(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-506186
(P2025-506186A)
(43)公表日　令和7年3月7日(2025.3.7)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/55 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/55	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088	
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全402頁）　最終頁に続く

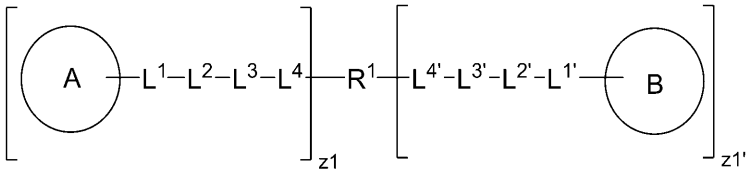
(21)出願番号　特願2024-547694(P2024-547694)
(86)(22)出願日　令和5年2月10日(2023.2.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月9日(2024.10.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/062436
(87)国際公開番号　WO2023/154896
(87)国際公開日　令和5年8月17日(2023.8.17)
(31)優先権主張番号　63/309,337
(32)優先日　令和4年2月11日(2022.2.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/327,342
(32)優先日　令和4年4月4日(2022.4.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/335,150
最終頁に続く

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

(54)【発明の名称】　ＴＲＫＢリガンドコンジュゲート化合物及びその使用

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

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

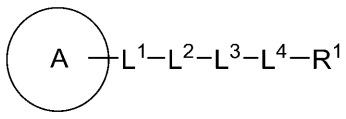


式（Ｖ）

（式中、
【化４０２】

各  及び 

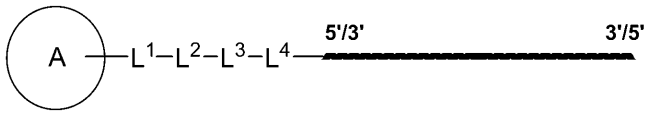
は、独立して、トロポミオシン受容体Ｂ（ＴｒｋＢ）リガンドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
ｚ１は、１、２、または３であり、
ｚ１’は、０、１、２、または３である）。
【請求項２】
ｚ１が１であり、
ｚ１’が０または１である、請求項１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項３】
ｚ１が１であり、ｚ１’が０である、請求項２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項４】
前記化合物が、式（Ｉ）の構造を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４０３】



式（Ｉ）。

【請求項５】
式（Ｉ’）の構造を含む、請求項４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

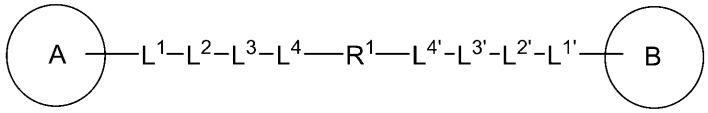
【化４０４】



式（Ｉ’）

（式中、
【化４０５】

は、オリゴヌクレオチドである）。
【請求項６】
ｚ１及びｚ１’が、それぞれ独立して、１である、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７】
前記化合物が、式（ＶＩ）の構造を含む、請求項６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４０６】



式（ＶＩ）。

【請求項８】
前記化合物が、式（ＶＩ’）の構造を含む、請求項７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４０７】



式（ＶＩ’）

（式中、
【化４０８】

は、オリゴヌクレオチドである）。
【請求項９】
前記ＴｒｋＢリガンドが、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０】
前記ＴｒｋＢリガンドが、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテ

ロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルを含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１１】

前記ＴｒｋＢリガンドが、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式シクロアルキルを含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１２】

前記置換もしくは非置換の多環式アリール、前記置換もしくは非置換の多環式ヘテロアリール、前記置換もしくは非置換の多環式ヘテロシクロアルキルまたは前記置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式シクロアルキルが、縮合環系である、請求項１１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１３】

前記縮合環系が、２～４個の縮合環を含む、請求項１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

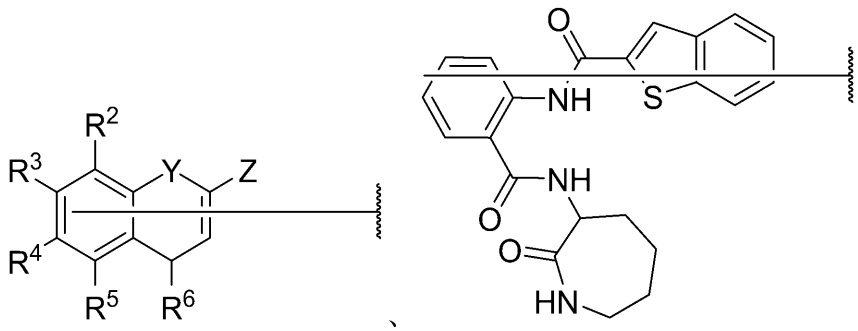
【請求項１４】

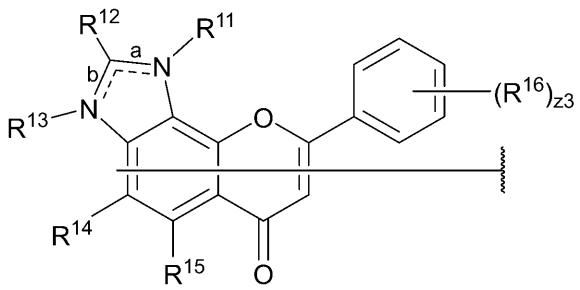
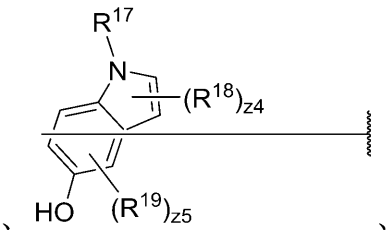
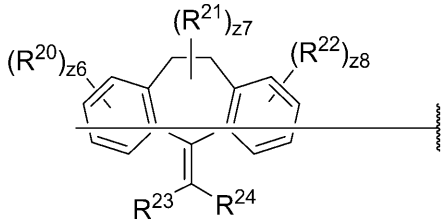
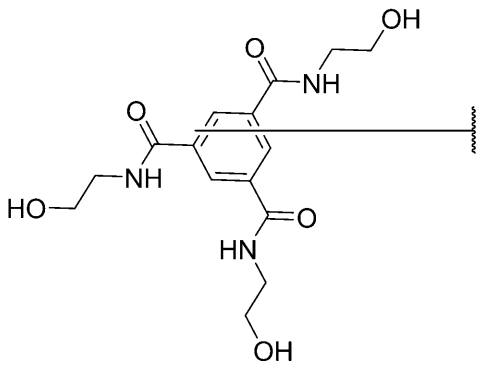
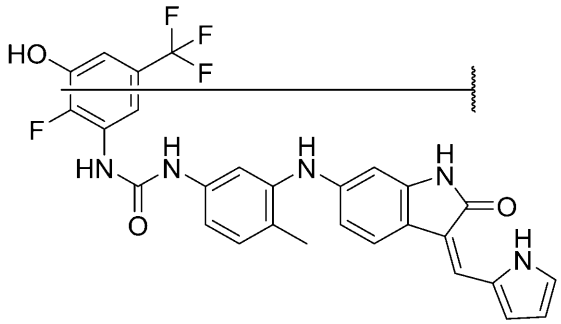
前記縮合環系が、任意選択により置換されたペンダントシクロアルキル、任意選択により置換されたペンダントヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたペンダントアリール、または任意選択により置換されたペンダントヘテロアリールを更に含む、請求項１３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１５】

各ＴｒｋＢリガンドが、独立して、以下である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４０９】


、

、

、

、

、

、または


（Ｒ^{2}は、水素、－ＯＲ^{7}、－ＳＲ^{8}、または－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{3}は、水素、－ＯＲ^{31}、－ＳＲ^{32}、または－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}であり、
Ｒ^{4}は、水素、－ＯＲ^{35}、－ＳＲ^{36}、または－ＮＲ^{37}Ｒ^{38}であり、
Ｒ^{5}は、水素、－ＯＲ^{39}、－ＳＲ^{40}、または－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}であり、
Ｒ^{6}は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ$_{2}$、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、Ｒ^{36}、Ｒ^{37}、Ｒ^{38}、Ｒ^{39}、Ｒ^{40}、Ｒ^{41}、及びＲ^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により

置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{11}及びＲ^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_{n16}$Ｒ^{1A}、－ＳＯ$_{v16}$ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m16}$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}ＳＯ$_2$Ｒ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}；－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－ＮＲ^{16B}ＯＲ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化４１０】

-a-及び-b-

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化４１１】

-a-

が単結合である場合、
【化４１２】

-b-

は、二重結合であり、Ｒ^{13}は、不在であり、更に、
【化４１３】

-b-

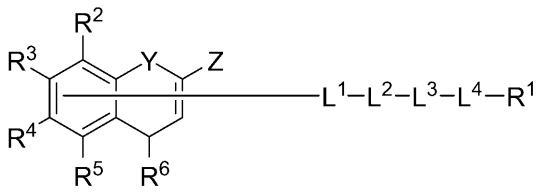
が単結合である場合、
【化４１４】

-a-

は、二重結合であり、Ｒ^{11}は、不在であり、
Ｒ^{16A}、Ｒ^{16B}、Ｒ^{16C}、Ｒ^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{16B}

及びR^{16C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
R^{17}、R^{18}、及びR^{19}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n20}R^{1A}$、－$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、－$NHNR^{20B}R^{20C}$、－$ONR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、－$N(O)_{m20}$、－$NR^{20B}R^{20C}$、－$C(O)R^{20D}$、－$C(O)OR^{20D}$、－$C(O)NR^{20B}R^{20C}$、－OR^{20A}、－$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、－$NR^{20B}C(O)R^{20D}$；－$NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、－$NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$N(O)_{m21}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$；－$NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、－$NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}及びR^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n24}R^{1A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－$NHNR^{24B}R^{24C}$、－$ONR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、－$N(O)_{m24}$、－$NR^{24B}R^{24C}$、－$C(O)R^{24D}$、－$C(O)OR^{24D}$、－$C(O)NR^{24B}R^{24C}$、－OR^{24A}、－$NR^{24B}SO_2R^{24A}$、－$NR^{24B}C(O)R^{24D}$；－$NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、－$NR^{24B}OR^{24D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、R^{21D}、R^{24A}、R^{24B}、R^{24C}、及びR^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{20B}、R^{20C}、R^{21B}、R^{21C}、R^{24B}、R^{24C}、R^{24B}、及びR^{24C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
$n16$、$n20$、$n21$、$n23$、$n24$、$z6$、及び$z8$は、それぞれ独立して、0、1、2、3、または4であり、
$v16$、$v20$、$v21$、$m16$、$m20$、$m21$、及び$m24$は、それぞれ独立して、1または2であり、

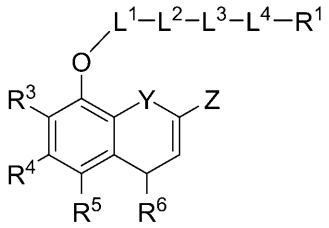
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｚ４及びｚ７は、それぞれ独立して、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３であり、
ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４である）。
【請求項１６】
各ＴｒｋＢリガンドが、独立して、フラボン、トロポフラビン、またはその誘導体である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１７】
各ＴｒｋＢリガンドが、独立して、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、７，８，４’－トリヒドロキシフラボン、ジオスメチン（５，７，３’－トリヒドロキシ－４’－メトキシフラボン）、７－ヒドロキシ－４’－メトキシフラボン、８－ヒドロキシ－７－メトキシフラボン、ユートロポフラビン（４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン）、ノルウォゴニン（５，７，８－トリヒドロキシフラボン）、Ｒ７、Ｒ１３、トロポフラビン（７，８－ジヒドロキシフラボン）、クェルセチン（３，３’，４’，５，７－ペンタヒドロキシフラボン）、アピゲニン（４’，５，７－トリヒドロキシフラボン）、イソクマリン、ゴッシペチン（３，５，７，８，３’，４’－ヘキサヒドロキシフラボン）、２－メチル－８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、４－オキソ－２－フェニル－４Ｈ－クロメン－７，８－ジイルジアセテート、ＡＮＡ－１２、抗ＴｒｋＢ抗体、またはその誘導体である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１８】
式（ＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１５】



式（ＩＩ）

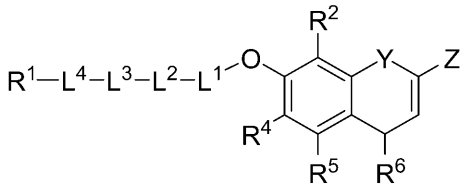
（式中、
Ｒ２は、水素、－ＯＲ７、－ＳＲ８、または－ＮＲ９Ｒ１０であり、
Ｒ３は、水素、－ＯＲ３１、－ＳＲ３２、または－ＮＲ３３Ｒ３４であり、
Ｒ４は、水素、－ＯＲ３５、－ＳＲ３６、または－ＮＲ３７Ｒ３８であり、
Ｒ５は、水素、－ＯＲ３９、－ＳＲ４０、または－ＮＲ４１Ｒ４２であり、
Ｒ６は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ２、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４、Ｒ３５、Ｒ３６、Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、及びＲ４２は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｙは、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。
【請求項１９】
前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１６】



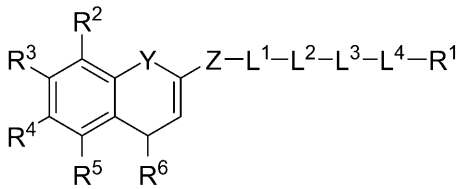
式（ＩＩ－ａ）。

【請求項２０】
前記化合物が、式（ＩＩ－ｂ）の構造を含む、請求項１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１７】



式（ＩＩ－ｂ）。

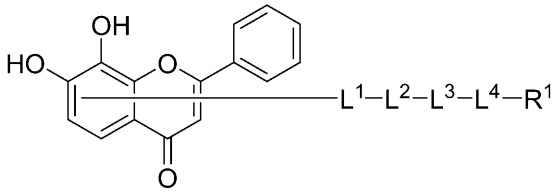
【請求項２１】
前記化合物が、式（ＩＩ－ｃ）の構造を含む、請求項１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１８】



式（ＩＩ－ｃ）。

【請求項２２】
Ｒ^{2}が、－ＯＨである、請求項１５～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２３】
Ｒ^{3}が、－ＯＨである、請求項１５～２２のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２４】

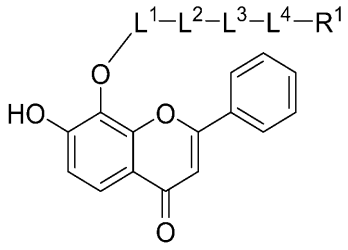
Ｒ^{4}が、水素である、請求項１５～２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２５】
Ｒ^{5}が、水素である、請求項１５～２４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２６】
Ｒ^{6}が、＝Ｏである、請求項１５～２５のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２７】
Ｙが、Ｏである、請求項１５～２６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２８】
Ｚが、任意選択により置換されたアリールである、請求項１５～２７のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項２９】
Ｚが、任意選択により置換されたフェニルである、請求項１５～２８のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項３０】
Ｚが、非置換フェニルである、請求項１５～２９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項３１】
Ｚが、１つ以上の－ＯＨ及び／または－Ｏ－アルキルで置換されたフェニルである、請求項１５～２９のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項３２】
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩＩ）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４１９】



式（ＩＩＩ）

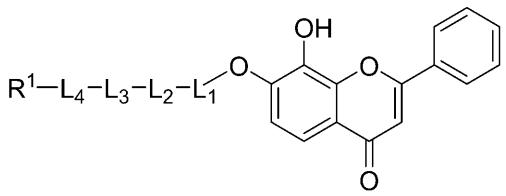
（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。
【請求項３３】
前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２０】



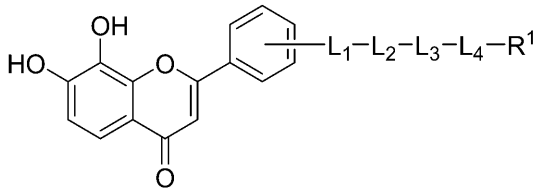
式（ＩＩＩ－ａ）。

【請求項３４】
前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）の構造を含む、請求項３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４２１】



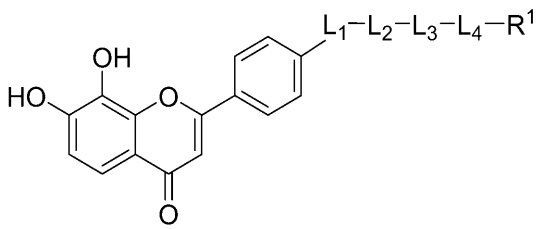
式（ＩＩＩ－ｂ）。

【請求項３５】
前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）の構造を含む、請求項３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４２２】



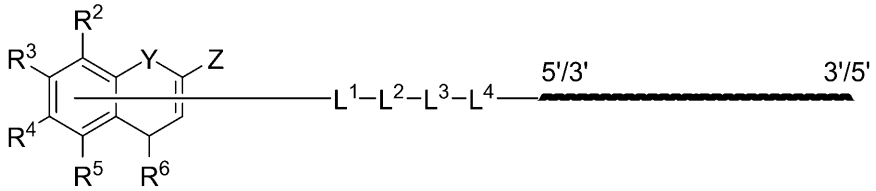
式（ＩＩＩ－ｃ）。

【請求項３６】
前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ－１）の構造を含む、請求項３５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４２３】



式（ＩＩＩ－ｃ－１）。

【請求項３７】
前記ＴｒｋＢリガンドが、ＡＮＡ－１２、またはそのプロドラッグもしくは誘導体である、請求項１～３６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項３８】
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４２４】

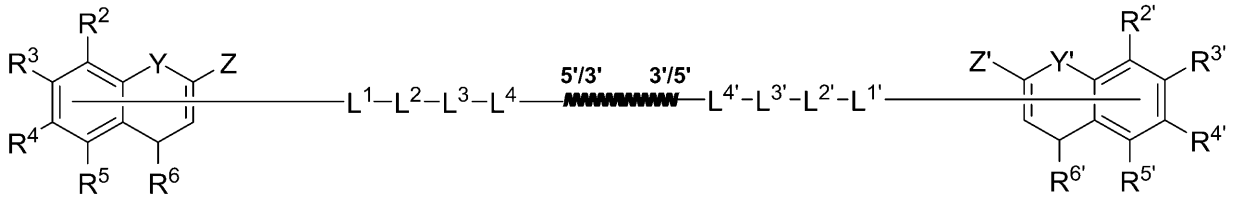


式（ＩＩ’）

（式中、
L^1、L^2、L^3、及びL^4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^2は、水素、－OR^7、－SR^8、または－NR^9R^{10}であり、
R^3は、水素、－OR^{31}、－SR^{32}、または－$NR^{33}R^{34}$であり、
R^4は、水素、－OR^{35}、－SR^{36}、または－$NR^{37}R^{38}$であり、
R^5は、水素、－OR^{39}、－SR^{40}、または－$NR^{41}R^{42}$であり、
R^6は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、及びR^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、CH_2、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化４２５】

は、オリゴヌクレオチドである）。
【請求項３９】
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、前記式（ＩＩ’’）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２６】



式（ＩＩ’’）

（式中、

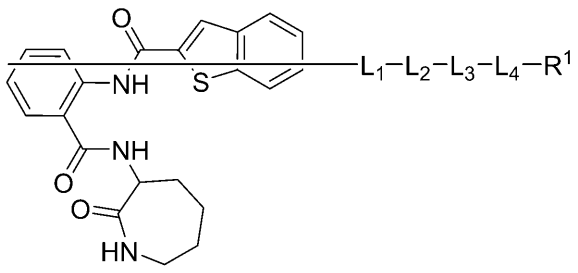
【化４２７】

は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｌ^{1}’、Ｌ^{2}’、Ｌ^{3}’、及びＬ^{4}’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{2}は、水素、－ＯＲ^{7}、－ＳＲ^{8}、または－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{2}’は、水素、－ＯＲ^{7}’、－ＳＲ^{8}’、または－ＮＲ^{9}’Ｒ^{10}’であり、
Ｒ^{3}は、水素、－ＯＲ^{31}、－ＳＲ^{32}、または－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}であり、
Ｒ^{3}’は、水素、－ＯＲ^{31}’、－ＳＲ^{32}’、または－ＮＲ^{33}’Ｒ^{34}’であり、
Ｒ^{4}は、水素、－ＯＲ^{35}、－ＳＲ^{36}、または－ＮＲ^{37}Ｒ^{38}であり、
Ｒ^{4}’は、水素、－ＯＲ^{35}’、－ＳＲ^{36}’、または－ＮＲ^{37}’Ｒ^{38}’であり、
Ｒ^{5}は、水素、－ＯＲ^{39}、－ＳＲ^{40}、または－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}であり、
Ｒ^{5}’は、水素、－ＯＲ^{39}’、－ＳＲ^{40}’、または－ＮＲ^{41}’Ｒ^{42}’であり、
Ｒ^{6}は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ$_{2}$、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ^{6}’は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ$_{2}$、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{7}’、Ｒ^{8}、Ｒ^{8}’、Ｒ^{9}、Ｒ^{9}’、Ｒ^{10}、Ｒ^{10}’、Ｒ^{31}、Ｒ^{31}’、Ｒ^{32}、Ｒ^{32}’、Ｒ^{33}、Ｒ^{33}’、Ｒ^{34}、Ｒ^{34}’、Ｒ^{35}、Ｒ^{35}’、Ｒ^{36}、Ｒ^{36}’、Ｒ^{37}、Ｒ^{37}’、Ｒ^{38}、Ｒ^{38}’、Ｒ^{39}、Ｒ^{39}’、Ｒ^{40}、Ｒ^{40}’、Ｒ^{41}、Ｒ^{41}’、Ｒ^{42}、及びＲ^{42}’は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙ及びＹ’は、それぞれ独立して、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚ及びＺ’は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。

【請求項４０】

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

【化４２８】



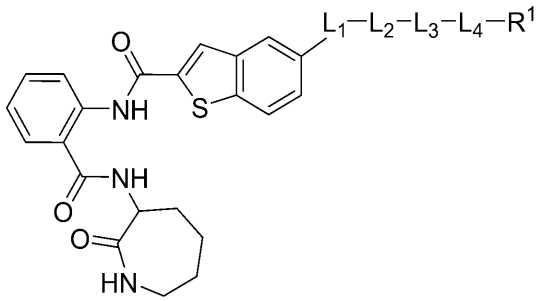
式（ＩＶ）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【請求項４１】

前記化合物が、式（ＩＶ－ａ）の構造を含む、請求項４０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４２９】

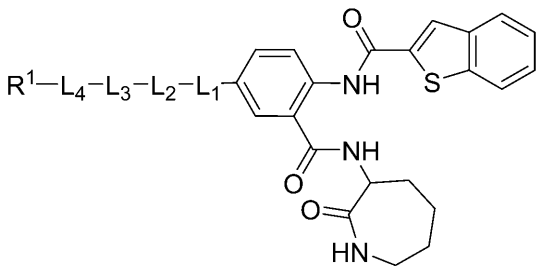


式（ＩＶ－ａ）。

【請求項４２】

前記化合物が、式（ＩＶ－ｂ）の構造を含む、請求項４０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３０】

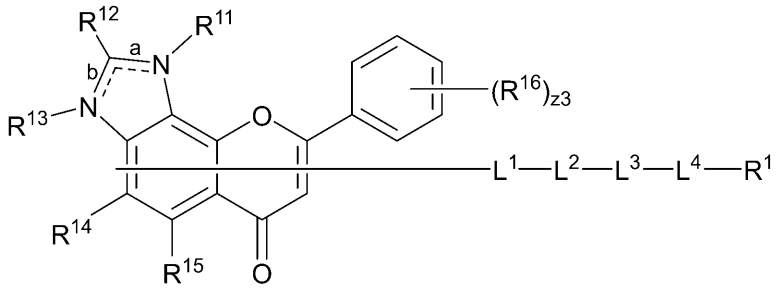


式（ＩＶ－ｂ）。

【請求項４３】

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

【化４３１】



式（ＶＩＩ）

（式中、
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｒ^{11}及びＲ^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＳＯ$_{n16}$Ｒ^{1A}、－ＳＯ$_{v16}$ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m16}$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}；－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－ＮＲ^{16B}ＯＲ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化４３２】

-a-及び-b-

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化４３３】

-a-

が単結合である場合、
【化４３４】

-b-

は、二重結合であり、Ｒ^{13}は、不在であり、更に、

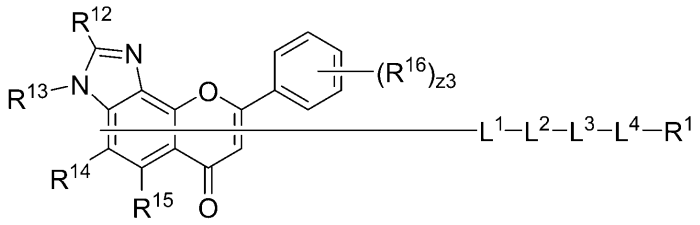
【化４３５】

-b-

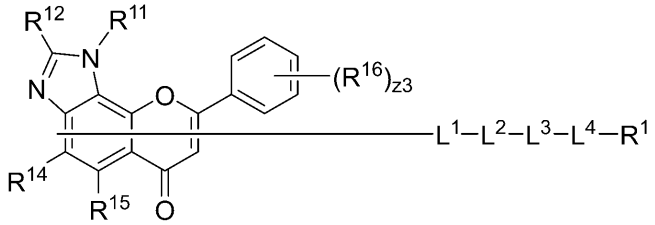
が単結合である場合、
【化４３６】

-a-

は、二重結合であり、Ｒ１１は、不在であり、
Ｒ１６Ａ、Ｒ１６Ｂ、Ｒ１６Ｃ、Ｒ１６Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１６Ｂ及びＲ１６Ｃの置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｎ１６は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１６及びｍ１６は、それぞれ独立して、１または２である）。
【請求項４４】
前記化合物が、式（ＶＩＩ－ａ）の構造、式（ＶＩＩ－ｂ）の構造、またはその混合物を含む、請求項４３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４３７】



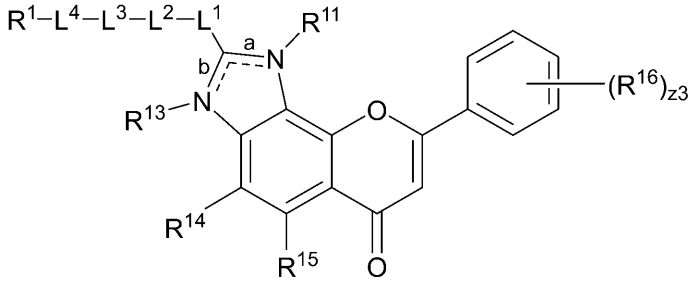
（ＶＩＩ－ａ）または



（ＶＩＩ－ｂ）。

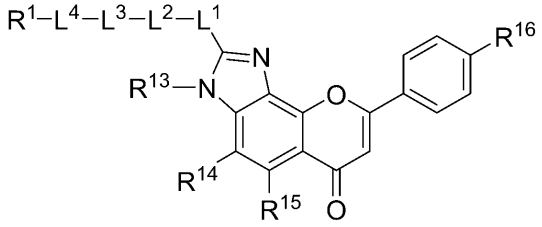
【請求項４５】
前記化合物が、式（ＶＩＩ－ｃ）の構造を含む、請求項４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４３８】

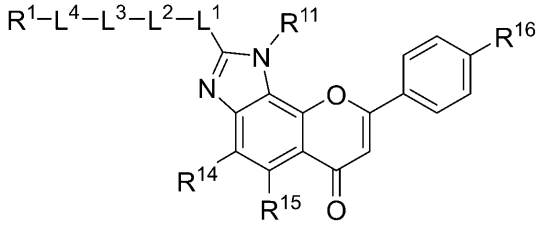


（ＶＩＩ－ｃ）。

【請求項４６】
式（ＶＩＩ－ｃ－１）の構造、式（ＶＩＩ－ｃ－２）の構造、またはその混合物を含む、請求項４４もしくは４５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４３９】



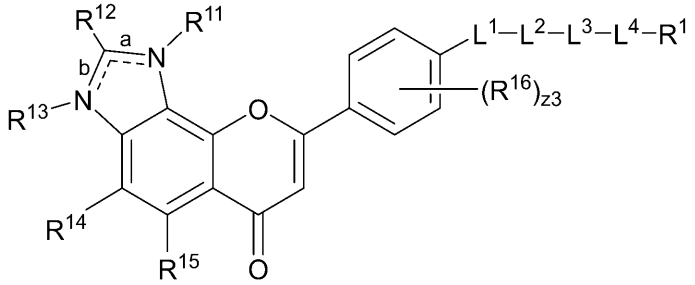
（ＶＩＩ－ｃ－１）または



（ＶＩＩ－ｃ－２）。

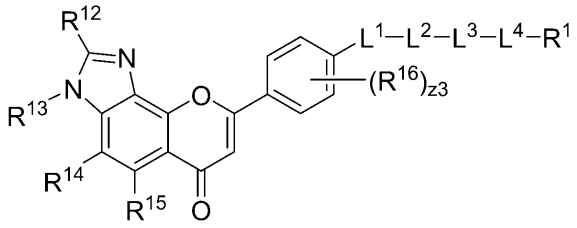
【請求項４７】
R^{16}が、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである、請求項４６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項４８】
R^{16}が、$-NR^{16B}R^{16C}$であり、
R^{16B}及びR^{16C}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項４６もしくは４７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項４９】
R^{16B}が、水素であり、
R^{16C}が、C_1-C_3アルキルである、請求項４８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５０】
R^{16C}が、$-CH_3$である、請求項４９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項５１】
前記化合物が、式（ＶＩＩ－ｄ）の構造を含む、請求項４３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４４０】

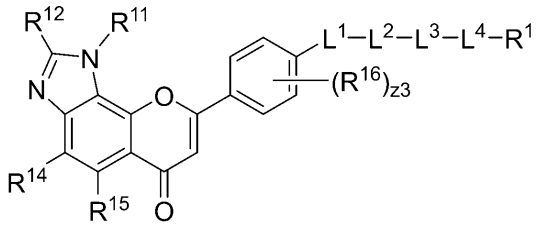


（ＶＩＩ－ｄ）。

【請求項５２】
式（ＶＩＩ－ｄ－１）の構造、式（ＶＩＩ－ｄ－２）の構造、またはその混合物を含む、請求項４３もしくは５１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４４１】



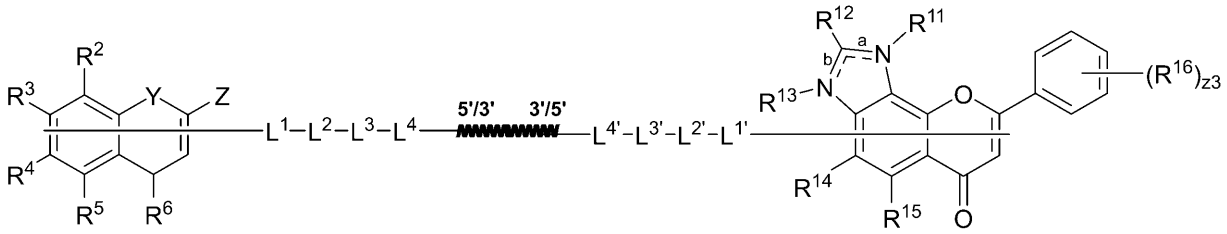
（ＶＩＩ－ｄ－１）または



（ＶＩＩ－ｄ－２）。

【請求項５３】
R^{12}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項５２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５４】
R^{12}が、水素またはC_1－C_3アルキルである、請求項５３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５５】
R^{12}が、水素または－CH_3である、請求項５４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項５６】
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４４２】



式（ＩＩ’’）

（式中、

【化４４３】

は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ２は、水素、－ＯＲ７、－ＳＲ８、または－ＮＲ９Ｒ１０であり、
Ｒ３は、水素、－ＯＲ３１、－ＳＲ３２、または－ＮＲ３３Ｒ３４であり、
Ｒ４は、水素、－ＯＲ３５、－ＳＲ３６、または－ＮＲ３７Ｒ３８であり、
Ｒ５は、水素、－ＯＲ３９、－ＳＲ４０、または－ＮＲ４１Ｒ４２であり、
Ｒ６は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ２、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４、Ｒ３５、Ｒ３６、Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、及びＲ４２は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、ＣＨ２、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１１及びＲ１３は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ１２、Ｒ１４、Ｒ１５、及びＲ１６は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

【化４４４】


及び

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、

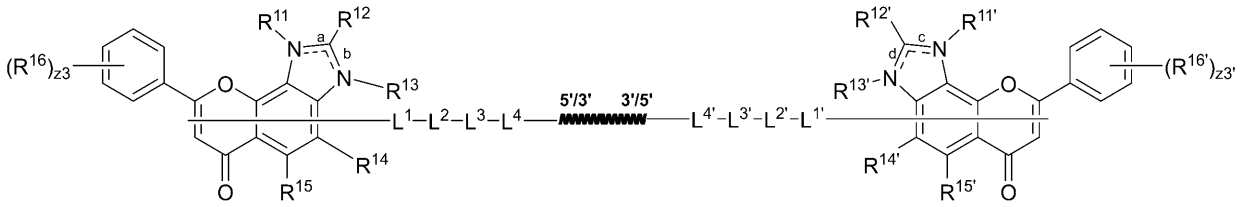
【化４４５】

が単結合である場合、
【化４４６】

は、二重結合であり、Ｒ１３は、不在であり、更に、
【化４４７】

が単結合である場合、
【化４４８】

は、二重結合であり、Ｒ１１は、不在であり、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５である）。
【請求項５７】
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’’’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４４９】

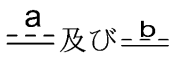


式（ＩＩ’’’）

（式中、
【化４５０】

は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１１、Ｒ１１’、Ｒ１３、及びＲ１３’は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ１２、Ｒ１２’、Ｒ１４、Ｒ１４’、Ｒ１５、Ｒ１５’、Ｒ１６、及びＲ１６’は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロア

ルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
ｚ３及びｚ３’は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または５であり、
【化４５１】



は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化４５２】



が単結合である場合、
【化４５３】



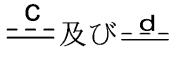
は、二重結合であり、Ｒ１３は、不在であり、更に、
【化４５４】



が単結合である場合、
【化４５５】



は、二重結合であり、Ｒ１１は、不在であり、
【化４５６】



は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化４５７】



が単結合である場合、
【化４５８】



は、二重結合であり、Ｒ１３’は、不在であり、更に、

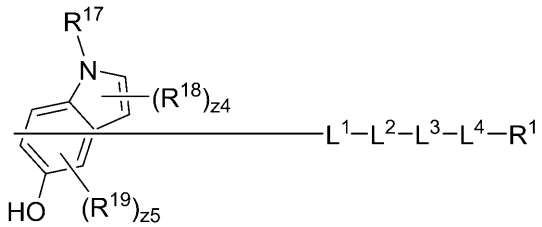
【化４５９】

－ｄ－

が単結合である場合、
【化４６０】

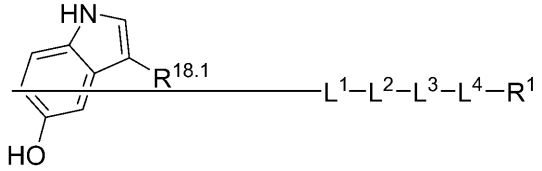
－ｃ－

は、二重結合であり、Ｒ１１’は、不在である）。
【請求項５８】
式（ＶＩＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４６１】



式（ＶＩＩＩ）

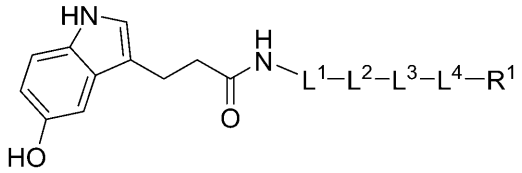
（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１７、Ｒ１８、及びＲ１９は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
ｚ４は、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３である）。
【請求項５９】
前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ）の構造を含む、請求項５８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４６２】



式（ＶＩＩＩ－ａ）

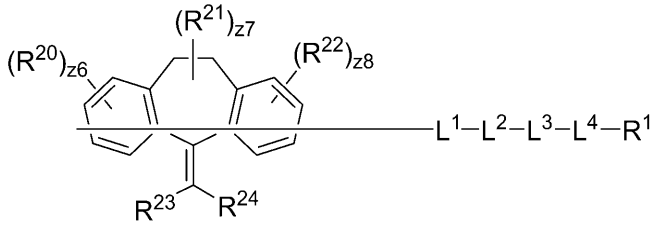
（式中、
Ｒ１８・１は、水素、任意選択により置換されたアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアルキルである）。

【請求項６０】
前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ－１）の構造を含む、請求項５８もしくは５９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４６３】



式（ＶＩＩＩ－ａ－１）。

【請求項６１】
式（ＩＸ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化４６４】



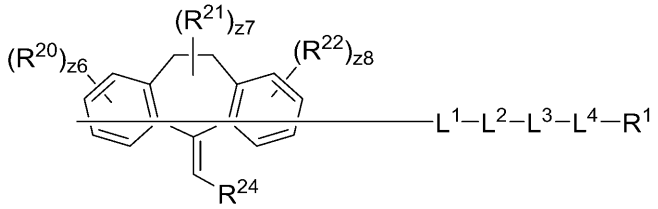
式（ＩＸ）

（式中、
L^1、L^2、L^3、及びL^4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^{20}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n20}R^{1A}$、－$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、－$NHNR^{20B}R^{20C}$、－$ONR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、－$N(O)_{m20}$、－$NR^{20B}R^{20C}$、－$C(O)R^{20D}$、－$C(O)OR^{20D}$、－$C(O)NR^{20B}R^{20C}$、－OR^{20A}、－$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、－$NR^{20B}C(O)R^{20D}$；－$NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、－$NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$N(O)_{m21}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$；－$NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、－$NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}及びR^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任

意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n24}R^{24A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＯＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m24}$、－$NR^{24B}R^{24C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{24D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－ＯR^{24A}、－Ｎ$R^{24B}SO_2R^{24A}$、－ＮR^{24B}Ｃ（Ｏ）R^{24D}；－ＮR^{24B}Ｃ（Ｏ）ＯR^{24D}、－ＮR^{24B}ＯR^{24D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、R^{21D}、R^{24A}、R^{24B}、R^{24C}、及びR^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{20B}、R^{20C}、R^{21B}、R^{21C}、R^{24B}、R^{24C}、R^{24B}、及び$R_2{}^{4C}$の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ２１、ｎ２２、ｎ２４、ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ２０、ｖ２１、ｖ２４、ｍ２０、ｍ２１、及びｍ２４は、それぞれ独立して、１または２であり、
ｚ７は、０、１、または２である）。

【請求項６２】
前記化合物が、式（ＩＸ－ａ）の構造を含む、請求項６１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

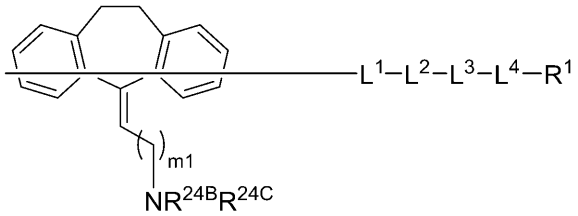
【化４６５】



式（ＩＸ－ａ）。

【請求項６３】
前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－１）の構造を含む、請求項６１もしくは６２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４６６】



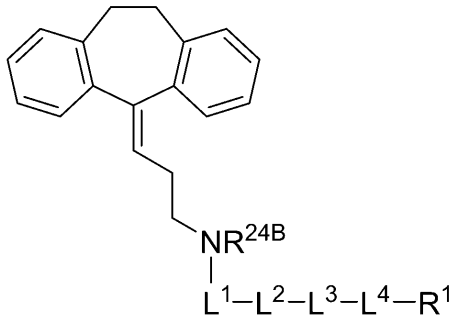
式（ＩＸ－ａ－１）

（式中、
Ｒ２４Ｂ及びＲ２４Ｃは、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、
ｍ１は、１、２、または３である）。

【請求項６４】

前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－２）の構造を含む、請求項６１～６３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４６７】



式（ＩＸ－ａ－２）。

【請求項６５】

Ｒ２４Ｂが、水素または任意選択により置換されたアルキルである、請求項６４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項６６】

Ｒ２４Ｂが、Ｃ１－Ｃ３アルキルである、請求項６５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

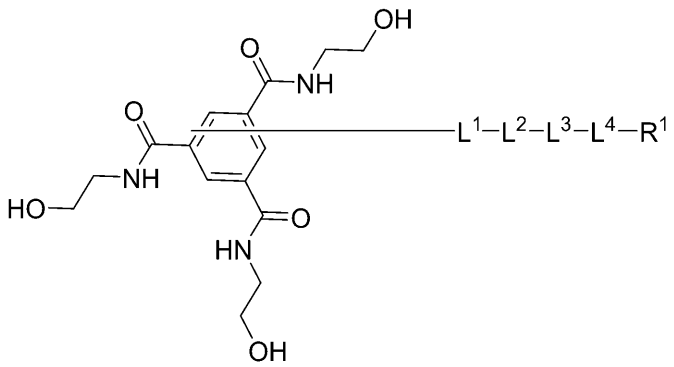
【請求項６７】

Ｒ２４Ｂが、－ＣＨ３である、請求項６６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項６８】

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

【化４６８】



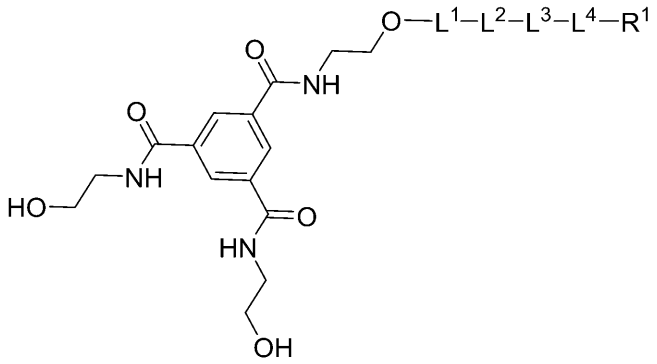
式（X）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【請求項６９】

前記化合物が、式（Ｘ－ａ）の構造を含む、請求項７０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４６９】



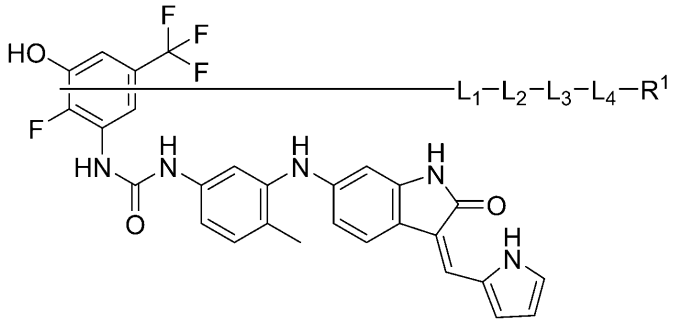
式（Ｘ－ａ）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}は、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【請求項７０】

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

【化４７０】



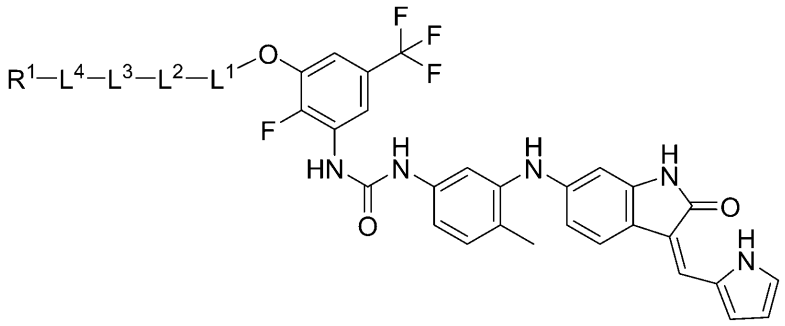
式（ＸＩ）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【請求項７１】

前記化合物が、式（ＸＩ－ａ）の構造を含む、請求項７０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化４７１】



式（ＸＩ－ａ）。

【請求項７２】

前記ＴｒｋＢリガンドが、ＴｒｋＢアゴニスト、ＴｒｋＢ部分アゴニスト、またはＴｒｋＢアンタゴニストである、請求項１～７１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項７３】

前記ＴｒｋＢリガンドが、ＴｒｋＢ選択的リガンドまたはＴｒｋＢ非選択的リガンドである、請求項１～７１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

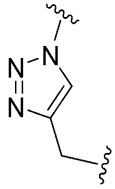
【請求項７４】

Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｌ^{1}’、Ｌ^{2}’、Ｌ^{3}’、及びＬ^{4}’が、それぞれ独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、請求項１～７３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

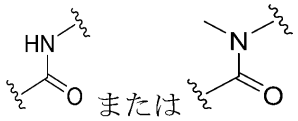
【請求項７５】

Ｌ^{1}及びＬ^{1}’が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリン

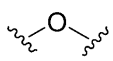
カーである、請求項７４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７６】
Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された不飽和ヘテロアリールリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、請求項７４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７７】
Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、構造
【化４７２】



を含む、請求項７５もしくは７６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７８】
Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、請求項７４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項７９】
前記任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の炭素原子がＯ、Ｎ、またはＳで置き換えられている、任意選択により置換されたヘテロアルキルまたは任意選択により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル鎖である、請求項７８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８０】
Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、構造
【化４７３】

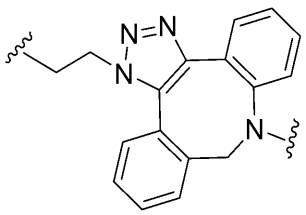


を含む、請求項７８もしくは７９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８１】
Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、構造
【化４７４】



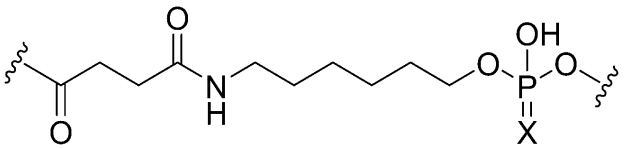
または－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－を含む、請求項７８もしくは７９に記載の化合物、またはその塩。
【請求項８２】
Ｌ^{2}及びＬ$^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーであ

る、請求項７４～８１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８３】
前記ＰＥＧリンカーが、５ＰＥＧ単位の長さである、請求項８２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８４】
前記ＰＥＧリンカーが、４ＰＥＧ単位の長さである、請求項８２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８５】
前記ＰＥＧリンカーが、３ＰＥＧ単位の長さである、請求項８２に記載の化合物、またはその塩。
【請求項８６】
L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアルキルリンカーである、請求項７４～８１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８７】
L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたC_{1-20}アルキルリンカーである、請求項８６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８８】
L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたC_8アルキルリンカーである、請求項８６もしくは８７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項８９】
L^3及び$L^{3'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、請求項７６～８８のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９０】
L^3及び$L^{3'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、請求項８９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９１】
L^3及び$L^{3'}$が、それぞれ独立して、構造
【化４７５】

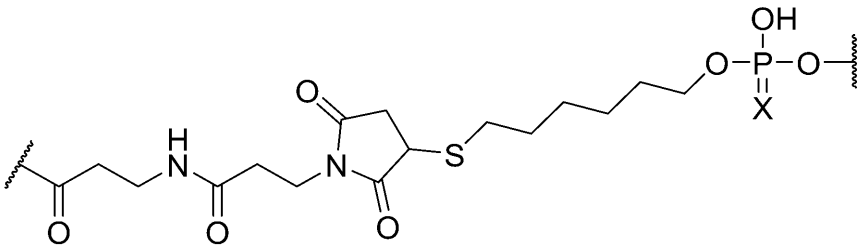


を含む、請求項９０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９２】
L^4及び$L^{4'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、請求項７４～９１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９３】

前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、請求項９２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９４】
前記ヘテロアルキルリンカーが、互いに結合した２つの置換基を含み、任意選択により置換されたカルボシクリル環を形成する、請求項９２もしくは９３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９５】
Ｌ^{4}及びＬ^{4}’が、それぞれ独立して、構造
【化４７６】

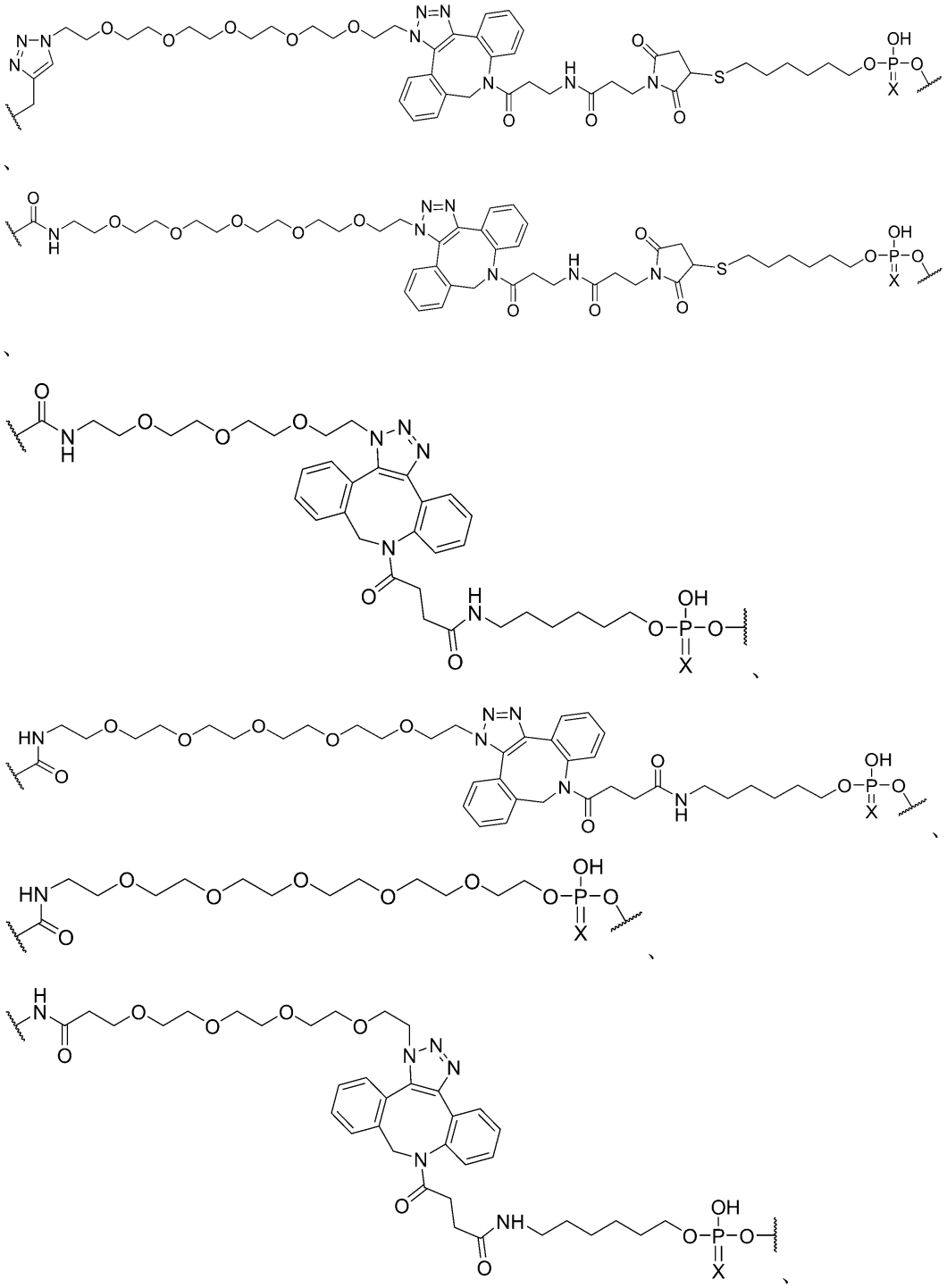


またはその塩を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項９２～９４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９６】
Ｌ^{4}及びＬ^{4}’が、それぞれ独立して、構造
【化４７７】

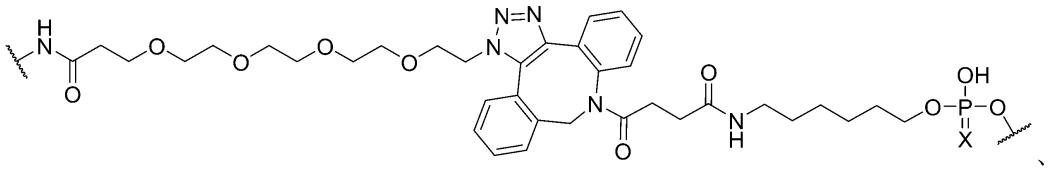


またはその塩を含み、
式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項９２～９４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項９７】
Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}；またはＬ^{1}’－Ｌ^{2}’－Ｌ^{3}’－Ｌ^{4}’が、それぞれ独立して、構造：

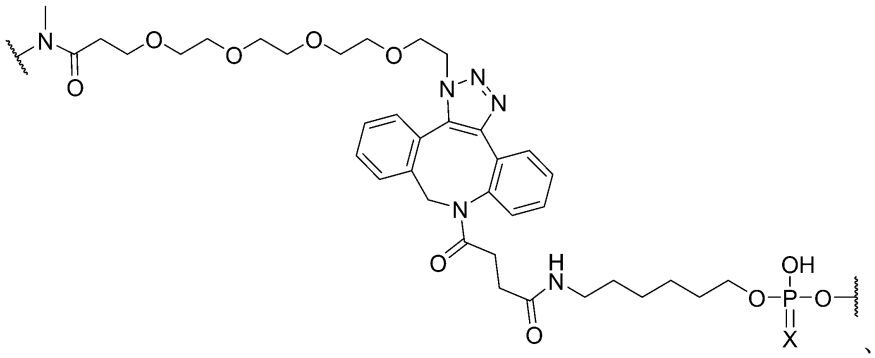
【化４７８－１】



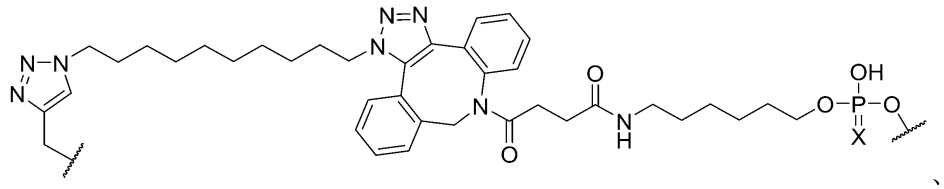
【化４７８－２】



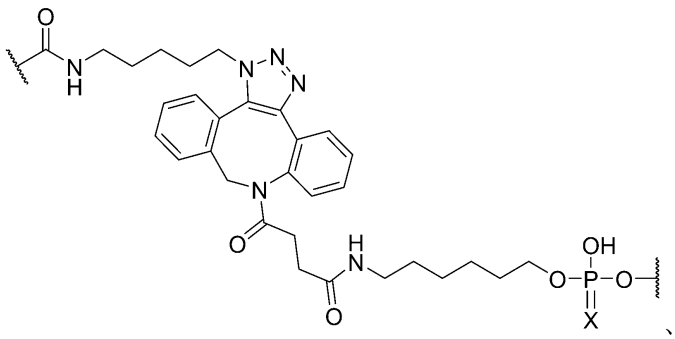
、



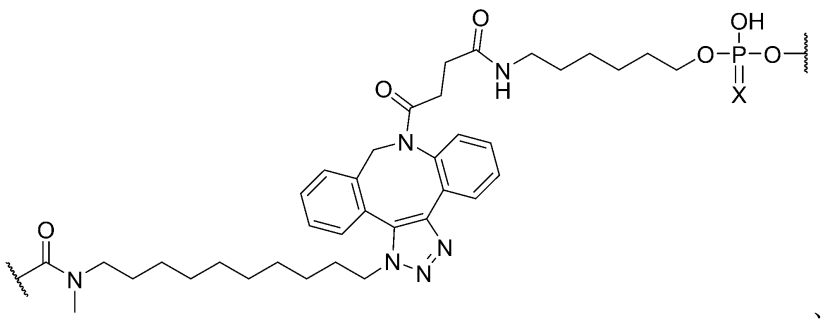
、



、

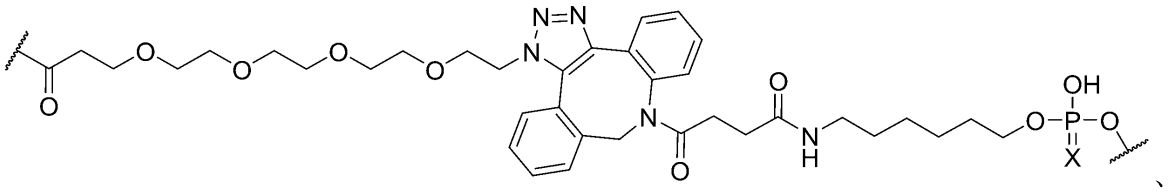


、

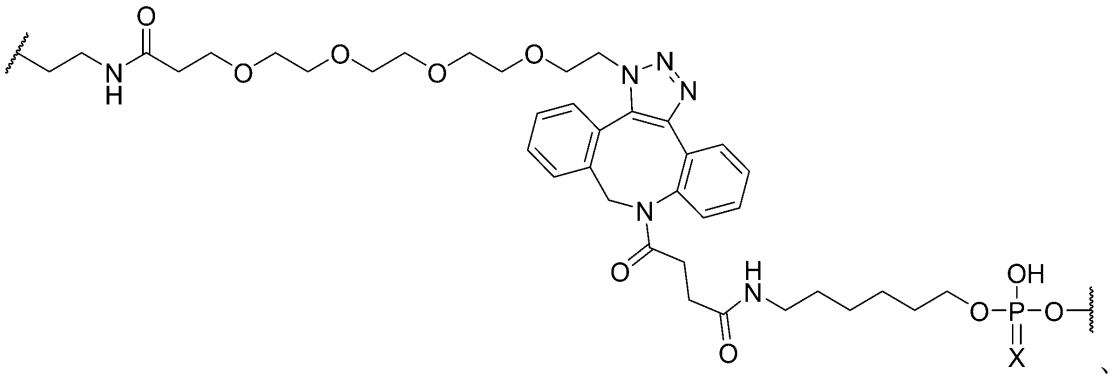


、

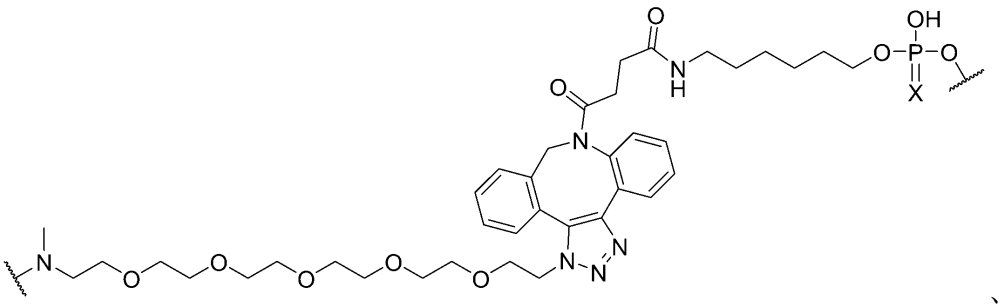
【化４７８－３】



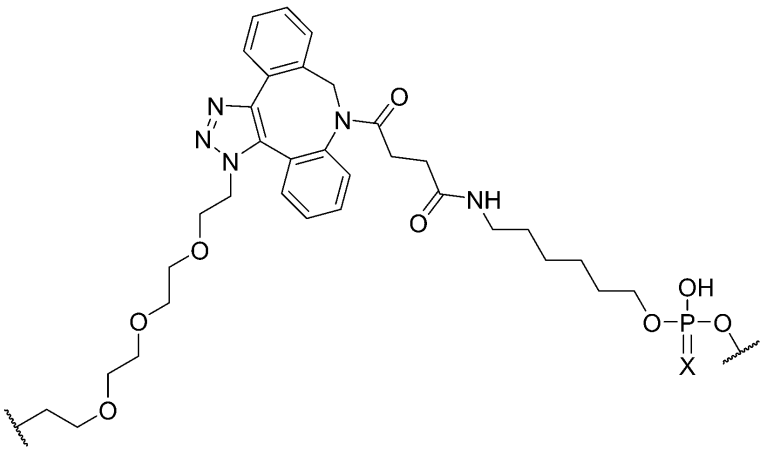
、



、

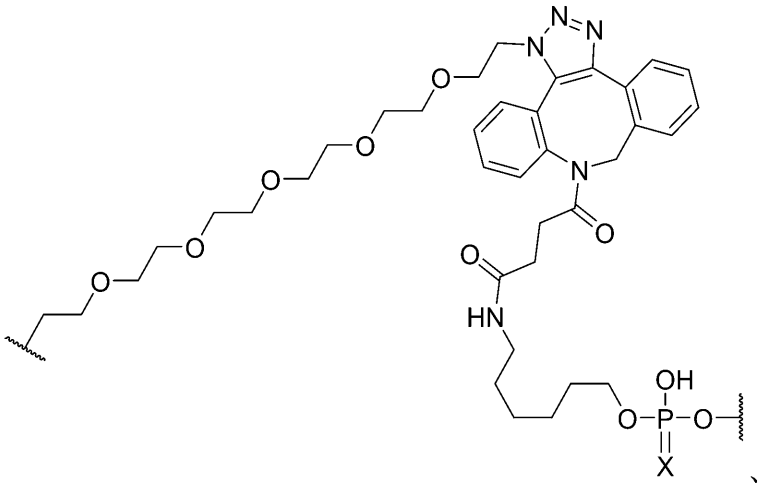


、

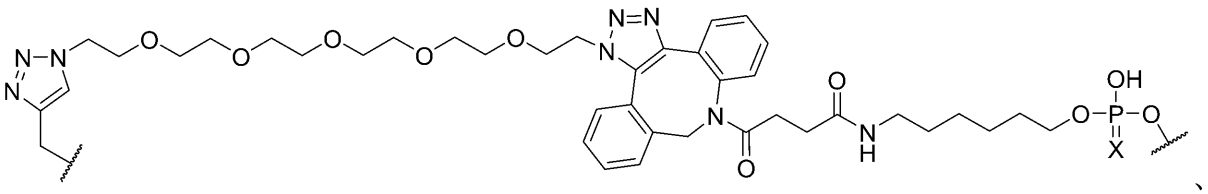


、

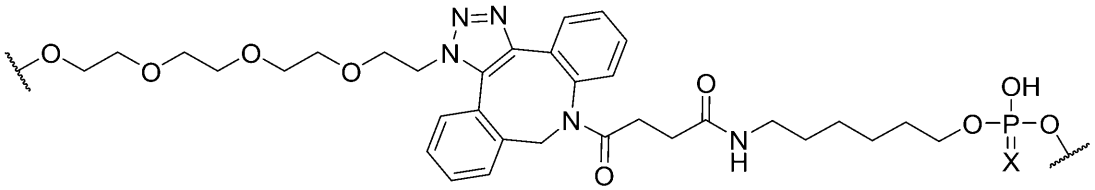
【化４７８－４】



、



、

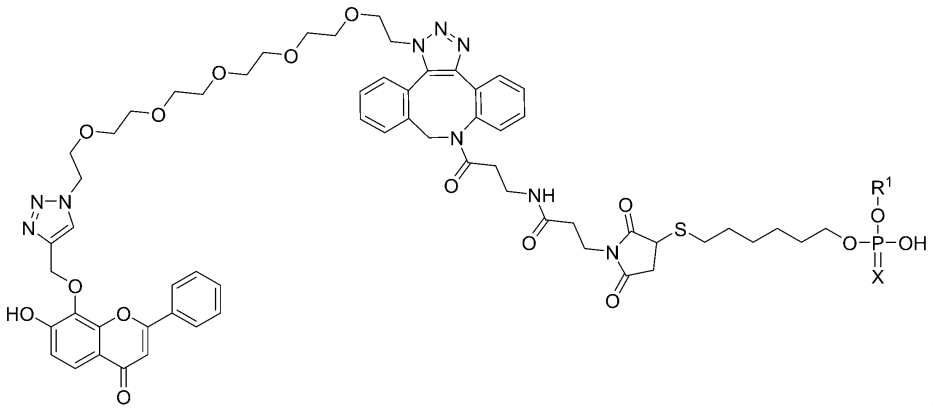


または、その塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、請求項１～９６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

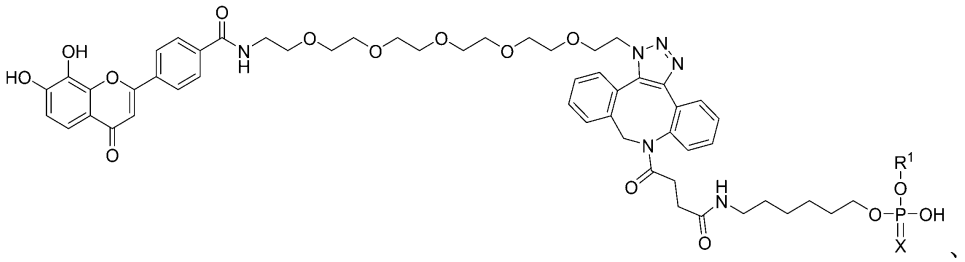
【請求項９８】

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

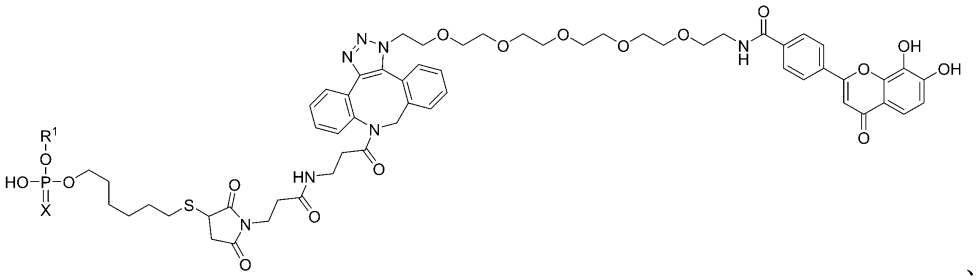
【化４７９－１】



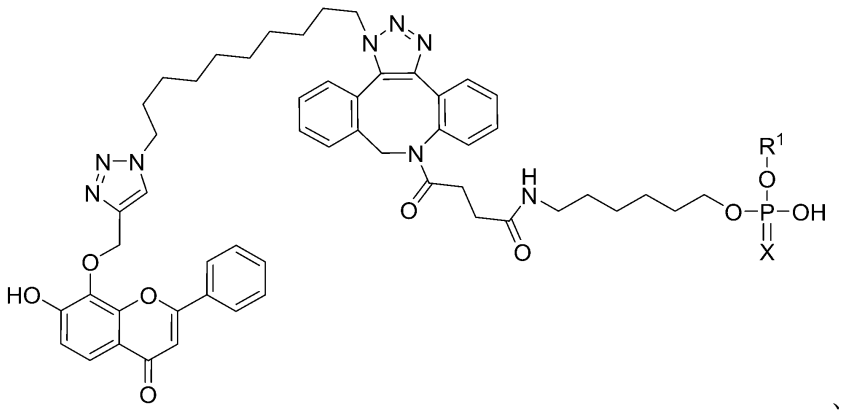
、



、

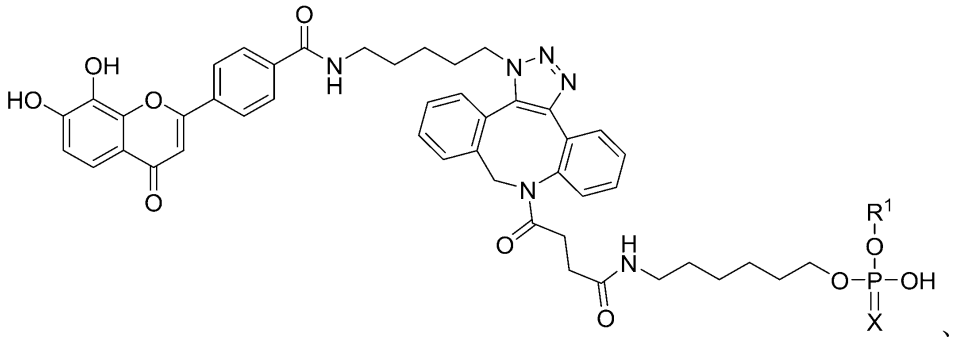


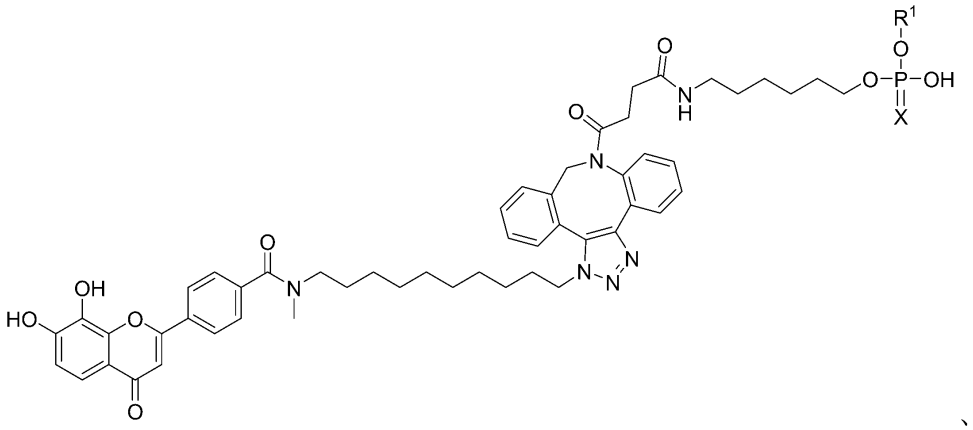
、

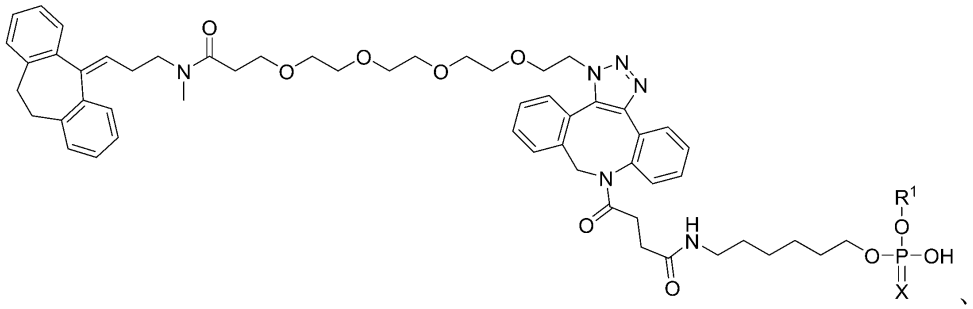


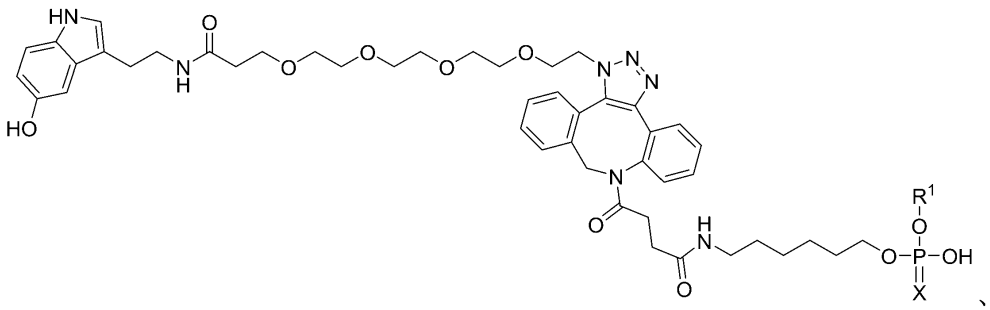
、

【化４７９－２】

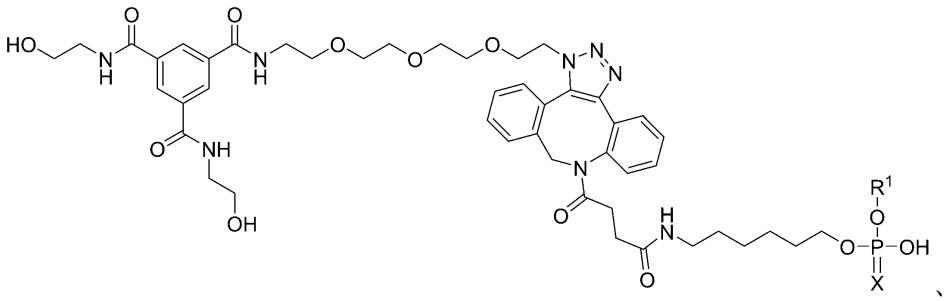

、


、

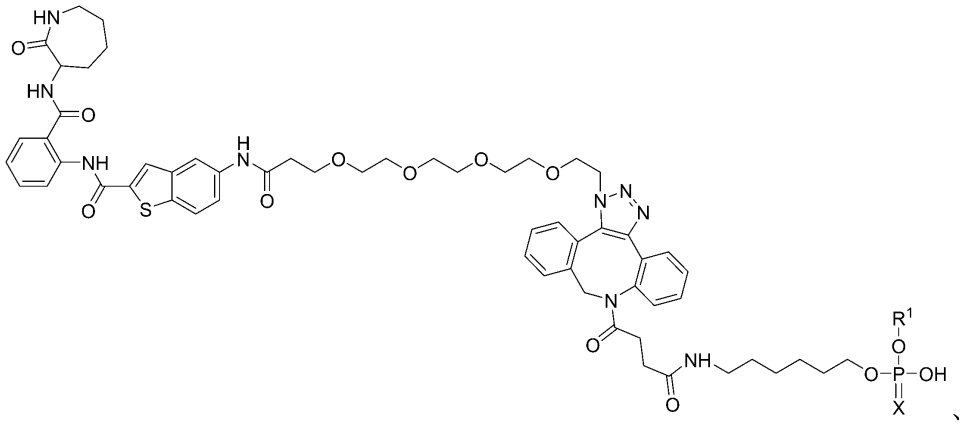

、


、

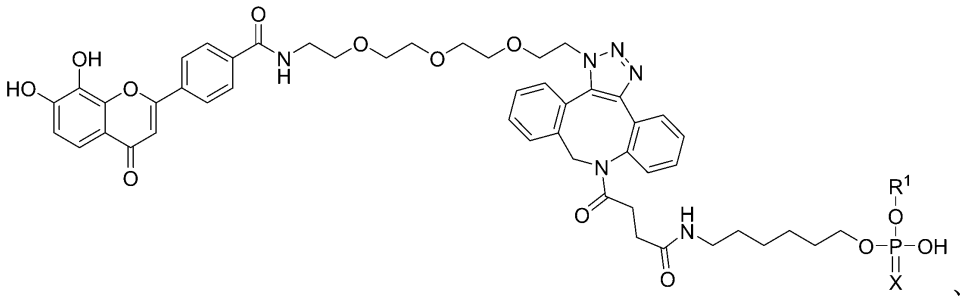
【化４７９－３】



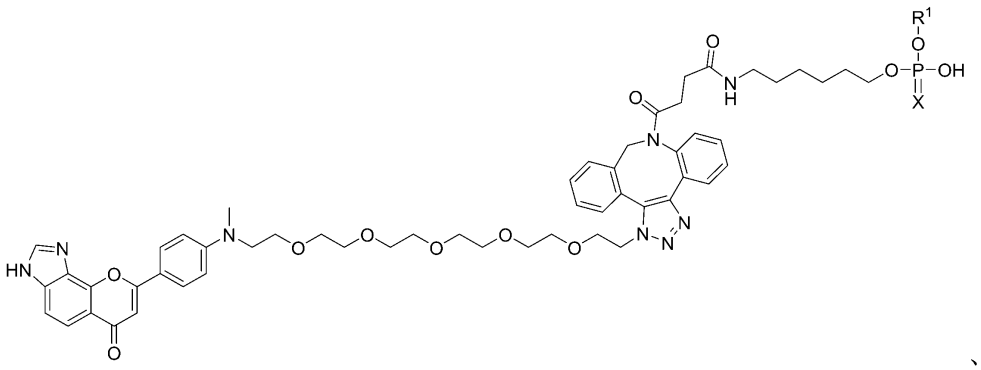
、



、

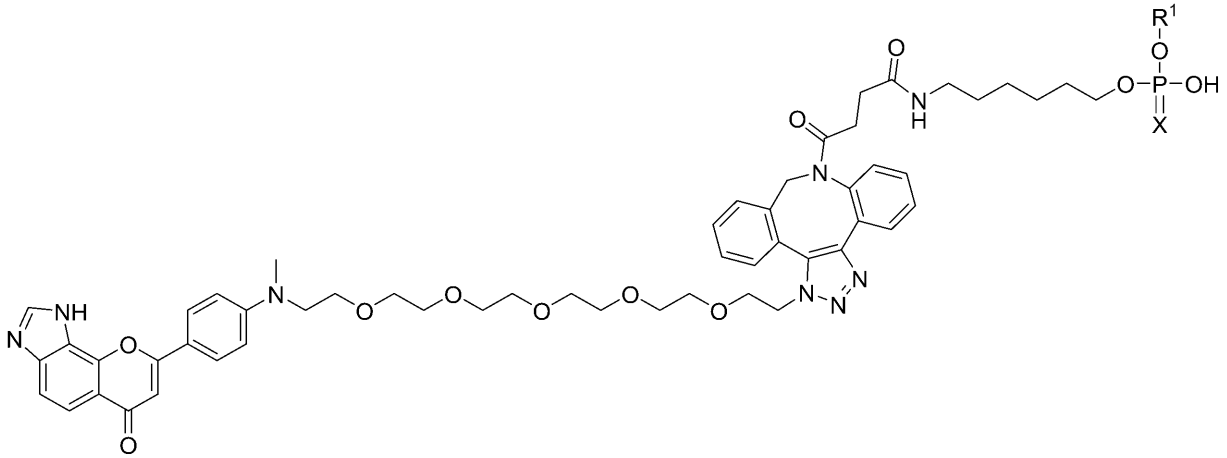


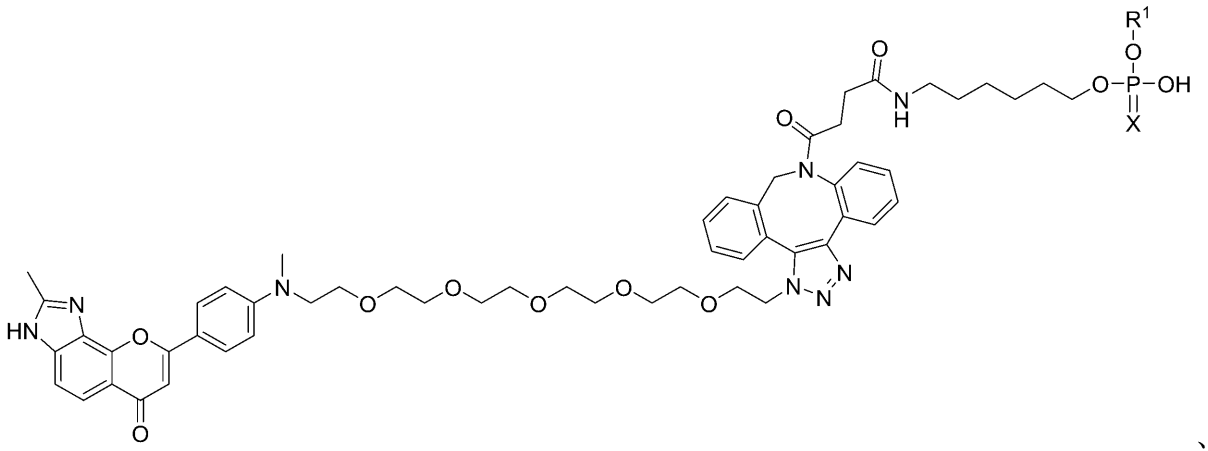
、

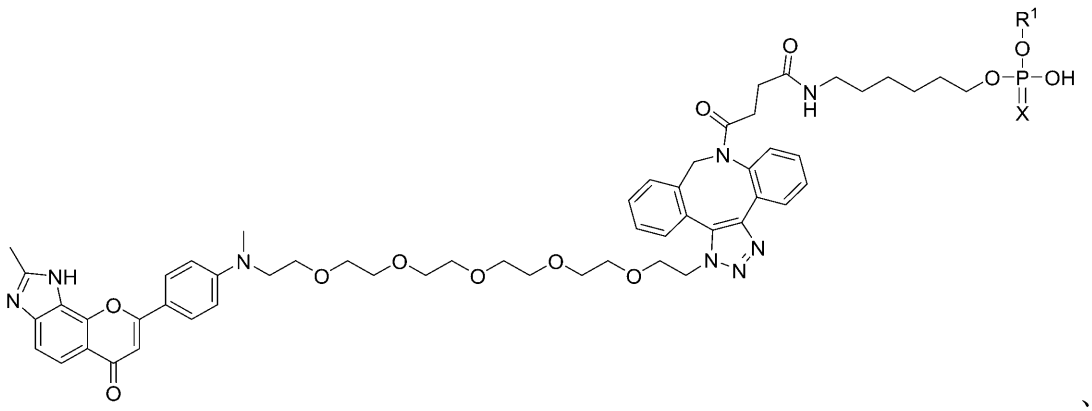


、

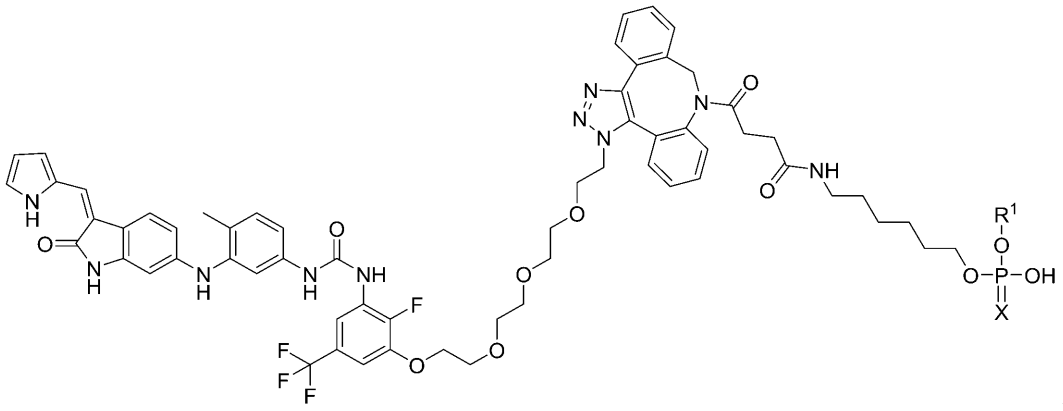
【化４７９－４】



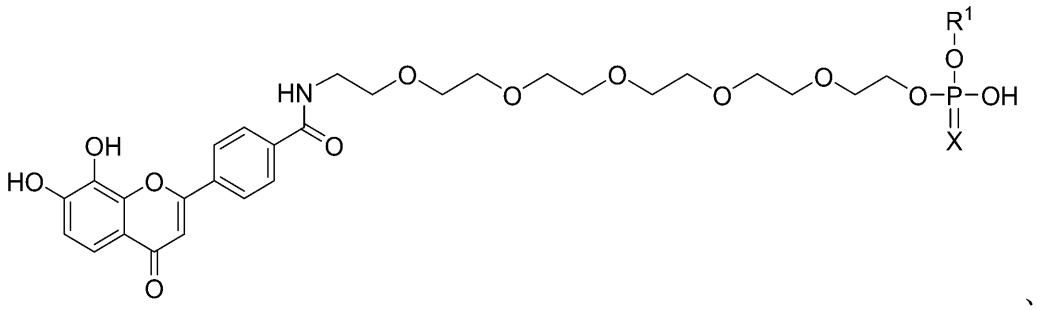




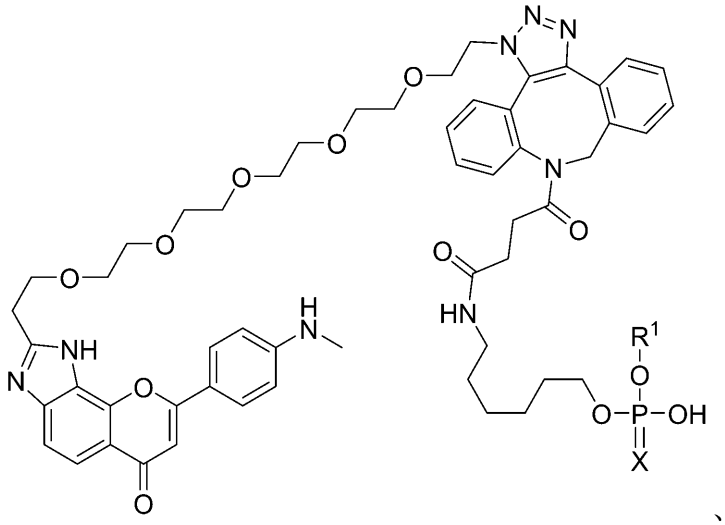
【化４７９－５】



、

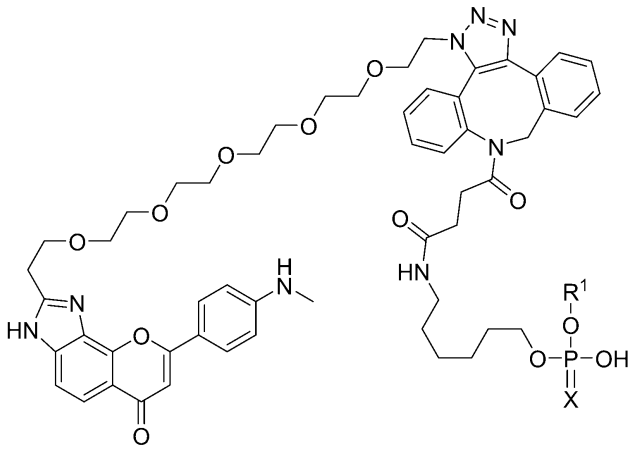
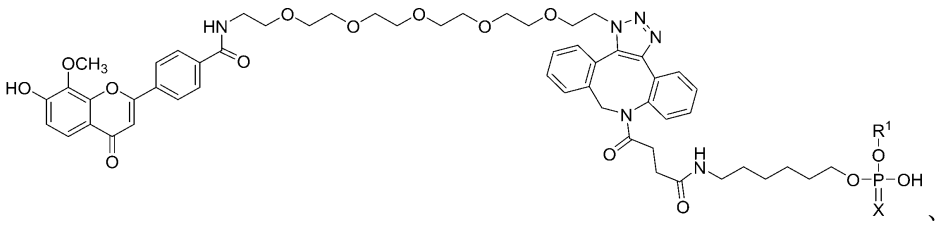
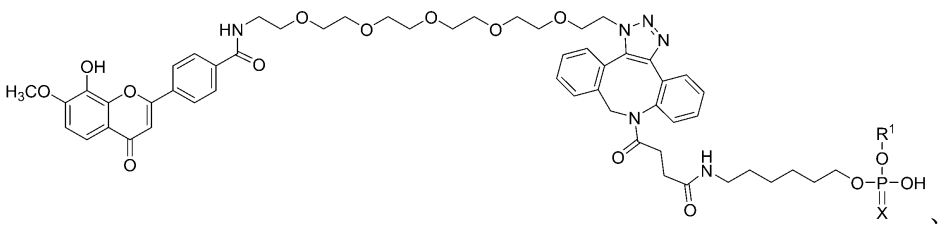
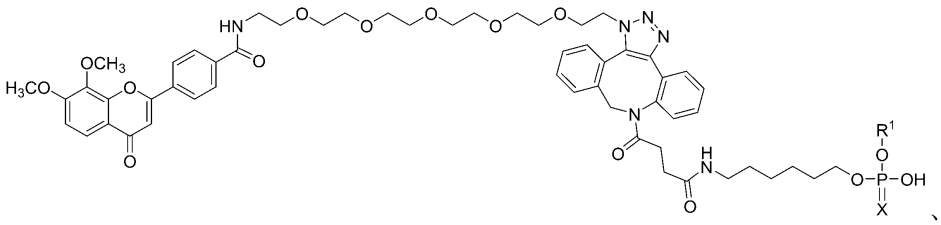
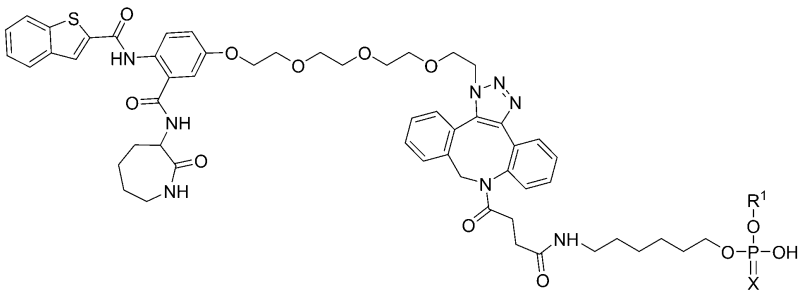


