

【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】令和5年4月3日(2023.4.3)

【国際公開番号】WO2020/198509

【公表番号】特表2022-528840(P2022-528840A)

【公表日】令和4年6月16日(2022.6.16)

【年通号数】公開公報(特許)2022-108

【出願番号】特願2021-557374(P2021-557374)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 0 7 H 21/02(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 17/00(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 P 1/18(2006.01)

A 6 1 P 1/00(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 47/34(2017.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

C 0 7 H 21/02

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 47/34

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年3月23日(2023.3.23)

40

【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】

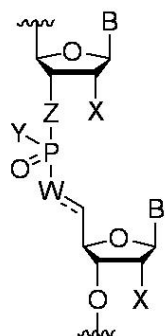
【特許請求の範囲】

【請求項1】

修飾オリゴヌクレオチドであって、標的に対する相補性、5'末端および3'末端を含むセンス鎖およびアンチセンス鎖および少なくとも1つの式I

50

## 【化 1】



(I)

10

〔式中、

各 B は、独立して塩基対形成部分であり；

W は O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；各 X は、独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；Y は、O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；Z は、O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；Y が O<sup>-</sup> または S<sup>-</sup> であるとき、X または W は O ではなく；

R は保護基であり；

--- は任意の二重結合であり；そして

所望により

各塩基対形成部分 B は、互いに独立して、アデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択され；

X の一方または両方が OH、OCH<sub>3</sub> および ハロ からなる群から選択され；

修飾オリゴヌクレオチドが 2'-フルオロ置換を含まず；

修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1-2；5-6；6-7；10-11；18-19；または 19-20 位に挿入され；および / または

保護基がジメトキシトリチル(DMT r)、スクシネート、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、メトキシエトキシメチルエーテル(MOM)、メトキシベンジルエーテル(PMB)、メチルチオメチル ether、ピバロイル(Piv)、テトラヒドロピラニル(THP)、テトラヒドロフラニル(THF)、トリチル(Trt)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS) および アセテート からなる群から選択される。〕

の修飾サブユニット間結合を含むものである、修飾オリゴヌクレオチド。

20

30

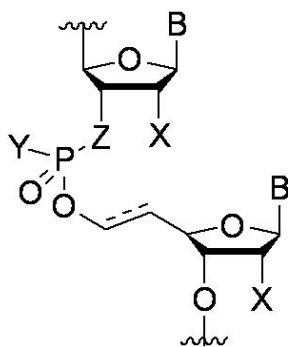
## 【請求項 2】

Z が O であり、かつ W が OCH<sub>2</sub> であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI

40

50

## 【化 2】



(VI)

10

〔式中、  
各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH および OR からなる群から選択され；

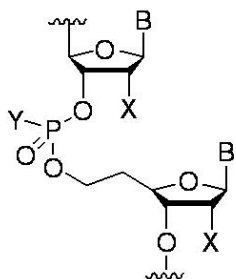
Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

20

の修飾サブユニット間結合であるかまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

## 【化 3】

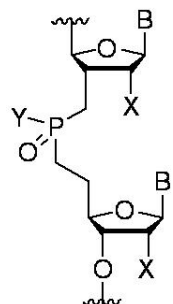


(VIa)

30

の修飾サブユニット間結合である、または Z が CH<sub>2</sub> であり、かつ W が CH であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 II

## 【化 4】



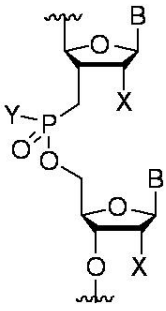
(II)

40

の修飾サブユニット間結合であるか、または Z が CH<sub>2</sub> であり、かつ W が O であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 III

50

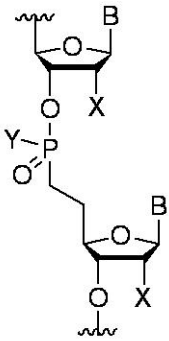
## 【化 5】



## (III)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H<sub>2</sub> であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 IV

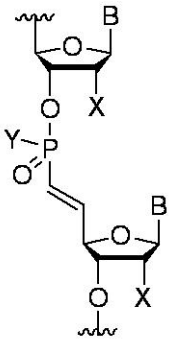
## 【化 6】



## (IV)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

## 【化 7】



## (V)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が C H<sub>2</sub> であり、かつ W が C H であり、そして所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

10

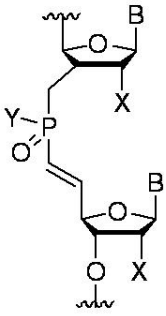
20

30

40

50

## 【化 8】



## (VII)

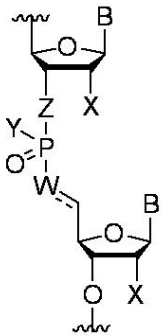
10

の修飾サブユニット間結合である、請求項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

## 【請求項 3】

修飾オリゴヌクレオチドが 5' 末端、3' 末端および標的に対する相補性を含む s i R N A に取り込まれ、ここで、s i R N A がセンス鎖およびアンチセンス鎖および少なくとも 1 つの式 I

## 【化 9】



## (I)

20

30

〔式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；

各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；

Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup> であるとき、X または W は O ではなく；

R が保護基であり；

--- が任意の二重結合であり；そして

所望により

各塩基対形成部分 B が、互いに独立して、アデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択され；

修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1 - 2；5 - 6；6 - 7；10 - 11；18 - 19；または 19 - 20 位に挿入される。〕

の修飾サブユニット間結合を含む、請求項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

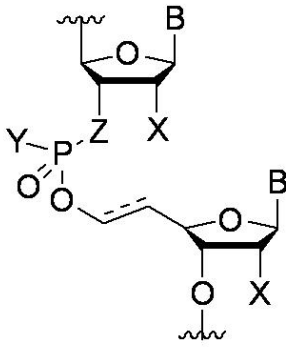
## 【請求項 4】

Z が O であり、かつ W が OCH<sub>2</sub> であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI

40

50

【化 1 0】



(VI)

10

〔式中、  
各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH および OR からなる群から選択され；

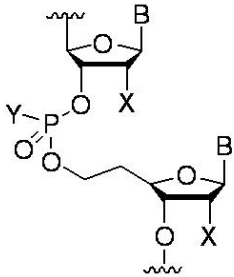
Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

20

の修飾サブユニット間結合であるかまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

【化 1 1】



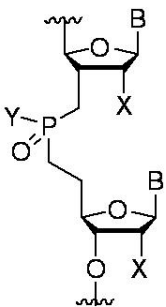
(VIa)

30

〔式中、  
Z が CH<sub>2</sub> であり、W が CH である。〕

のサブユニット間結合であり、所望により所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 II

【化 1 2】



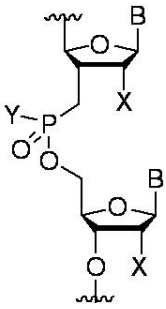
(II)

40

の修飾サブユニット間結合であるか、または Z が CH<sub>2</sub> であり、かつ W が O であるか、または式 I の修飾サブユニット間結合が式 III

50

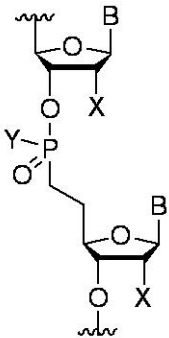
## 【化 1 3】



## (III)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H<sub>2</sub> であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 IV

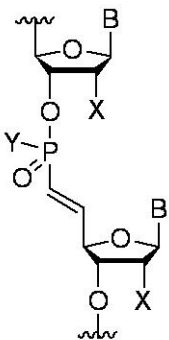
## 【化 1 4】



## (IV)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

## 【化 1 5】



## (V)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が C H<sub>2</sub> であり、かつ W が C H であり、そして所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

10

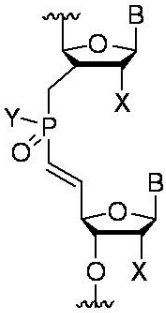
20

30

40

50

## 【化 1 6】



## (VII)

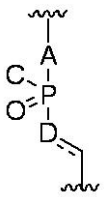
10

の修飾サブユニット間結合である、請求項 3 の修飾オリゴヌクレオチド。

## 【請求項 5】

修飾オリゴヌクレオチドが *siRNA* に取り込まれ、該修飾 *siRNA* が 5' 末端、3' 末端を有し、標的に相補性であり、そしてセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここで、*siRNA* が、式 VIII

## 【化 1 7】



## (VIII)

20

[ 式中、

D が O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；

C が O<sup>-</sup>、OH、OR<sup>1</sup>、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；

A が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R<sup>1</sup> が保護基であり；

--- が任意の二重結合である。]

であり、サブユニット間結合は、2 個の所望により修飾されているヌクレオチドで架橋されており；そして

C が O<sup>-</sup> であるとき、A または D は O ではなく、

所望により

各塩基対形成部分 B は、各場合独立して、アデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択され；

修飾オリゴヌクレオチドが 2' - フルオロ置換を含まず；

修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1 - 2 ; 5 - 6 ; 6 - 7 ; 10 - 11 ; 18 - 19 ; または 19 - 20 位に挿入され；および / または

保護基がジメトキシトリチル (DMTr)、スクシネート、tert - ブチルジメチルシリル (TBDMS)、ベンゾイル (Bz)、ベンジル (Bn)、メトキシエトキシメチルエーテル (MOM)、メトキシベンジルエーテル (PMB)、メチルチオメチル ether、ピバロイル (Piv)、テトラヒドロピラニル (THP)、テトラヒドロフラニル (THF)、トリチル (Trt)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、tert - ブチルジフェニルシリル (TBDPS) およびアセテートからなる群から選択される。]

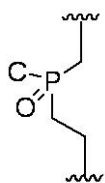
の少なくとも 1 つの修飾サブユニット間結合を含み、該サブユニット間結合が 2 つの所望により修飾されているヌクレオチドを架橋する、請求項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

## 【請求項 6】

50

A が O であり、かつ D が  $\text{CH}_2$  であり、そして所望により式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 IX :

【化 18】

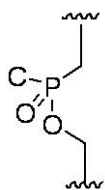


(IX)

10

の修飾サブユニット間結合であるかまたは A が  $\text{CH}_2$  であり、かつ D が O であり、所望により式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 X

【化 19】

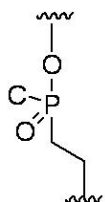


(X)

20

の修飾サブユニット間結合であるかまたは A が O であり、かつ D が  $\text{CH}_2$  であり、所望により式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XI

【化 20】

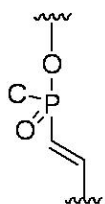


(XI)

30

の修飾サブユニット間結合であるかまたは A が O であり、かつ D が CH であり、所望により式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XII

【化 21】



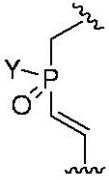
(XII)

40

の修飾サブユニット間結合であるかまたは A が  $\text{CH}_2$  であり、かつ D が CH であり、そして所望により式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XIV

50

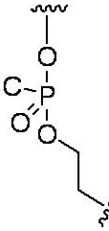
【化 2 2】



(XIV)

の修飾サブユニット間結合であるかまたは A が O であり、かつ D が  $\text{OCH}_2$  であり、所望 10  
により式 VII の修飾サブユニット間結合が式 XIII

【化 2 3】



(XIII)

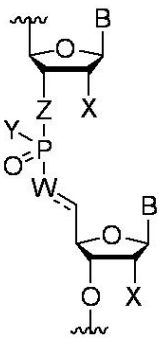
の修飾サブユニット間結合である、請求項 5 の修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 7】

2 以上のオリゴヌクレオチドを含む分岐化合物であって、

- (a) オリゴヌクレオチドが互いにリンカー、スペーサーおよび分岐点からなる群から選択される 1 以上の部分により接続され、そして  
(b) 少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの式 (I)

【化 2 4】



(I)

〔式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が O、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{OCH}$ 、 $\text{CH}_2$  および  $\text{CH}$  からなる群から選択され；

各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシからなる群から選択され；

Y が  $\text{O}^-$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}$ 、 $\text{NH}^-$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{S}^-$  および  $\text{SH}$  からなる群から選択され；

Z が O および  $\text{CH}_2$  からなる群から選択され；

Y が  $\text{O}^-$  または  $\text{S}^-$  であるとき、Z または W は O ではなく；

R が保護基であり；そして

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合である分岐化合物であり、

30

40

50

所望により分岐化合物は 2 個、4 個、6 個または 8 個のオリゴヌクレオチドを含み；

R はジメトキシトリチル(DMT r)、スクシネート、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、メトキシエトキシメチルエーテル(MOM)、メトキシベンジルエーテル(PMB)、メチルチオメチル ether、ピバロイル(Piv)、テトラヒドロピラニル(THP)、テトラヒドロフラニル(THF)、トリチル(Trt)、トリイソプロピルシリル(TIPs)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)およびアセテートからなる群から選択される保護基であり；

各塩基対形成部分 B は、互いに独立して、アデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択され；

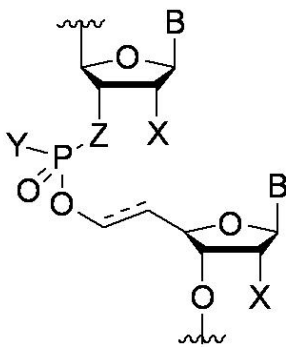
修飾オリゴヌクレオチドは修飾 siRNA に取り込まれ、該修飾 siRNA は、5' 末端、3' 末端を有し、標的に相補性であり、siRNA はセンス鎖およびアンチセンス鎖および少なくとも 1 個の式(I)の修飾サブユニット間結合を含み；

各オリゴヌクレオチドは二本鎖であり、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここで、センス鎖およびアンチセンス鎖が各 5' 末端および 3' 末端を有し；各二本鎖オリゴヌクレオチドが独立してセンス鎖またはアンチセンス鎖の 3' 末端または 5' 末端でリンカー、スパーサーまたは分岐点に接続され；各アンチセンス鎖が独立して少なくとも 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 連続ヌクレオチドを含み、標的に相補性を有し；各リンカーが独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され；および/またはリンカーのあらゆる炭素または酸素原子が所望により窒素原子で置き換えられる、ヒドロキシル置換基を有するまたはオキソ置換基を有する、分岐化合物。

【請求項 8】

Z が O であり、かつ W が OCH<sub>2</sub> であり、そして所望により式(I)の修飾サブユニット間結合が式 VI

【化 25】



(VI)

〔式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH および OR からなる群から選択され；

Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合であるかまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

10

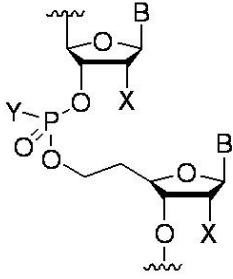
20

30

40

50

【化 2 6】

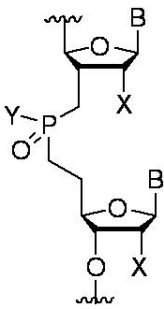


(VIa)

10

の修飾サブユニット間結合である、またはZがCH<sub>2</sub>であり、かつWがCHであり、所望により式Iの修飾サブユニット間結合が式II

【化 2 7】

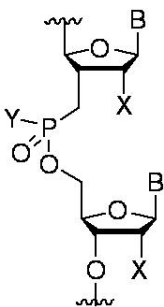


(II)

20

の修飾サブユニット間結合であるか、またはZがCH<sub>2</sub>であり、かつWがOであり、所望により式Iの修飾サブユニット間結合が式III

【化 2 8】



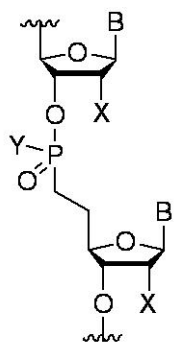
(III)

30

の修飾サブユニット間結合であるかまたはZがOであり、かつWがCH<sub>2</sub>であり、所望により式Iの修飾サブユニット間結合が式IV

40

【化 2 9】

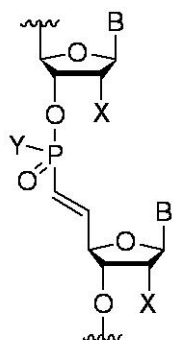


(IV)

10

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

【化 3 0】

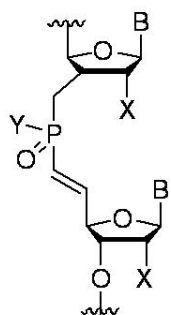


(V)

20

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が C H<sub>2</sub> であり、かつ W が C H であり、そして所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

【化 3 1】



(VII)

30

40

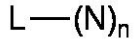
の修飾サブユニット間結合である、請求項 7 の分岐化合物。

【請求項 9】

式(1)

50

## 【化 3 2】



(1)

の化合物であって、

ここで、L がエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択され；

式(1)が所望により1以上の分岐点Bpおよび1以上のスペーサーSをさらに含み、ここで、

Bp が各場合独立して多価有機種またはその誘導体であり；

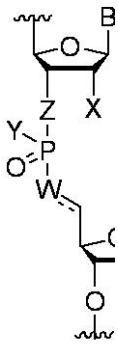
S が各場合独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され；

N がセンス鎖およびアンチセンス鎖を含むRNA二重鎖であり、ここで、センス鎖およびアンチセンス鎖が各々独立して1以上の化学修飾を含み；そして

n が2、3、4、5、6、7または8であり、ここで、

少なくとも1つのNが式(I)

## 【化 3 3】



(I)

[ 式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；

各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；

Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup> または S<sup>-</sup> であるとき、Z または W は O ではなく；

R が保護基であり；そして

--- が任意の二重結合であり、所望により

塩基対形成部分 B がアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される。]

の修飾サブユニット間結合を含み、式(1)の化合物が式(1-1)~(1-9)から選択される構造を有し；

10

20

30

40

50

【表 1】

$N-L-N$	$N-S-L-S-N$	$\begin{array}{c} N \\   \\ L \\   \\ N-L-Bp-L-N \end{array}$
(1-1)	(1-2)	(1-3)
$\begin{array}{c} N \\   \\ L \\   \\ N-L-Bp-L-N \\   \\ L \\   \\ N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \quad N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N-S-Bp-L-Bp-S-N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \\   \\ S \\   \\ N-S \cdot Bp-L-Bp-S-N \\   \\ S \\   \\ N \end{array}$
(1-4)	(1-5)	(1-6)
$\begin{array}{c} N \quad N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N-S-Bp-L-Bp-S-N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N \quad N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \\   \\ S \\   \\ N-S-Bp-L-Bp \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N \quad S \\   \\ N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \quad N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N-S-Bp \cdot S \cdot Bp-L-Bp \cdot S \cdot Bp-S-N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N \quad N \end{array}$
(1-7)	(1-8)	(1-9)

10

20

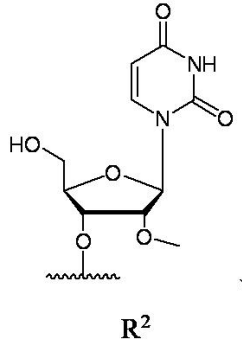
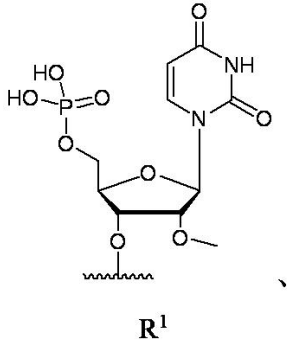
アンチセンス鎖が、

30

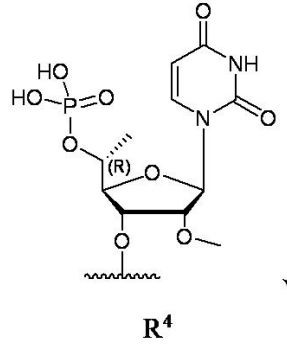
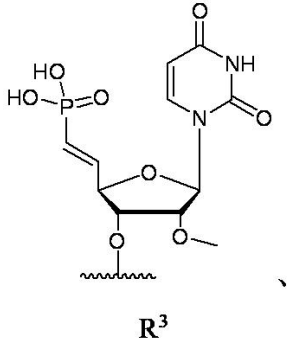
40

50

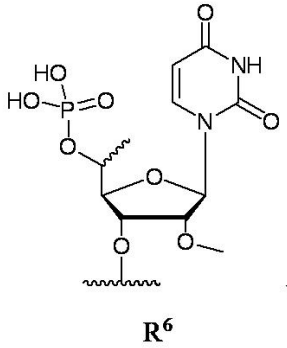
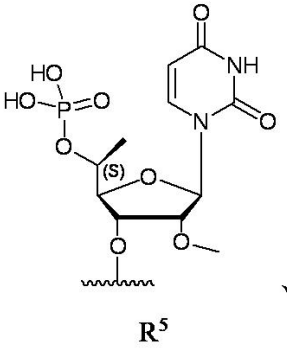
【化 3 4】



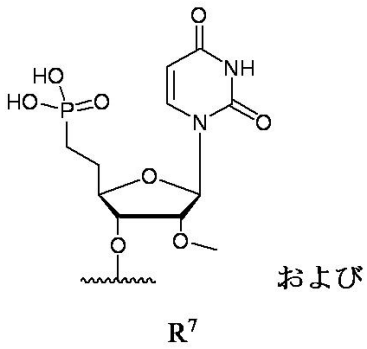
10



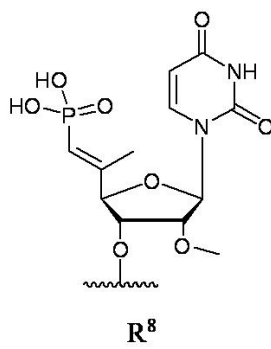
20



30



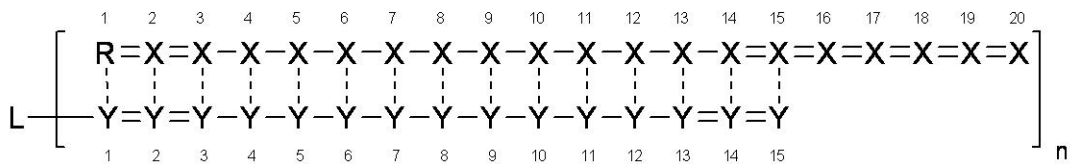
および



40

から選択される 5'末端基 R を含み、化合物が式 (2)

【化 3 5】



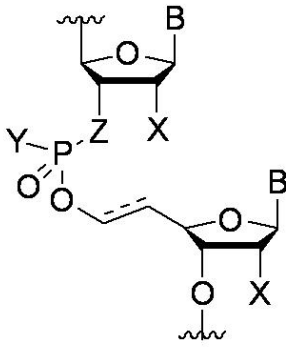
(2)

50





## 【化 4 1】



(VI)

10

〔式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH および OR からなる群から選択され；

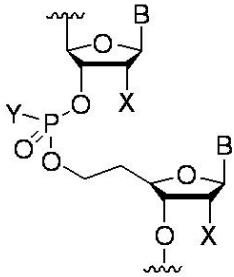
Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合であるかまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