、



。

【化４７９－６】

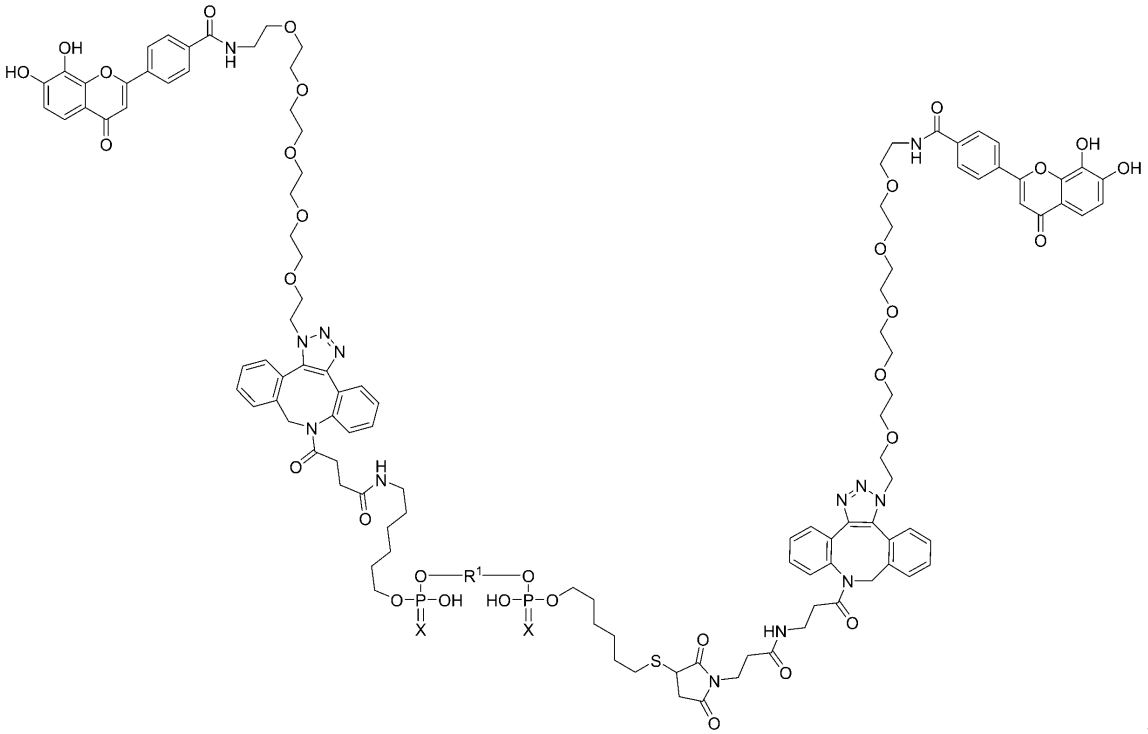

、

、

、

、または


（式中、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Xは、OまたはSである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

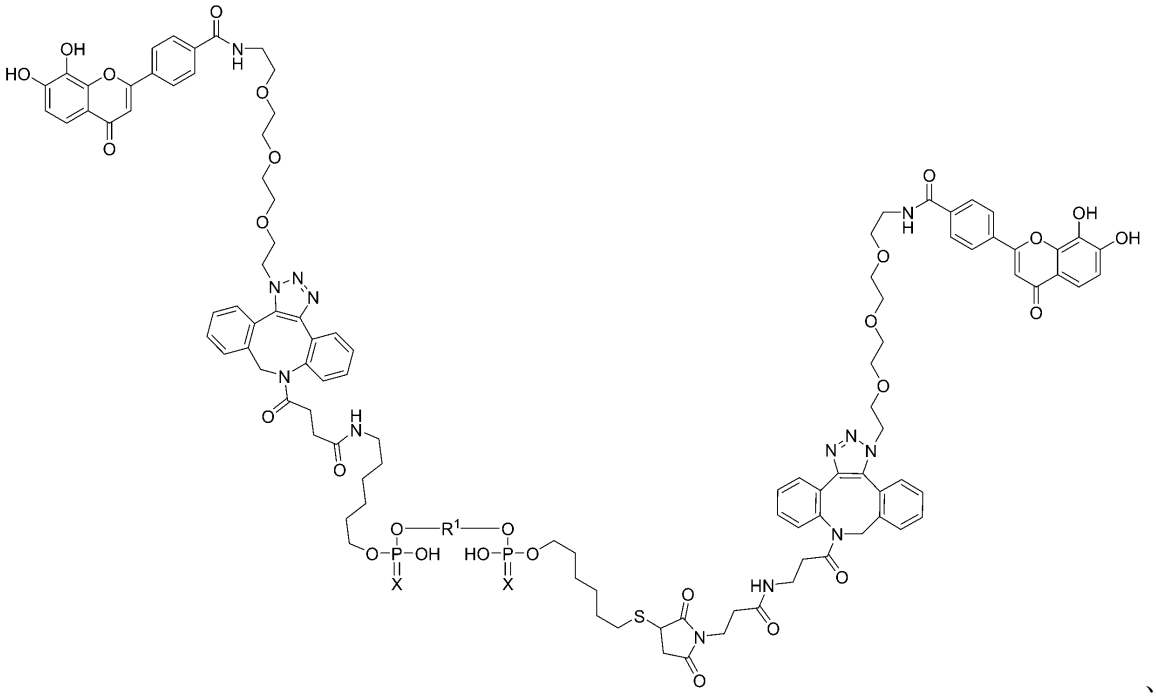
【請求項９９】

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化４８０－１】

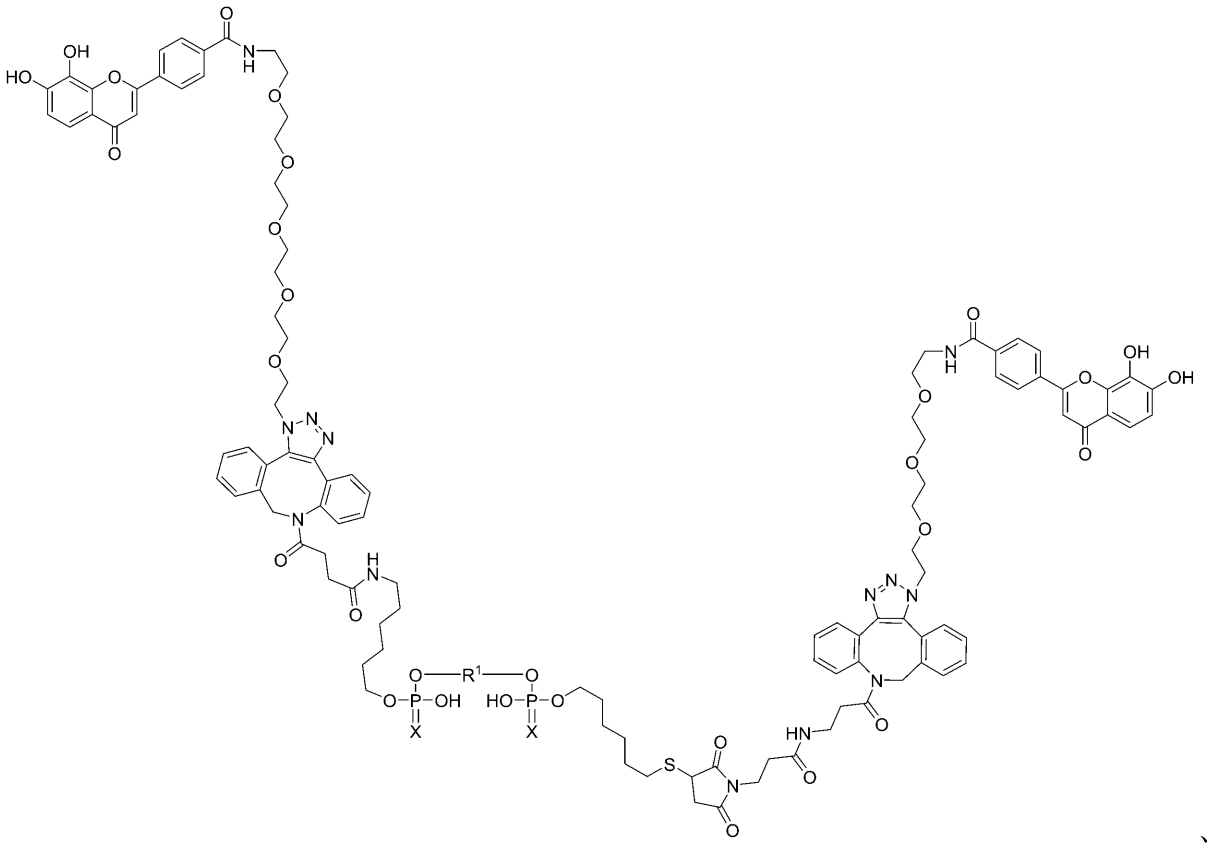


、

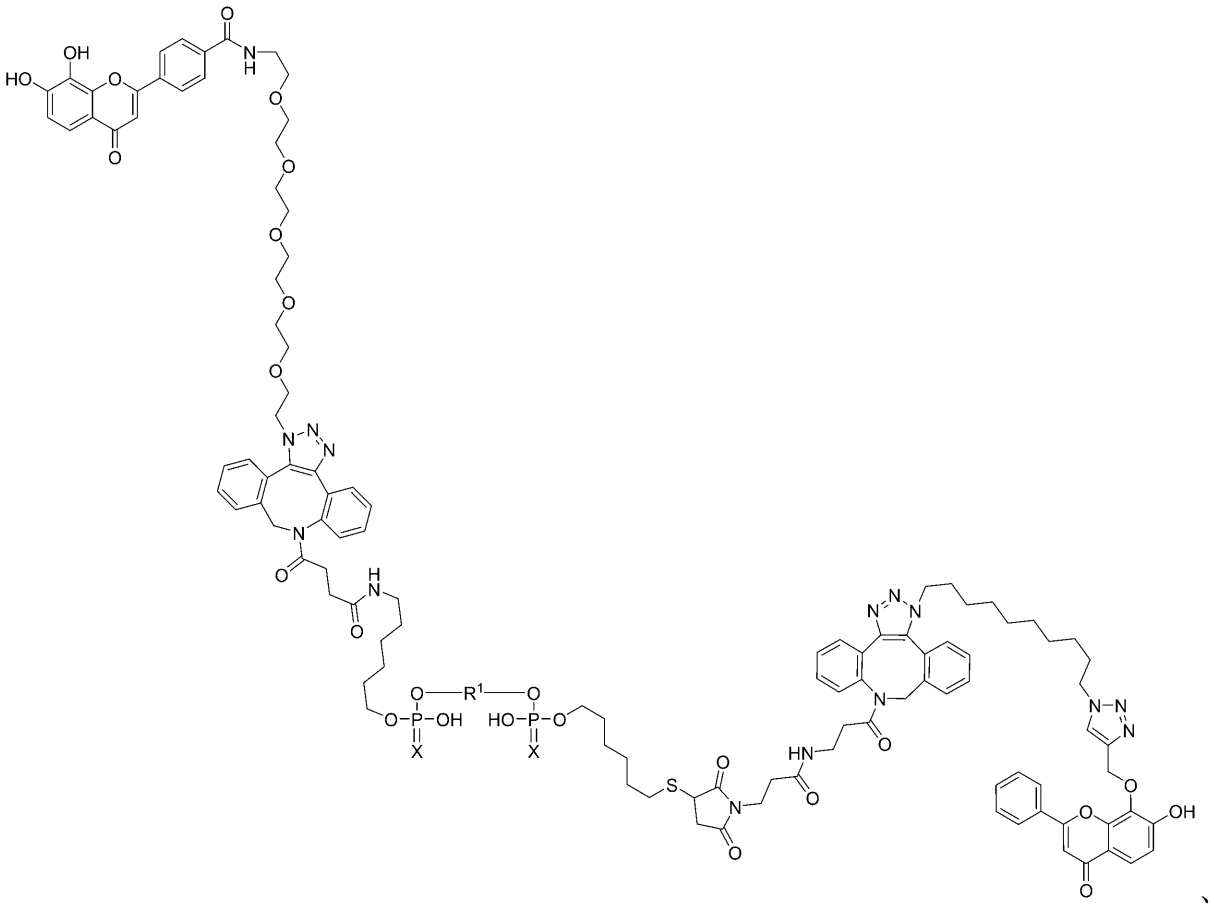


、

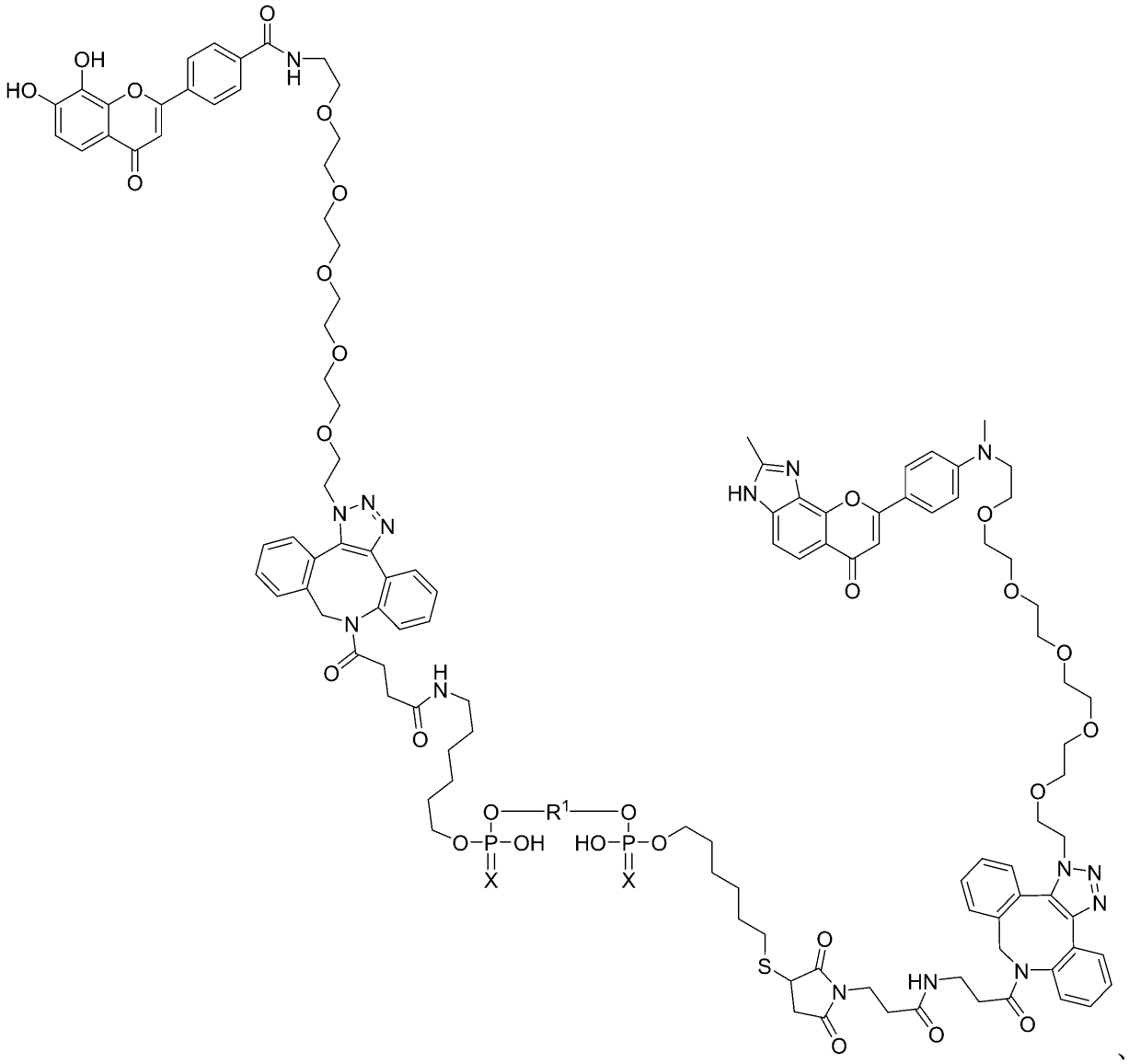
【化４８０－２】



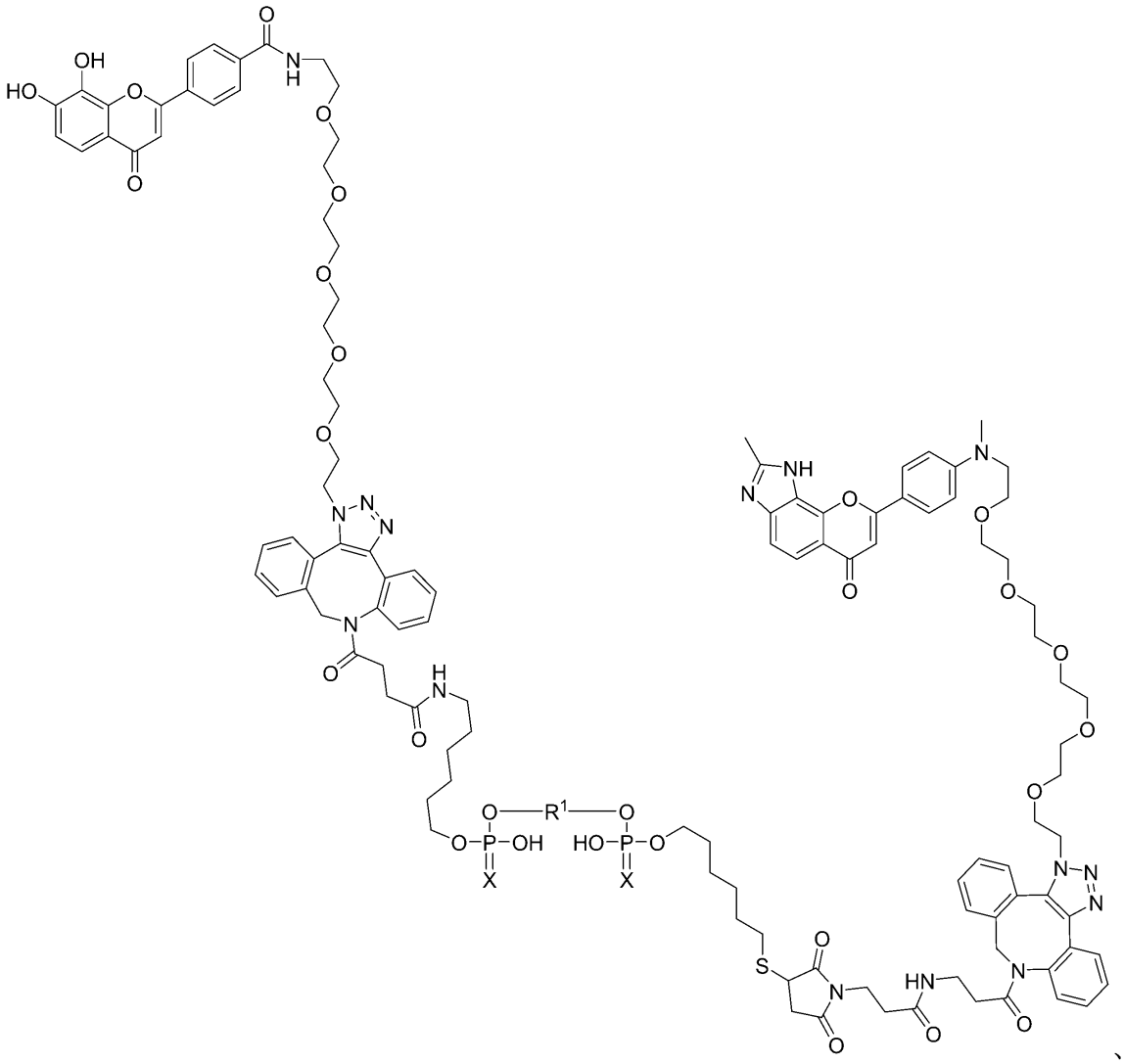
【化４８０－３】



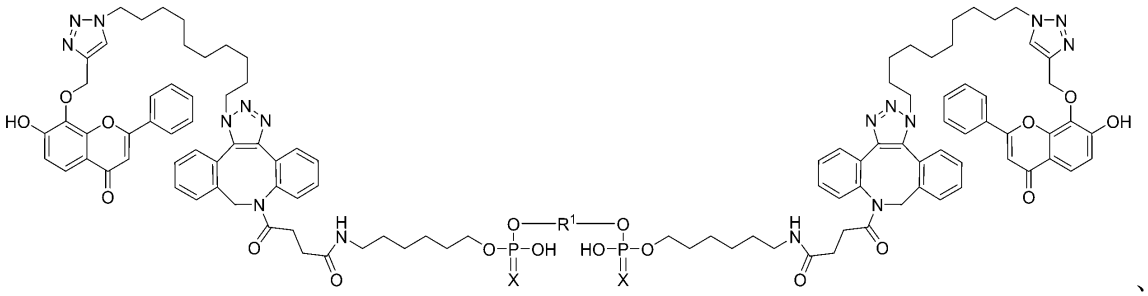
【化４８０－４】



【化４８０－５】



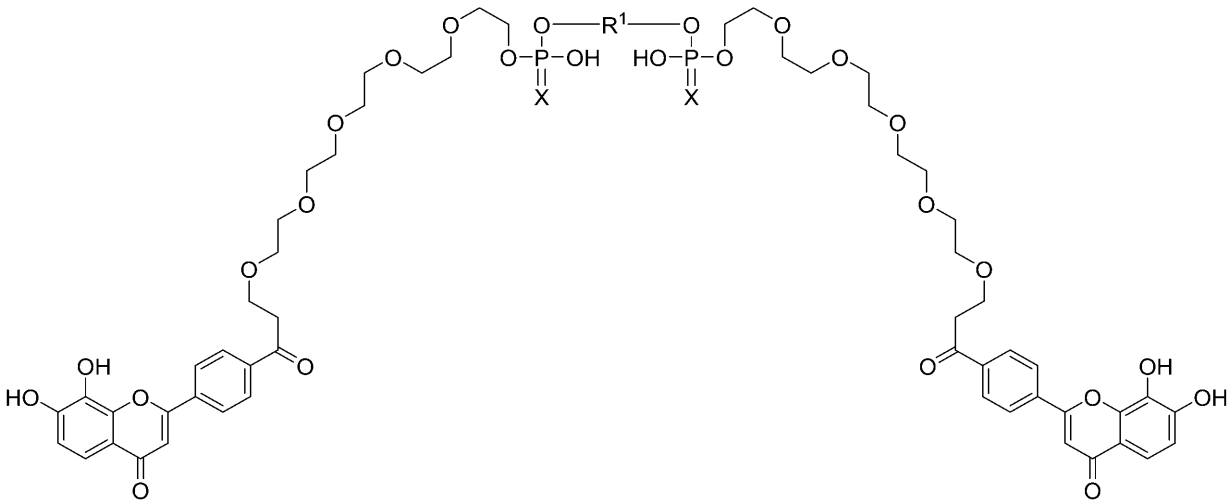
、



、

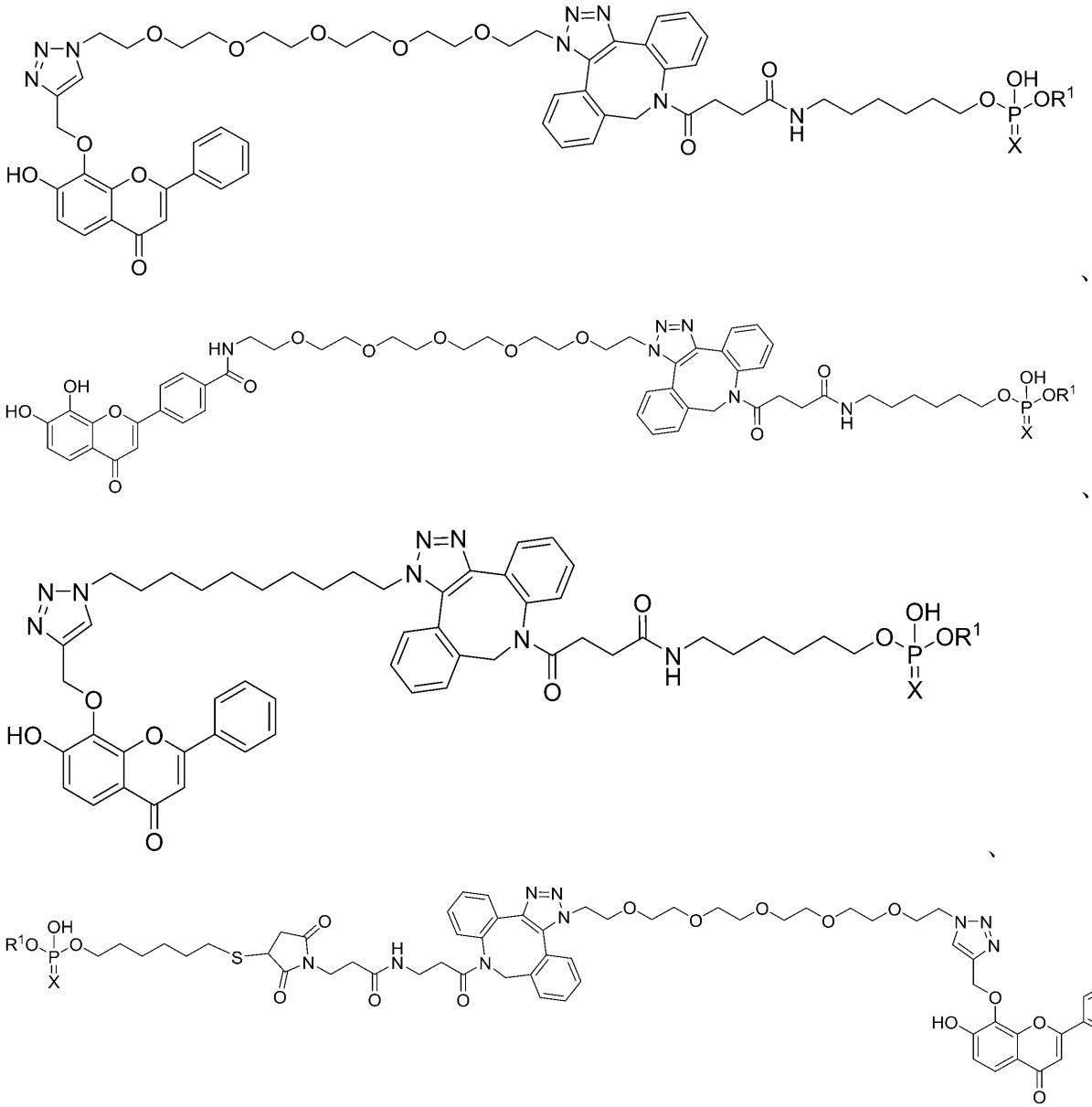
または

【化４８０－６】



（式中、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１００】
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化４８１】

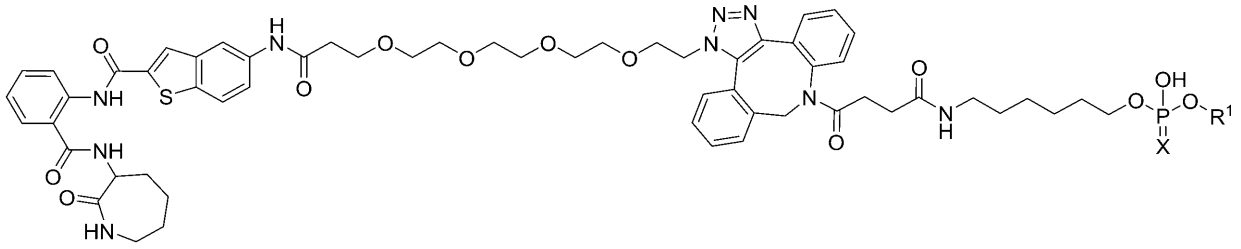


（式中、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１０１】

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化４８２】



（式中、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０２】
Ｘが、Ｏである、請求項９７～１０１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０３】
Ｘが、Ｓである、請求項９７～１０１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０４】
Ｒ^{1}が、オリゴヌクレオチドを含む、請求項１～１０３のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０５】
前記オリゴヌクレオチドが、その５’末端で結合される、請求項１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０６】
前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端で結合される、請求項１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０７】
前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、請求項１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０８】
前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、請求項１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１０９】
Ｒ^{1}が、１つ以上の追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、請求項１～１０８のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１０】
前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる、請求項１０９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【請求項１１１】
前記追加のＴｒｋＢリガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端、前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの５’末端及び３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、請求項１０９もしくは１１０に記載の化合物、またはその

立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

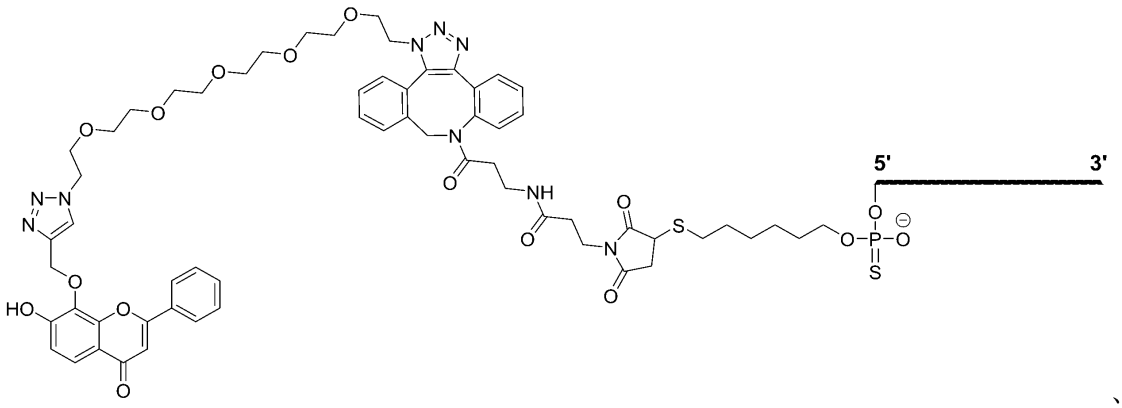
【請求項１１２】

前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、請求項１～１１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

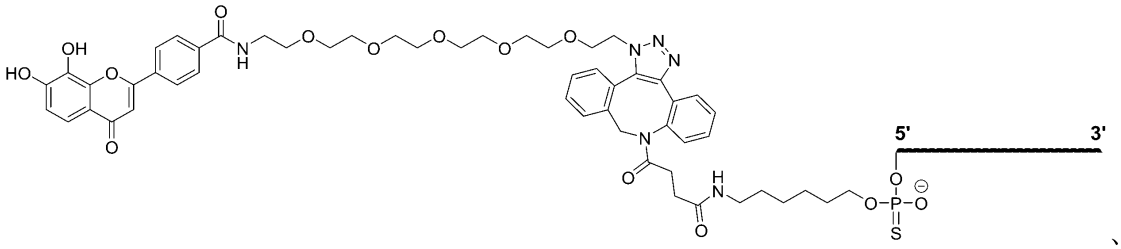
【請求項１１３】

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

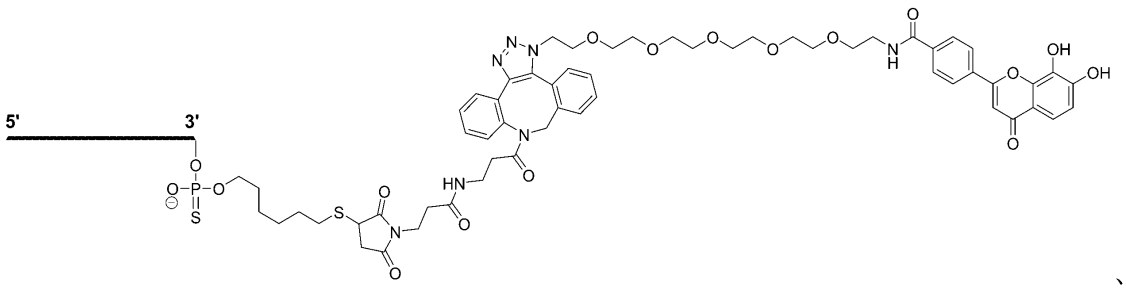
【化４８３－１】



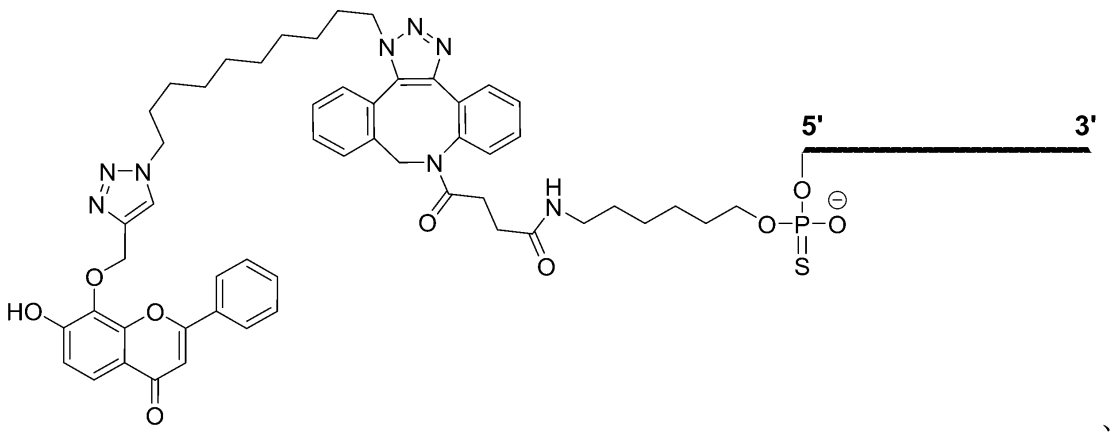
、



、

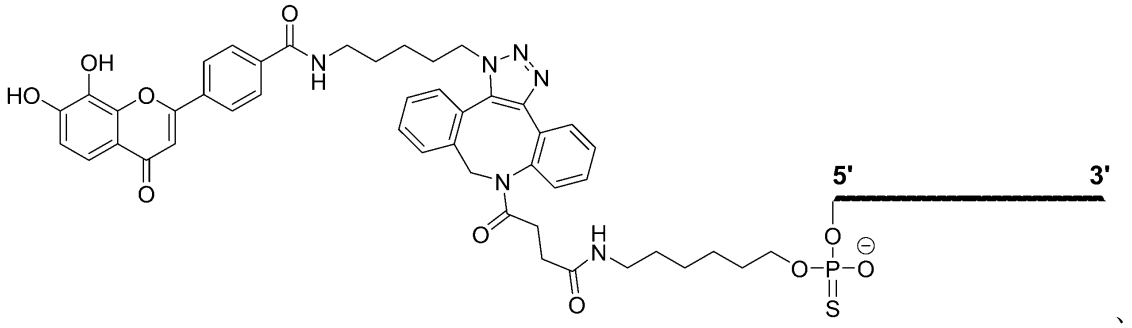


、

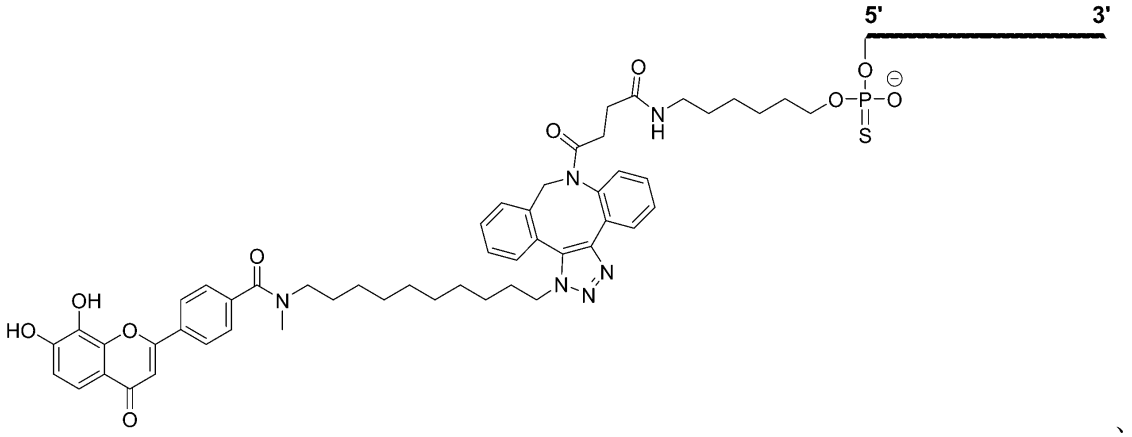


、

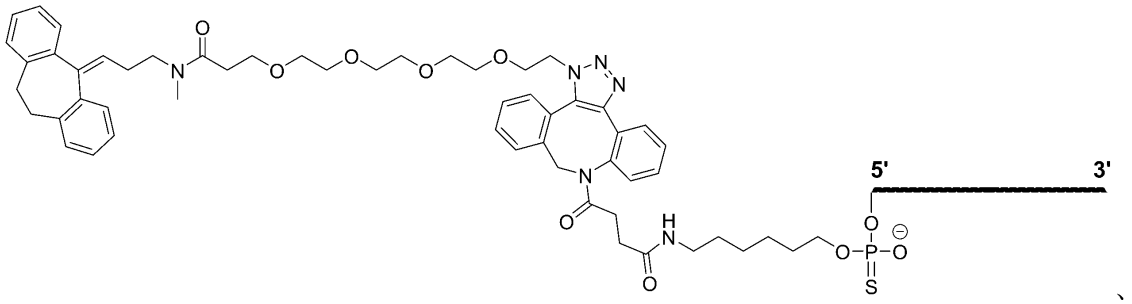
【化４８３－２】


OH
HO
O
O
N
H
N
N
N
O
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

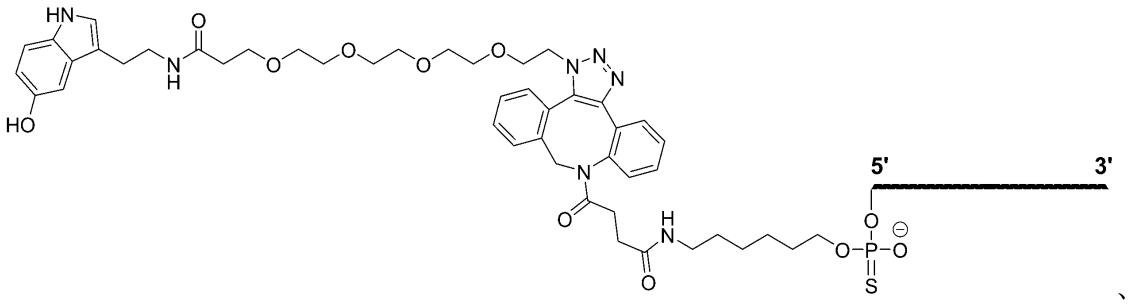
、


5'
3'
O
N
H
O
O
P
O
S
N
N
N
O
N
OH
HO
O
O

、

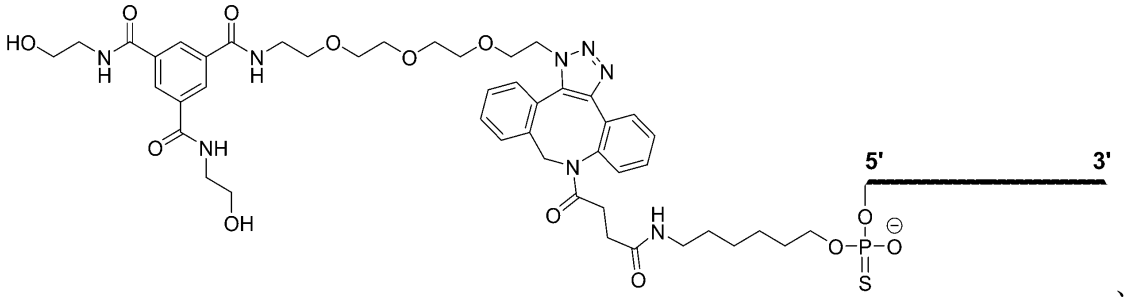

N
O
O
O
O
O
O
N
N
N
5'
3'
O
H
N
O
O
P
O
S

、

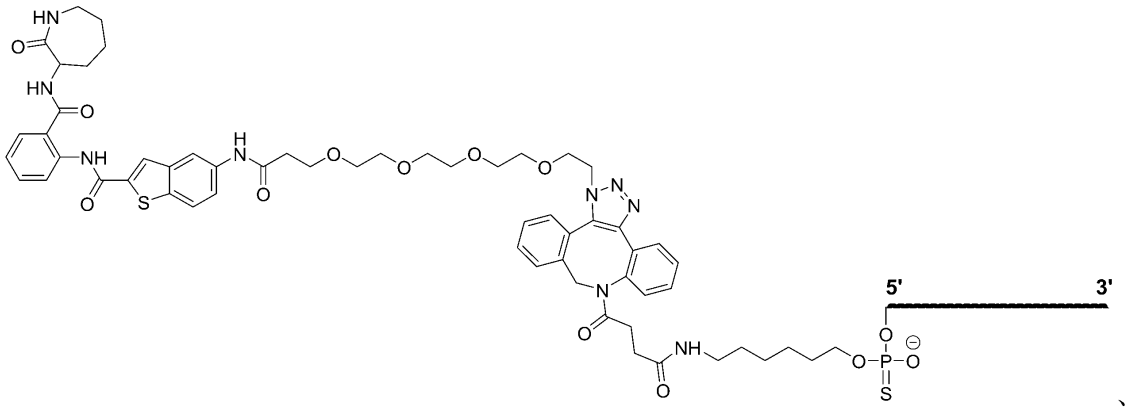

HN
HO
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
5'
3'
O
H
N
O
O
P
O
S

、

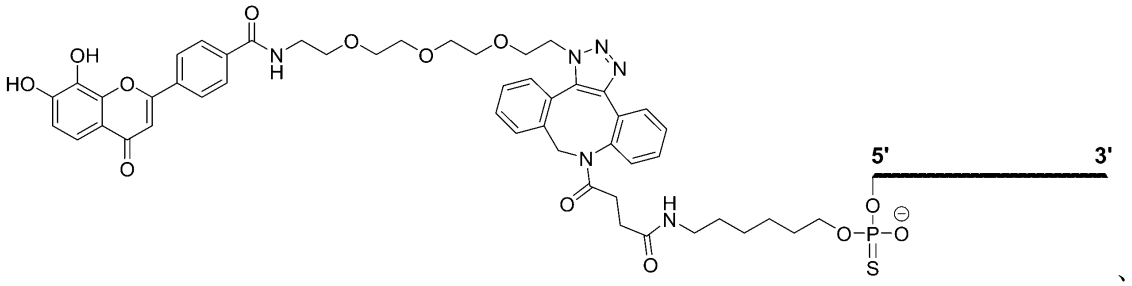
【化４８３－３】


HO
N
H
O
O
N
H
O
O
O
O
O
N
N
N
O
NH
OH
N
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

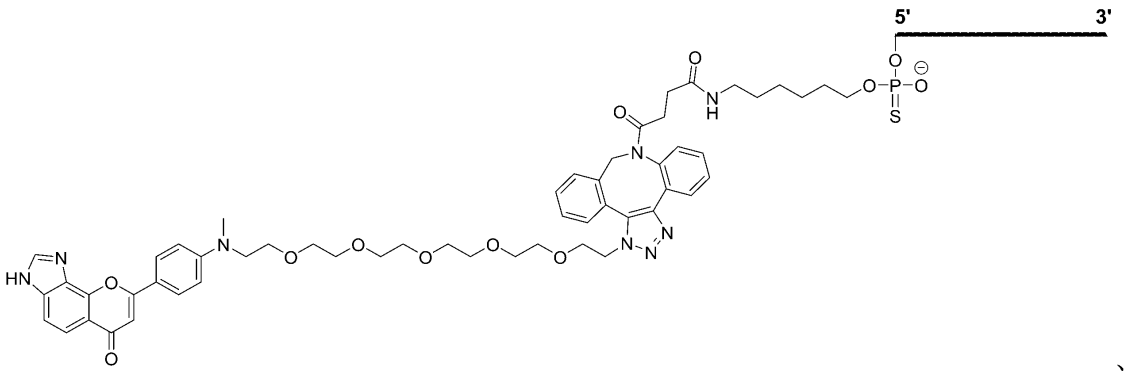
、


HN
O
HN
O
NH
O
S
H
N
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
NH
O
P
O
S
5'
3'

、

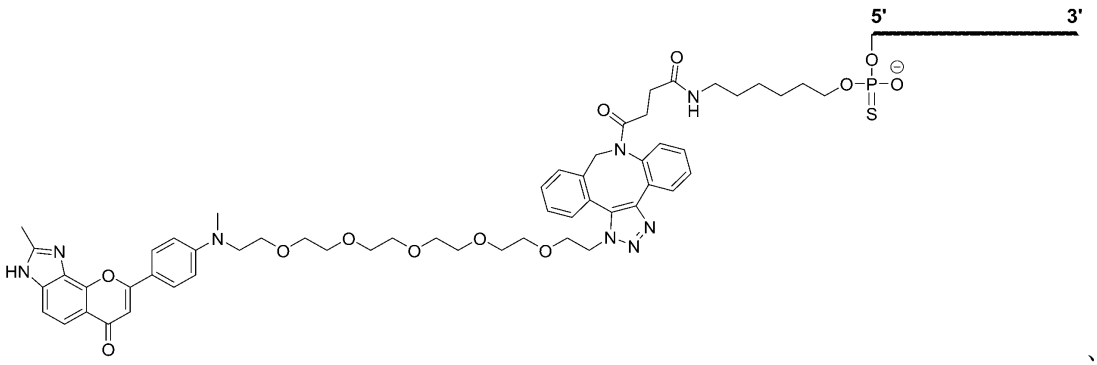

OH
HO
O
O
N
H
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

、

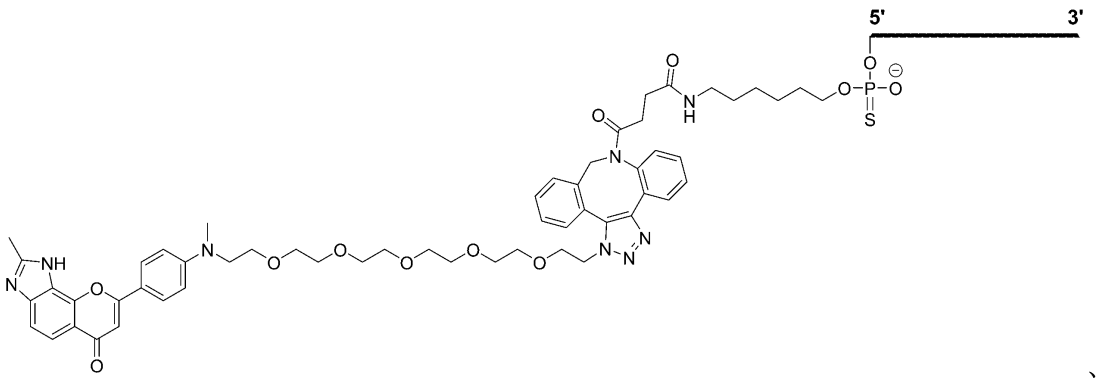

5'
3'
O
N
H
O
O
P
O
S
N
N
N
N
HN
N
O
O
O
O
O
O
O
O
N
O

、

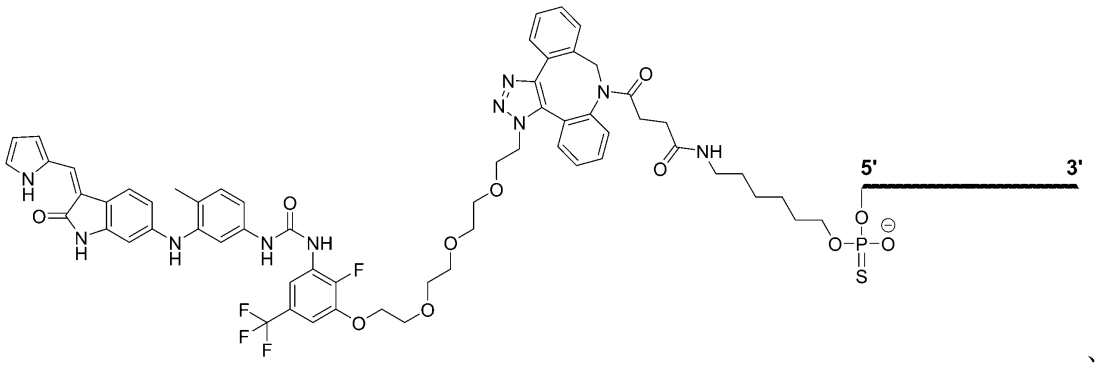
【化４８３－４】



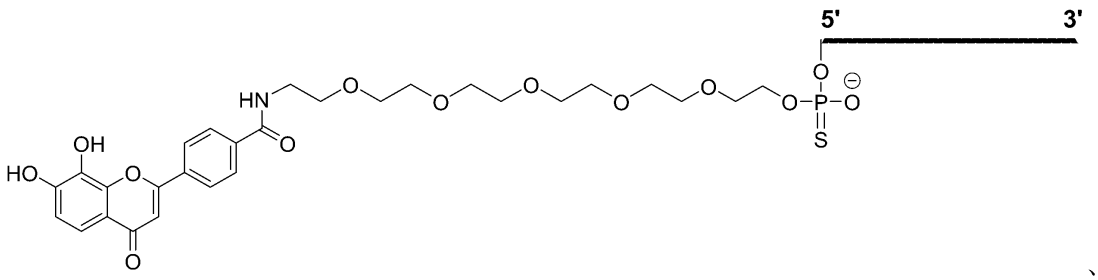
、



、

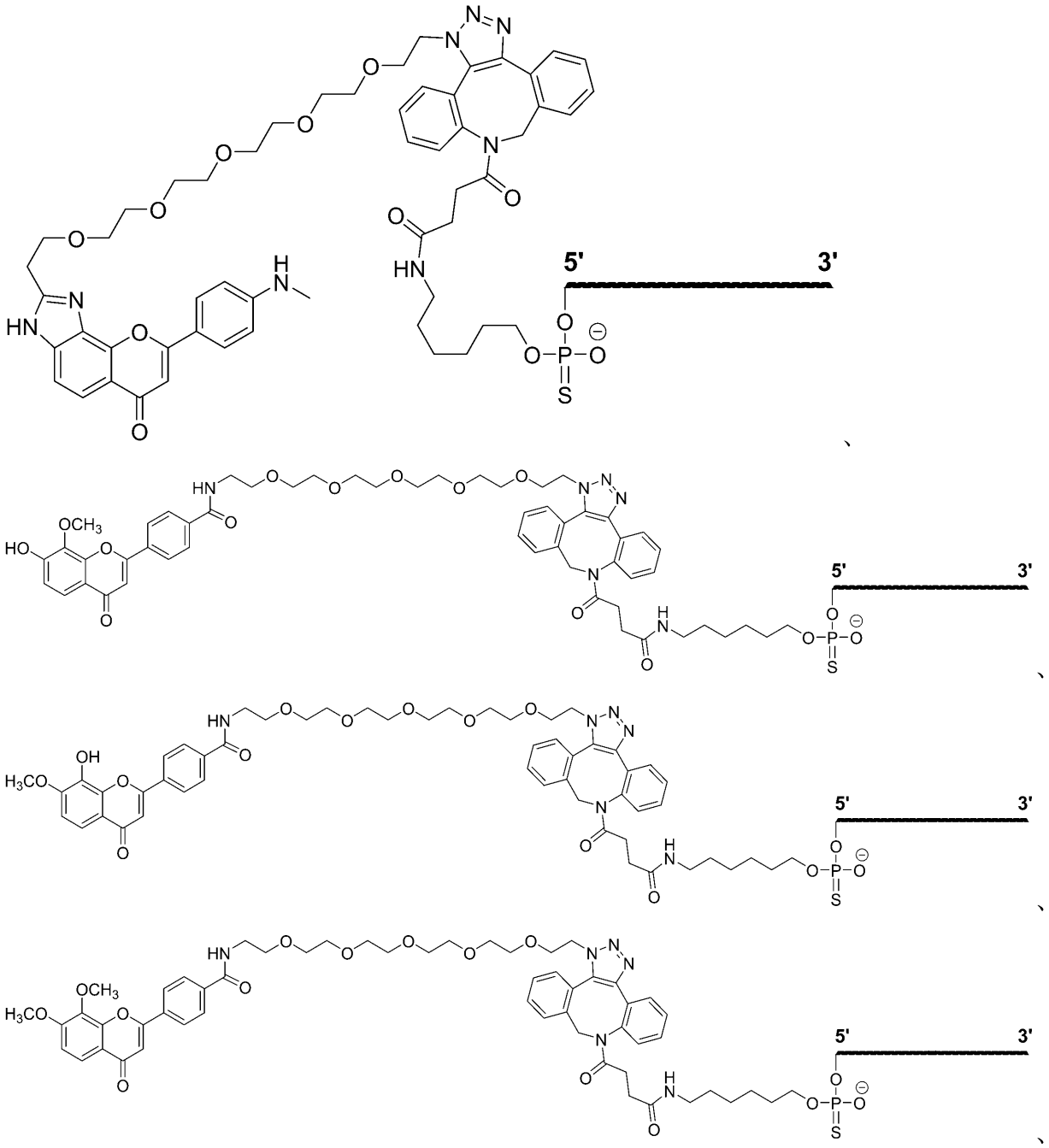


、

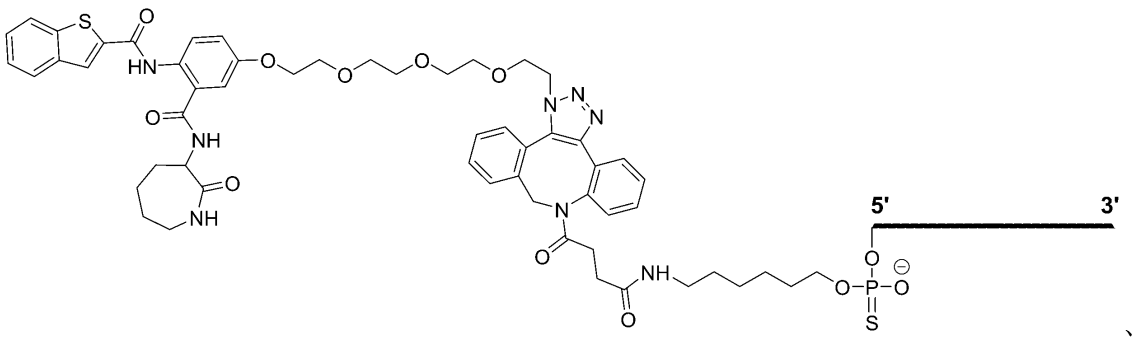


、

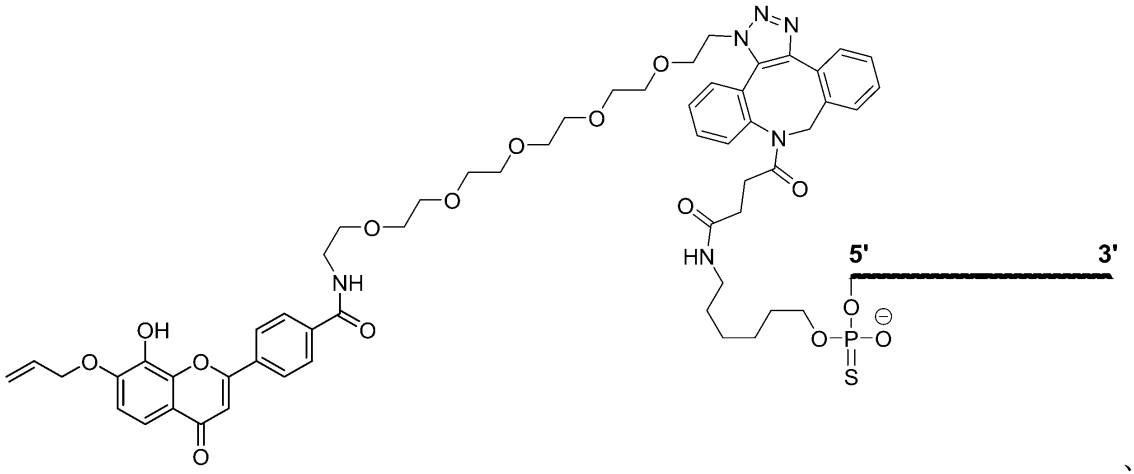
【化４８３－５】



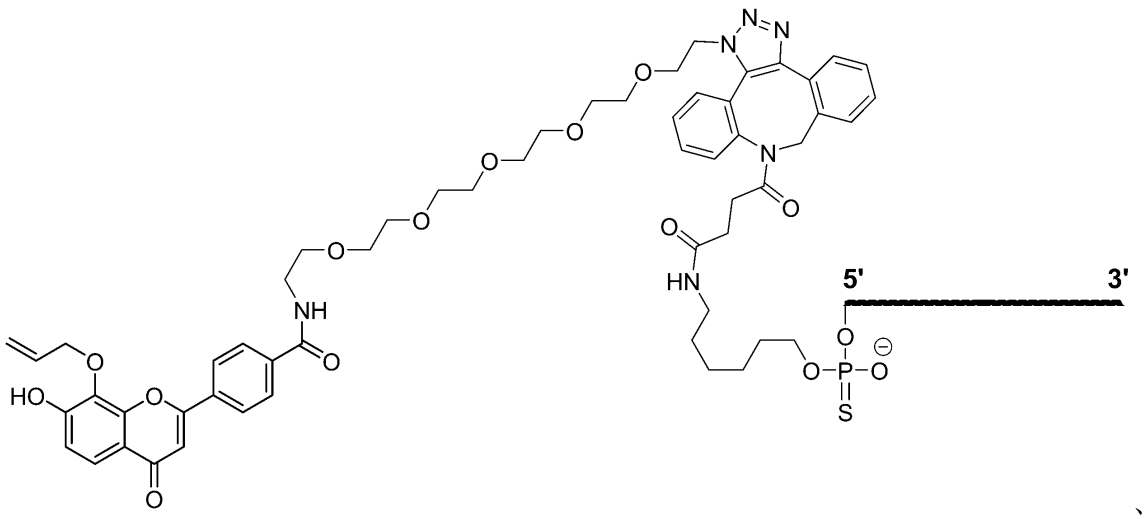
【化４８３－６】


S
O
HN
O
NH
O
NH
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
NH
O
O
P
O
S
5'
3'

、


N
N
N
O
O
O
O
O
O
NH
O
OH
O
O
O
N
O
HN
O
P
O
S
5'
3'

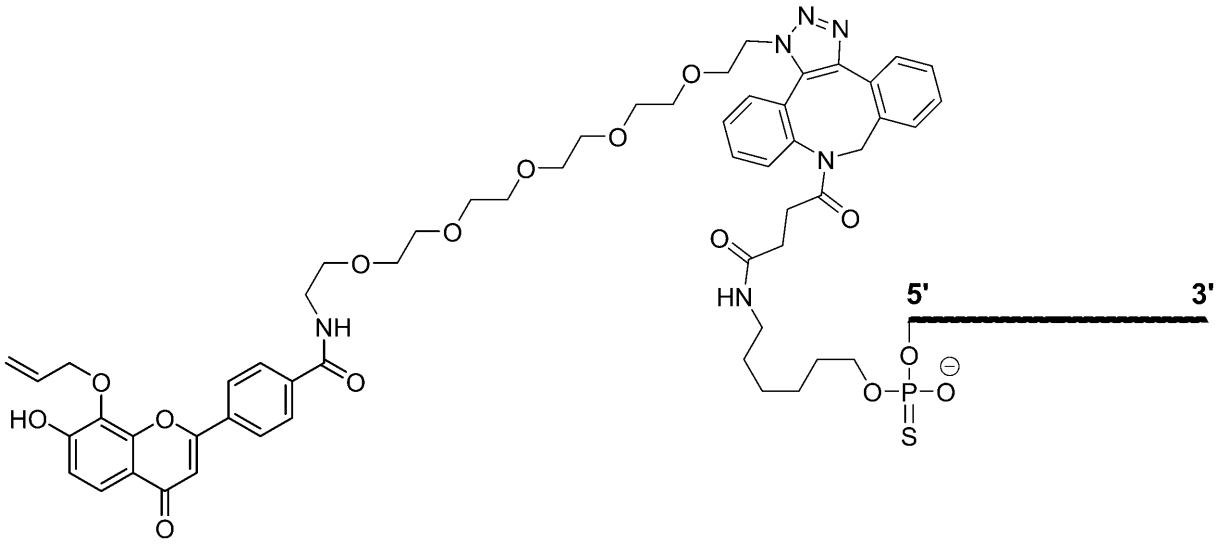
、


N
N
N
O
O
O
O
O
O
NH
O
HO
O
O
O
N
O
HN
O
P
O
S
5'
3'

、

または

【化４８３－７】



（式中、

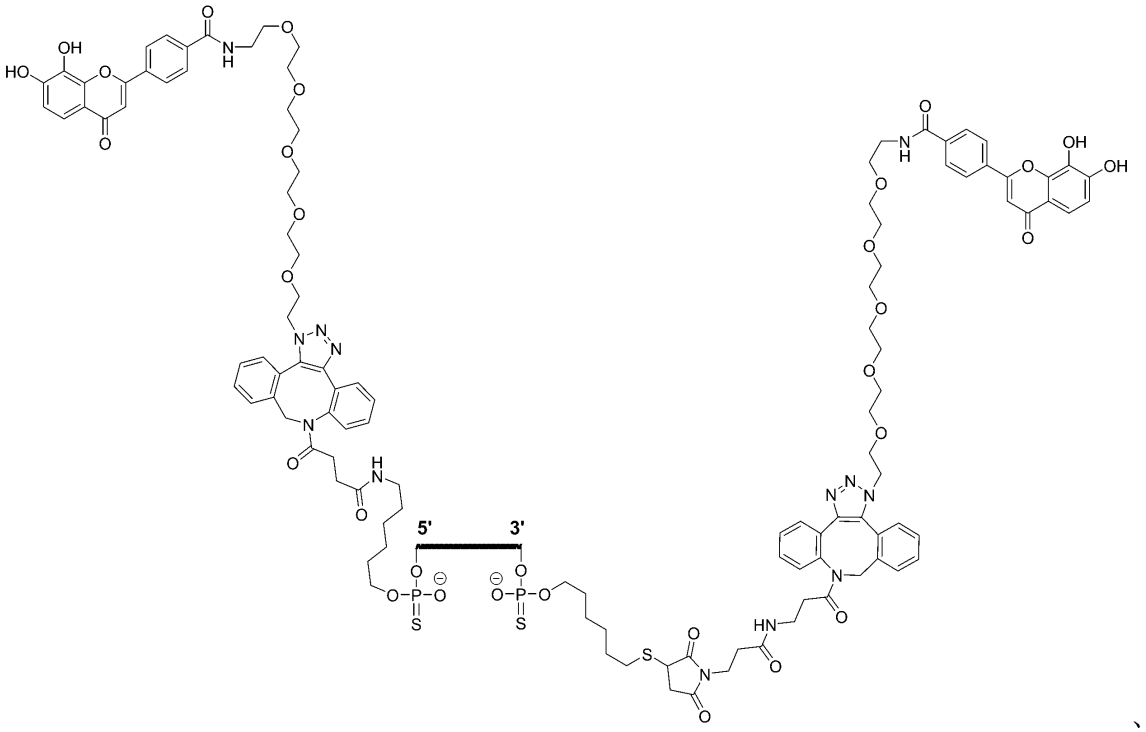
【化４８４】

は、オリゴヌクレオチドである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

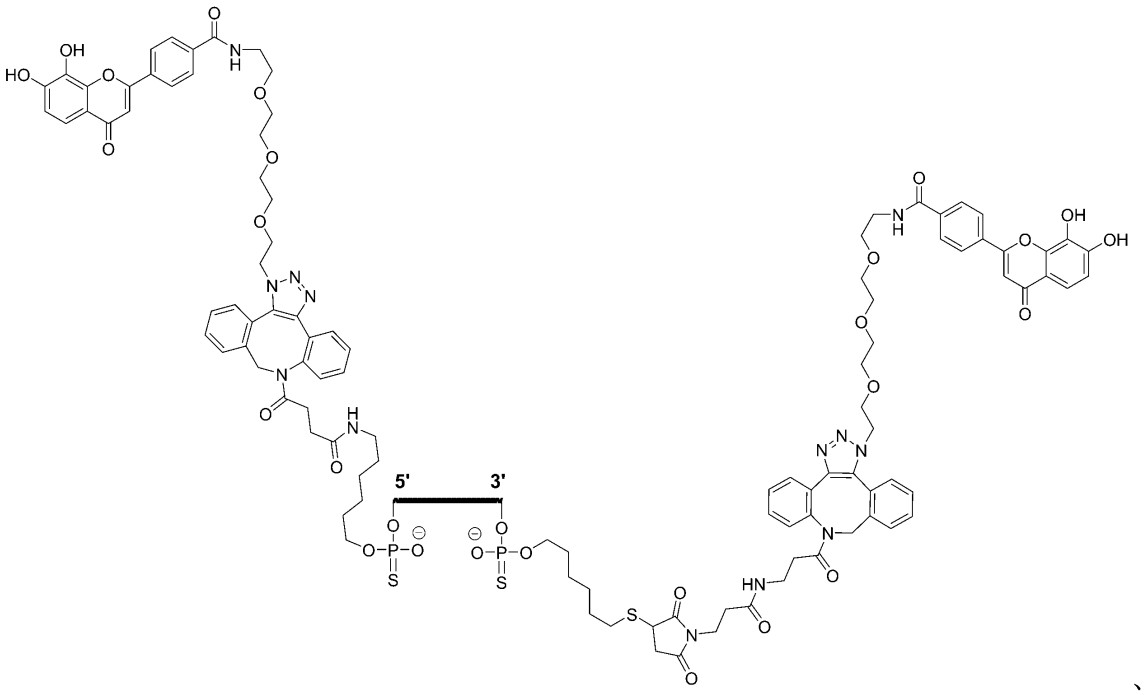
【請求項１１４】

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化４８５－１】

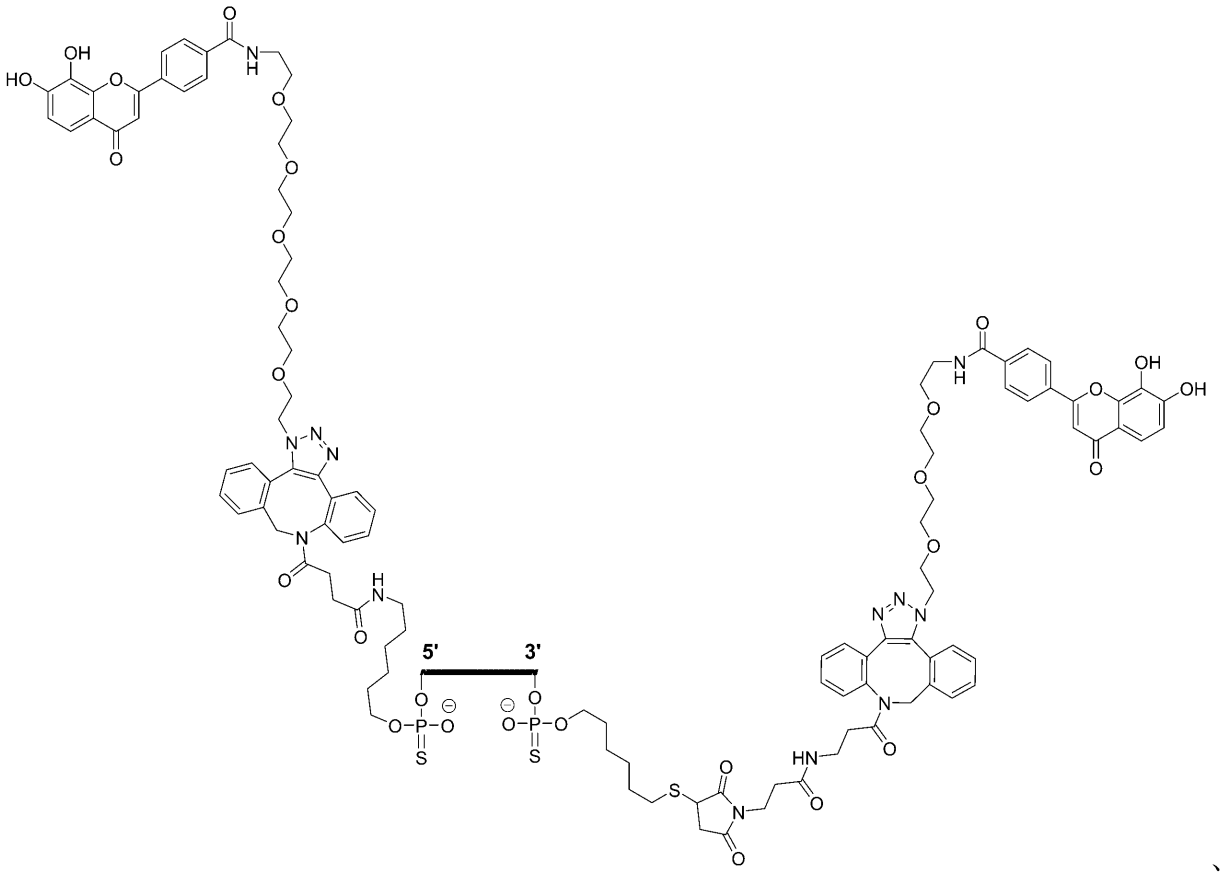

OH
HO
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
P
O
S
O
O
P
O
S
O
S
O
N
O
O
HN
O
O
N
H
O
OH
OH
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O

、

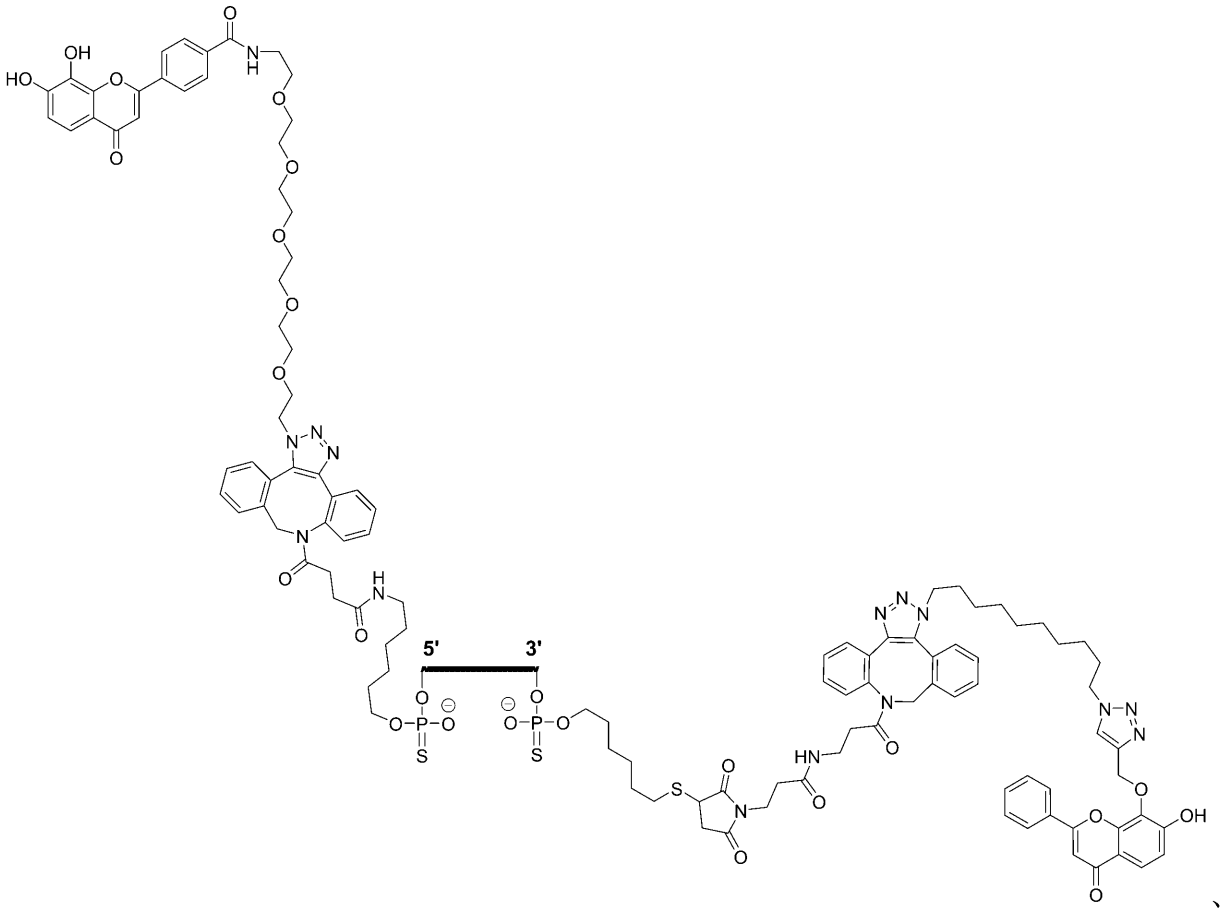

OH
HO
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
P
O
S
O
O
P
O
S
O
S
O
N
O
O
HN
O
O
N
H
O
OH
OH
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O

、

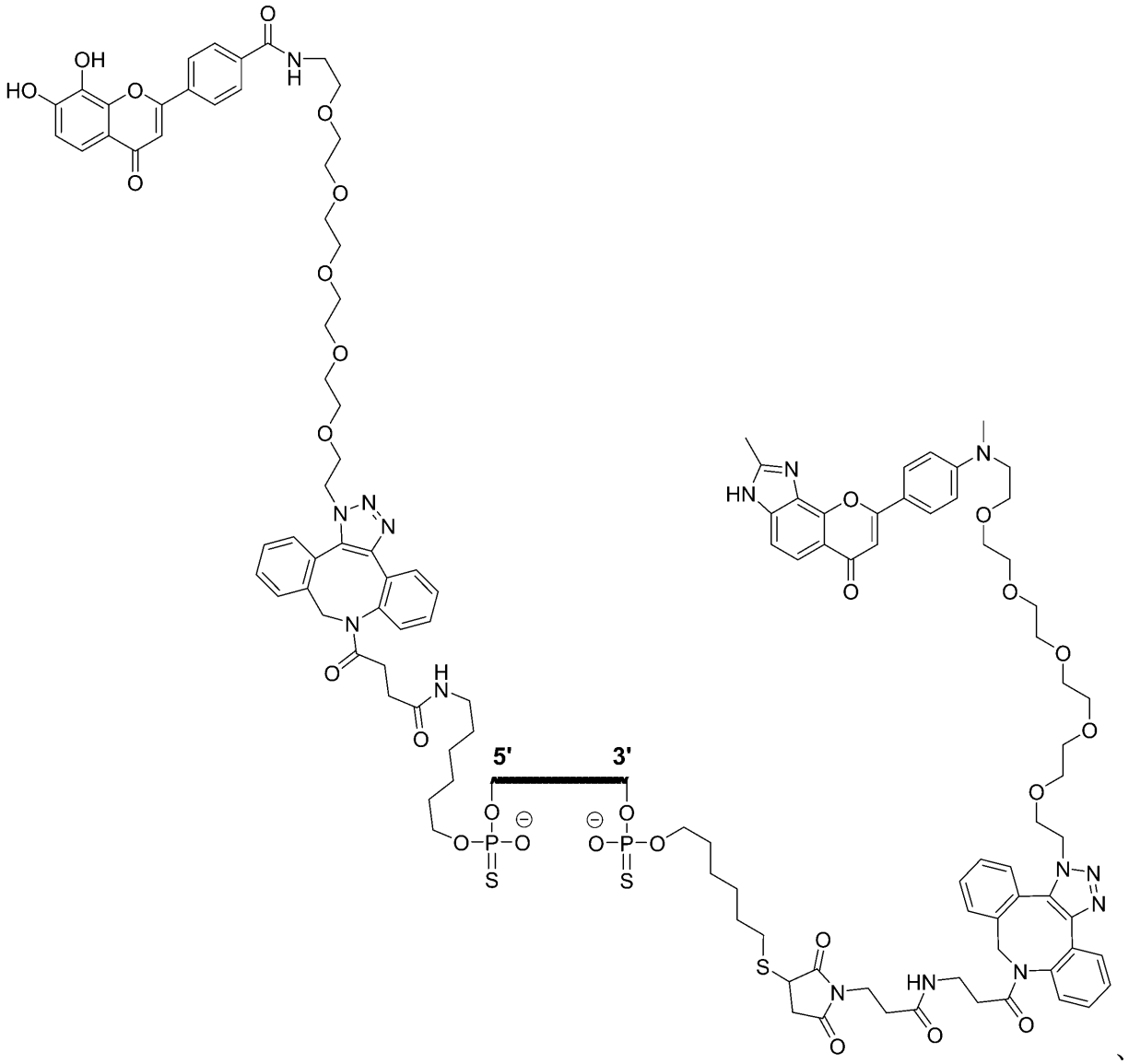
【化４８５－２】


OH
HO
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
P
O
S
O
O
P
O
S
O
S
O
N
O
O
HN
O
N
N
N
O
N
H
O
O
O
O
O
O
OH
OH
O
O

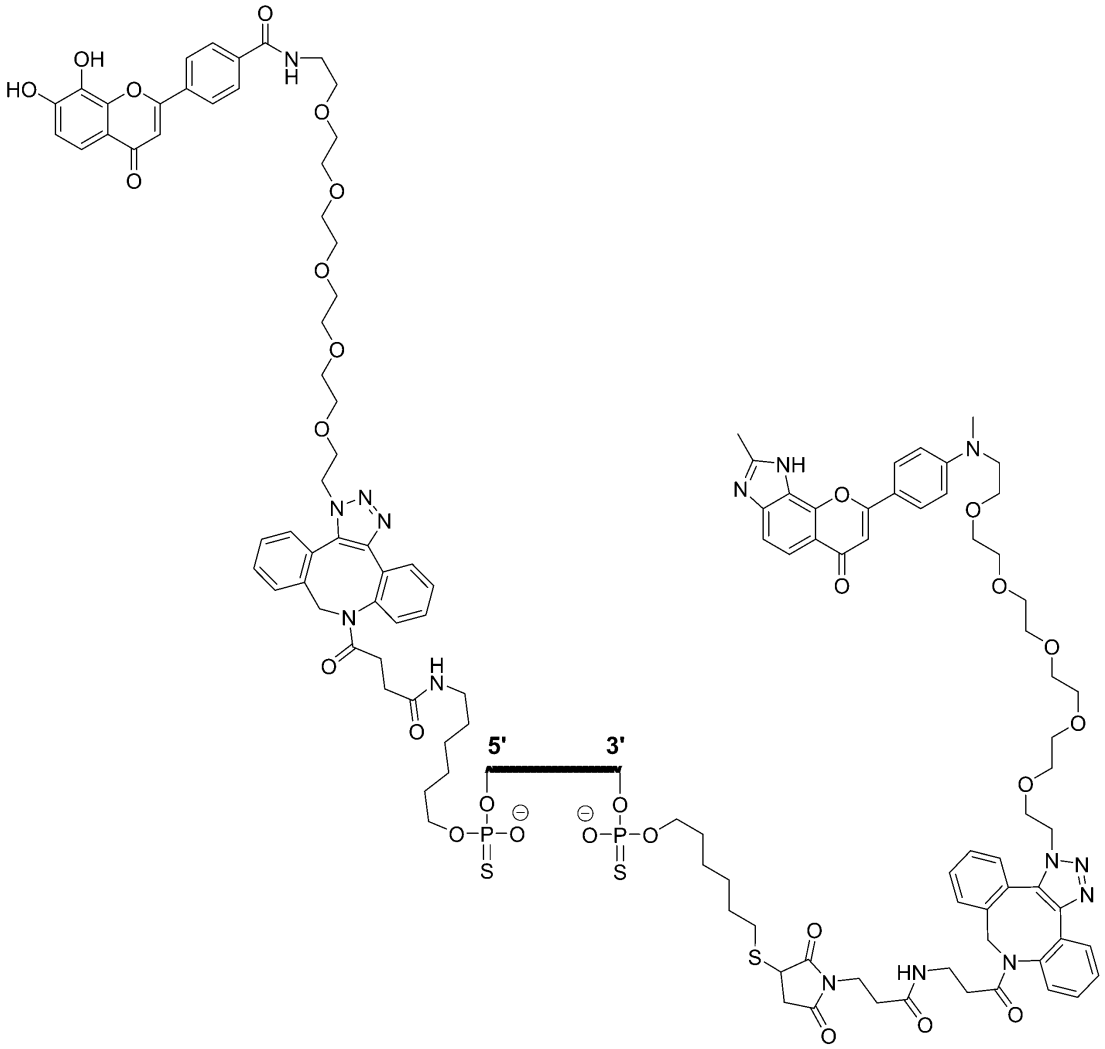
【化４８５－３】


OH
HO
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
H
O
5'
3'
O
O
P
O
S
O
O
P
O
S
O
S
O
N
O
O
HN
O
N
N
N
N
N
N
O
O
OH
O

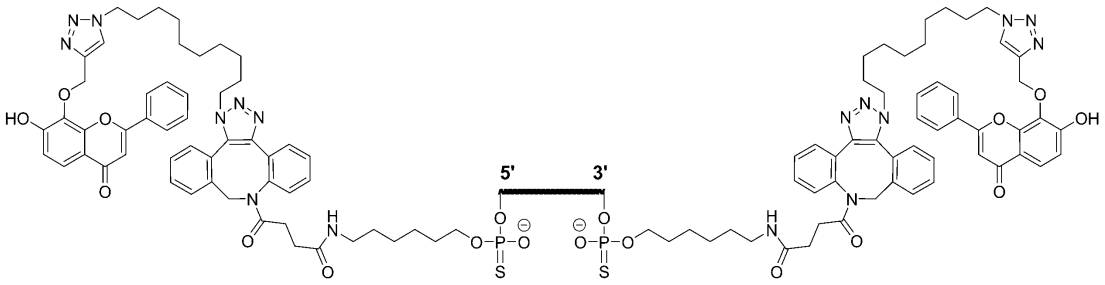
【化４８５－４】



【化４８５－５】



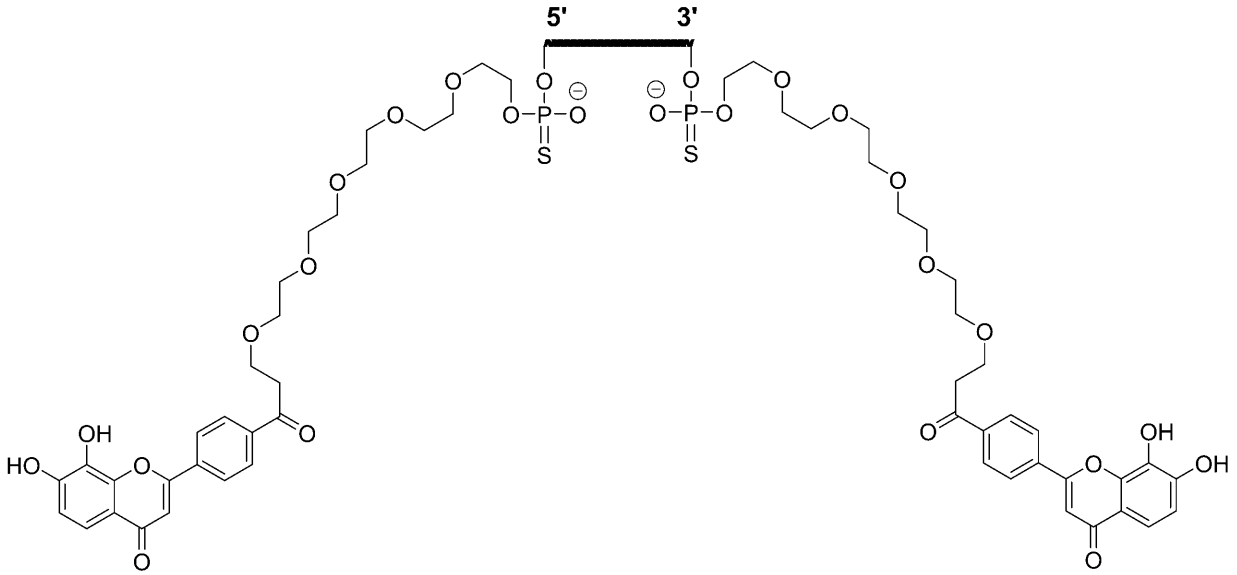
、



、

または

【化４８５－６】



（式中、

【化４８６】

は、オリゴヌクレオチドである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１１５】

前記化合物が、塩である、請求項１～１１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１１６】

前記塩が、カリウム塩またはナトリウム塩である、請求項１１５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【請求項１１７】

請求項１～１１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【請求項１１８】

治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、請求項１～１１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩、あるいは請求項１１７に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１１９】

前記治療用オリゴヌクレオチドが、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される、請求項１１８に記載の方法。

【請求項１２０】

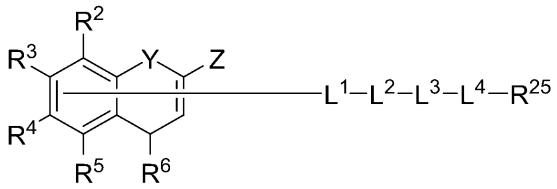
対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、請求項１～１１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩、あるいは請求項１１７に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１２１】

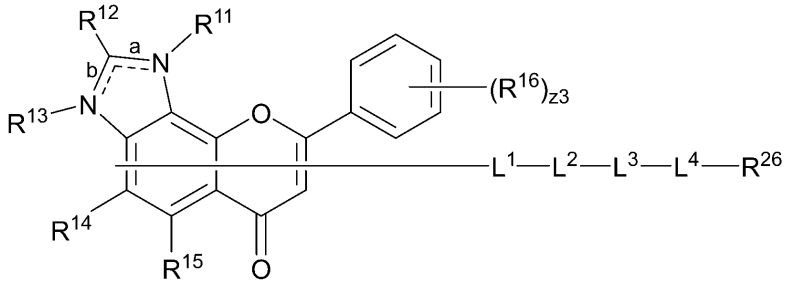
前記疾患、障害、またはその症状が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である、請求項１２０に記載の方法。

【請求項１２２】
前記疾患、障害、またはその症状が、アルツハイマー病、またはその症状である、請求項１２０または１２１に記載の方法。
【請求項１２３】
前記投与が、髄腔内投与または脳室内（ＩＣＶ）投与である、請求項１１８～１２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２４】
１つ以上のカーゴ分子を対象の細胞または組織にｉｎ　ｖｉｖｏで送達する方法であって、前記対象に、請求項１～１１６のいずれか１項に記載の化合物または請求項１１７に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項１２５】
前記細胞または前記組織が、ＣＮＳの細胞または組織である、請求項１２４に記載の方法。
【請求項１２６】
構造式（Ａ）～（Ｆ）のいずれか１つの前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは塩：

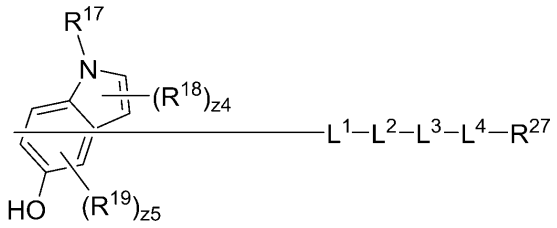
【化４８７－１】



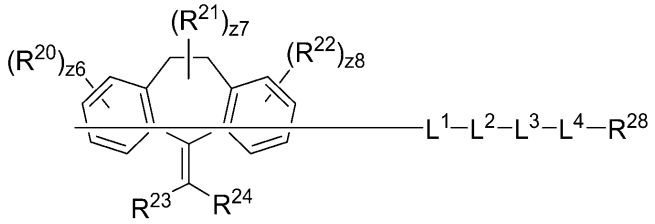
（Ａ）、



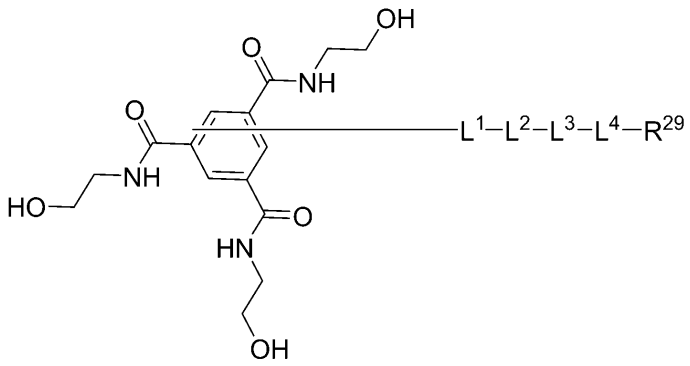
（Ｂ）、



（Ｃ）、

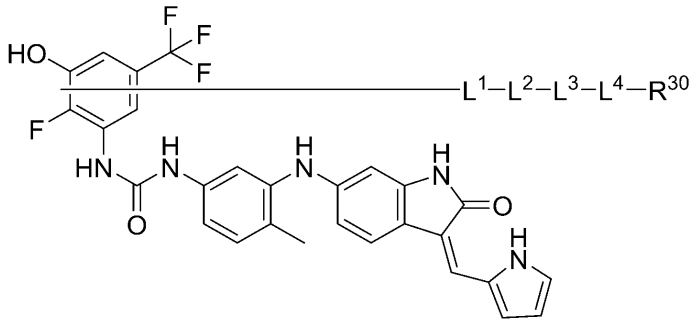


（Ｄ）、



（Ｅ）、または

【化４８７－２】



（Ｆ）

（式中、
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{2}は、水素、－ＯＲ^{7}、－ＳＲ^{8}、または－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{3}は、水素、－ＯＲ^{31}、－ＳＲ^{32}、または－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}であり、
Ｒ^{4}は、水素、－ＯＲ^{35}、－ＳＲ^{36}、または－ＮＲ^{37}Ｒ^{38}であり、
Ｒ^{5}は、水素、－ＯＲ^{39}、－ＳＲ^{40}、または－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}であり、
Ｒ^{6}は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ$_{2}$、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、Ｒ^{36}、Ｒ^{37}、Ｒ^{38}、Ｒ^{39}、Ｒ^{40}、Ｒ^{41}、及びＲ^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{11}及びＲ^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＳＯ$_{n16}$Ｒ^{1A}、－ＳＯ$_{v16}$ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m16}$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}；－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－ＮＲ^{16B}ＯＲ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化４８８】