20

## 【化 4 2】

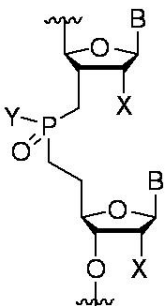


(VIa)

30

の修飾サブユニット間結合である、または Z が CH<sub>2</sub> であり、かつ W が CH であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 II

## 【化 4 3】



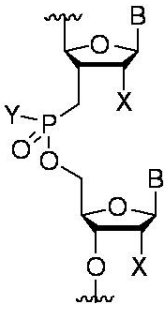
(II)

40

の修飾サブユニット間結合であるか、または Z が CH<sub>2</sub> であり、かつ W が O であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 III

50

【化 4 4】

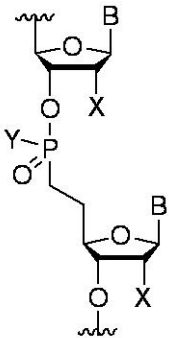


(III)

10

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H<sub>2</sub> であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 IV

【化 4 5】



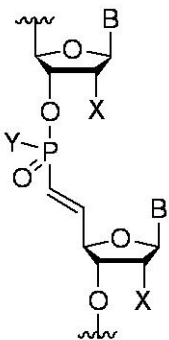
(IV)

20

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

30

【化 4 6】



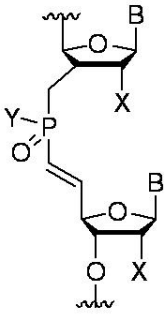
(V)

40

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が C H<sub>2</sub> であり、かつ W が C H であり、そして所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

50

【化 4 7】



(VII)

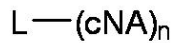
10

の修飾サブユニット間結合である、請求項 9 の分岐化合物。

【請求項 1 1】

式 (6)

【化 4 8】



(6)

20

の構造を有する治療核酸のための送達系であって、  
ここで、

L がエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択され、ここで、式 (6) が所望により 1 以上の分岐点 B p および 1 以上のスペーサーをさらに含み、ここで、

B p が各場合独立して多価有機種またはその誘導体であり；そして

S が各場合独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択され；

30

各 c N A が独立して、1 以上の化学修飾を含む担体核酸であり；そして

n は 2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

ここで、少なくとも 1 つの c N A の少なくとも 1 つの化学修飾は、式 (I)

【化 4 9】



(I)

40

〔式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；

50

各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1-6</sub> アルコキシからなる群から選択され；  
 Y が O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；  
 Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；  
 Y が O<sup>-</sup> または S<sup>-</sup> であるとき、Z または W は O ではなく；  
 R が保護基であり；そして

--- が任意の二重結合であり；そして

所望により

塩基対形成部分がアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される。]

のサブユニット間結合を含み；式(6)が式(6-1)~(6-9)からなる群から選択される構造を有し；

【表 2】

ANc—L—cNA	ANc—S—L—S—cNA	$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{ANc—L—Bp—L—cNA} \end{array}$
(6-1)	(6-2)	(6-3)
$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{ANc—L—Bp—L—cNA} \\   \\ \text{cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{cNA} \quad \text{cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \\ \text{cNA} \end{array}$
(6-4)	(6-5)	(6-6)
$\begin{array}{c} \text{cNA} \quad \text{cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \quad   \\ \text{cNA} \quad \text{cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{cNA} \quad \text{cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{ANc} \quad \text{cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{ANc—S—Bp—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{cNA} \quad \text{cNA} \end{array}$
(6-7)	(6-8)	(6-9)

各 cNA が独立して少なくとも 15 連続ヌクレオチドを含み；

各 cNA が独立して化学修飾されたヌクレオチドからなり；

送達系が n 個の治療核酸 (NA) をさらに含み、ここで、各 NA が少なくとも 1 つの cNA にハイブリダイズし；

各 NA が独立して少なくとも 16 連続ヌクレオチドを含み；

各 NA が独立して、16 ~ 20 連続ヌクレオチドを含み；

各 NA が少なくとも 2 個のヌクレオチドの不对オーバーハングを含み；オーバーハングのヌクレオチドがホスホロチオエート結合を介して接続され；

各 NA が独立して、DNA、siRNA、antagomiR、miRNA ギャップマー、ミクスマーまたはガイド RNA からなる群から選択され；

各 NA が同一であるかまたは同一ではなく；

請求項 1 ~ 3 の何れかの構造を有し；

10

20

30

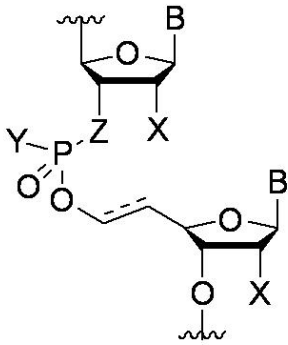
40

50

送達の標的が脳、肝臓、皮膚、腎臓、脾臓、膵臓、結腸、脂肪、肺、筋肉および胸腺からなる群から選択され；

ZがOであり、かつWがOCH<sub>2</sub>であり、所望により式Iの修飾サブユニット間結合が式VI

【化50】



(VI)

10

〔式中、各Xが独立して、フルオロ、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-6アルコキシからなる群から選択され；

20

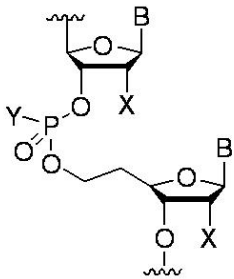
YがO<sup>-</sup>、OHおよびORからなる群から選択され；

ZがOおよびCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；そして

---が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合であるかまたは式Iの修飾サブユニット間結合が式VIa

【化51】

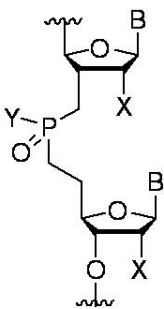


(VIa)

30

の修飾サブユニット間結合であるか、またはZがCH<sub>2</sub>であり、かつWがCHであり、所望により式Iの修飾サブユニット間結合が式II

【化52】



(II)

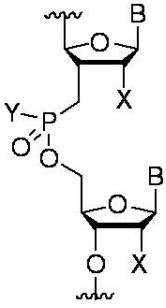
40

の修飾サブユニット間結合であるか、またはZがCH<sub>2</sub>であり、かつWがOであり、呂蒙

50

により式 I の修飾サブユニット間結合が式 III

【化 5 3】

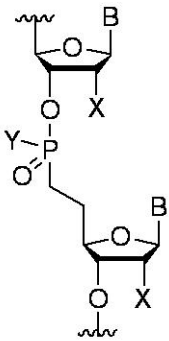


(III)

10

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H<sub>2</sub> であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 IV

【化 5 4】



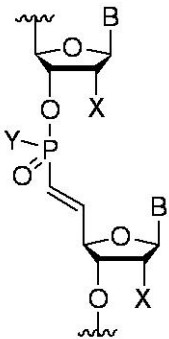
(IV)

20

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が O であり、かつ W が C H であり、所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

30

【化 5 5】



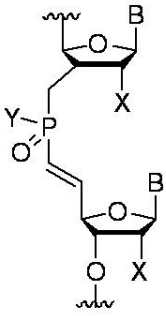
(V)

40

の修飾サブユニット間結合であるかまたは Z が C H<sub>2</sub> であり、かつ W が C H であり、そして所望により式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

50

【化 5 6】



(VII)

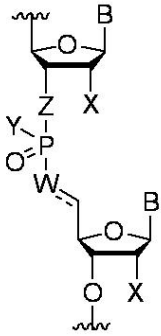
10

の修飾サブユニット間結合である、送達系。

【請求項 1 2】

標的 mRNA に相補性を有するアンチセンス鎖およびアンチセンス鎖に相補性を有するセンス鎖を含む二本鎖、化学修飾オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが式 I

【化 5 7】



(I)

20

30

〔式中、

各 B は、独立して塩基対形成部分であり；

W は - O - CH<sub>2</sub> - および - O - CH = からなる群から選択され；

各 X は、独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

Y は、O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；

Z は、- O - および - CH<sub>2</sub> - からなる群から選択され；

R は保護基であり；そして

--- は任意の二重結合である。〕

により表される修飾サブユニット間結合を含み；

40

所望により

各 B は、互いに独立して、塩基対形成部分であり；

W は - O - CH<sub>2</sub> - および - O - CH = からなる群から選択され；

各 X は、独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

Y は、O<sup>-</sup>、OH、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；

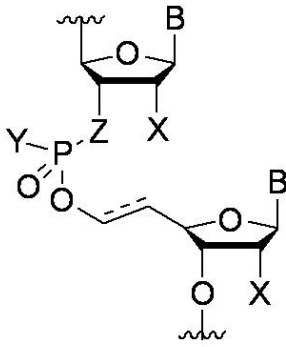
Z は、- O - であり；そして

--- は任意の二重結合であり；

修飾サブユニット間結合は式 VI

50

## 【化 5 8】



(VI)

10

〔式中、

各 B が独立して、塩基対形成部分であり；

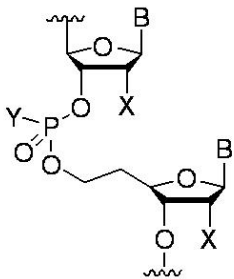
各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；Y が O<sup>-</sup>、OH、OR、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；Z が -O- および -CH<sub>2</sub>- からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

20

により表されるかまたは修飾サブユニット間結合が式 VI a

## 【化 5 9】



(VIa)

30

〔式中、

各 B が独立して、塩基対形成部分であり；

各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；Y が O<sup>-</sup>、OH、OR、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；そしてZ が -O- および -CH<sub>2</sub>- からなる群から選択される。〕

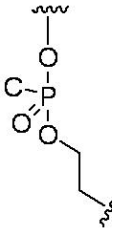
により表され、

40

X の 1 個がフルオロであり、X の他方が C<sub>1</sub>-6 アルコキシであるか；または修飾サブユニット間結合が式 XIII

50

【化 6 0】



(XIII)

10

〔式中、

C が  $O^-$ 、 $OH$ 、 $OR$ 、 $NH^-$ 、 $NH_2$ 、 $S^-$  および  $SH$  からなる群から選択される。〕  
により表され、

アンチセンス鎖およびセンス鎖の各々が、独立して 10 ~ 50 ヌクレオチド長、15 ~ 25 ヌクレオチド長、20 ~ 21 ヌクレオチド長、15 もしくは 16 ヌクレオチド長、21 ヌクレオチド長または 16 ヌクレオチド長であり；そして  
修飾ヌクレオチドが siRNA に組み込まれている、修飾オリゴヌクレオチド。

【請求項 13】

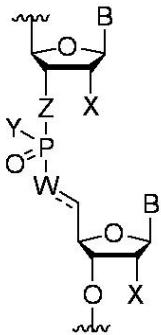
2 以上のオリゴヌクレオチドを含む分岐化合物であって、

(a) オリゴヌクレオチドが互いにリンカー、スペーサーおよび分岐点からなる群から選択される 1 以上の部分により接続され、そして

20

(b) 少なくとも 1 つのオリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの式 (I)

【化 6 1】



(I)

30

〔式中、

各 B は、独立して塩基対形成部分であり；

W は  $-O-CH_2-$  および  $-O-CH=$  からなる群から選択され；

各 X は、独立して、ハロ、ヒドロキシおよび  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群から選択され；