<u>a</u>及び<u>b</u>

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化４８９】



が単結合である場合、
【化４９０】



は、二重結合であり、R^{13}は、不在であり、更に、
【化４９１】



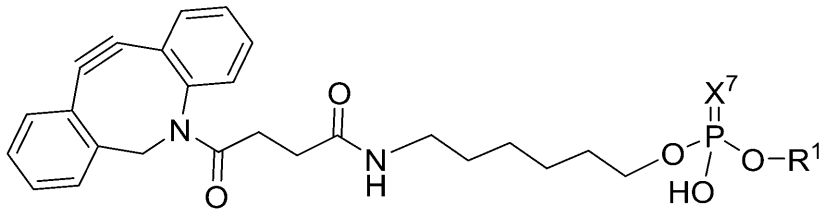
が単結合である場合、
【化４９２】



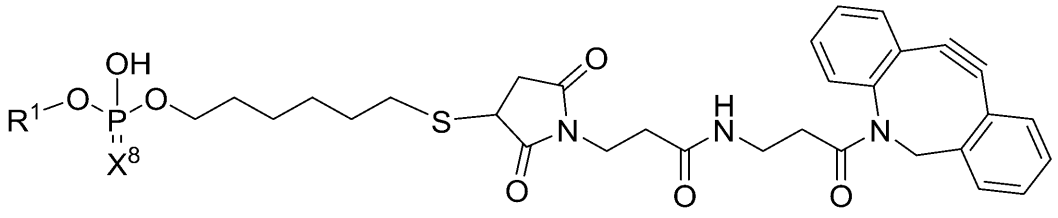
は、二重結合であり、R^{11}は、不在であり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
R^{17}、R^{18}、及びR^{19}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n20}R^{1A}$、－$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、－$NHNR^{20B}R^{20C}$、－$ONR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、－$N(O)_{m20}$、－$NR^{20B}R^{20C}$、－$C(O)R^{20D}$、－$C(O)OR^{20D}$、－$C(O)NR^{20B}R^{20C}$、－OR^{20A}、－$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、－$NR^{20B}C(O)R^{20D}$；－$NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、－$NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$N(O)_{m21}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$；－$NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、－$NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択

により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}及びR^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n24}R^{1A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－$NHNR^{24B}R^{24C}$、－$ONR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、－$N(O)_{m24}$、－$NR^{24B}R^{24C}$、－$C(O)R^{24D}$、－$C(O)OR^{24D}$、－$C(O)NR^{24B}R^{24C}$、－OR^{24A}、－$NR^{24B}SO_2R^{24A}$、－$NR^{24B}C(O)R^{24D}$；－$NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、－$NR^{24B}OR^{24D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、R^{21D}、R^{24A}、R^{24B}、R^{24C}、及びR^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{20B}、R^{20C}、R^{21B}、R^{21C}、R^{24B}、R^{24C}、R^{24B}、及び$R_2{}^{4C}$の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１６、ｎ２０、ｎ２１、ｎ２３、ｎ２４、ｚ６、及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１６、ｖ２０、ｖ２１、ｍ１６、ｍ２０、ｍ２１、及びｍ２４は、それぞれ独立して、１または２であり、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｚ４及びｚ７は、それぞれ独立して、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３であり、
ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}は、それぞれ独立して、－N_3である）。
【請求項１２７】
請求項１～１１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を作製するための方法であって、請求項１２６に記載の前駆体化合物を、構造式（Ｇ）及び／または（Ｈ）の化合物：

【化４９３】



（Ｇ）及び／または



（Ｈ）

またはその塩と接触させることを含む、前記方法
（式中、
Ｘ^{7}及びＸ^{8}は、それぞれ独立して、ＯまたはＳであり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年２月１１日に出願された米国特許仮出願第６３／３０９，３３７号、２０２２年４月４日に出願された米国特許仮出願第６３／３２７，３４２号、２０２２年４月２６日に出願された米国特許仮出願第６３／３３５，１５０号、及び２０２２年６月１６日に出願された米国特許仮出願第６３／３５２，８０９号の米国特許法第１１９（ｅ）条に基づく優先権の利益を主張する。これらの先行出願のそれぞれの開示は、本出願の開示の一部とみなされ、その全体が参照により本出願の開示に援用される。
【背景技術】
【０００２】
治療、予防、または診断用途における化合物の使用において、多くの場合、治療効果もしくは予防効果を高めるために、または診断目的に有利となるように、化合物が特定の場所（例えば、所望の細胞（複数可））に送達されることが望ましい。これは、治療用化合物をｉｎ　ｖｉｖｏで送達しようとする場合に頻繁に生じる。更に、特定の場所に化合物を効率的に送達することができれば、化合物の投与によって生じ得る意図しない結果（オフターゲット効果など）を制限または潜在的に排除することができる。治療、予防、または診断用化合物などの化合物を所望の場所にｉｎ　ｖｉｖｏで送達するのを容易にする１つの戦略は、化合物を標的化リガンドに連結または結合することである。
【０００３】
標的化リガンドを使用して標的化することができる化合物の１種は、例えば、タンパク質、ペプチド、抗体、及びオリゴヌクレオチドなどのオリゴマー化合物である。標的核酸に対して少なくとも部分的に相補的なヌクレオチド配列（例えば、オリゴヌクレオチド）を含むオリゴマー化合物は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏとｉｎ　ｖｉｖｏの両方で、標的の機能及び活性を変化させることが示されている。オリゴヌクレオチドは、標的核酸（ｍＲＮＡまたはｐｒｅ－ｍＲＮＡなど）を含有する細胞に送達すると、標的核酸の発現または活性を調節することが示されている。ある特定の場合において、オリゴヌクレオチドは、核酸標的の翻訳を阻害すること、及び／または標的核酸の分解を誘発することによって、遺伝子の発現を減少させることができる。

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

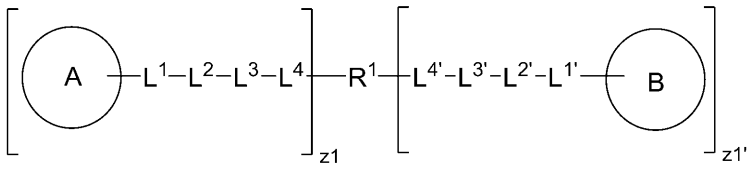
【０００５】
標的化リガンドを使用して標的化することができる化合物の別の種類は、低分子化合物である。低分子化合物（例えば、約１０００ダルトン未満の分子量を有する有機化合物）は、典型的に標的の機能及び／または活性を変化させることが示されており、そのため、疾患及び／または疾患症状を調節もしくは改善し、または標的に局在する場合には典型的に診断マーカーとして有用である。特定の場所に化合物をより効率的に送達することで、化合物の投与によって生じ得る意図しない結果（オフターゲット効果など）を制限または潜在的に排除することができ、診断用化合物の局在化を改善することができる。

【発明の概要】

【０００６】
本明細書で提供される実施形態は、トロポミオシン受容体キナーゼＢ（ＴｒｋＢ）を発現する細胞を標的とするための化合物（例えば、本明細書で定義されるもののいずれか）及び方法に関する。本明細書で提供される特定の実施形態は、ＴｒｋＢを発現する細胞に剤を送達するための化合物及び方法に関する。ある特定の実施形態において、細胞は、脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、前頭葉内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、線条体内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、小脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脳幹内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、海馬内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脊髄内にある。ある特定の実施形態において、剤は、治療用化合物である。ある特定の実施形態において、剤の送達は、対象における疾患、障害、及び症状の治療のためである。ある特定の実施形態において、剤は、診断用化合物である。ある特定の実施形態において、化合物は、ＴｒｋＢリガンドと、治療剤、予防剤、または診断剤への結合のための１つ以上のリンカー部分を含む。ある特定の実施形態において、化合物は、ＴｒｋＢリガンド、１つ以上のリンカー部分、及び治療剤を含む。ある特定の実施形態において、治療剤は、小分子またはオリゴマー化合物から選択される。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、タンパク質、ペプチド、抗体、オリゴヌクレオチド、またはこれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、ＴｒｋＢリガンドは、ＴｒｋＢアゴニストである。ある特定の実施形態では、ＴｒｋＢリガンドは、小分子、アプタマー、ペプチド、または抗体である。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、フラボン、トロポフラビン、またはその誘導体である。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、ＡＮＡ－１２である。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、本明細書で定義されるもののいずれかまたはそのプロドラッグである。

【０００７】
ある特定の実施形態において、脳細胞などのＴｒｋＢを発現する細胞を、本明細書で提供される化合物と接触させると、剤が細胞に送達される。ある特定の実施形態において、脳細胞などのＴｒｋＢを発現する細胞を、本明細書で提供される化合物と接触させると、対象における疾患、障害、または症状が治療される。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドを含む化合物は、ＴｒｋＢを発現していない細胞と比較して、ＴｒｋＢを発現している細胞を選択的または選好的に標的とする。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドを含む化合物は、ＴｒｋＢリガンドを含まない化合物と比較して、ＴｒｋＢ

を発現している細胞を選択的または選好的に標的とする。
【０００８】
本明細書で提供される特定の実施形態は、ＴｒｋＢを発現する細胞内の核酸標的の発現を調節するための化合物及び方法に関する。ある特定の実施形態において、細胞は、脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、前頭葉内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、線条体内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、小脳内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脳幹内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、海馬内にある。ある特定の実施形態において、細胞は、脊髄内にある。ある特定の実施形態において、脳細胞などのＴｒｋＢを発現する細胞を、本明細書で提供される化合物と接触させると、細胞内の核酸標的の発現または活性が調節される。ある特定の実施形態において、化合物は、ＴｒｋＢリガンド、１つ以上のリンカー部分、及びオリゴヌクレオチドを含む。
【０００９】
好ましい変数の選択に関して本明細書で提供される実施形態は、単独で、または１つ以上の実施形態もしくは本明細書で提供される他の好ましい変数の選択と組み合わせて、各組み合わせが本明細書に明示的に列挙されている場合と同様に、採用することができる。
【００１０】
一態様において、本開示は、式（Ｖ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：
【化１】



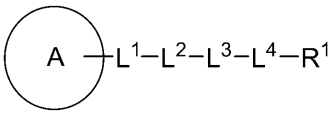
式（Ｖ）

（式中、
【化２】

各  及び 

は、独立して、トロポミオシン受容体Ｂ（ＴｒｋＢ）リガンドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
ｚ１は、１、２、または３であり、
ｚ１’は、０、１、２、または３である）。
【００１１】
一態様において、本開示は、式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化３】



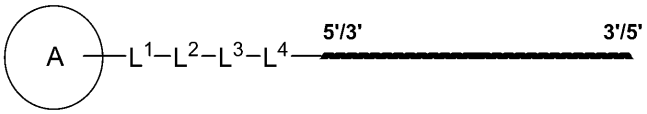
式（Ｉ）

（式中、
【化４】



、

Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＲ１は、本明細書に記載されるとおりである）。
【００１２】
一態様において、本開示は、式（Ｉ’）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：
【化５】



式（Ｉ’）

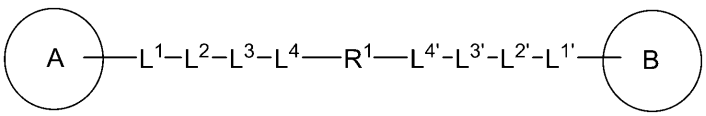
（式中、
【化６】

は、オリゴヌクレオチドであり、
【化７】



、

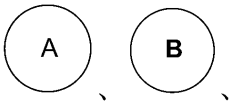
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、本明細書に記載されるとおりである）。
【００１３】
一態様において、本開示は、式（ＶＩ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：
【化８】



式（ＶＩ）

（式中、

【化９】



、

、

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

【００１４】

一態様において、本開示は、式（ＶＩ’）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

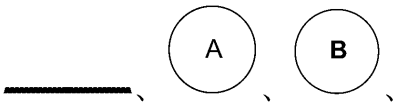
【化１０】



式（ＶＩ’）

（式中、

【化１１】



、

、

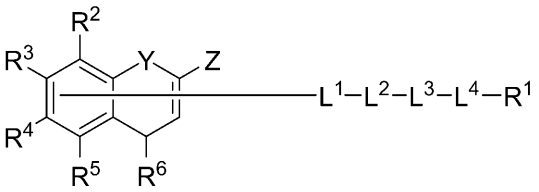
、

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

【００１５】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１２】



式（ＩＩ）

（式中、

Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、

Ｒ２は、水素、－ＯＲ７、－ＳＲ８、または－ＮＲ９Ｒ１０であり、

Ｒ３は、水素、－ＯＲ３１、－ＳＲ３２、または－ＮＲ３３Ｒ３４であり、

Ｒ４は、水素、－ＯＲ３５、－ＳＲ３６、または－ＮＲ３７Ｒ３８であり、

Ｒ５は、水素、－ＯＲ３９、－ＳＲ４０、または－ＮＲ４１Ｒ４２であり、

Ｒ６は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ２、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏ

であり、
R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、及びR^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Yは、CH_2、NH、S、またはOであり、
Zは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。

【００１６】

ある特定の実施形態において、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、及びR^{42}は、それぞれ独立して、任意選択により置換された不飽和または部分不飽和アルキルである。ある特定の実施形態において、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}は、それぞれ独立して、アルケニルである。ある特定の実施形態において、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}は、それぞれ独立して、アルキニルである。

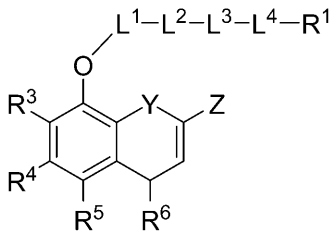
【００１７】

ある特定の実施形態において、R^2は、OR^7である。ある特定の実施形態において、R^3は、OR^{31}である。ある特定の実施形態において、R^7及びR^{31}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたアルケニルである。ある特定の実施形態において、R^7及びR^{31}の一方または両方は、独立して、水素である。ある特定の実施形態において、R^7及びR^{31}の一方または両方は、独立して、任意選択により置換されたアルキルである。ある特定の実施形態において、R^7及びR^{31}の一方または両方は、独立して、任意選択により置換された不飽和または部分不飽和アルキルである。ある特定の実施形態において、R^7及びR^{31}の一方または両方は、独立して、アルケニルである。ある特定の実施形態において、R^7は、任意選択により置換されたアルキルであり、R^{31}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^7は、水素であり、R^{31}は、任意選択により置換されたアルキルである。ある特定の実施形態において、R^7は、アルケニルであり、R^{31}は、水素である。ある特定の実施形態において、R^7は、水素であり、R^{31}は、任意選択により置換されたアルケニルである。

【００１８】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１３】



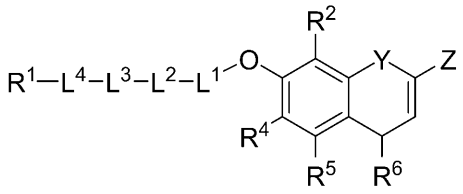
式（ＩＩ－ａ）

（式中、L^1、L^2、L^3、L^4、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、Y、及びZは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００１９】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ－ｂ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１４】



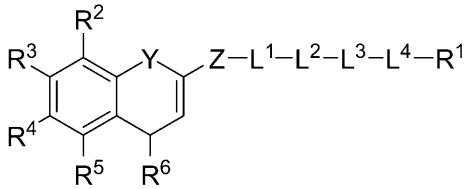
式（ＩＩ－ｂ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｙ、及びＺは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２０】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ－ｃ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１５】



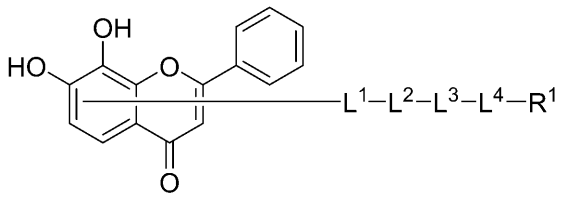
式（ＩＩ－ｃ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｙ、及びＺは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２１】

一態様において、本開示は、式（ＩＩＩ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１６】



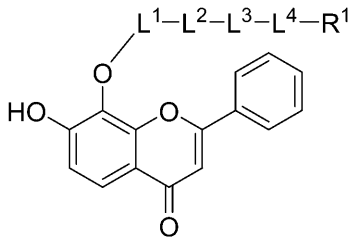
式（ＩＩＩ）

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

【００２２】

一態様において、本開示は、式（ＩＩＩ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１７】



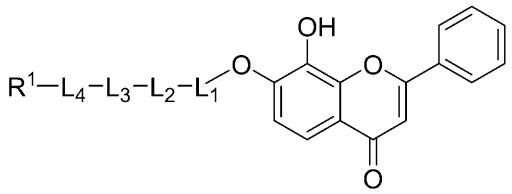
式（ＩＩＩ－ａ）

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

【００２３】

一態様において、本開示は、式（ＩＩＩ－ｂ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１８】



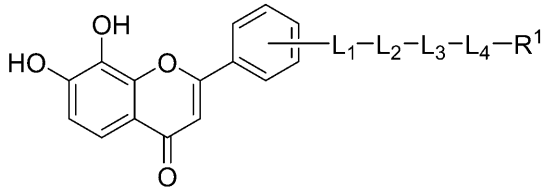
式（ＩＩＩ－ｂ）

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

【００２４】

一態様において、本開示は、式（ＩＩＩ－ｃ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化１９】



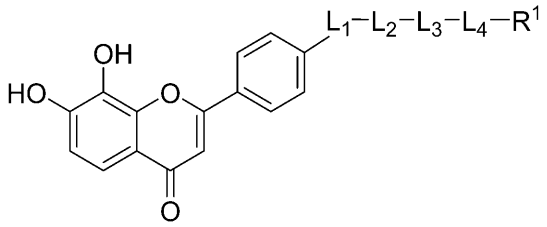
式（ＩＩＩ－ｃ）

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

【００２５】

一態様において、本開示は、式（ＩＩＩ－ｃ－１）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２０】



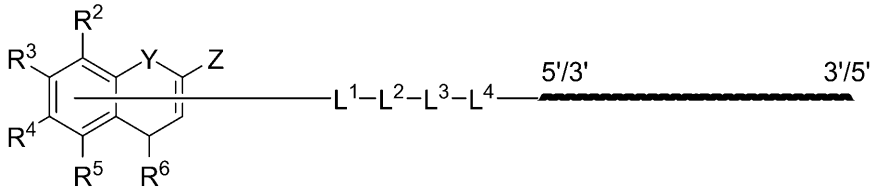
式（ＩＩＩ－ｃ－１）

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

【００２６】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ’）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２１】



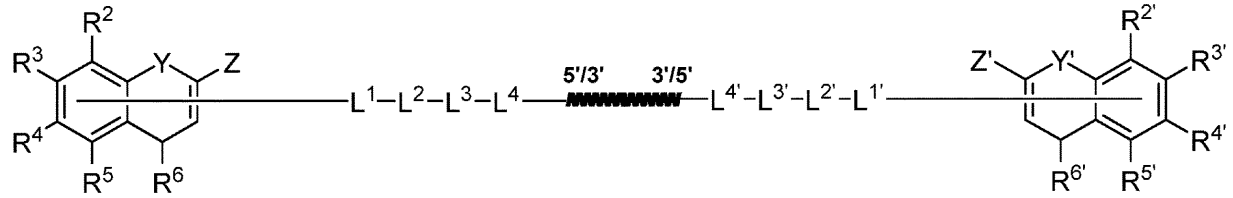
式（ＩＩ’）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｙ、及びＺは、本明細書に記載されるとおりである）。

【００２７】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ’’）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２２】



式（ＩＩ’’）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、Ｌ４’、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｙ、及びＺは、本明細書に記載されるとおりであり、

Ｒ２’は、水素、－ＯＲ７’、－ＳＲ８’、または－ＮＲ９’Ｒ１０’であり、

Ｒ３’は、水素、－ＯＲ３１’、－ＳＲ３２’、または－ＮＲ３３’Ｒ３４’であり、

Ｒ４’は、水素、－ＯＲ３５’、－ＳＲ３６’、または－ＮＲ３７’Ｒ３８’であり、

Ｒ５’は、水素、－ＯＲ３９’、－ＳＲ４０’、または－ＮＲ４１’Ｒ４２’であり、

Ｒ６’は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ$_2$、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、

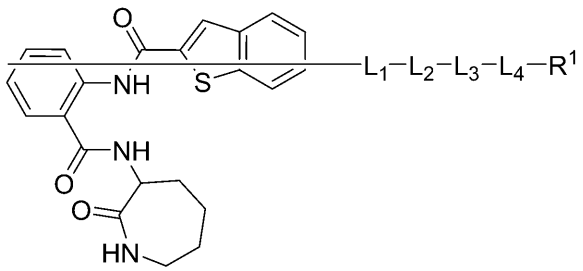
Ｒ７’、Ｒ８’、Ｒ９’、Ｒ１０’、Ｒ３１’、Ｒ３２’、Ｒ３３’、Ｒ３４’、Ｒ３５’、Ｒ３６’、Ｒ３７’、Ｒ３８’、Ｒ３９’、Ｒ４０’、Ｒ４１’、及びＲ４２’は、それぞれ独立して、水素、任

意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙ’は、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚ’は、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。

【００２８】

一態様において、本開示は、式（ＩＶ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２３】



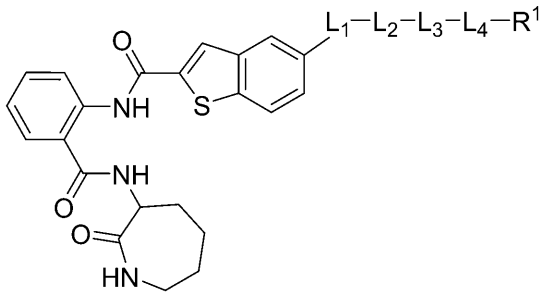
式（ＩＶ）

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

【００２９】

一態様において、本開示は、式（ＩＶ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２４】

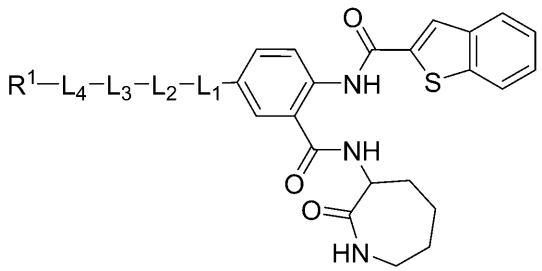


式（ＩＶ－ａ）

【００３０】

一態様において、本開示は、式（ＩＶ－ｂ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２５】



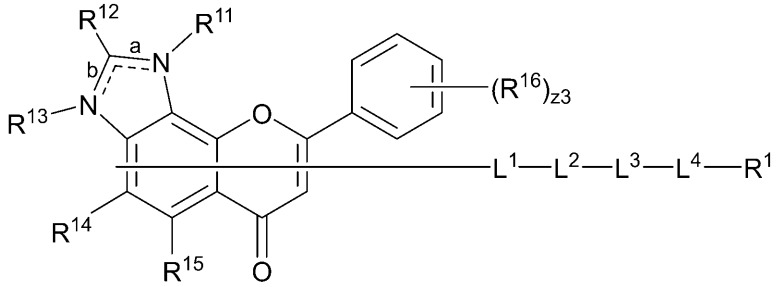
式（ＩＶ－ｂ）

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

【００３１】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化２６】



（ＶＩＩ）

（式中、
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、及びＲ^{1}は、本明細書に記載されるとおりであり、
Ｒ^{11}及びＲ^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＳＯ$_{n16}$Ｒ^{16A}、－ＳＯ$_{v16}$ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m16}$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－ＮＲ^{16B}ＯＲ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

【化２７】

<u>a</u>及び<u>b</u>

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化２８】



が単結合である場合、
【化２９】



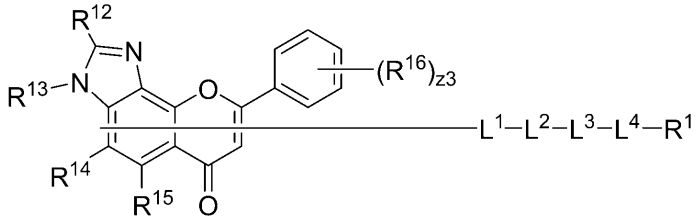
は、二重結合であり、R^{13}は、不在であり、更に、
【化３０】



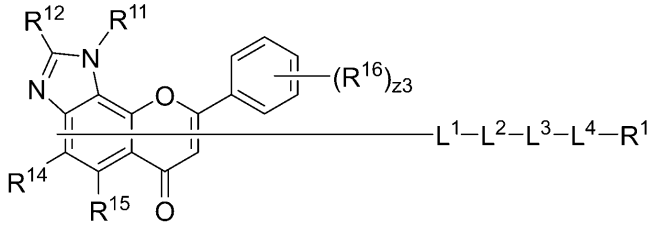
が単結合である場合、
【化３１】

は、二重結合であり、R^{11}は、不在であり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｎ１６は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１６及びｍ１６は、それぞれ独立して、１または２である）。
【００３２】
一態様において、本開示は、式（ＶＩＩ－ａ）、式（ＶＩＩ－ｂ）、またはその混合物の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化３２】



（ＶＩＩ－ａ）または



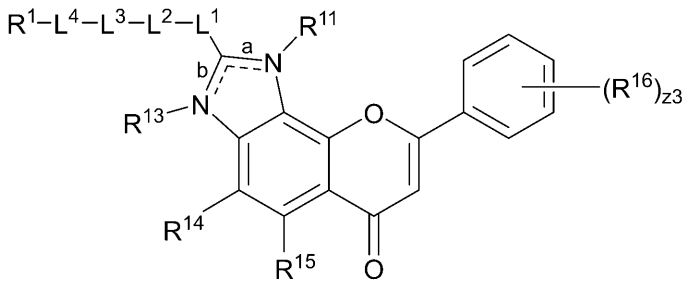
（ＶＩＩ－ｂ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、及びｚ３は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３３】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩ－ｃ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

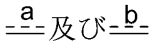
【化３３】



（ＶＩＩ－ｃ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、ｚ３、

【化３４】

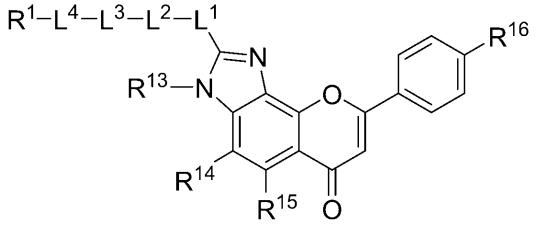
及び

は、本明細書に記載されるとおりである）。

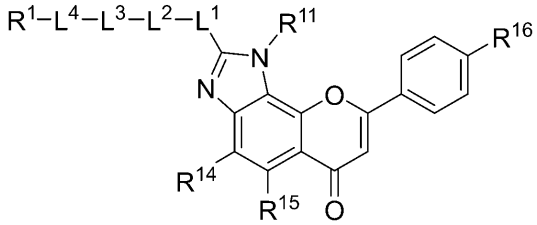
【００３４】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩ－ｃ－１）、式（ＶＩＩ－ｃ－２）、またはその混合物の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化３５】



（ＶＩＩ－ｃ－１）または



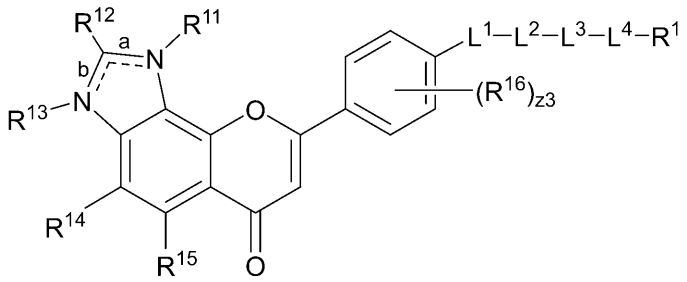
（ＶＩＩ－ｃ－２）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、及びＲ１６は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３５】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩ－ｄ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化３６】



（ＶＩＩ－ｄ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、ｚ３、

【化３７】

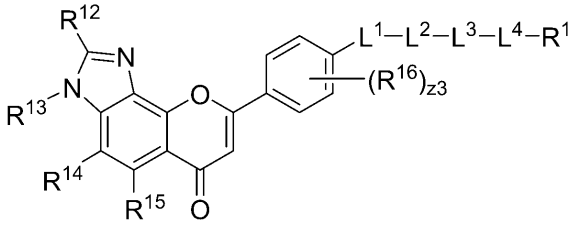
、及び

は、本明細書に記載されるとおりである）。

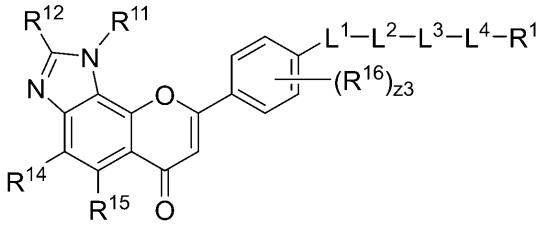
【００３６】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩ－ｄ－１）、式（ＶＩＩ－ｄ－２）、またはその混合物の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化３８】



（ＶＩＩ－ｄ－１）または



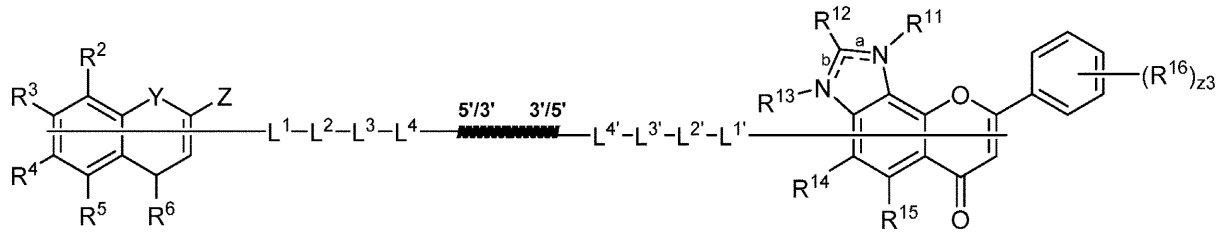
（ＶＩＩ－ｄ－２）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、及びｚ３は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３７】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ’’）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

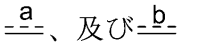
【化３９】



式（ＩＩ’’）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、Ｌ４’、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｙ、Ｚ、ｚ３、

【化４０】

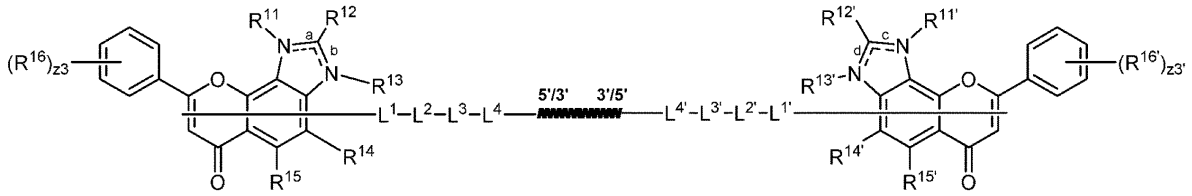
、及び

は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３８】

一態様において、本開示は、式（ＩＩ’’’）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

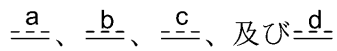
【化４１】



式（ＩＩ’’’）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、Ｌ４’、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１１’、Ｒ１２’、Ｒ１３’、Ｒ１４’、Ｒ１５’、Ｒ１６’、ｚ３、ｚ３’、

【化４２】



、

、

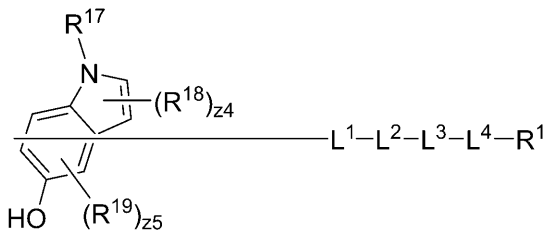
、及び

は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００３９】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩＩ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化４３】



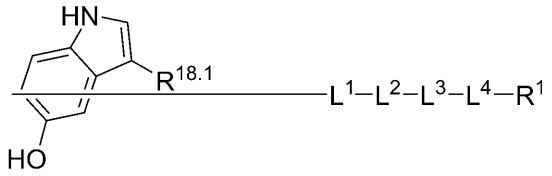
（ＶＩＩＩ）

（式中、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、及びＲ１は、本明細書に記載されるとおりであり、
Ｒ１７、Ｒ１８、及びＲ１９は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
ｚ４は、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３である）。

【００４０】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化４４】



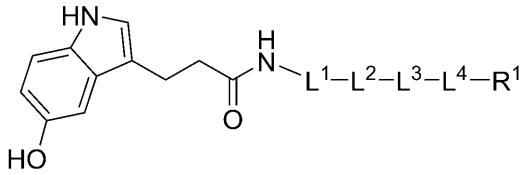
（ＶＩＩＩ－ａ）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、及びＲ^{1}は、本明細書に記載されるとおりであり、Ｒ$^{18.1}$は、水素、任意選択により置換されたアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアルキルである）。

【００４１】

一態様において、本開示は、式（ＶＩＩＩ－ａ－１）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化４５】



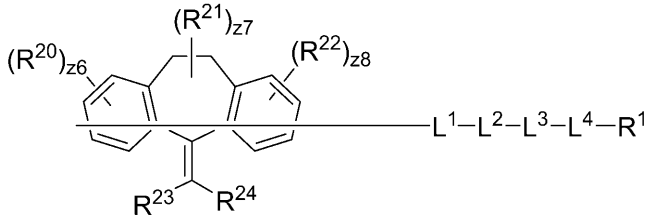
（ＶＩＩＩ－ａ－１）

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

【００４２】

一態様において、本開示は、式（ＩＸ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

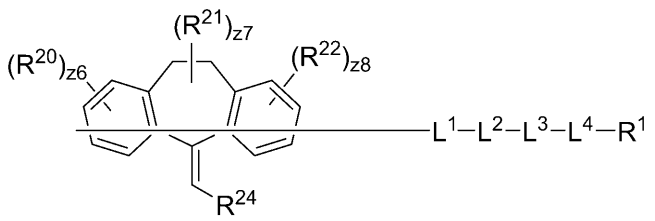
【化４６】



（ＩＸ）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、及びＲ^{1}は、本明細書に記載されるとおりであり、Ｒ^{20}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＳＯ$_{n20}$Ｒ^{1A}、－ＳＯ$_{v20}$ＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－ＮＨＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－ＯＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m20}$、－ＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{20D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{20B}Ｒ^{20C}、－ＯＲ^{20A}、－ＮＲ^{20B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{20A}、－ＮＲ^{20B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20D}；－ＮＲ^{20B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{20D}、－ＮＲ^{20B}ＯＲ^{20D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任

意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－ＮＨＮ$R^{21B}R^{21C}$、－ＯＮ$R^{21B}R^{21C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{21B}R^{21C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ$R^{21B}R^{21C}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m21}$、－Ｎ$R^{21B}R^{21C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{21D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{21D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{21B}R^{21C}$、－ＯR^{21A}、－Ｎ$R^{21B}SO_2R^{21A}$、－ＮR^{21B}Ｃ（Ｏ）R^{21D}；－ＮR^{21B}Ｃ（Ｏ）ＯR^{21D}、－ＮR^{21B}ＯR^{21D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}及びR^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n24}R^{24A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＯＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m24}$、－Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{24D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－ＯR^{24A}、－Ｎ$R^{24B}SO_2R^{24A}$、－ＮR^{24B}Ｃ（Ｏ）R^{24D}；－ＮR^{24B}Ｃ（Ｏ）ＯR^{24D}、－ＮR^{24B}ＯR^{24D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、R^{21D}、R^{24A}、R^{24B}、R^{24C}、及びR^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{20B}、R^{20C}、R^{21B}、R^{21C}、R^{24B}、R^{24C}、R^{24B}、及び$R_2{}^{4C}$の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ２１、ｎ２２、ｎ２４、ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ２０、ｖ２１、ｖ２４、ｍ２０、ｍ２１、及びｍ２４は、それぞれ独立して、１または２であり、
ｚ７は、０、１、または２である）。
【００４３】
一態様において、本開示は、式（ＩＸ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：
【化４７】



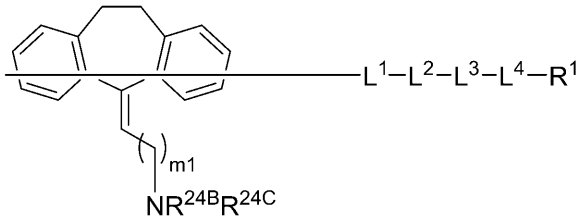
（ＩＸ－ａ）

（式中、L^1、L^2、L^3、L^4、R^1、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{24}、ｚ６、ｚ７、及びｚ８は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４４】

一態様において、本開示は、式（ＩＸ－ａ－１）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化４８】



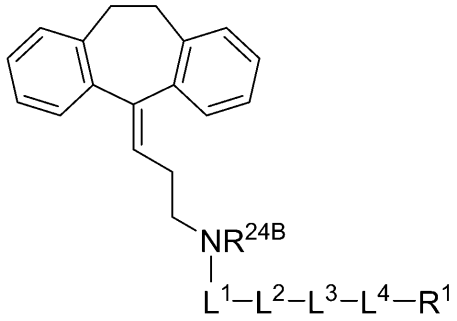
（ＩＸ－ａ－１）

（式中、L^1、L^2、L^3、L^4、R^1、R^{24B}、R^{24C}、及びｍ１は、本明細書に記載されるとおりである）。

【００４５】

一態様において、本開示は、式（ＩＸ－ａ－２）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化４９】



（ＩＸ－ａ－２）

（式中、L^1、L^2、L^3、L^4、R^1、R^{24B}、及びR^{24C}は、本明細書に記載されるとおりである）。

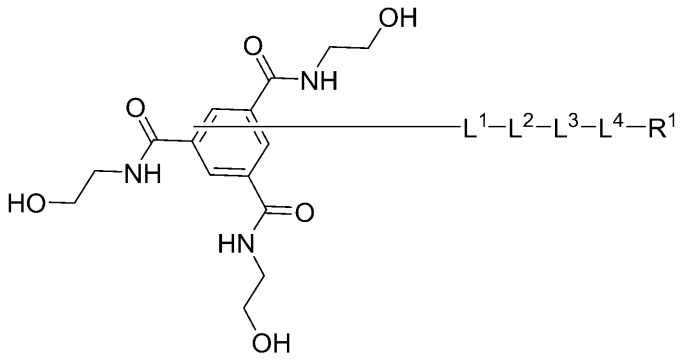
【００４６】

ある特定の実施形態において、R^{16}、R^{20}、R^{21}、R^{24}は、それぞれ独立して、－ＯＨである。

【００４７】

一態様において、本開示は、式（Ｘ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化５０】



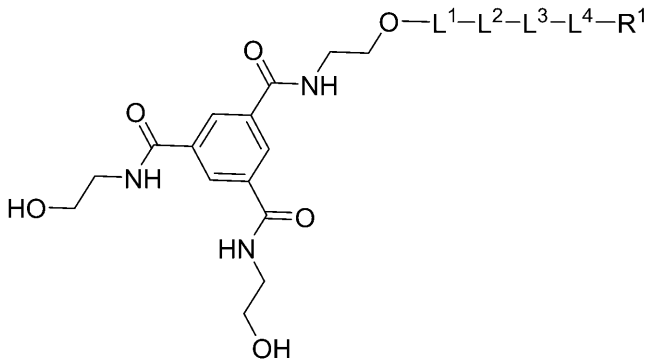
（Ｘ）

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

【００４８】

一態様において、本開示は、式（Ｘ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

【化５１】



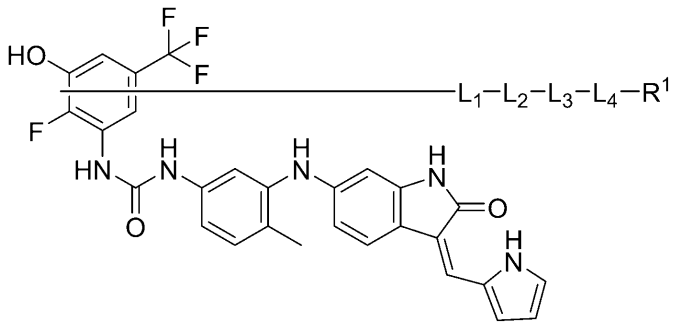
（Ｘ－ａ）

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

【００４９】

一態様において、本開示は、式（ＸＩ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：

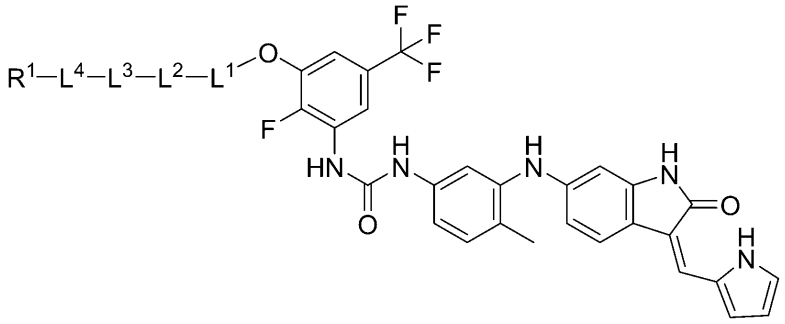
【化５２】



（ＸＩ）

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

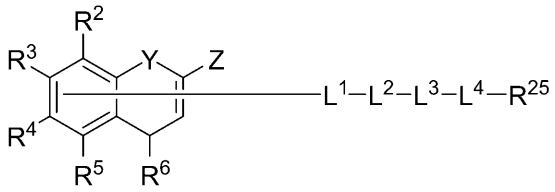
【００５０】
一態様において、本開示は、式（ＸＩ－ａ）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を提供する：
【化５３】



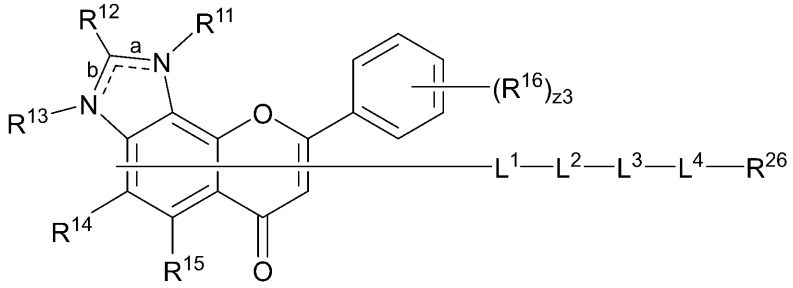
（ＸＩ－ａ）

（式中、L^1、L^2、L^3、L^4、及びR^1は、本明細書に記載されるとおりである）。
【００５１】
一態様において、本開示は、式（Ａ）～（Ｆ）の前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは塩を提供する：

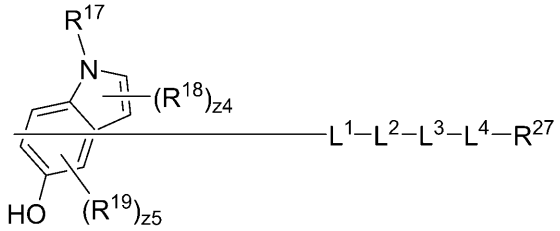
【化５４－１】



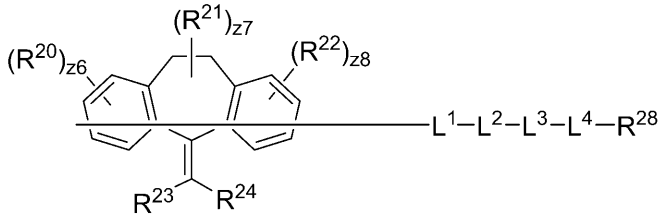
（A）、



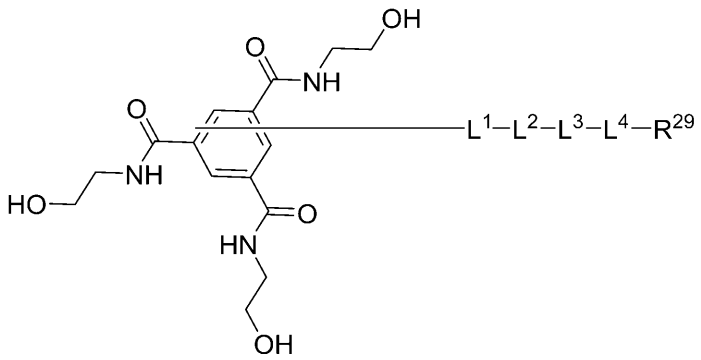
（B）、



（C）、

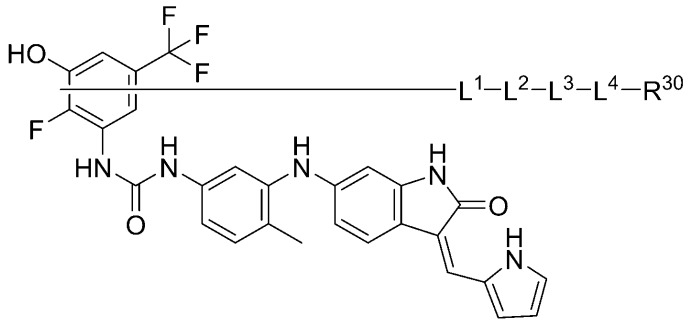


（D）、



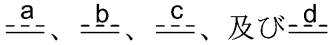
（E）、または

【化５４－２】

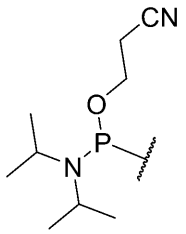


（F）

（式中、L^1、L^2、L^3、L^4、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、$R^{11'}$、R^{12}、$R^{12'}$、R^{13}、$R^{13'}$、R^{14}、$R^{14'}$、R^{15}、$R^{15'}$、R^{16}、$R^{16'}$、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、Y、X、$z3$　$z3'$、$z4$、$z5$、$z6$、$z7$、$z8$、
【化５５】



は、本明細書に記載されるとおりであり、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、及びR^{30}は、それぞれ独立して、$-N_3$または
【化５６】



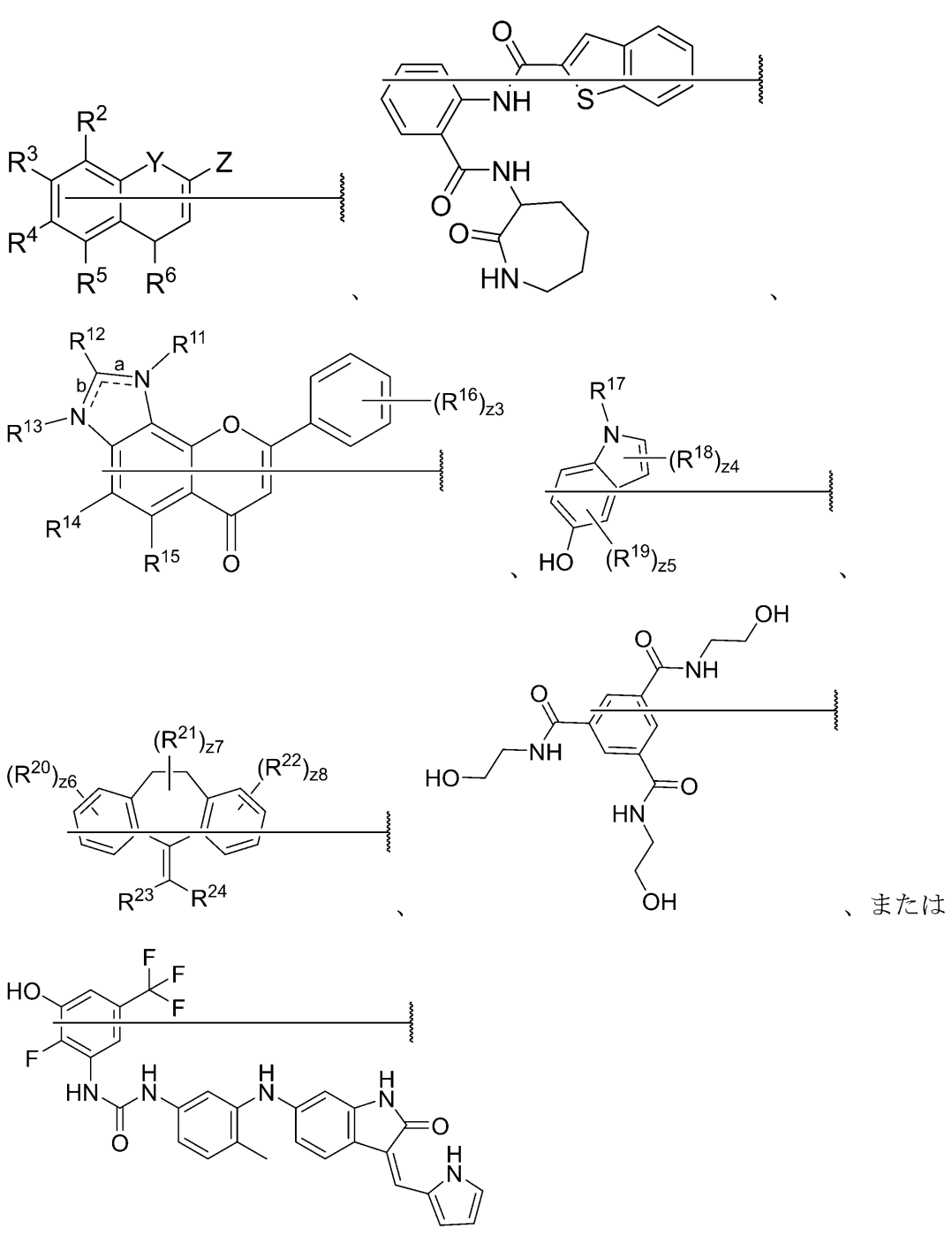
である）。
【００５２】
ある特定の実施形態では、ｚ１は、１であり、ｚ１’は、０または１である。ある特定の実施形態では、ｚ１は、１であり、ｚ１’は、０である。ある特定の実施形態では、ｚ１及びｚ１’は、それぞれ独立して、１である。
【００５３】
ある特定の実施形態では、ＴｒｋＢリガンドは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを含む。ある特定の実施形態では、ＴｒｋＢリガンドは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルを含む。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式シクロアルキルを含む。ある特定の実施形態において、置換もしくは非置換の多環式アリール、置換もしくは非置換の多環式ヘテロアリール、置換もしくは非置換の多環式ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式シク

ロアルキルは、縮合環系である。ある特定の実施形態において、縮合環系は、２～４個の縮合環を含む。ある特定の実施形態において、縮合環系は、任意選択により置換されたペンダントシクロアルキル、任意選択により置換されたペンダントヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたペンダントアリール、または任意選択により置換されたペンダントヘテロアリールを更に含む。

【００５４】

ある特定の実施形態において、各ＴｒｋＢリガンドは、独立して、

【化５７】



である。

【００５５】

ある特定の実施形態において、各ＴｒｋＢリガンドは、独立して、フラボン、トロポフラビン、またはその誘導体である。

【００５６】
ある特定の実施形態において、各ＴｒｋＢリガンドは、独立して、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、７，８，４’－トリヒドロキシフラボン、ジオスメチン（５，７，３’－トリヒドロキシ－４’－メトキシフラボン）、７－ヒドロキシ－４’－メトキシフラボン、８－ヒドロキシ－７－メトキシフラボン、ユートロポフラビン（４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン）、ノルウォゴニン（５，７，８－トリヒドロキシフラボン）、Ｒ７、Ｒ１３、トロポフラビン（７，８－ジヒドロキシフラボン）、クェルセチン（３，３’，４’，５，７－ペンタヒドロキシフラボン）、アピゲニン（４’，５，７－トリヒドロキシフラボン）、イソクマリン、ゴッシペチン（３，５，７，８，３’，４’－ヘキサヒドロキシフラボン）、２－メチル－８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、４－オキソ－２－フェニル－４Ｈ－クロメン－７，８－ジイルジアセテート、ＡＮＡ－１２、抗ＴｒｋＢ抗体、またはその誘導体である。

【００５７】
ある特定の実施形態では、R^2は、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、または－Ｏ－アルケニルであり、R^3は、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、または－Ｏ－アルケニルである。ある特定の実施形態では、R^2は、－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^3は、－ＯＨである。ある特定の実施形態では、R^4は、水素である。ある特定の実施形態では、R^5は、水素である。ある特定の実施形態では、R^6は、＝Ｏである。ある特定の実施形態では、Ｙは、Ｏである。ある特定の実施形態では、Ｚは、任意選択により置換されたアリールである。ある特定の実施形態では、Ｚは、任意選択により置換されたフェニルである。ある特定の実施形態では、Ｚは、非置換フェニルである。ある特定の実施形態では、Ｚは、１つ以上の－ＯＨ及び／または－Ｏ－アルキルで置換されたフェニルである。

【００５８】
ある特定の実施形態では、ＴｒｋＢリガンドは、ＡＮＡ－１２、またはそのプロドラッグもしくは誘導体である。

【００５９】
ある特定の実施形態では、R^{16}は、$-NR^{16B}R^{16C}$であり、R^{16B}及びR^{16C}は、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{16B}は、水素であり、R^{16C}は、C_1-C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{16C}は、$-CH_3$である。

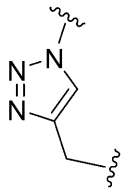
【００６０】
ある特定の実施形態では、R^{12}は、水素または任意選択により置換されたアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{12}は、水素またはC_1-C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{12}は、水素または$-CH_3$である。

【００６１】
ある特定の実施形態では、R^{24B}は、水素または任意選択により置換されたアルキルである。ある特定の実施形態では、R^{24B}は、C_1-C_3アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{24B}は、$-CH_3$である。

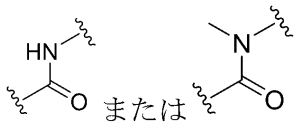
【００６２】
ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、ＴｒｋＢ選択的リガンドまたはＴｒｋＢ非選択的リガンドである。

【００６３】
ある特定の実施形態では、L^1、L^2、L^3、L^4、$L^{1'}$、$L^{2'}$、$L^{3'}$、及び$L^{4'}$は、それぞれ独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。

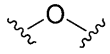
【００６４】
ある特定の実施形態では、Ｌ^{1}及びＬ^{1}'は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。
【００６５】
ある特定の実施形態では、Ｌ^{1}及びＬ^{1}'は、それぞれ独立して、任意選択により置換された不飽和ヘテロアリールリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである。
【００６６】
ある特定の実施形態では、Ｌ^{1}及びＬ^{1}'は、それぞれ独立して、構造
【化５８】



を含む。
【００６７】
ある特定の実施形態では、Ｌ^{1}及びＬ^{1}'は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の炭素原子がＯ、Ｎ、またはＳで置き換えられている、任意選択により置換されたヘテロアルキルまたは任意選択により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル鎖である。
【００６８】
ある特定の実施形態では、Ｌ^{1}及びＬ^{1}'は、それぞれ独立して、構造
【化５９】



を含む。ある特定の実施形態において、Ｌ^{1}及びＬ^{1}'は、それぞれ独立して、構造
【化６０】



または－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－を含む。ある特定の実施形態では、Ｌ^{2}及びＬ^{2}'は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。
【００６９】
ある特定の実施形態では、ＰＥＧリンカーは、５ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧリンカーは、４ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧリンカーは、３ＰＥＧ単位の長さである。
【００７０】
ある特定の実施形態では、Ｌ^{2}及びＬ^{2}'は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアルキルリンカーである。ある特定の実施形態では、Ｌ^{2}及びＬ^{2}'は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＣ$_{1-20}$アルキルリンカーである。ある特定の実

施形態では、L^2及び$L^{2'}$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたC_8アルキルリンカーである。ある特定の実施形態では、L^3及び$L^{3'}$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。

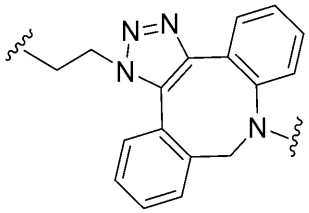
【００７１】

ある特定の実施形態では、L^3及び$L^{3'}$は、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである。

【００７２】

ある特定の実施形態では、L^3及び$L^{3'}$は、それぞれ独立して、構造

【化６１】



を含む。

【００７３】

ある特定の実施形態では、L^4及び$L^{4'}$は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。

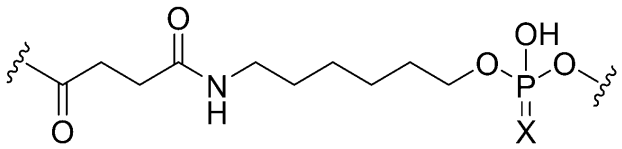
【００７４】

ある特定の実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、互いに結合した２つの置換基を含み、任意選択により置換されたカルボシクリル環を形成する。

【００７５】

ある特定の実施形態では、L^4及び$L^{4'}$は、それぞれ独立して、構造

【化６２】

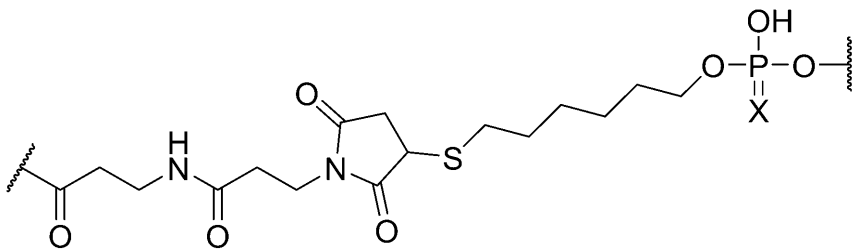


またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【００７６】

ある特定の実施形態では、L^4及び$L^{4'}$は、それぞれ独立して、構造：

【化６３】

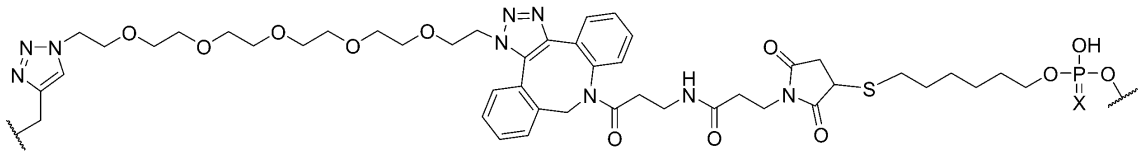


またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

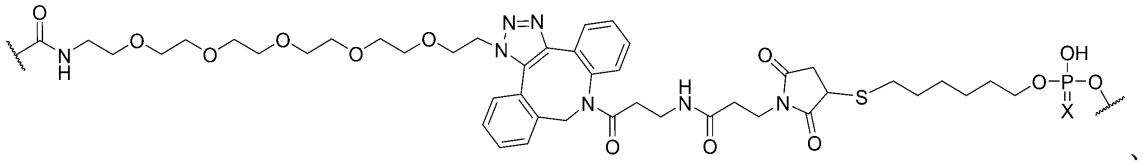
【００７７】

ある特定の実施形態では、Ｌ^{1}－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}；またはＬ^{1}’－Ｌ^{2}’－Ｌ^{3}’－Ｌ^{4}’は、それぞれ独立して、構造：

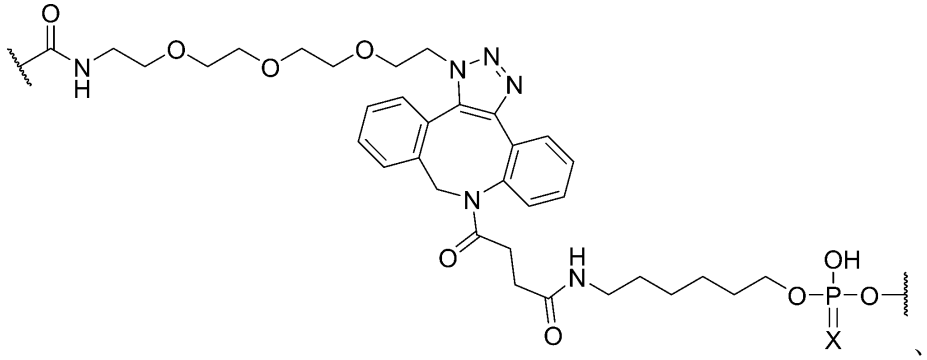
【化６４－１】



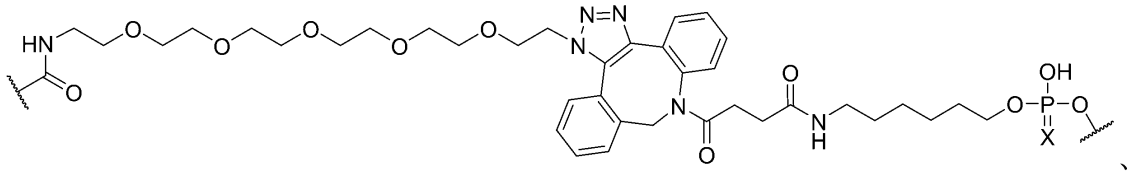
、



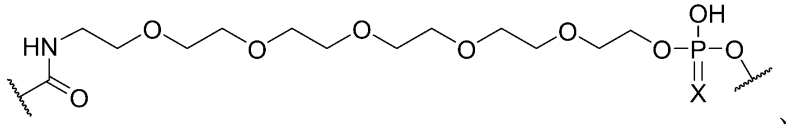
、



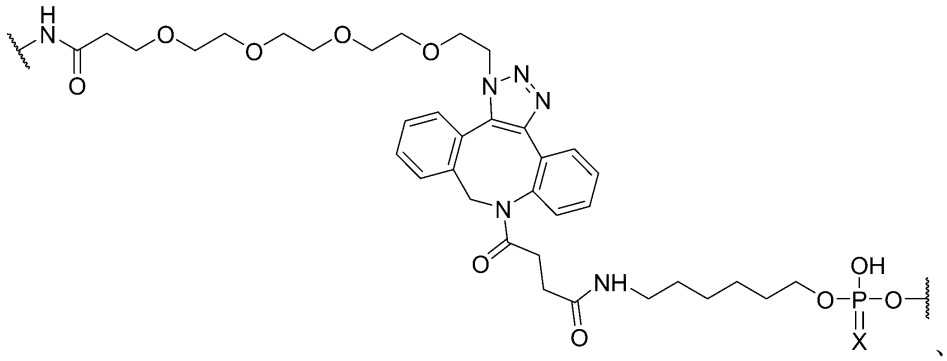
、



、

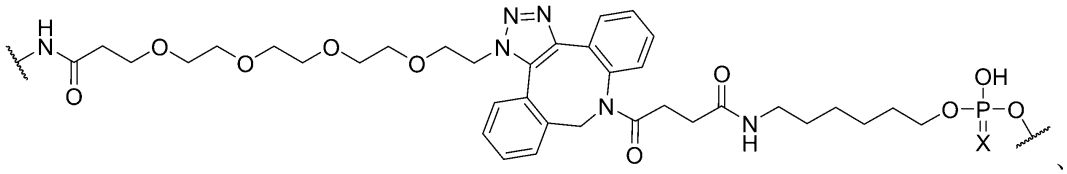


、

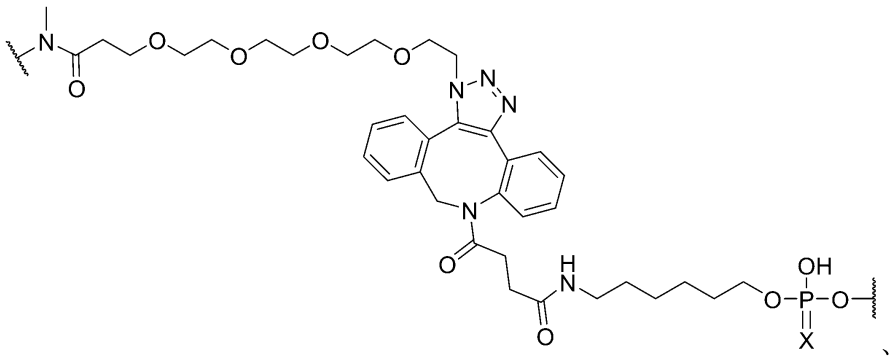


、

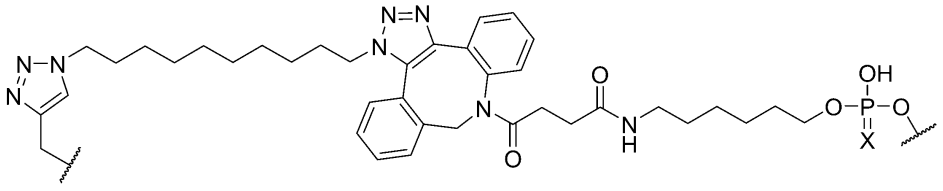
【化６４－２】



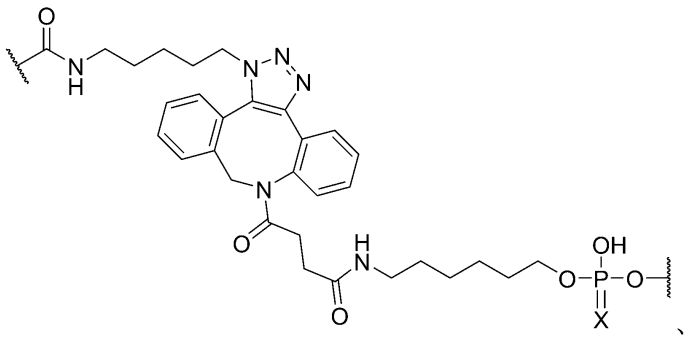
、



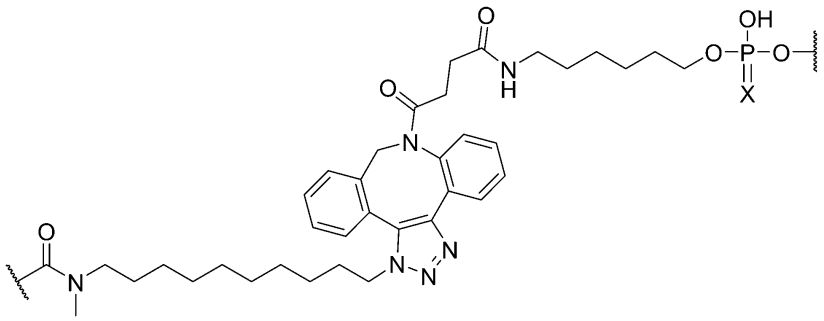
、



、

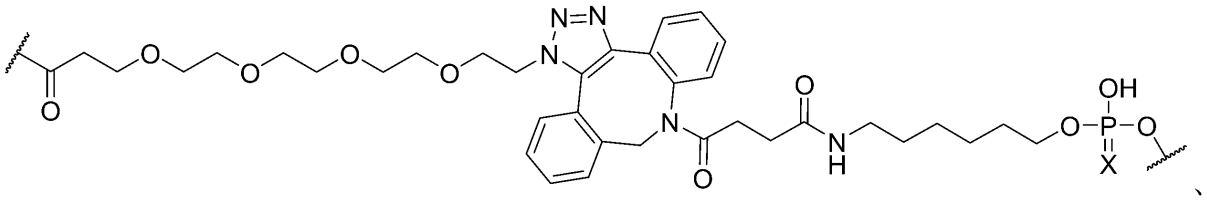


、

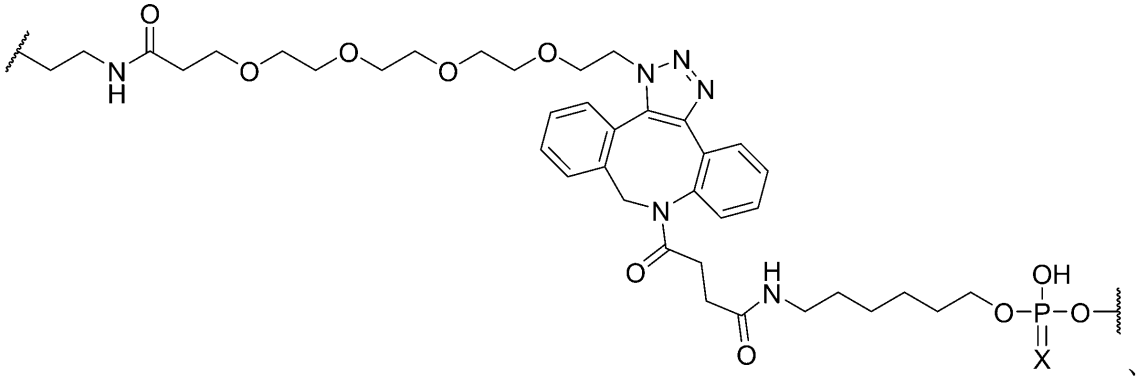


、

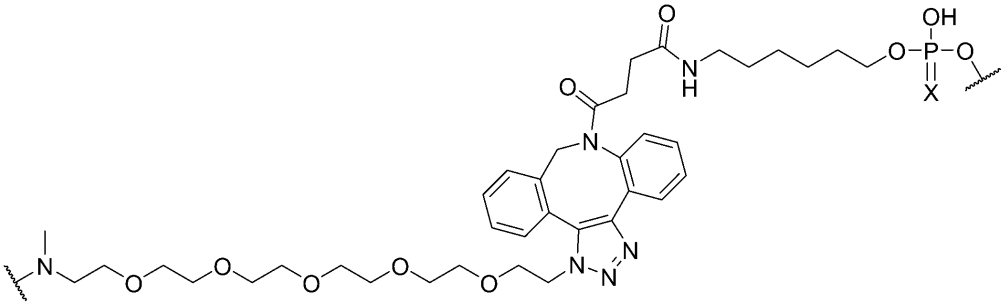
【化６４－３】



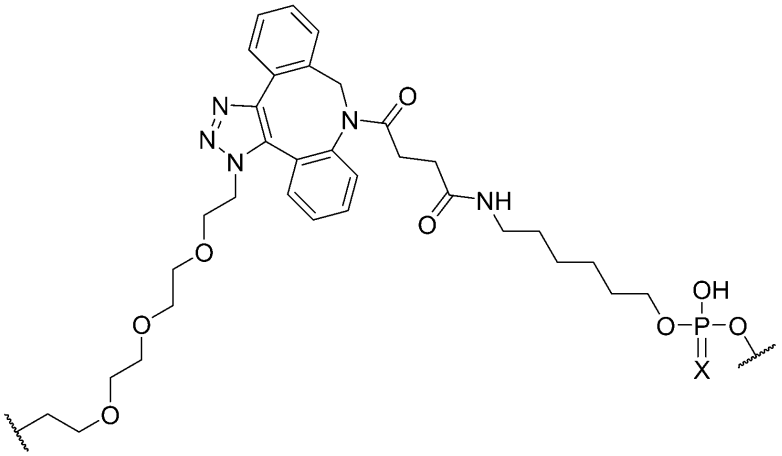
、



、

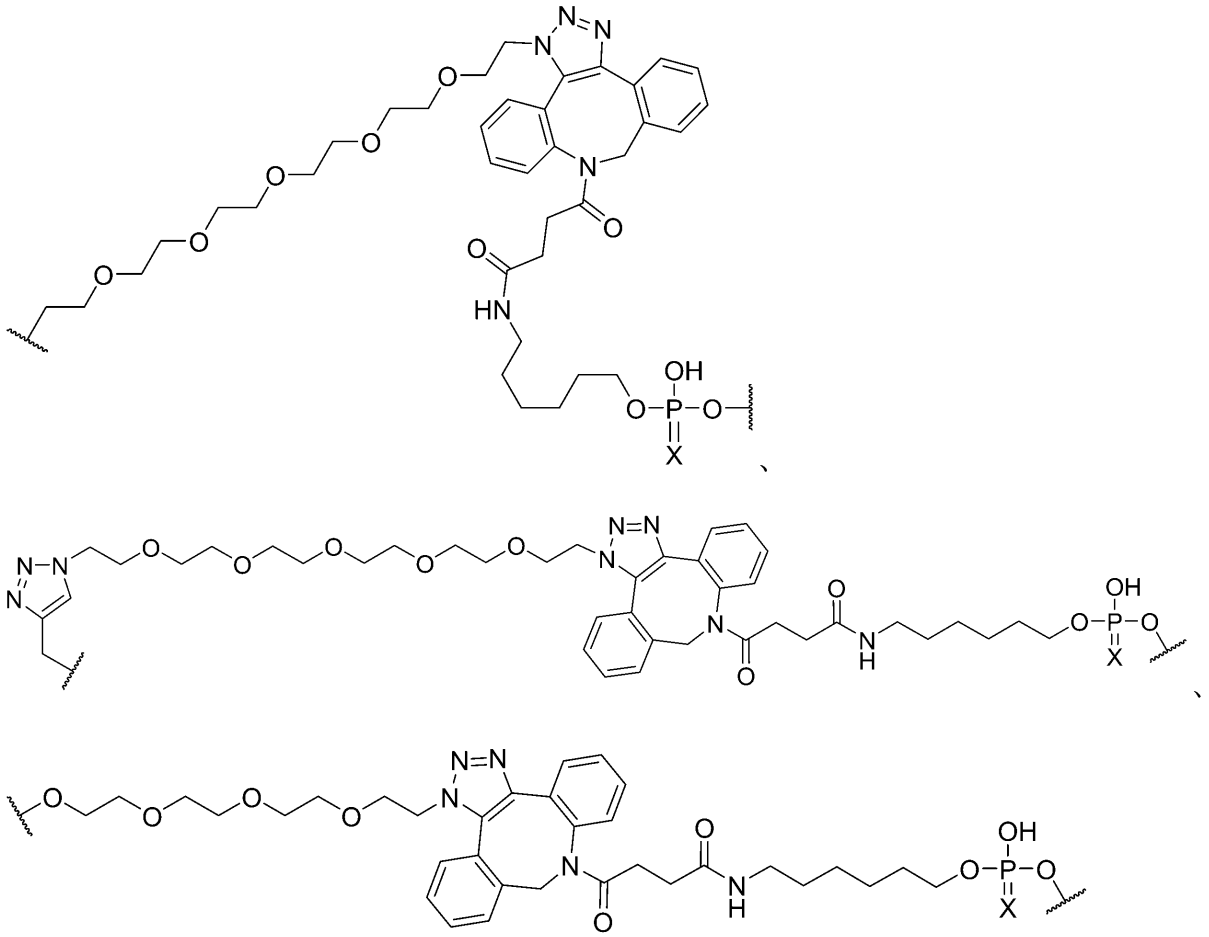


、



、

【化６４－４】

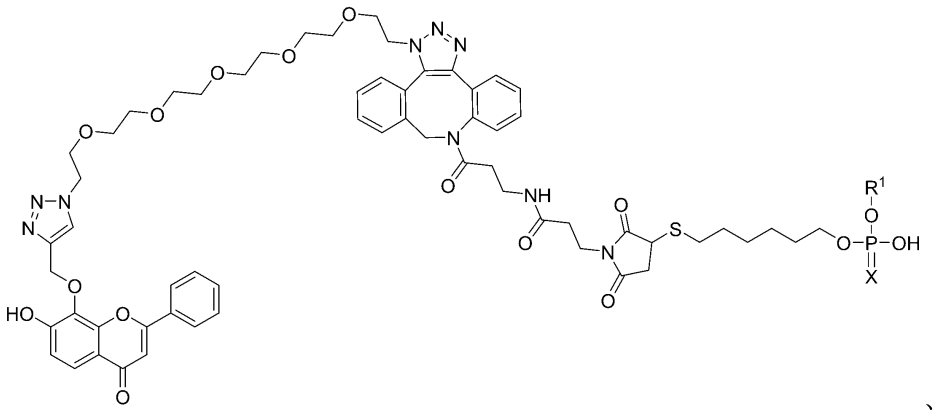


またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

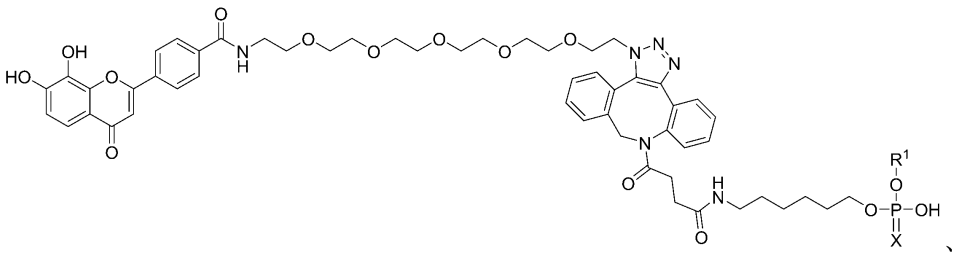
【００７８】

ある特定の実施形態において、以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩が提供される：

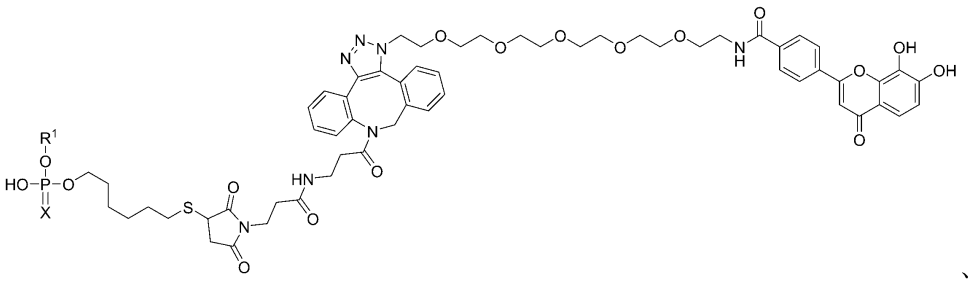
【化６５－１】



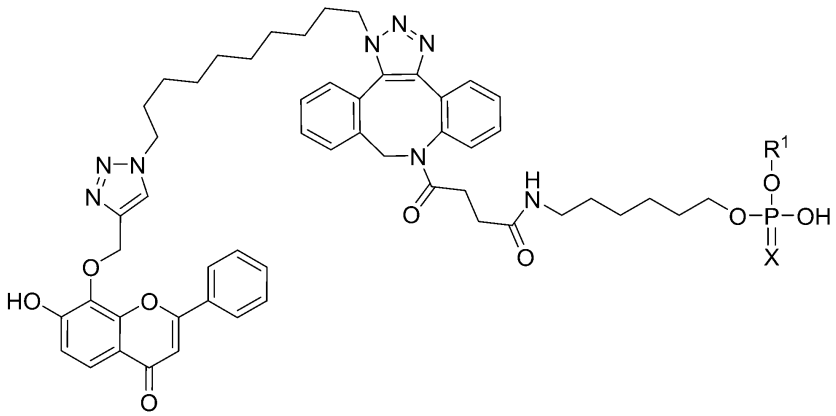
、



、

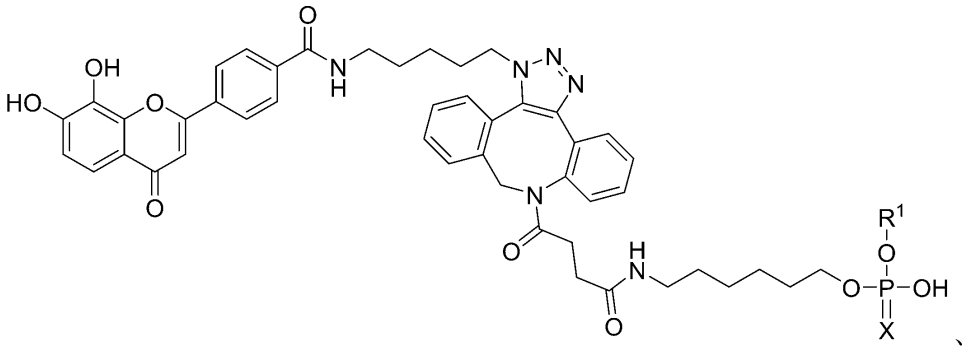


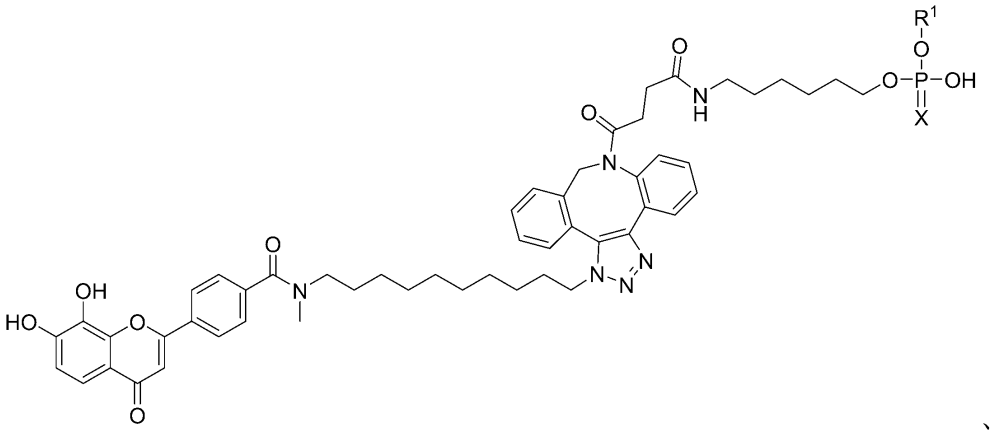
、

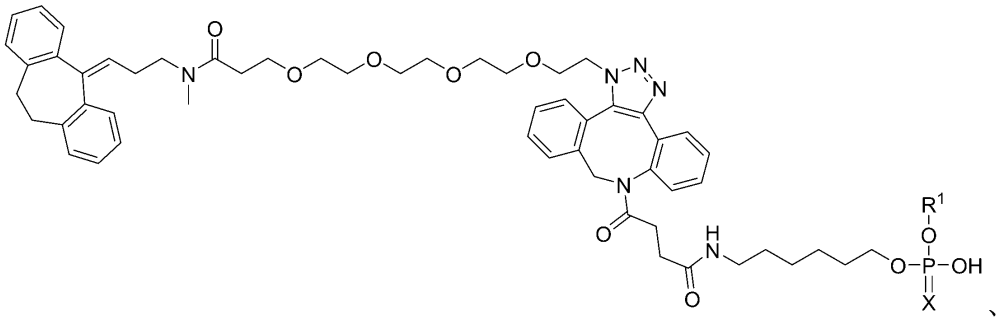


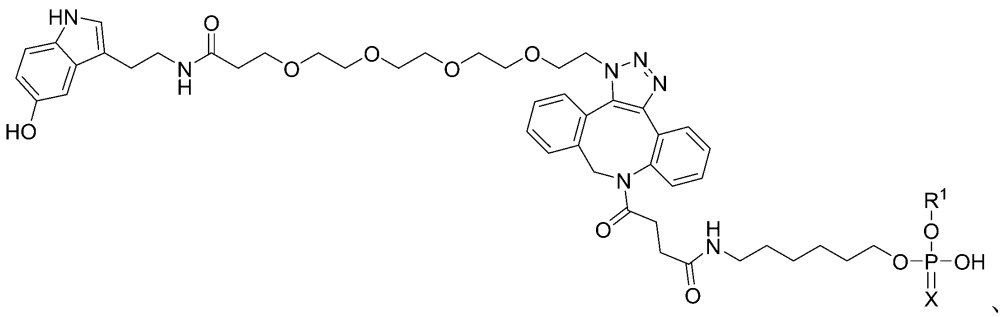
、

【化６５－２】

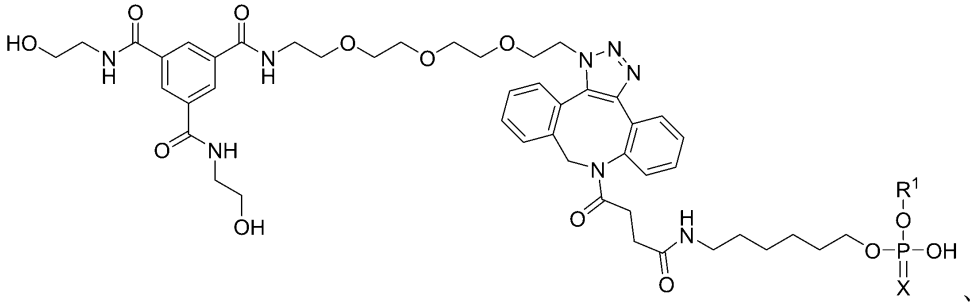

、

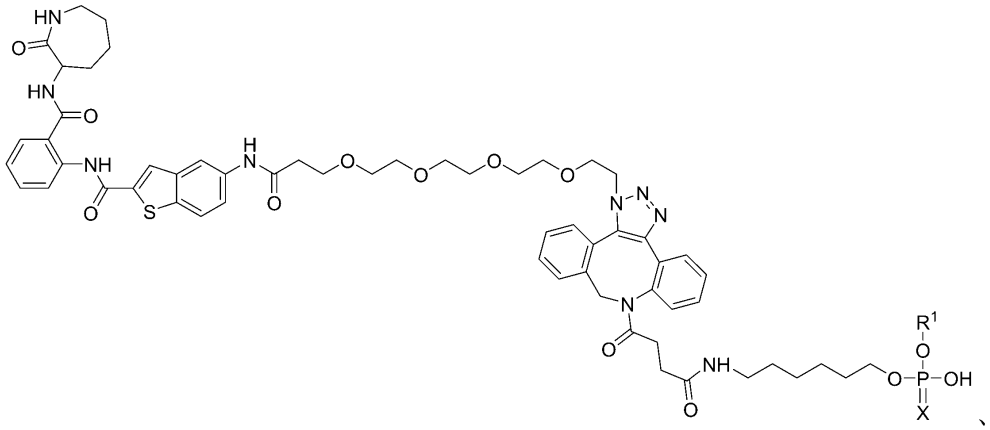

、

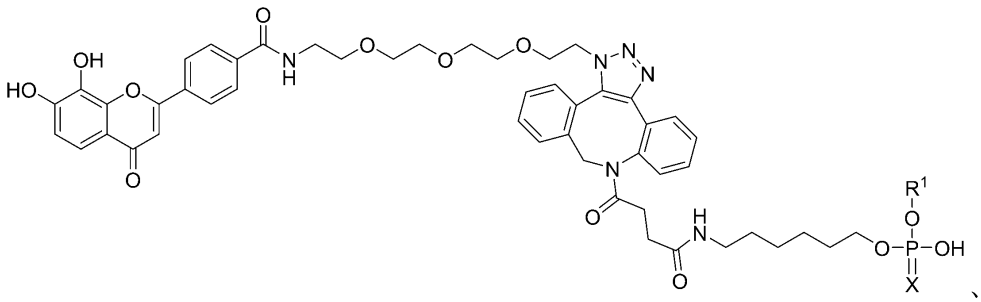

、

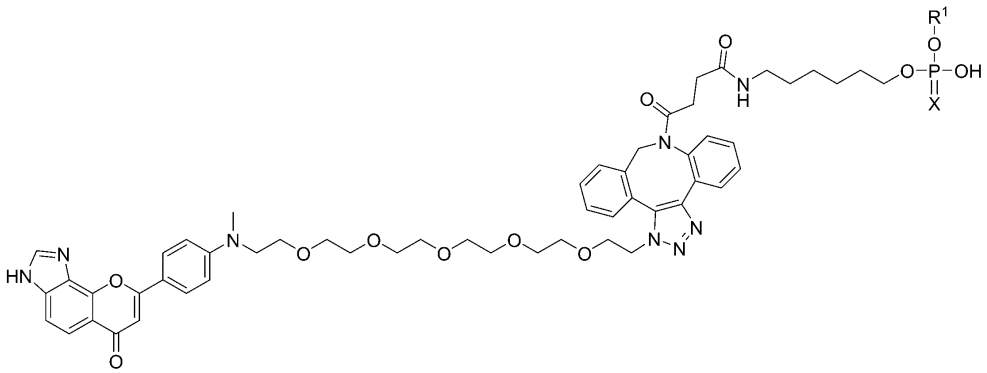

、

【化６５－３】

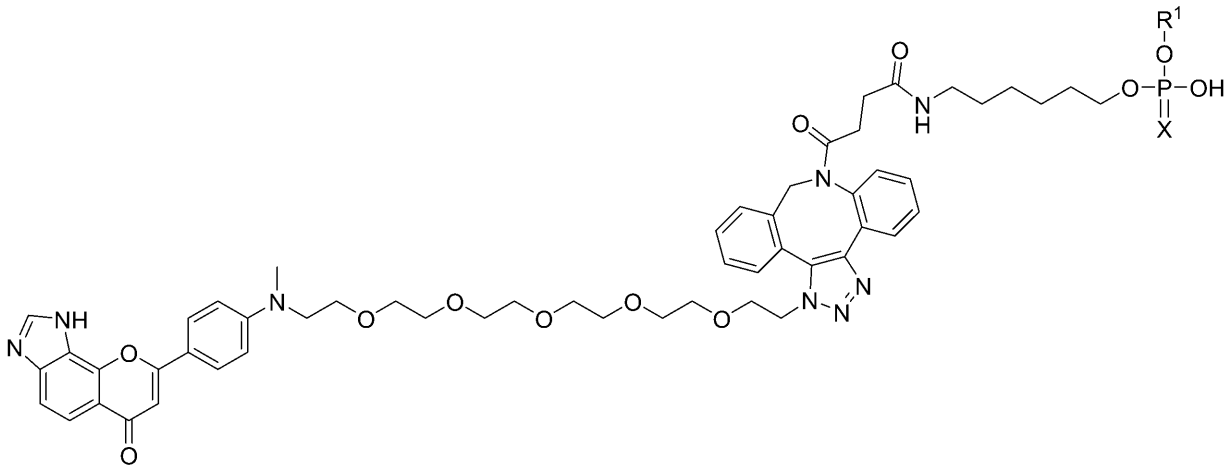

、


、

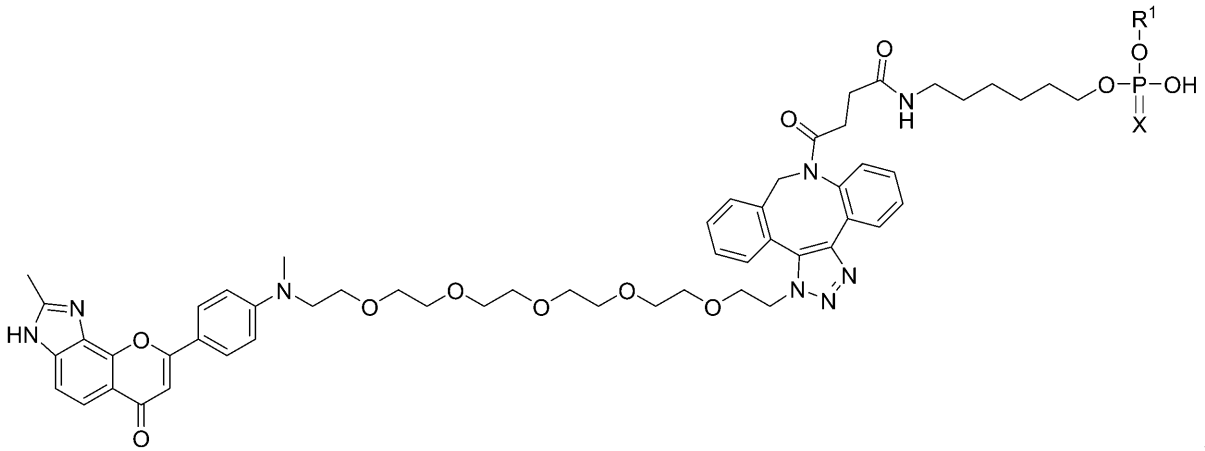

、


、

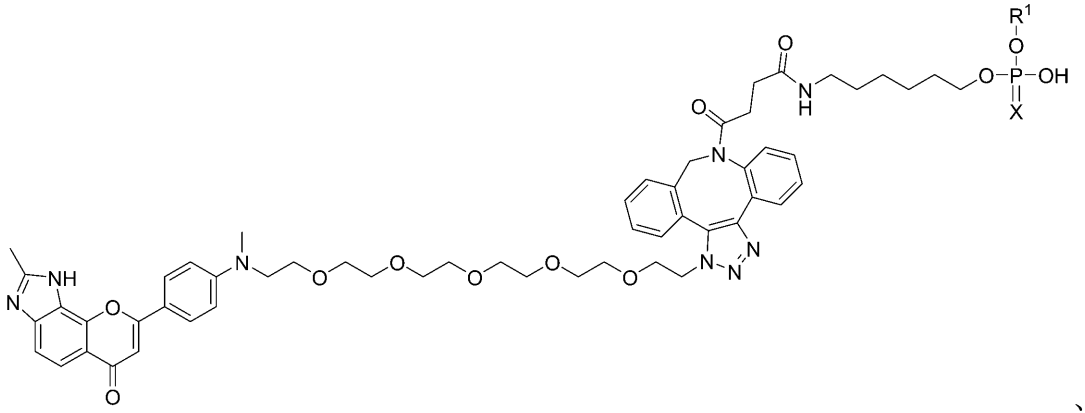
【化６５－４】



、

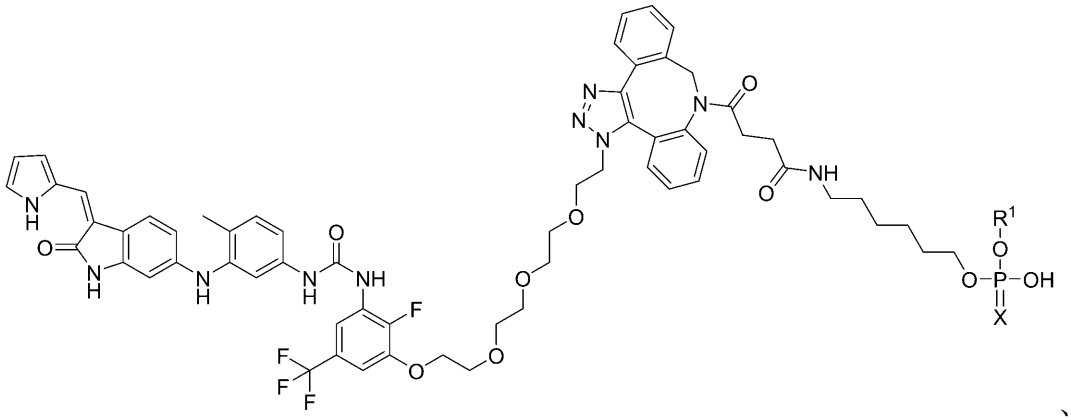


、

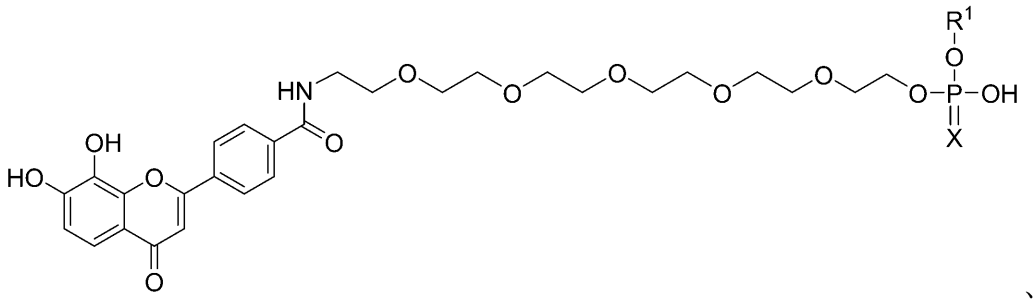


、

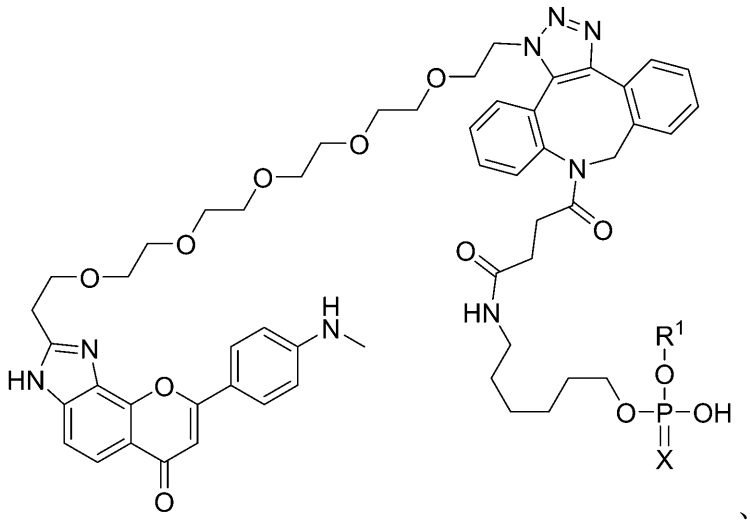
【化６５－５】



、

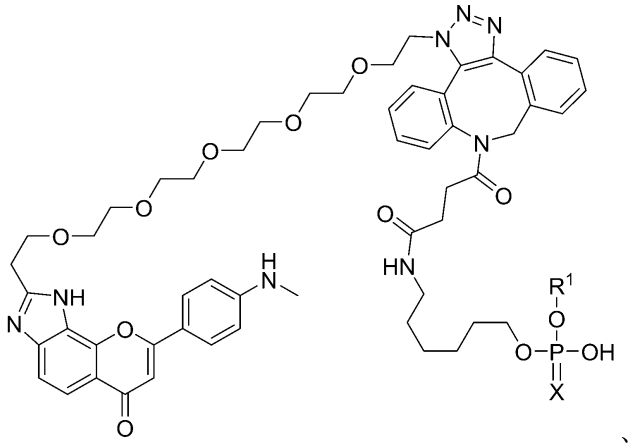
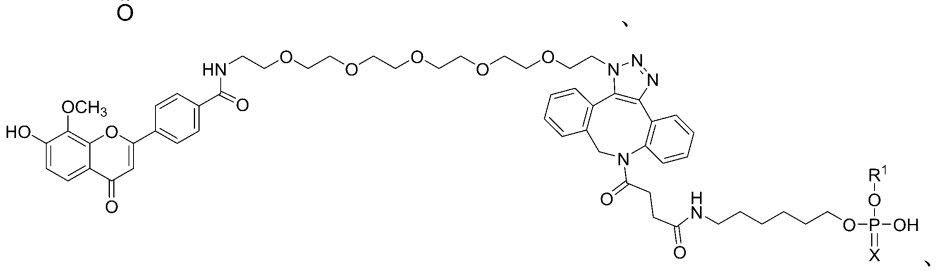
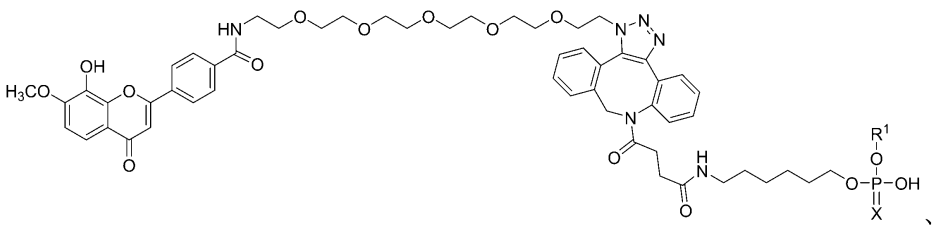
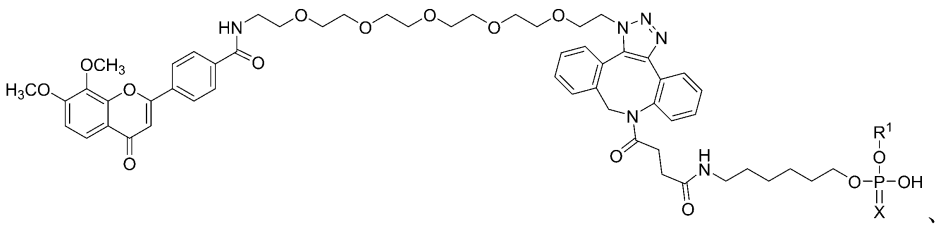
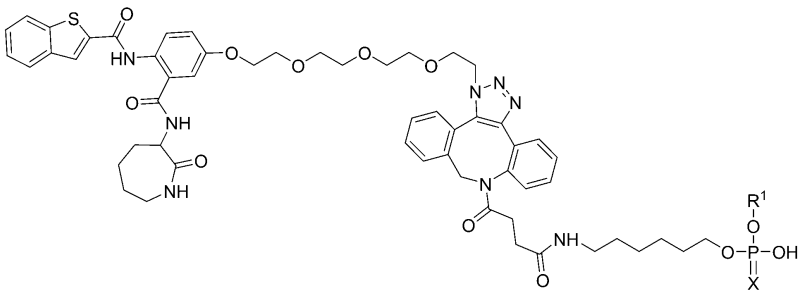