40

Y は、 $O^-$ 、 $OH$ 、 $OR$ 、 $NH^-$ 、 $NH_2$ 、 $S^-$  および  $SH$  からなる群から選択され；

Z は、 $-O-$  および  $-CH_2-$  からなる群から選択され；

R は保護基であり；そして

--- は任意の二重結合である。〕

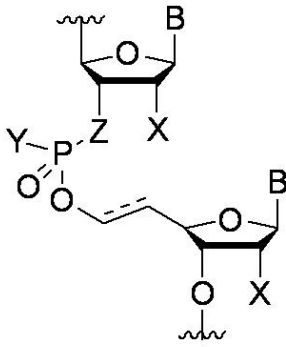
により表され；

所望により

修飾サブユニット間結合は式 VI

50

## 【化 6 2】



(VI)

10

〔式中、

各 B が独立して、塩基対形成部分であり；

各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；Y が O<sup>-</sup>、OH、OR、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；Z が -O- および -CH<sub>2</sub>- からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

20

により表され、

分岐化合物はリンカーにより互いに結合される 2 個のオリゴヌクレオチドを含み、

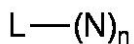
各オリゴヌクレオチドは標的 mRNA に相補的なアンチセンス鎖およびアンチセンス鎖に相補的なセンス鎖を含み、アンチセンス鎖およびセンス鎖の各々が、独立して 10 ~ 50 ヌクレオチド長、15 ~ 25 ヌクレオチド長、20 ~ 21 ヌクレオチド長、15 もしくは 16 ヌクレオチド長、21 ヌクレオチド長または 16 ヌクレオチド長であり；そして修飾ヌクレオチドが siRNA に組み込まれている、分岐化合物。

## 【請求項 14】

式(1)

30

## 【化 6 3】



(1)

の化合物であって、

ここで、L がエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択され、ここで、式(1)が所望により 1 以上の分岐点 B

40

p および 1 以上のスペーサー S をさらに含み、ここで、

B p が各場合独立して多価有機種またはその誘導体であり；

S が各場合独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され；

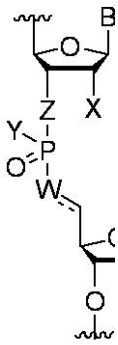
N がセンス鎖およびアンチセンス鎖を含む RNA 二重鎖であり、ここで、センス鎖およびアンチセンス鎖が各々独立して 1 以上の化学修飾を含み；そして

n が 2、3、4、5、6、7 または 8 であり、ここで、

少なくとも 1 つの N が式(I)

50

## 【化 6 4】



10

## (I)

〔式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が - O - C H <sub>2</sub> - および - O - C H = からなる群から選択され；各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C <sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；Y が O <sup>-</sup>、O H、O R、N H <sup>-</sup>、N H <sub>2</sub>、S <sup>-</sup> および S H からなる群から選択され；Z が - O - および - C H <sub>2</sub> - からなる群から選択され；

R が保護基であり；そして

20

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合を含む、化合物。

## 【請求項 15】

治療に使用するための請求項 1 または 1 2 に記載のオリゴヌクレオチド、請求項 7、9、13 または 1 4 に記載の化合物または請求項 1 1 に記載の送達系であり、所望により、ここで、

対象がヒトであり、そして

中枢神経系に、所望により髄腔内、脳室内または線条体内注射により、投与されるものである、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、化合物または送達系。

30

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0683

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0683】

均等物

本発明は、その精神または必須特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具現化され得る。それ故に前記実施態様は、全ての本発明の限定ではなく、全ての点で説明用であると解釈されるべきである。故に、本発明の範囲は、上の記載ではなく、添付する特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の均等物の意味および範囲内の全ての変化は、それ故にここに包含されることが意図される。

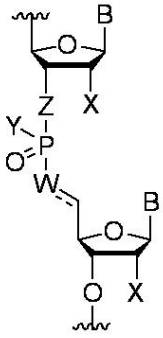
40

さらに、本発明は次の態様を包含する。

1. 修飾オリゴヌクレオチドであって、該オリゴヌクレオチドは 5' 末端および 3' 末端を有し、標的に相補的であり、ここで、オリゴヌクレオチドはセンス鎖およびアンチセンス鎖および少なくとも 1 つの式 I

50

## 【化 9 6】



(I)

10

〔式中、

各 B は、独立して塩基対形成部分であり；

W は O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；各 X は、独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；Y は、O<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および SH からなる群から選択され；Z は、O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R は保護基であり；そして

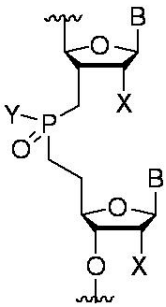
--- は任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合を含むものである、修飾オリゴヌクレオチド。

2. Y が O<sup>-</sup> であるとき、Z または W が O ではない、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。3. Z が CH<sub>2</sub> であり、W が CH<sub>2</sub> である、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

4. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 II

## 【化 9 7】



(II)

の修飾サブユニット間結合である、項 3 の修飾オリゴヌクレオチド。

5. Z が CH<sub>2</sub> であり、W が O である、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

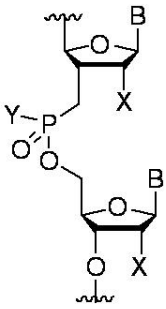
6. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 III

30

40

50

【化 9 8】



(III)

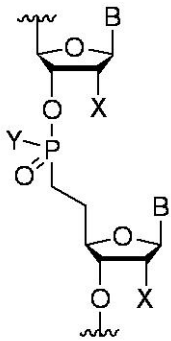
10

の修飾サブユニット間結合である、項 5 の修飾オリゴヌクレオチド。

7. Z が O であり、W が  $CH_2$  である、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

8. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 IV

【化 9 9】



(IV)

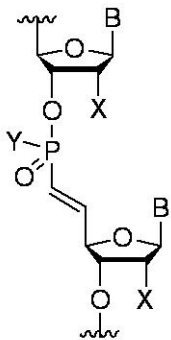
20

の修飾サブユニット間結合である、項 7 の修飾オリゴヌクレオチド。

9. Z が O であり、W が CH である、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

10. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

【化 100】



(V)

40

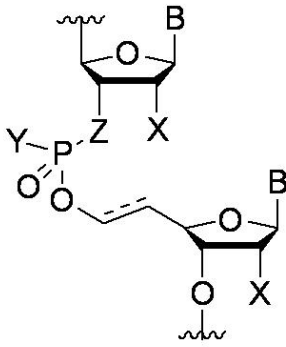
の修飾サブユニット間結合である、項 9 の修飾オリゴヌクレオチド。

11. Z が O であり、W が  $OCH_2$  である、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

12. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI

50

## 【化 1 0 1】



(VI)

10

〔式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、OH および OR からなる群から選択され；

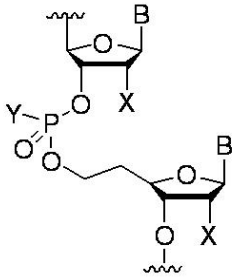
Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合であるまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

20

## 【化 1 0 2】



(VIa)

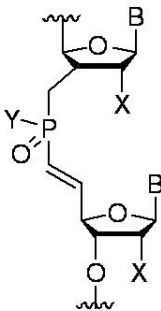
30

の修飾サブユニット間結合である、項 1 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

1 3. Z が CH<sub>2</sub> であり、W が CH である、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

1 4. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

## 【化 1 0 3】



(VII)

40

の修飾サブユニット間結合である、項 1 3 の修飾オリゴヌクレオチド。

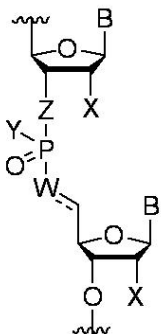
1 5. 各塩基対形成部分 B が、独立して、アデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

1 6. B の一方または両方がアデニンである、項 1 5 の修飾オリゴヌクレオチド。

50

17. Bの一方または両方がグアニンである、項15の修飾オリゴヌクレオチド。  
 18. Bの一方または両方がシトシンである、項15の修飾オリゴヌクレオチド。  
 19. Bの一方または両方がウラシルである、項15の修飾オリゴヌクレオチド。  
 20. WがOである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 21. WがCH<sub>2</sub>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 22. WがCHである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 23. Xの一方または両方がOHである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 24. Xの一方または両方がOCH<sub>3</sub>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 25. Xの一方または両方がハロゲンである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 26. 修飾オリゴヌクレオチドが2'-フルオロ置換基を含まない、項1の修飾オリゴヌクレオチド。 10  
 27. YがO<sup>-</sup>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 28. YがOHである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 29. YがORである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 30. YがNH<sup>-</sup>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 31. YがNH<sub>2</sub>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 32. YがS<sup>-</sup>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 33. YがSHである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 34. ZがOである、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 35. ZがCH<sub>2</sub>である、項1の修飾オリゴヌクレオチド。 20  
 36. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の1-2位に挿入される、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 37. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の6-7位に挿入される、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 38. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の10-11位に挿入される、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 39. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の19-20位に挿入される、項1の修飾オリゴヌクレオチド。  
 40. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の5-6位および18-19位に挿入される、項1の修飾オリゴヌクレオチド。 30  
 41. 修飾オリゴヌクレオチドがsiRNAに取り込まれ、該修飾siRNAが5'末端、3'末端を有し、標的と相補性であり、ここで、siRNAがセンス鎖およびアンチセンス鎖および少なくとも1つの式I

【化104】



(I)

〔式中、

各Bが独立して塩基対形成部分であり；

WがO、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub>およびCHからなる群から選択され；

各Xが独立して、ハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群から選択され；

50

YがO<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup>およびSHからなる群から選択され；  
 ZがOおよびCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；  
 ---が任意の二重結合である。]

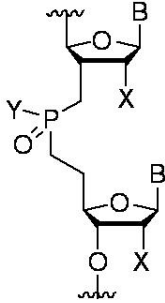
の修飾サブユニット間結合を含む、項1の修飾オリゴヌクレオチド。

42. YがO<sup>-</sup>であるとき、ZまたはWがOではない、項41の修飾siRNA。

43. ZがCH<sub>2</sub>であり、WがCH<sub>2</sub>である、項41の修飾siRNA。

44. 式Iの修飾サブユニット間結合が式II

【化105】



(II)

10

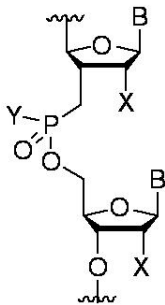
の修飾サブユニット間結合である、項43の修飾siRNA。

20

45. ZがCH<sub>2</sub>であり、WがOである、項41の修飾siRNA。

46. 式Iの修飾サブユニット間結合が式III

【化106】



(III)

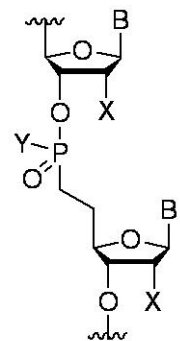
30

の修飾サブユニット間結合である、項45の修飾siRNA。

47. ZがOであり、WがCH<sub>2</sub>である、項41の修飾siRNA。

48. 式Iの修飾サブユニット間結合が式IV

【化107】



(IV)

40

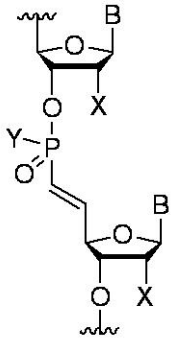
50

の修飾サブユニット間結合である、項 47 の修飾 s i R N A。

49. Z が O であり、W が C H である、項 41 の修飾 s i R N A。

50. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

【化 108】



10

(V)