、



、

【化６５－６】

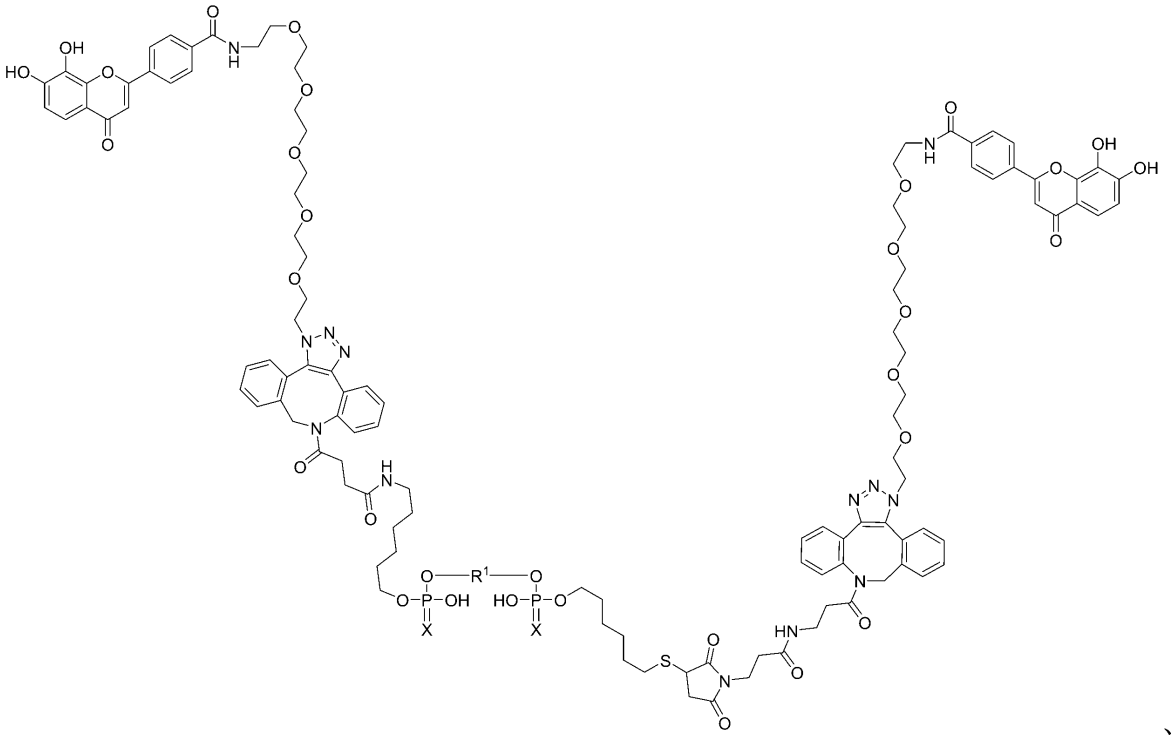

、

、

、

、または


（Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

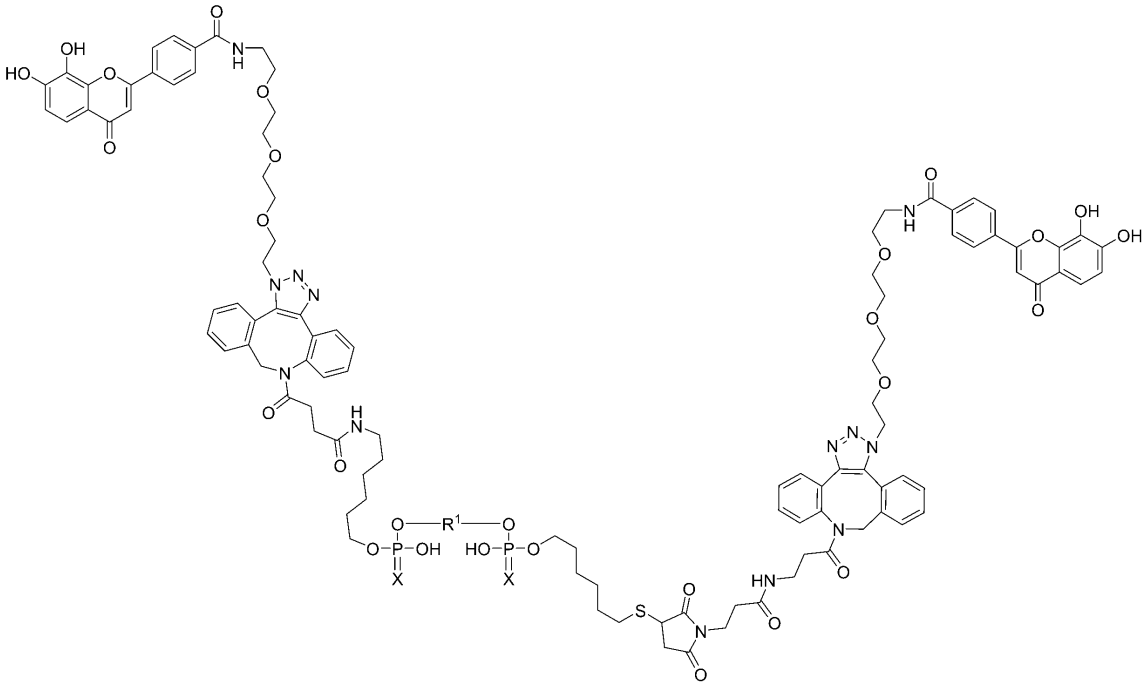
【００７９】

ある特定の実施形態において、以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩が提供される：

【化６６－１】

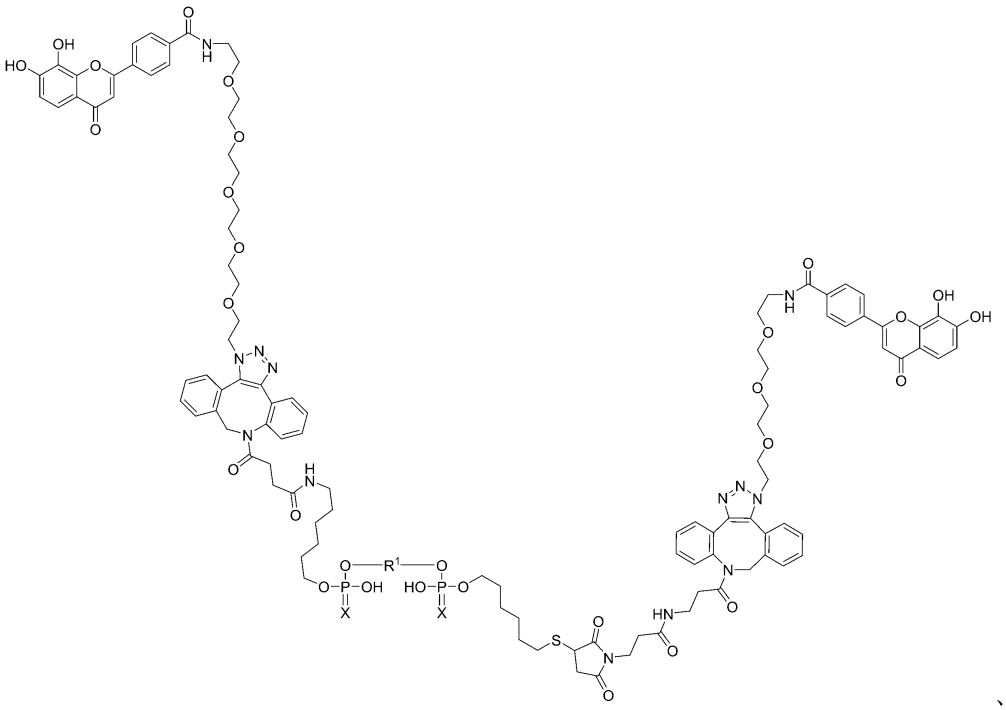


、

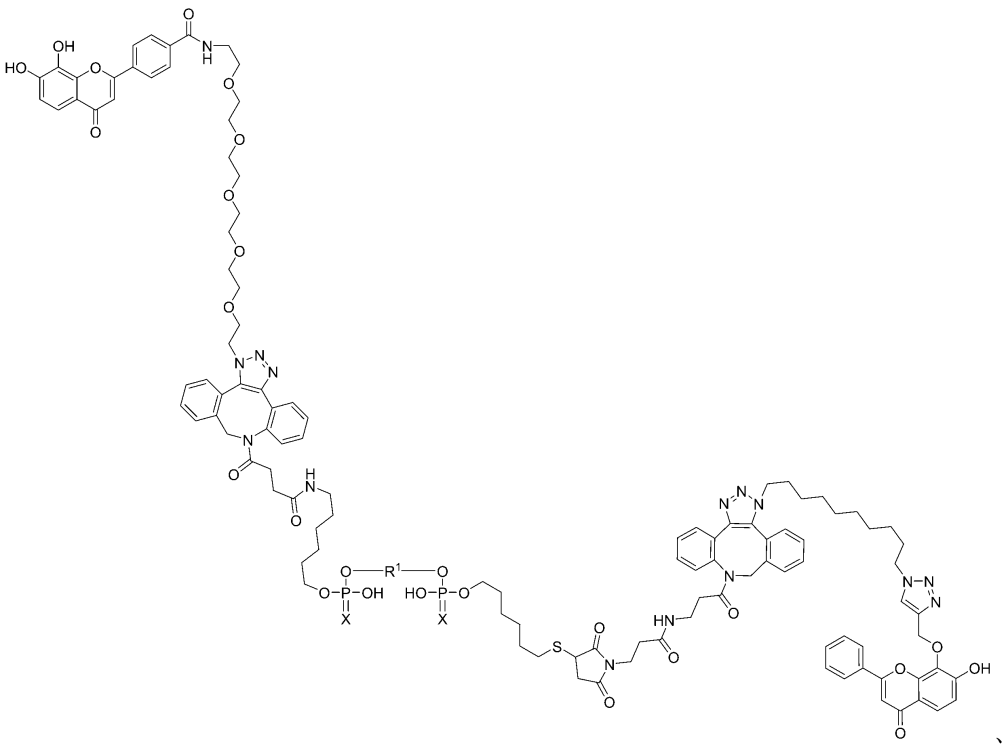


、

【化６６－２】

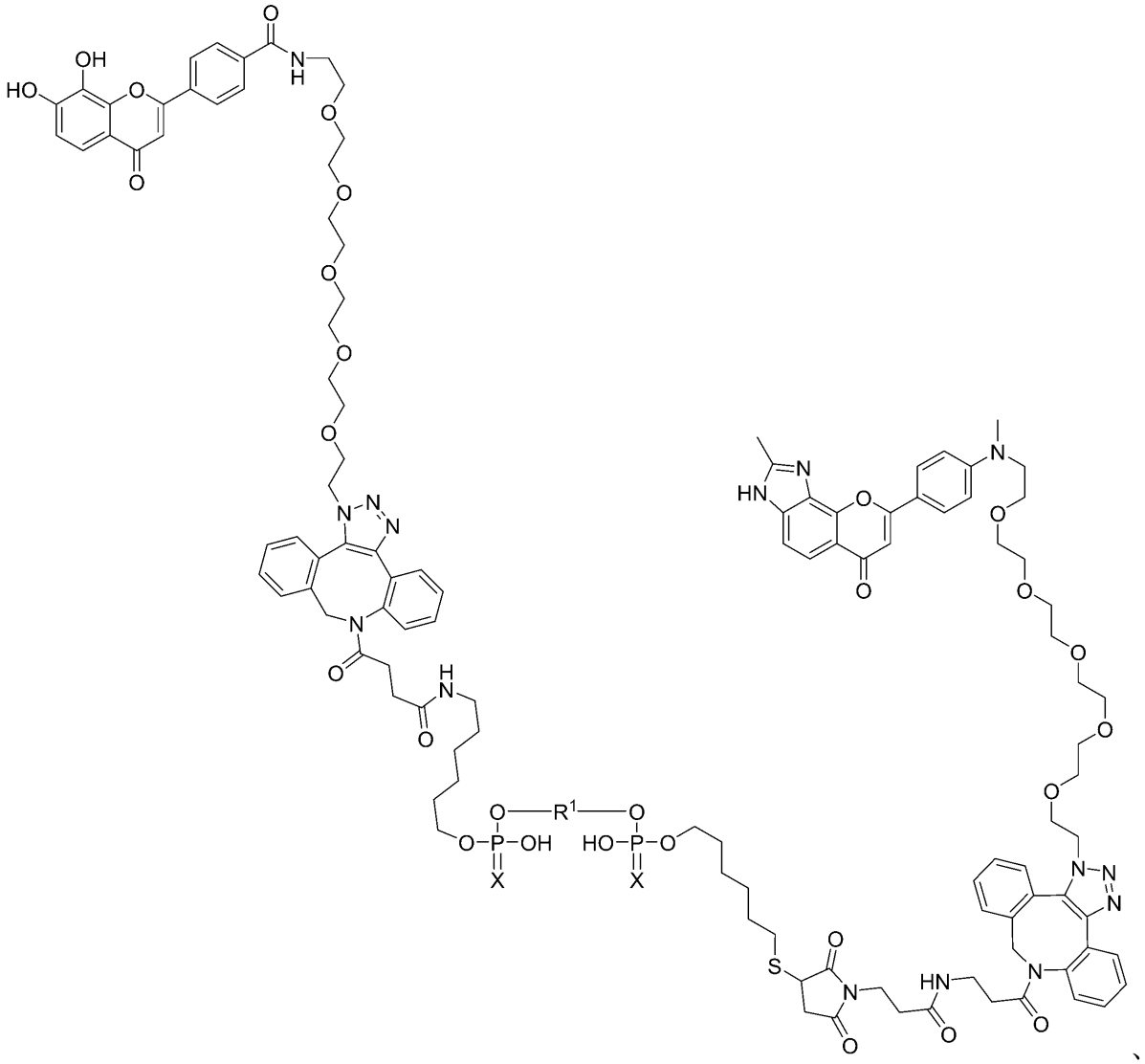


、

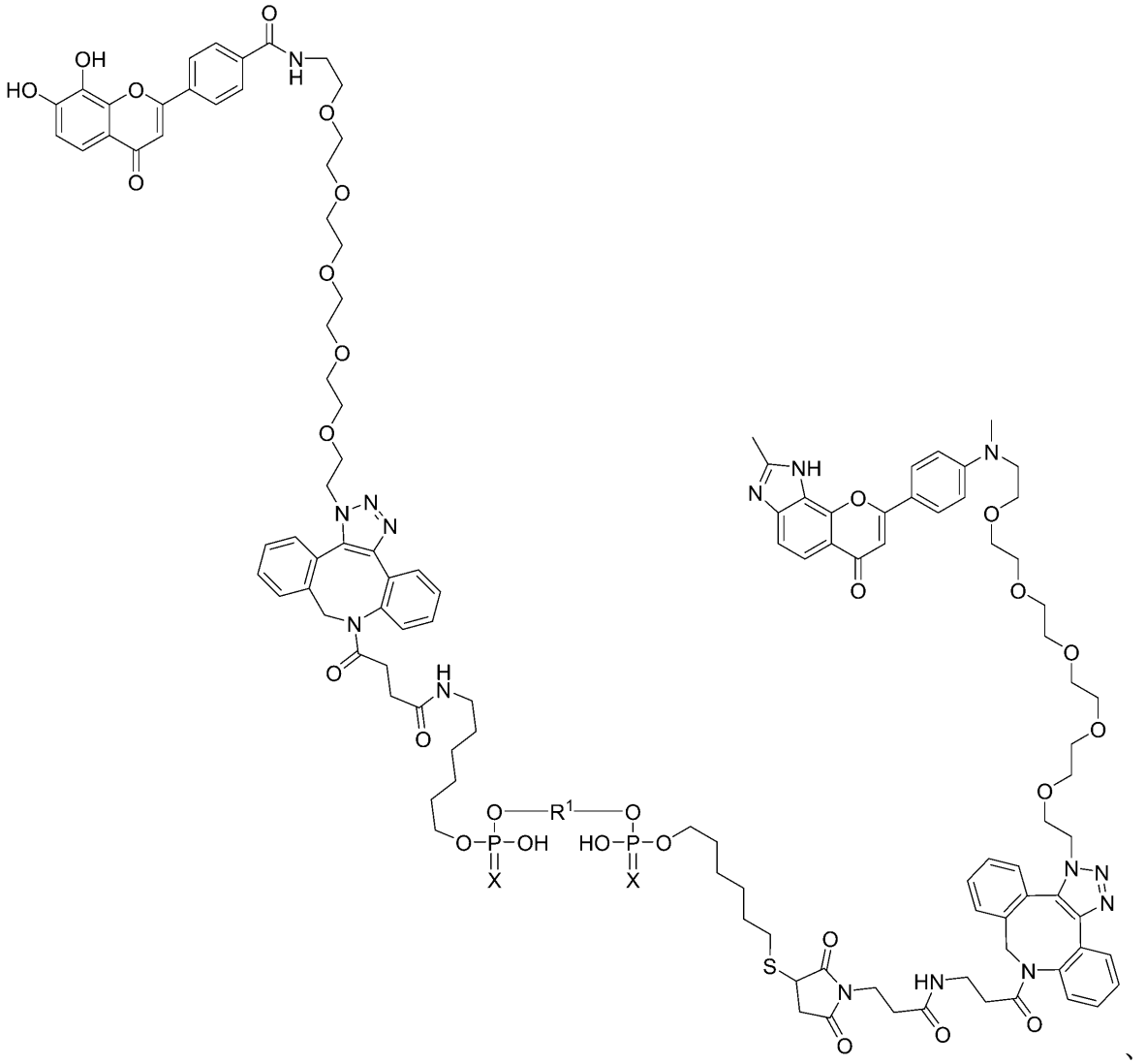


、

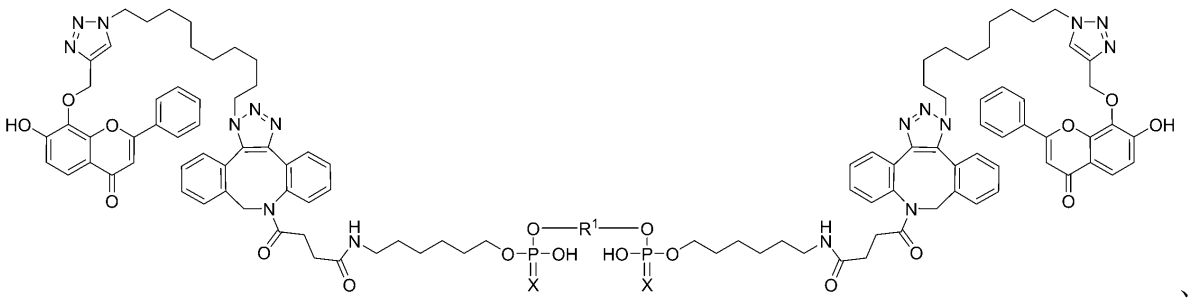
【化６６－３】



【化６６－４】



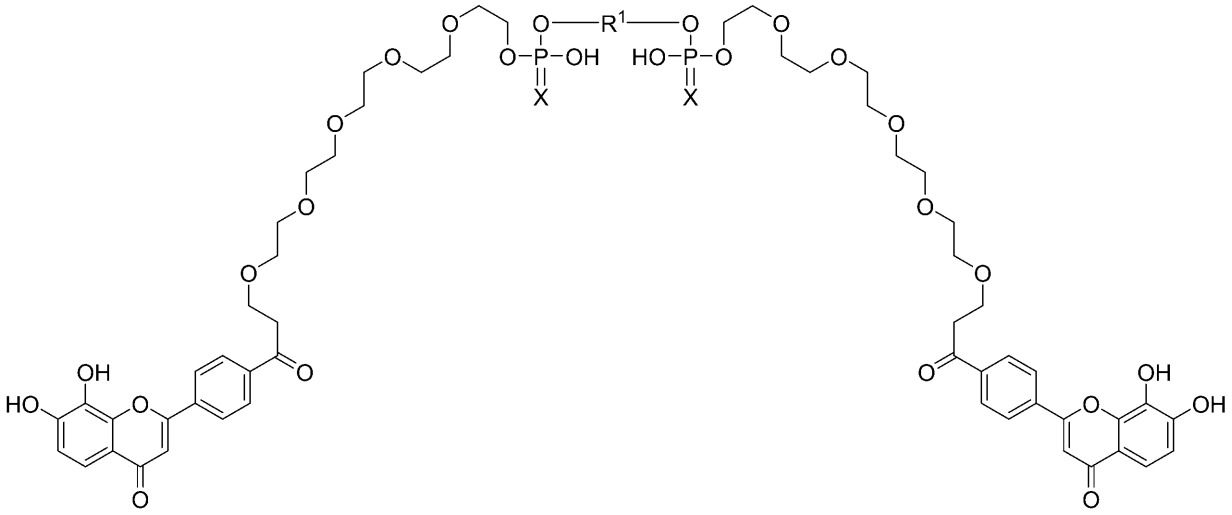
、



、

または

【化６６－５】

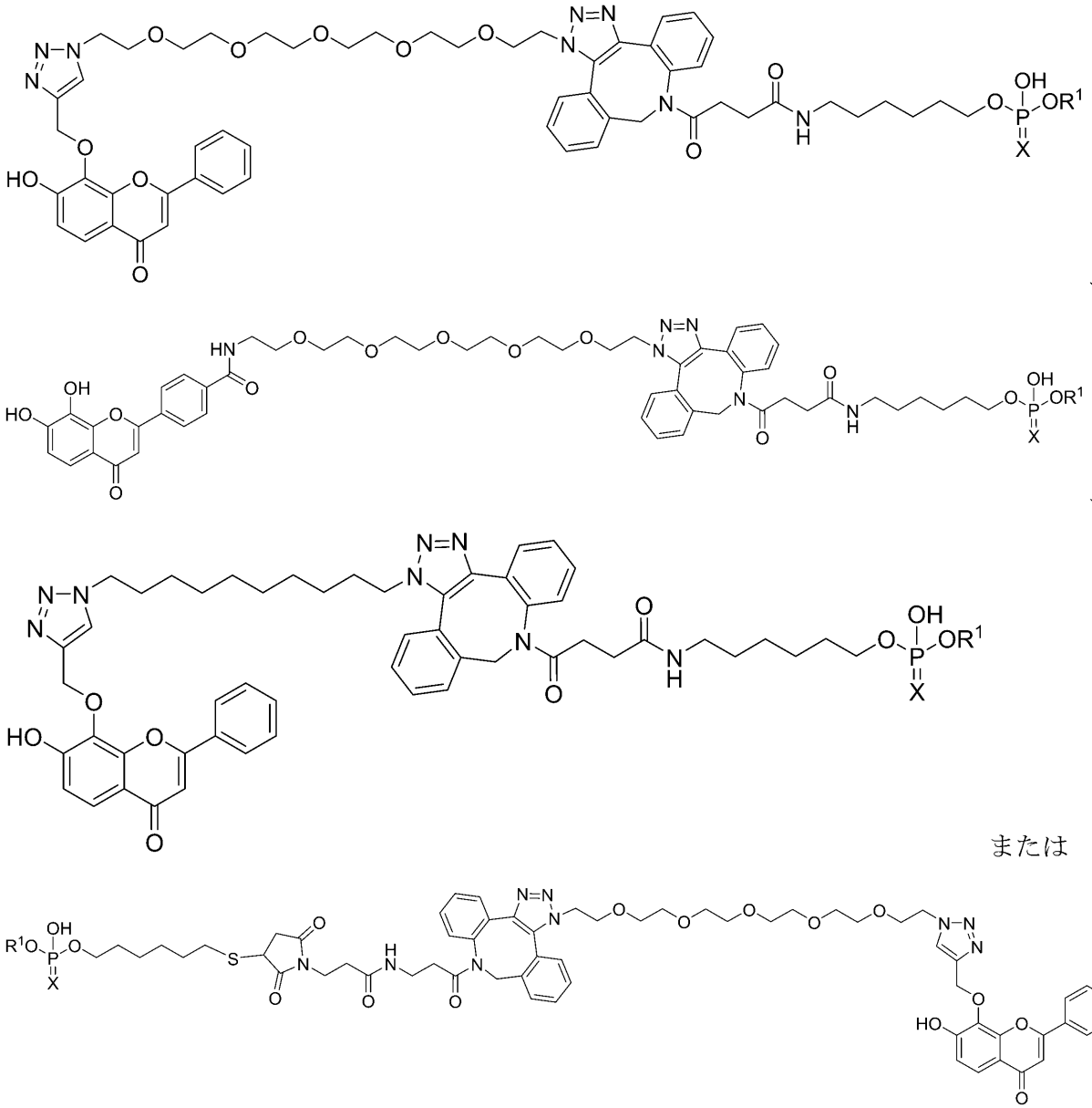


（式中、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

【００８０】

ある特定の実施形態において、以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩が提供される：

【化６７】



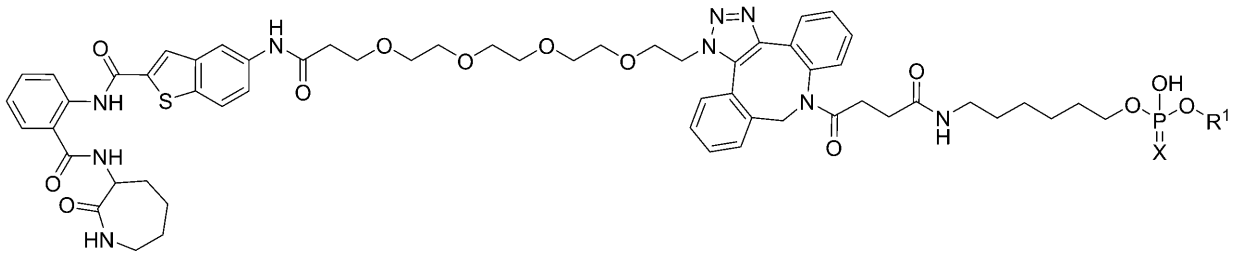
または

（式中、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

【００８１】

ある特定の実施形態において、以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩が提供される：

【化６８】



（式中、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

【００８２】

ある特定の実施形態では、Ｘは、Ｏである。ある特定の実施形態では、Ｘは、Ｓである。

【００８３】

ある特定の実施形態では、R^1は、オリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その５’末端で結合される。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その３’末端で結合される。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、ある特定の実施形態において、内部位置は、ヌクレオシド間連結である。

【００８４】

ある特定の実施形態において、R^1は、１つ以上の追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２、３、４、５、または５を超える追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。

【００８５】

ある特定の実施形態において、追加のＴｒｋＢリガンドは、オリゴヌクレオチドの５’末端、オリゴヌクレオチドの３’末端、オリゴヌクレオチドの５’末端及び３’末端、オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる。

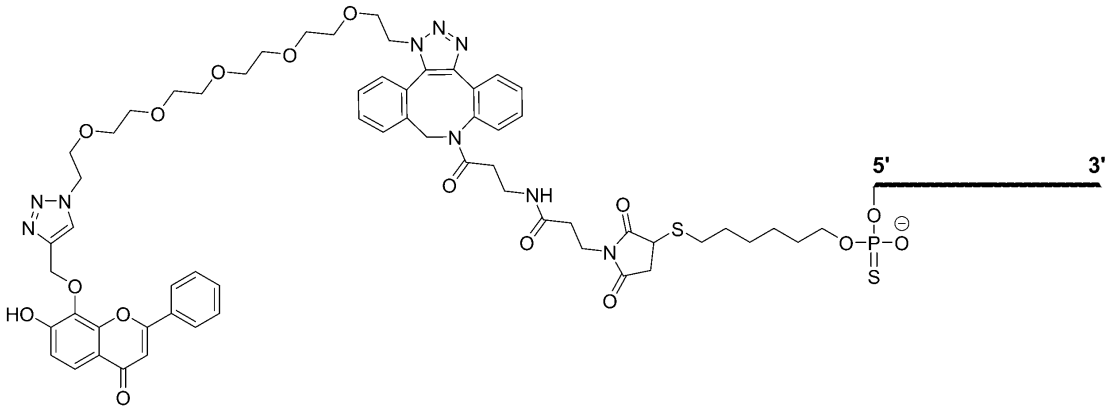
【００８６】

ある特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾オリゴヌクレオチドである。

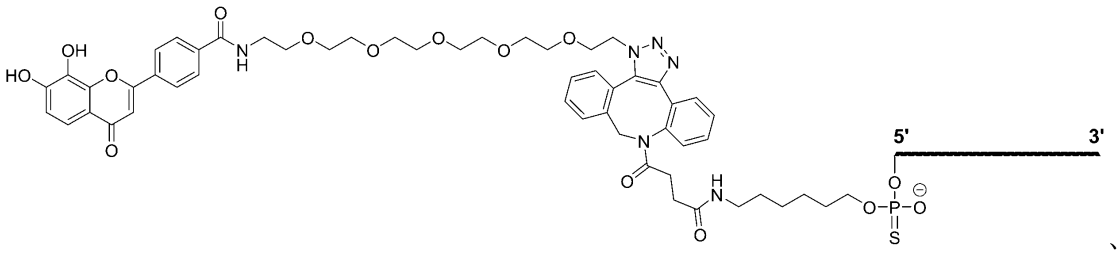
【００８７】

ある特定の実施形態において、以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩が提供される：

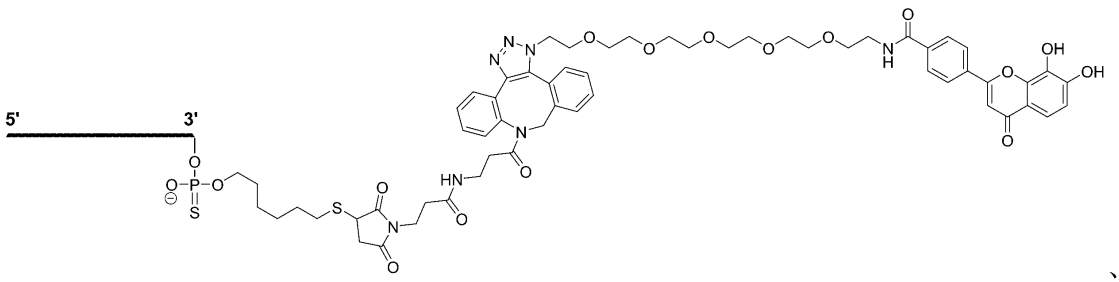
【化６９－１】



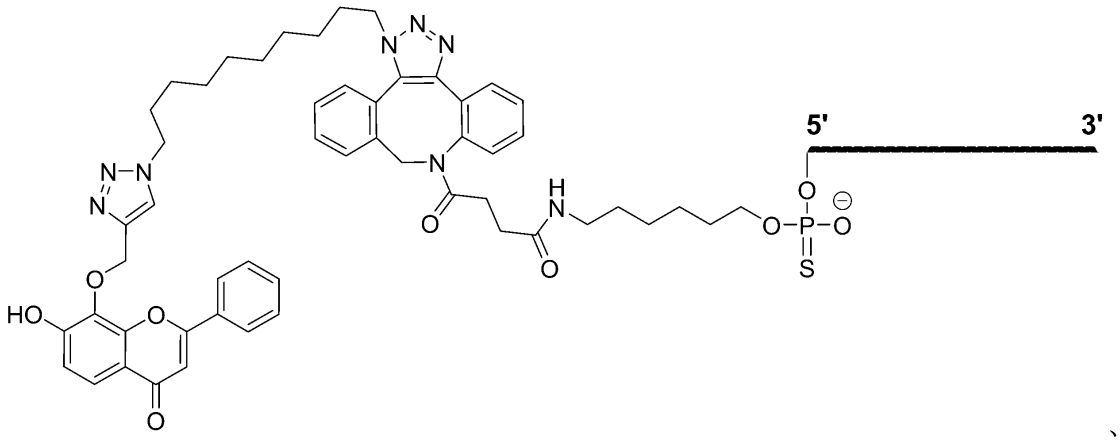
、



、

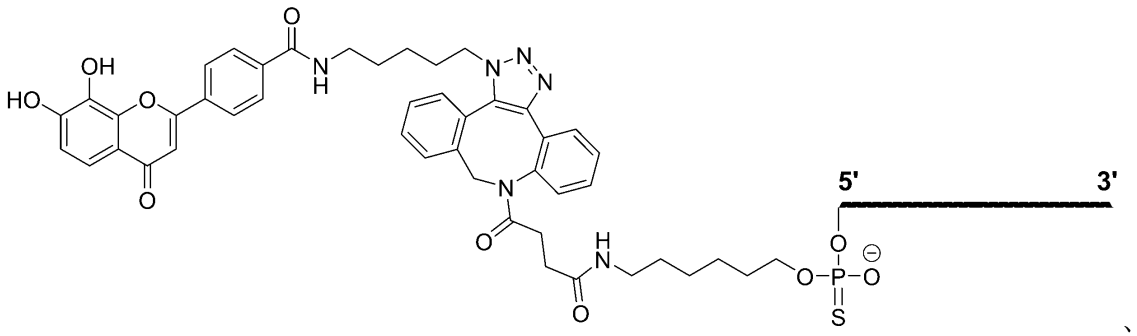


、

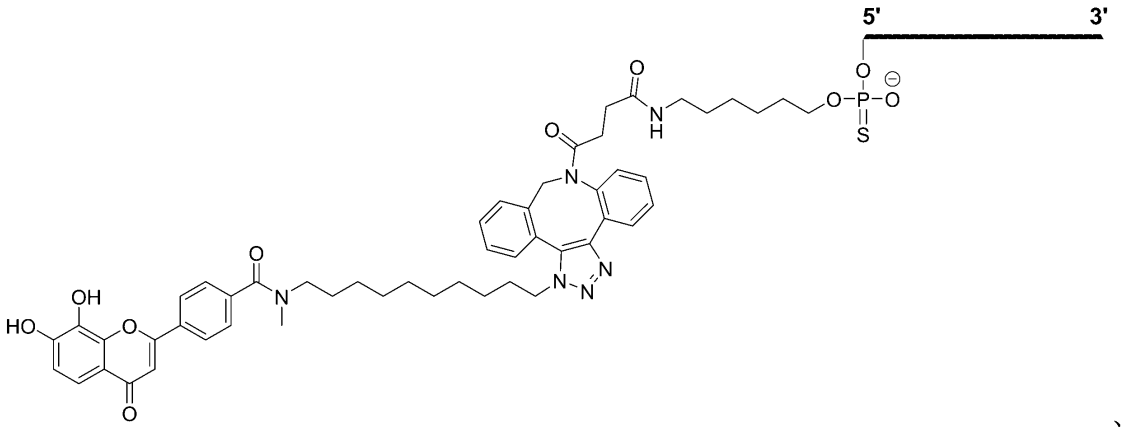


、

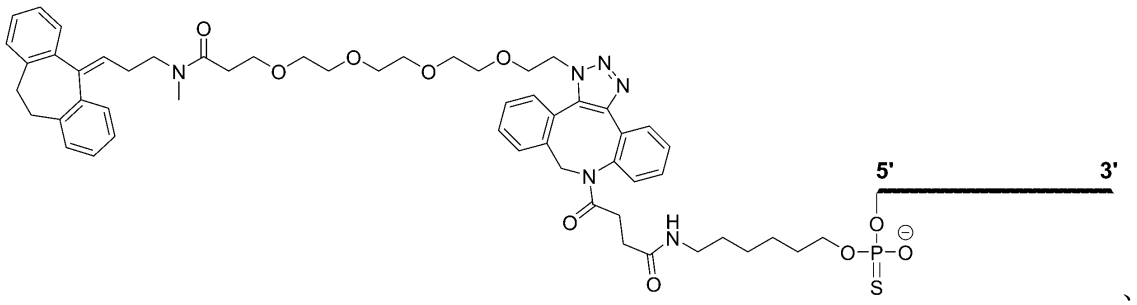
【化６９－２】


OH
HO
O
N
H
N
N
N
O
O
N
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

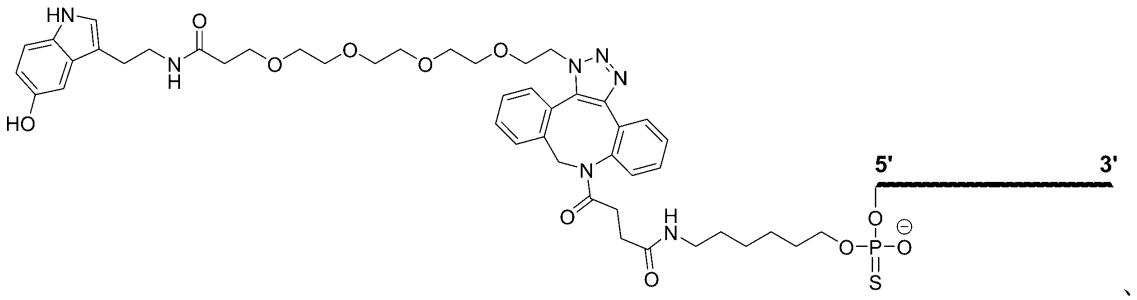
、


5'
3'
O
N
H
O
P
O
S
N
N
N
O
N
OH
HO
O
O

、

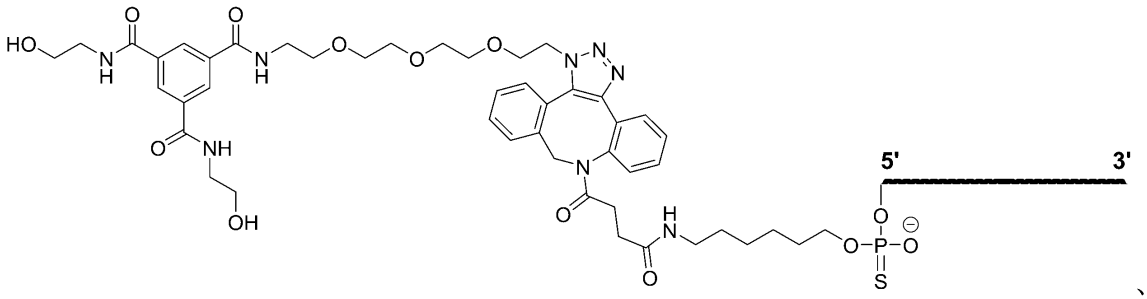

N
O
O
O
O
O
O
N
N
N
5'
3'
O
N
H
O
P
O
S

、

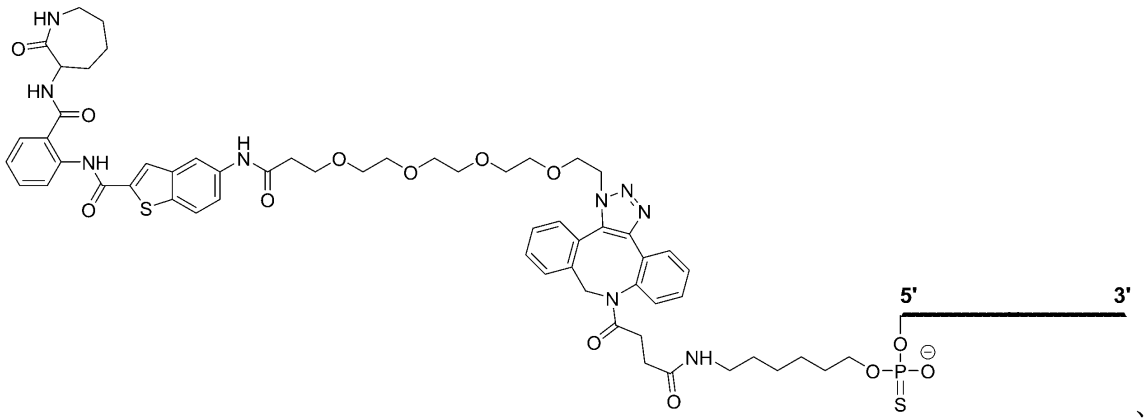

HN
HO
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
5'
3'
O
N
H
O
P
O
S

、

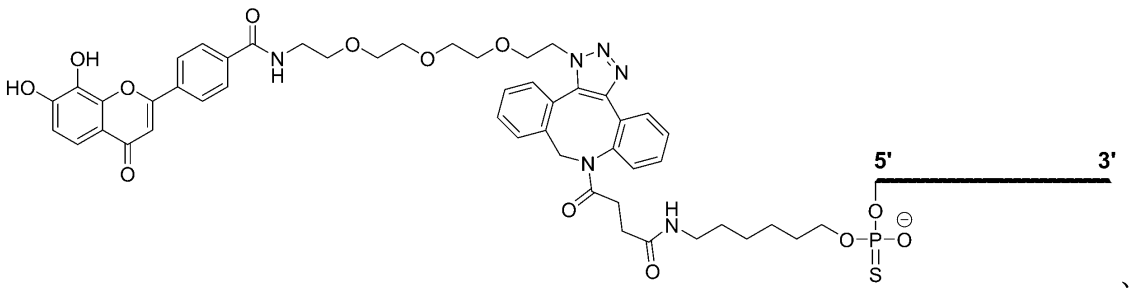
【化６９－３】


HO
N
H
O
O
N
H
O
O
O
O
N
N
N
O
NH
OH
N
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

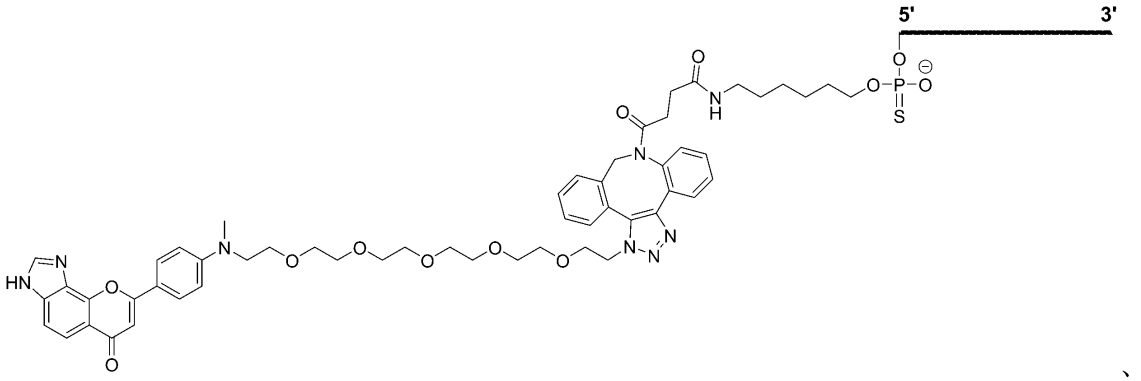
、


HN
O
HN
O
NH
O
S
H
N
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
NH
O
P
O
S
5'
3'

、

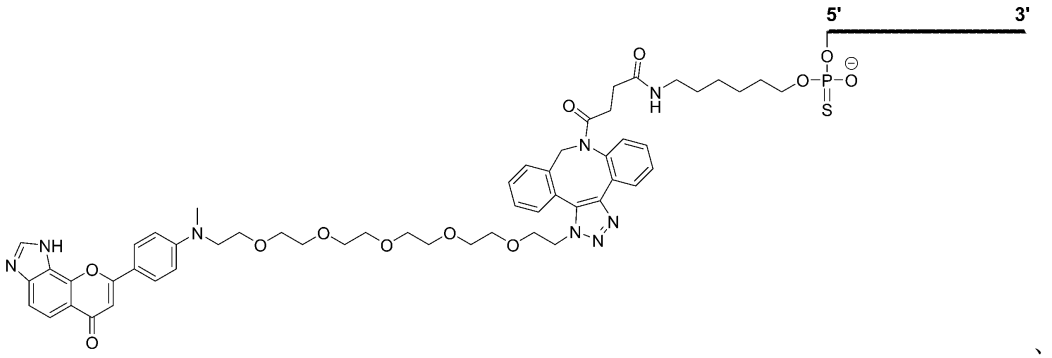

OH
HO
O
O
N
H
O
O
O
O
N
N
N
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

、

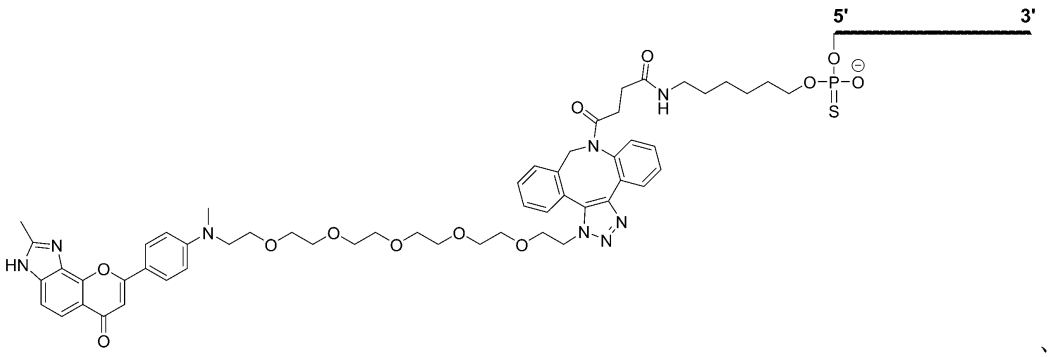

O
N
H
O
O
N
N
N
HN
N
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
P
O
S
5'
3'

、

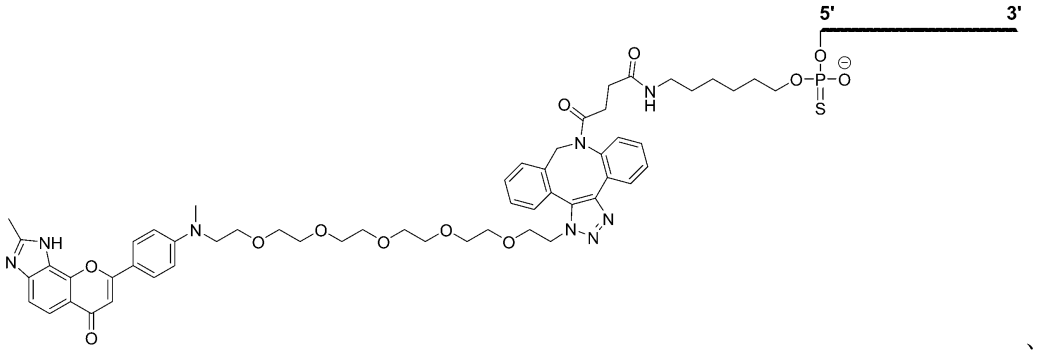
【化６９－４】



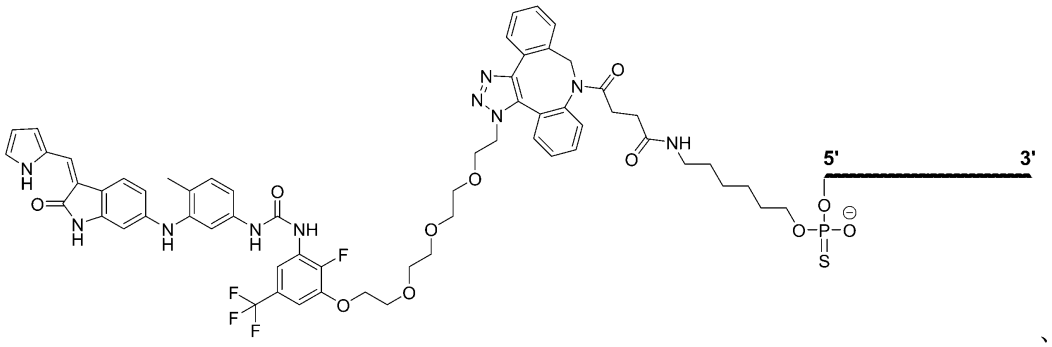
、



、

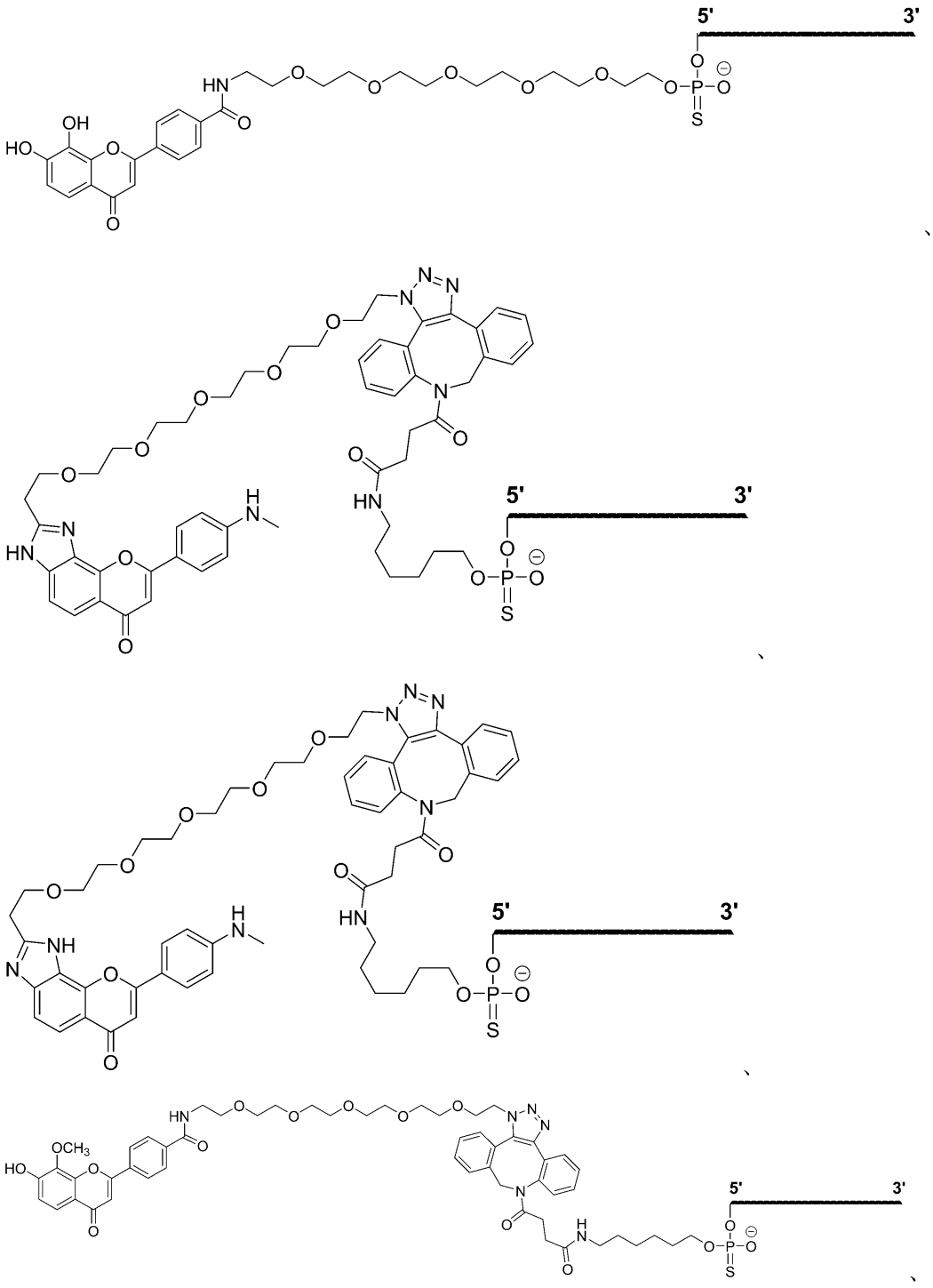


、

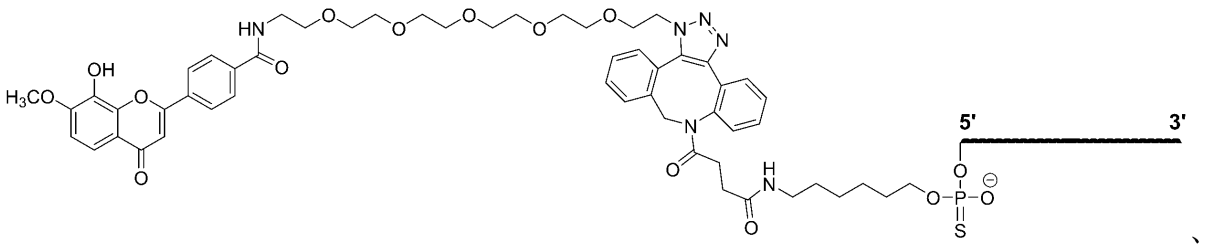


、

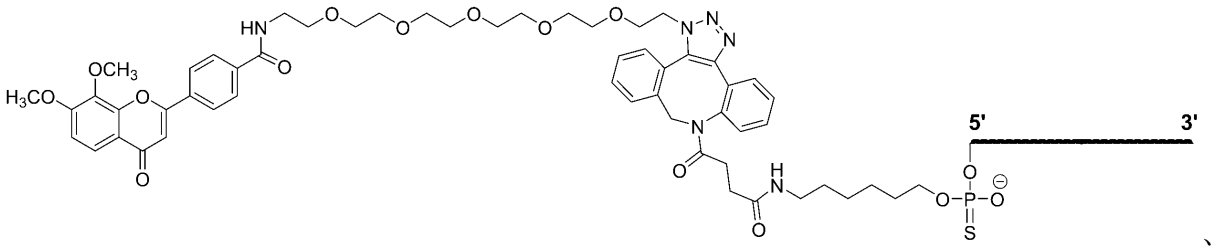
【化６９－５】



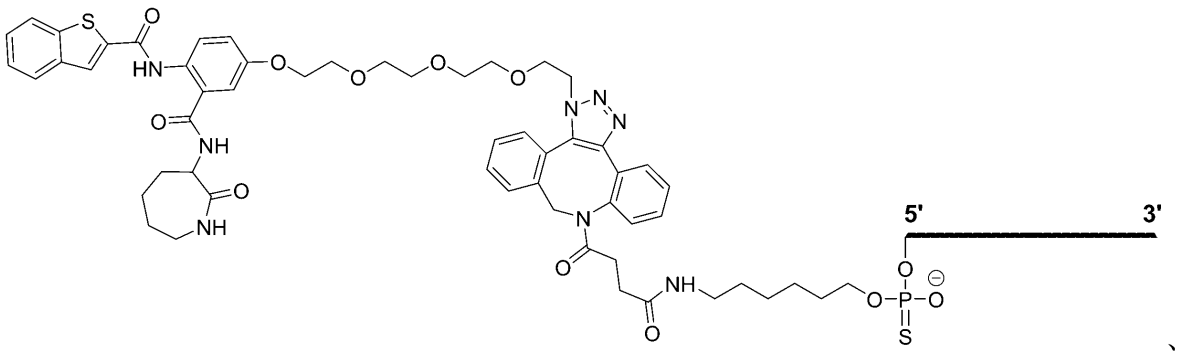
【化６９－６】


HN
O
OH
H3CO
N
N
N
5'
3'
H
O
P
S

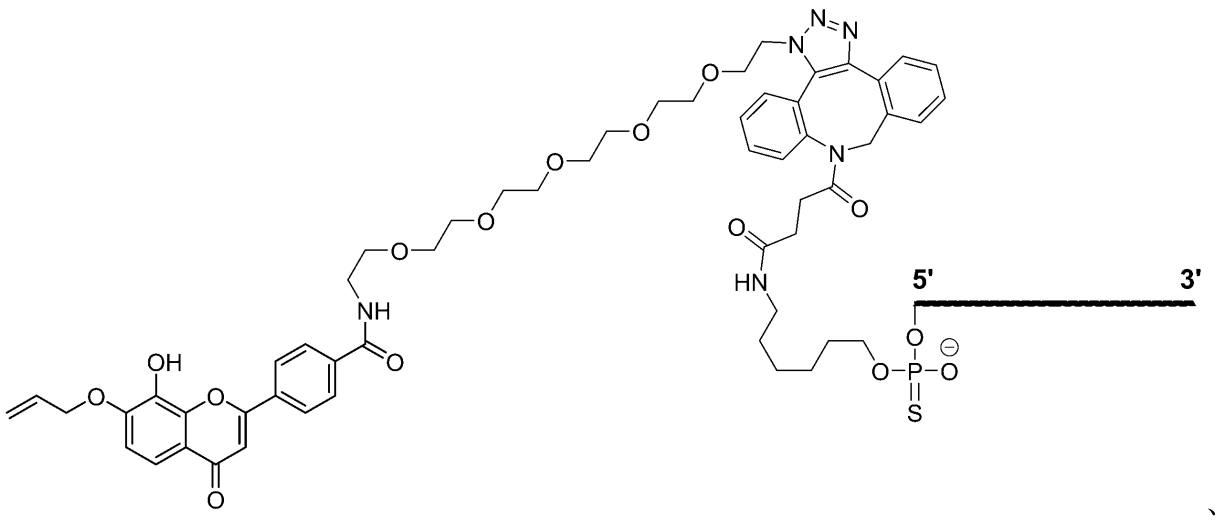
、


HN
O
OCH3
H3CO
N
N
N
5'
3'
H
O
P
S

、

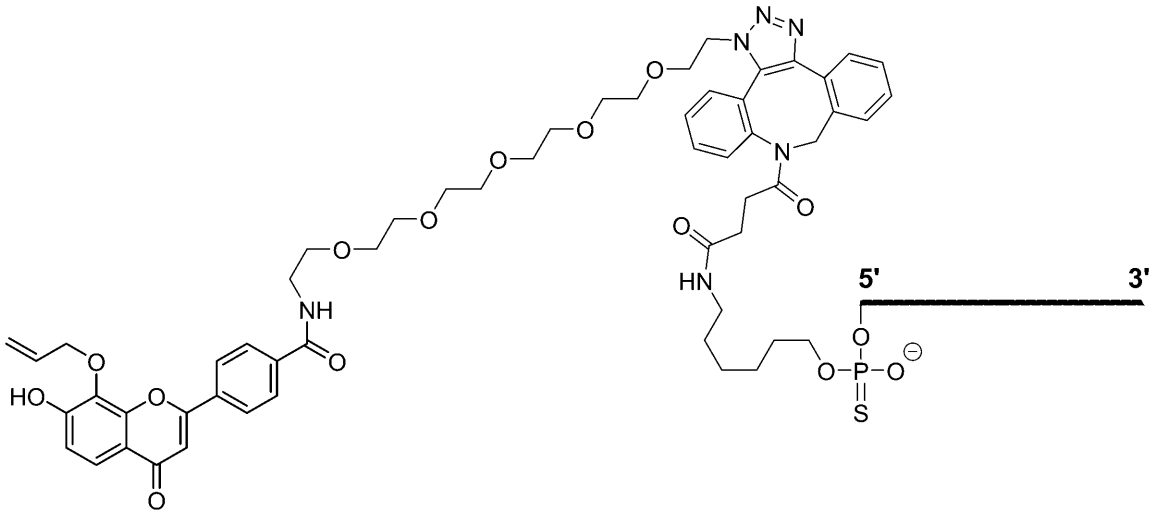

S
O
HN
NH
NH
N
N
N
5'
3'
O
P
S

、


N
N
N
O
NH
HN
OH
5'
3'
O
P
S

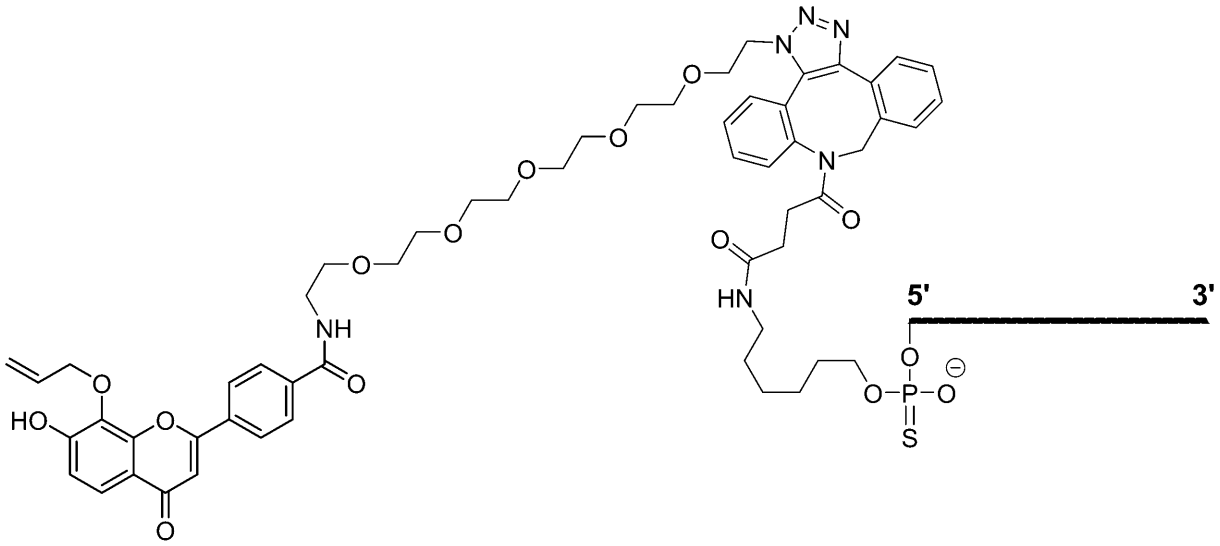
、

【化６９－７】



、

または



（式中、

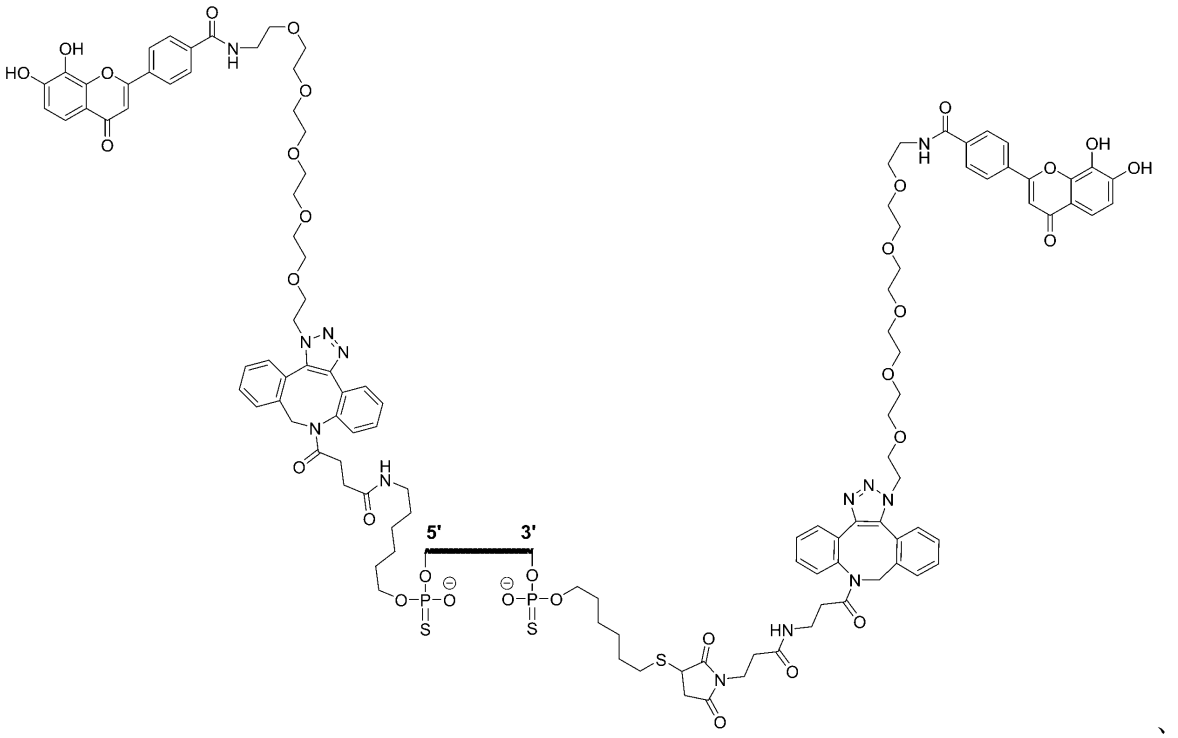
【化７０】

は、オリゴヌクレオチドである）。

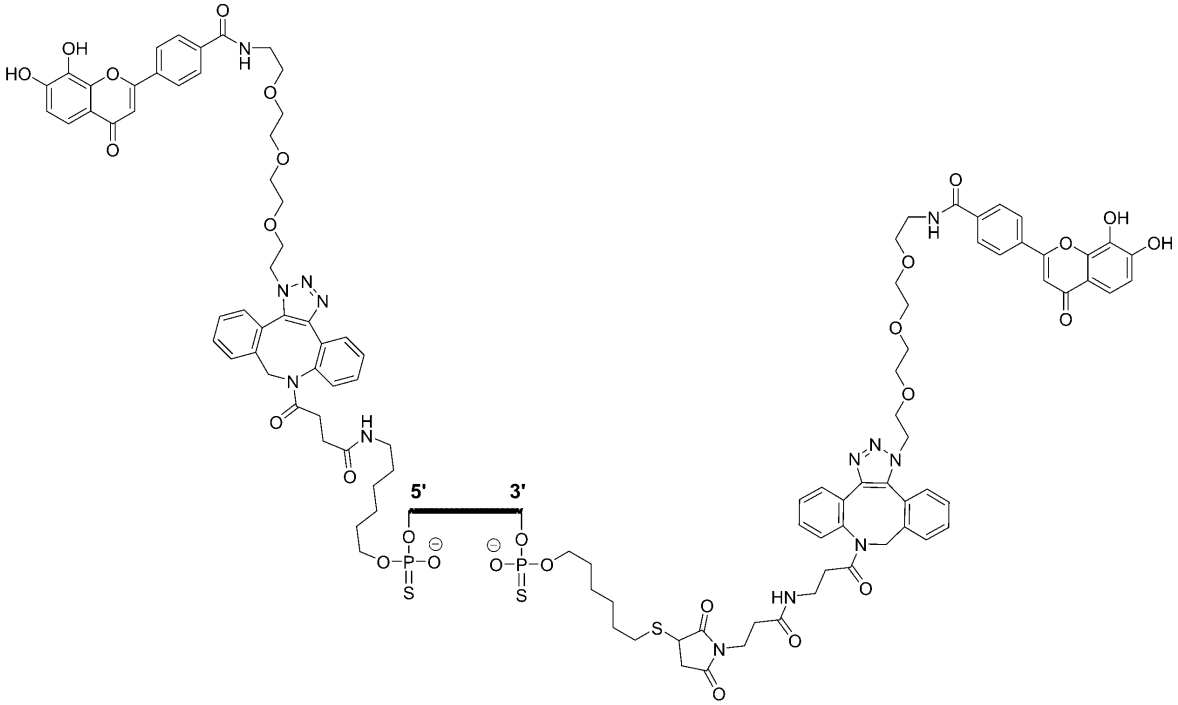
【００８８】

ある特定の実施形態において、以下の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩が提供される：

【化７１－１】

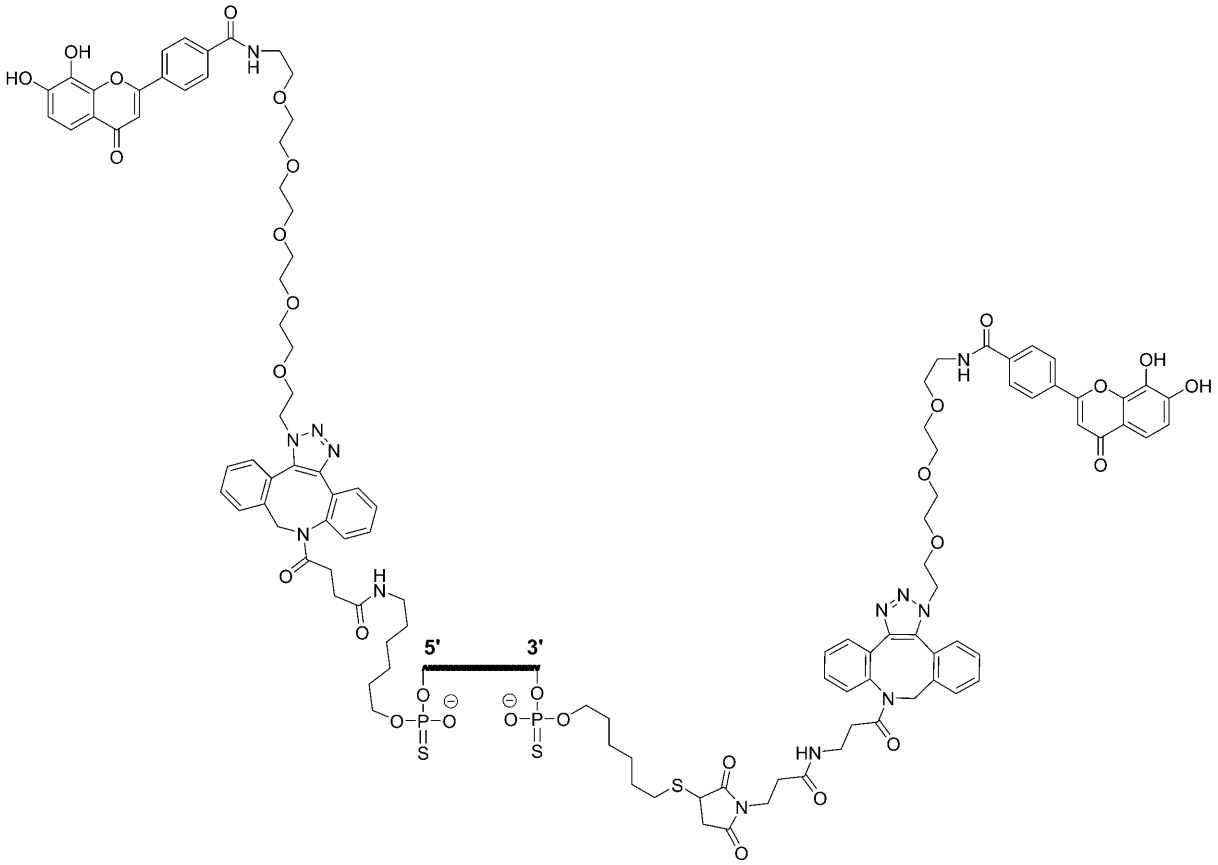


、



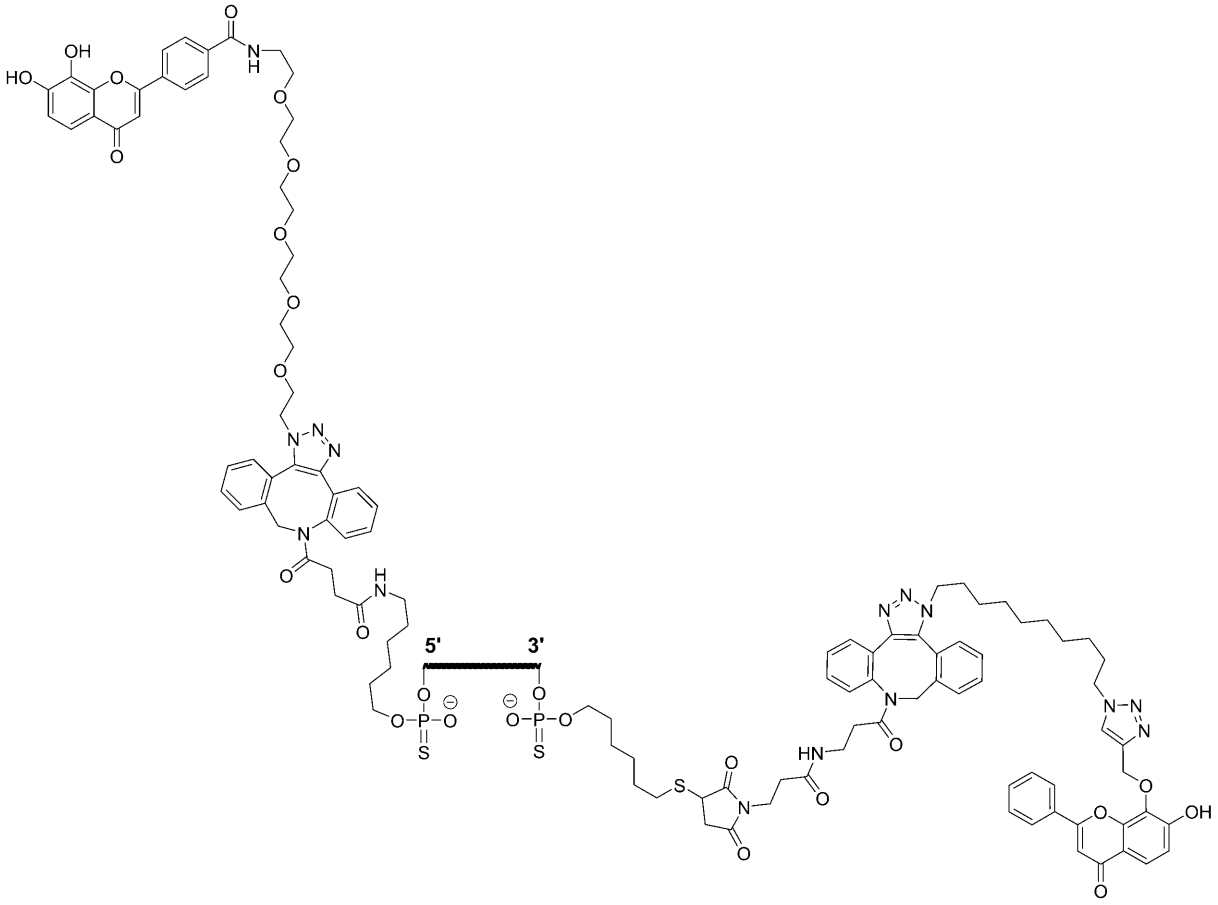
、

【化７１－２】



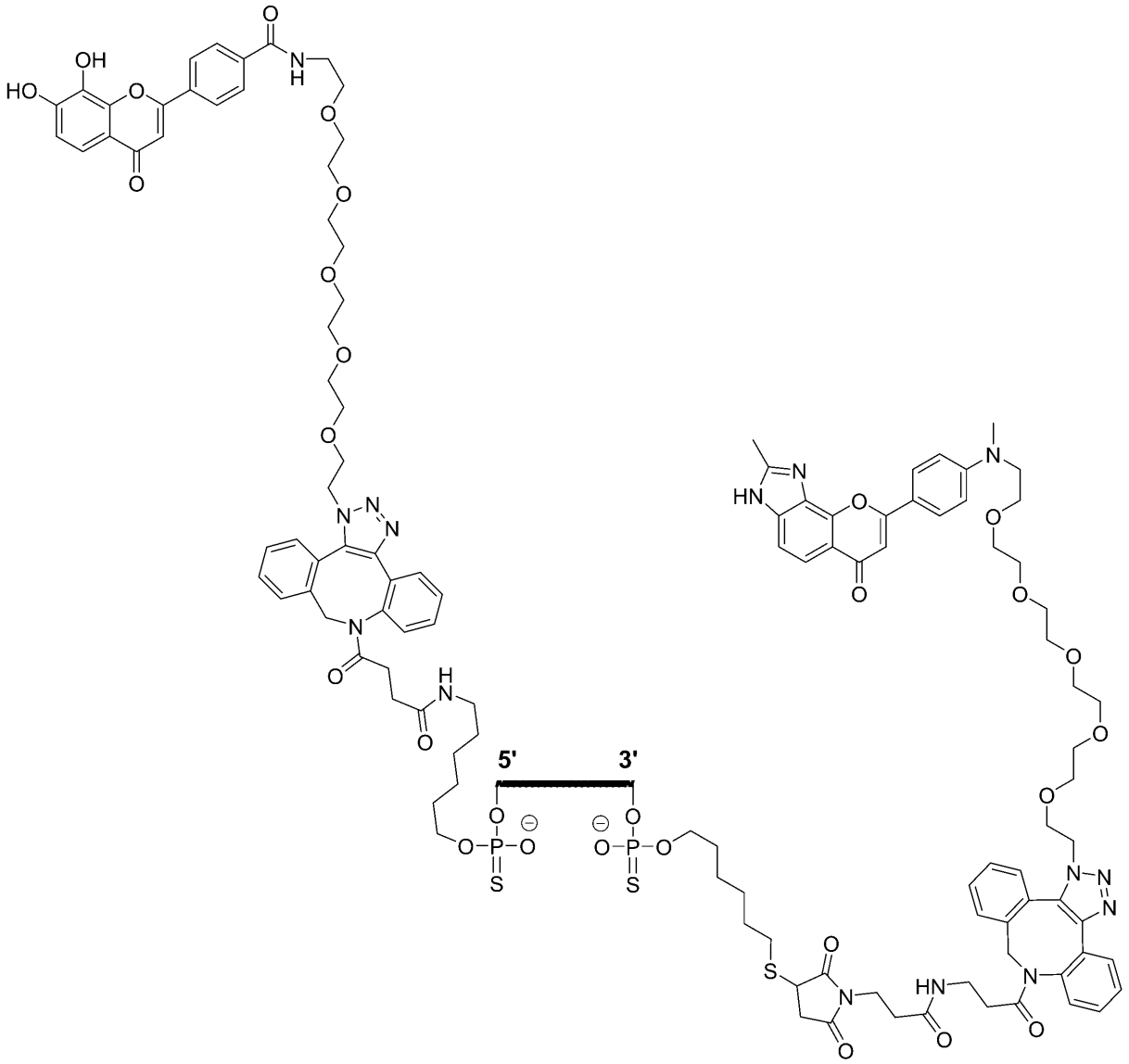
、

【化７１－３】


HO
OH
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
P
S
O
O
O
P
S
O
S
O
N
O
O
HN
O
N
N
N
N
O
O
OH
O

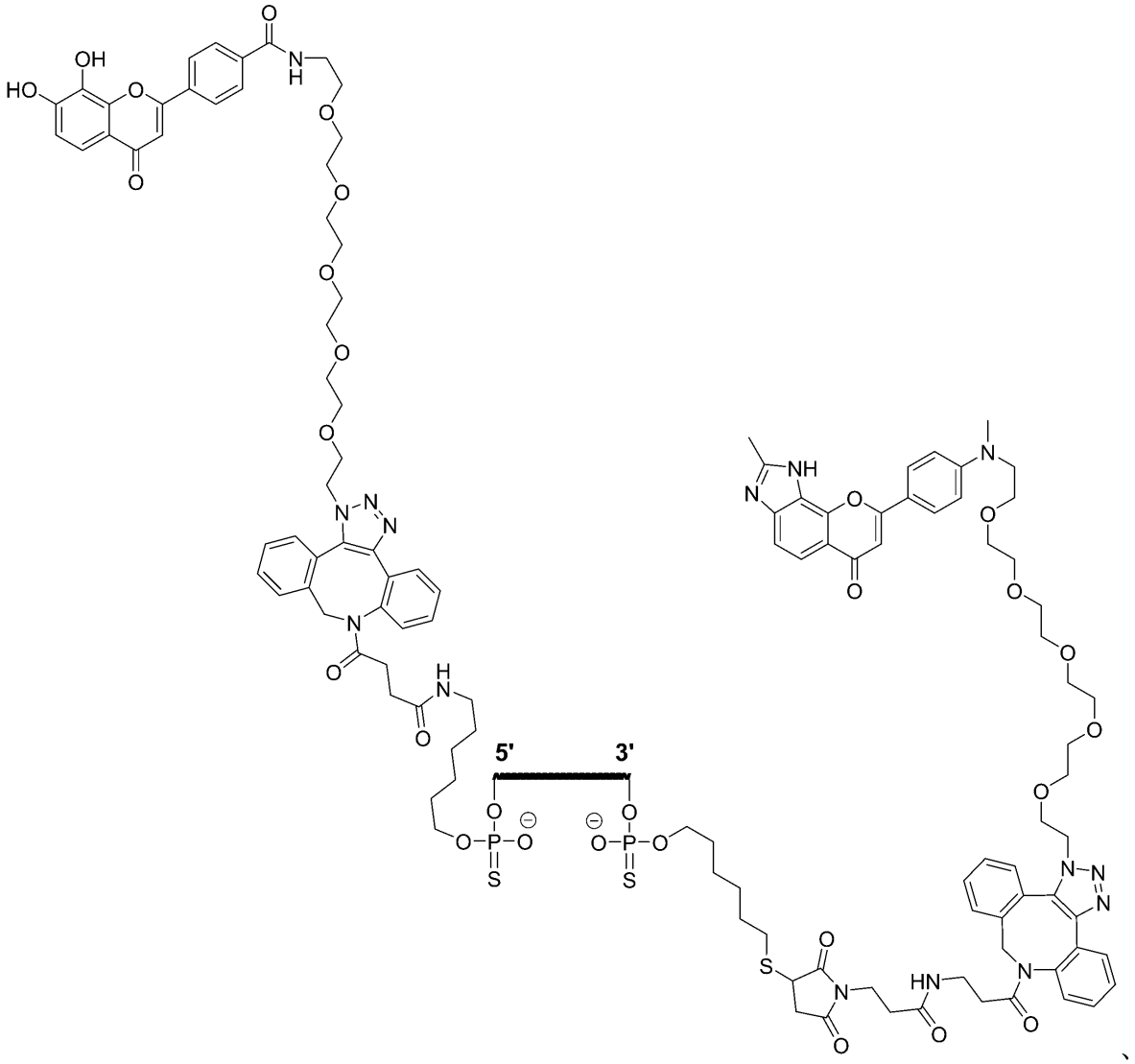
、

【化７１－４】

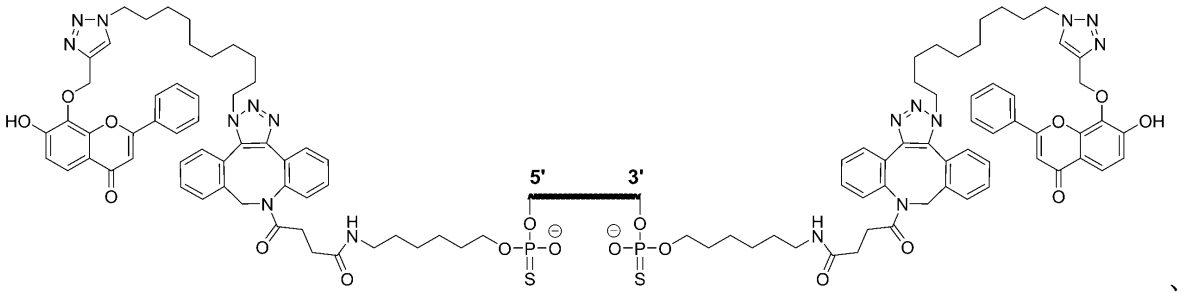

OH
HO
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
O
P
O
S
O
O
O
P
O
S
O
S
O
N
O
HN
O
N
N
N
N
HN
O
N
O
O
O
O
O
O
O

、

【化７１－５】



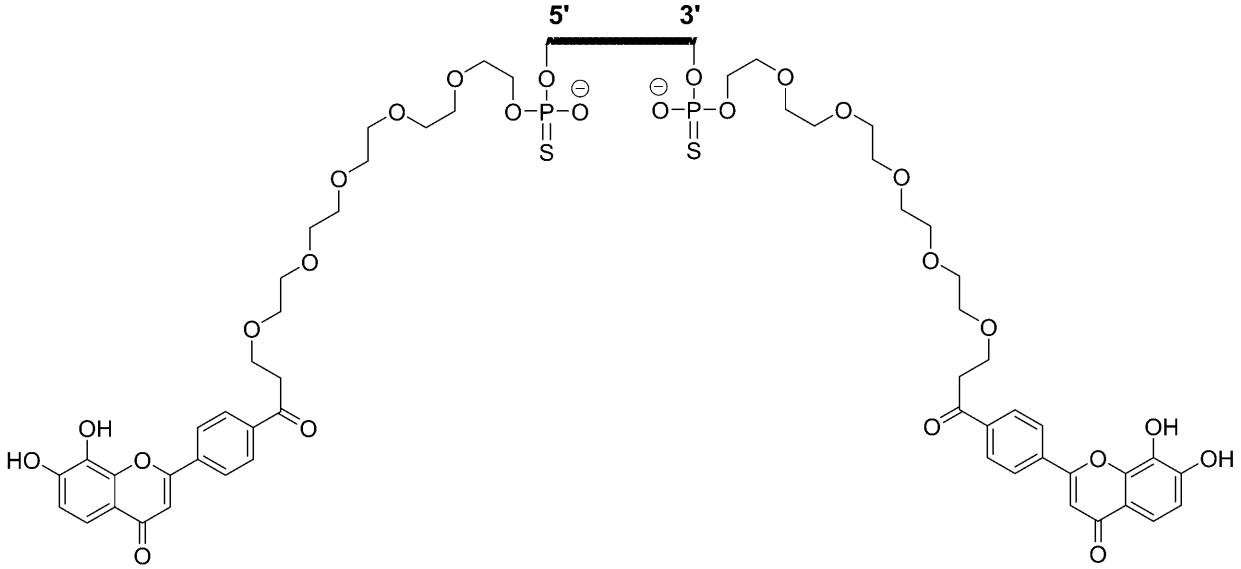
、



、

または

【化７１－６】



（式中、

【化７２】

は、オリゴヌクレオチドである）。

【００８９】

ある特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、塩形態である。ある特定の実施形態において、塩は、カリウム塩またはナトリウム塩である。

【００９０】

別の態様において、本明細書で開示される化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物が提供される。

【００９１】

一態様において、治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、本明細書で開示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。ある特定の実施形態において、治療用オリゴヌクレオチドは、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される。

【００９２】

一態様において、対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、本明細書で開示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【００９３】

一態様において、対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、本明細書で開示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物を投与することを含む、方法が提供される。ある特定の実施形態において、疾患、障害、またはその症状は、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である。ある特定の実施形態において、疾患、障害、またはその症状は、アルツハイマー病、またはその症状である。ある特定の実施形態において、投与は、髄腔内投与または脳室内（ＩＣＶ）投与である。

【００９４】

一態様において、１つ以上のカーゴ分子を対象の細胞または組織にｉｎ　ｖｉｖｏで送

達する方法であって、対象に、本明細書で開示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を投与することを含む、方法が提供される。

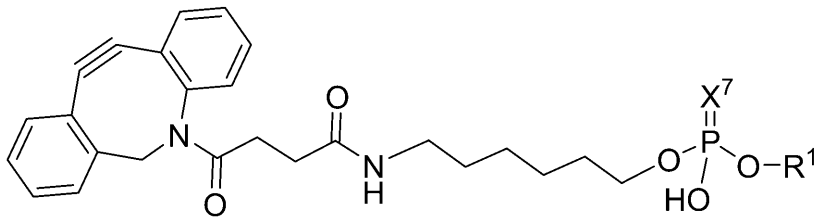
【００９５】

一態様において、１つ以上のカーゴ分子を対象の細胞または組織にｉｎ　ｖｉｖｏで送達する方法であって、対象に、本明細書で開示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を含む組成物を投与することを含む、方法が提供される。ある特定の実施形態において、細胞または組織は、ＣＮＳの細胞または組織である。

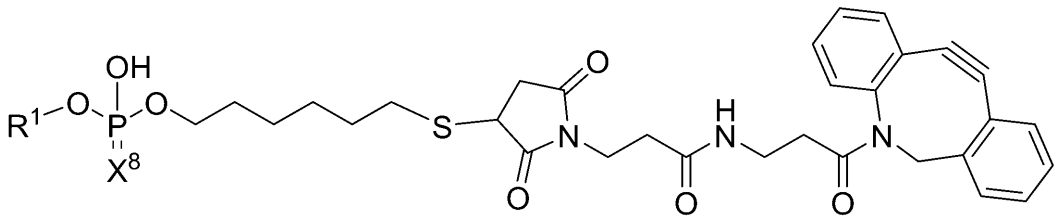
【００９６】

一態様において、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を作製する方法であって、本明細書で開示される構造式（Ａ）～（Ｆ）のいずれか１つの前駆体化合物を、構造式（Ｇ）及び／または（Ｈ）の化合物：

【化７３】



（Ｇ）及び／または



（Ｈ）、

またはその塩と接触させることを含む、前記方法

（式中、

X^7及びX^8は、それぞれ独立して、ＯまたはＳであり、

R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【００９７】

別の態様において、本開示は、実施例２～２９を含む、１つ以上の化合物及び本明細書に記載される化学変換を含む、本明細書で提供される化合物のいずれかを作製するための方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００９８】

定義

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

【００９９】

特に指示がない限り、以下の用語は、以下の意味を揺する。

【０１００】

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

【０１０１】

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

【０１０２】

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

【０１０３】

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

【０１０４】

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

【０１０５】

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

【０１０６】

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

る化合物の有効な投与量は、特定の治療コースにわたって増減し得ることも理解されよう。

【０１０７】

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

【０１０８】

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

【０１０９】

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

【０１１０】

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

【０１１１】

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

【０１１２】

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

【０１１３】

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

【０１１４】

本明細書で使用される場合、同一の分子式の分子集団の文脈における「ステレオランダムなキラル中心」とは、ランダムな立体化学的配置を有するキラル中心を意味する。例えば、ステレオランダムなキラル中心を含む分子集団では、（Ｓ）配置のステレオランダム

なキラル中心を有する分子の数は、（Ｒ）配置のステレオランダムなキラル中心を有する分子の数と同じであってもよいが、必ずしも同じでなくてもよい。キラル中心の立体化学的配置は、それが立体化学的配置を制御するようには設計されていない合成方法の結果である場合、ランダムとみなされる。ある特定の実施形態において、ステレオランダムなキラル中心は、ステレオランダムなホスホロチオエートヌクレオシド間連結である。

【０１１５】

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

【０１１６】

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

【０１１７】

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

【０１１８】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下またはソルボリシスにより、本明細書に記載されるような生物学的に活性な形態の化合物（例えば、生物学的に活性な形態の核酸）またはその類似体に変換され得る化合物を指すことを意味する。したがって「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物（例えば、核酸）またはその類似体の前駆体を指す。プロドラッグは、対象に投与される時点では不活性であり得るが、ｉｎ ｖｉｖｏで、例えば、加水分解によって、活性化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、多くの場合、哺乳動物において、溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する（例えば、Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９８５），ｐｐ．７－９，２１－２４（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）参照）。プロドラッグに関する考察は、Ｈｉｇｕｃｈｉ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，” Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１４、及びＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７に記載されており、いずれも参照により本明細書に完全に援用される。「プロドラッグ」という用語はまた、かかるプロドラッグが哺乳動物の対象に投与されたときに、活性化合物をｉｎ ｖｉｖｏで放出する、任意の共有結合された担体を含むことを意味する。本明細書に記載される活性化合物のプロドラッグは、活性化合物中に存在する官能基を、通常の操作またはｉｎ ｖｉｖｏのいずれかで修飾が切断されて親の活性化合物になるように修飾することによって、調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の対象に投与されたときに切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合されている化合物が含まれる。好適なプロドラッグの例としては、リン原子修飾核酸のグルタチオン、アシルオキシ、チオアシルオキシ、２－カルボアルコキシエチル、ジスルフィド、チアミナール、及びエノールエステル誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。「プロオリゴヌクレオチド」または「プロヌクレオチド」または「核酸プロドラッグ」という用語は、オリゴヌクレオチドのプロドラッグとなるように修飾されたオリゴヌクレオチドを指す。ホスホン酸及びリン酸プロドラッグは、例えば、Ｗｉｅｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｏｒ ｐｈｏｓｐｈｏｎａｔｅｓ ａｎｄ ｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ：ｃｒｏｓｓｉｎｇ ｔｈｅ ｍｅｍｂｒａｎｅ” Ｔｏｐ．Ｃｕｒｒ．Ｃｈｅｍ．２０１５，３６０：１１５－１６０に見出すことができ、その全体が参照により本明細書に援用される。他の機序を介してｉｎ ｖｉｖｏで活性形態に変換されるプロドラッグも含まれる。態様において、本開示の化合物は、本明細書の式のいずれかのプロドラッグである。

【０１１９】
「対象」という用語は、動物、例えば、哺乳動物、例えば、限定するものではないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを指す。ある特定の実施形態において、対象は、ヒトである。
【０１２０】
「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という用語は、特許請求の範囲を含め、本出願で使用される場合、「１つ以上」を指す。したがって、例えば、「試料（ａ　ｓａｍｐｌｅ）」への言及は、文脈が明らかに反対である場合（例えば、複数の試料）を除いて、複数の試料を含み、他も同様である。
【０１２１】
本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という語は、文脈により別の意味が求められる場合を除き、非排他的な意味で使用される。
【０１２２】
本明細書で使用される場合、「約」という用語は、値について言及する場合、いくつかの実施形態では指定量から±２０％、いくつかの実施形態では±１０％、いくつかの実施形態では±５％、いくつかの実施形態では±１％、いくつかの実施形態では±０．５％、及びいくつかの実施形では態±０．１％の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示される方法の実施または開示される組成物の利用に適切なものである。
【０１２３】
本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、指定数の炭素原子を有する直鎖（すなわち、分岐していない）もしくは分岐状の炭素鎖（または炭素）、またはこれらの組み合わせを意味し、完全飽和、一価不飽和（例えば、アルケンまたはアルケニル）または多価不飽和（例えば、アルキンまたはアルキニル）であり得、一価、二価及び多価ラジカルを含み得る。例えば、C_1－C_{24}は、１～２４個の炭素原子を意味する。この範囲内の特定の数の炭素原子には、例えば、C_1－C_{20}アルキル（１～２０個の炭素原子を有する）、C_1－C_{12}アルキル（１～１２個の炭素原子を有する）及びC_1－C_4アルキル（１～４個の炭素原子を有する）が含まれる。
【０１２４】
「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖であり得る、不飽和炭化水素鎖を指す。アルケニル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。
【０１２５】
「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖であり得る、不飽和炭化水素鎖を指す。アルキニル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。
【０１２６】
「低級アルキル」という用語は、C_1－C_6アルキル鎖を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、及びｎ－ペンチルが挙げられる。アルキル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。
【０１２７】
「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語との組み合わせで、特に指示がない限り、少なくとも１つの炭素原子及び少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及び／またはＳ）を含む、安定した直鎖もしくは分岐鎖、またはこれらの組み合わせを意味し、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択により酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択により四級化されてもよい。ヘテロ原子（複数可）（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、及び／またはＳ）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置またはアルキル基が分子の残りの部分に結合している位置に配置され得る。ヘテロアルキルは、環化していない鎖である。例としては、－CH_2－CH_2－Ｏ－CH_3、－CH_2－CH_2

－ＮＨ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$、－Ｓ（Ｏ）－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝Ｎ－ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、及び－ＣＮが挙げられるが、これらに限定されない。最大２個または３個のヘテロ原子は、例えば、－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＯＣＨ$_3$及び－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$のように、連続していてもよい。ヘテロアルキル部分は、ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、またはＰ）を１個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を２個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を３個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を４個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を５個含み得る。ヘテロアルキル部分は、任意選択により異なるヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓｉ、Ｂ、及び／またはＰ）を最大８個以上含み得る。

【０１２８】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、ヘテロアルキルから誘導される二価のラジカルを意味し、限定するものではないが、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－及び－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＣＨ$_2$－が例示される。ヘテロアルキレン基の場合、ヘテロ原子はまた、鎖の一方の末端または両端を占めることもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。また更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の向きは、連結基の式で記述される方向によって示されるものではない。例えば、式－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－は、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’－と－Ｒ’Ｃ（Ｏ）$_2$－の両方を表す。上述のとおり、本明細書で使用されるヘテロアルキル基には、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’、－ＮＲ’Ｒ″、－ＯＲ’、－ＳＲ’、及び／または－ＳＯ$_2$Ｒ’などのヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合される基が含まれる。「ヘテロアルキル」が示され、続いて、－ＮＲ’Ｒ″などの特定のヘテロアルキル基が列挙される場合、ヘテロアルキル及び－ＮＲ’Ｒ″という用語は、冗長でも相互排他的でもないことが理解されるであろう。むしろ、特定のヘテロアルキル基は、明確にするために列挙されている。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、－ＮＲ’Ｒ″などの特定のヘテロアルキル基を排除するものとして解釈されるべきではない。

【０１２９】

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

【０１３０】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語との組み合わせで、特に指示がない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環状形態を意味する。シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。更に、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りの部分に結合している位置を占めることができる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、１－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジル）、１－ピペリジ

ニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－モルホリニル、３－モルホリニル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロチエン－２－イル、テトラヒドロチエン－３－イル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから誘導される二価のラジカルを意味する。「シクロアルキル」はまた、例えば、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタンなどの二環式及び多環式の炭化水素環を指すことを意味する。

【０１３１】

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

【０１３２】

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

【０１３３】

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

【０１３４】

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

【０１３５】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル置換基を指す。

【０１３６】

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

【０１３７】

「アルキルチオ」という用語は、－Ｓ－アルキル置換基を指す。

【０１３８】

「アルコキシアルキル」という用語は、－アルキル－Ｏ－アルキル置換基を指す。

【０１３９】

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

【０１４０】

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

【０１４１】

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

【０１４２】

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

【０１４３】

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

【０１４４】

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

【０１４５】

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

【０１４６】

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

【０１４７】

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

【０１４８】

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

【０１４９】

「アリールオキシ」という用語は、－Ｏ－アリール置換基を指す。

【０１５０】

「アリールアルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル－アリール置換基を指す。

【０１５１】

「アリールアルキルチオ」という用語は、－Ｓ－アルキル－アリール置換基を指す。

【０１５２】

「アリールチオアルキル」という用語は、－アルキル－Ｓ－アリール置換基を指す。

【０１５３】

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

【０１５４】

「アリールアルキルスルホニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－アルキル－アリール置換基を指す。

【０１５５】

「アリールアルキルスルフィニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）－アルキル－アリール置換基を指す。

【０１５６】

「アリールオキシアルキル」という用語は、アルキル－Ｏ－アリール置換基を指す。

【０１５７】

「アルキルアリール」という用語は、－アリール－アルキル置換基を指す。

【０１５８】

「アリールアルキル」という用語は、－アルキル－アリール置換基を指す。

【０１５９】

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

【０１６０】

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

【０１６１】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、－Ｏ－ヘテロアリール置換基を指す。

【０１６２】

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

【０１６３】

「ヘテロアリールオキシアルキル」という用語は、－アルキル－Ｏ－ヘテロアリール置換基を指す。

【０１６４】

「窒素含有ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は１～４個の環窒素ヘテロ原子を有し、二環式の場合は１～６個の環窒素ヘテロ原子を有し、または三環式の場合は１～９個の環窒素ヘテロ原子を有するヘテロアリール基を指す。

【０１６５】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子、または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を含む、３～８員の単環式、７～１２員の二環式、または１０～１４員の三環式の非芳香族環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｂ、ＰまたはＳｉから選択され、非芳香族環系は、完全に飽和である。ヘテロシクロアルキル基は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。一実施形態において、ヘテロシクロアルキル基の各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換され得る。代表的なヘテロシクロアルキル基には、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，３－ジオキソラン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チイレニルなどが含まれる。

【０１６６】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、－アルキル－ヘテロシクロアルキル置換基を指す。

【０１６７】

「アルキルアミノ」という用語は、１個または２個のアルキル基で更に置換されたアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、１つ以上のアミノ基で更に置換されたアルキルを指す。「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」という用語は、１つ以上のヒドロキシル基で更に置換されたアルキル置換基を指す。アルキルアミノ、アミノアルキル、メルカプトアルキル、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルコキシ、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキルカルボニル、及びアルキルカルボニ

ルアルキルのアルキル部分またはアリール部分は、１つ以上の置換基で任意選択により置換され得る。
【０１６８】
【化７４】

「〰」

の記号は、分子または化学式の残りの部分への化学部分の結合点を示す。
【０１６９】
「核酸塩基」という用語は、ヌクレオシドを形成する窒素含有生物学的化合物を指す。核酸塩基は、プリン塩基及びピリミジン塩基を含む。アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）の５つの核酸塩基は、一次核酸塩基またはカノニカル核酸塩基と称される。式の定義に核酸塩基が列挙される場合、それは、列挙された式に共有結合している部分を指す。
【０１７０】
「修飾核酸塩基」という用語は、核酸塩基の誘導体を指す。修飾核酸塩基の例としては、キサンチン、ヒポキサンチン、７－メチルグアニン、５，６－ジヒドロウラシル、５－メチルシトシン、５－ヒドロキシメチルシトシン、プリン、２，６－ジアミノプリン、及び６，８－ジアミノプリンが挙げられるが、これらに限定されない。式の定義に修飾核酸塩基が列挙される場合、それは、列挙された式に共有結合している部分を指す。
【０１７１】
「置換基（ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ）」及び「置換基（ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ　ｇｒｏｕｐ）」という用語は、指定された親化合物の原子または基を置き換える原子または基を意味する。例えば、修飾ヌクレオシドの置換基は、天然に存在するヌクレオシドに見られる原子または基とは異なる原子または基である（例えば、修飾された２’－置換基は、ヌクレオシドの２’位にあるＨまたはＯＨ以外の任意の原子または基である）。置換基は、保護されていても保護されていなくてもよい。置換基はまた、他の置換基で更に置換されてもよく、親化合物に直接またはアルキル基もしくはヒドロカルビル基などの連結基を介して結合される。同様に、本明細書で使用される場合、化学官能基に関する「置換基」とは、指定された官能基中に通常存在する原子または原子団とは異なる原子または原子団を意味する。ある特定の実施形態において、任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル）上の置換基は、当該基の任意の原子にあり得、ここで、置換され得る任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）は、水素原子をそれぞれ置き換える１つ以上の置換基（同じでも異なってもよい）で任意選択により置換され得る。好適な置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルボキサミド、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニル

アルキル、スルホニルアリール、メルカプトアルコキシ、Ｎ－ヒドロキシアミジニル、またはＮ’－アリール、Ｎ’’－ヒドロキシアミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、任意の基上の置換基には、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、チオカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、またはアミドが含まれる。ある特定の実施形態において、任意の基上の置換基には、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、またはアルキルアミノが含まれる。

【０１７２】

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

【０１７３】

ある特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（アミノ保護基とも称される）。窒素保護基には、限定するものではないが、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、Ｃ$_{1-10}$アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、Ｃ$_{2-10}$アルケニル、Ｃ$_{2-10}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリール基が含まれ、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{dd}基で置換され、各Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、及びＲ^{cc}は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、そのそれぞれは、１～３個の独立したＲ^{dd}で任意選択により置換され得、各Ｒ^{dd}は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ｄｉアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリ

ールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、またはメルカプトアルコキシである。窒素保護基は、当該技術分野においてよく知られており、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９で詳細に記載されているものが含まれる（参照により本明細書に援用される）。

【０１７４】

アミド窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒaa）には、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン、ｏ－ニトロベンズアミド、及びｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが含まれるが、これらに限定されない。

【０１７５】

カルバメート窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲaa）には、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトベンジルカルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２

，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、及び２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが含まれるが、これらに限定されない。

【０１７６】

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

【０１７７】

他の窒素保護基には、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、四級アンモニ

ウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロム－またはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデートベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１７８】

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

【０１７９】

例示的な酸素保護基には、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、

１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４”－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４”－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジスルフラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣ）、アルキルメチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、アルキルエチルカーボネート、アルキル２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネートアルキルアリルカーボネート、アルキルｐ－ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルｐ－メトキシベンジルカーボネート、アルキル３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルｏ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルｐ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルＳ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルサルフェネート、サルフェート

、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１８０】

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

【０１８１】

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

【０１８２】

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

【０１８３】

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

【０１８４】

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

【０１８５】

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

【０１８６】

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

【０１８７】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、連結されたヌクレオシドの重合体（例えば、ポリヌクレオチド、核酸、ヌクレオチドの重合体）を意味し、そのそれぞれは、互いに独立して、修飾されていても、修飾されてなくてもよい。限定するものではないが、オリゴヌクレオチドは、リボ核酸（例えば、リボヌクレオシドからなる）、デオキシリボ核酸（例えば、デオキシリボヌクレオシドからなる）、修飾核酸（例えば、修飾された核酸塩基、糖、及び／またはリン酸基からなる）、またはこれらの組み合わせからなり得る。オリゴヌクレオチド化合物の例としては、一本鎖及び二本鎖化合物、例えば、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、干渉ＲＮＡ化合物（ＲＮＡｉ化合物）、マイクロ

ＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）を標的とするオリゴヌクレオチド及びｍｉＲＮＡ模倣体、占有ベースの化合物（例えば、ｍＲＮＡのプロセシングまたは翻訳を遮断する化合物及びスプライシング化合物）が挙げられる。ＲＮＡｉ化合物には、二本鎖化合物（例えば、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）及び二本鎖ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ））及び一本鎖化合物（例えば、一本鎖ｓｉＲＮＡ（ｓｓＲＮＡ）、一本鎖ＲＮＡｉ（ｓｓＲＮＡｉ）、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、及びマイクロＲＮＡ模倣体）が含まれ、これらは、少なくとも部分的にはＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）経路を介して作用し、これにより、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）として知られるプロセスを介して、標的核酸の配列特異的分解及び／または封鎖がもたらされる。「ＲＮＡｉ化合物」という用語は、配列特異的なＲＮＡ干渉を媒介することが可能な核酸化合物、例えば、干渉ＲＮＡ（ｉＲＮＡ）、ｉＲＮＡ剤、ＲＮＡｉ剤、低分子干渉ＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ、低分子干渉オリゴヌクレオチド、低分子干渉核酸、低分子干渉修飾オリゴヌクレオチド、化学修飾ｓｉＲＮＡなどを記載するために使用される他の用語と同等であることを意味する。更に、「ＲＮＡｉ」という用語は、配列特異的なＲＮＡ干渉を記載するために使用される他の用語と同等であることを意味する。

【０１８８】

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

【０１８９】

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

【０１９０】

「標的領域」とは、１つ以上の化合物が標的とする標的核酸の一部を意味する。

【０１９１】

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

【０１９２】

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

【０１９３】

「受容体チロシンキナーゼ」または「ＲＴＫ」という用語は、酵素結合膜貫通型糖タンパク質の一群を指す。ＲＴＫの１つのサブファミリーは、トロポミオシン関連キナーゼ（Ｔｒｋ）受容体ファミリーであり、これは、トロポミオシン受容体キナーゼＡ（ＴｒｋＡ）、トロポミオシン受容体キナーゼＢ（ＴｒｋＢ）、及びトロポミオシン受容体キナーゼ（ＴｒｋＣ）の３つのメンバーからなる。

【０１９４】

本明細書中で区別なく使用され得る「トロポミオシン受容体キナーゼＡ」または「ＴｒｋＡ」という用語は、ＮＴＲＫ１遺伝子によってコードされる神経成長因子（ＮＧＦ）タンパク質の受容体を意味する。

【０１９５】

本明細書中で区別なく使用され得る「トロポミオシン受容体キナーゼＢ」または「ＴｒｋＢ」という用語は、ＮＴＲＫ２遺伝子によってコードされる脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）タンパク質の受容体を意味する。ＴｒｋＢは、チロシン受容体キナーゼＢ、ＢＤＮＦ／ＮＴ－３成長因子受容体及び神経栄養チロシンキナーゼ受容体２型としても知られている。

【０１９６】

本明細書中で区別なく使用され得る「トロポミオシン受容体キナーゼＣ」または「Ｔｒ

ｋＣ」という用語は、ＮＴＦ３遺伝子によってコードされるニューロトロフィン－３（ＮＴ－３）タンパク質の受容体を意味する。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、選択的ＴｒｋＢモジュレーターである。他の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、非選択的ＴｒｋＢモジュレーター（例えば、汎Ｔｒｋ　ＡＢＣモジュレーター）である。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、ＴｒｋＢアゴニストである。ある特定の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、ＴｒｋＢアンタゴニストである。

【０１９７】

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

【０１９８】

本明細書中で区別なく使用され得る「マイクロＲＮＡ」及び「ｍｉＲＮＡ」という用語は、短い（例えば、約２０～約２４ヌクレオチド長）のノンコーディングリボ核酸（ＲＮＡ）を指し、ｍＲＮＡの安定性と翻訳の両方に影響を及ぼすことによって、多細胞生物において、遺伝子発現の転写後制御に関与している。ｍｉＲＮＡは、キャップ付加及びポリアデニル化された一次転写物（ｐｒｉ－ｍｉＲＮＡ）として、ＲＮＡポリメラーゼＩＩによって転写され、タンパク質をコードする場合もあれば、コードしない場合もある。一次転写物は、Ｄｒｏｓｈａリボヌクレアーゼ ＩＩＩ酵素によって切断されて、およそ７０ヌクレオチド長のステムループ前駆体ｍｉＲＮＡ（ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡ）を生成し、これは、ＲＮＡｉ経路で更に処理される。この経路の一部として、ｐｒｅ－ｍｉＲＮＡは、細胞質のＤｉｃｅｒリボヌクレアーゼによって切断されて、成熟ｍｉＲＮＡ産物及びアンチセンスｍｉＲＮＡスター（ｍｉＲＮＡ＊）産物を生成する。成熟ｍｉＲＮＡは、ＲＮＡ誘導型サイレンシング複合体（ＲＩＳＣ）に組み込まれ、ＲＩＳＣは、ｍｉＲＮＡとの不完全な塩基対合（すなわち、部分的な相補性）を介して標的ｍＲＮＡを認識し、最も一般的には、標的ｍＲＮＡの翻訳阻害または不安定化をもたらす。この機構は、標的ｍＲＮＡの３’非翻訳領域（ＵＴＲ）上にｍｉＲＮＡが結合することにより起こることが最も多く、翻訳を阻害すること（例えば、翻訳に必要なリボソームのアクセスを遮断することによる）、または転写物の分解を直接引き起こすことのいずれかによって、遺伝子発現が減少され得る。この用語（すなわち、ｍｉＲＮＡ）は、対象のｍｉＲＮＡの任意の形態（例えば、前駆体ｍｉＲＮＡ、一次ｍｉＲＮＡ、及び／または成熟ｍｉＲＮＡ）を指すために本明細書で使用され得る。

【０１９９】

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

【０２００】

本明細書で使用され得る「ＡＤＡＲ動員分子」という用語は、核酸周辺の局所で、リボ核酸に作用するアデノシンデアミナーゼ（ＡＤＡＲ）酵素の濃度が増加するように構成された核酸を指す。いくつかの実施形態において、濃度の増加は、ＡＤＡＲ動員分子が存在

しない所与の局所における濃度と比べたものである。いくつかの実施形態において、ＡＤＡＲ動員分子は、二本鎖ＲＮＡ二重鎖を含む。

【０２０１】

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

【０２０２】

本明細書で使用され得る「一本鎖ガイド核酸」という用語は、標的配列に対して少なくとも部分的に相補的な特定の配列を含む、一本鎖の核酸を指す。いくつかの実施形態において、標的配列は、ＡＤＡＲ濃度を調節することが望ましい局所にあるか、隣接しているか、または近接している。いくつかの実施形態において、相補性の程度は、一本鎖ガイド核酸が標的配列に結合する（例えば、アニーリングする）のを促進するのに十分なものである。

【０２０３】

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

【０２０４】

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

３（^{123}Ｉ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、ヨウ素－１２７（^{127}Ｉ）、ヨウ素－１２９（^{129}Ｉ）、及びヨウ素－１３１（^{131}Ｉ）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２０５】

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

【０２０６】

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

【０２０７】

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

【０２０８】

「オリゴマー二重鎖」という用語は、相補的な核酸塩基配列を有する２つのオリゴマー化合物によって形成される二重鎖を意味する。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物は、「二重鎖オリゴマー化合物」とも称され得る。オリゴマー二重鎖の各オリゴマー化合物のオリゴヌクレオチドは、非相補的なオーバーハングヌクレオシドを含み得る。いくつかの実施形態において、「二重鎖オリゴマー化合物」及び「修飾オリゴヌクレオチド」という用語は、区別なく使用される。他の実施形態において、「オリゴマー二重鎖」及び「化合物」という用語は、区別なく使用される。

【０２０９】

「ホスホロチオエート連結」とは、架橋していない酸素原子の１つが硫黄原子で置き換えられている修飾リン酸連結を意味する。リン酸に連結している酸素のうちの少なくとも１つが置き換えられているか、またはリン酸基が非リン基によって置き換えられている修飾リン酸連結は、「非ホスホジエステルヌクレオシド間連結」または「非ホスホジエステルリンカーとも称される。

【０２１０】

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

【０２１１】

ある特定の実施形態

ある特定の実施形態において、化合物は、ＴｒｋＢリガンド及び１つ以上のリンカー部分を含む。ある特定の実施形態において、化合物は、本明細書に記載される式Ｉ、Ｉ’、ＩＩ、ＩＩ’、ＩＩ’’、ＩＩ’’’、ＩＩ－ａ、ＩＩ－ｂ、ＩＩ－ｃ、ＩＩＩ、ＩＩＩ－ａ、ＩＩＩ－ｂ、ＩＩＩ－ｃ、ＩＩＩ－ｃ－１、ＩＶ、ＩＶ－ａ、ＩＶ－ｂ、Ｖ、ＶＩ、ＶＩ’、ＶＩＩ、ＶＩＩ－ａ、ＶＩＩ－ｂ、ＶＩＩ－ｃ、ＶＩＩ－ｃ－１、ＶＩＩ－ｃ－２、ＶＩＩ－ｄ、ＶＩＩ－ｄ－１、ＶＩＩ－ｄ－２、ＶＩＩＩ－ａ、ＶＩＩＩ－ａ－１、ＶＩＩＩ、ＩＸＩＸ－ａ、ＩＸ－ａ－１、ＩＸ－ａ－２、Ｘ、Ｘ－ａ、ＸＩ、及びＸＩ－ａのいずれか、またはその塩から選択される。ある特定の実施形態において、１つ以上のリンカー部分（L_1、L_2、L_3、及びL_4）は、ＴｒｋＢリガンドを治療剤、予防剤、または診断剤に連結する。ある特定の実施形態において、化合物は、治療剤、予防剤、または診断剤を更に含む。ある特定の実施形態において、治療剤、予防剤、または診断剤は、小

分子、またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態において、オリゴマー化合物は、タンパク質、ペプチド、抗体、オリゴヌクレオチド、またはこれらの組み合わせを含む。

【０２１２】

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

【０２１３】

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

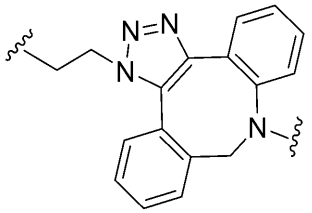
【０２１４】

ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、一本鎖である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、二本鎖である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、リボ核酸（例えば、リボヌクレオシドから構成される）、デオキシリボ核酸（例えば、デオキシリボヌクレオシドから構成される）、またはこれらの組み合わせを含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）アンタゴニスト、ｍｉＲＮＡ模倣体、ＡＤＡＲ動員分子、ＡＤＡＲ標的化分子、ガイドＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、またはこれらの組み合わせである。

【０２１５】

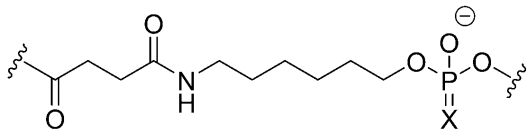
ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧリンカーは、５ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧリンカーは、４ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態では、ＰＥＧリンカーは、３ＰＥＧ単位の長さである。ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたC_{1-20}アルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたC_8アルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化７５】



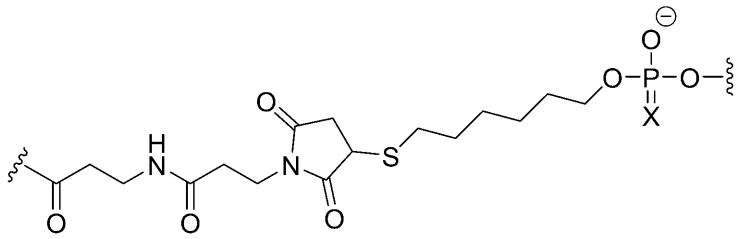
を含む。ある特定の実施形態において、リンカーは、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、互いに結合した２つの置換基を含み、任意選択により置換されたカルボシクリル環を形成する。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化７６】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化７７】

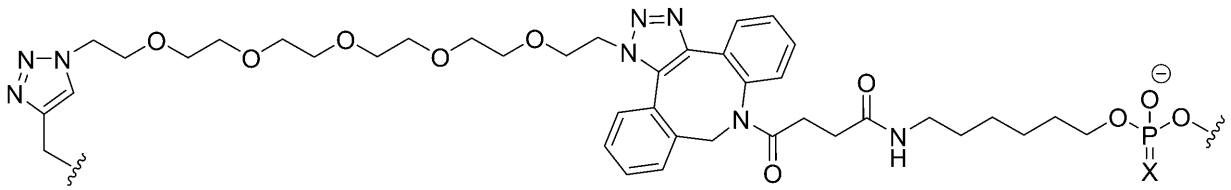


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０２１６】

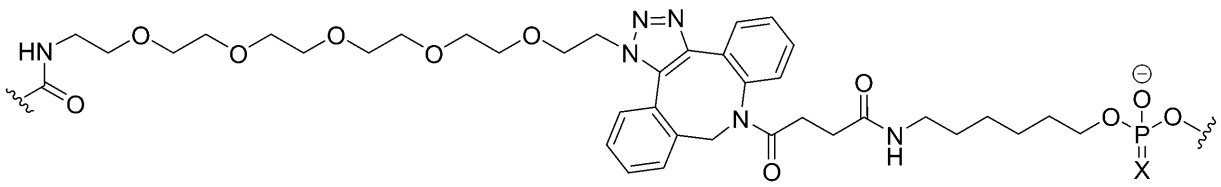
ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化７８】



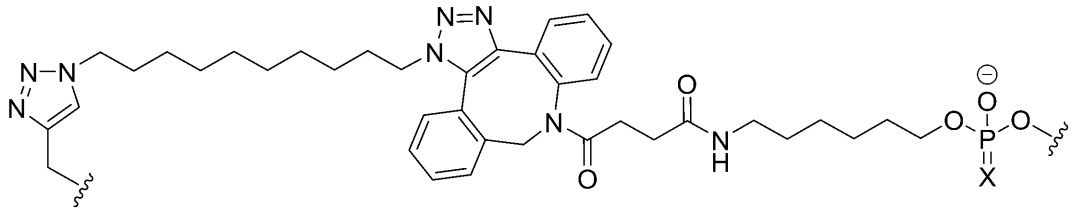
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化７９】



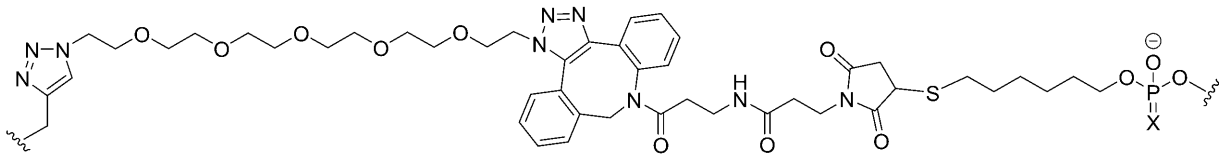
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化８０】



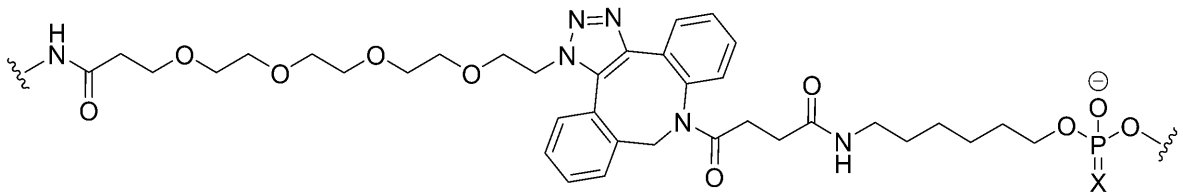
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化８１】



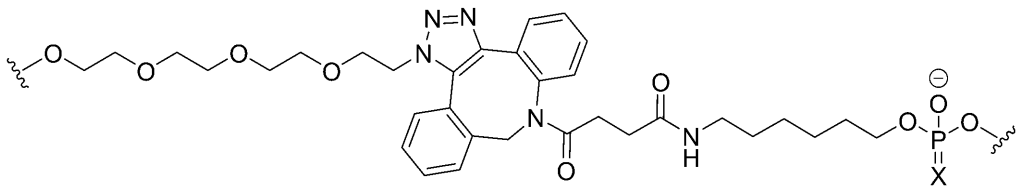
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化８２】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。ある特定の実施形態において、リンカーは、構造

【化８３】

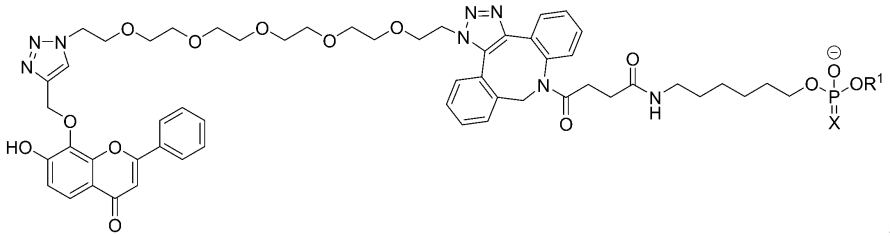
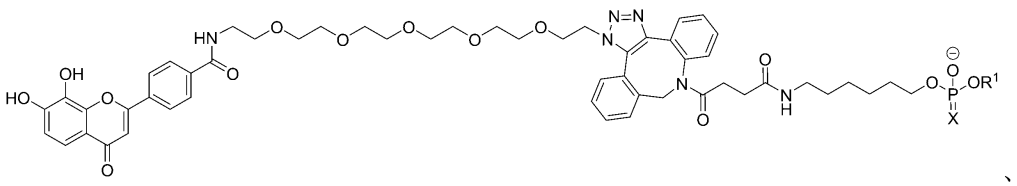
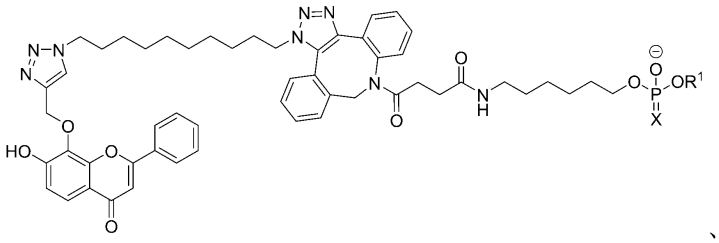
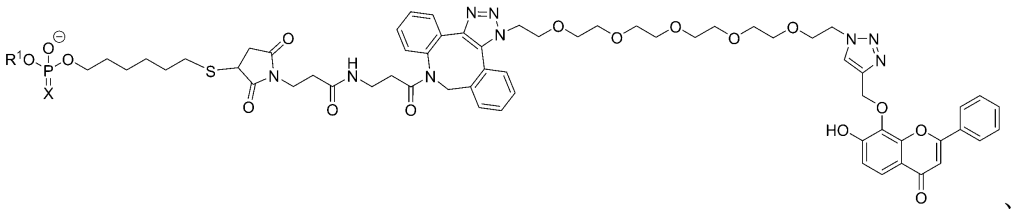
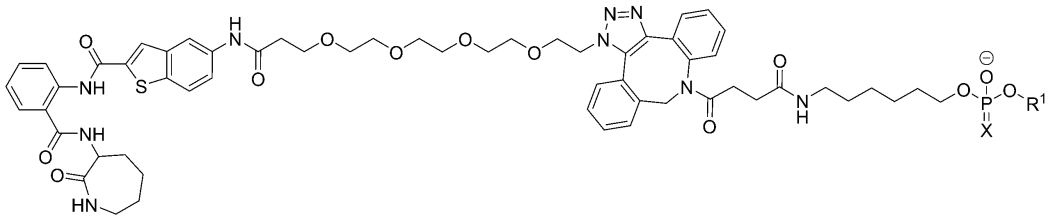
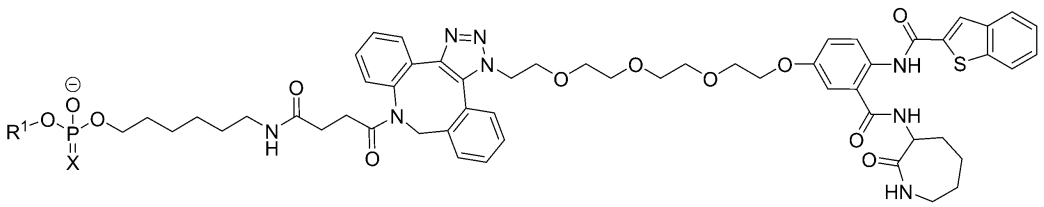


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０２１７】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

【化８４】


、

、

、

、

、


もしくはその塩を含むか、またはそれからなり、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０２１８】

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

【０２１９】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その５’末端で結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その３’末端で結合される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、いくつかの実

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

【０２２０】

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

【０２２１】

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

【０２２２】

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

【０２２３】

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

【０２２４】

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

ｉＲＮＡである。ある特定の実施形態において、化合物は、対象に髄腔内投与される。

【０２２５】

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

【０２２６】

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

【０２２７】

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

【０２２８】

別の態様において、本開示は、実施例２～２９を含む、１つ以上の化合物及び本明細書に記載される化学変換を含む、本明細書で提供される化合物のいずれかを作製するための方法を提供する。

【０２２９】

オリゴヌクレオチドを含むある特定の化合物

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

【０２３０】

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

【０２３１】
いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２ヌクレオチド（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、またはそれ以上）の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２１ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２２ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２３ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２４ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２６ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２７ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２８ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２９ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９０ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１００ヌクレオチドの長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５０ヌクレオチドの長さである。
【０２３２】
いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１５０ヌクレオチド以下（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５

７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０）の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１５０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１００ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、９０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、８０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、７０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、６０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、４０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２９ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２８ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２７ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２６ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２５ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２４ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２３ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２２ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２１ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１９ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１８ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１７ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１６ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１５ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１０ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５ヌクレオチド以下の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約５ヌクレオチド長～約１５０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約１０ヌクレオチド長～約１００ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約２０ヌクレオチド長～約９０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約３０ヌクレオチド長～約８０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約４０ヌクレオチド長～約７０ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約５０ヌクレオチド長～約６０ヌクレオチド長である。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、治療用オリゴヌクレオチドである。治療用オリゴヌクレオチドは、例えば、限定するものではないが、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）アンタゴニスト、ｍｉＲＮＡ模倣体、ＡＤＡＲ動員分子、ＡＤＡＲ標的化分子、ガイドＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、またはこれらの組み合わせを含み得る。

【０２３４】
ある特定の実施形態において、ｍｉＲＮＡは、前駆体ｍｉＲＮＡ、一次ｍｉＲＮＡ、及び／または成熟ｍｉＲＮＡである。
【０２３５】
ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドを含むか、またはそれからなる。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｍＲＮＡに相補的である。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｐｒｅ－ｍＲＮＡに相補的である。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、翻訳を遮断し、ｍＲＮＡ転写物の分解を促進する。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＲＮａｓｅ Ｈを動員し、ｍＲＮＡ転写物の分解を促進する。ある特定の実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ｍｉＲＮＡを標的とし、ｍｉＲＮＡのｍＲＮＡ発現調節を阻害し、ｍｉＲＮＡの分解を促進する。
ある特定の修飾
【０２３６】
ある特定の態様において、本開示は、オリゴヌクレオチドを含む化合物に関する。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、非修飾のＲＮＡまたはＤＮＡであってもよいし、修飾されていてもよい。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾オリゴヌクレオチドである。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、非修飾のＲＮＡまたはＤＮＡと比べて、少なくとも１つの修飾糖、修飾核酸塩基、または修飾ヌクレオシド間連結を含む。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、修飾ヌクレオシドを有する。修飾ヌクレオシドは、修飾糖、修飾核酸塩基、または修飾糖と修飾核酸塩基の両方を含み得る。修飾オリゴヌクレオチドはまた、末端修飾、例えば、５’末端修飾及び３’末端飾を含み得る。
【０２３７】
糖修飾糖の修飾及びモチーフ
ある特定の実施形態において、修飾糖は、置換フラノシル糖または非二環式修飾糖である。ある特定の実施形態において、修飾糖は、二環式または三環式の修飾糖である。ある特定の実施形態において、修飾糖は、代替糖である。代替糖は、本明細書に記載される置換を１つ以上含み得る。
【０２３８】
ある特定の実施形態において、修飾糖は、置換フラノシルまたは非二環式修飾糖である。ある特定の実施形態において、フラノシル糖は、リボシル糖である。ある特定の実施形態において、フラノシル糖は、１つ以上の置換基、例えば、限定するものではないが、２’位、３’位、４’位、及び５’位に置換基を含む。
【０２３９】
ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、Ｆ及びＯＣＨ$_3$（「ＯＭｅ」、「Ｏ－メチル」または「メトキシ」）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な２’位の置換基には、ハロ、アリル、アミノ、アジド、ＳＨ、ＣＮ、ＯＣＮ、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＳＣＨ$_3$、ＳＯＣＨ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＮＯ$_2$、ＮＯ$_2$、Ｎ$_3$、及びＮＨ$_2$が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルコキシ、アルコキシアルキル、Ｏ－アルキル、Ｓ－アルキル、Ｎ－アルキル、Ｏ－アルケニル、Ｓ－アルケニル、Ｎ－アルケニル、Ｏ－アルキニル、Ｓ－アルキニル、Ｎ－アルキニル、Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキル、アルキニルが含まれるが、これらに限定されず、ここで、アルキル、アルケニル及びアルキニルは、置換もしくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルまたはＣ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル及びアルキニルであり得る。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、アルカリル、アラルキル、Ｏ－アルカリル、及びＯ－アラルキルが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、これらの２’置換基は、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ（Ｎ

Ｏ２）、チオール、チオアルコキシ、チオアルキル、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルから独立して選択される１つ以上の置換基で更に置換されてもよい。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、Ｏ［（ＣＨ２）ｎＯ］ｍＣＨ３、Ｏ（ＣＨ２）ｎＯＣＨ３、Ｏ（ＣＨ２）ｎＣＨ３、Ｏ（ＣＨ２）ｎＯＮＨ２、Ｏ（ＣＨ２）ｎＮＨ２、Ｏ（ＣＨ２）ｎＳＣＨ３、及びＯ（ＣＨ２）ｎＯＮ［（ＣＨ２）ｎＣＨ３）］２（式中、ｎ及びｍは、独立して、１～約１０である）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、２’位の置換基には、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３（「ＭＯＥ」）、Ｏ（ＣＨ２）２ＯＮ（ＣＨ３）２（「ＤＭＡＯＥ」）、Ｏ（ＣＨ２）２Ｏ（ＣＨ２）２Ｎ（ＣＨ３）２（「ＤＭＡＥＯＥ」）、及びＯＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｈ）ＣＨ３（「ＮＭＡ」）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２４０】

ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な４’位の置換基には、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルキル、Ｍａｎｏｈａｒａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ＷＯ２０１５／１０６１２８に記載されているものが含まれるが、これらに限定されない。

【０２４１】

ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖に好適な５’位の置換基には、メチル（「Ｍｅ」または「ＣＨ３」）（ＲまたはＳ）、ビニル、及びメトキシが含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、５’修飾は、５’－一リン酸（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）；５’－二リン酸（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）；５’－三リン酸（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）；５’－グアノシンキャップ（７－メチル化または非メチル化）（７ｍ－Ｇ－Ｏ－５’－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）；５’アデノシンキャップ（Ａｐｐｐ）、ならびに任意の修飾または非修飾ヌクレオチドキャップ構造（Ｎ－Ｏ－５’（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－（ＨＯ）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－Ｐ（ＨＯ）（Ｏ）－Ｏ－５’）；５’－モノチオリン酸（ホスホロチオエート；（ＨＯ）２（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）；５’－モノジチオリン酸（ホスホロジチオエート；（ＨＯ）（ＨＳ）（Ｓ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’ホスホロチオレート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－Ｓ－５’）；酸素／硫黄置換一リン酸、二リン酸及び三リン酸の任意の更なる組み合わせ（例えば、５’－アルファ－チオ三リン酸、５’－ガンマチオ三リン酸など）、５’－ホスホロアミデート（（ＨＯ）２（Ｏ）Ｐ－ＮＨ－５’、（ＨＯ）（ＮＨ２）（Ｏ）Ｐ－Ｏ－５’）、５’アルキルホスホネート（Ｒ＝アルキル＝メチル、エチル、イソプロピル、プロピルなど、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－、５’アルケニルホスホネート（すなわち、ビニル、置換ビニル）、（ＯＨ）２（Ｏ）Ｐ－５’－ＣＨ２－）、５’アルキルエーテルホスホネート（Ｒ＝アルキルエーテル＝メトキシメチル（ＭｅＯＣＨ２－）、エトキシメチルなど、例えば、ＲＰ（ＯＨ）（Ｏ）－Ｏ－５’－）である。ある特定の実施形態において、１つ以上の糖は、５’－ビニルホスホネート修飾を含む。ある特定の実施形態において、５’修飾は、オリゴヌクレオチドの末端にある。ある特定の実施形態において、５’修飾は、アンチセンスオリゴヌクレオチドの末端にある。

【０２４２】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される２’位、４’位及び５’位の置置換基は、糖の他の特定の位置に付加されてもよい。ある特定の実施形態において、そのような置換基は、３’末端ヌクレオシドの糖の３’位または５’末端ヌクレオシドの５’位に付加され得る。ある特定の実施形態において、非二環式の修飾糖は、架橋していない糖置換基を２つ以上含み得る。ある特定のそのような実施形態において、非二環式の修飾糖の置換基には、５’－Ｍｅ－２’－Ｆ、５’－Ｍｅ－２’－ＯＭｅ（Ｒ異性体及びＳ異性体の両方を含む）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、修飾糖の置換基には、Ｍｉｇａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，ＷＯ２００８／１０１１５７及びＲａｊｅｅｖ　ｅｔ　ａｌ．，ＵＳ２０１３／０２０３８３６に記載されているものが含まれる。

【０２４３】

ある特定の実施形態において、修飾糖は、二環式糖である。二環式糖は、２つの環を含

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

【０２４４】

ある特定の実施形態において、修飾糖は、代替糖である。ある特定の実施形態において、代替糖は、例えば、硫黄原子、炭素原子または窒素原子で置き換えられた酸素原子を有する。ある特定のそのような実施形態において、代替糖はまた、本明細書に記載される架橋置換基及び／または非架橋置換基を含み得る。ある特定の実施形態において、代替糖は、５つの原子以外の原子を有する環を含む。ある特定のそのような実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル部分を含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりに６員環を含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりにテトラヒドロピラン（「ＴＨＰ」）を含む。ある特定の実施形態において、代替糖は、ペントフラノシル糖の代わりにモルホリノを含む。そのような修飾糖構造の調製について教示している代表的な米国特許には、米国特許第４，９８１，９５７号、同第５，１１８，８００号、同第５，１６６，３１５号、同第５，１８５，４４４号、同第５，３１９，０８０号、同第５，３５９，０４４号、

同第５，３９３，８７８号、同第５，４４６，１３７号、同第５，４６６，７８６号、同第５，５１４，７８５号、同第５，５１９，１３４号、同第５，５６７，８１１号、同第５，５７６，４２７号、同第５，５９１，７２２号、同第５，５９７，９０９号、同第５，６１０，３００号、同第５，６２７，０５３号、同第５，６３９，８７３号、同第５，６４６，２６５号、同第５，６５８，８７３号、同第５，６７０，６３３号、同第５，７００，９２０号、同第７，８７５，７３３号、同第７，９３９，６７７号、同第８，０８８，９０４号、同第８，４４０，８０３号及び同第９，００５，９０６号が含まれるが、これらに限定されるものではなく、前述のそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２４５】

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

【０２４６】

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

【０２４７】

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

【０２４８】

ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドの一方または両方は、三重型の糖モチーフを含む。三重型の糖モチーフを有するオリゴヌクレオチドは、３つの連続するヌクレオシド上に３つの同一の糖修飾を含む。ある特定の実施形態において、三重型は、オリゴヌクレオチドの切断部位またはその近傍にある。ある特定の実施形態において、二本鎖化合物のオリゴヌクレオチドは、２つ以上の三重型の糖モチーフを含有し得る。ある特定の実施形態において、三重型の糖モチーフの同一の糖修飾は、２’－Ｆ修

飾である。三重型の糖モチーフを有する化合物は、例えば、米国特許第１０，６６８，１７０号に開示されており、その内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２４９】

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

【０２５０】

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

【０２５１】

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

【０２５２】

核酸塩基の修飾及びモチーフ

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、修飾核酸塩基を含む１つ以上のヌクレオシドを含む。ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、脱

塩基ヌクレオシドと称される、核酸塩基を含まない１つ以上のヌクレオシドを含む。

【０２５３】

ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、５－置換ピリミジン、６－アザピリミジン、アルキルまたはアルキニル置換ピリミジン、アルキル置換プリン、ならびにＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換プリンから選択される。ある特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、２－アミノプロピルアデニン、５－ヒドロキシメチルシトシン、５－メチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザプリン及び他の８－置換プリン、５－ハロ、特に、５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル、及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、無差別（ｐｒｏｍｉｓｃｕｏｕｓ）塩基、サイズ拡張型塩基、ならびにフッ素化塩基から選択される。更なる修飾核酸塩基には、三環式ピリミジン、例えば、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン、及び９－（２－アミノエトキシ）－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇ－ｃｌａｍｐ）が含まれる。修飾核酸塩基にはまた、プリン塩基またはピリミジン塩基が他の複素環で置き換えられているもの、例えば、７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン及び２－ピリドンが含まれる。

【０２５４】

更なる核酸塩基には、米国特許第３，６８７，８０８号；Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｈｅｒｄｅｗｉｊｎ，Ｐ．ｅｄ．Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８；Ｔｈｅ Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ Ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ａｎｄ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，ｐａｇｅｓ ８５８－８５９；Ｋｒｏｓｃｈｗｉｔｚ，Ｊ．Ｌ．，Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９０，８５８－８５９；Ｅｎｇｌｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９１，３０，６１３；Ｓａｎｇｈｖｉ，Ｙ．Ｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １５，ｄｓＲＮＡ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐａｇｅｓ ２８９－３０２；Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｃｒｏｏｋｅ，Ｓ．Ｔ．ａｎｄ Ｌｅｂｌｅｕ，Ｂ．，Ｅｄｓ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，１９９３，２７３－２８８；Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｄｒｕｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｃｒｏｏｋｅ Ｓ．Ｔ．，Ｅｄ．，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，２００８，１６３－１６６ ａｎｄ ４４２－４４３（Ｃｈａｐｔｅｒｓ ６ ａｎｄ １５）に開示されているものが含まれ、そのそれぞれは、参照により本明細書に援用される。

【０２５５】

上記の修飾核酸塩基のいくつか及び他の修飾核酸塩基の調製について教示している公開物には、限定するものではないが、米国特許出願公開第２００３／０１５８４０３号及び同第２００３／０１７５９０６号、米国特許第４，８４５，２０５号、同第５，１３０，３０２号、同第５，１３４，０６６号、同第５，１７５，２７３号、同第５，３６７，０６６号、同第５，４３２，２７２号、同第５，４３４，２５７号、同第５，４５７，１８７号、同第５，４５９，２５５号、同第５，４８４，９０８号、同第５，５０２，１７７号、同第５，５２５，７１１号、同第５，５５２，５４０号、同第５，５８７，４６９号

、同第５，５９４，１２１号、同第５，５９６，０９１号、同第５，６１４，６１７号、同第５，６４５，９８５号、同第５，６８１，９４１号、同第５，８１１，５３４号、同第５，７５０，６９２号、同第５，９４８，９０３号、同第５，５８７，４７０号、同第５，４５７，１９１号、同第５，７６３，５８８号、同第５，８３０，６５３号、同第５，８０８，０２７号、同第６，００５，０９６号、同第６，０１５，８８６号、同第６，１４７，２００号、同第６，１６６，１９７号、同第６，１６６，１９９号、同第６，２２２，０２５号、同第６，２３５，８８７号、同第６，３８０，３６８号、同第６，５２８，６４０号、同第６，６３９，０６２号、同第６，６１７，４３８号、同第７，０４５，６１０号、同第７，４２７，６７２号及び同第７，４９５，０８８号が含まれ、それぞれの内容全体は、参照により本明細書に援用される。

【０２５６】

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

【０２５７】

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

【０２５８】

ヌクレオシド間結合の修飾及びモチーフ

３’－５’ホスホジエステル連結は、ＲＮＡ及びＤＮＡの天然のヌクレオシド間連結である。ある特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された、すなわち、非天然のヌクレオシド間連結を有する。ある特定の非天然のヌクレオシド間連結は、所望の特性、例えば、細胞取り込みの増強、標的核酸に対する親和性の増大、及びヌクレアーゼの存在下における安定性の向上などをもたらすことができる。代表的なリン含有修飾ヌクレオシド間連結には、ホスホトリエステル、アルキルホスホネート（例えば、メチルホスホネート）、ホスホロアミダート、及びホスホロチオエート（「Ｐ＝Ｓ」）、及びホスホロジチオエート（「ＨＳ－Ｐ＝Ｓ」）が含まれるが、これらに限定されない。代表的なリン非含有ヌクレオシド間連結基には、メチレンメチルイミノ（－CH_2－Ｎ（CH_3）－Ｏ－CH_2）、チオジエステル、チオノカルバメート（－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－Ｓ－）；シロキサン（－Ｏ－ＳｉH_2－Ｏ－）；及びＮ，Ｎ’－ジメチルヒドラジン（－CH_2－Ｎ（（CH_3）－Ｎ（（CH_3）－）が含まれるが、これらに限定されない。リン含有及びリン非含有ヌクレオシド間連結の調製方法は、当業者によく知られている。中性ヌクレオシド間連結には、限定するものではないが、ホスホトリエステル、メチルホスホネート、ＭＭＩ（３’－CH_2－Ｎ（CH_3）－Ｏ－５’）、アミド－３（３’－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－５’）、アミド－４（３’－CH_2－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（＝Ｏ）－５’）、ホルムアセタール（３’－Ｏ－CH_2－Ｏ－５’）、メトキシプロピル、及びチオホルムアセタール（３’－Ｓ－CH_2－Ｏ－５’）が含まれる。更なる中性のヌクレオシド間連結には、シロキサン（ジアルキルシロキサン）、カルボン酸エステル、カルボキサミド、スルフィド、スルホン酸エステル及びアミドを含む非イオン性連結が含まれる（例え

ば、Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ；Ｙ．Ｓ．Ｓａｎｇｈｖｉ ａｎｄ Ｐ．Ｄ．Ｃｏｏｋ，Ｅｄｓ．，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ５８０；Ｃｈａｐｔｅｒｓ ３ ａｎｄ ４，４０－６５参照）。更なる中性のヌクレオシド間連結には、Ｎ、Ｏ、Ｓ及びCH_2構成部分の混合を含む非イオン性連結が含まれる。

【０２５９】

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

【０２６０】

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

【０２６１】

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

【０２６２】

ある特定の実施形態において、修飾オリゴヌクレオチドは、キラル中心を有するヌクレオシド間連結を１つ以上含む。代表的なキラルヌクレオシド間連結としては、アルキルホスホネート及びホスホロチオエートが挙げられるが、これらに限定されない。キラル中心

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

【０２６３】

ＴｒｋＢリガンド

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

【０２６４】

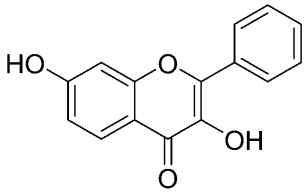
本明細書で提供される化合物におけるいずれのＴｒｋＢリガンドの使用も本開示に企図される。ＴｒｋＢリガンドは、当該技術分野において知られており、当業者であれば、本開示に明示的に提供されるもの以外に、本明細書に記載される化合物に使用するための追加のＴｒｋＢリガンドを特定することができるであろう。本開示はまた、本明細書で提供されるまたは当該技術分野において知られている任意のＴｒｋＢリガンドの誘導体を本明細書に記載される化合物に使用することも企図しており、当業者であれば、そのような誘

導体の作製方法を知っているであろう。

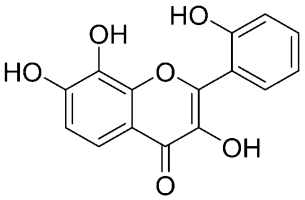
【０２６５】

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

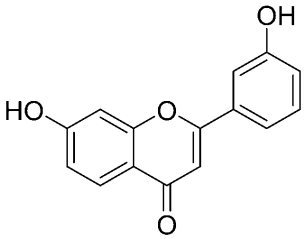
【化８５－１】



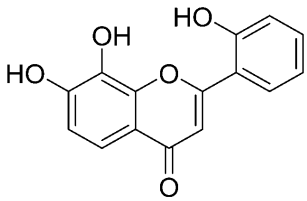
３，７－ジヒドロキシフラボン



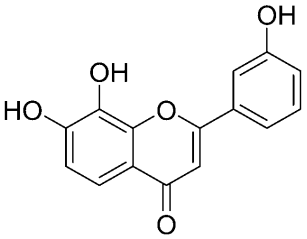
３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン



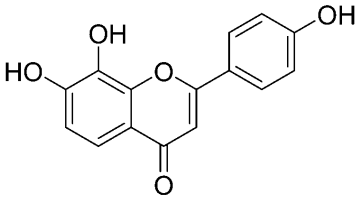
７，３’－ジヒドロキシフラボン



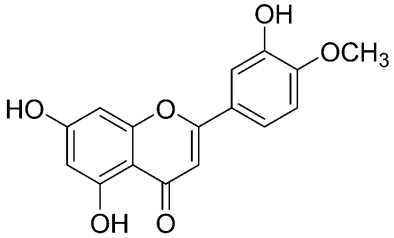
７，８，２’－トリヒドロキシフラボン



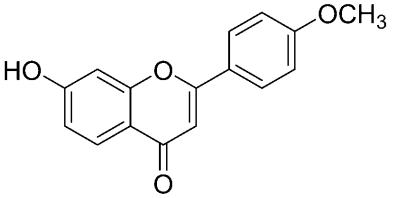
７，８，３’－トリヒドロキシフラボン



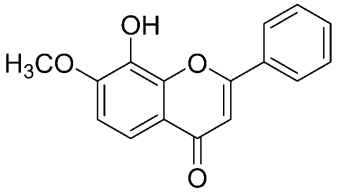
７，８，４’－トリヒドロキシフラボン



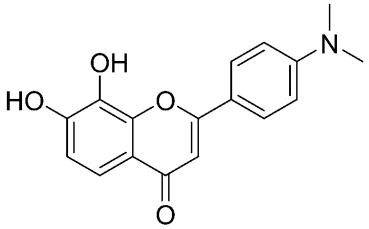
ジオメスチン（５，７，３’－トリヒドロキシ－４’－メトキシフラボン）



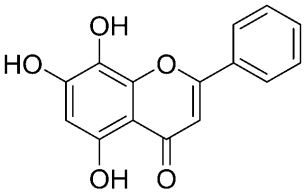
７－ヒドロキシ－４’－メトキシフラボン



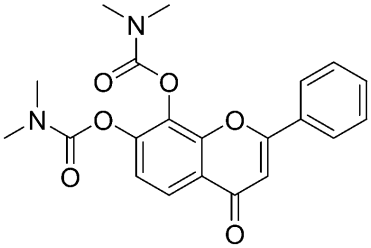
８－ヒドロキシ－７－メトキシフラボン



ユートロポフラビン（４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン）

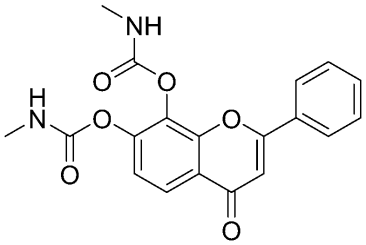


ノルウォゴニン（５，７，８－トリヒドロキシフラボン）

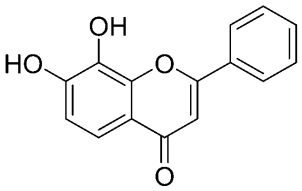


Ｒ７

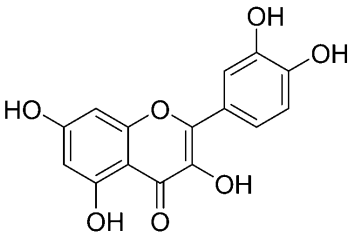
【化８５－２】



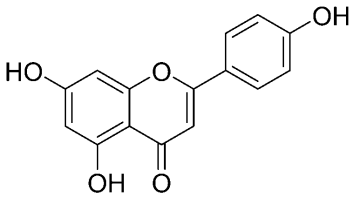
Ｒ１３



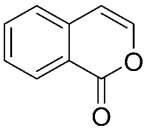
トロポフラビン（７，８－ジヒドロキシフラボン）



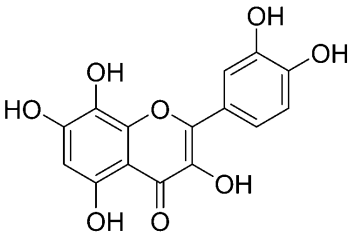
クェルセチン（３，３’，４’，５，７－ペンタヒドロキシフラボン）



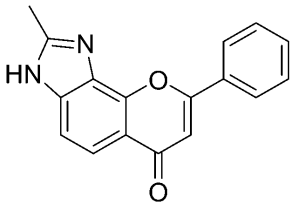
アピゲニン（４’，５，７－トリヒドロキシフラボン）



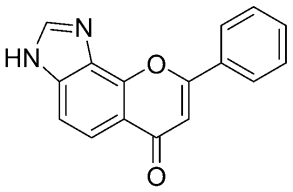
イソクマリン



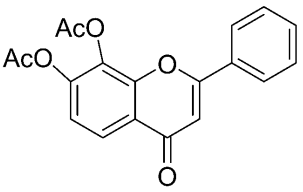
ゴッシペチン（３，５，７，８，３’，４’－ヘキサヒドロキシフラボン）



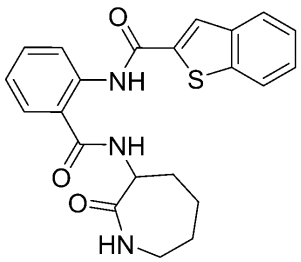
２－メチル－８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン



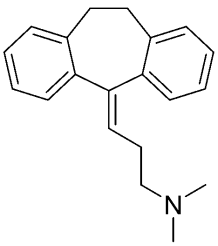
８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン



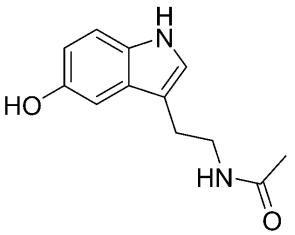
４－オキソ－２－フェニル－４Ｈ－クロメン－７，８－ジイルジアセテート



ＡＮＡ－１２

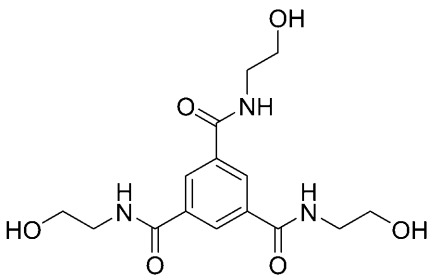


アミトリプチリン

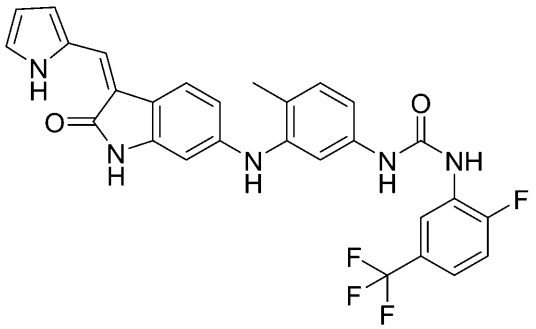


Ｎ－アセチルセロトニン

【化８５－３】



ＬＭ２２Ａ－４

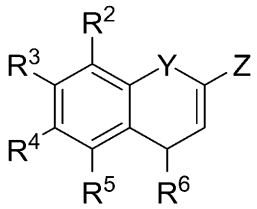


ＧＮＦ－５８３７

【０２６６】
いくつかの実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、アプタマーである。例えば、ＴｒｋＢアゴニストであるアプタマーは、Ｈｕａｎｇ，Ｙ．Ｚ．ｅｔ ａｌ．ＲＮＡ Ａｐｔａｍｅｒ－Ｂａｓｅｄ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｌｉｇａｎｄｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ，ＴｒｋＢ．Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１２，８２（４），６２３－６３５に記載されている。

【０２６７】
ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、フラボン、トロポフラビン、またはプロドラッグまたはその誘導体である。いくつかの実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、構造：

【化８６】



を含み、式中、R^2は、水素、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、－NH_2、または－ＳＨであり、R^3は、水素、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、－NH_2、または－ＳＨであり、R^4は、水素、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、－NH_2、または－ＳＨであり、R_5は、水素、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、－NH_2、または－ＳＨであり、R^6は、水素、－ＯＨ、－Ｏ－アルキル、－NH_2、－ＳＨ、または＝Ｏであり、Ｙは、CH_2、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである。

【０２６８】
ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、ＡＮＡ－１２である。いくつかの実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、抗ＴｒｋＢ抗体である。ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、抗ＴｒｋＢ抗体断片、または抗ＴｒｋＢ抗体バリアントである。「抗ＴｒｋＢ抗体」とは、ＴｒｋＢ受容体を認識するか、ＴｒｋＢ受容体に結合するか、またはＴｒｋＢ受容体と別様に相互作用する、免疫系タンパク質を指す。

【０２６９】
ある特定の実施形態において、ＴｒｋＢリガンドは、剤部分にコンジュゲートされる（例えば、連結、接続、結合、会合される）。ある特定の実施形態において、剤部分は、治療剤、予防剤、診断剤、または造影剤である。ある特定の実施形態において、剤は、小分

子またはオリゴマー化合物である。ある特定の実施形態において、剤部分は、タンパク質、ペプチド、抗体、オリゴヌクレオチド、小分子、高分子、またはこれらの組み合わせである。

【０２７０】

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

【０２７１】

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

【０２７２】

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

【０２７３】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２つ以上のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２つのＴｒｋＢリガンド（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、またはそれ以上のＴｒｋＢリガンド）にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、２つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、３つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、４つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、５つを超えるＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約５つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約４つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約３つのＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つ～約２つのＴｒｋＢ

リガンドにコンジュゲートされる。

【０２７４】

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

【０２７５】

リンカー

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

【０２７６】

本明細書で開示されるコンジュゲートは、任意の利用可能な方法を使用して製造することができる。本明細書で提供される化合物と剤部分（例えば、ＴｒｋＢリガンドとオリゴヌクレオチド）とを会合させる場合、その部分は、直接または間接的に（例えば、リンカー部分を介して連結され得、すなわち、リンカーは、オリゴヌクレオチド及びＴｒｋＢリガンドのそれぞれに共有結合しており、本明細書のいくつかの式において、「－Ｌ$_{n}$－」であり、式中、ｎは、数である（例えば、Ｌ$_{1}$、Ｌ$_{2}$、Ｌ$_{3}$、及びＬ$_{4}$）。例えば、オリゴヌクレオチド及びＴｒｋＢリガンドは、例えば、１つ以上の共有結合によって、互いに直接結合してもよいし、１つ以上のリンカーを介して結合してもよい。「リンカー」とは、本明細書で提供される化合物の２つの構成要素（例えば、ＴｒｋＢリガンド及びオリゴヌクレオチド）を互いにコンジュゲートするために使用される任意の化学部分（例えば、既知の化学原理に従って適切な原子価を有する原子の組み合わせ）を指す。２つの構成要素のそれぞれは、本明細書で提供されるリンカーのいずれかの任意の部分に接続され得る。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物の一方の構成要素（例えば、ＴｒｋＢリガンドまたはオリゴヌクレオチド）は、リンカーの一端に結合によって接続され、他方の構成要素は、リンカーの他端に結合によって接続される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物の一方または両方の構成要素は、本明細書に記載されるリンカーのいずれかの内部位置に結合によって接続され得る。例えば、「アルキルリンカー」の文脈において、ＴｒｋＢリガンドは、アルキルリンカーの一端の炭素に結合によって連結され得、オリゴヌクレオチドは、アルキルリンカーの他端の炭素に結合に

よって連結され得る。いくつかの実施形態において、リンカーは、任意選択により置換され、ＴｒｋＢリガンドまたは別のリンカーは、任意選択の置換基に結合によって連結され得る。

【０２７７】

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

【０２７８】

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

【０２７９】

ある特定の実施形態において、連結基は、炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、連結基は、ヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、硫黄など）を含有する。ある特定の実施形態において、連結基は、アミド連結、エステル連結、またはジスルフィド連結を形成する。ある特定の実施形態において、連結基は、ヒドラゾン連結、オキシム連結、イミン連結、グアニジン連結、尿素連結、カルバメート連結、不飽和アルキル連結、スルホンアミド連結または４～８員複素環式連結を形成する。ある特定の実施形態において、連結基は、アルキル、アミノ、オキソ、アミド、ジスルフィド、ポリエチレングリコール、エーテル、チオエーテル、及びヒドロキシルアミノから選択される１つ以上の基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、少なくとも１つのリン基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、少なくとも１つのリン酸基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、少なくとも１つの中性連結基を含む。ある特定の実施形態において、連結基は、限定するものではないが、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、アリール、複素環、芳香族複素環、シアノ、アミド、カルバモイル、カルボン酸、エステル、チオエーテル、アルキルチオエーテル、チオール、及びウレイド基を含む様々な置換基で置換される。本技術分野の当業者に理解されるように、これらの基のそれぞれは、順次置換されてもよい。

【０２８０】

ある特定の実施形態において、連結基には、限定するものではないが、置換もしくは非置換のC_1－C_{10}アルキル、置換もしくは非置換のC_2－C_{10}アルケニル、または置換もしくは非置換のC_2－C_{10}アルキニルが含まれ、好ましい置換基の非限定的な一覧としては、ヒドロキシル、アミノ、アルコキシ、カルボキシ、ベンジル、フェニル、ニトロ、チオール、チオアルコキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、及びアルキニルが挙げられる。ある特定の実施形態において、連結基は、脂肪族またはヘテロ脂肪族である。例えば、連結基は、ポリアルキル連結基であり得る。連結基は、ポリエーテル連結基であり得る。連結基は，ＰＥＧなどポリエチレン連結基であり得る。

【０２８１】

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

【０２８２】

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

【０２８３】

ある特定の実施形態において、連結基は、タンパク質結合基を含む。ある特定の実施形態において、タンパク質結合基は、脂質、例えば、限定するものではないが、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、１－ピレン酪酸、ジヒドロテストステロン、１，３－ビス－Ｏ（ヘキサデシル）グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、１，３－プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、Ｏ３－（オレオイル）リトコール酸、Ｏ３－（オレオイル）コレン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン）、ビタミン（例えば、葉酸塩、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビオチン、ピリドキサール）、ペプチド、炭水化物（例えば、単糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、多糖）、エンドソーム溶解成分、ステロイド（例えば、ウバオール、ヘシゲニン、ジオスゲニン）、テルペン（例えば、トリテルペン、例えば、サルササポゲニン、フリーデリン、エピフリーデラノール誘導体化リトコール酸）、またはカチオン性脂質などである。ある特定の実施形態において、タンパク質結合基は、Ｃ$_{16}$～Ｃ$_{22}$長の鎖の飽和または不飽和脂肪酸、コレステロール、コール酸、ビタミンＥ、アダマンタンまたは１－ペンタフルオロプロピルである。

【０２８４】

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

【０２８５】

ある特定の実施形態において、連結基には、限定するものではないが、次の参考文献：ＵＳ５，９９４，５１７；ＵＳ６，３００，３１９；ＵＳ６，６６０，７２０；ＵＳ６，９０６，１８２；ＵＳ７，２６２，１７７；ＵＳ７，４９１，８０５；ＵＳ８，１０６，０２２；ＵＳ７，７２３，５０９；ＵＳ９，１２７，２７６；ＵＳ２００６／０１４８７４０；ＵＳ２０１１／０１２３５２０；ＷＯ２０１３／０３３２３０；ＷＯ２０１２／０３７２５４、Ｂｉｅｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９５，３８，１８４６－１８５２；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１１，１９，２４９４－２５００；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２００１，２７６，３７５７７－３７５８４；Ｒｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００４，４７，５７９８－５８０

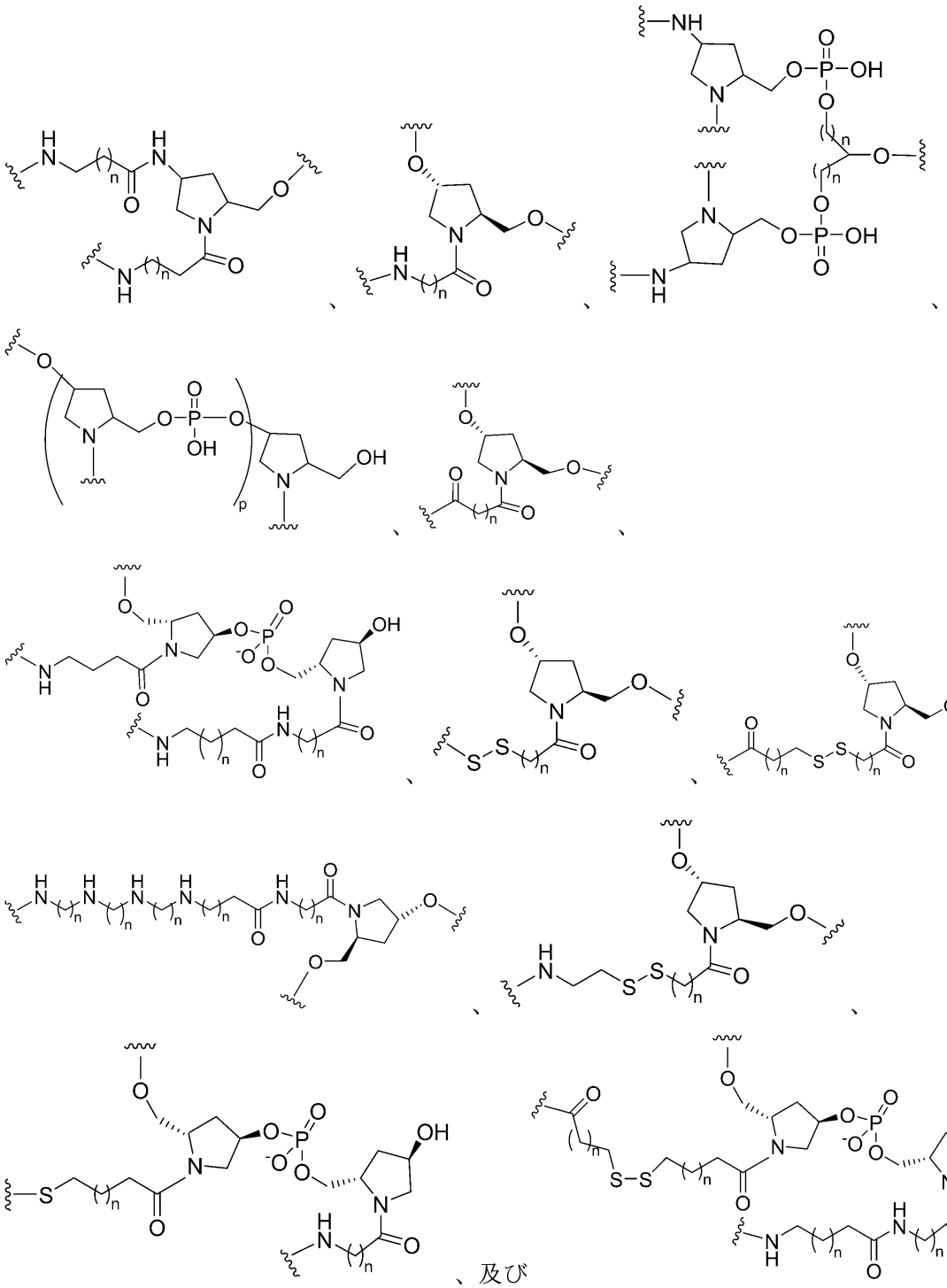
8；Sliedregt et al.，J.Med.Chem.1999，42，609－618；Valentijn et al.，Tetrahedron，1997，53，759－770；Lee，Carhohydr Res，1978，67，509－514；Connolly et al.，J Biol Chem，1982，257，939－945；Pavia et al.，Int J Pep Protein Res，1983，22，539－548；Lee et al.，Biochem，1984，23，4255－4261；Lee et al.，Glycoconjugate J，1987，4，317－328；Toyokuni et al.，Tetrahedron Lett，1990，31，2673－2676；Biessen et al.，J Med Chem，1995，38，1538－1546；Valentijn et al.，Tetrahedron，1997，53，759－770；Kim et al.，Tetrahedron Lett，1997，38，3487－3490；Lee et al.，Bioconjug Chem，1997，8，762－765；Kato et al.，Glycobiol，2001，11，821－829；Rensen et al.，J Biol Chem，2001，276，37577－37584；Lee et al.，Methods Enzymol，2003，362，38－43；Westerlind et al.，Glycoconj J，2004，21，227－241；Lee et al.，Bioorg Med Chem Lett，2006，16（19），5132－5135；Maierhofer et al.，Bioorg Med Chem，2007，15，7661－7676；Khorev et al.，Bioorg Med Chem，2008，16，5216－5231；Lee et al.，Bioorg Med Chem，2011，19，2494－2500；Kornilova et al.，Analyt Biochem，2012，425，43－46；Pujol et al.，Angew Chemie Int Ed Engl，2012，51，7445－7448；Biessen et al.，J Med Chem，1995，38，1846－1852；Sliedregt et al.，J Med Chem，1999，42，609－618；Rensen et al.，J Med Chem，2004，47，5798－5808；Rensen et al.，Arterioscler Thromh Vase Biol，2006，26，169－175；van Rossenberg et al.，Gene Ther，2004，11，457－464；Sato et al.，JAm Chem Soc，2004，126，14013－14022；Lee et al.，J Org Chem，2012，77，7564－7571；Biessen et al.，FASEB J，2000，14，1784－1792；Rajur et al.，Bioconjug Chem，1997，8，935－940；Duff et al.，Methods Enzymol，2000，313，297－321；Maier et al.，Bioconjug Chem，2003，14，18－29；Jayaprakash et al.，Org Lett，2010，12，5410－5413；Manoharan，Antisense Nucleic Acid Drug Dev，2002，12，103－128；Merwin et al.，Bioconjug Chem，1994，5，612－620；Tomiya et al.，Bioorg Med Chem，2013，21，5275－5281；国際出願WO1998／013381；WO2011／038356；WO1997／046098；W02008／098788；W02004／101619；WO2012／037254；WO2011／120053；WO2011／100131；WO2011／163121；WO2012／177947；W02013／033230；W02013／075035；WO2012／083185；WO2012／083046；W02009／082607；WO2009／134487；W02010／144740；W02010／148013；WO1997／02563；W02010／088537；W02002／043771；W02010／12