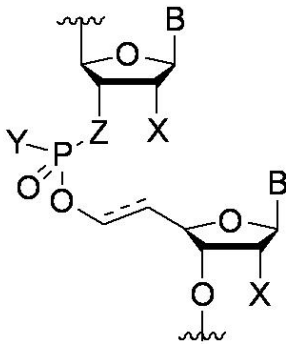
の修飾サブユニット間結合である、項 49 の修飾 s i R N A。

51. Z が O であり、W が O C H<sub>2</sub> である、項 41 の修飾 s i R N A。

52. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI

20

【化 109】



30

(VI)

〔式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O -、OH および OR からなる群から選択され；

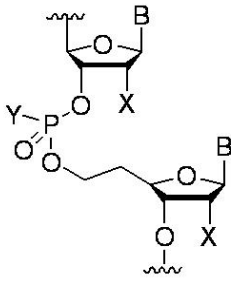
Z が O および C H<sub>2</sub> からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合であるまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

40

【化 1 1 0】



(VIa)

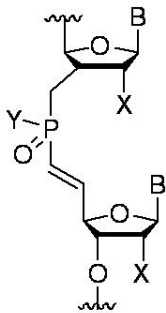
10

の修飾サブユニット間結合である、項 5 1 の修飾 *s i R N A*。

5 3. Z が  $C H_2$  であり、W が  $C H$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

5 4. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

【化 1 1 1】



(VII)

20

の修飾サブユニット間結合である、項 5 3 の修飾 *s i R N A*。

5 5. 塩基対形成部分 B がアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

5 6. B の一方または両方がアデニンである、項 5 5 の修飾 *s i R N A*。

30

5 7. B の一方または両方がグアニンである、項 5 5 の修飾 *s i R N A*。

5 8. B の一方または両方がシトシンである、項 5 5 の修飾 *s i R N A*。

5 9. B の一方または両方がウラシルである、項 5 5 の修飾 *s i R N A*。

6 0. W が O である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 1. W が  $C H_2$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 2. W が  $C H$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 3. X の一方または両方が  $O H$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 4. X の一方または両方が  $O C H_3$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 5. X の一方または両方がハロゲンである、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 6. 修飾 *s i R N A* が 2' - フルオロ置換基を含まない、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

40

6 7. Y が  $O^-$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 8. Y が  $O H$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

6 9. Y が  $O R$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 0. Y が  $N H^-$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 1. Y が  $N H_2$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 2. Y が  $S^-$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 3. Y が  $S H$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 4. Z が O である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 5. Z が  $C H_2$  である、項 4 1 の修飾 *s i R N A*。

7 6. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1 - 2 位に挿入される、項 4 1 の修飾

50

s i R N A。

77. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の6 - 7位に挿入される、項41の修飾 s i R N A。

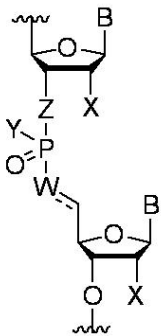
78. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の10 - 11位に挿入される、項41の修飾 s i R N A。

79. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の19 - 20位に挿入される、項41の修飾 s i R N A。

80. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の5 - 6位および18 - 19位に挿入される、項41の修飾 s i R N A。

81. 修飾オリゴヌクレオチドが s i R N A に取り込まれ、該修飾 s i R N A が5'末端、3'末端を有し、標的と相補性であり、ここで、s i R N A がセンス鎖およびアンチセンス鎖および少なくとも1つの式I

【化112】



**(I)**

〔式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が O、O C H<sub>2</sub>、O C H、C H<sub>2</sub> および C H からなる群から選択され；

各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O<sup>-</sup>、O H、O R、N H<sup>-</sup>、N H<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および S H からなる群から選択され；

Z が O および C H<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R がジメトキシトリチル(D M T r)、スクシネート、t e r t - ブチルジメチルシリル(T B D M S)、ベンゾイル(B z)、ベンジル(B n)、メトキシエトキシメチルエーテル(M O M)、メトキシベンジルエーテル(P M B)、メチルチオメチルエーテル、ピバロイル(P i v)、テトラヒドロピラニル(T H P)、テトラヒドロフラニル(T H F)、トリチル(T r t)、トリイソプロピルシリル(T I P S)、t e r t - ブチルジフェニルシリル(T B D P S) およびアセテートからなる群から選択される保護基であり；そして

--- が任意の二重結合である。〕

の修飾サブユニット間結合を含む、項1の修飾オリゴヌクレオチド。

82. Y が O<sup>-</sup> であるとき、Z または W が O ではない、項81の修飾 s i R N A。

83. Z が C H<sub>2</sub> であり、W が C H<sub>2</sub> である、項81の修飾 s i R N A。

84. 式Iの修飾サブユニット間結合が式II

10

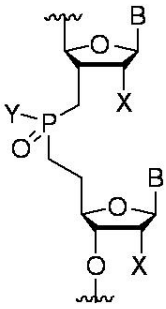
20

30

40

50

## 【化 1 1 3】



## (II)

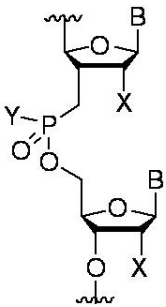
10

の修飾サブユニット間結合である、項 8 3 の修飾 s i R N A。

8 5 . Z が C H<sub>2</sub> であり、W が O である、項 8 1 の修飾 s i R N A。

8 6 . 式 I の修飾サブユニット間結合が

## 【化 1 1 4】



## (III)

20

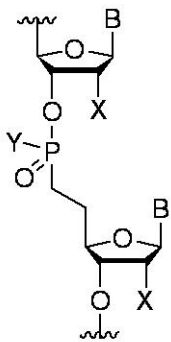
の修飾サブユニット間結合である、項 8 5 の修飾 s i R N A。

8 7 . Z が O であり、W が C H<sub>2</sub> である、項 8 1 の修飾 s i R N A。

8 8 . 式 I の修飾サブユニット間結合が式 IV

30

## 【化 1 1 5】



## (IV)

40

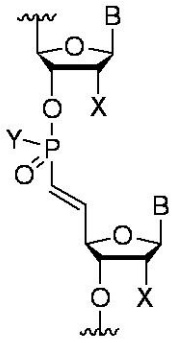
の修飾サブユニット間結合である、項 8 7 の修飾 s i R N A。

8 9 . Z が O であり、W が C H である、項 8 1 の修飾 s i R N A。

9 0 . 式 I の修飾サブユニット間結合が式 V

50

## 【化 1 1 6】



(V)

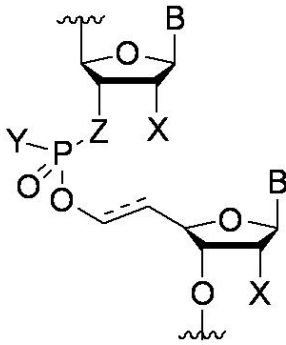
10

の修飾サブユニット間結合である、項 8 9 の修飾 *s i R N A*。

9 1. Z が O であり、W が  $O C H_2$  である、項 8 2 の修飾 *s i R N A*。

9 2. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI

## 【化 1 1 7】



(VI)

20

30

[ 式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび  $C_{1-6}$  アルコキシからなる群から選択され；

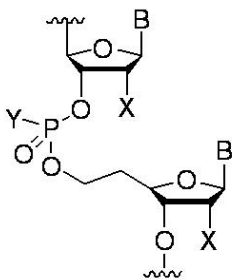
Y が  $O-$ 、 $O H$  および  $O R$  からなる群から選択され；

Z が O および  $C H_2$  からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。]

の修飾サブユニット間結合であるまたは式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI a

## 【化 1 1 8】



(VIa)

40

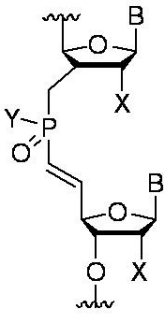
の修飾サブユニット間結合である、項 9 1 の修飾 *s i R N A*。

9 3. Z が  $C H_2$  であり、W が  $C H$  である、項 8 1 の修飾 *s i R N A*。

50

## 9 4 . 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VII

【化 1 1 9】



(VII)

の修飾サブユニット間結合である、項 9 3 の修飾 s i R N A 。

9 5 . 各塩基対形成部分 B が、独立して、アデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

9 6 . B の一方または両方がアデニンである、項 9 5 の修飾 s i R N A 。

9 7 . B の一方または両方がグアニンである、項 9 5 の修飾 s i R N A 。

9 8 . B の一方または両方がシトシンである、項 9 5 の修飾 s i R N A 。

9 9 . B の一方または両方がウラシルである、項 9 5 の修飾 s i R N A 。

1 0 0 . W が O である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 1 . W が C H <sub>2</sub> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 2 . W が C H である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 3 . X の一方または両方が O H である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 4 . X の一方または両方が O C H <sub>3</sub> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 5 . X の一方または両方がハロゲンである、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 6 . 修飾 s i R N A が 2 ' - フルオロ置換基を含まない、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 7 . Y が O <sup>-</sup> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 8 . Y が O H である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 0 9 . Y が O R である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 0 . Y が N H <sup>-</sup> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 1 . Y が N H <sub>2</sub> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 2 . Y が S <sup>-</sup> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 3 . Y が S H である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 4 . Z が O である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 5 . Z が C H <sub>2</sub> である、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 6 . R が D M T r、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 7 . R がスクシネート、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 8 . R が T B D P S、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 1 9 . R がアセテートである、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 2 0 . 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1 - 2 位に挿入される、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 2 1 . 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 6 - 7 位に挿入される、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 2 2 . 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1 0 - 1 1 位に挿入される、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 2 3 . 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 1 9 - 2 0 位に挿入される、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

1 2 4 . 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の 5 - 6 位および 1 8 - 1 9 位に挿入される、項 8 1 の修飾 s i R N A 。

10

20

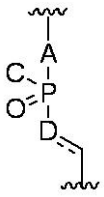
30

40

50

1 2 5. 修飾オリゴヌクレオチドが s i R N A に取り込まれ、該修飾 s i R N A が 5 ' 末端、3 ' 末端を有し、標的と相補性でありかつセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここで、s i R N A が、式VIII

【化 1 2 0】



(VIII)

10

[ 式中、

D が O、O C H<sub>2</sub>、O C H、C H<sub>2</sub> および C H からなる群から選択され；

C が O<sup>-</sup>、O H、O R<sup>1</sup>、N H<sup>-</sup>、N H<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および S H からなる群から選択され；

A が O および C H<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R<sup>1</sup> が保護基であり；

--- が任意の二重結合である。]

の少なくとも 1 つの修飾サブユニット間結合を含み、該サブユニット間結合が 2 つの所望により修飾されているヌクレオシドを架橋する、項 1 の修飾オリゴヌクレオチド。

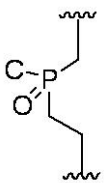
20

1 2 6. C が O<sup>-</sup> であるとき、A または D が O ではない、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 2 7. D が C H<sub>2</sub> である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 2 8. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式IX：

【化 1 2 1】



(IX)

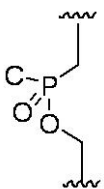
30

の修飾サブユニット間結合である、項 1 2 7 の修飾 s i R N A 結合。

1 2 9. D が O である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 0. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式X

【化 1 2 2】



(X)

40

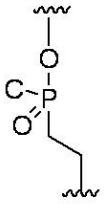
の修飾サブユニット間結合である、項 1 2 9 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 1. D が C H<sub>2</sub> である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 2. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式XI

50

【化 1 2 3】



(XI)

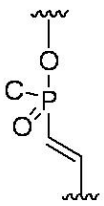
10

の修飾サブユニット間結合、項 1 3 1 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 3 . D が C H である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 4 . 式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XII