９７０９；ＷＯ２０１２／０６８１８７；ＷＯ２００９／１２６９３３；Ｗ０２００４／０２４７５７；ＷＯ２０１０／０５４４０６；ＷＯ２０１２／０８９３５２；ＷＯ２０１２／０８９６０２；ＷＯ２０１３／１６６１２１；ＷＯ２０１３／１６５８１６；米国特許４，７５１，２１９；７，５８２，７４４；８，５５２，１６３；８，１３７，６９５；６，９０８，９０３；６，３８３，８１２；７，２６２，１７７；６，５２５，０３１；５，９９４，５１７；６，６６０，７２０；６，３００，３１９；７，７２３，５０９；８，１０６，０２２；７，４９１，８０５；７，４９１，８０５；８，５４１，５４８；８，３４４，１２５；８，３１３，７７２；８，３４９，３０８；８，４５０，４６７；８，５０１，９３０；８，１５８，６０１；７，２６２，１７７；６，９０６，１８２；６，６２０，９１６；８，４３５，４９１；８，４０４，８６２；７，８５１，６１５；米国特許出願公開ＵＳ２０１１／００９７２６４；ＵＳ２０１１／００９７２６５；ＵＳ２０１３／０００４４２７；ＵＳ２００３／０１１９７２４；ＵＳ２０１１／０２０７７９９；ＵＳ２０１２／００３５１１５；ＵＳ２０１２／０２３０９３８；ＵＳ２００５／０１６４２３５；ＵＳ２００６／０１８３８８６；ＵＳ２０１２／０１３６０４２；ＵＳ２０１２／００９５０７５；ＵＳ２０１３／０１０９８１７；ＵＳ２００６／０１４８７４０；ＵＳ２００８／０２０６８６９；ＵＳ２０１２／０１６５３９３；ＵＳ２０１２／０１０１１４８；ＵＳ２０１３／０１２１９５４；ＵＳ２０１１／０１２３５２０；ＵＳ２００３／００７７８２９；ＵＳ２００８／０１０８８０１；及びＵＳ２００９／０２０３１３２に記載されている連結基が含まれ、そのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０２８６】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化８７】

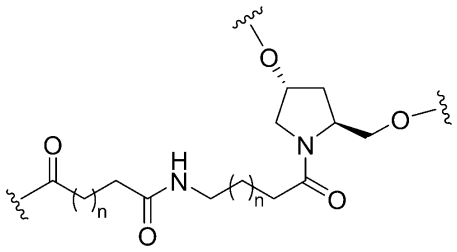
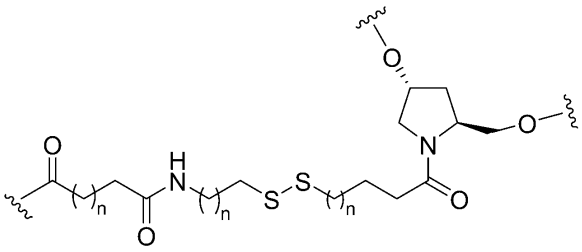
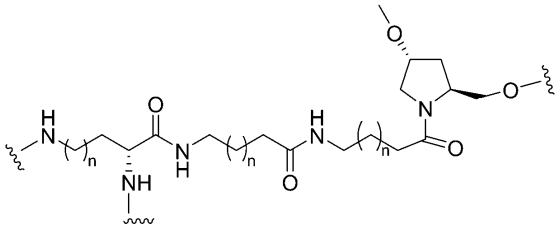
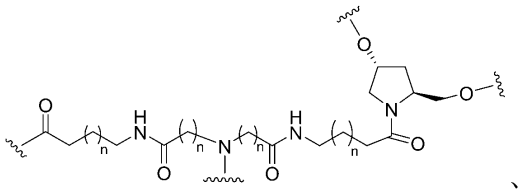
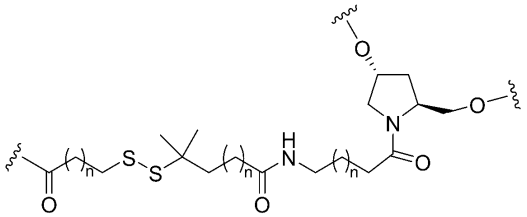
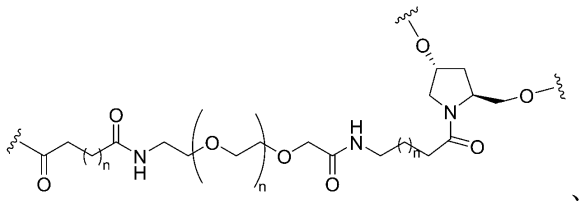
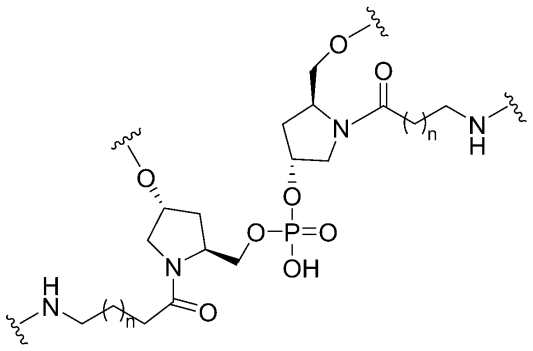
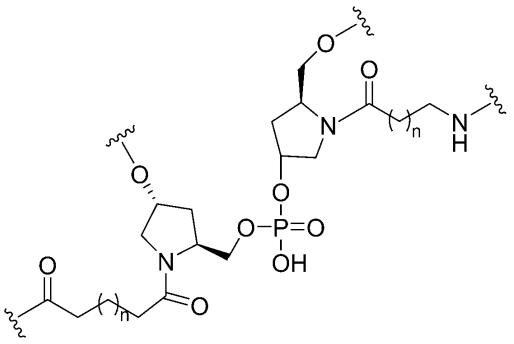
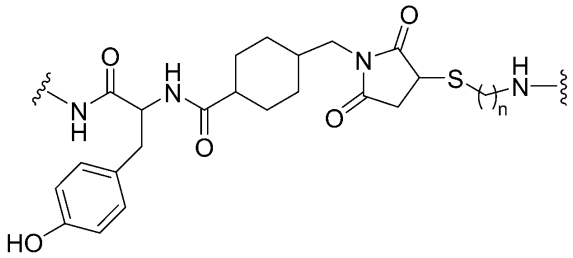


（式中、各ｎは、独立して、１～２０（すなわち、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）であり、ｐは、１～６（すなわち、１、２、３、４、５、または６）である）。

【０２８７】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化８８】

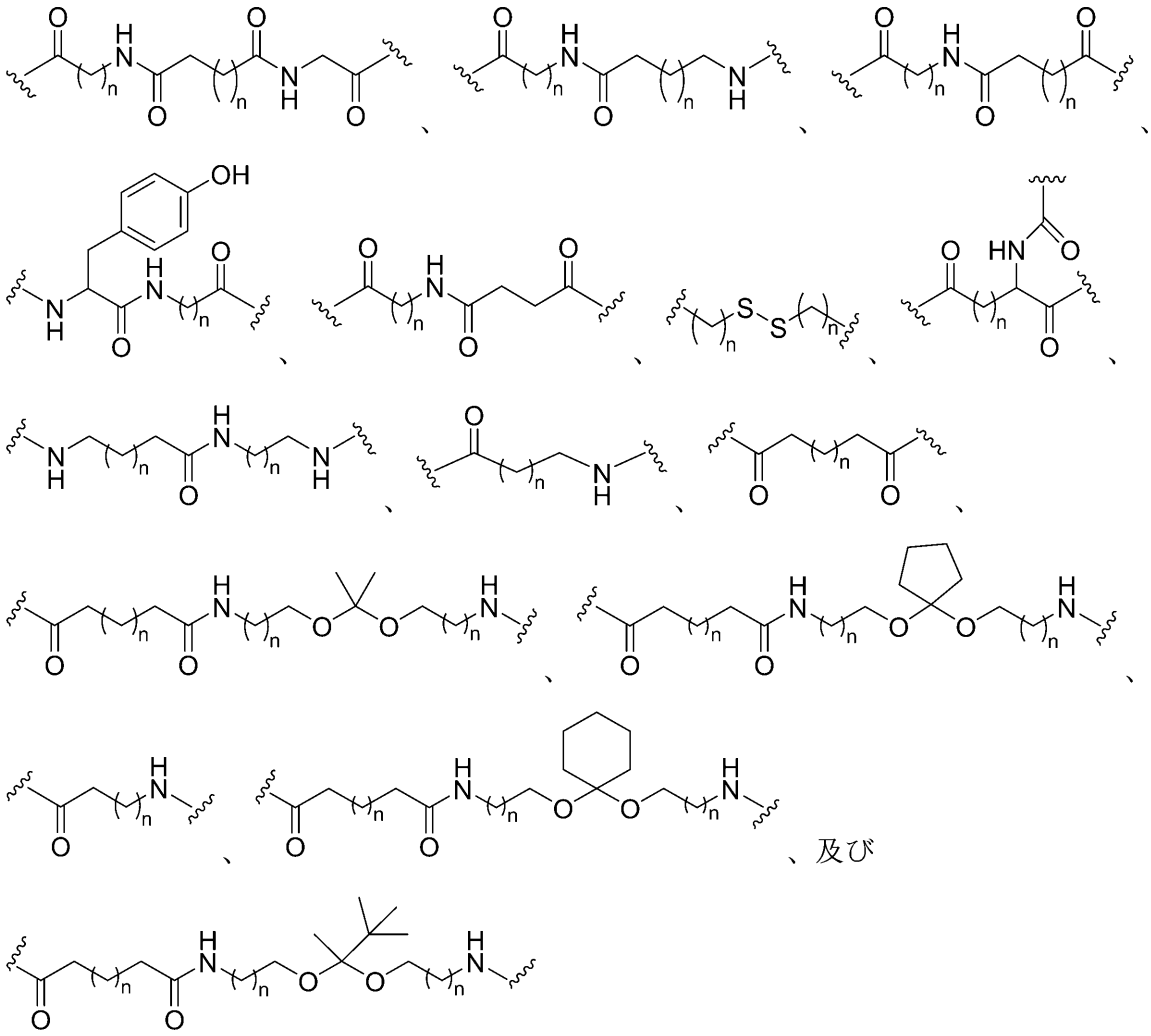

、

、

、

、

、

、

、

、及び


（式中、各ｎは、独立して、１～２０である）。

【０２８８】

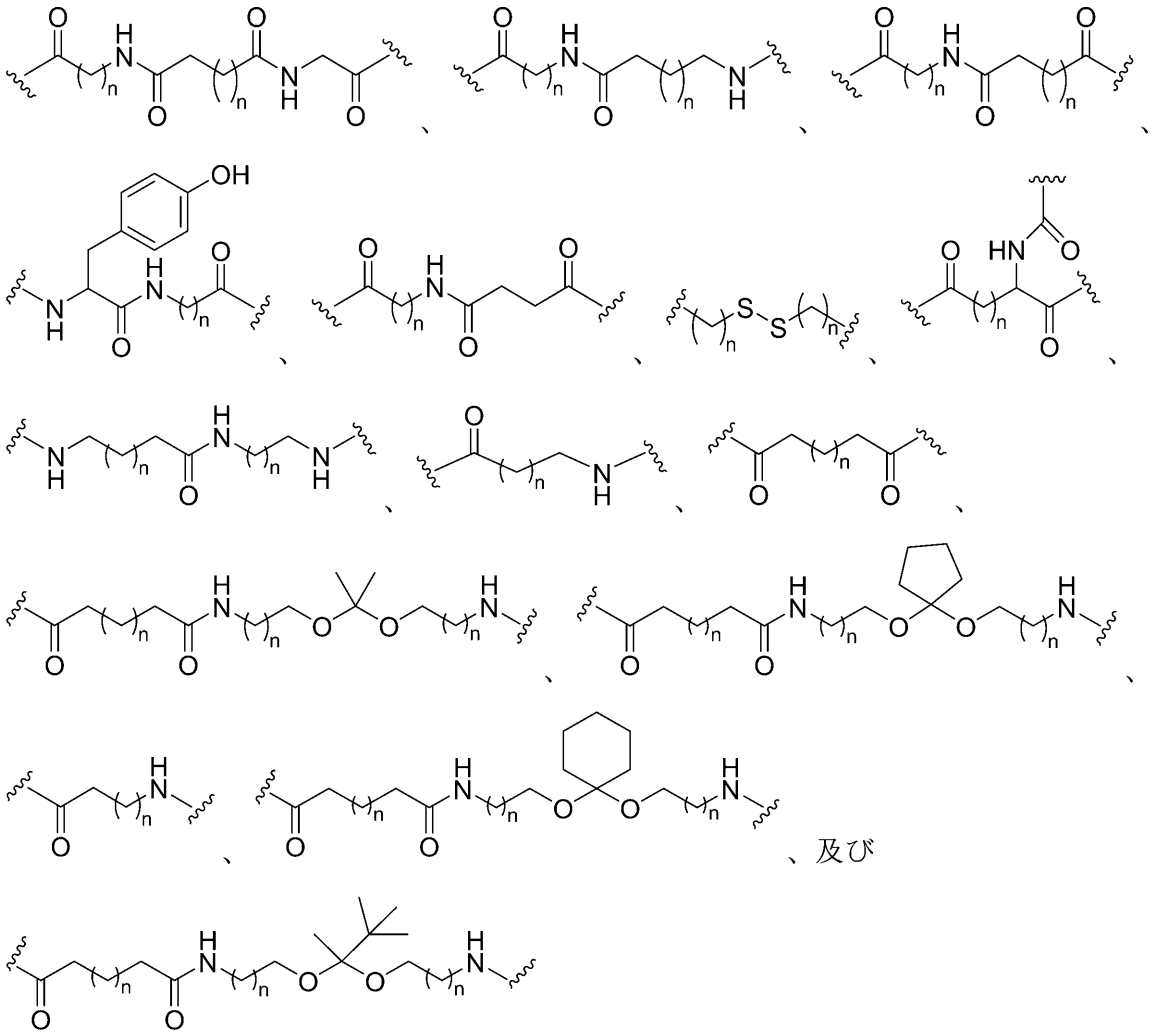
ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化８９】



（式中、各ｎは、独立して、１～２０である）、

【化９０】

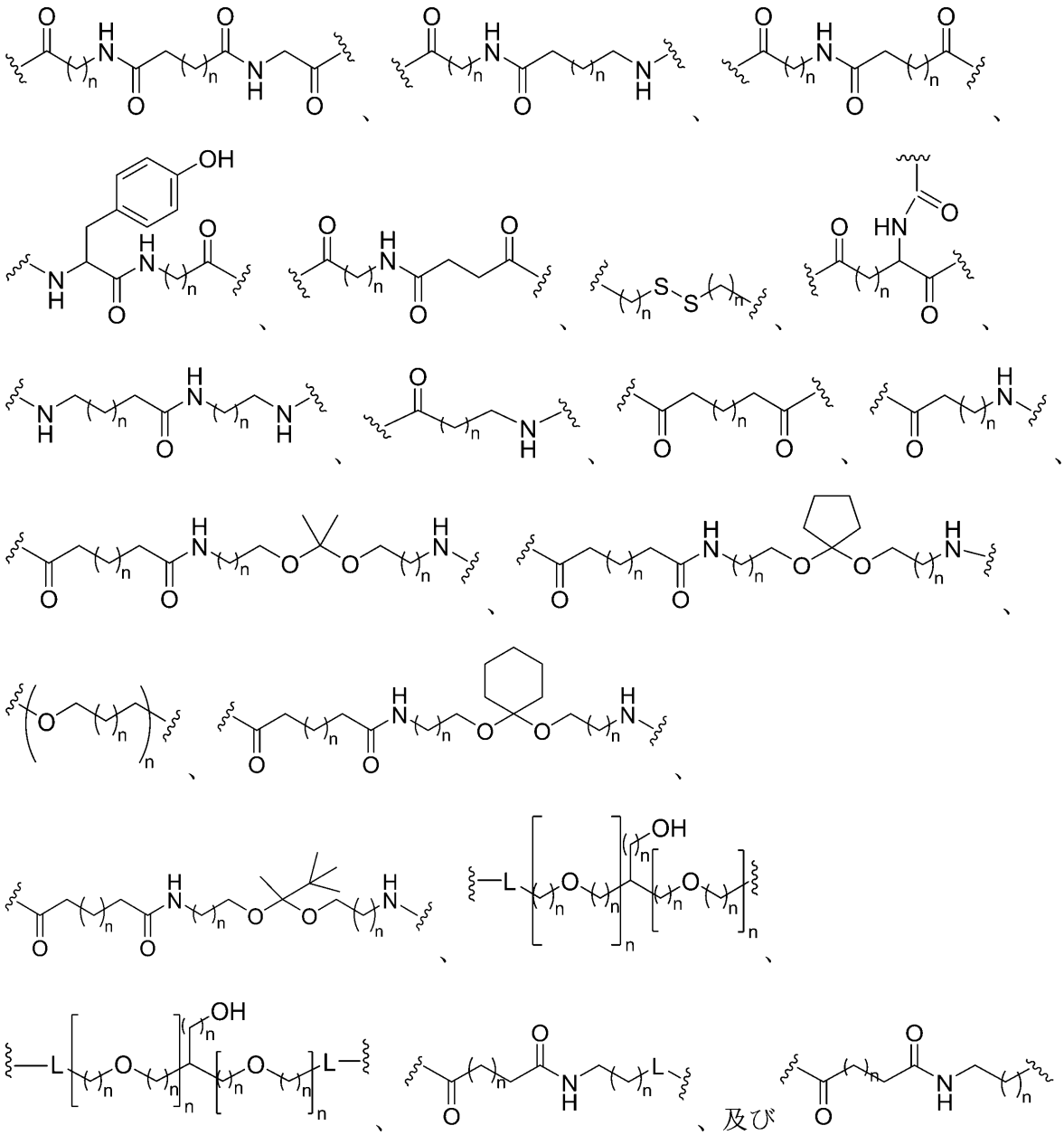


（式中、各ｎは、独立して、１～２０である）。

【０２８９】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化９１】

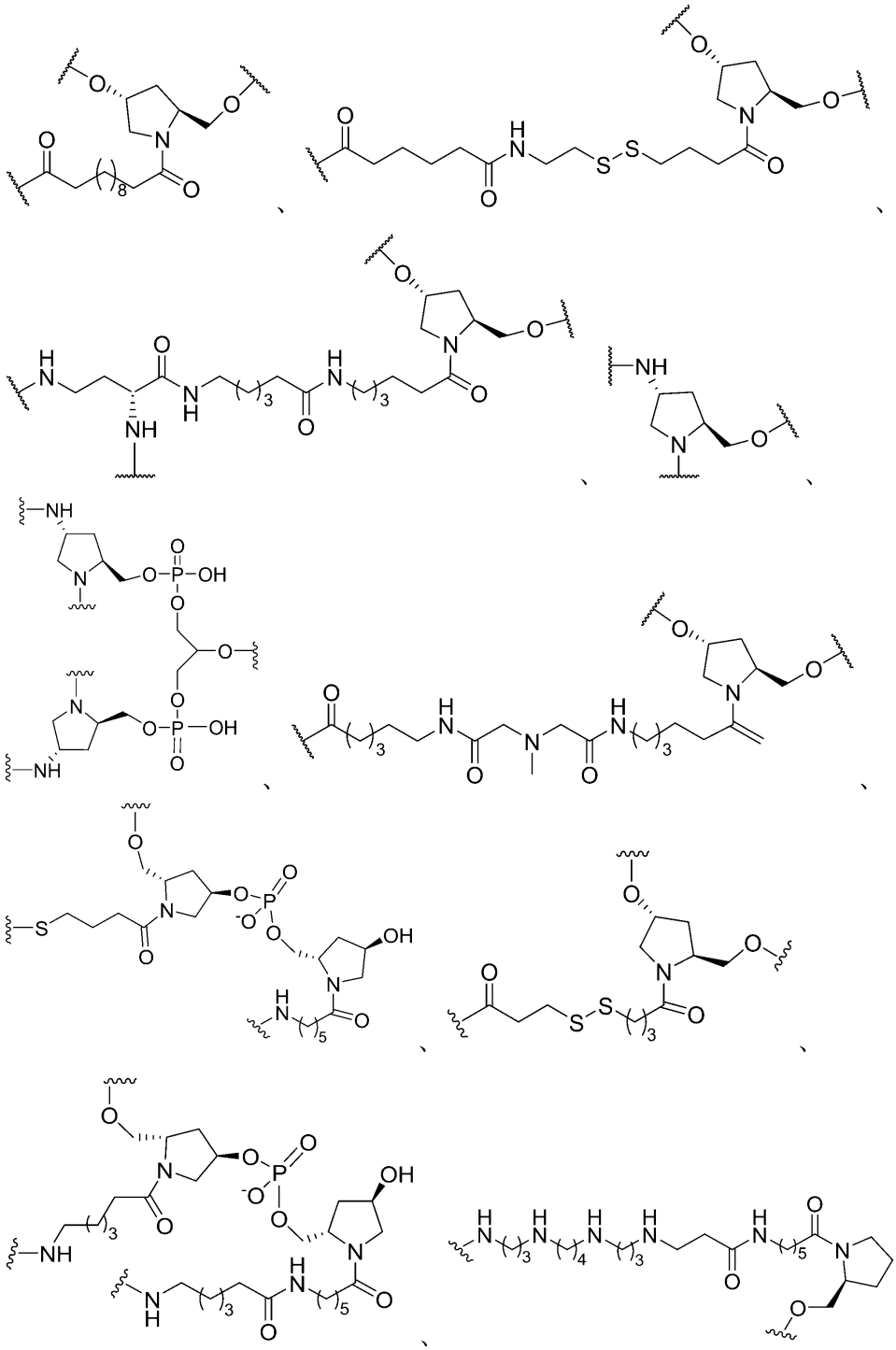


（式中、各Ｌは、独立して、リン連結基であり、各ｎは、独立して、１～２０である）。

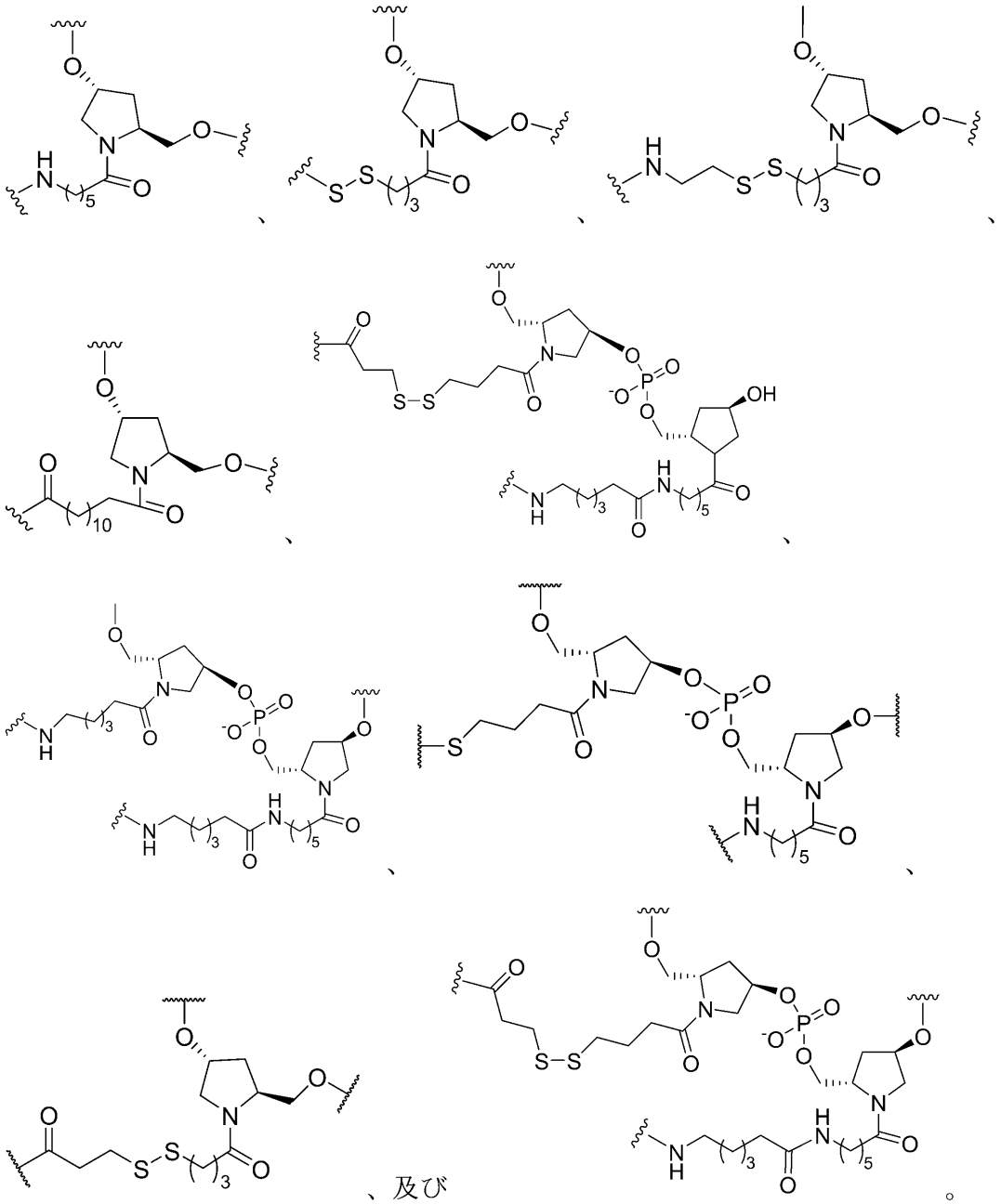
【０２９０】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化９２－１】



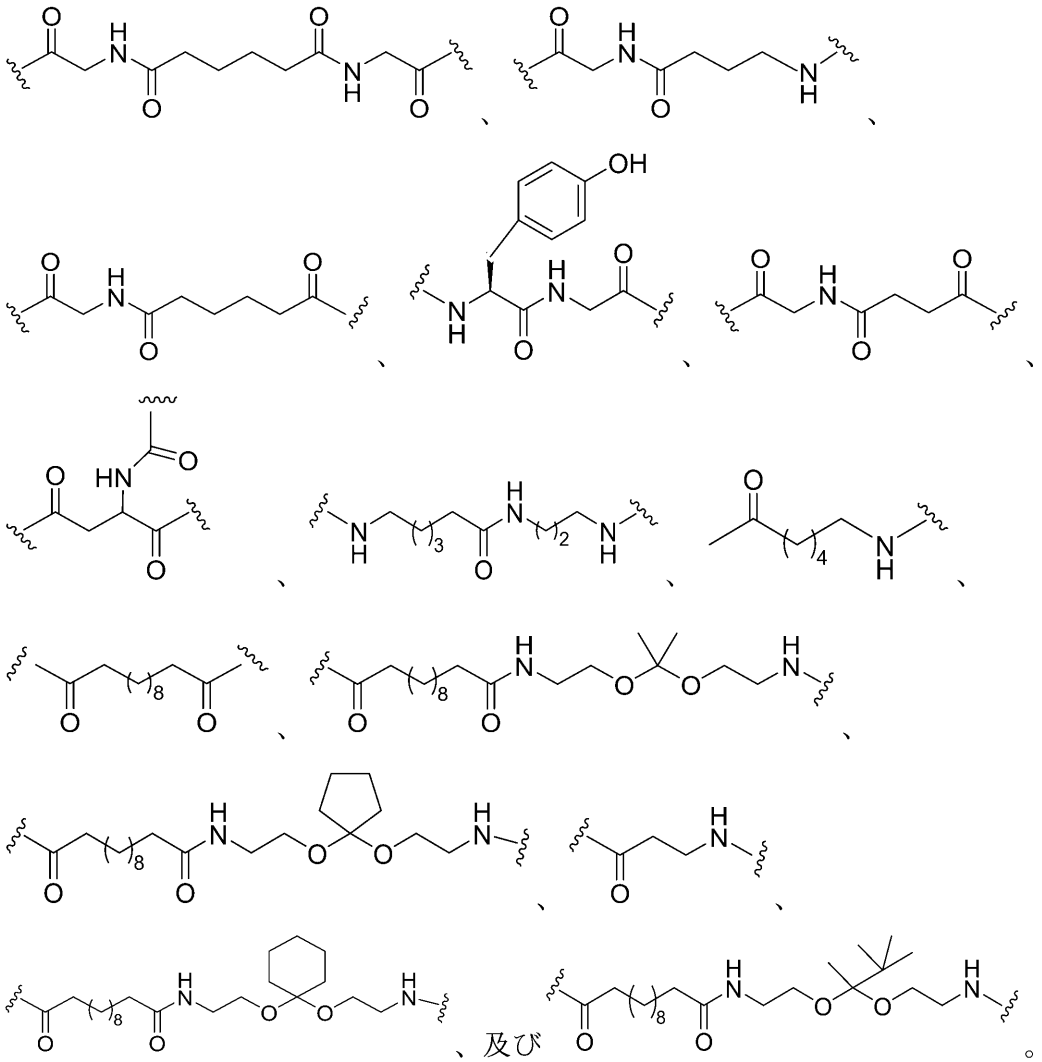
【化９２－２】



【０２９１】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

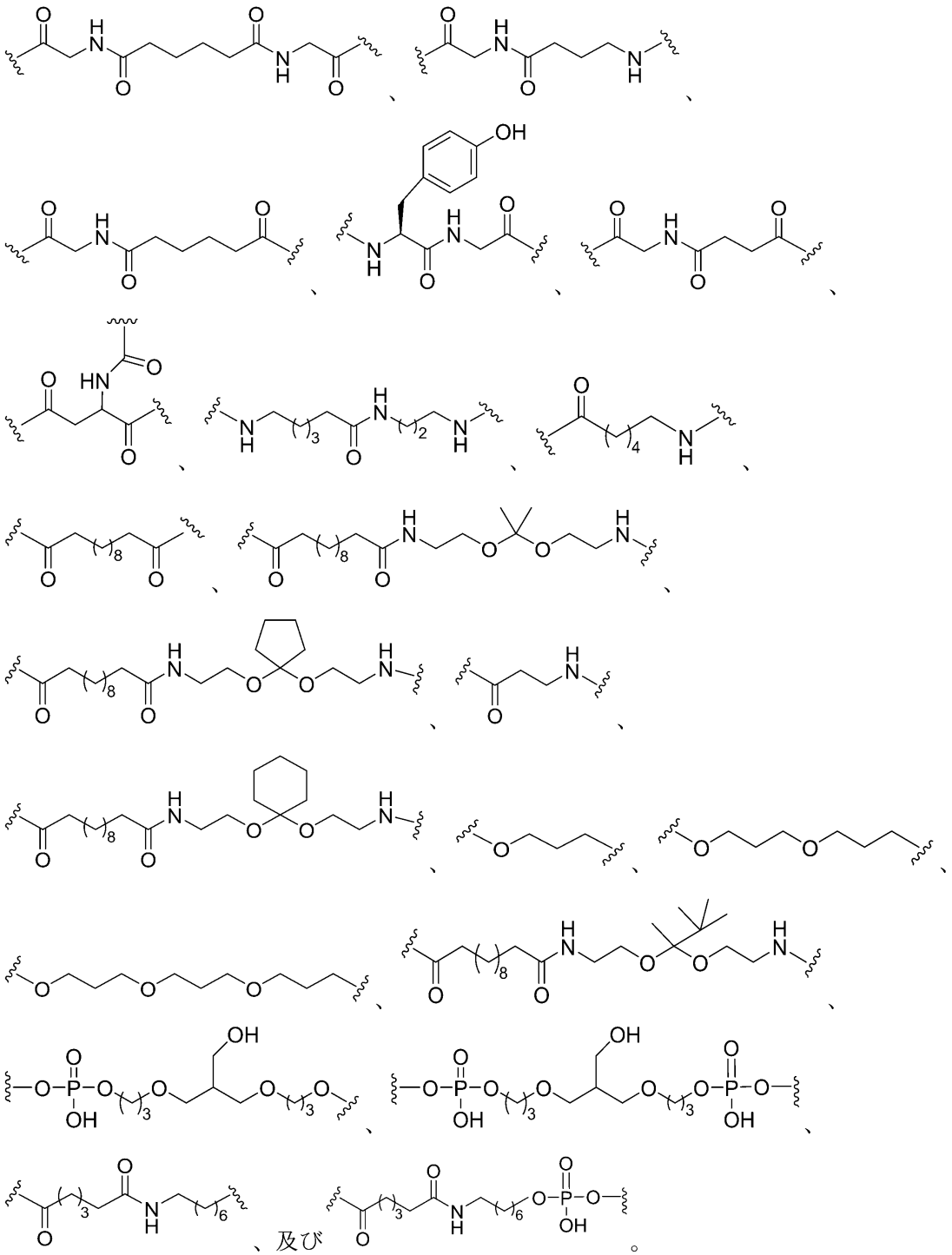
【化９３】



【０２９２】

ある特定の実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

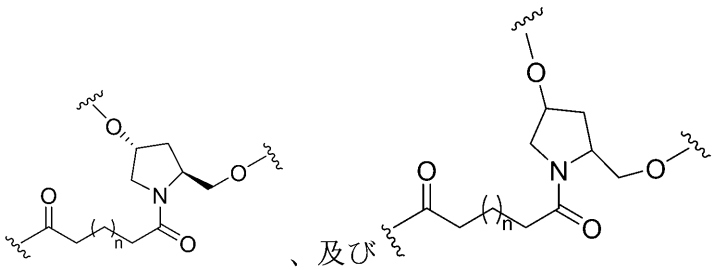
【化９４】



【０２９３】

ある特定の実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化９５】

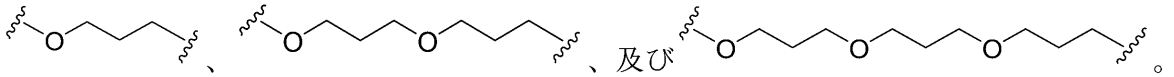


（式中、ｎは、１～２０（すなわち、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）である）。

【０２９４】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

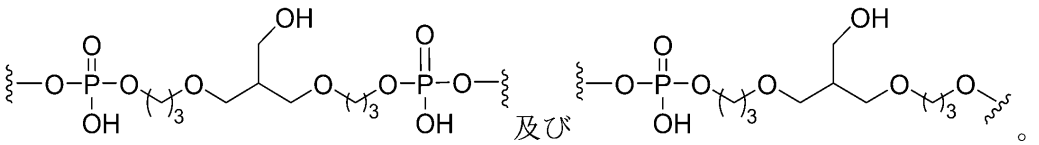
【化９６】



【０２９５】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

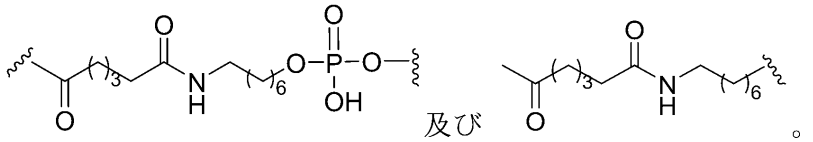
【化９７】



【０２９６】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

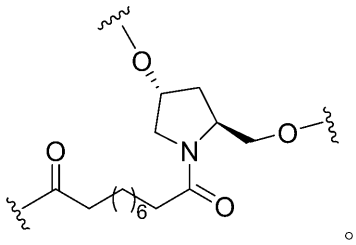
【化９８】



【０２９７】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下の構造を独立して含むか、またはともにそれを有する：

【化９９】

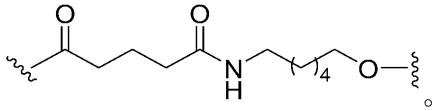


。

【０２９８】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下の構造を独立して含むか、またはともにそれを有する：

【化１００】

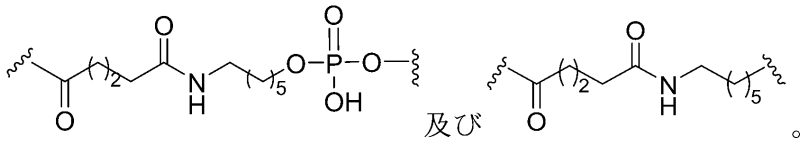


。

【０２９９】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化１０１】

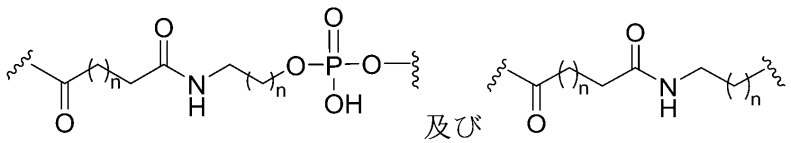


。

【０３００】

ある特定の実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4は、以下から選択される構造を独立して含むか、またはともにそれを含む：

【化１０２】

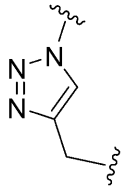


（式中、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、または７である）。

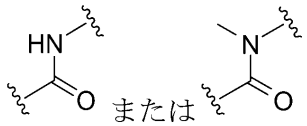
【０３０１】

いくつかの実施形態において、L_1、L_2、L_3、及びL_4のそれぞれは、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー（例えば、いずれかの１つ以上の炭素原子がＮ、Ｏ、Ｐ、またはＳなどのヘテロ原子で置き換えられたC_{1-20}アルキルリンカー）、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、L_1は、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、L_1は、任意選択により置換された不飽和ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において

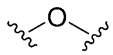
、Ｌ１は、構造
【化１０３】



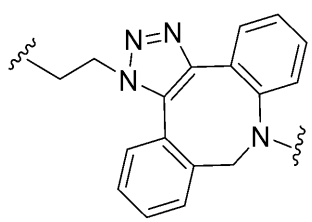
を含む。いくつかの実施形態において、Ｌ１は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ１は、構造
【化１０４】



を含む。ある特定の実施形態において、Ｌ１は、構造
【化１０５】



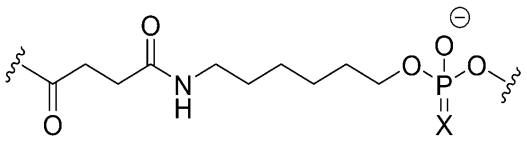
または－Ｎ（ＣＨ３）－を含む。
【０３０２】
いくつかの実施形態において、Ｌ２は、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである。いくつかの実施形態において、ＰＥＧリンカーは、５ＰＥＧ単位の長さである。いくつかの実施形態において、ＰＥＧリンカーは、４ＰＥＧ単位の長さである。いくつかの実施形態において、ＰＥＧリンカーは、３ＰＥＧ単位の長さである。いくつかの実施形態において、Ｌ２は、任意選択により置換されたアルキルリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ２は、任意選択により置換されたＣ１－２０アルキルリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ２は、任意選択により置換されたＣ８アルキルリンカーである。
【０３０３】
いくつかの実施形態において、Ｌ３は、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌ３は、任意選択により置換された部分不飽和　ヘテロアリールリンカーである。ある特定の実施形態において、Ｌ３は、構造
【化１０６】



を含む。
【０３０４】
いくつかの実施形態において、Ｌ４は、任意選択により置換されたヘテロアルキルリン

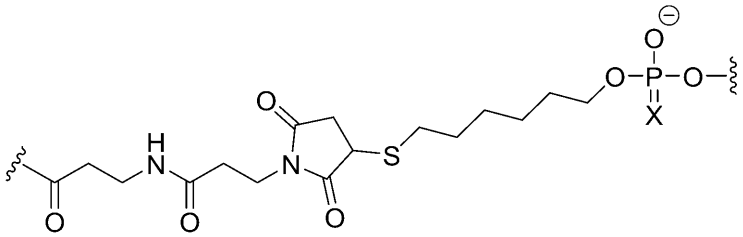
カーである。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される。いくつかの実施形態において、ヘテロアルキルリンカーは、互いに結合した２つの置換基を含み、任意選択により置換されたカルボシクリル環を形成する。ある特定の実施形態において、Ｌ４は、構造

【化１０７】



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

【化１０８】

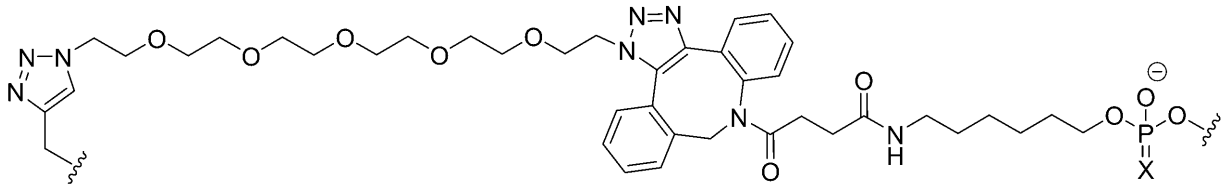


を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３０５】

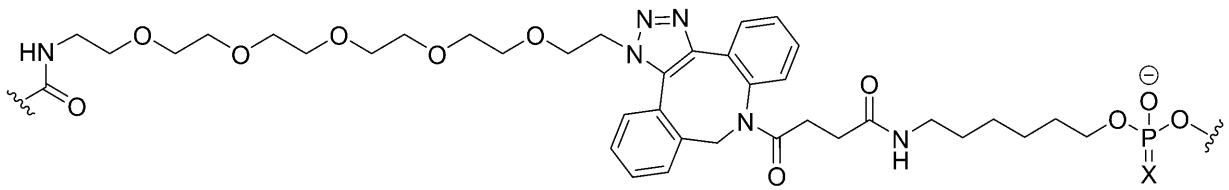
いくつかの実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、ともに構造

【化１０９】



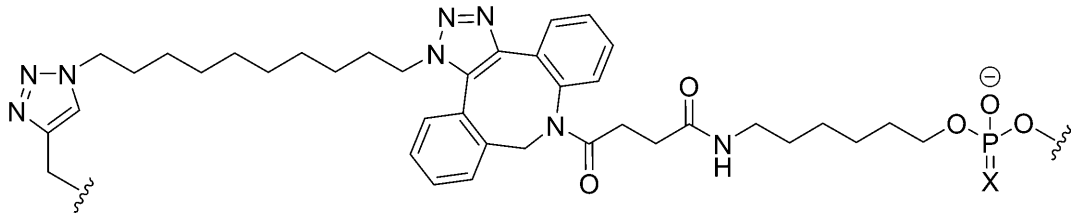
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、ともに構造

【化１１０】



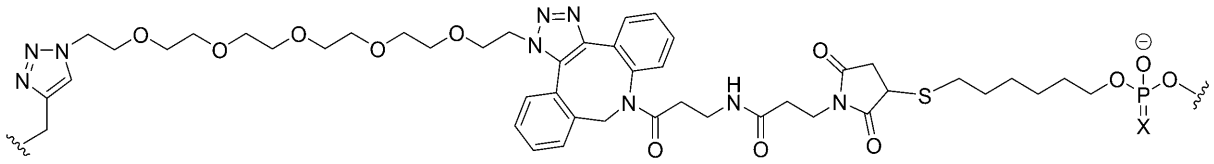
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４は、ともに構造

【化１１１】



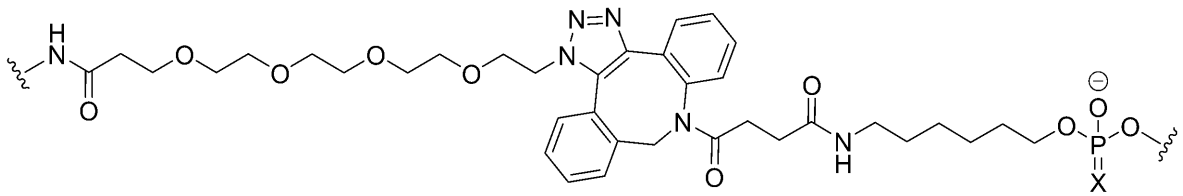
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、ともに構造

【化１１２】



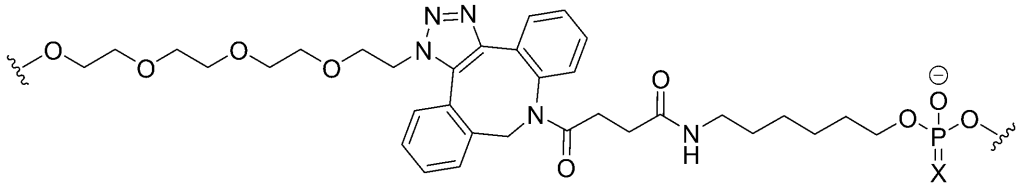
を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、ともに構造

【化１１３】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。いくつかの実施形態において、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$は、ともに構造

【化１１４】



を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである。

【０３０６】

化合物を作製する方法

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

【０３０７】

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

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

【０３０８】

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

【０３０９】

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

【０３１０】

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

【０３１１】

治療方法

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

【０３１２】

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

【０３１３】

一態様において、治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達する方法であって、脳を標的とするのに十分な量及び条件下で、本明細書に記載される化合物または医薬組成物と対象を接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、治療用オリゴヌクレオチドは、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される。

【０３１４】

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

【０３１５】

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

【０３１６】

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

【０３１７】

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

【０３１８】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、多発性硬化症である。

【０３１９】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、脊髄損傷である。

【０３２０】

ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、てんかんである。

【０３２１】

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

【０３２２】

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

【０３２３】

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

たは促進することであってもよい。
【０３２４】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、学習障害（例えば、注意欠陥障害（ＡＤＤ））である。
【０３２５】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、統合失調症または統合失調感情障害である。
【０３２６】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、睡眠状態である。「睡眠状態」には、不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸、レストレスレッグス症候群（ＲＬＳ）、睡眠相後退症候群（ＤＳＰＳ）、周期性四肢運動障害（ＰＬＭＤ）、低呼吸症候群、急速眼球運動行動障害（ＲＢＤ）、交代勤務睡眠状態（ＳＷＳＤ）、ならびに悪夢、夜驚症、寝言、叩頭、いびき、及び顎の食いしばり及び／または歯ぎしり（ブラキシズム）などの睡眠問題（例えば、睡眠時随伴症）が含まれるが、これらに限定されない。
【０３２７】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、運動障害、例えば、大脳基底核障害、例えば、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、晩発性ジスキネジー、及びジストニーなどである。
【０３２８】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、アルツハイマー病である。
【０３２９】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である。
【０３３０】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、悪心及び／または嘔吐である。
【０３３１】
ある特定の実施形態において、ＣＮＳ障害は、薬物依存（例えば、例えば、アヘン、ニコチン、コカイン、精神刺激薬、またはアルコールへの依存）である。
【０３３２】
「神経系疾患」（例えば、「神経変性疾患」を含む）という用語は、中枢神経系（脳、脳幹、及び小脳）、末梢神経系（脳神経を含む）、及び自律神経系（中央神経系及び末梢神経系の両方に位置する部分）に関わる疾患を含む、神経系のあらゆる疾患を指す。神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、タウオパチー（前頭側頭型認知症を含む）、及びハンチントン病を含むがこれらに限定されない、神経細胞の喪失を特徴とする神経系疾患の一種を指す。神経系疾患の例としては、頭痛、意識障害及び昏睡、認知症、痙攣、睡眠障害、外傷、感染症、新生物、神経眼科、運動障害、脱髄疾患、脊髄障害、ならびに末梢神経、筋肉、及び神経筋接合部の障害が挙げられるが、これらに限定されない。物質乱用または物質使用障害（ＳＵＤ）ならびに双極性障害、統合失調症、及び統合失調感情障害を含むがこれらに限定されない精神病もまた神経系疾患の定義に含まれる。神経系疾患の更なる例としては、後天性てんかん様失語症；急性散在性脳脊髄炎；副腎脳白質ジストロフィー症；脳梁欠損症；失認症；アイカルディ症候群；アレキサンダー病；アルパース病；交代性片麻痺；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症；無脳症；アンジェルマン症候群；血管腫症；無酸素症；失語症；失行症；クモ膜嚢胞；クモ膜炎；アーノルド・キアリ奇形；動静脈奇形；アスペルガー症候群；毛細血管拡張性運動失調症；注意欠陥多動障害；自閉症；自律神経失調；背部痛；バッテン病；ベーチェット病；ベル麻痺；良性本態性眼瞼痙攣；良性局所性；筋萎縮症；良性頭蓋内圧亢進症；ビンスワンガー病；眼瞼痙攣；ブロッホ・サルツバーガー症候群；腕神経叢損傷；脳膿瘍；脳損傷；脳腫瘍（多形膠芽腫を含む）；脊髄腫瘍；ブラウン・セカール－症候群；カナヴァン病；手根管症候群（ＣＴＳ）；カウザルギー；中枢性疼痛症候群；橋中心髄鞘崩壊症；頭部障害；脳動脈瘤；脳動脈硬化症；脳萎縮症；脳性巨人症；脳性麻痺；シャルコー・マリー・トゥース病；化学療法誘発性神経障害及び神経因性疼痛；キアリ奇形；舞踏

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

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

【０３３３】

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

【０３３４】

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

【０３３５】

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

【０３３６】

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

【０３３７】

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

【０３３８】

医薬組成物

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

【０３３９】

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

【０３４０】

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

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

【０３４１】

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

【０３４２】

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

【０３４３】

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

【０３４４】

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

【０３４５】

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

【０３４６】

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

【０３４７】

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

【０３４８】

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

【０３４９】

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

【０３５０】

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

【０３５１】

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

【０３５２】

薬学的賦形剤または薬学的担体（これらの用語は本明細書中で区別なく使用される）として機能し得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖

；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテートなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びカカオ油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール；寒天；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；及びリン酸緩衝液；脱脂粉乳；ならびに医薬製剤に使用される毒性のない他の適合物質、例えば、ビタミンＣ、エストロゲン及びエキナセアである。ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤及び滑沢剤、ならびに着色剤、矯味剤、滑沢剤、賦形剤、錠剤化剤、安定剤、抗酸化剤、及び保存剤も存在し得る。例えば、クレマフォア及びベーターシクロデキストリンを含む可溶化剤も本明細書の医薬組成物に使用することができる。

【０３５３】

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

【０３５４】

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

【０３５５】

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

【０３５６】

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

【０３５７】

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

【０３５８】

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

【０３５９】

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

（ＤＭＳＯ）などのある特定の有機溶媒も利用することができる。

【０３６０】

医薬組成物は、所望により、活性化合物（複数可）を含有する１つ以上の単位剤形を含有することができるパックまたはディスペンサー装置で提供することができる。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチック箔を含み得る。パックまたはディスペンサー装置には、投与に関する説明書を添付することができる。

【０３６１】

本開示の活性化合物（複数可）、もしくはプロドラッグ（複数可）、またはその組成物は、一般に、意図された結果を達成するのに有効な量、例えば、治療される特定の疾患の治療または予防に有効な量で使用される。化合物（複数可）及びオリゴヌクレオチド（複数可）は、治療上の利益を達成するために治療的に、または予防上の利益を達成するために予防的に、投与することができる。治療上の利益とは、治療される基礎障害の根絶もしくは改善及び／または基礎障害に関連する症状のうちの１つ以上の根絶もしくは改善であって、患者が基礎障害に依然として苦しめられている場合でも、患者が感情または状態における改善を報告することを意味する。治療上の利益はまた、改善が現実化するかどうかにかかわらず、疾患の進行を停止または緩徐化することを含む。

【０３６２】

予防的投与の場合、化合物は、前述の疾患のいずれかを発症するリスクのある患者に投与することができる。疾患を発症するリスクのある患者とは、適切な医療専門家または団体によって定義された指定リスク患者群に患者を位置づける特徴を有する患者であり得る。また、リスク患者は、基礎疾患の発症が生じ得る環境に通常または日常的にいる患者である場合もある。言い換えれば、リスク患者とは、疾患もしくは疾病の原因となる条件に通常もしくは日常的に曝されている者または限定的な時間であるが急性曝露した可能性がある者である。あるいは、予防的投与は、基礎障害の診断を受けた患者における症状の発生を回避するために行うこともできる。

【０３６３】

投与される化合物の量は、例えば、治療される特定の適応症、投与様式、所望の利益が予防的であるか治療的であるか、治療される適応症の重症度、患者の年齢及び体重、特定の活性化合物のバイオアベイラビリティなどを含む、様々な因子に依存する。有効な投与量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。

【０３６４】

有効な投与量は、まず、ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイから推定することができる。例えば、動物に使用するための初期投与量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ真菌ＭＩＣまたはＭＦＣなどのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイ、及び他のｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで測定した場合、特定の化合物のIC_{50}以上である活性化合物の循環血中濃度または血清中濃度を達成するように製剤化することができる。特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮した、そのような循環血中濃度または血清中濃度を達成するための投与量の算出は、十分に当業者の能力の範囲内である。ガイダンスについては、“Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，”Ｉｎ：Ｇｏｏｄｍａｎ　ａｎｄ　Ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｃｈａｐｔｅｒ　１，ｐｐ．１－１１２，１３ｔｈ　ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ及びその引用文献を参照されたく、参照により本明細書に援用される。

【０３６５】

初期投与量はまた、動物モデルなどのｉｎ　ｖｉｖｏデータから推定することができる。上記の様々な疾患を治療または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当該技術分野においてよく知られている。

【０３６６】

投与量は、典型的に、約０．０００１ｍｇまたは０．００１ｍｇまたは０．０１ｍｇ／ｋｇ／日～約１００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であり得るが、他の因子のなかでも、化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与様式、及び上記の様々な因子に応じて、増減し

得る。投与量及び投与間隔は、治療効果または予防効果を維持するのに十分な化合物（複数可）の血漿レベルを提供するために個々に調整することができる。局所投与または選択的取り込み、例えば、局部局所投与の場合、活性化合物（複数可）の有効な局所濃度は、血漿中濃度と関連しないことがある。当業者であれば、過度な実験をすることなく、有効な局所投与量を最適化することができるだろう。

【０３６７】

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

【０３６８】

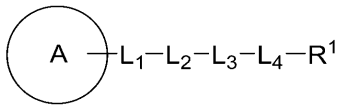
追加の実施形態

ある特定の実施形態には、以下の実施形態Ｐ１～実施形態Ｐ７７が含まれる。

【０３６９】

実施形態Ｐ１．式（Ｉ）の構造を含む化合物、またはその塩：

【化１１５】



式（Ｉ）

（式中、

【化１１６】



は、トロポミオシン受容体Ｂ（ＴｒｋＢ）リガンドであり、

L_1、L_2、L_3、及びL_4は、独立して、リンカーまたは不在であり、

R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【０３７０】

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

【０３７１】

実施形態Ｐ３．前記ＴｒｋＢリガンドが、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、７，８，４’－トリヒドロキシフラボン、ジオスメチン（５，７，３’－トリヒドロキシ－４’－メトキシフラボン）、７－ヒドロキシ－４’－メトキシフラボン、８－ヒドロキシ－７－メトキシフラボン、ユートロポフラビン（４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン）、ノルウォゴニン（５，７，８－トリヒドロキシフラボン）、Ｒ７、Ｒ１３、トロポフラビン（７，８－ジヒドロキシフラボン）、クェルセチン（３，３’，４’，５，７－ペンタヒドロキシフラボン）、アピゲニン（４’，５，７－トリヒドロキシフラボン）、イソクマリン、ゴッシペチン（３，５，７，８，３’，４’－ヘキサヒドロキシフラボン）、２－メチル－８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、４－オキソ－２－フェニル－

４Ｈ－クロメン－７，８－ジイルジアセテート、ＡＮＡ－１２、抗ＴｒｋＢ抗体、ならびにそのプロドラッグ及び誘導体からなる群から選択される、実施形態Ｐ１もしくはＰ２に記載の化合物、またはその塩。

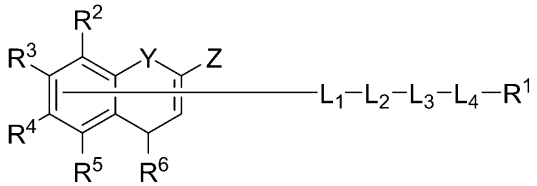
【０３７２】

実施形態Ｐ４．前記ＴｒｋＢリガンドが、フラボン、トロポフラビン、またはそのプロドラッグもしくは誘導体である、実施形態Ｐ１～Ｐ３のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０３７３】

実施形態Ｐ５．前記化合物が、式（ＩＩ）の構造、またはその塩を含む、実施形態Ｐ１～Ｐ４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩：

【化１１７】



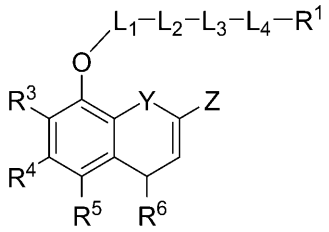
式（ＩＩ）

（式中、
R^2は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、または－ＳＨであり、
R^3は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、または－ＳＨであり、
R^4は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、または－ＳＨであり、
R^5は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、または－ＳＨであり、
R^6は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｙは、CH_2、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。

【０３７４】

実施形態Ｐ６．前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）の構造：

【化１１８】



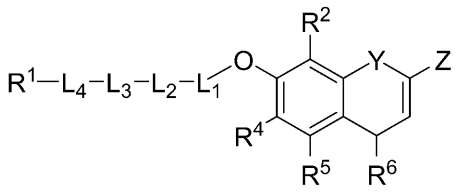
式（ＩＩ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ５に記載の化合物、またはその塩。

【０３７５】

実施形態Ｐ７．前記化合物が、式（ＩＩ－ｂ）の構造：

【化１１９】



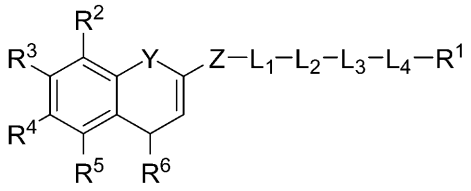
式（ＩＩ－ｂ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ５に記載の化合物、またはその塩。

【０３７６】

実施形態Ｐ８．前記化合物が、式（ＩＩ－ｃ）の構造：

【化１２０】



式（ＩＩ－ｃ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ５に記載の化合物、またはその塩。

【０３７７】

実施形態Ｐ９．Ｒ^{2}が、－ＯＨである、実施形態Ｐ５～Ｐ８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０３７８】

実施形態Ｐ１０．Ｒ^{3}が、－ＯＨである、実施形態Ｐ５～Ｐ９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

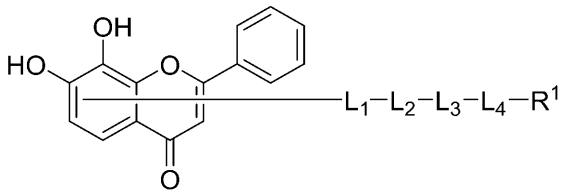
【０３７９】

実施形態Ｐ１１．Ｒ^{4}が、水素である、実施形態Ｐ５～Ｐ１０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０３８０】

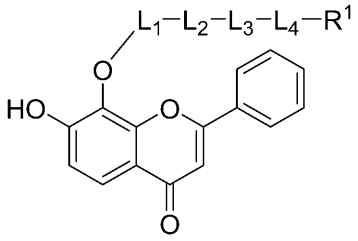
実施形態Ｐ１２．Ｒ^{5}が、水素である、実施形態Ｐ５～Ｐ１１のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０３８１】
実施形態Ｐ１３．Ｒ^{6}が、＝Ｏである、実施形態Ｐ５～Ｐ１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０３８２】
実施形態Ｐ１４．Ｙが、Ｏである、実施形態Ｐ５～Ｐ１３のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０３８３】
実施形態Ｐ１５．Ｚが、任意選択により置換されたアリールである、実施形態Ｐ５～Ｐ１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０３８４】
実施形態Ｐ１６．Ｚが、任意選択により置換されたフェニルである、実施形態Ｐ５～Ｐ１５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０３８５】
実施形態Ｐ１７．Ｚが、非置換フェニルである、実施形態Ｐ５～Ｐ１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０３８６】
実施形態Ｐ１８．Ｚが、フェニルが、１つ以上の－ＯＨ及び／または－Ｏ－アルキルで置換される、実施形態Ｐ５～Ｐ１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０３８７】
実施形態Ｐ１９．前記化合物が、式（ＩＩＩ）の構造：
【化１２１】



式（ＩＩＩ）

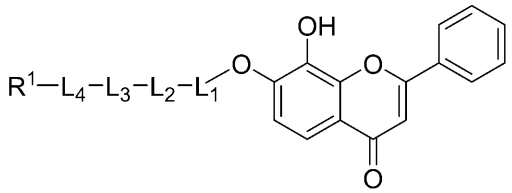
またはその塩を含む、実施形態Ｐ５に記載の化合物、またはその塩。
【０３８８】
実施形態Ｐ２０．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の構造：
【化１２２】



式（ＩＩＩ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ１９に記載の化合物、またはその塩。
【０３８９】
実施形態Ｐ２１．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）の構造：

【化１２３】



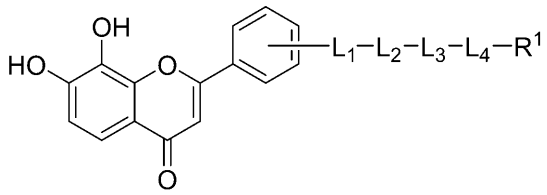
式（ＩＩＩ－ｂ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ１９に記載の化合物、またはその塩。

【０３９０】

実施形態Ｐ２２．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）の構造：

【化１２４】



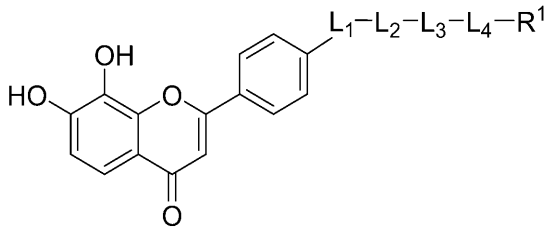
式（ＩＩＩ－ｃ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ１９に記載の化合物、またはその塩。

【０３９１】

実施形態Ｐ２３．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ－１）の構造：

【化１２５】



式（ＩＩＩ－ｃ－１）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ２２に記載の化合物、またはその塩。

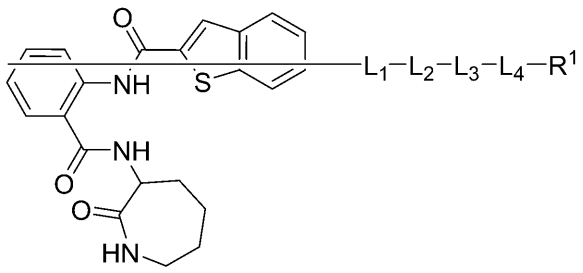
【０３９２】

実施形態Ｐ２４．前記ＴｒｋＢリガンドが、ＡＮＡ－１２、またはそのプロドラッグもしくは誘導体である、実施形態Ｐ１～Ｐ３のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０３９３】

実施形態Ｐ２５．前記化合物が、式（ＩＶ）の構造：

【化１２６】



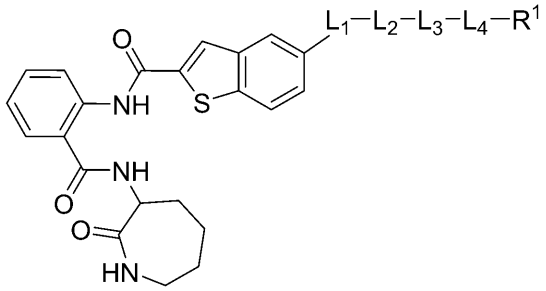
式（ＩＶ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ１～Ｐ３もしくは Ｐ２４のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０３９４】

実施形態Ｐ２６．前記化合物が、式（ＩＶ－ａ）の構造：

【化１２７】



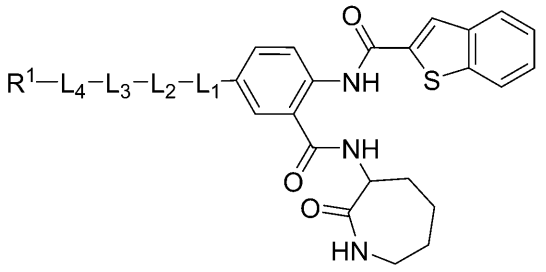
式（ＩＶ－ａ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ２５に記載の化合物、またはその塩。

【０３９５】

実施形態Ｐ２７．前記化合物が、式（ＩＶ－ｂ）の構造：

【化１２８】



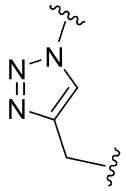
式（ＩＶ－ｂ）

またはその塩を含む、実施形態Ｐ２５に記載の化合物、またはその塩。

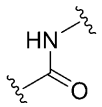
【０３９６】

実施形態Ｐ２８．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$のそれぞれが、独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ１～Ｐ２７のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

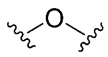
【０３９７】
実施形態Ｐ２９．Ｌ$_1$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩。
【０３９８】
実施形態Ｐ３０．Ｌ$_1$が、任意選択により置換された不飽和ヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ２９に記載の化合物、またはその塩。
【０３９９】
実施形態Ｐ３１．Ｌ$_1$が、構造
【化１２９】



を含む、実施形態Ｐ２９もしくはＰ３０に記載の化合物、またはその塩。
【０４００】
実施形態Ｐ３２．Ｌ$_1$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩。
【０４０１】
実施形態Ｐ３３．任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の炭素原子がＯ、Ｎ、またはＳで置き換えられている、任意選択により置換されたＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル鎖である、実施形態Ｐ３２に記載の化合物、またはその塩。
【０４０２】
実施形態Ｐ３４．Ｌ$_1$が、構造
【化１３０】

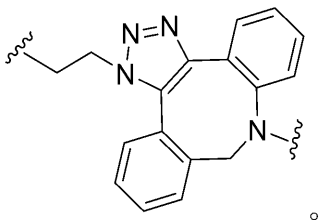


を含む、実施形態３２もしくはＰ３３に記載の化合物、またはその塩。
【０４０３】
実施形態Ｐ３５．Ｌ$_1$が、構造
【化１３１】

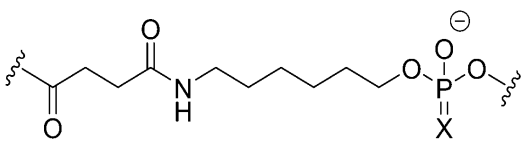


を含む、実施形態３２またはＰ３３に記載の化合物、またはその塩。
【０４０４】
実施形態Ｐ３６．Ｌ$_2$が、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態Ｐ２８～Ｐ３５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４０５】
実施形態Ｐ３７．前記ＰＥＧリンカーが、５ＰＥＧ単位の長さである、実施形態Ｐ３６に記載の化合物、またはその塩。
【０４０６】
実施形態Ｐ３８．前記ＰＥＧリンカーが、４ＰＥＧ単位の長さである、実施形態Ｐ３６に記載の化合物、またはその塩。

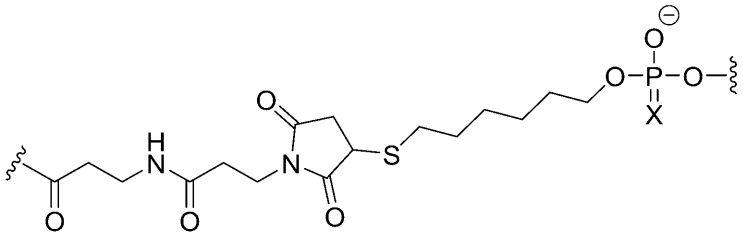
【０４０７】
実施形態Ｐ３９．前記ＰＥＧリンカーが、３ＰＥＧ単位の長さである、実施形態Ｐ３６に記載の化合物、またはその塩。
【０４０８】
実施形態Ｐ４０．$Ｌ_2$が、任意選択により置換されたアルキルリンカーである、実施形態Ｐ２８～Ｐ３５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４０９】
実施形態Ｐ４１．$Ｌ_2$が、任意選択により置換された$Ｃ_{1-20}$アルキルリンカーである、実施形態Ｐ４０に記載の化合物、またはその塩。
【０４１０】
実施形態Ｐ４２．$Ｌ_2$が、任意選択により置換された$Ｃ_8$アルキルリンカーである、実施形態Ｐ４０またはＰ４１に記載の化合物、またはその塩。
【０４１１】
実施形態Ｐ４３．$Ｌ_3$が、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ２８～Ｐ４２のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４１２】
実施形態Ｐ４４．$Ｌ_3$が、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカーである、実施形態Ｐ４３に記載の化合物、またはその塩。
【０４１３】
実施形態Ｐ４５．$Ｌ_3$が、以下の構造を含む、実施形態Ｐ４４に記載の化合物、またはその塩：
【化１３２】



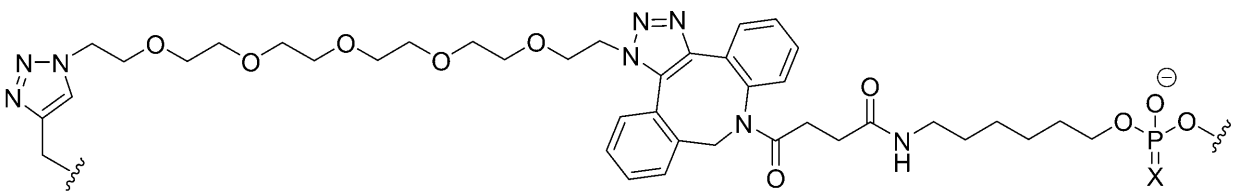
。
【０４１４】
実施形態Ｐ４６．$Ｌ_4$が、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーである、実施形態Ｐ２８～Ｐ４５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。
【０４１５】
実施形態Ｐ４７．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態Ｐ４６に記載の化合物、またはその塩。
【０４１６】
実施形態Ｐ４８．前記ヘテロアルキルリンカーが、互いに結合した２つの置換基を含み、任意選択により置換されたカルボシクリル環を形成する、実施形態Ｐ４６もしくはＰ４７に記載の化合物、またはその塩。
【０４１７】
実施形態Ｐ４９．$Ｌ_4$が、以下の構造を含む、実施形態Ｐ４６もしくはＰ４７に記載の化合物またはその塩：
【化１３３】



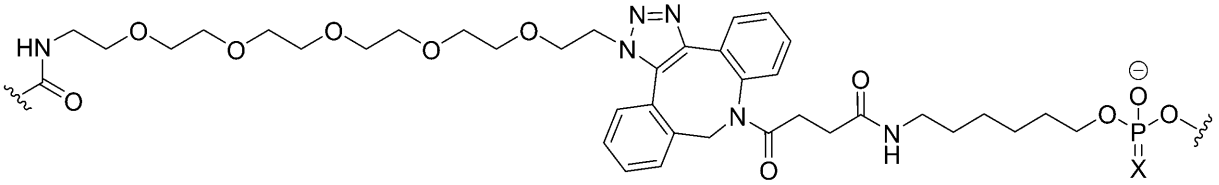
（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）。
【０４１８】
実施形態Ｐ５０．Ｌ４が、以下の構造を含む、実施形態Ｐ４６～Ｐ４８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩：
【化１３４】



（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）。
【０４１９】
実施形態Ｐ５１．Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４が、ともに以下の構造
【化１３５】

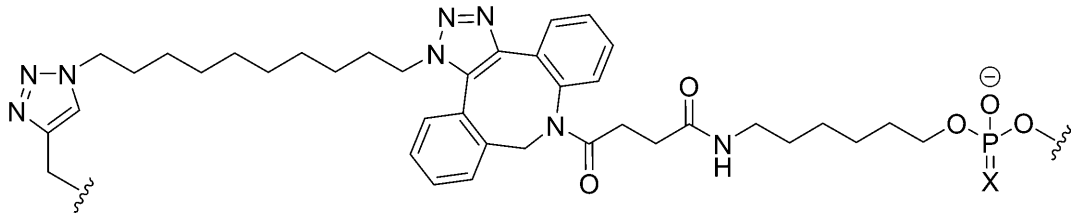


を含む、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩：
（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）。
【０４２０】
実施形態Ｐ５２．Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４が、ともに以下の構造
【化１３６】



を含む、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩
（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）。
【０４２１】
実施形態Ｐ５３．Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４が、ともに以下の構造を含む、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩：

【化１３７】

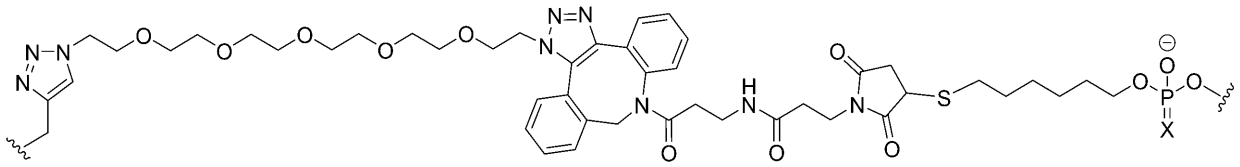


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）。

【０４２２】

実施形態Ｐ５４．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$が、ともに以下の構造

【化１３８】



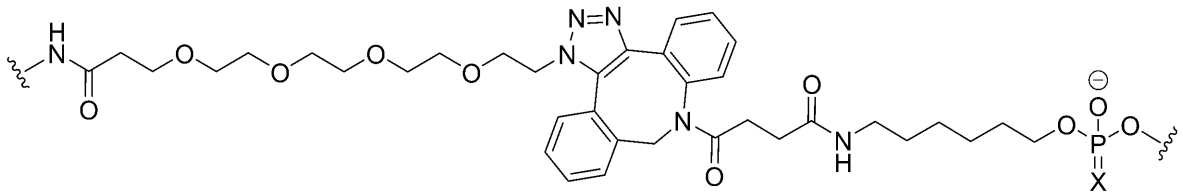
を含む、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩：

（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）。

【０４２３】

実施形態Ｐ５５．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$が、ともに以下の構造：

【化１３９】

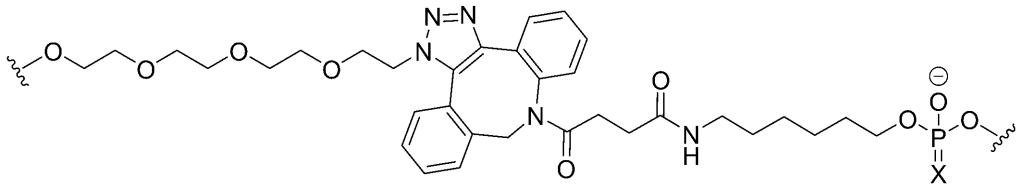


（式中、Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩。

【０４２４】

実施形態Ｐ５６．Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$、及びＬ$_4$が、ともに以下の構造を含む、実施形態Ｐ２８に記載の化合物、またはその塩：

【化１４０】

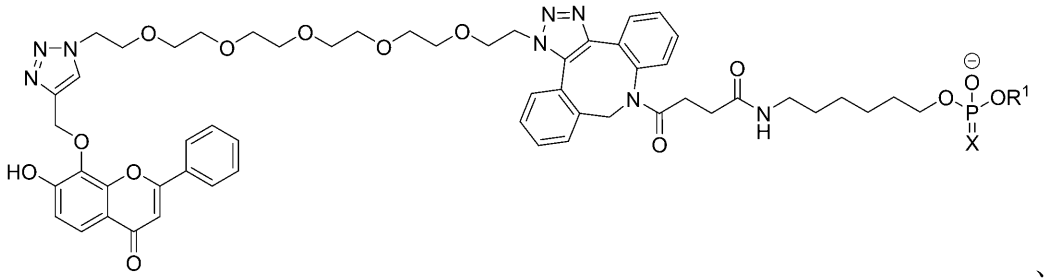


（式中、
Ｘは、ＯまたはＳである）。

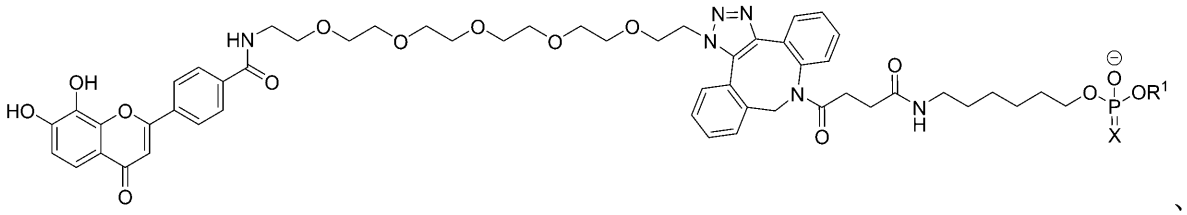
【０４２５】

実施形態Ｐ５７．前記化合物が、構造：

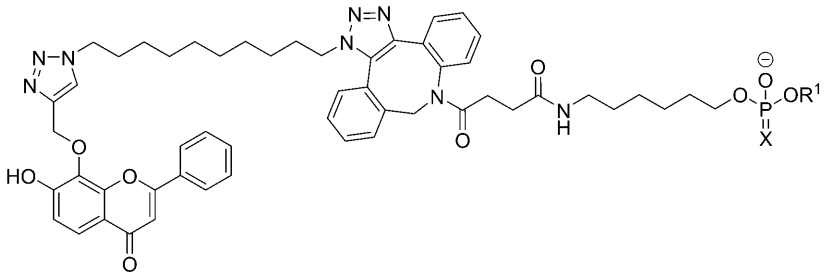
【化１４１】



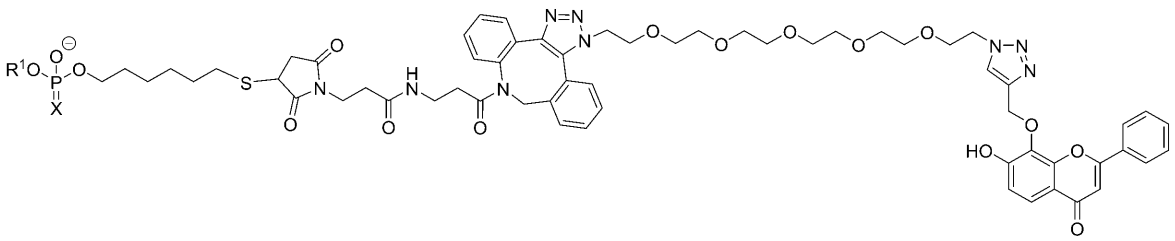
、



、



、

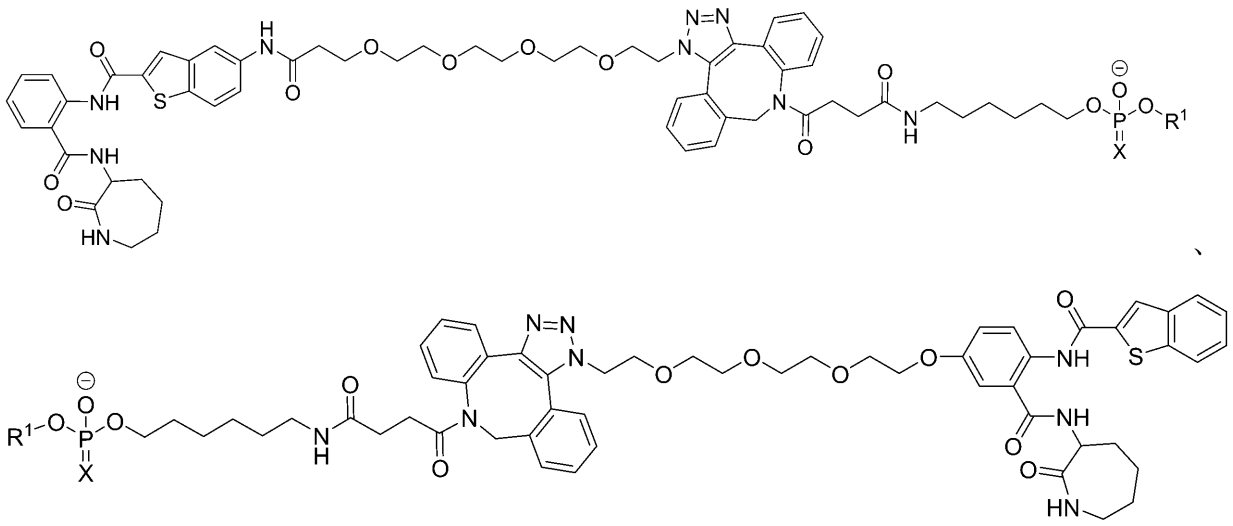


またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ１～Ｐ５６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４２６】

実施形態Ｐ５８．前記化合物が、構造：

【化１４２】



またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態Ｐ１～Ｐ５６のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４２７】

実施形態Ｐ５９．Ｘが、Ｏである、実施形態Ｐ４９～Ｐ５８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４２８】

実施形態Ｐ６０．Ｘが、Ｓである、実施形態Ｐ４９～Ｐ５８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４２９】

実施形態Ｐ６１．Ｒ^{1}が、オリゴヌクレオチドを含む、実施形態Ｐ１～Ｐ６０のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３０】

実施形態Ｐ６２．前記オリゴヌクレオチドが、その５’末端で結合される、実施形態Ｐ６１に記載の化合物、またはその塩。

【０４３１】

実施形態Ｐ６３．前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端で結合される、実施形態Ｐ６１に記載の化合物、またはその塩。

【０４３２】

実施形態Ｐ６４．前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、実施形態Ｐ６１に記載の化合物、またはその塩。

【０４３３】

実施形態Ｐ６５．前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、実施形態Ｐ６４に記載の化合物、またはその塩。

【０４３４】

実施形態Ｐ６６．Ｒ^{1}が、１つ以上の追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、実施形態Ｐ１～Ｐ６５のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３５】

実施形態Ｐ６７．前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる、実施形態Ｐ６６に記載の化合物、またはその塩。

【０４３６】

実施形態Ｐ６８．前記追加のＴｒｋＢリガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端

、前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、実施形態Ｐ６６またはＰ６７に記載の化合物、またはその塩。

【０４３７】

実施形態Ｐ６９．前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、実施形態Ｐ６１～Ｐ６８のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩。

【０４３８】

実施形態Ｐ７０．実施形態Ｐ１～Ｐ６９のいずれか１つに記載の化合物、またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【０４３９】

実施形態Ｐ７１．治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、実施形態Ｐ１～Ｐ６９のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその塩、または実施形態Ｐ７０に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０４４０】

実施形態Ｐ７２．前記治療用オリゴヌクレオチドが、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される、実施形態Ｐ７１に記載の方法。

【０４４１】

実施形態Ｐ７３．対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、実施形態Ｐ１～Ｐ６９のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその塩、または実施形態Ｐ７０に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０４４２】

実施形態Ｐ７４．前記疾患、障害、またはその症状が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である、実施形態Ｐ７３に記載の方法。

【０４４３】

実施形態Ｐ７５．前記疾患、障害、またはその症状が、アルツハイマー病、またはその症状である、実施形態Ｐ７３またはＰ７４に記載の方法。

【０４４４】

実施形態Ｐ７６．前記化合物、またはその塩が、前記対象に髄腔内投与される、実施形態Ｐ７１～Ｐ７５のいずれか１つに記載の方法。

【０４４５】

実施形態Ｐ７７．実施形態Ｐ１～Ｐ６９のいずか１つに記載の化合物、またはその塩を作製するための方法であって、実施例１を含む、本明細書に記載される１つ以上の化合物及び化学変換を含む、前記方法。

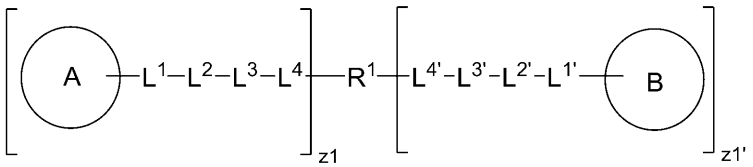
【０４４６】

追加の実施形態には、以下の実施形態１～実施形態１３５が含まれる。

【０４４７】

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

【化１４３】



式（Ｖ）

（式中、

【化１４４】



各 及び

は、独立して、トロポミオシン受容体Ｂ（ＴｒｋＢ）リガンドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
ｚ１は、１、２、または３であり、
ｚ１’は、０、１、２、または３である）。

【０４４８】

実施形態２．
ｚ１が、１であり、
ｚ１’が、０または１である、実施形態１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

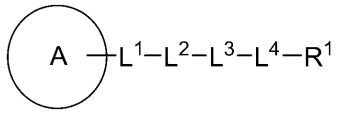
【０４４９】

実施形態３．ｚ１が、１であり、ｚ１’が、０である、実施形態２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０４５０】

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

【化１４５】

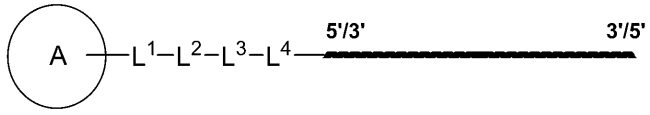


式（Ｉ）。

【０４５１】

実施形態５．式（Ｉ’）の構造を含む、実施形態４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１４６】



式（Ｉ’）

（式中、

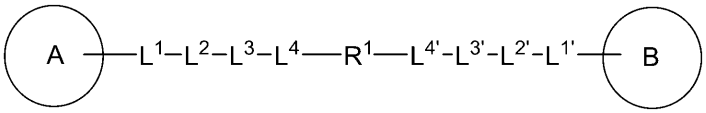
【化１４７】

は、オリゴヌクレオチドである）。

【０４５２】

実施形態６．ｚ１及びｚ１’が、それぞれ独立して、１である、実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０４５３】
実施形態７．前記化合物が、式（ＶＩ’）の構造を含む、実施形態６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化１４８】



式（ＶＩ）。

【０４５４】
実施形態８．前記化合物が、式（ＶＩ’）の構造を含む、実施形態７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化１４９】



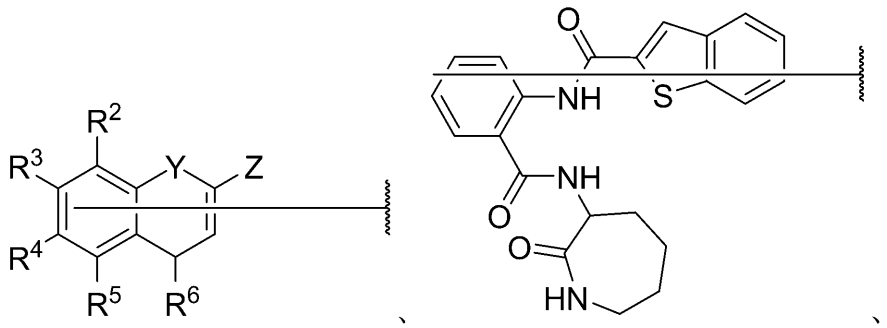
式（ＶＩ’）

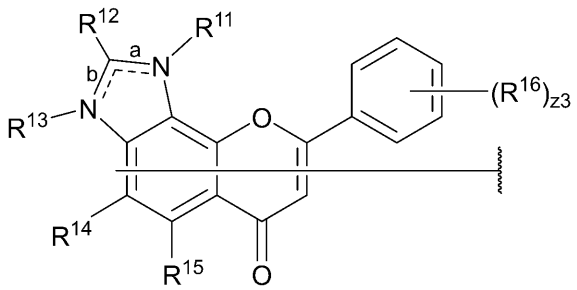
（式中、
【化１５０】

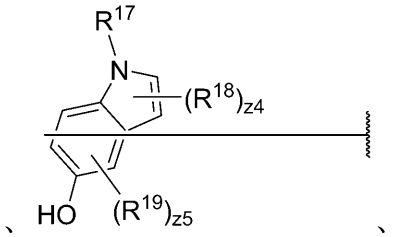
は、オリゴヌクレオチドである）。
【０４５５】
実施形態９．前記ＴｒｋＢリガンドが、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを含む、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４５６】
実施形態１０．前記ＴｒｋＢリガンドが、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルを含む、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４５７】
実施形態１１．前記ＴｒｋＢリガンドが、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式ヘテロアリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式シクロアルキルを含む、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４５８】
実施形態１２．前記置換もしくは非置換の多環式アリール、前記置換もしくは非置換の多環式ヘテロアリール、前記置換もしくは非置換の多環式ヘテロシクロアルキルまたは前記置換もしくは非置換の単環式もしくは多環式シクロアルキルが、縮合環系である、実施形態１１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