【化 1 2 4】



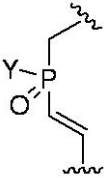
(XII)

20

の修飾サブユニット間結合である、項 1 3 3 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 5 . 式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XIV

【化 1 2 5】



(XIV)

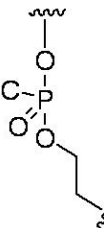
30

の修飾サブユニット間結合である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 6 . D が O C H 2 である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 7 . 式 VII の修飾サブユニット間結合が式 XIII

【化 1 2 6】



(XIII)

40

の修飾サブユニット間結合である、項 1 3 6 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 8 . A が O である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 3 9 . 各所望により修飾されているヌクレオシドが独立して、各場合、アデノシン、グ

50

アノシン、シチジンおよびウリジンからなる群から選択される、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 0 . 所望により修飾されているヌクレオシドがアデノシンである、項 1 3 9 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 1 . 所望により修飾されているヌクレオシドがグアノシンである、項 1 3 9 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 2 . 所望により修飾されているヌクレオシドがシチジンである、項 1 3 9 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 3 . 所望により修飾されているヌクレオシドがウリジンである、項 1 3 9 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 4 . 修飾ヌクレオシドが 2 ' - フルオロ置換基を含まない、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 5 . C が O<sup>-</sup>である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 6 . C が O H である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 7 . C が O R<sup>1</sup>である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 8 . C が N H<sup>-</sup>である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 4 9 . C が N H<sub>2</sub>である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 0 . C が S<sup>-</sup>である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 1 . C が S H である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 2 . A が O である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 3 . A が C H<sub>2</sub>である、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 4 . 結合がアンチセンス鎖の 1 - 2 位に挿入される、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合

。

1 5 5 . 結合がアンチセンス鎖の 6 - 7 位に挿入される、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合

。

1 5 6 . 結合がアンチセンス鎖の 1 0 - 1 1 位に挿入される、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 7 . 結合がアンチセンス鎖の 1 9 - 2 0 位に挿入される、項 1 2 5 の修飾 s i R N A 結合。

1 5 8 . 結合がアンチセンス鎖の 5 - 6 位および 1 8 - 1 9 位に挿入される、項 1 2 5 の

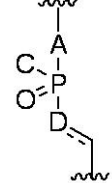
修飾 s i R N A 結合。

1 5 9 . 修飾オリゴヌクレオチドが s i R N A に取り込まれ、該修飾 s i R N A が 5 ' 末

端、3 ' 末端を有し、標的と相補性でありかつセンス鎖およびアンチセンス鎖を含み、こ

こで、s i R N A が、式 VIII

【化 1 2 7】



**(VIII)**

〔式中、

D が O、O C H<sub>2</sub>、O C H、C H<sub>2</sub> および C H からなる群から選択され；

C が O<sup>-</sup>、O H、O R<sup>1</sup>、N H<sup>-</sup>、N H<sub>2</sub>、S<sup>-</sup> および S H からなる群から選択され；

A が O および C H<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R<sup>1</sup> がジメトキシトリチル(D M T r)、スクシネート、t e r t - ブチルジメチルシリル  
(T B D M S)、ベンゾイル(B z)、ベンジル(B n)、メトキシエトキシメチルエーテル(  
M O M)、メトキシベンジルエーテル(P M B)、メチルチオメチルエーテル、ピパロイル(

10

20

30

40

50

P i v)、テトラヒドロピラニル(T H P)、テトラヒドロフラニル(T H F)、トリチル(T r t)、トリイソプロピルシリル(T I P S)、t e r t - ブチルジフェニルシリル(T B D P S)およびアセテートからなる群から選択される保護基であり；

---が任意の二重結合である。]

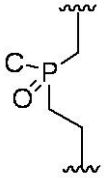
の少なくとも1つの修飾サブユニット間結合を含み、該サブユニット間結合が2つの所望により修飾されているヌクレオシドを架橋する、項1の修飾オリゴヌクレオチド。

160. CがOであるとき、AまたはDがOではない、項159の修飾s i R N A結合

161. DがC H<sub>2</sub>である、項159の修飾s i R N A結合。

162. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式IX；

**【化128】**



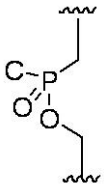
**(IX)**

の修飾サブユニット間結合である、項161の修飾s i R N A結合。

163. DがOである、項159の修飾s i R N A結合。

164. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式X

**【化129】**



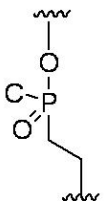
**(X)**

の修飾サブユニット間結合である、項163の修飾s i R N A結合。

165. DがC H<sub>2</sub>である、項159の修飾s i R N A結合。

166. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式XI

**【化130】**



**(XI)**

の修飾サブユニット間結合である、項165の修飾s i R N A結合。

167. DがC Hである、項159の修飾s i R N A結合。

168. 式VIIIの修飾サブユニット間結合が式XII

10

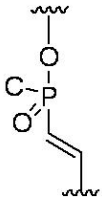
20

30

40

50

## 【化 1 3 1】

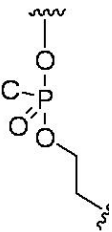
**(XII)**

の修飾サブユニット間結合である、項 1 6 7 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 6 9. *D* が  $O C H_2$  である、項 1 5 9 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 0. 式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XIII

## 【化 1 3 2】

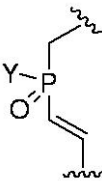
**(XIII)**

の修飾サブユニット間結合である、項 1 6 9 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 1. *C* が  $O H$  である、項 1 5 9 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 2. 式 VIII の修飾サブユニット間結合が式 XIV

## 【化 1 3 3】

**(XIV)**

の修飾サブユニット間結合である、項 1 6 7 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 3. 各所望により修飾されているヌクレオシドが独立して、各場合、アデノシン、グアノシン、シチジンおよびウリジンからなる群から選択される、項 1 5 9 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 4. 所望により修飾されているヌクレオシドがアデノシンである、項 1 7 3 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 5. 所望により修飾されているヌクレオシドがグアノシンである、項 1 7 3 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 6. 所望により修飾されているヌクレオシドがシチジンである、項 1 7 3 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 7. 所望により修飾されているヌクレオシドがウリジンである、項 1 7 3 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 8. 修飾ヌクレオシドが 2' - フルオロ置換基を含まない、項 1 5 9 の修飾 *s i R N A* 結合。

1 7 9. *C* が  $O^-$  である、項 1 5 9 の修飾 *s i R N A* 結合。

10

20

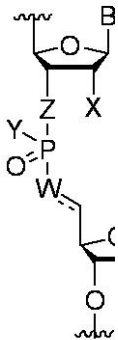
30

40

50

180. CがOHである、項159の修飾s i R N A結合。
181. CがOR<sup>1</sup>である、項159の修飾s i R N A結合。
182. CがNH<sup>-</sup>である、項159の修飾s i R N A結合。
183. CがNH<sub>2</sub>である、項159の修飾s i R N A結合。
184. CがS<sup>-</sup>である、項159の修飾s i R N A結合。
185. CがSHである、項159の修飾s i R N A結合。
186. AがOである、項159の修飾s i R N A結合。
187. AがCH<sub>2</sub>である、項159の修飾s i R N A結合。
188. R<sup>1</sup>がDMTrである、項159の修飾s i R N A結合。
189. R<sup>1</sup>がスクシネートである、項159の修飾s i R N A結合。
190. R<sup>1</sup>がTBDSである、項159の修飾s i R N A結合。
191. R<sup>1</sup>がアセテートである、項159の修飾s i R N A結合。
192. 結合がアンチセンス鎖の1 - 2位に挿入される、項159の修飾s i R N A結合
193. 結合がアンチセンス鎖の6 - 7位に挿入される、項159の修飾s i R N A結合
194. 結合がアンチセンス鎖の10 - 11位に挿入される、項159の修飾s i R N A結合。
195. 結合がアンチセンス鎖の19 - 20位に挿入される、項159の修飾s i R N A結合。
196. 修飾サブユニット間結合がアンチセンス鎖の5 - 6位および18 - 19位に挿入される、項159の修飾s i R N A結合。
197. 2以上のオリゴヌクレオチドを含む分岐化合物であって、  
 (a)オリゴヌクレオチドが互いにリンカー、スペーサーおよび分岐点から選択される1以上の部分により接続され、そして  
 (b)少なくとも1つのオリゴヌクレオチドが少なくとも1つの式(I)

【化134】



(I)

[式中、  
 各Bが独立して塩基対形成部分であり；  
 WがO、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub>およびCHからなる群から選択され；  
 各Xが独立して、ハロ、ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群から選択され；  
 YがO<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup>およびSHからなる群から選択され；  
 ZがOおよびCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；  
 Rが保護基であり；そして  
 ---が任意の二重結合である。]

の修飾サブユニット間結合である、分岐化合物。

198. 2個、4個、6個または8個のオリゴヌクレオチドを含む、項197の分岐化合物。

199. 各オリゴヌクレオチドが二本鎖であり、センス鎖およびアンチセンス鎖を含み、ここで、センス鎖およびアンチセンス鎖が各5'末端および3'末端を有する、項197の分岐化合物。

200. 各二本鎖オリゴヌクレオチドが独立してセンス鎖またはアンチセンス鎖の3'末端または5'末端でリンカー、スパーサーまたは分岐点に接続される、項199の分岐化合物。

201. 各アンチセンス鎖が独立して少なくとも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連続ヌクレオチドを含み、標的に相補性を有する、項199~200の何れかの分岐化合物。

202. 各リンカーが独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され；

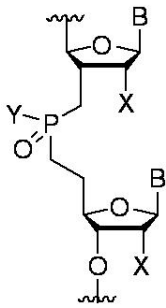
ここで、リンカーのあらゆる炭素または酸素原子が所望により窒素原子で置き換えられる、ヒドロキシル置換基を有するまたはオキソ置換基を有する、項197~201の何れかの分岐化合物。

203. YがO<sup>-</sup>であるとき、ZまたはWがOではない、項197の分岐化合物。

204. ZがCH<sub>2</sub>であり、WがCH<sub>2</sub>である、項197の分岐化合物。

205. 式(I)の修飾サブユニット間結合が式(II)

【化135】



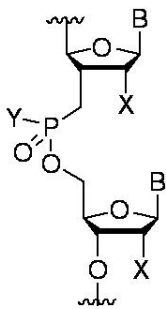
(II)

の修飾サブユニット間結合である、項204の分岐化合物。

206. ZがCH<sub>2</sub>であり、WがOである、項197の分岐化合物。

207. 式(I)の修飾サブユニット間結合が式(III)

【化136】



(III)

の修飾サブユニット間結合である、項206の分岐化合物。

208. ZがOであり、WがCH<sub>2</sub>である、項197の分岐化合物。

209. 式(I)の修飾サブユニット間結合が式(IV)

10

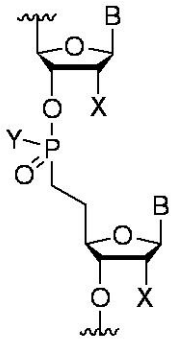
20

30

40

50

【化 1 3 7】



(IV)

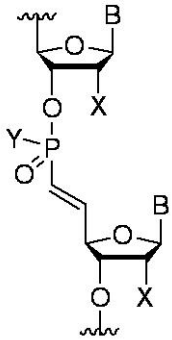
10

の修飾サブユニット間結合である、項 2 0 8 の分岐化合物。

2 1 0. Z が O であり、W が C H である、項 1 9 7 の分岐化合物。

2 1 1. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (V)。

【化 1 3 8】



(V)

20

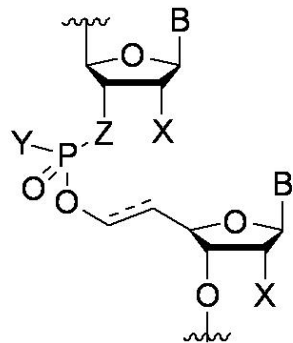
30

の修飾サブユニット間結合である、項 2 1 0 の分岐化合物。

2 1 2. Z が O であり、W が O C H<sub>2</sub> である、項 1 9 7 の分岐化合物。

2 1 3. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI。

【化 1 3 9】



(VI)

40

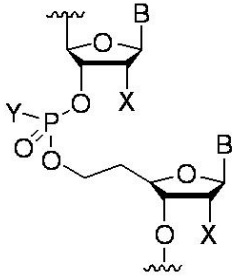
〔式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

50

YがO、OHおよびORからなる群から選択され；  
ZがOおよびCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；そして  
---が任意の二重結合である。]

の修飾サブユニット間結合であるまたは、式(I)の修飾サブユニット間結合が式(VIa)

【化140】



(VIa)

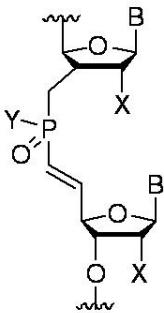
10

の修飾サブユニット間結合である、項212の分岐化合物。

214. ZがCH<sub>2</sub>であり、WがCHである、項197の分岐化合物。

215. 式(I)の修飾サブユニット間結合が式(VII)

【化141】



(VII)

20

30

の修飾サブユニット間結合である、項214の分岐化合物。

216. 塩基対形成部分Bがアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される、項197の分岐化合物。

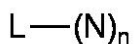
217. 修飾オリゴヌクレオチドが修飾siRNAに取り込まれ、該修飾siRNAが5'末端、3'末端を有し、標的と相補性であり、ここで、siRNAがセンス鎖およびアンチセンス鎖ならびに少なくとも1つの式(I)の修飾サブユニット間結合を含む、項197の分岐化合物。

218. Rがジメトキシトリチル(DMTt)、スクシネート、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、ベンゾイル(Bz)、ベンジル(Bn)、メトキシエトキシメチルエーテル(MOM)、メトキシベンジルエーテル(PMB)、メチルチオメチルエーテル、ピバロイル(Piv)、テトラヒドロピラニル(THP)、テトラヒドロフラニル(THF)、トリチル(Trt)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)およびアセテートからなる群から選択される保護基であり；そして  
---が任意の二重結合である、項197の分岐化合物。

40

219. 式(1)

【化142】



(1)

50

の化合物であって、

ここで、Lがエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され、ここで、式(1)が所望により1以上の分岐点Bpおよび1以上のスペーサーをさらに含み、ここで、

Bpが各場合独立して多価有機種またはその誘導体であり；

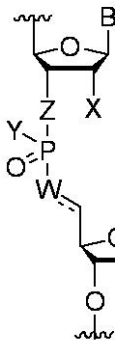
Sが各場合独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され；

Nがセンス鎖およびアンチセンス鎖を含むRNA二重鎖であり、ここで、センス鎖およびアンチセンス鎖が各々独立して1以上の化学修飾を含み；そして

nが2、3、4、5、6、7または8であり、ここで、

少なくとも1つのNが式(I)

【化143】



(I)

[式中、

各Bが独立して塩基対形成部分であり；

WがO、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub>およびCHからなる群から選択され；

各Xが独立して、ハロ、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-6アルコキシからなる群から選択され；

YがO<sup>-</sup>、OH、OR、NH<sup>-</sup>、NH<sub>2</sub>、S<sup>-</sup>およびSHからなる群から選択され；

ZがOおよびCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；

Rが保護基であり；そして

---が任意の二重結合である。]

の修飾サブユニット間結合を含むものである、化合物。

220. 式(1-1)~(1-9)から選択される構造を有する、項219の化合物。

【表 1】

$N-L-N$	$N-S-L-S-N$	$\begin{array}{c} N \\   \\ L \\   \\ N-L-Bp-L-N \end{array}$
(1-1)	(1-2)	(1-3)
$\begin{array}{c} N \\   \\ L \\   \\ N-L-Bp-L-N \\   \\ L \\   \\ N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \quad N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N-S-Bp-L-Bp-S-N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \\   \\ S \\   \\ N-S \cdot Bp-L-Bp-S-N \\   \\ S \\   \\ N \end{array}$
(1-4)	(1-5)	(1-6)
$\begin{array}{c} N \quad N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N-S-Bp-L-Bp-S-N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N \quad N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \\   \\ S \\   \\ N-S-Bp-L-Bp \\   \\ S \\   \\ N \end{array} \begin{array}{c} N \\   \\ S \\   \\ Bp-S-N \\   \\ S \\   \\ Bp-S-N \\   \\ S \\   \\ N \end{array}$	$\begin{array}{c} N \quad N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N-S-Bp \cdot S \cdot Bp-L-Bp \cdot S \cdot Bp-S-N \\   \quad   \\ S \quad S \\   \quad   \\ N \quad N \end{array}$
(1-7)	(1-8)	(1-9)

10

20

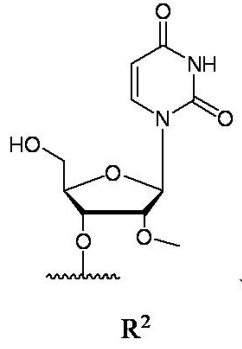
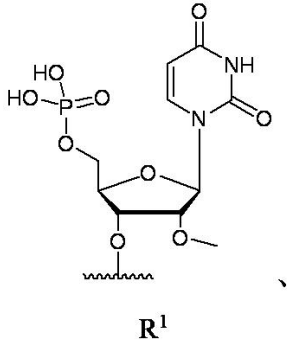
2 2 1. アンチセンス鎖が、

30

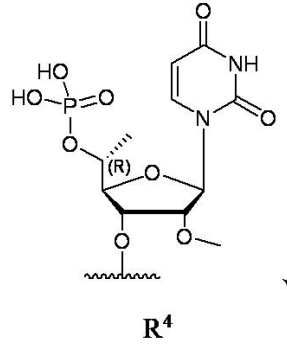
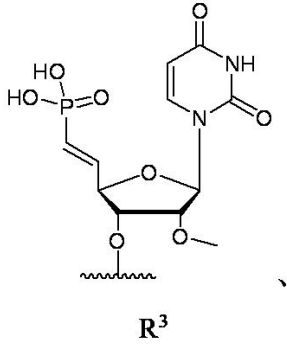
40

50

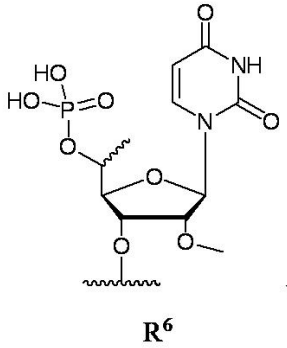
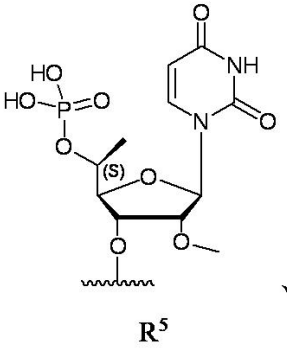
【化 1 4 4】



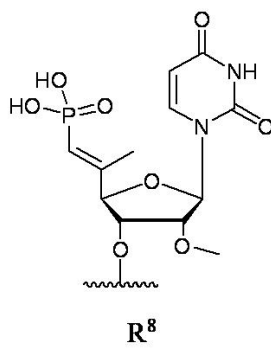
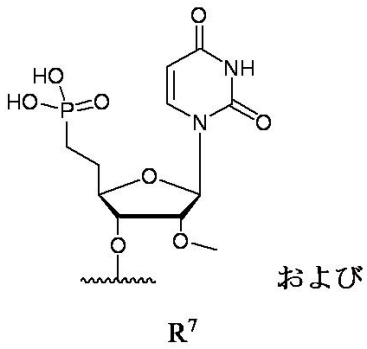
10



20



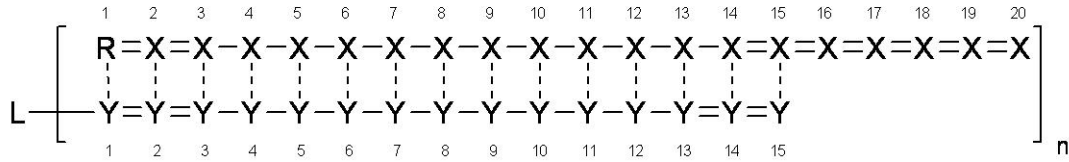
30



40

から選択される 5'末端基 R を含む、項 2 1 9 の化合物。  
2 2 2 . 式 ( 2 )

## 【化 1 4 5】



(2)

〔式中、

Xが各場合について、独立して、アデノシン、グアノシン、ウリジン、シチジンおよびその化学修飾された誘導体から選択され；

Yが各場合について、独立して、アデノシン、グアノシン、ウリジン、シチジンおよびその化学修飾された誘導体から選択され；

- がホスホジエステルヌクレオシド間結合であり；

= がホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり；そして

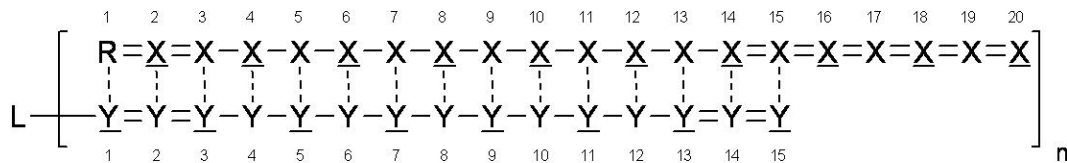
--- が各場合、独立して、塩基対形成相互作用またはミスマッチであり、

ただし、式(2)の - 結合の少なくとも1つまたは = 結合の少なくとも1つが式(I)の修飾サブユニット結合である。〕

の構造を有する、項 2 1 9 の化合物。

2 2 3. 式(3)

## 【化 1 4 6】



(3)

〔式中、

Xが各場合について、独立して、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾を含むヌクレオチドであり；

Xが各場合について、独立して、2'-O-メチル修飾を含むヌクレオチドであり；

Yが各場合について、独立して、2'-デオキシ-2'-フルオロ修飾を含むヌクレオチドであり；そして

Yが各場合について、独立して、2'-O-メチル修飾を含むヌクレオチドであり、そして

ただし、式(3)の - 結合の少なくとも1つまたは = 結合の少なくとも1つが式(I)の修飾サブユニット結合である。〕

の構造を有する、項 2 2 2 の化合物。

2 2 4. 式(4)

10

20

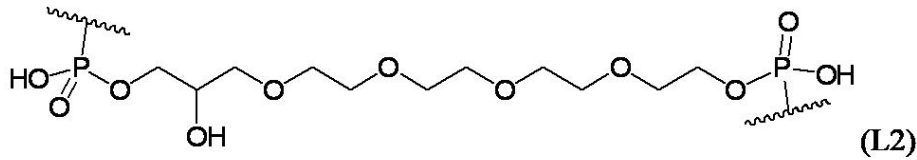
30

40

50



【化 1 5 0】



の構造を有する、項 2 1 9 ~ 2 2 5 の何れかの化合物。

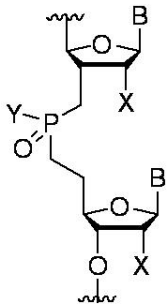
2 2 9. R が  $R^3$  および n が 2 である、項 2 8 の化合物。