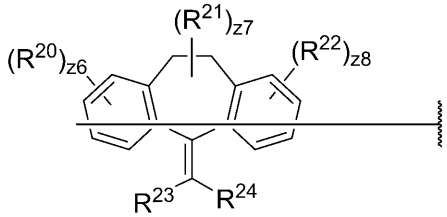
【０４５９】
実施形態１３．前記縮合環系が、２～４個の縮合環を含む、実施形態１２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４６０】
実施形態１４．前記縮合環系が、任意選択により置換されたペンダントシクロアルキル、任意選択により置換されたペンダントヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたペンダントアリール、または任意選択により置換されたペンダントヘテロアリールを更に含む、実施形態１３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４６１】
実施形態１５．各ＴｒｋＢリガンドが、独立して、以下である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

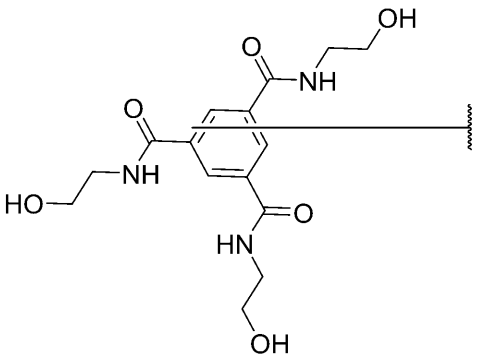
【化１５１】

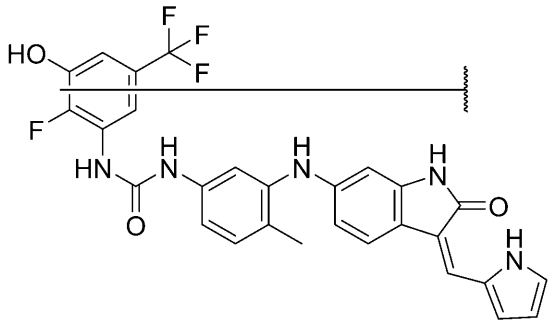

、


、


、


、


、または



（式中、
R^2は、水素、－OR^7、－SR^8、または－NR^9R^{10}であり、
R^3は、水素、－OR^{31}、－SR^{32}、または－$NR^{33}R^{34}$であり、
R^4は、水素、－OR^{35}、－SR^{36}、または－$NR^{37}R^{38}$であり、
R^5は、水素、－OR^{39}、－SR^{40}、または－$NR^{41}R^{42}$であり、
R^6は、水素、－OH、任意選択により置換された－O－アルキル、任意選択により置換された－OAc、－NH_2、任意選択により置換された－NHAc、－SH、または＝Oであり、
R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、及びR^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換さ

れたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Yは、CH_2、NH、S、またはOであり、
Zは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{11}及びR^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
R^{12}、R^{14}、及びR^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{16}は、水素、ハロゲン、－CN、$-N_3$、$-SO_{n16}R^{1A}$、$-SO_{v16}NR^{16B}R^{16C}$、$-NHNR^{16B}R^{16C}$、$-ONR^{16B}R^{16C}$、$-NHC(O)NHNR^{16B}R^{16C}$、$-NHC(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-N(O)_{m16}$、$-NR^{16B}R^{16C}$、$-C(O)R^{16D}$、$-C(O)OR^{16D}$、$-C(O)NR^{16B}R^{16C}$、$-OR^{16A}$、$-NR^{16B}SO_2R^{16A}$、$-NR^{16B}C(O)R^{16D}$；$-NR^{16B}C(O)OR^{16D}$、$-NR^{16B}OR^{16D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化１５２】

－a－及び－b－

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化１５３】

－a－

が単結合である場合、
【化１５４】

－b－

は、二重結合であり、R^{13}は、不在であり、更に、
【化１５５】

－b－

が単結合である場合、
【化１５６】

－a－

は、二重結合であり、R^{11}は、不在であり、

R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、

R^{17}、R^{18}、及びR^{19}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{20}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n20}R^{1A}$、－$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、－$NHNR^{20B}R^{20C}$、－$ONR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、－$N(O)_{m20}$、－$NR^{20B}R^{20C}$、－$C(O)R^{20D}$、－$C(O)OR^{20D}$、－$C(O)NR^{20B}R^{20C}$、－OR^{20A}、－$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、－$NR^{20B}C(O)R^{20D}$；－$NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、－$NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{21}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$N(O)_{m21}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$；－$NR^{21B}C(O)OR^{21D}$、－$NR^{21B}OR^{21D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{22}及びR^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{24}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n24}R^{1A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－$NHNR^{24B}R^{24C}$、－$ONR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NHNR^{24B}R^{24C}$、－$NHC(O)NR^{24B}R^{24C}$、－$N(O)_{m24}$、－$NR^{24B}R^{24C}$、－$C(O)R^{24D}$、－$C(O)OR^{24D}$、－$C(O)NR^{24B}R^{24C}$、－OR^{24A}、－$NR^{24B}SO_2R^{24A}$、－$NR^{24B}C(O)R^{24D}$；－$NR^{24B}C(O)OR^{24D}$、－$NR^{24B}OR^{24D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、R^{21D}、R^{24A}、R^{24B}、R^{24C}、及びR^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{20B}、R^{20C}、R^{21B}、R^{21C}、R^{24B}、R^{24C}、R^{24B}、及びR^{24C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしく

は非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１６、ｎ２０、ｎ２１、ｎ２３、ｎ２４、ｚ６、及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１６、ｖ２０、ｖ２１、ｍ１６、ｍ２０、ｍ２１、及びｍ２４は、それぞれ独立して、１または２であり、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｚ４及びｚ７は、それぞれ独立して、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３であり、
ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４である）。

【０４６２】

実施形態１６．各ＴｒｋＢリガンドが、独立して、フラボン、トロポフラビン、またはその誘導体である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

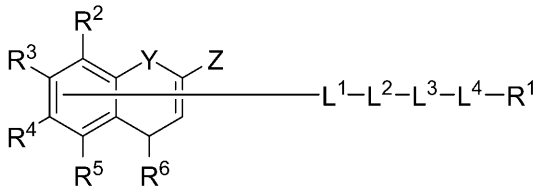
【０４６３】

実施形態１７．各ＴｒｋＢリガンドが、独立して、３，７－ジヒドロキシフラボン、３，７，８，２’－テトラヒドロキシフラボン、７，３’－ジヒドロキシフラボン、７，８，２’－トリヒドロキシフラボン、７，８，３’－トリヒドロキシフラボン、７，８，４’－トリヒドロキシフラボン、ジオスメチン（５，７，３’－トリヒドロキシ－４’－メトキシフラボン）、７－ヒドロキシ－４’－メトキシフラボン、８－ヒドロキシ－７－メトキシフラボン、ユートロポフラビン（４’－ジメチルアミノ－７，８－ジヒドロキシフラボン）、ノルウォゴニン（５，７，８－トリヒドロキシフラボン）、Ｒ７、Ｒ１３、トロポフラビン（７，８－ジヒドロキシフラボン）、クェルセチン（３，３’，４’，５，７－ペンタヒドロキシフラボン）、アピゲニン（４’，５，７－トリヒドロキシフラボン）、イソクマリン、ゴッシペチン（３，５，７，８，３’，４’－ヘキサヒドロキシフラボン）、２－メチル－８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、８－フェニルクロメノ［７，８－ｄ］イミダゾール－６（３Ｈ）－オン、４－オキソ－２－フェニル－４Ｈ－クロメン－７，８－ジイルジアセテート、ＡＮＡ－１２、抗ＴｒｋＢ抗体、またはその誘導体である、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０４６４】

実施形態１８．式（ＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１５７】



式（ＩＩ）

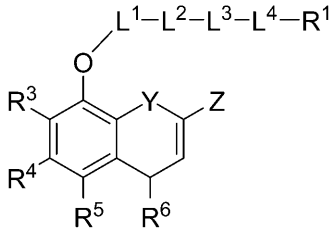
（式中、
Ｒ２は、水素、－ＯＲ７、－ＳＲ８、または－ＮＲ９Ｒ１０であり、
Ｒ３は、水素、－ＯＲ３１、－ＳＲ３２、または－ＮＲ３３Ｒ３４であり、
Ｒ４は、水素、－ＯＲ３５、－ＳＲ３６、または－ＮＲ３７Ｒ３８であり、
Ｒ５は、水素、－ＯＲ３９、－ＳＲ４０、または－ＮＲ４１Ｒ４２であり、
Ｒ６は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ２、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４、Ｒ３５、Ｒ３６、Ｒ３７、Ｒ

３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、及びＲ４２は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。

【０４６５】

実施形態１９．前記化合物が、式（ＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１５８】

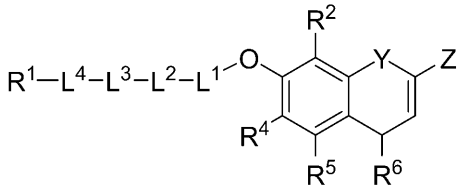


式（ＩＩ－ａ）。

【０４６６】

実施形態２０．前記化合物が、式（ＩＩ－ｂ）の構造を含む、実施形態１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１５９】

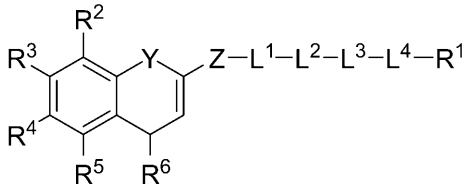


式（ＩＩ－ｂ）。

【０４６７】

実施形態２１．前記化合物が、式（ＩＩ－ｃ）の構造を含む、実施形態１８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１６０】

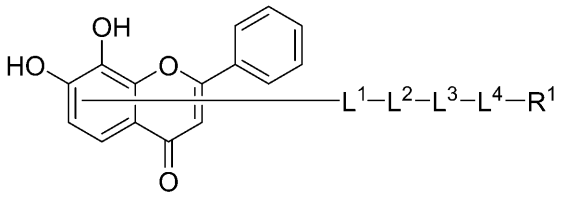


式（ＩＩ－ｃ）。

【０４６８】

実施形態２２．Ｒ^{2}が、－ＯＨである、実施形態１５～２１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

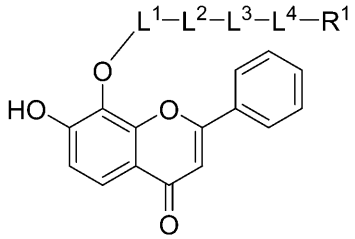
【０４６９】
実施形態２３．R^3が、－ＯＨである、実施形態１５～２２のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７０】
実施形態２４．R^4が、水素である、実施形態１５～２３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７１】
実施形態２５．R^5が、水素である、実施形態１５～２４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７２】
実施形態２６．R^6が、＝Ｏである、実施形態１５～２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７３】
実施形態２７．Ｙが、Ｏである、実施形態１５～２６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７４】
実施形態２８．Ｚが、任意選択により置換されたアリールである、実施形態１５～２７のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７５】
実施形態２９．Ｚが、任意選択により置換されたフェニルである、実施形態１５～２８のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７６】
実施形態３０．Ｚが、非置換フェニルである、実施形態１５～２９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７７】
実施形態３１．Ｚが、１つ以上の－ＯＨ及び／または－Ｏ－アルキルで置換されたフェニルである、実施形態１５～２９のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４７８】
実施形態３２．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩＩ）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化１６１】



式（ＩＩＩ）。

【０４７９】
実施形態３３．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１６２】

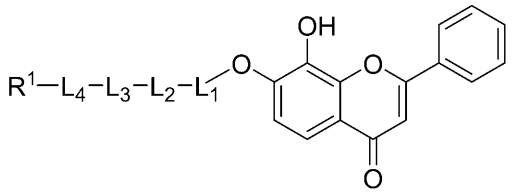


式（ＩＩＩ－ａ）。

【０４８０】

実施形態３４．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｂ）の構造を含む、実施形態３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１６３】

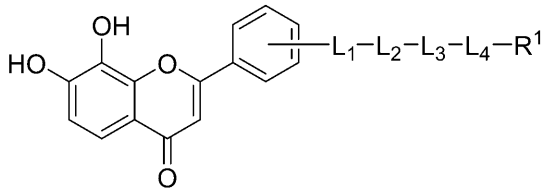


式（ＩＩＩ－ｂ）。

【０４８１】

実施形態３５．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ）の構造を含む、実施形態３２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１６４】

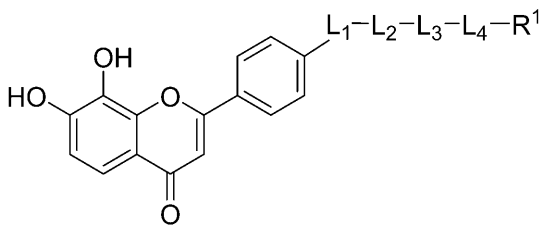


式（ＩＩＩ－ｃ）。

【０４８２】

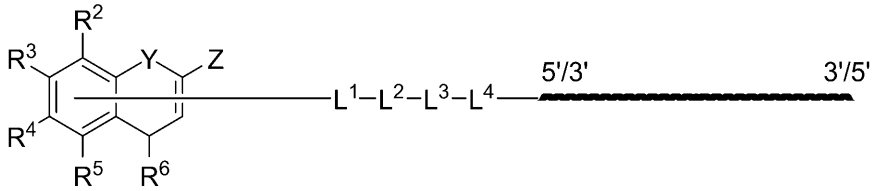
実施形態３６．前記化合物が、式（ＩＩＩ－ｃ－１）の構造を含む、実施形態３５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１６５】



式（ＩＩＩ－ｃ－１）。

【０４８３】
実施形態３７．前記ＴｒｋＢリガンドが、ＡＮＡ－１２、またはそのプロドラッグもしくは誘導体である、実施形態１～３６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０４８４】
実施形態３８．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化１６６】

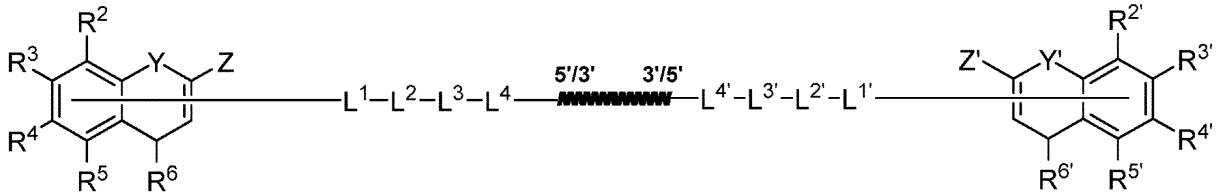


式（ＩＩ’）

（式中、
L^1、L^2、L^3、及びL^4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^2は、水素、－OR^7、－SR^8、または－NR^9R^{10}であり、
R^3は、水素、－OR^{31}、－SR^{32}、または－$NR^{33}R^{34}$であり、
R^4は、水素、－OR^{35}、－SR^{36}、または－$NR^{37}R^{38}$であり、
R^5は、水素、－OR^{39}、－SR^{40}、または－$NR^{41}R^{42}$であり、
R^6は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、及びR^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、CH_2、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化１６７】

は、オリゴヌクレオチドである）。
【０４８５】
実施形態３９．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１６８】



式（ＩＩ’’）

（式中、

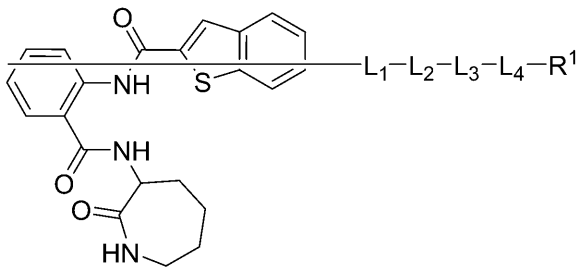
【化１６９】

は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４、Ｌ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ２は、水素、－ＯＲ７、－ＳＲ８、または－ＮＲ９Ｒ１０であり、
Ｒ２’は、水素、－ＯＲ７’、－ＳＲ８’、または－ＮＲ９’Ｒ１０’であり、
Ｒ３は、水素、－ＯＲ３１、－ＳＲ３２、または－ＮＲ３３Ｒ３４であり、
Ｒ３’は、水素、－ＯＲ３１’、－ＳＲ３２’、または－ＮＲ３３’Ｒ３４’であり、
Ｒ４は、水素、－ＯＲ３５、－ＳＲ３６、または－ＮＲ３７Ｒ３８であり、
Ｒ４’は、水素、－ＯＲ３５’、－ＳＲ３６’、または－ＮＲ３７’Ｒ３８’であり、
Ｒ５は、水素、－ＯＲ３９、－ＳＲ４０、または－ＮＲ４１Ｒ４２であり、
Ｒ５’は、水素、－ＯＲ３９’、－ＳＲ４０’、または－ＮＲ４１’Ｒ４２’であり、
Ｒ６は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ６’は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ７、Ｒ７’、Ｒ８、Ｒ８’、Ｒ９、Ｒ９’、Ｒ１０、Ｒ１０’、Ｒ３１、Ｒ３１’、Ｒ３２、Ｒ３２’、Ｒ３３、Ｒ３３’、Ｒ３４、Ｒ３４’、Ｒ３５、Ｒ３５’、Ｒ３６、Ｒ３６’、Ｒ３７、Ｒ３７’、Ｒ３８、Ｒ３８’、Ｒ３９、Ｒ３９’、Ｒ４０、Ｒ４０’、Ｒ４１、Ｒ４１’、Ｒ４２、及びＲ４２’は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙ及びＹ’は、それぞれ独立して、CH_2、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚ及びＺ’は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールである）。

【０４８６】

実施形態４０．式（ＩＶ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１７０】



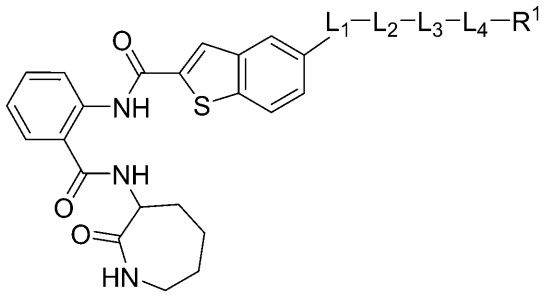
式（ＩＶ）

（式中、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【０４８７】

実施形態４１．前記化合物が、式（ＩＶ－ａ）の構造を含む、実施形態４０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１７１】

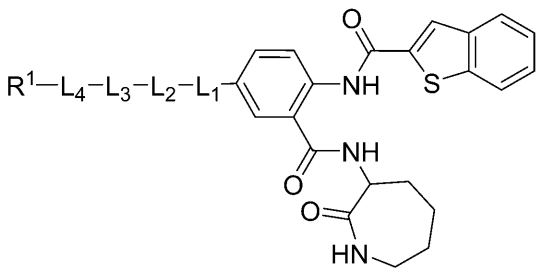


式（ＩＶ－ａ）。

【０４８８】

実施形態４２．前記化合物が、式（ＩＶ－ｂ）の構造を含む、実施形態４０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１７２】

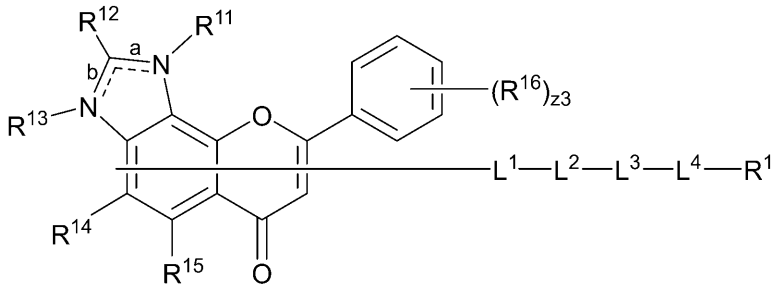


式（ＩＶ－ｂ）。

【０４８９】

実施形態４３．式（ＶＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１７３】



（ＶＩＩ）

（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｒ１１及びＲ１３は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ１２、Ｒ１４、及びＲ１５は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ１６は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ３、－ＳＯｎ１６Ｒ１Ａ、－ＳＯｖ１６ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＮＨＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＯＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－Ｎ（Ｏ）ｍ１６、－ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１６Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６ＢＲ１６Ｃ、－ＯＲ１６Ａ、－ＮＲ１６ＢＳＯ２Ｒ１６Ａ、－ＮＲ１６ＢＣ（Ｏ）Ｒ１６Ｄ；－ＮＲ１６ＢＣ（Ｏ）ＯＲ１６Ｄ、－ＮＲ１６ＢＯＲ１６Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化１７４】

-a-及び-b-

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化１７５】

-a-

が単結合である場合、
【化１７６】

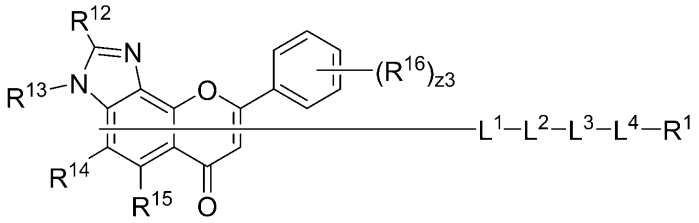
-b-

は、二重結合であり、Ｒ１３は、不在であり、更に、

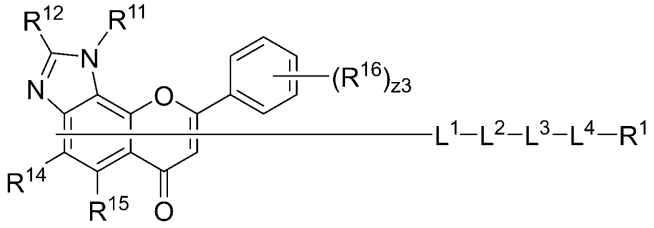
【化１７７】

が単結合である場合、
【化１７８】

は、二重結合であり、Ｒ１１は、不在であり、
Ｒ１６Ａ、Ｒ１６Ｂ、Ｒ１６Ｃ、Ｒ１６Ｄは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＢｒ３、－ＣＩ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ１６Ｂ及びＲ１６Ｃの置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｎ１６は、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１６及びｍ１６は、それぞれ独立して、１または２である）。
【０４９０】
実施形態４４．前記化合物が、式（ＶＩＩ－ａ）の構造、式（ＶＩＩ－ｂ）の構造、またはその混合物を含む、実施形態４３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化１７９】



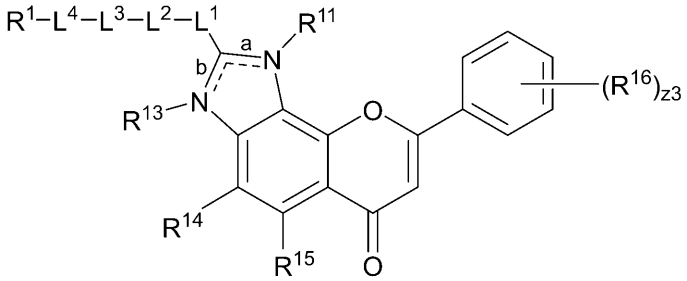
（ＶＩＩ－ａ）または



（ＶＩＩ－ｂ）

【０４９１】
実施形態４５．前記化合物が、式（ＶＩＩ－ｃ）の構造を含む、実施形態４４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１８０】

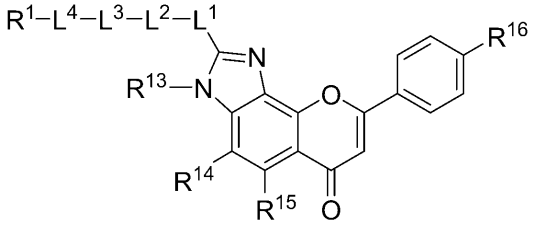


（ＶＩＩ－ｃ）。

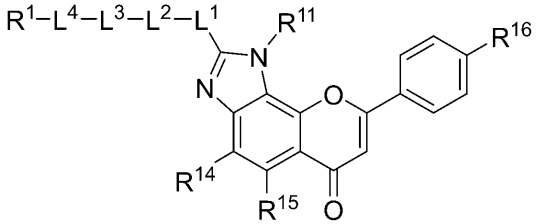
【０４９２】

実施形態４６．式（ＶＩＩ－ｃ－１）の構造、式（ＶＩＩ－ｃ－２）の構造、またはその混合物を含む、実施形態４４もしくは４５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１８１】



（ＶＩＩ－ｃ－１）または



（ＶＩＩ－ｃ－２）。

【０４９３】

実施形態４７．Ｒ^{16}が、水素、任意選択により置換されたアルキル、または任意選択により置換されたヘテロアルキルである、実施形態４６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０４９４】

実施形態４８．

Ｒ^{16}が、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}であり、

Ｒ^{16B}及びＲ^{16C}が、それぞれ独立して、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態４６もしくは４７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０４９５】

実施形態４９．

Ｒ^{16B}が、水素であり、

Ｒ^{16C}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである、実施形態４８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

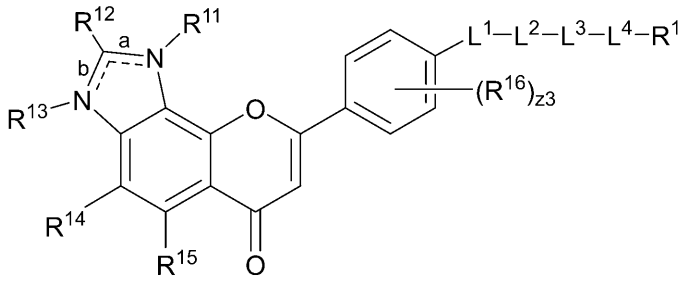
【０４９６】

実施形態５０．Ｒ^{16C}が、－ＣＨ$_3$である、実施形態４９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０４９７】

実施形態５１．前記化合物が、式（ＶＩＩ－ｄ）の構造を含む、実施形態４３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１８２】

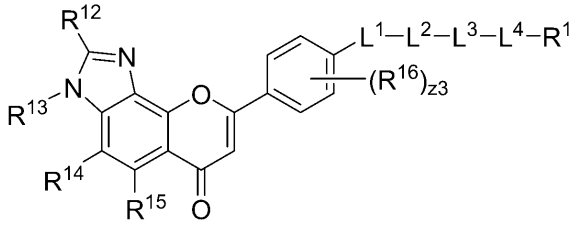


（ＶＩＩ－ｄ）。

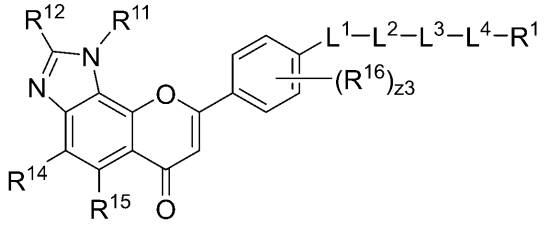
【０４９８】

実施形態５２．式（ＶＩＩ－ｄ－１）の構造、式（ＶＩＩ－ｄ－２）の構造、またはその混合物を含む、実施形態４３もしくは５１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１８３】



（ＶＩＩ－ｄ－１）または



（ＶＩＩ－ｄ－２）。

【０４９９】

実施形態５３．Ｒ^{12}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態５２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５００】

実施形態５４．Ｒ^{12}が、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルである、実施形態５３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

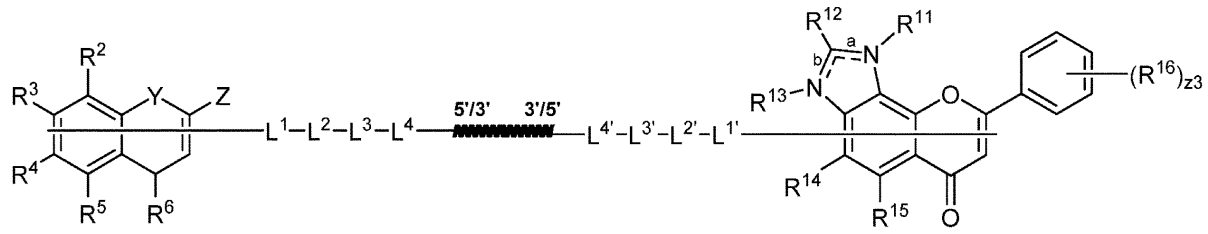
【０５０１】

実施形態５５．Ｒ^{12}が、水素または－ＣＨ$_3$である、実施形態５４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５０２】

実施形態５６．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化１８４】



式（ＩＩ’’）

（式中、

【化１８５】

は、オリゴヌクレオチドであり、

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

R^2は、水素、－OR^7、－SR^8、または－NR^9R^{10}であり、

R^3は、水素、－OR^{31}、－SR^{32}、または－$NR^{33}R^{34}$であり、

R^4は、水素、－OR^{35}、－SR^{36}、または－$NR^{37}R^{38}$であり、

R^5は、水素、－OR^{39}、－SR^{40}、または－$NR^{41}R^{42}$であり、

R^6は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－NH_2、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、及びR^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

Ｙは、CH_2、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、

Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

R^{11}及びR^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、

R^{12}、R^{14}、R^{15}、及びR^{16}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、

【化１８６】


及び

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、

【化１８７】

a

が単結合である場合、
【化１８８】

b

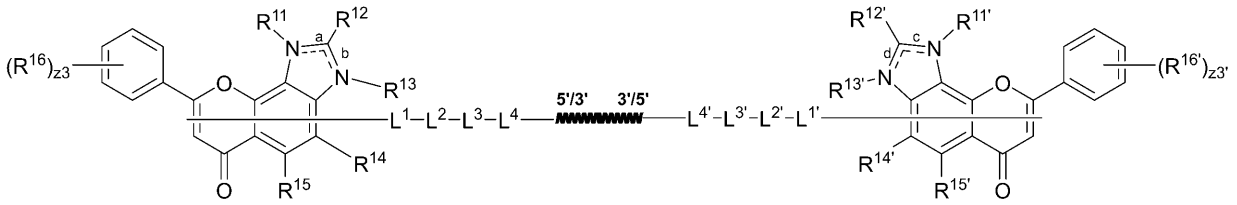
は、二重結合であり、Ｒ１３は、不在であり、更に、
【化１８９】

b

が単結合である場合、
【化１９０】

a

は、二重結合であり、Ｒ１１は、不在であり、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５である）。
【０５０３】
実施形態５７．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、式（ＩＩ’’’）の構造を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化１９１】



式（ＩＩ’’’）

（式中、
【化１９２】

は、オリゴヌクレオチドであり、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、Ｌ４またはＬ１’、Ｌ２’、Ｌ３’、及びＬ４’のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１１、Ｒ１１’、Ｒ１３、及びＲ１３’は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、

Ｒ１２、Ｒ１２’、Ｒ１４、Ｒ１４’、Ｒ１５、Ｒ１５’、Ｒ１６、及びＲ１６’は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
ｚ３及びｚ３’は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または５であり、
【化１９３】



及び

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化１９４】



が単結合である場合、
【化１９５】

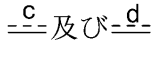
は、二重結合であり、Ｒ１３は、不在であり、更に、
【化１９６】



が単結合である場合、
【化１９７】



は、二重結合であり、Ｒ１１は、不在であり、
【化１９８】



及び

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化１９９】

が単結合である場合、

【化２００】

<u>- d -</u>

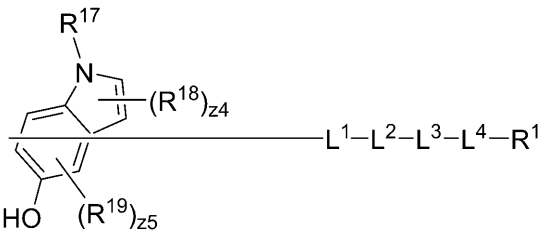
は、二重結合であり、Ｒ１３’は、不在であり、更に、
【化２０１】

<u>- d -</u>

が単結合である場合、
【化２０２】

<u>- c -</u>

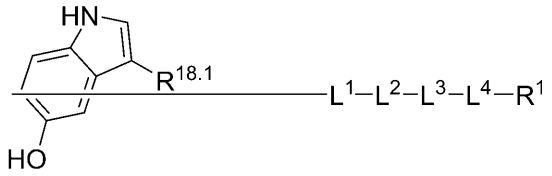
は、二重結合であり、Ｒ１１’は、不在である）。
【０５０４】
実施形態５８．式（ＶＩＩＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：
【化２０３】



（ＶＩＩＩ）

（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ１７、Ｒ１８、及びＲ１９は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
ｚ４は、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３である）。
【０５０５】
実施形態５９．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ）の構造を含む、実施形態５８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０４】



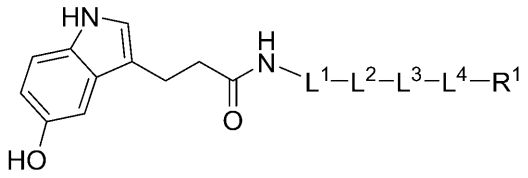
（ＶＩＩＩ－ａ）

（式中、
Ｒ１８．１は、水素、任意選択により置換されたアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアルキルである）。

【０５０６】

実施形態６０．前記化合物が、式（ＶＩＩＩ－ａ－１）の構造を含む、実施形態５８もしくは５９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０５】

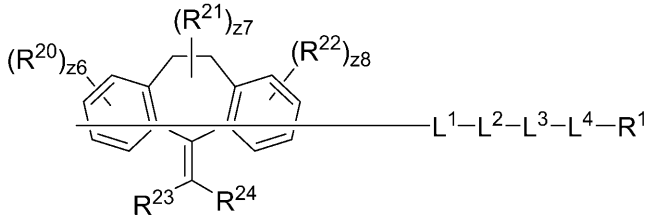


（ＶＩＩＩ－ａ－１）。

【０５０７】

実施形態６１．式（ＩＸ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０６】



（ＩＸ）

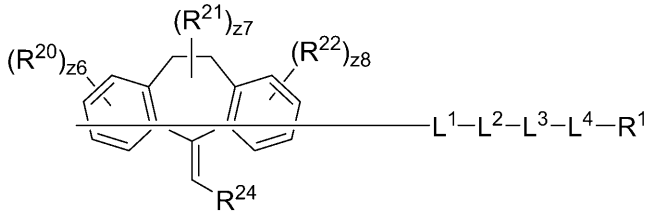
（式中、
Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３、及びＬ４のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ２０は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ３、－ＳＯｎ２０Ｒ１Ａ、－ＳＯｖ２０ＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－ＮＨＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－ＯＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－Ｎ（Ｏ）ｍ２０、－ＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ２０Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ２０Ｄ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２０ＢＲ２０Ｃ、－ＯＲ２０Ａ、－ＮＲ２０ＢＳＯ２Ｒ２０Ａ、－ＮＲ２０ＢＣ（Ｏ）Ｒ２０Ｄ；－ＮＲ２０ＢＣ（Ｏ）ＯＲ２０Ｄ、－ＮＲ２０ＢＯＲ２０Ｄ、任意選択により置換されたアルキル、任意選択

により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－ＮＨＮ$R^{21B}R^{21C}$、－ＯＮ$R^{21B}R^{21C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{21B}R^{21C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ$R^{21B}R^{21C}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m21}$、－Ｎ$R^{21B}R^{21C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{21D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{21D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{21B}R^{21C}$、－ＯR^{21A}、－Ｎ$R^{21B}SO_2R^{21A}$、－ＮR^{21B}Ｃ（Ｏ）R^{21D}；－ＮR^{21B}Ｃ（Ｏ）ＯR^{21D}、－ＮR^{21B}ＯR^{21D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{22}及びR^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{24}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－$SO_{n24}R^{24A}$、－$SO_{v24}NR^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＯＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮ$R^{24B}R^{24C}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－Ｎ（Ｏ）$_{m24}$、－Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－Ｃ（Ｏ）R^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{24D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{24B}R^{24C}$、－ＯR^{24A}、－Ｎ$R^{24B}SO_2R^{24A}$、－ＮR^{24B}Ｃ（Ｏ）R^{24D}；－ＮR^{24B}Ｃ（Ｏ）ＯR^{24D}、－ＮR^{24B}ＯR^{24D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20A}、R^{20B}、R^{20C}、R^{20D}、R^{21A}、R^{21B}、R^{21C}、R^{21D}、R^{24A}、R^{24B}、R^{24C}、及びR^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮH_2、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{20B}、R^{20C}、R^{21B}、R^{21C}、R^{24B}、R^{24C}、R^{24B}、及び$R_2{}^{4C}$の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ２１、ｎ２２、ｎ２４、ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ２０、ｖ２１、ｖ２４、ｍ２０、ｍ２１、及びｍ２４は、それぞれ独立して、１または２であり、
ｚ７は、０、１、または２である）。

【０５０８】

実施形態６２．前記化合物が、式（ＩＸ－ａ）の構造を含む、実施形態６１に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０７】

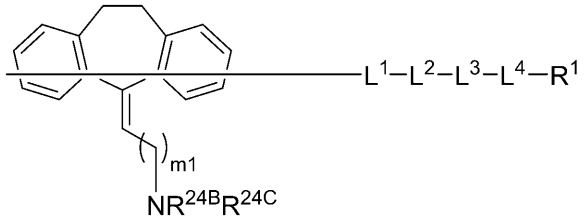


（ＩＸ－ａ）。

【０５０９】

実施形態６３．前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－１）の構造を含む、実施形態６１もしくは６２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０８】



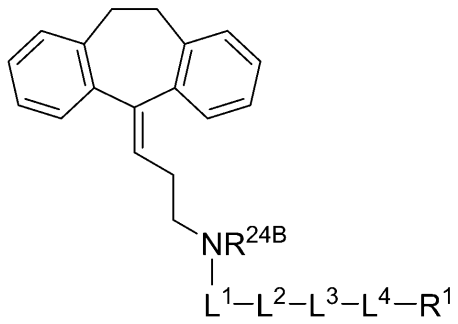
（ＩＸ－ａ－１）

（式中、
R^{24B}及びR^{24C}は、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアルキルまたは任意選択により置換されたヘテロアルキルであり、
ｍ１は、１、２、または３である）。

【０５１０】

実施形態６４．前記化合物が、式（ＩＸ－ａ－２）の構造を含む、実施形態６１～６３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２０９】



（ＩＸ－ａ－２）。

【０５１１】

実施形態６５．R^{24B}が、水素または任意選択により置換されたアルキルである、実施形態６４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしく

は塩。

【０５１２】

実施形態６６．R^{24B}が、C_1－C_3アルキルである、実施形態６５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

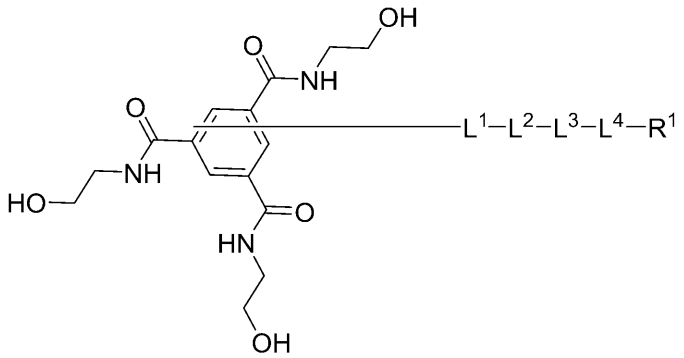
【０５１３】

実施形態６７．R^{24B}が、－CH_3である、実施形態６６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５１４】

実施形態６８．式（Ｘ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１０】



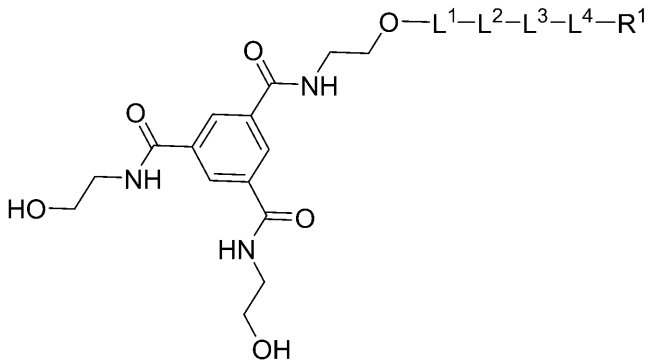
（Ｘ）

（式中、L^1、L^2、L^3、及びL^4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【０５１５】

実施形態６９．前記化合物が、式（Ｘ－ａ）の構造を含む、実施形態７０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１１】



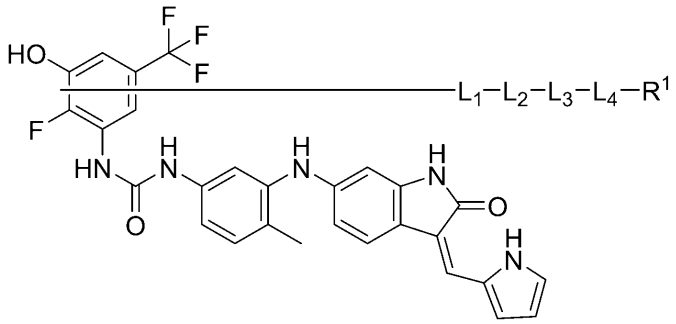
（Ｘ－ａ）

（式中、L^1、L^2、L^3、及びL^4のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【０５１６】

実施形態７０．式（ＸＩ）の構造を含む、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１２】



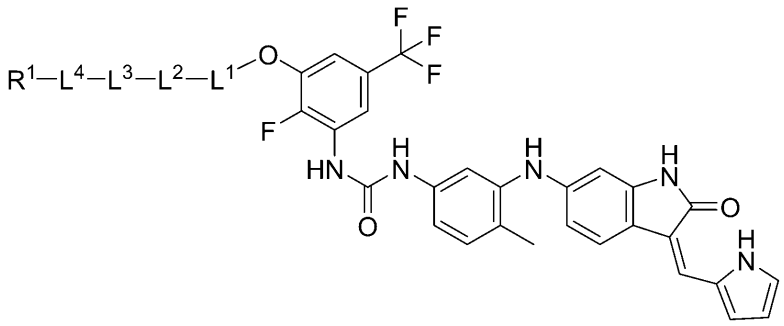
（ＸＩ）

（Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、Ｒ^{1}は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

【０５１７】

実施形態７１．前記化合物が、式（ＸＩ－ａ）の構造を含む、実施形態７０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩：

【化２１３】



（ＸＩ－ａ）。

【０５１８】

実施形態７２．前記ＴｒｋＢリガンドが、ＴｒｋＢアゴニスト、ＴｒｋＢ部分アゴニスト、またはＴｒｋＢアンタゴニストである、実施形態１～７１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５１９】

実施形態７３．前記ＴｒｋＢリガンドが、ＴｒｋＢ選択的リガンドまたはＴｒｋＢ非選択的リガンドである、実施形態１～７１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５２０】

実施形態７４．各Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｌ^{1}’、Ｌ^{2}’、Ｌ^{3}’、及びＬ^{4}’が、それぞれ独立して、不在、結合、任意選択により置換されたアルキルリンカー、任意選択により置換されたポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカー、または任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態１～７３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５２１】

実施形態７５．Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態７４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

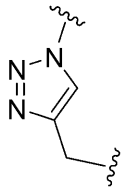
【０５２２】

実施形態７６．Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された不飽和ヘテロアリールリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、実施形態７４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５２３】

実施形態７７．Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、構造

【化２１４】



を含む、実施形態７５もしくは７６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５２４】

実施形態７８．Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアルキル　リンカーである、実施形態７４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

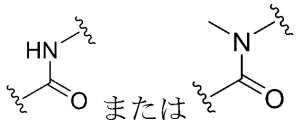
【０５２５】

実施形態７９．前記任意選択により置換されたヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の炭素原子がＯ、Ｎ、またはＳで置き換えられている、任意選択により置換されたヘテロアルキルまたは任意選択により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル鎖である、実施形態７８に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５２６】

実施形態８０．Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、構造

【化２１５】

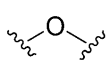


を含む、実施形態７８もしくは７９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５２７】

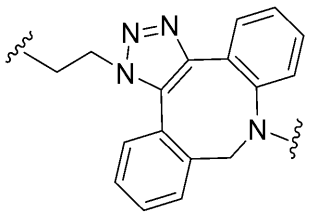
実施形態８１．Ｌ^{1}及びＬ$^{1'}$が、それぞれ独立して、構造

【化２１６】



または－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－を含む、実施形態７８もしくは７９に記載の化合物、またはその塩。

【０５２８】
実施形態８２．L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたＰＥＧリンカーである、実施形態７４～８１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５２９】
実施形態８３．前記ＰＥＧリンカーが、５ＰＥＧ単位の長さである、実施形態８２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３０】
実施形態８４．前記ＰＥＧリンカーが、４ＰＥＧ単位の長さである、実施形態８２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３１】
実施形態８５．前記ＰＥＧリンカーが、３ＰＥＧ単位の長さである、実施形態８２に記載の化合物、またはその塩。
【０５３２】
実施形態８６．L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたアルキルリンカーである、実施形態７４～８５のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３３】
実施形態８７．L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたC_{1-20}アルキルリンカーである、実施形態８６に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３４】
実施形態８８．L^2及び$L^{2'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたC_8アルキルリンカーである、実施形態８６もしくは８７に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３５】
実施形態８９．L^3及び$L^{3'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーである、実施形態７６～８８のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３６】
実施形態９０．L^3及び$L^{3'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換された部分不飽和ヘテロアリールリンカー、任意選択により置換されたヘテロアリールリンカーまたは任意選択により置換された飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクロアルキルリンカーである、実施形態８９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３７】
実施形態９１．L^3及び$L^{3'}$が、それぞれ独立して、構造
【化２１７】



を含む、実施形態９０に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５３８】
実施形態９２．L^4及び$L^{4'}$が、それぞれ独立して、任意選択により置換されたヘテ

ロアルキルリンカーである、実施形態７４～９１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５３９】

実施形態９３．前記ヘテロアルキルリンカーが、１つ以上の＝Ｏ置換基で置換される、実施形態９２に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

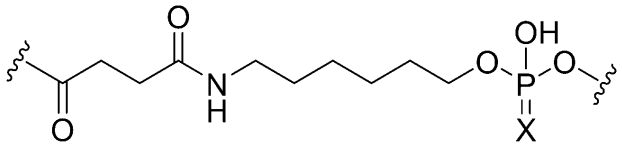
【０５４０】

実施形態９４．前記ヘテロアルキルリンカーが、互いに結合した２つの置換基を含み、任意選択により置換されたカルボシクリル環を形成する、実施形態Ｐ９２もしくはＰ９３に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４１】

実施形態９５．L^4及び$L^{4'}$が、それぞれ独立して、構造

【化２１８】



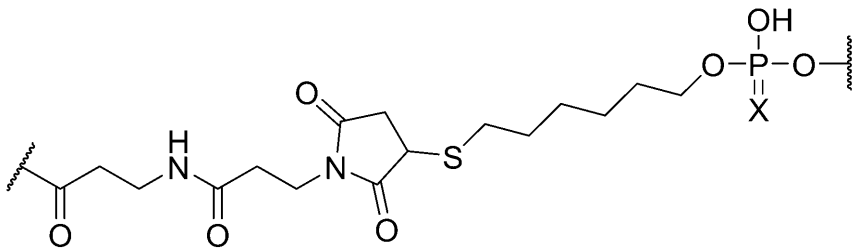
またはその塩を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態９２～９４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４２】

実施形態９６．L^4及び$L^{4'}$が、それぞれ独立して、構造

【化２１９】



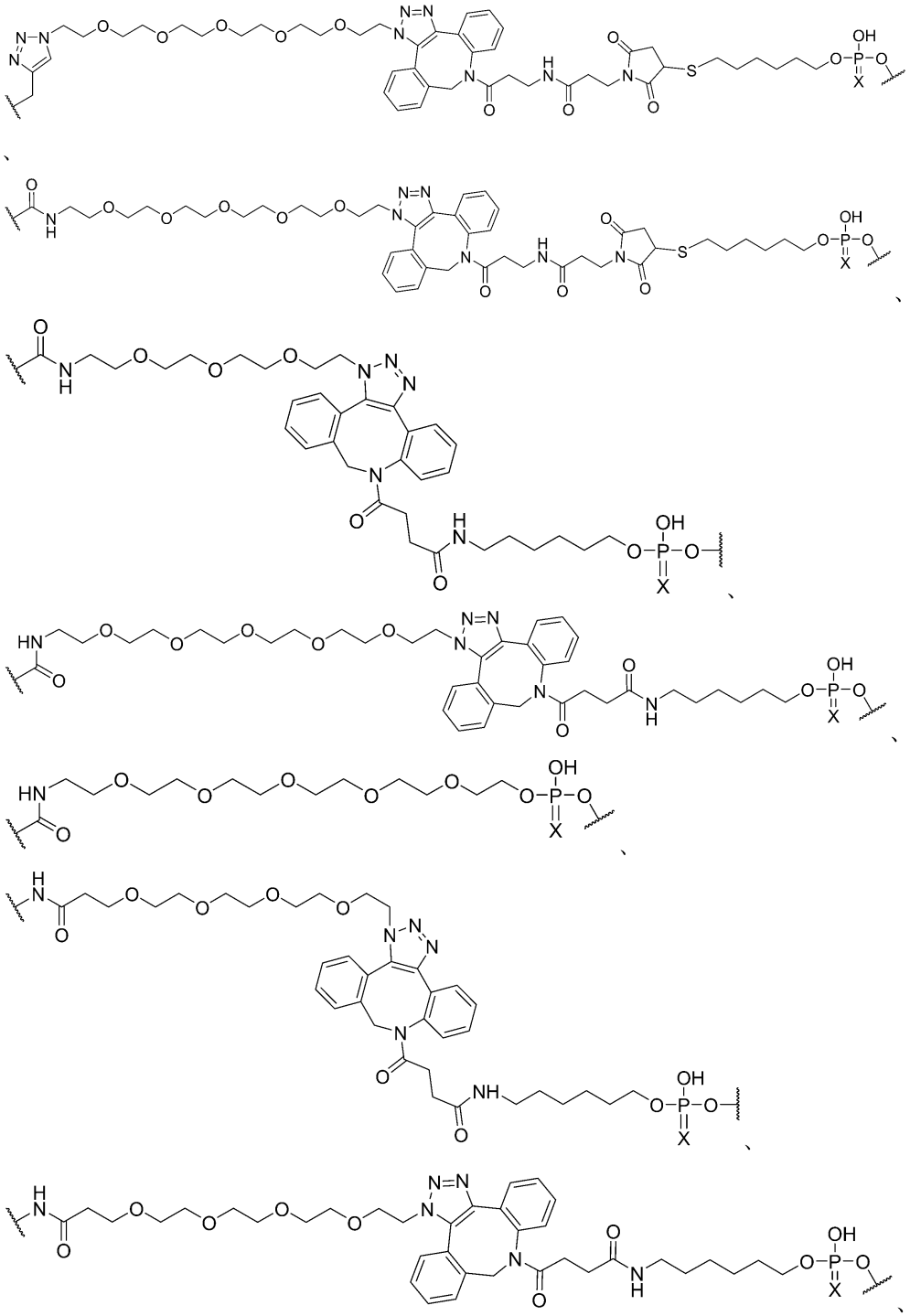
またはその塩を含み、

式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態９２～９４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

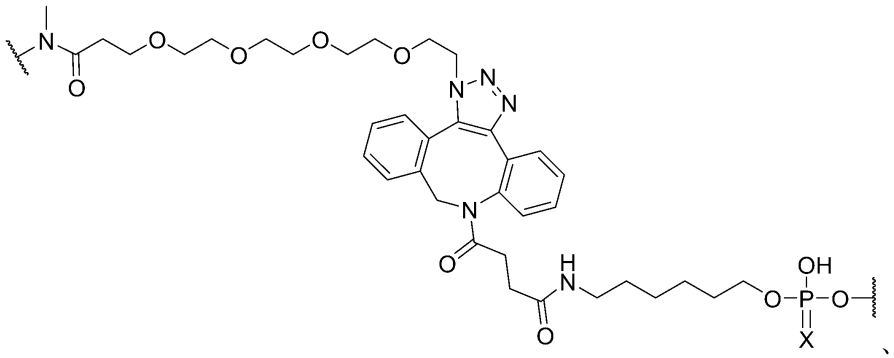
【０５４３】

実施形態９７．$L^1-L^2-L^3-L^4$；または$L^{1'}-L^{2'}-L^{3'}-L^{4'}$が、それぞれ独立して、構造：

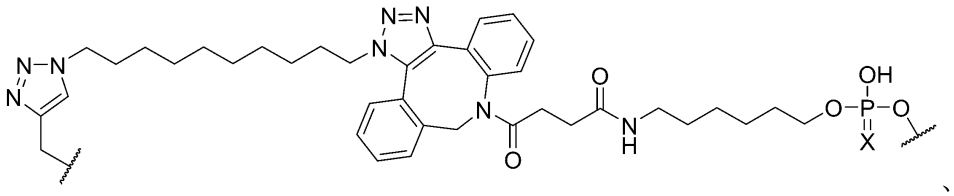
【化２２０－１】



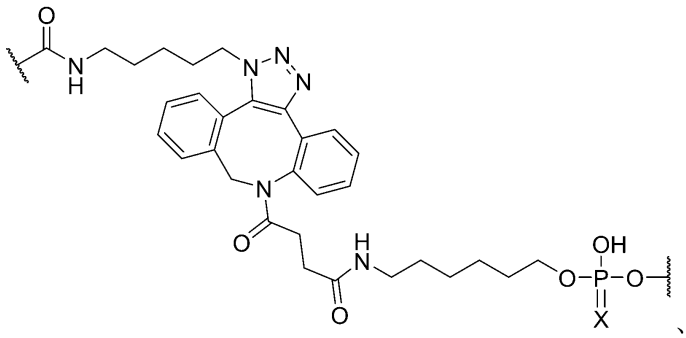
【化２２０－２】



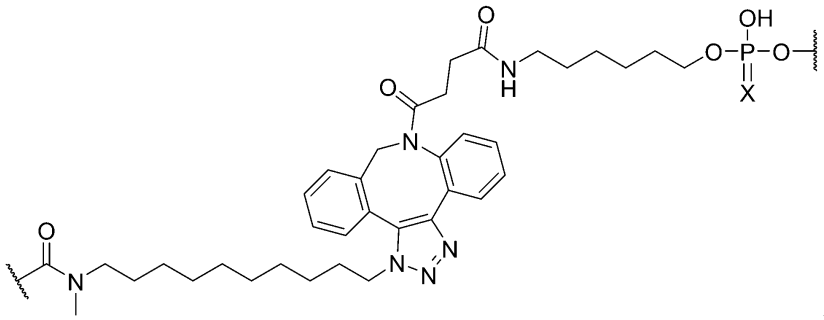
、



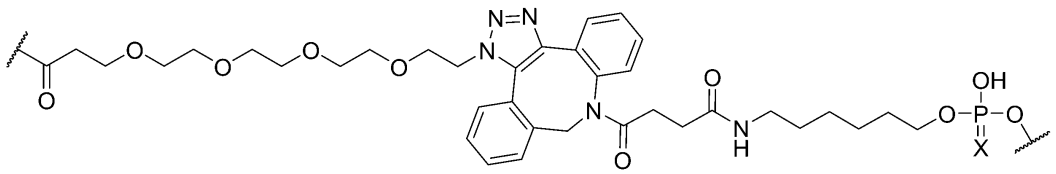
、



、

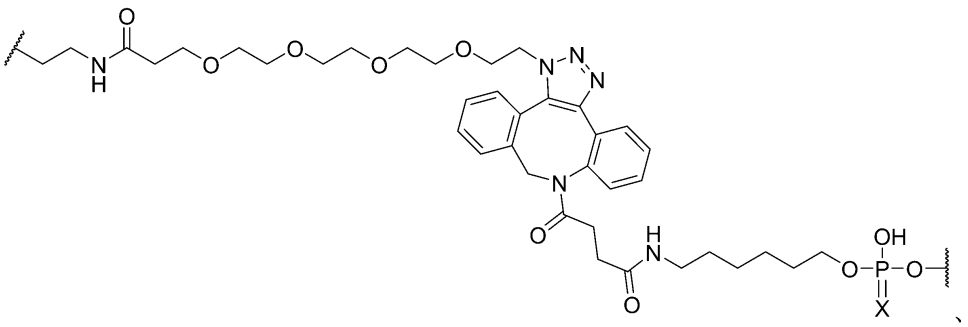


、

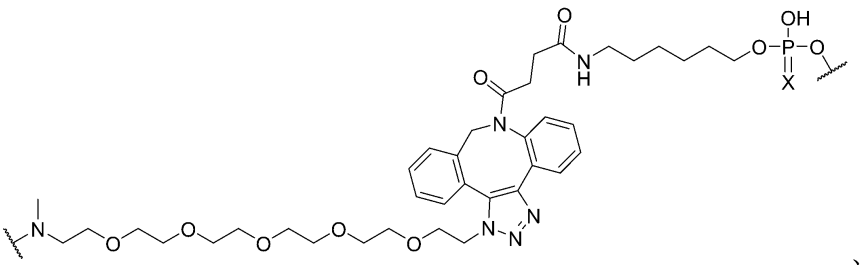


、

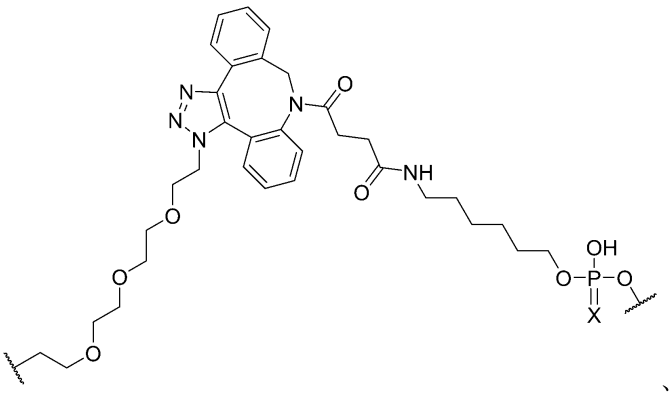
【化２２０－３】



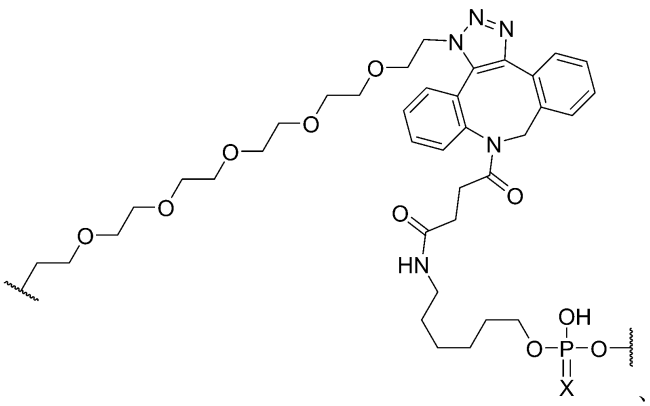
、



、

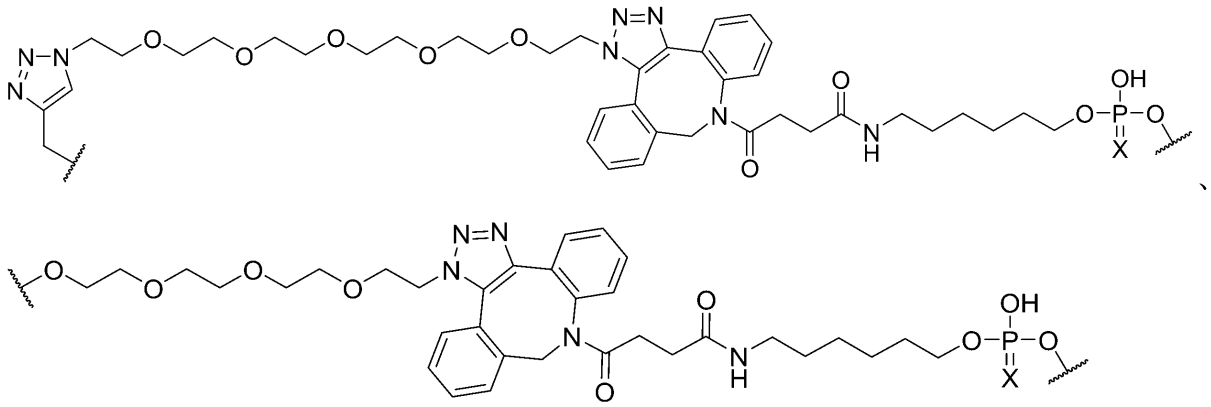


、



、

【化２２０－４】

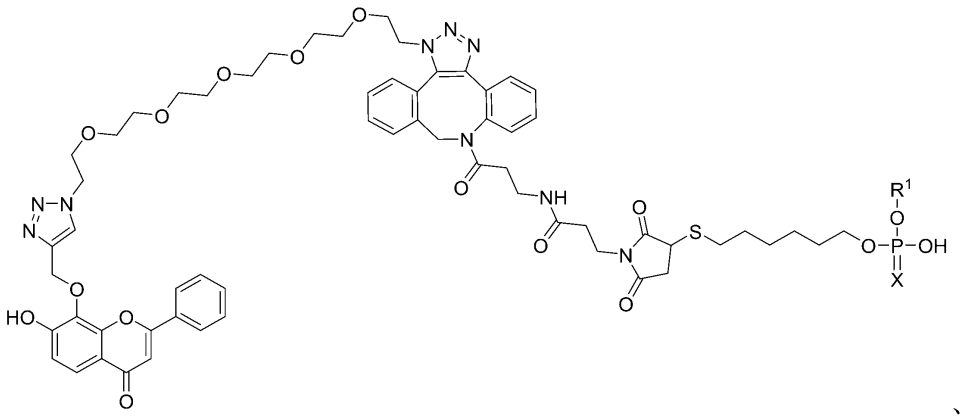


またはその塩を含み、式中、Ｘは、ＯまたはＳである、実施形態１～９６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

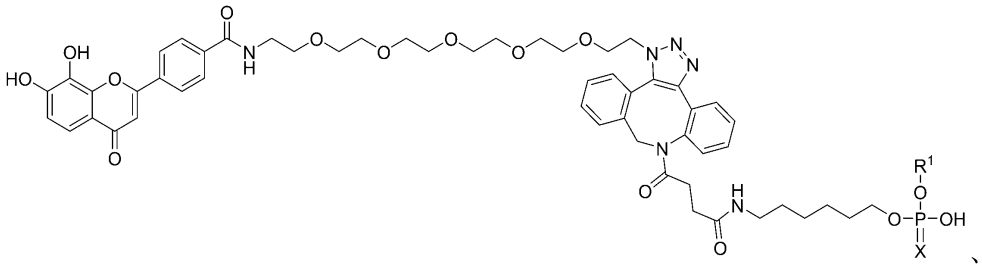
【０５４４】

実施形態９８．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

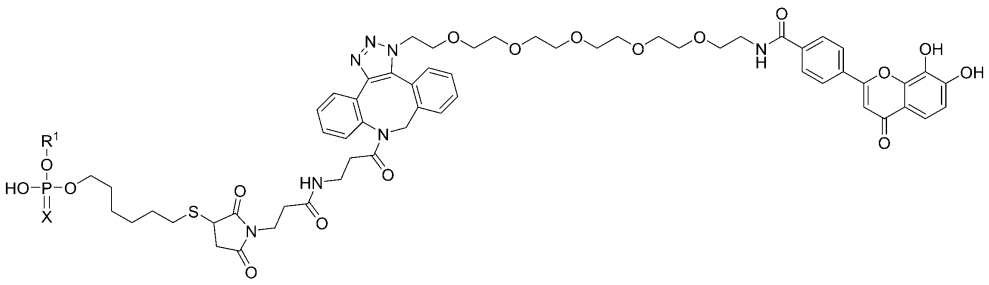
【化２２１－１】



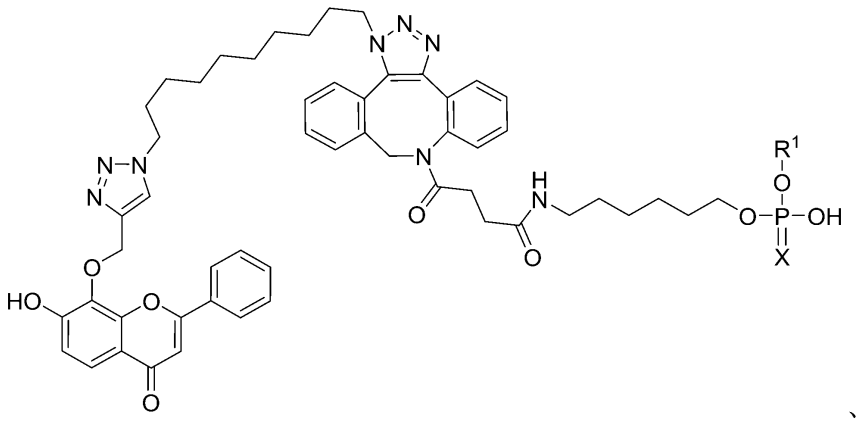
、



、

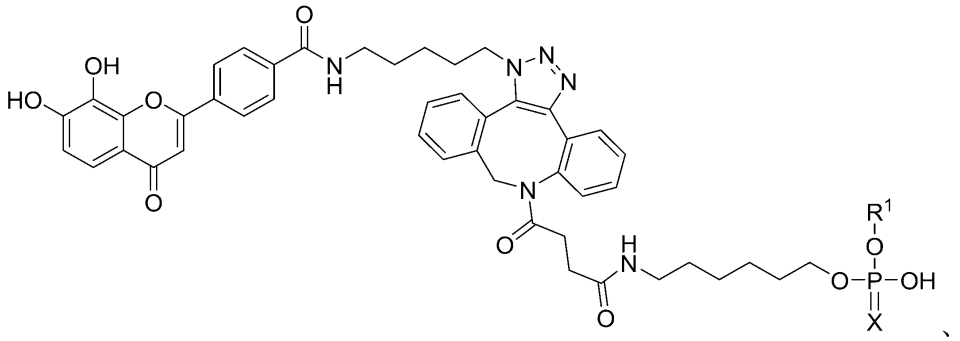


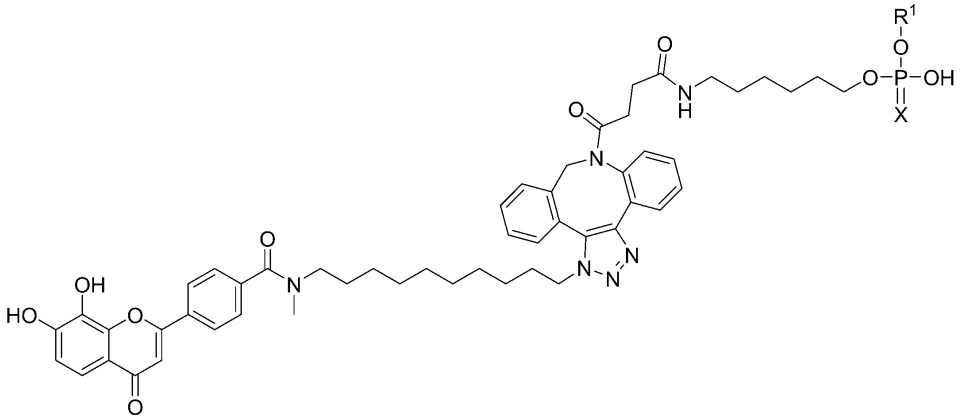
、

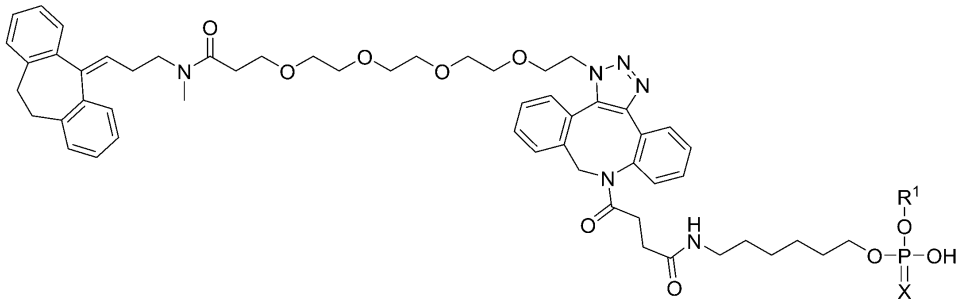


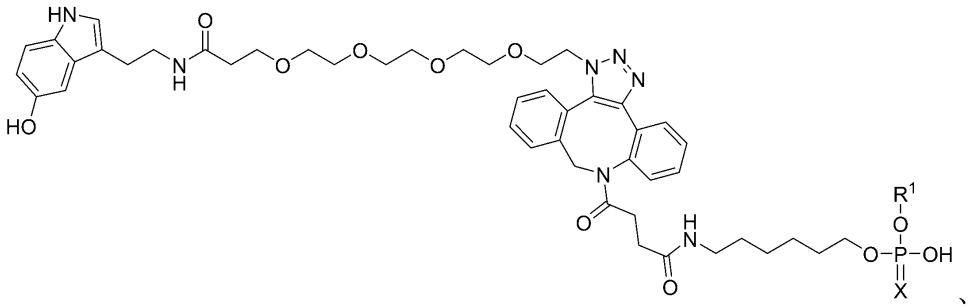
、

【化２２１－２】

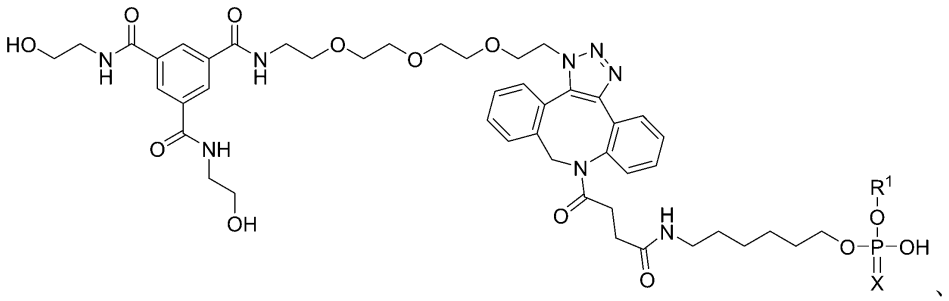

、


、

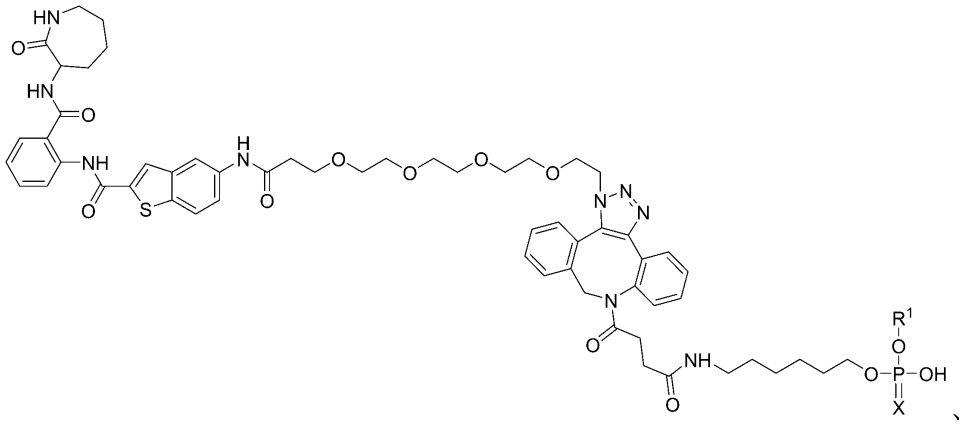

、


、

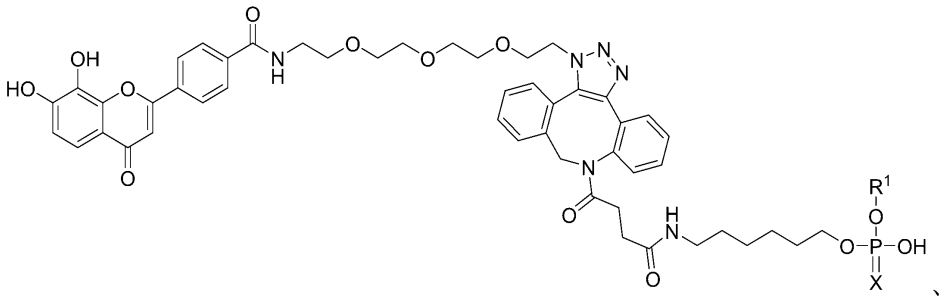
【化２２１－３】



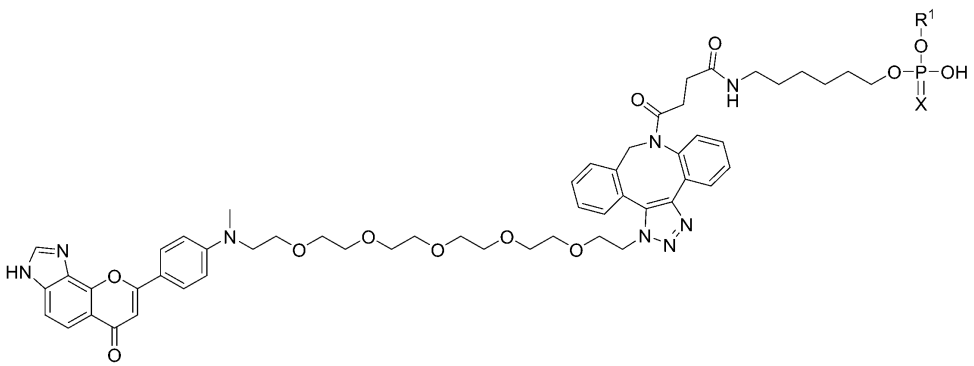
、



、

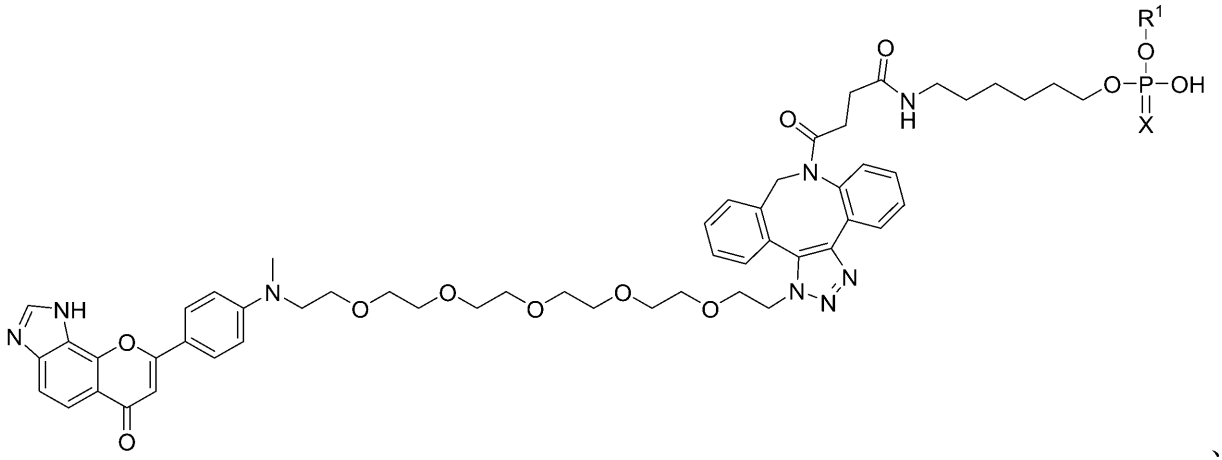


、

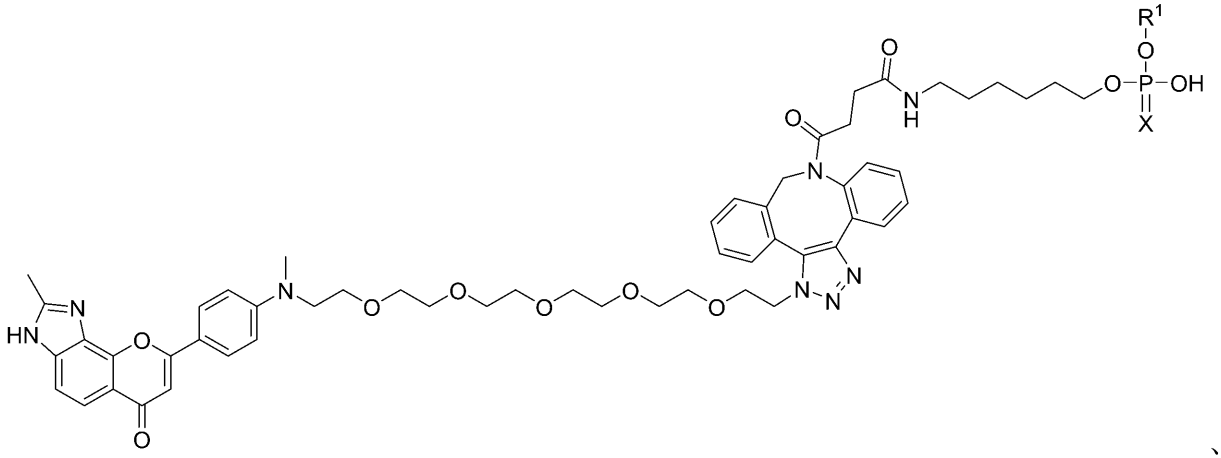


、

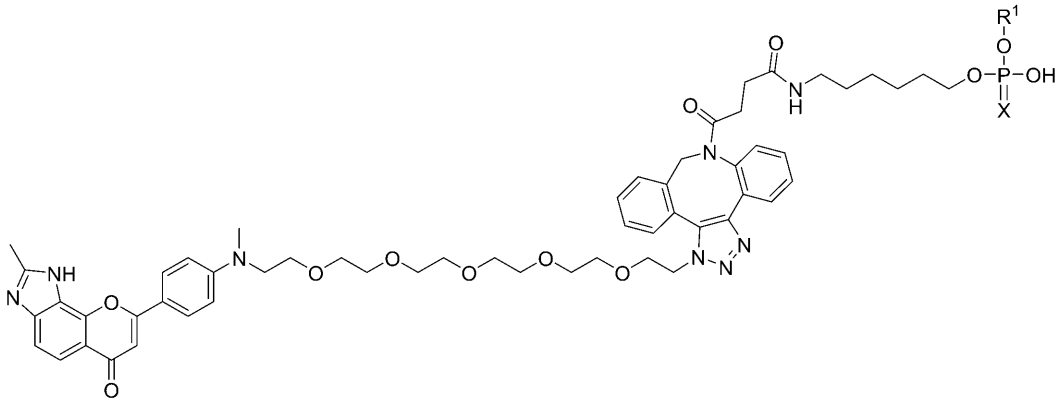
【化２２１－４】



、

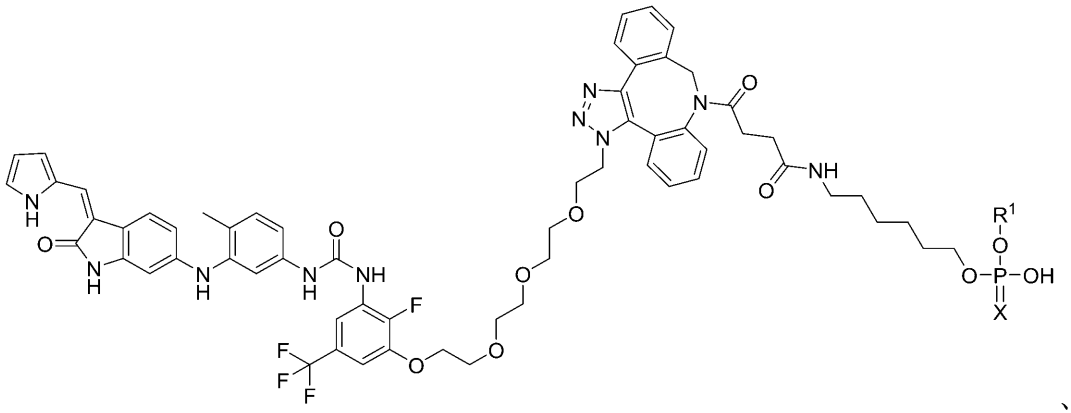


、

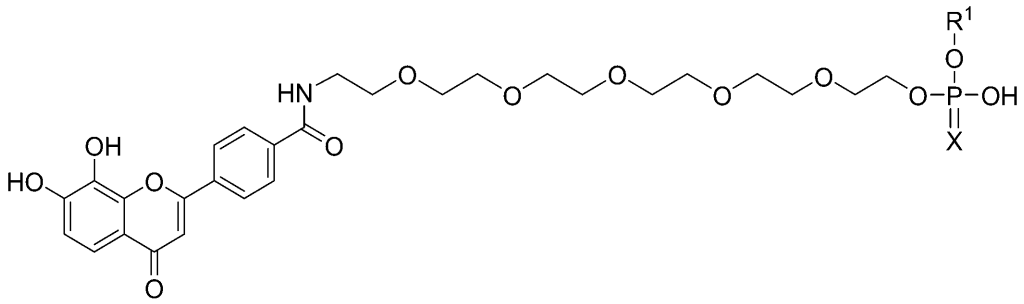


、

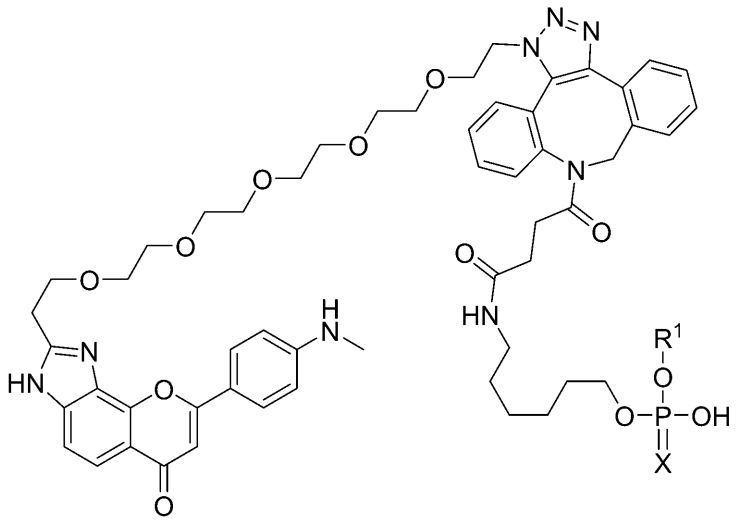
【化２２１－５】



、

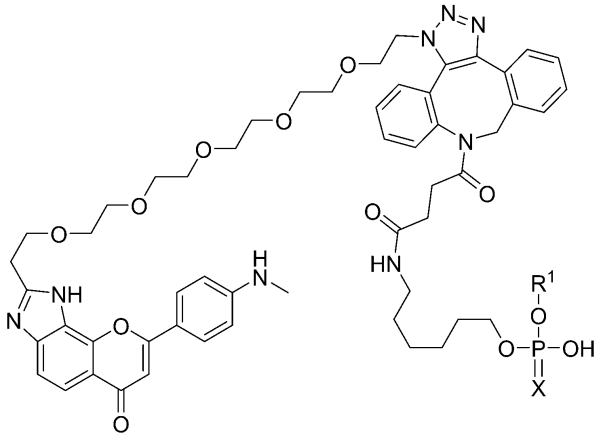


、

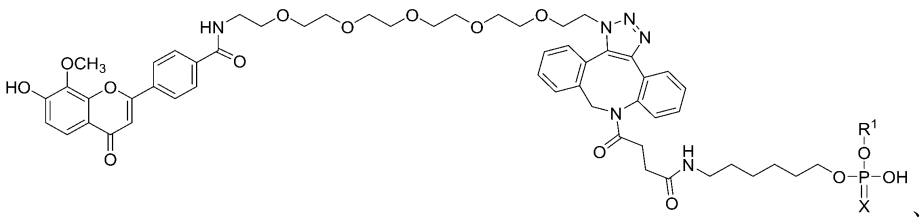


、

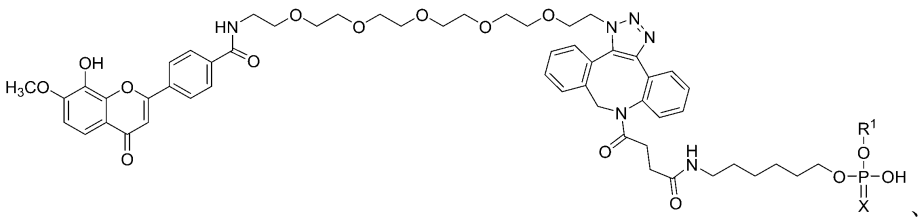
【化２２１－６】



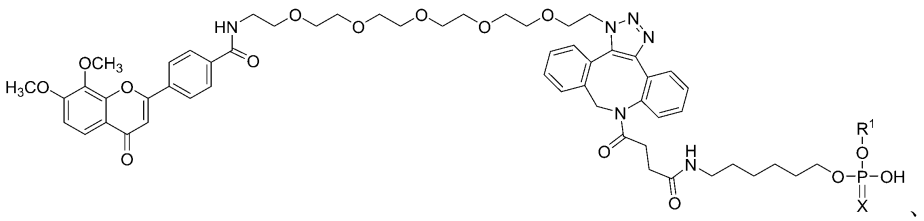
、



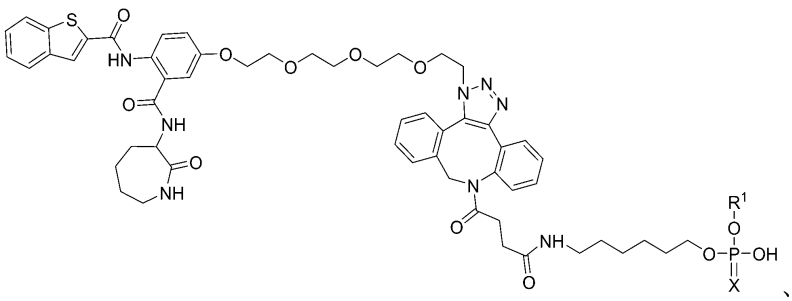
、



、

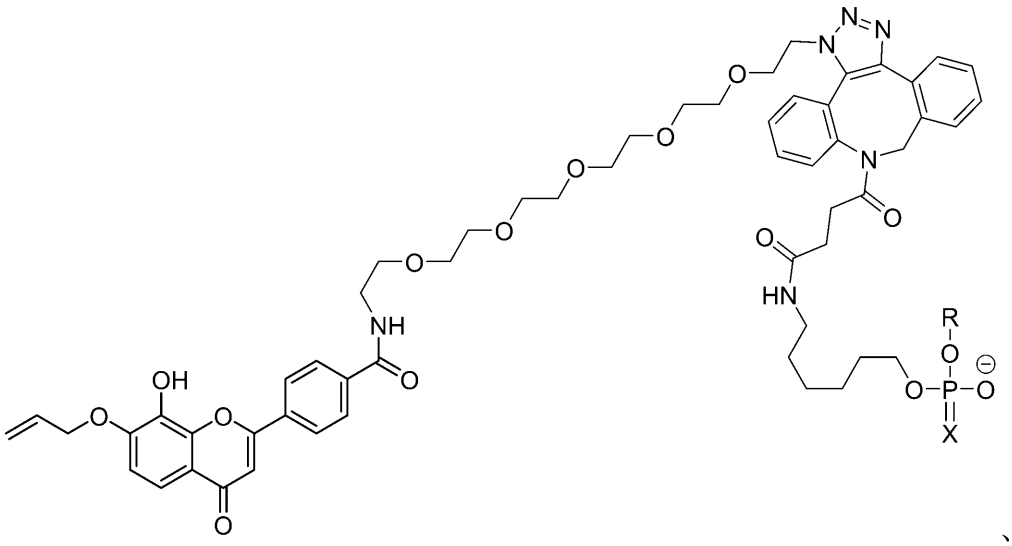


、

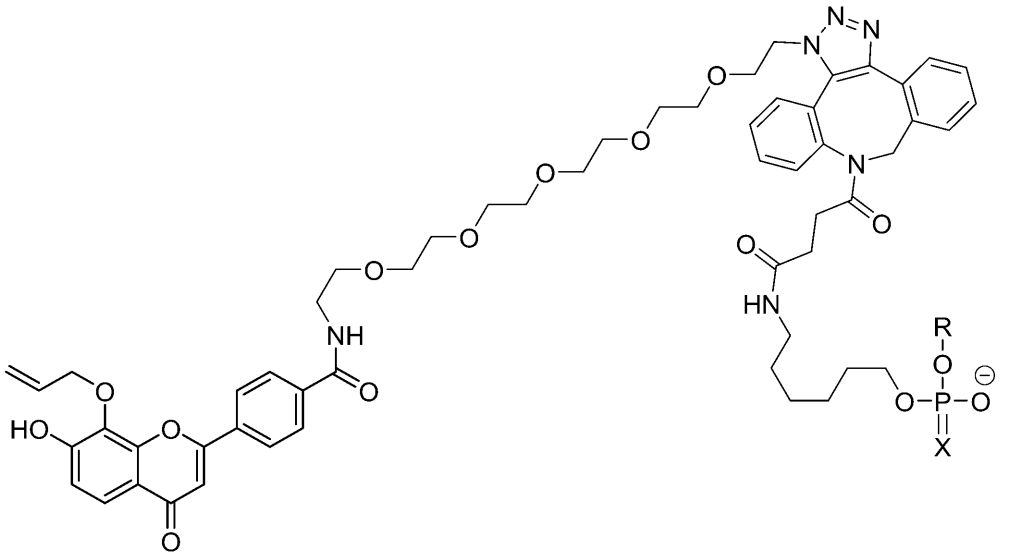


、

【化２２１－７】

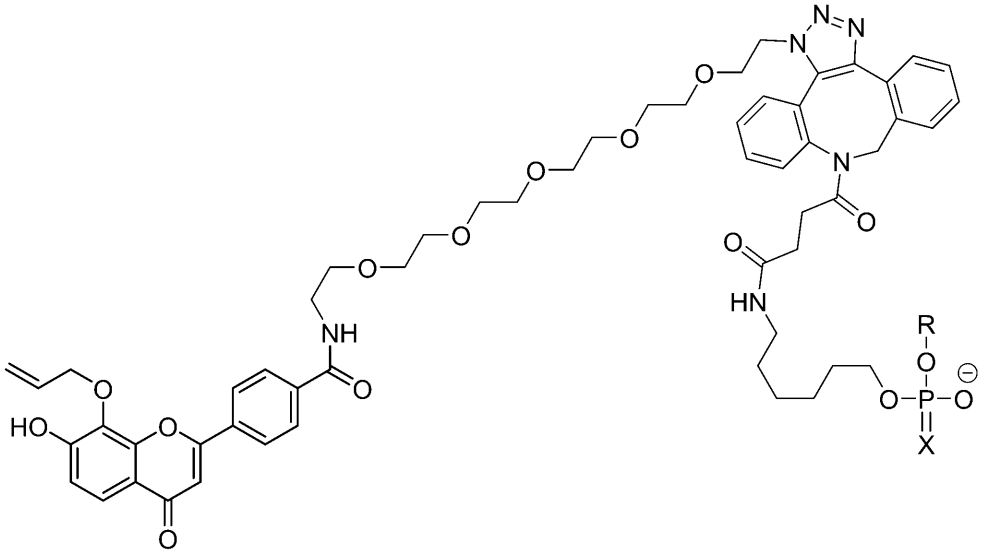


、



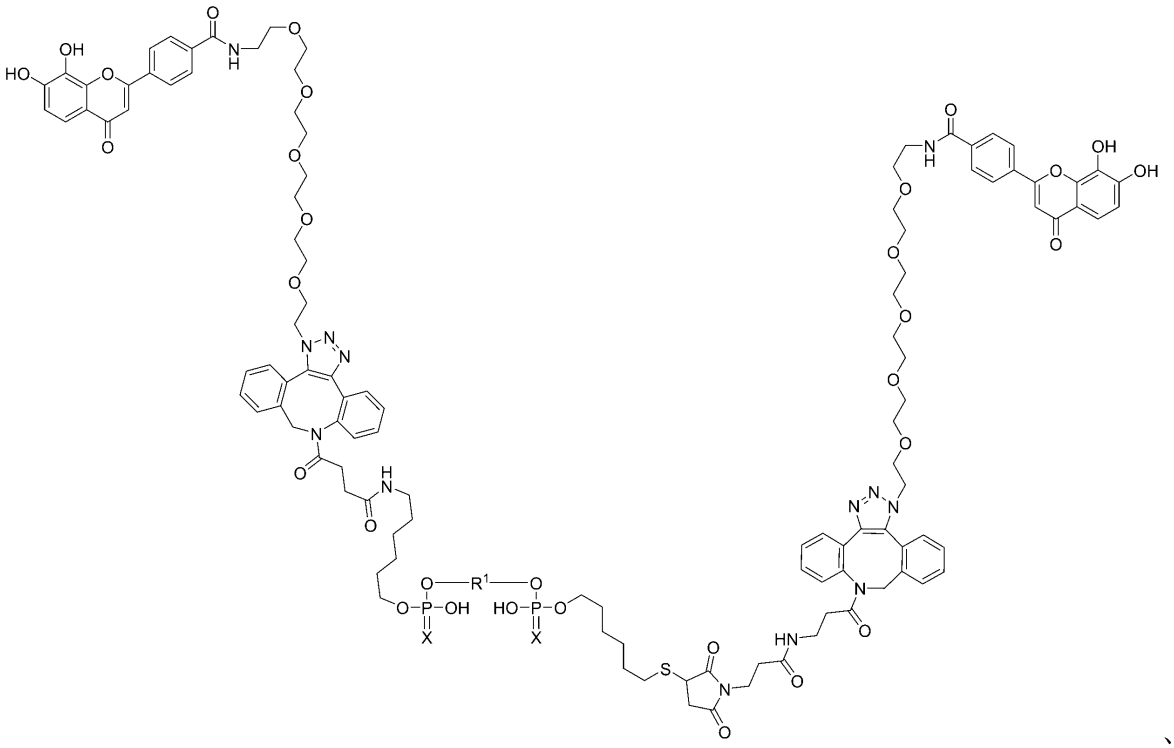
、または

【化２２１－８】

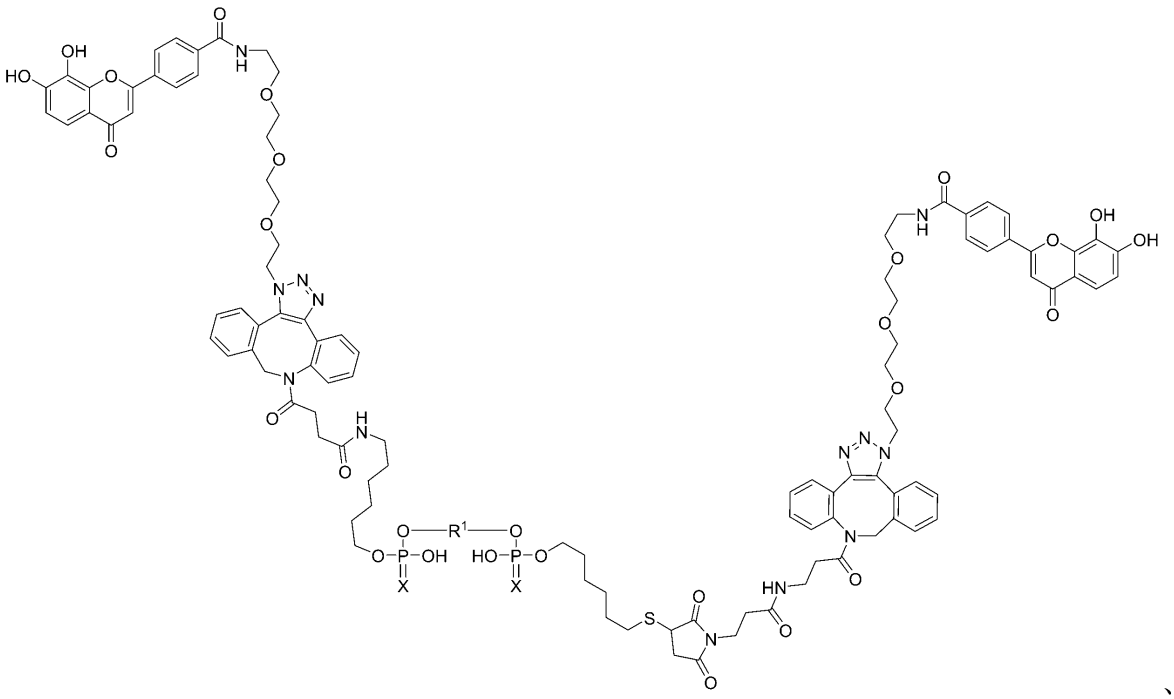


（式中、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。
【０５４５】
実施形態９９．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化２２２－１】