2 3 0. Y が  $O^-$  であるとき、Z または W が O ではない、項 2 1 9 の化合物。

2 3 1. Z が  $CH_2$  であり、W が  $CH_2$  である、項 2 1 9 の化合物。

2 3 2. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (II)

【化 1 5 1】



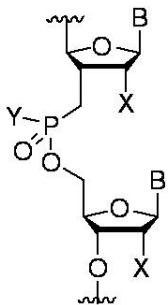
(II)

の修飾サブユニット間結合である、項 2 3 1 の分岐化合物。

2 3 3. Z が  $CH_2$  であり、W が O である、項 2 1 9 の化合物。

2 3 4. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (III)

【化 1 5 2】



(III)

の修飾サブユニット間結合である、項 2 3 3 の化合物。

2 3 5. Z が O であり、W が  $CH_2$  である、項 2 3 4 の化合物。

2 3 6. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (IV)

10

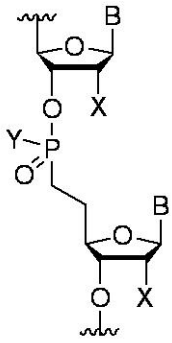
20

30

40

50

【化 1 5 3】



(IV)

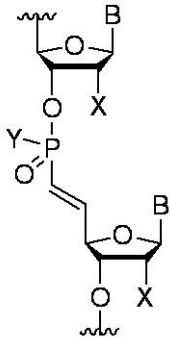
10

の修飾サブユニット間結合である、項 2 3 5 の化合物。

2 3 7. Z が O であり、W が C H である、項 2 1 9 の化合物。

2 3 8. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (V)。

【化 1 5 4】



(V)

20

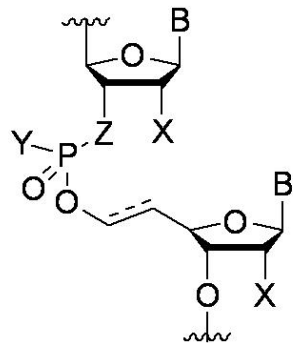
30

の修飾サブユニット間結合である、項 2 3 7 の化合物。

2 3 9. Z が O であり、W が O C H<sub>2</sub> である、項 2 1 9 の分岐化合物。

2 4 0. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI。

【化 1 5 5】



(VI)

40

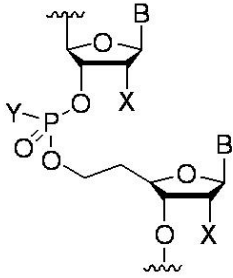
〔式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - 6 アルコキシからなる群から選択され；

50

YがO、OHおよびORからなる群から選択され；  
ZがOおよびCH<sub>2</sub>からなる群から選択され；そして  
---が任意の二重結合である。]

の修飾サブユニット間結合であるまたは、式(I)の修飾サブユニット間結合が式(VIa)

【化156】



(VIa)

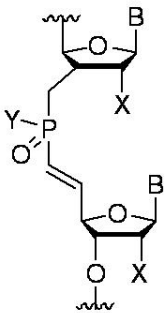
10

の修飾サブユニット間結合である、項239の分岐化合物。

241. ZがCH<sub>2</sub>であり、WがCHである、項219の分岐化合物。

242. 式(I)の修飾サブユニット間結合が式(VII)

【化157】



(VII)

20

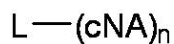
30

の修飾サブユニット間結合である、項241の分岐化合物。

243. 塩基対形成部分Bがアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される、項219の分岐化合物。

244. 式(6)

【化158】



(6)

40

の構造を有する治療核酸のための送達系であって、

ここで、

Lがエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され、ここで、式(6)が所望により1以上の分岐点B<sub>p</sub>および1以上のスペーサーをさらに含み、ここで、

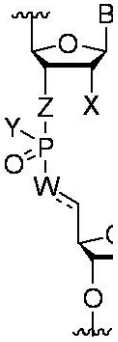
B<sub>p</sub>が各場合独立して多価有機種またはその誘導体であり；

Sが各場合独立してエチレングリコール鎖、アルキル鎖、ペプチド、RNA、DNA、ホスフェート、ホスホネート、ホスホロアミデート、エステル、アミド、トリアゾールおよびそれらの組み合わせから選択され；

50

各 cNA が独立して、1 以上の化学修飾を含む担体核酸であり；そして  
 n は 2、3、4、5、6、7 または 8 であり、  
 ここで、少なくとも 1 つの cNA の少なくとも 1 つの化学修飾は、式 (I)

【化 159】



(I)

〔式中、

各 B が独立して塩基対形成部分であり；

W が O、OCH<sub>2</sub>、OCH、CH<sub>2</sub> および CH からなる群から選択され；

各 X が独立して、ハロ、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-6 アルコキシからなる群から選択され；

Y が O-、OH、OR、NH-、NH<sub>2</sub>、S- および SH からなる群から選択され；

Z が O および CH<sub>2</sub> からなる群から選択され；

R が保護基であり；そして

--- が任意の二重結合である。〕

のサブユニット間結合を含むものである、送達系。

245. 式(6-1)~(6-9)から選択される構造を有する、項244の送達系。

10

20

30

40

50

【表 2】

ANc—L—cNA	ANc—S—L—S—cNA	$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{ANc—L—Bp—L—cNA} \end{array}$
(6-1)	(6-2)	(6-3)
$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{ANc—L—Bp—L—cNA} \\   \\ \text{cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{cNA} \quad \text{cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{cNA} \end{array}$
(6-4)	(6-5)	(6-6)
$\begin{array}{c} \text{cNA} \quad \text{cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{cNA} \quad \text{cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{cNA} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{ANc—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{cNA} \quad \text{cNA} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{ANc} \quad \text{cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{ANc—S—Bp—S—Bp—L—Bp—S—cNA} \\   \quad   \\ \text{S} \quad \text{S} \\   \quad   \\ \text{cNA} \quad \text{cNA} \end{array}$
(6-7)	(6-8)	(6-9)

10

20

2 4 6. 各 c N A が独立して少なくとも 1 5 連続ヌクレオチドを含む、項 2 4 4 の送達系。

2 4 7. 各 c N A が独立して化学修飾されたヌクレオチドからなる、項 2 4 4 の送達系。

2 4 8. n 個の治療核酸 (N A) をさらに含み、ここで、各 N A が少なくとも 1 つの c N A にハイブリダイズする、項 2 4 4 の送達系。

2 4 9. 各 N A が独立して少なくとも 1 6 連続ヌクレオチドを含む、項 2 4 8 の送達系。

2 5 0. 各 N A が独立して、1 6 ~ 2 0 連続ヌクレオチドを含む、項 2 4 8 の送達系。

2 5 1. 各 N A が少なくとも 2 個のヌクレオチドの不對オーバーハングを含む、項 2 4 8 の送達系。

2 5 2. オーバーハングのヌクレオチドがホスホロチオエート結合を介して接続される、項 2 5 1 の送達系。

2 5 3. 各 N A が独立して、DNA、s i R N A、a n t a g o m i R、m i R N A ギャップマー、ミクスマーまたはガイド R N A からなる群から選択される、項 2 4 8 の送達系。

2 5 4. 各 N A が同一である、項 2 4 8 の送達系。

2 5 5. 各 N A が同一ではない、項 2 4 8 の送達系。

2 5 6. 項 2 3 ~ 4 7 の何れかの構造を有する、項 2 4 4 の送達系。

2 5 7. 送達の標的が脳、肝臓、皮膚、腎臓、脾臓、膵臓、結腸、脂肪、肺、筋肉および胸腺からなる群から選択される、項 2 4 4 の送達系。

2 5 8. Y が O であるとき、Z または W が O ではない、項 2 4 4 の送達系。

2 5 9. Z が C H <sub>2</sub> であり、W が C H <sub>2</sub> である、項 2 4 4 の送達系。

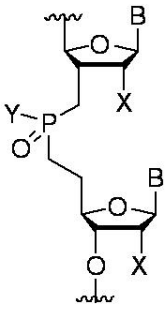
2 6 0. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (II)

30

40

50

【化 1 6 0】



(II)

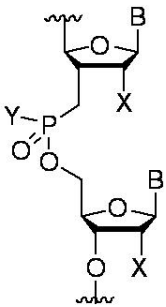
10

の修飾サブユニット間結合である、項 2 5 9 の送達系。

2 6 1. Z が  $\text{C H}_2$  であり、W が O である、項 2 4 4 の送達系。

2 6 2. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (III)。

【化 1 6 1】



(III)

20

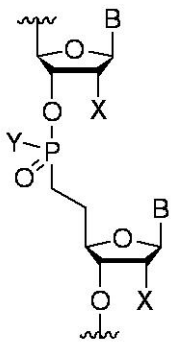
の修飾サブユニット間結合である、項 2 6 1 の化合物。

2 6 3. Z が O であり、W が  $\text{C H}_2$  である、項 2 4 4 の化合物。

2 6 4. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (IV)。

30

【化 1 6 2】



(IV)

40

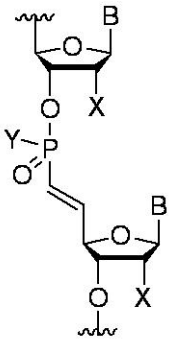
の修飾サブユニット間結合である、項 2 6 3 の化合物。

2 6 5. Z が O であり、W が C H である、項 4 8 の化合物。

2 6 6. 式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (V)。

50

【化 1 6 3】



(V)

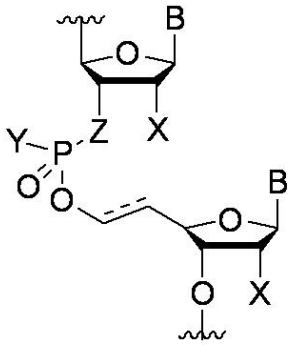
10

の修飾サブユニット間結合である、項 2 6 5 の化合物。

2 6 7. Z が O であり、W が  $\text{OCH}_2$  である、項 2 4 4 の分岐化合物。

2 6 8. 式 I の修飾サブユニット間結合が式 VI

【化 1 6 4】



(VI)

20

30

[ 式中、各 X が独立して、フルオロ、ヒドロキシおよび  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシからなる群から選択され；

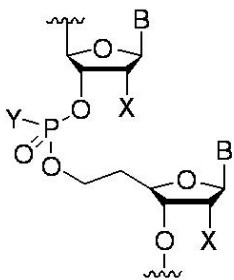
Y が  $\text{O}-$ 、 $\text{OH}$  および  $\text{OR}$  からなる群から選択され；

Z が O および  $\text{CH}_2$  からなる群から選択され；そして

--- が任意の二重結合である。]

の修飾サブユニット間結合であるまたは、式 (I) の修飾サブユニット間結合が式 (VI a)

【化 1 6 5】



(VIa)

40

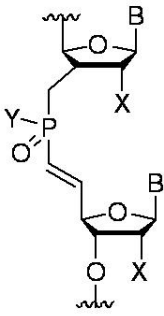
の修飾サブユニット間結合である、項 2 6 7 の分岐化合物。

2 6 9. Z が  $\text{CH}_2$  であり、W が  $\text{CH}$  である、項 2 4 4 の分岐化合物。

50

270. 式(I)の修飾サブユニット間結合が式(VII)

【化166】



(VII)

10

の修飾サブユニット間結合である、項269の分岐化合物。

271. 塩基対形成部分Bがアデニン、グアニン、シトシンおよびウラシルからなる群から選択される、項244の分岐化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

20

2020198509000001.app

30

40

50