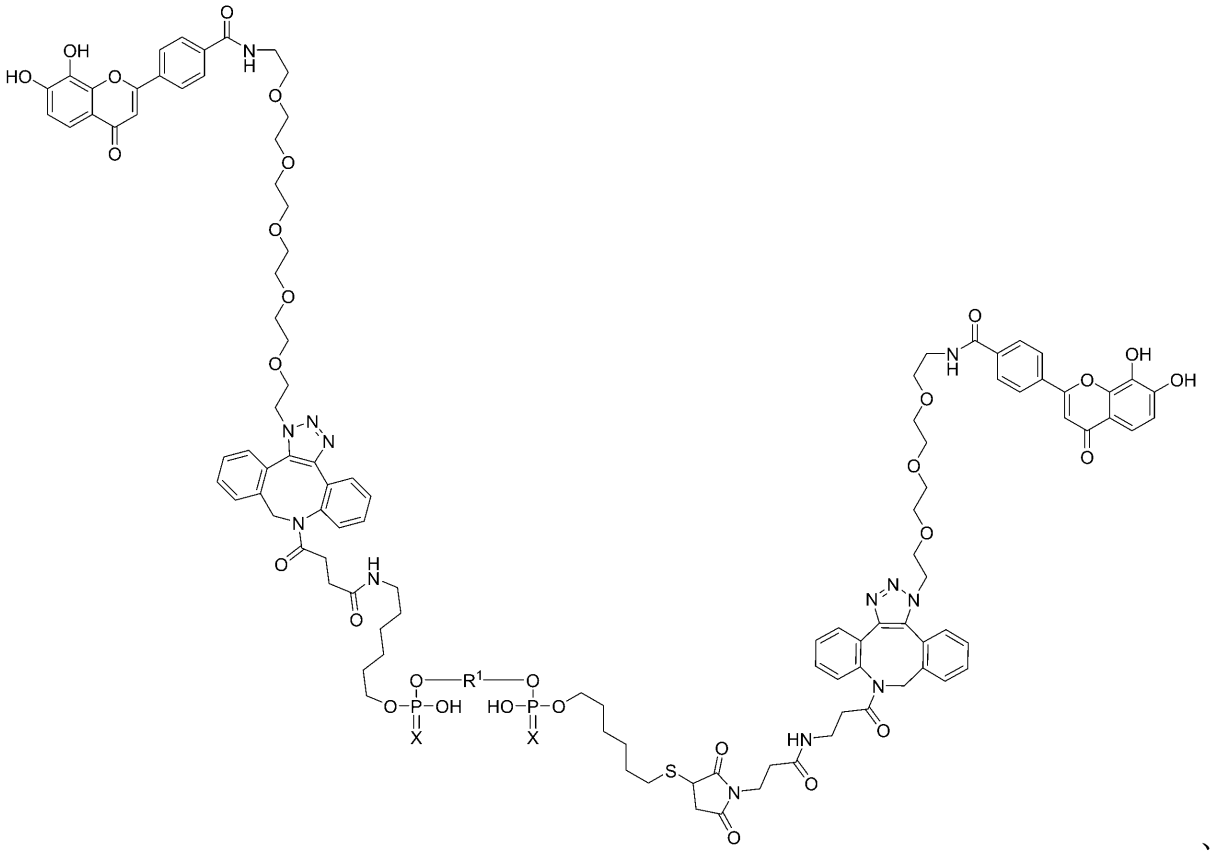


、

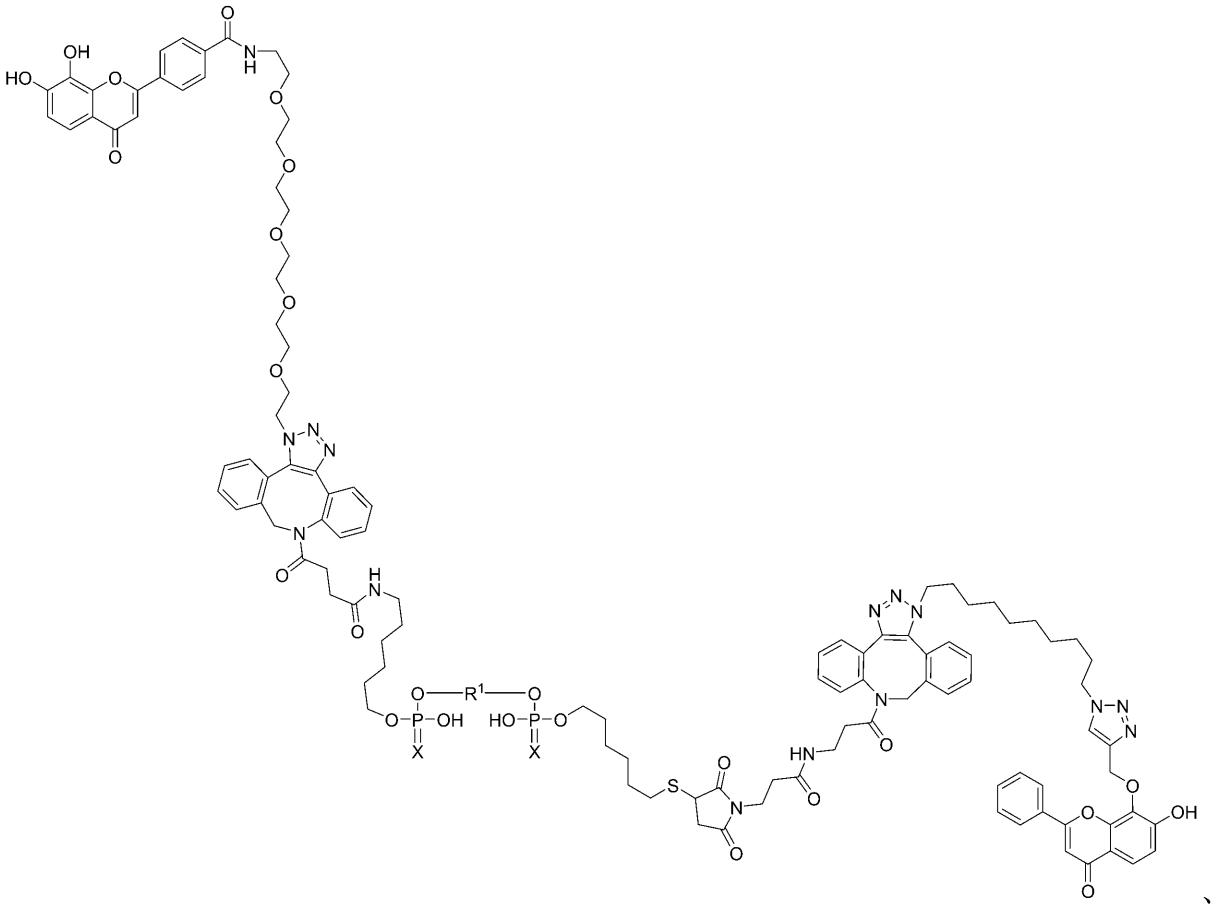


、

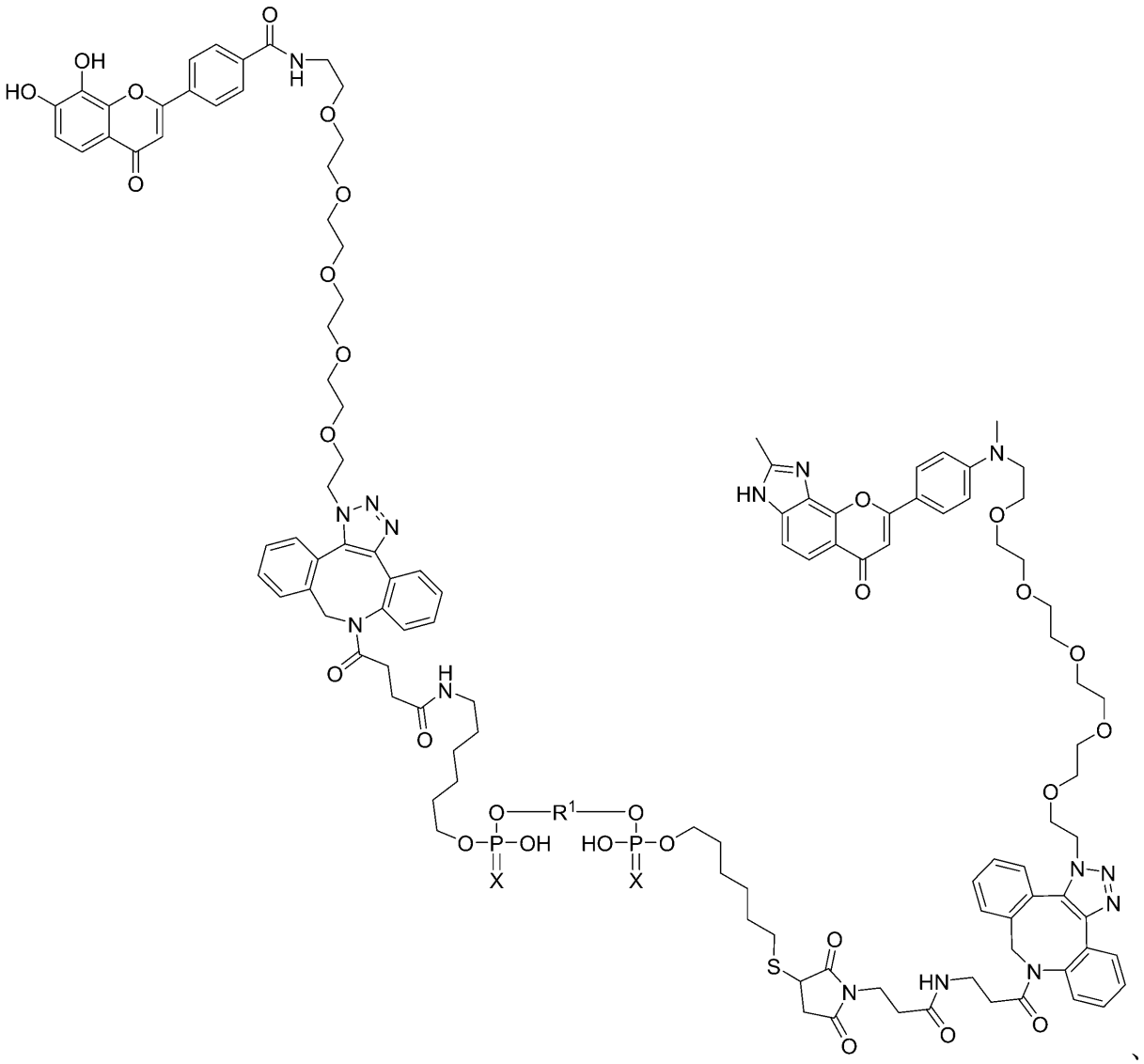
【化２２２－２】



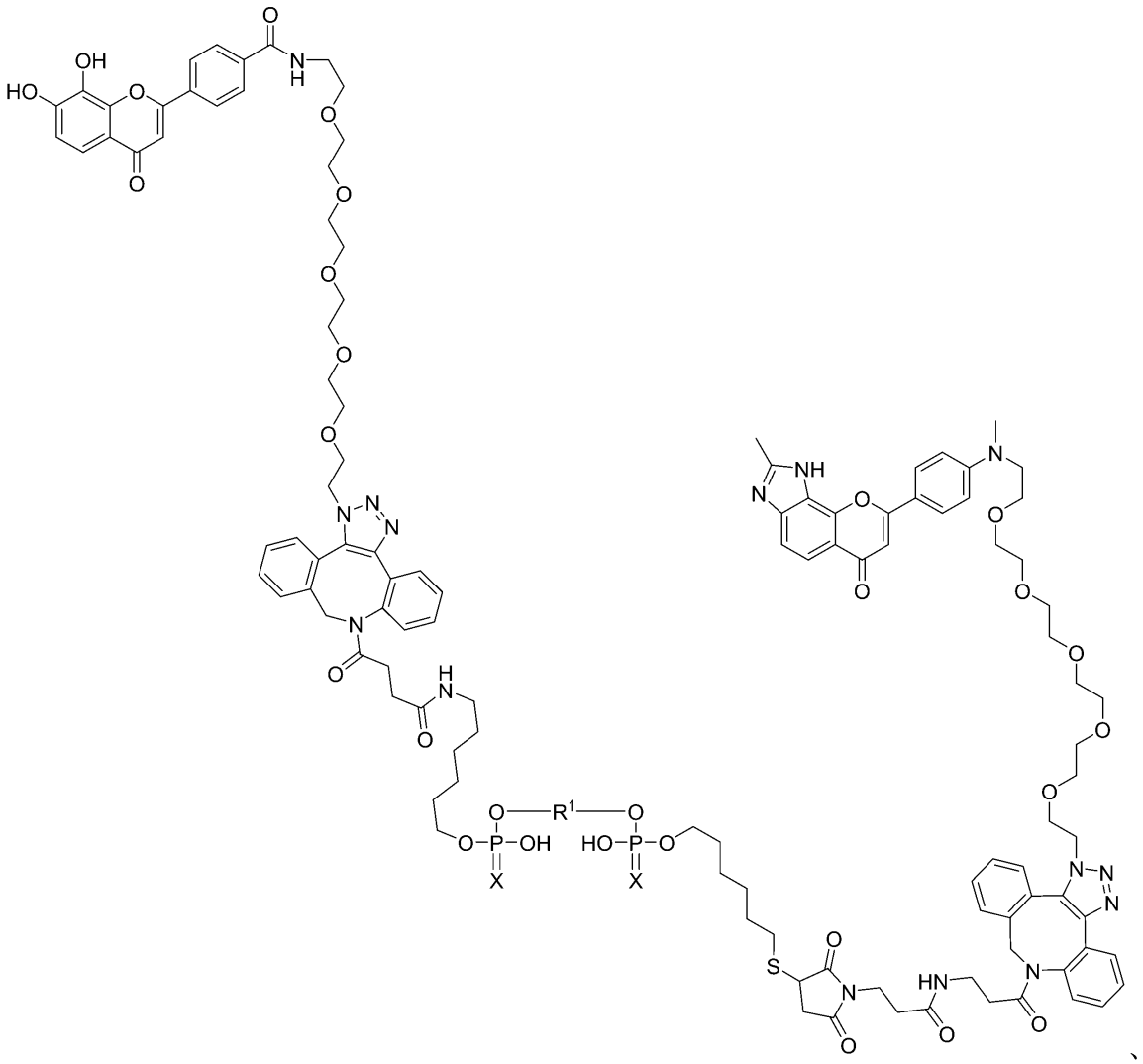
【化２２２－３】



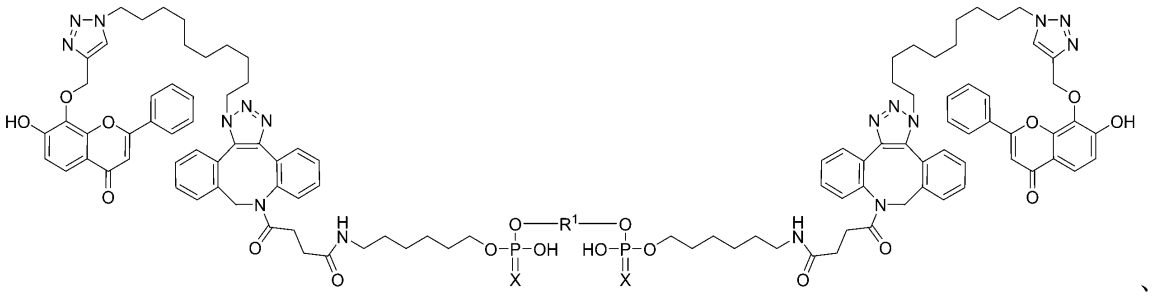
【化２２２－４】



【化２２２－５】



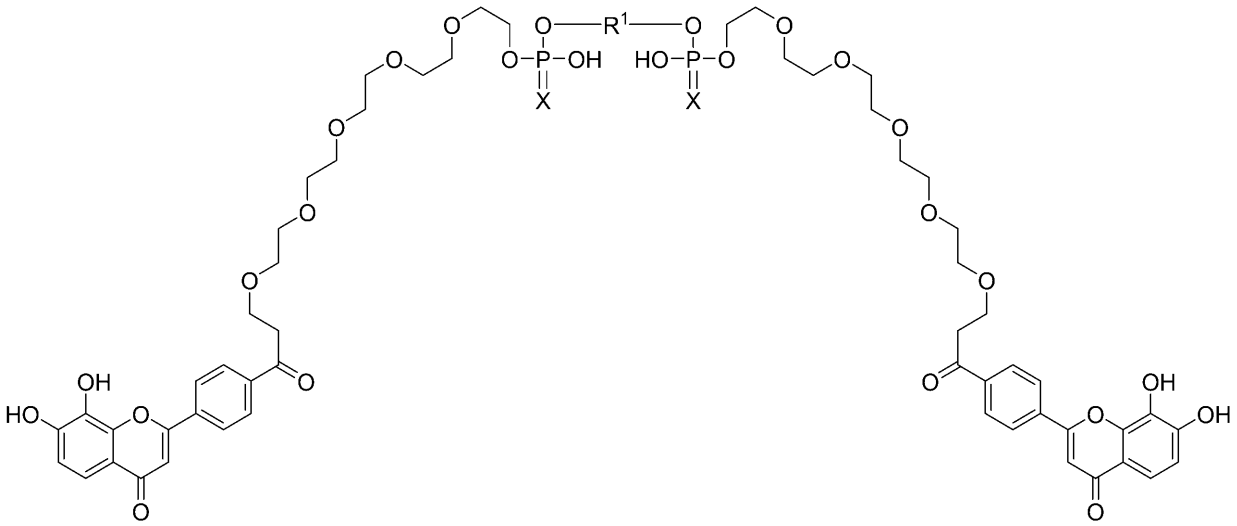
、



、

または

【化２２２－６】

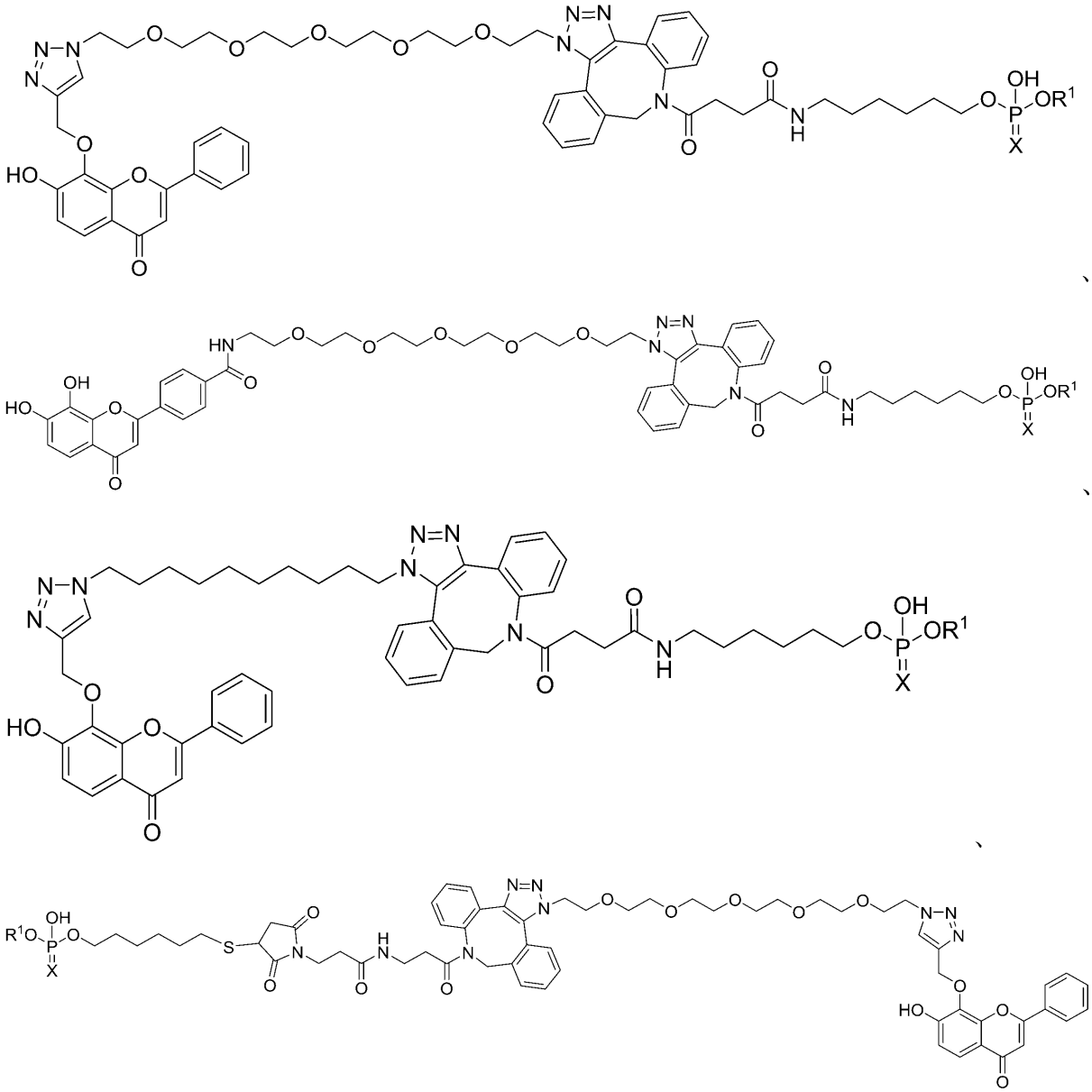


（式中、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４６】

実施形態１００．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化２２３】

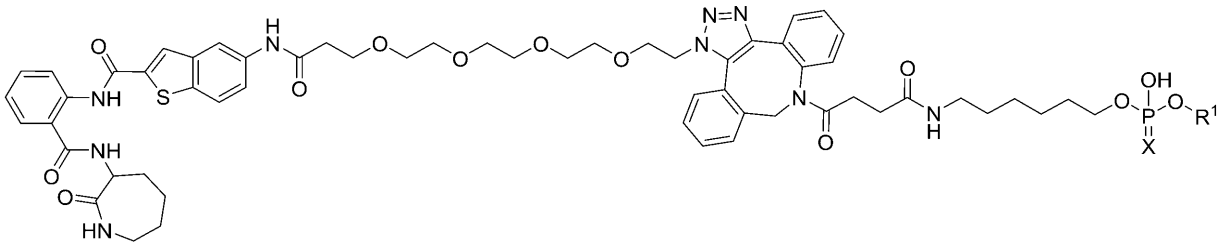


（式中、
Ｒ１は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４７】

実施形態１０１．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化２２４】



（式中、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドであり、
Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４８】

実施形態１０２．Ｘが、Ｏである、実施形態９７～１０１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５４９】

実施形態１０３．Ｘが、Ｓである、実施形態９７～１０１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５０】

実施形態１０４．R^1が、オリゴヌクレオチドを含む、実施形態１～１０３のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５１】

実施形態１０５．前記オリゴヌクレオチドが、その５’末端で結合される、実施形態１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５２】

実施形態１０６．前記オリゴヌクレオチドが、その３’末端で結合される、実施形態１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５３】

実施形態１０７．前記オリゴヌクレオチドが、前記オリゴヌクレオチドの内部位置で結合される、実施形態１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５４】

実施形態１０８．前記内部位置が、ヌクレオシド間連結である、実施形態１０４に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５５】

実施形態１０９．R^1が、１つ以上の追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされたオリゴヌクレオチドを含む、実施形態１～１０８のいずれか１項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５６】

実施形態１１０．前記オリゴヌクレオチドが、２、３、４、５、または５を超える追加のＴｒｋＢリガンドにコンジュゲートされる、実施形態１０９に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５５７】

実施形態１１１．前記追加のＴｒｋＢリガンドが、前記オリゴヌクレオチドの５’末端、前記オリゴヌクレオチドの３’末端、前記オリゴヌクレオチドの５’末端及び３’末端、前記オリゴヌクレオチドの１つ以上の内部位置、またはこれらの任意の組み合わせで、前記オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされる、実施形態１０９もしくは１１０に記載の

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

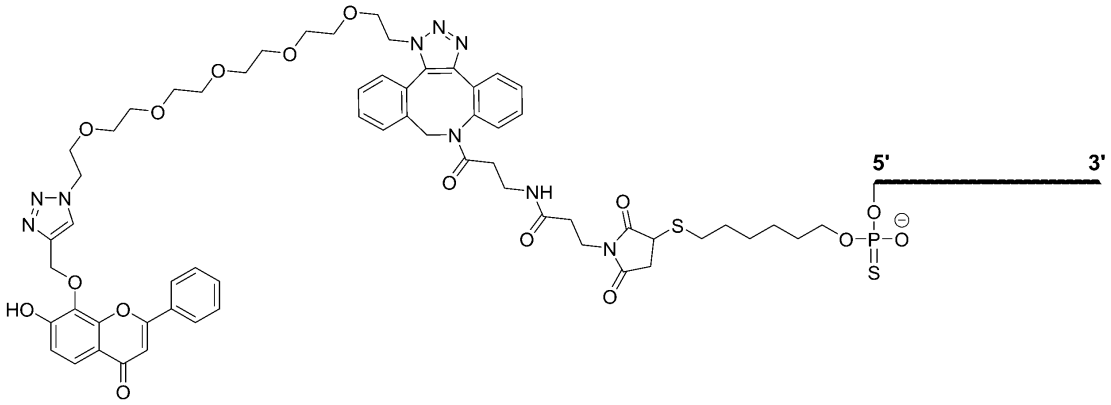
【０５５８】

実施形態１１２．前記オリゴヌクレオチドが、修飾オリゴヌクレオチドである、実施形態１～１１１のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

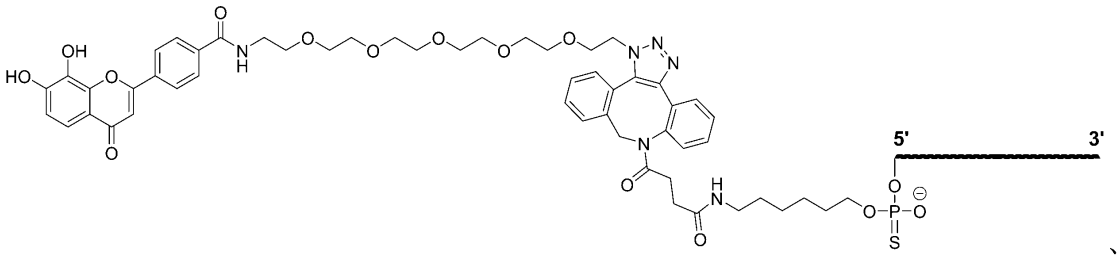
【０５５９】

実施形態１１３．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

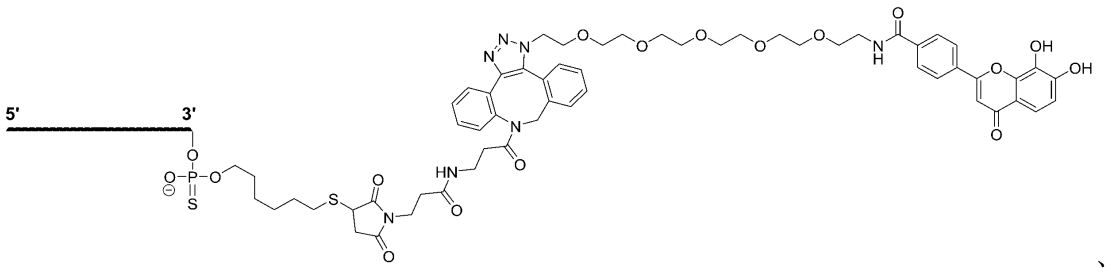
【化２２５－１】



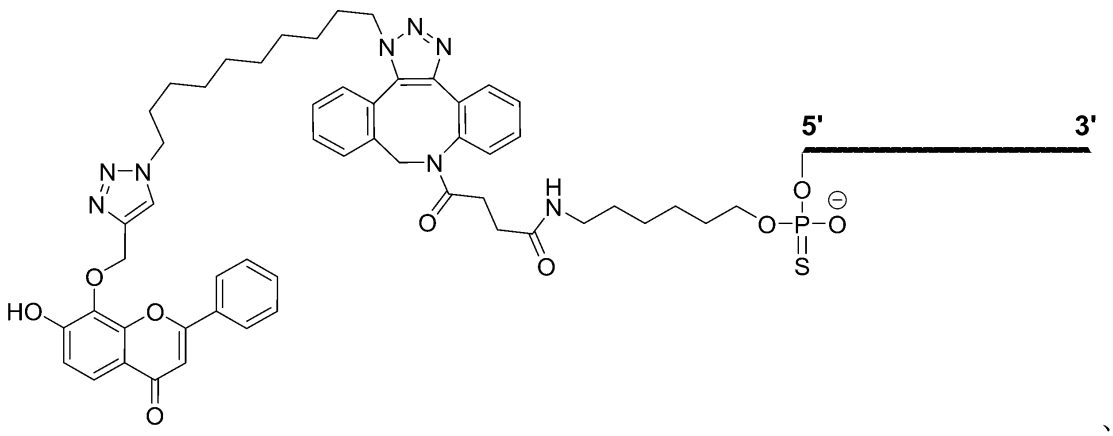
、



、

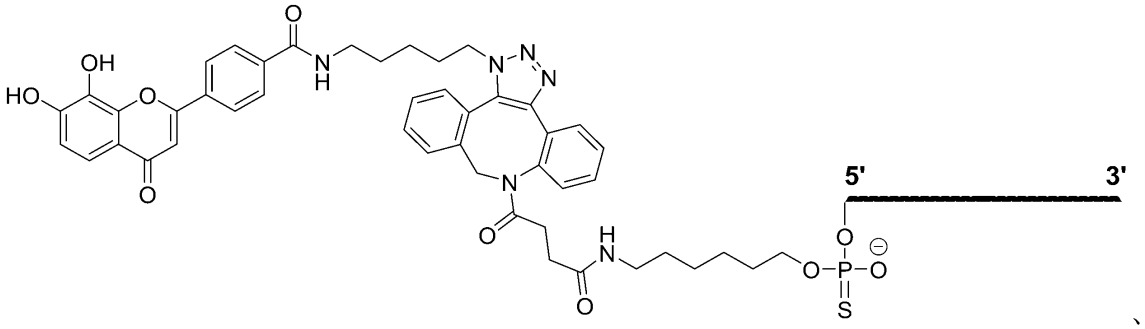


、

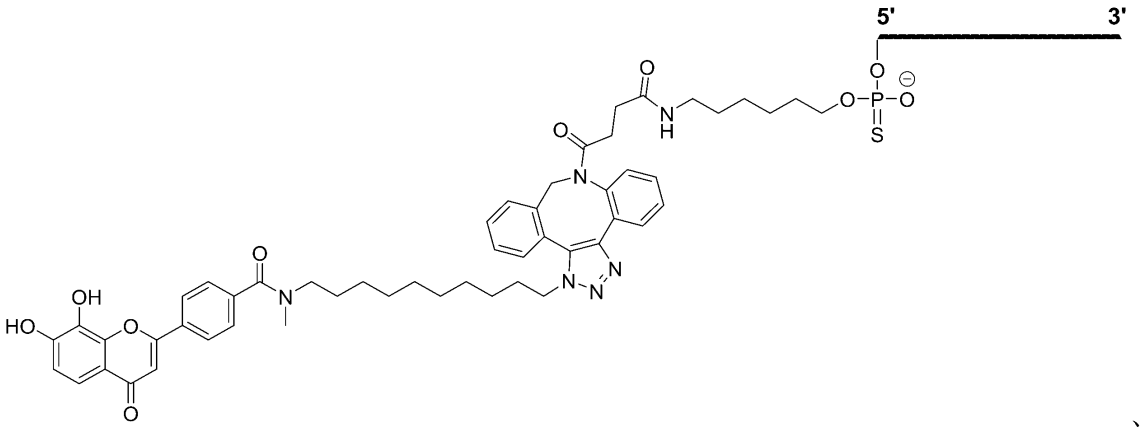


、

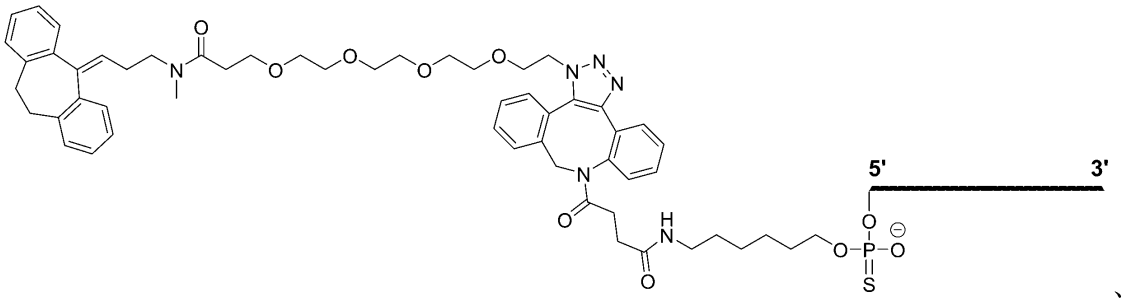
【化２２５－２】


OH
HO
O
O
N
H
N
N
N
O
O
H
N
O
O
P
O
S
5'
3'

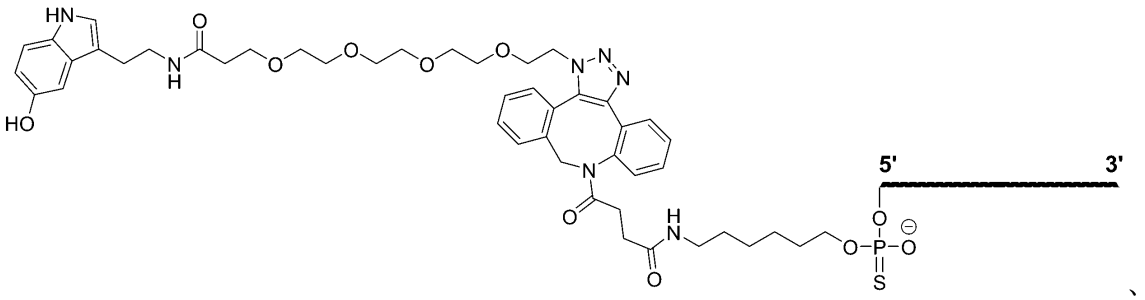
、


5'
3'
O
O
P
O
S
O
N
H
O
N
N
N
O
OH
HO
O
O
N

、

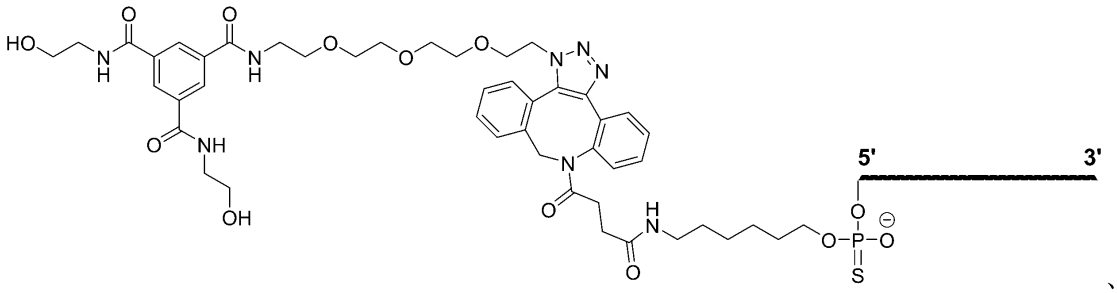

N
O
O
O
O
O
O
N
N
N
5'
3'
O
O
P
O
S
H
N
O
O

、

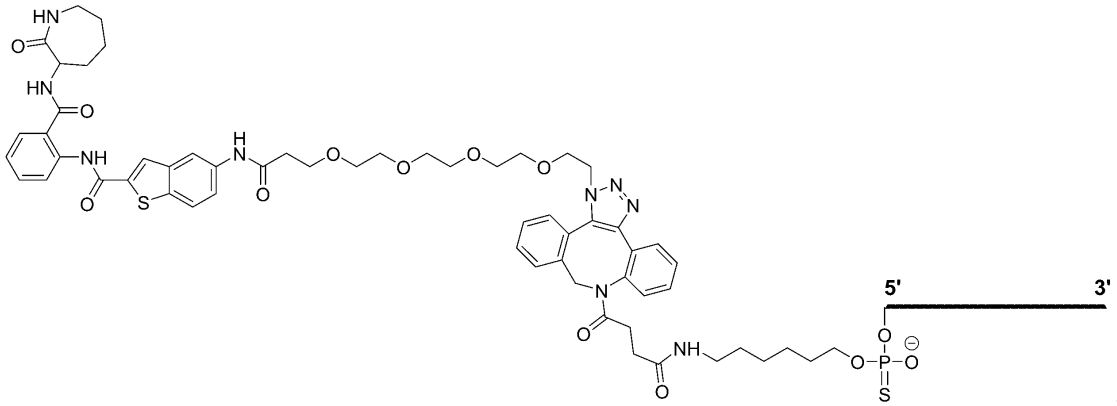

HN
HO
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
5'
3'
O
O
P
O
S
H
N
O
O

、

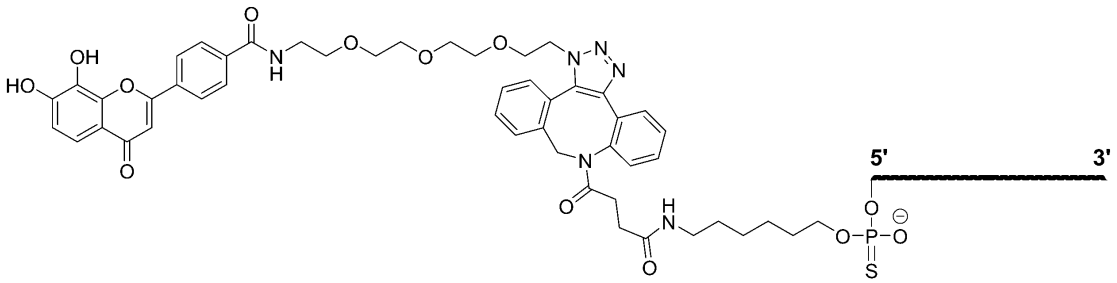
【化２２５－３】


HO
NH
O
NH
OH
N
N
N
5'
3'
O
P
S

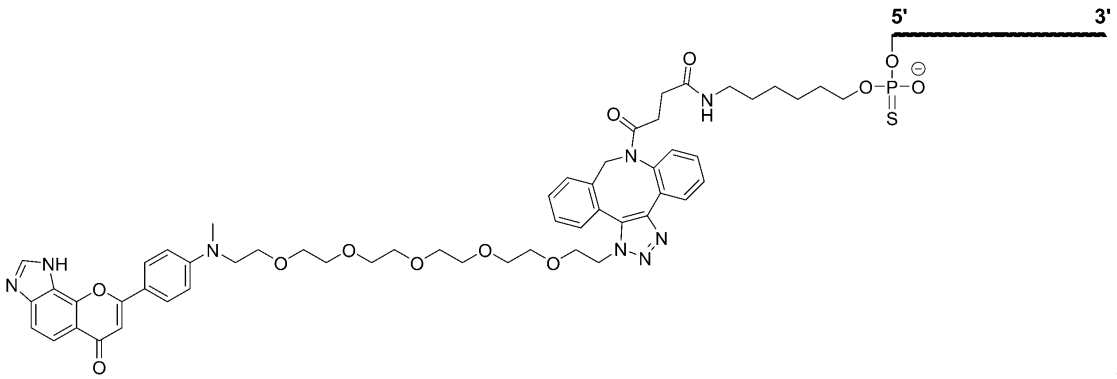
、


HN
NH
S
N
N
N
5'
3'
O
P
S

、

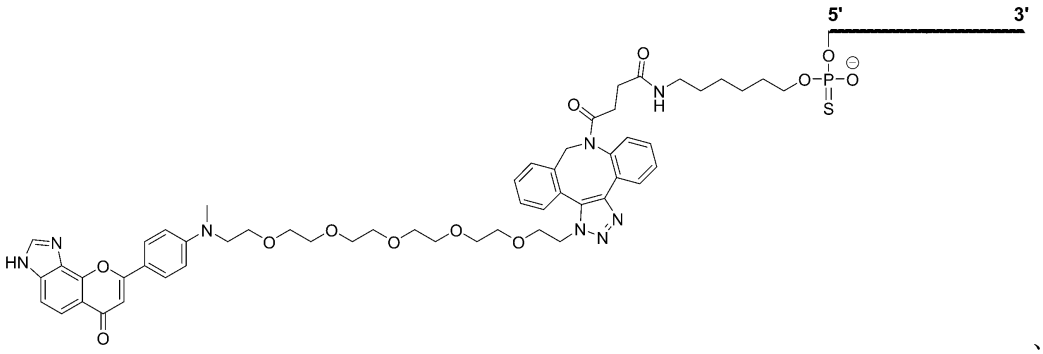

OH
HO
O
N
N
N
5'
3'
O
P
S

、

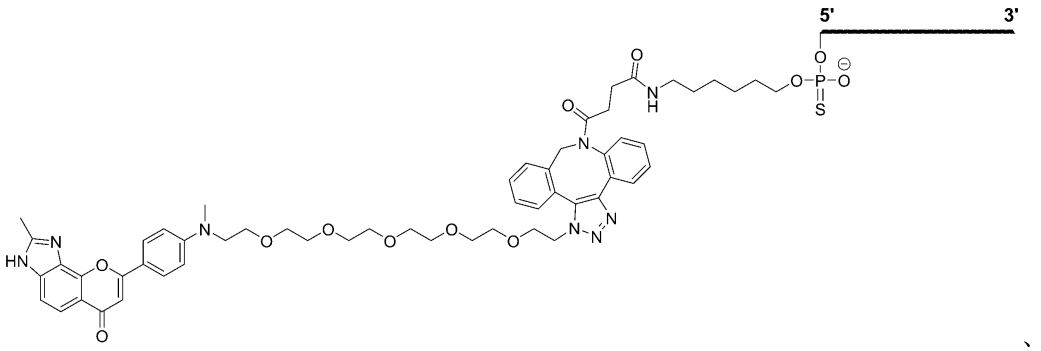

NH
N
O
N
N
N
5'
3'
O
P
S

、

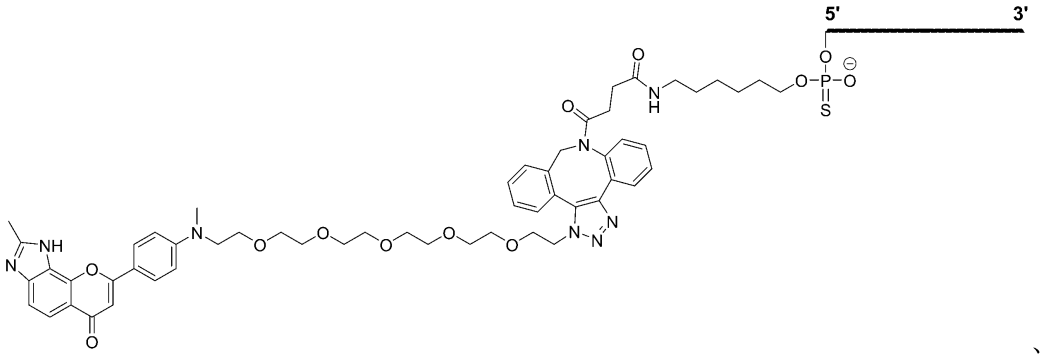
【化２２５－４】



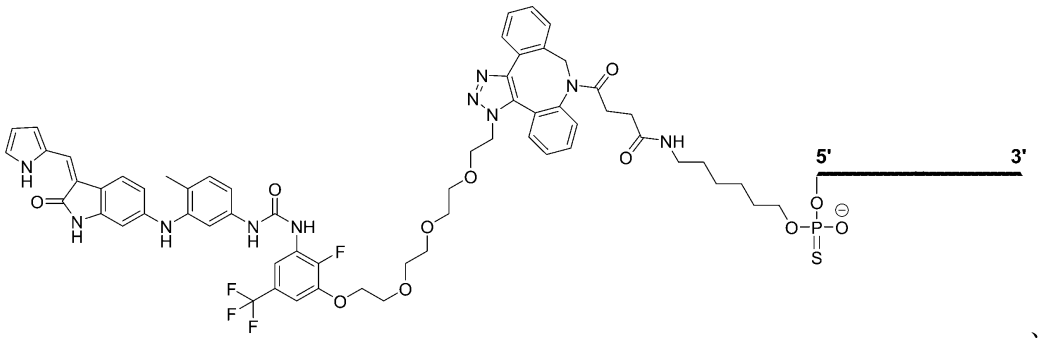
、



、

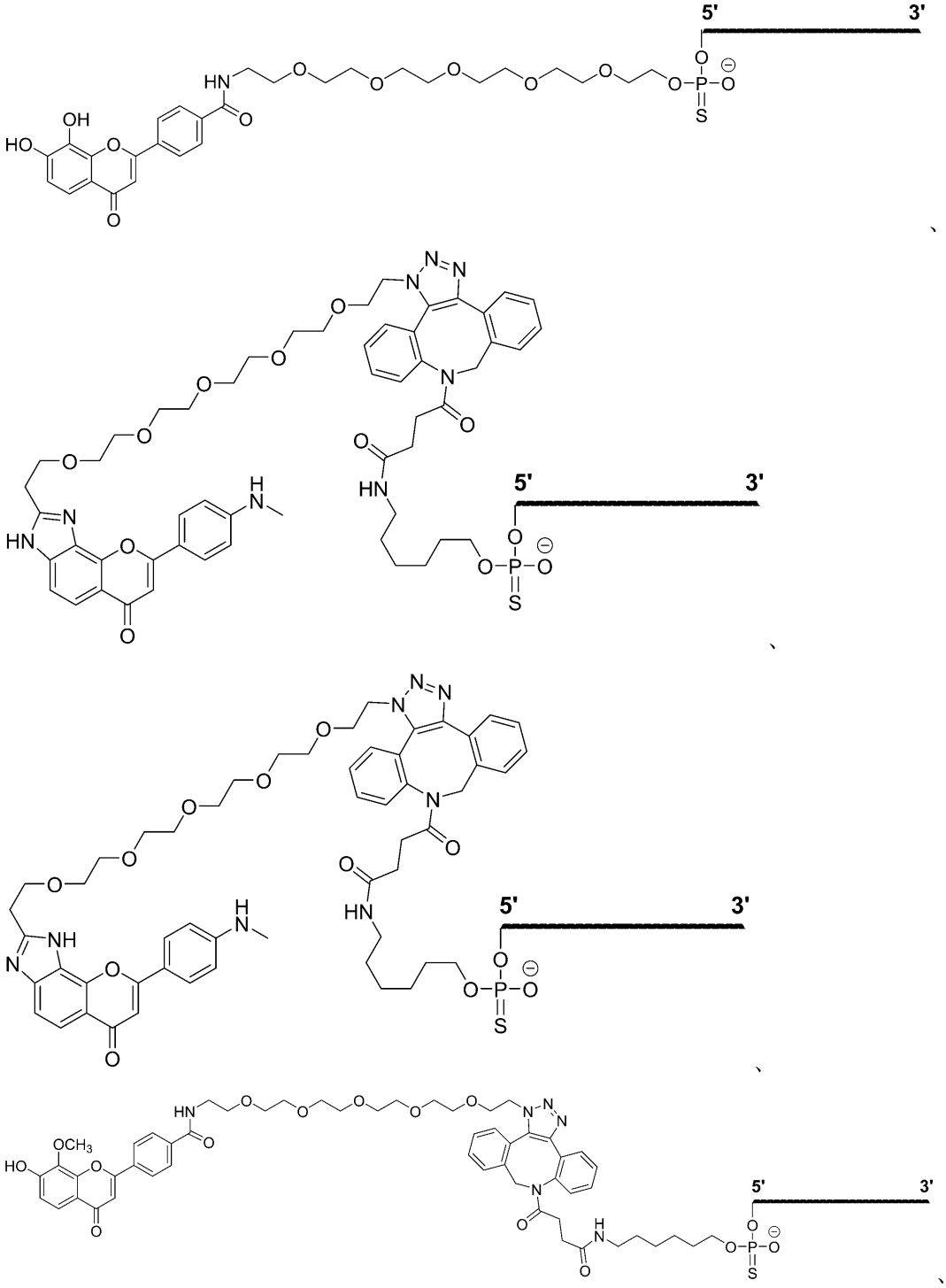


、

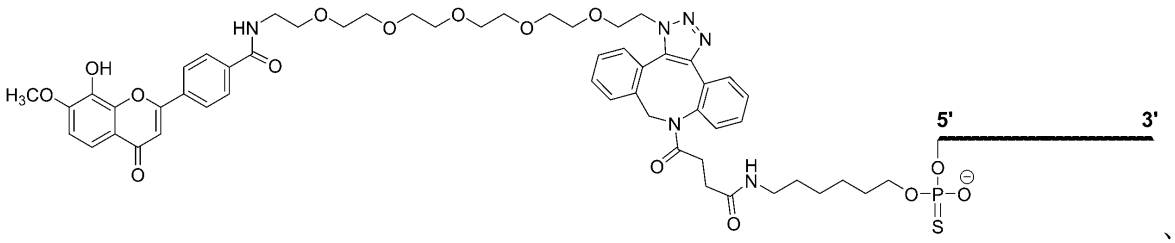


、

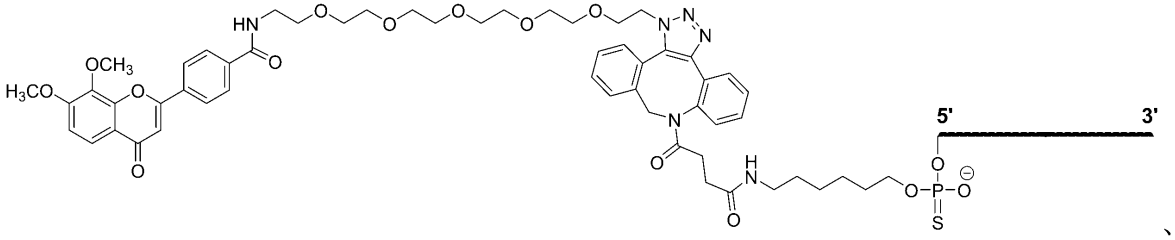
【化２２５－５】


5'
3'
HN
O
OH
HO
O
O
O
O
O
O
O
O
P
O
S
N
N
N
O
O
O
O
O
O
O
O

【化２２５－６】

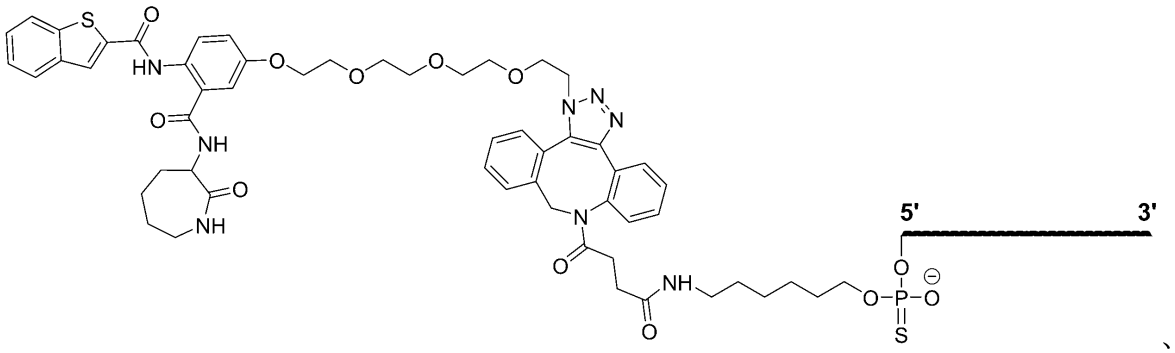

HN
O
OH
H3CO
N
N
N
5'
3'
H
O
P
S

、

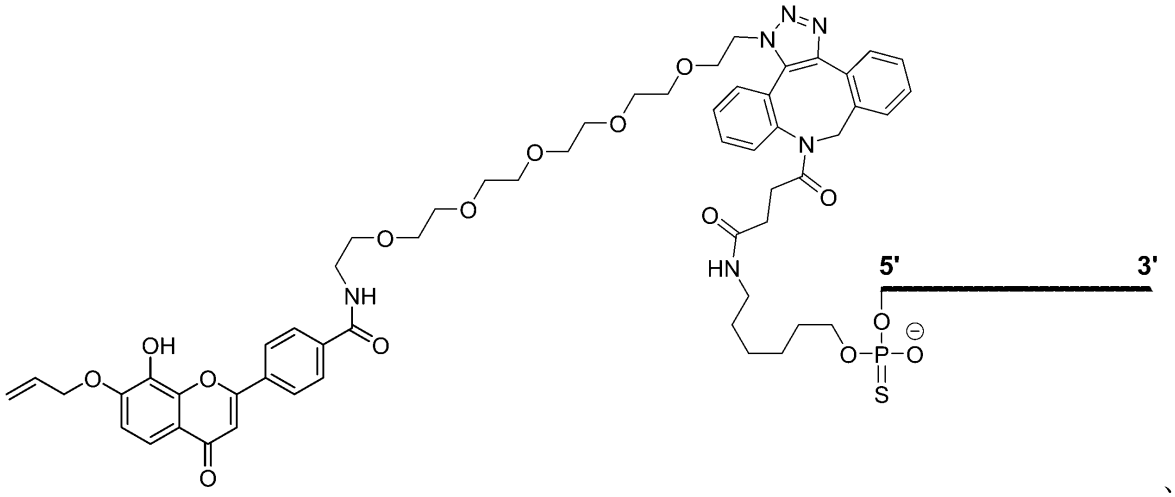

HN
O
OCH3
H3CO
N
N
N
5'
3'
H
O
P
S

、

または

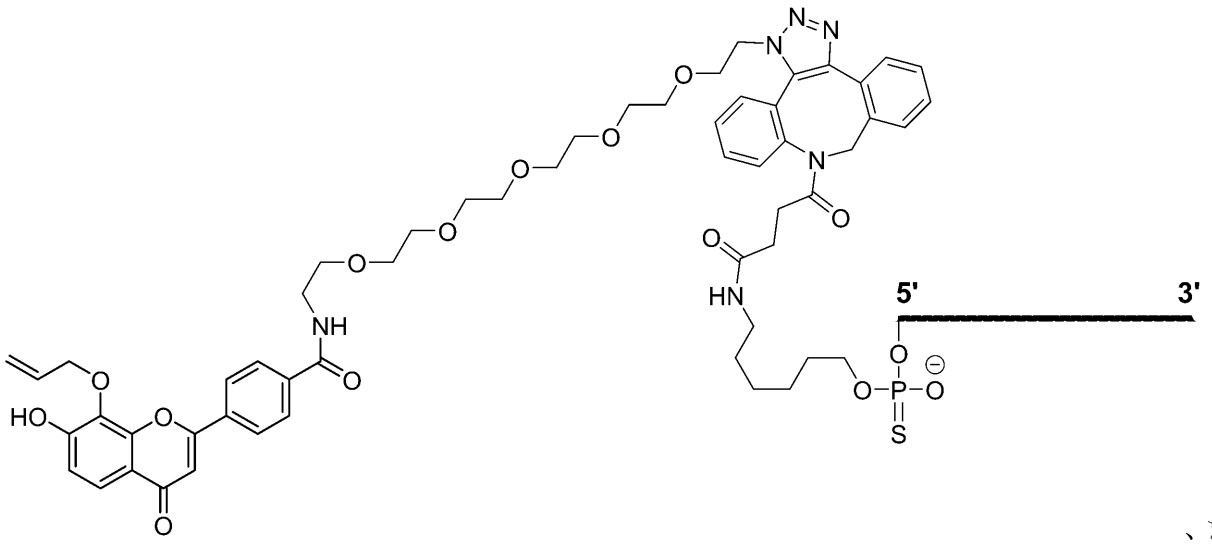

S
O
HN
NH
NH
N
N
N
5'
3'
O
P
S

、


N
N
N
O
NH
HN
OH
5'
3'
O
P
S

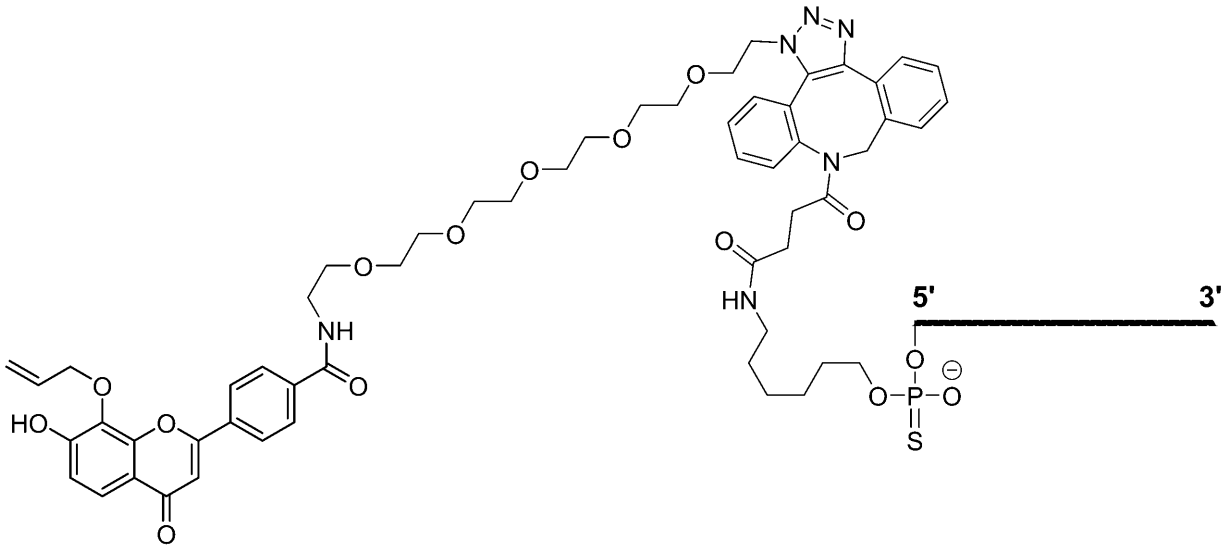
、

【化２２５－７】



、ま

たは



（式中、

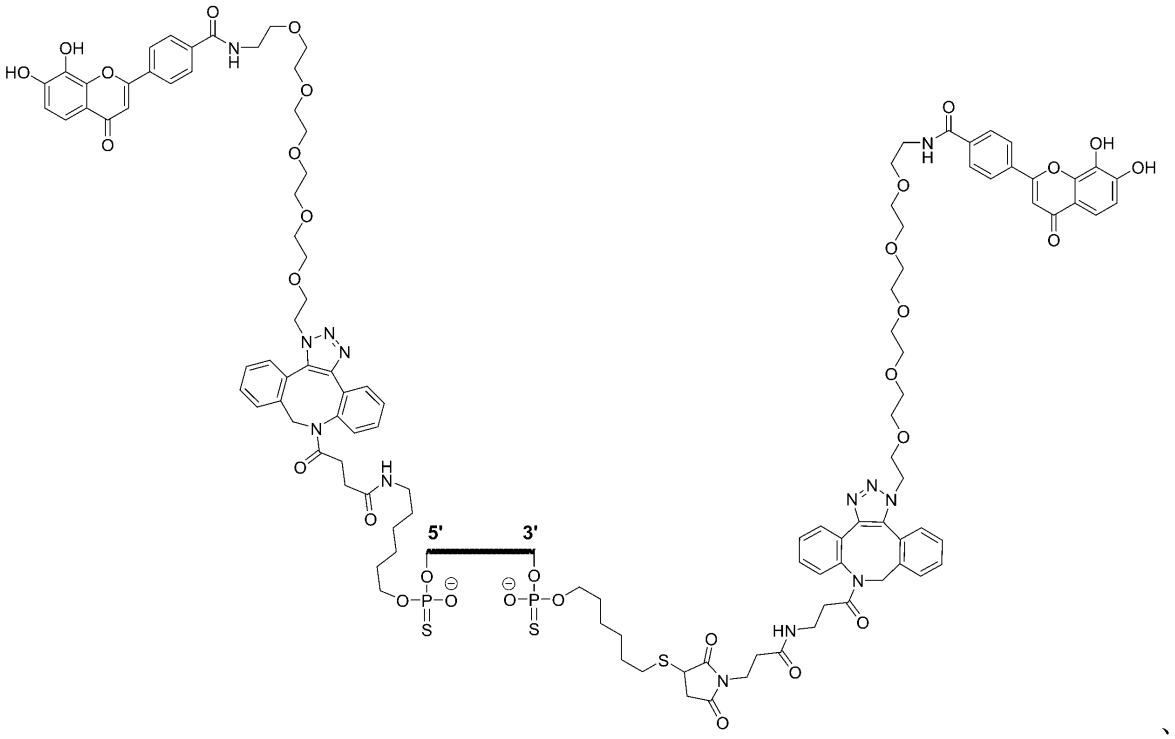
【化２２６】

は、オリゴヌクレオチドである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

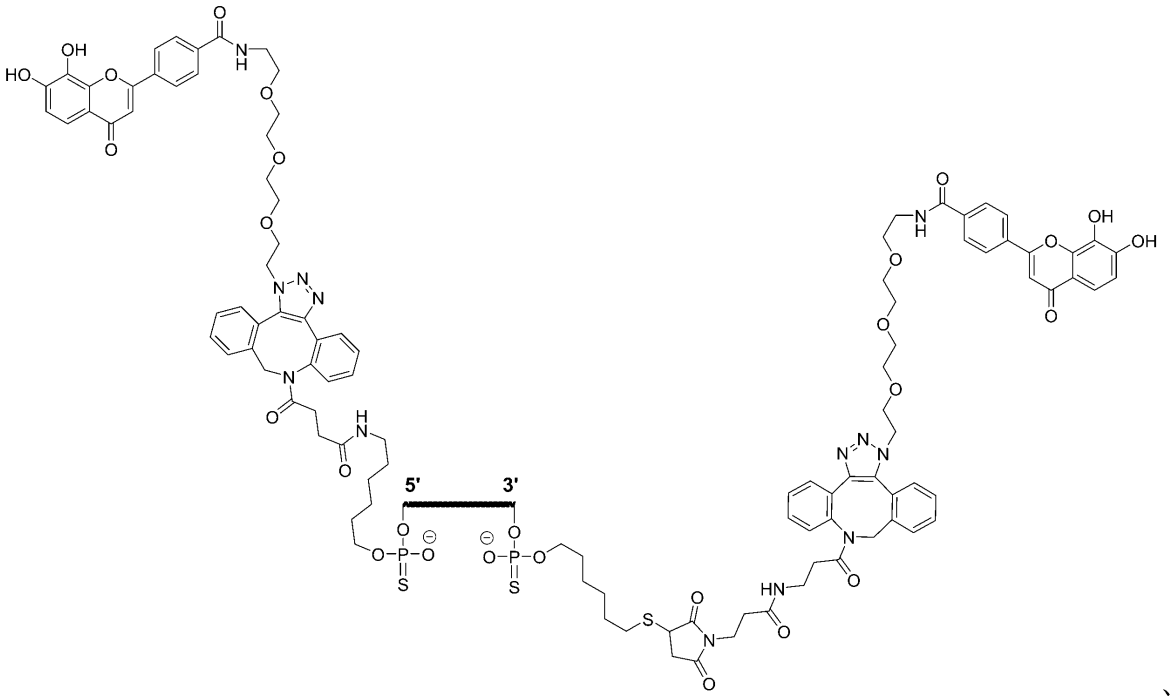
【０５６０】

実施形態１１４．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化２２７－１】

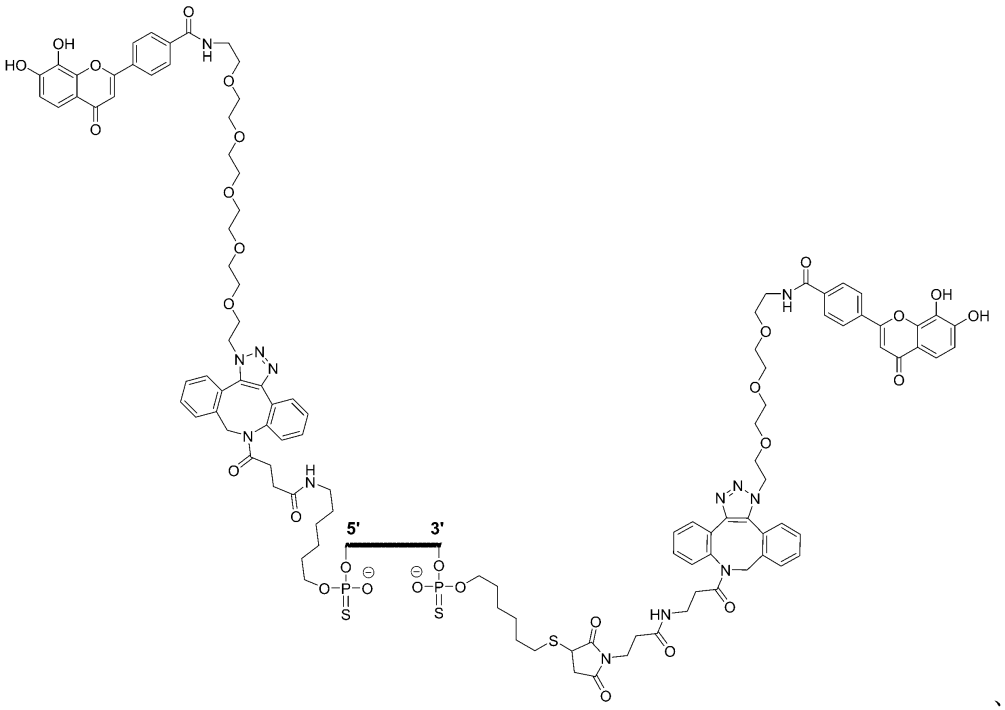


、

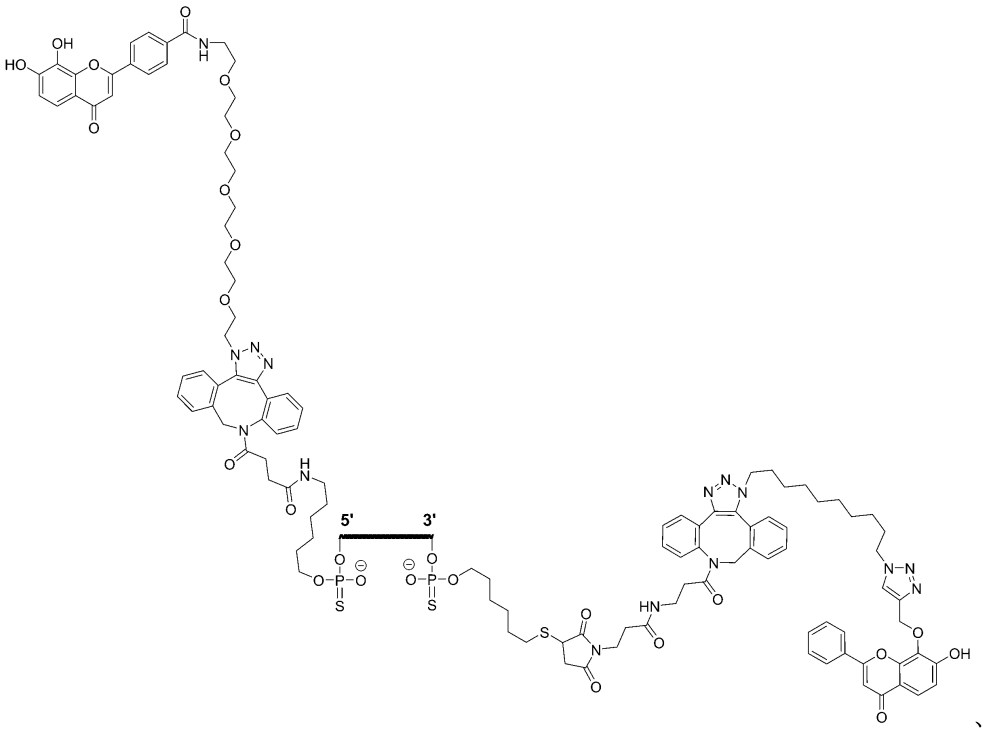


、

【化２２７－２】

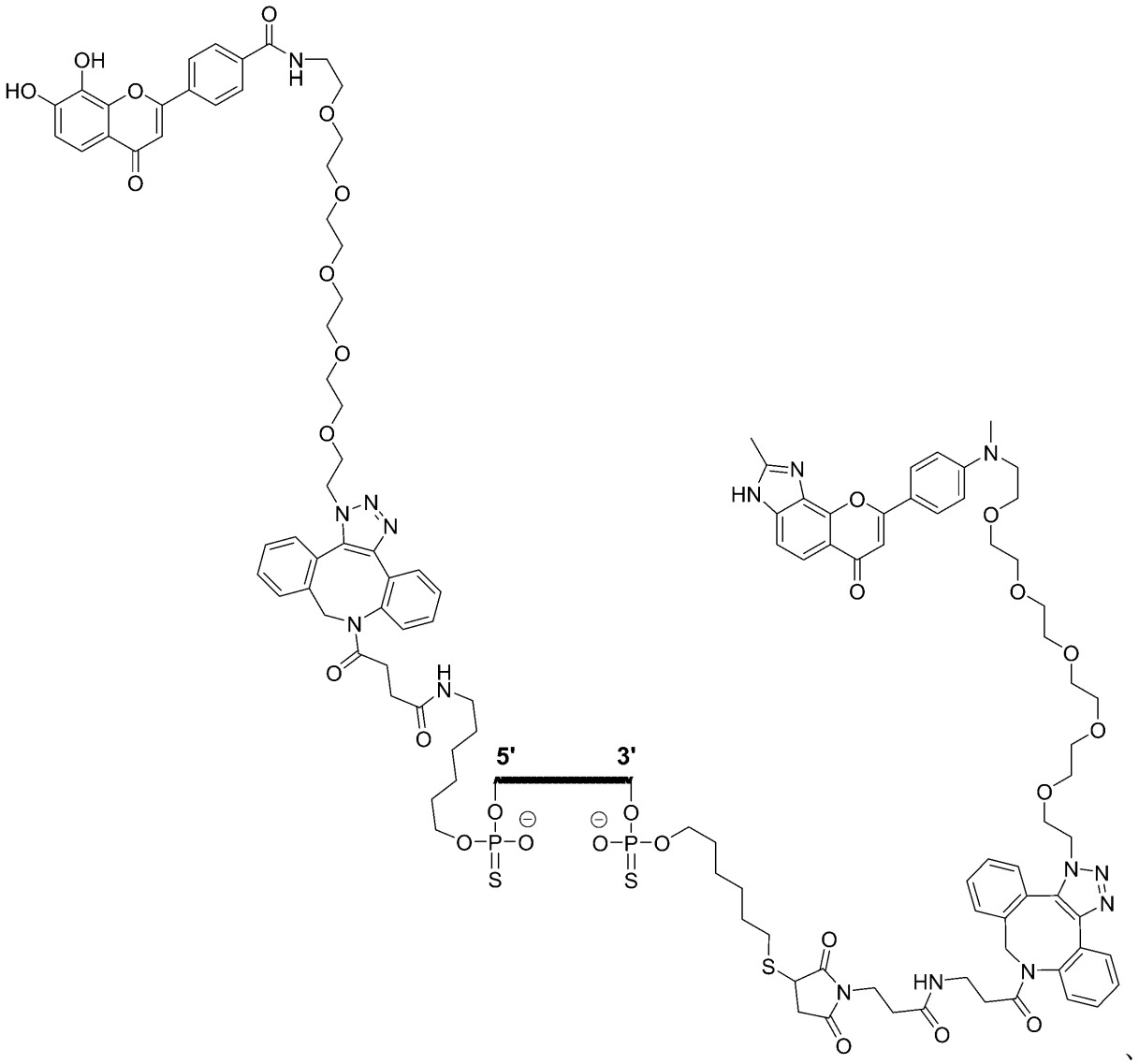


、

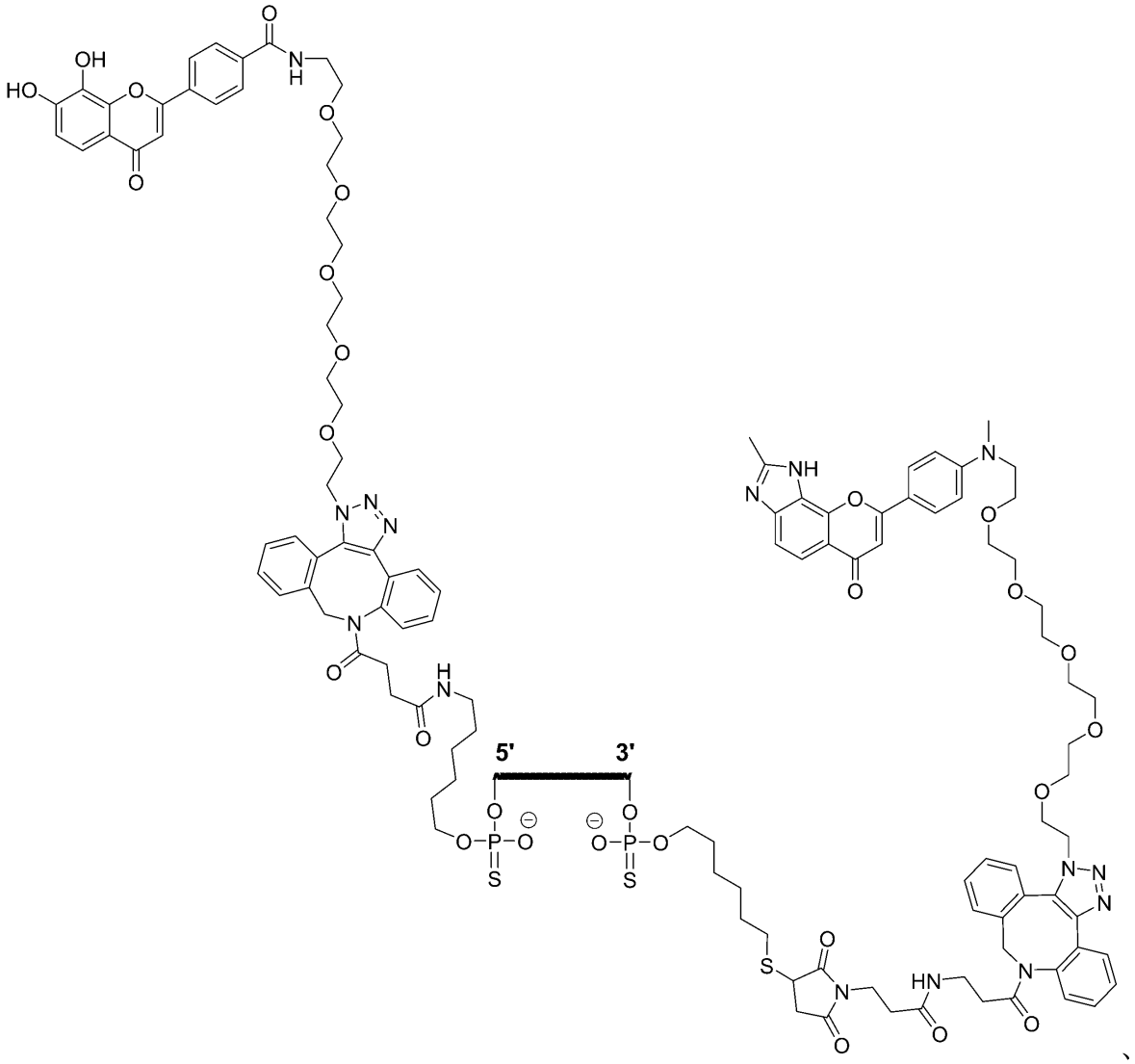


、

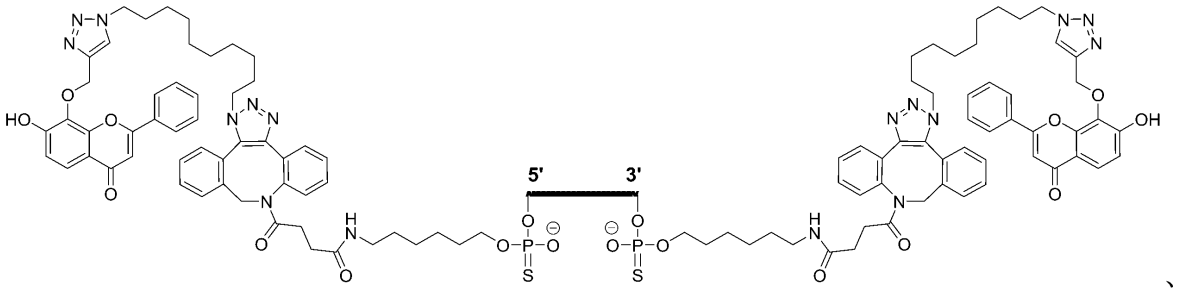
【化２２７－３】



【化２２７－４】



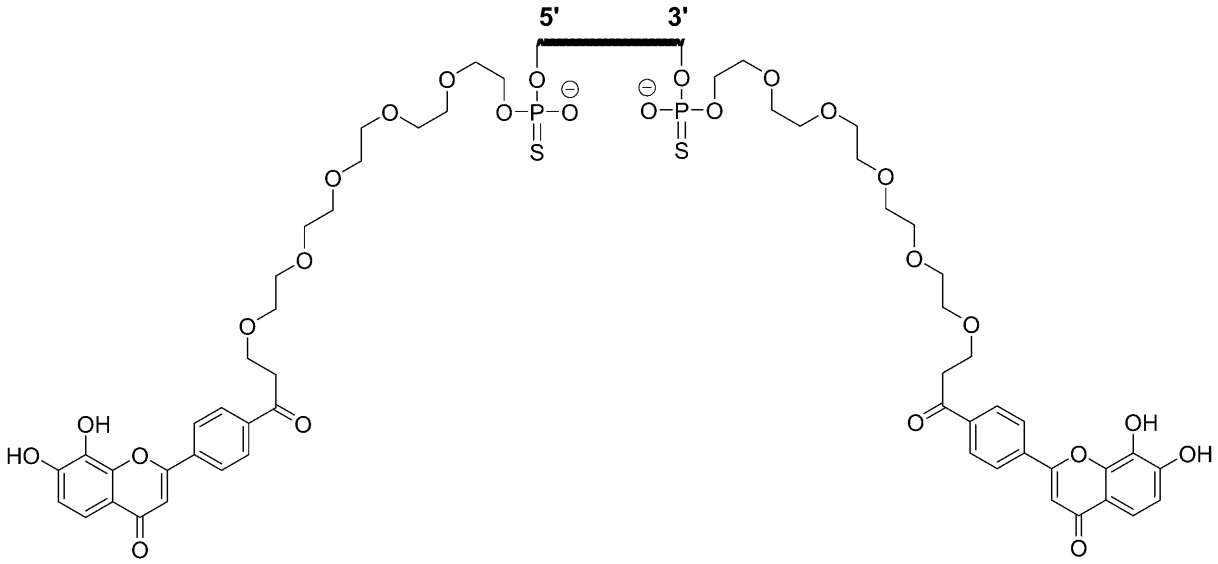
、



、

または

【化２２７－５】



（式中、

【化２２８】

は、オリゴヌクレオチドである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５６１】

実施形態１１５．前記化合物が、塩である、実施形態１～１１４のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５６２】

実施形態１１６．前記塩が、カリウム塩またはナトリウム塩である、実施形態１１５に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

【０５６３】

実施形態１１７．実施形態１～１１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【０５６４】

実施形態１１８．治療用オリゴヌクレオチドを対象の脳に送達するための方法であって、実施形態１～１１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩、あるいは実施形態１１７に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０５６５】

実施形態１１９．前記治療用オリゴヌクレオチドが、線条体、小脳、脳幹、海馬、前頭葉、及び脊髄からなる群から選択される１つ以上の脳領域に送達される、実施形態１１８に記載の方法。

【０５６６】

実施形態１２０．対象における疾患、障害、またはその症状を治療または改善するための方法であって、実施形態１～１１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩、あるいは実施形態１１７に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０５６７】

実施形態１２１．前記疾患、障害、またはその症状が、中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患、障害、またはその症状である、実施形態１２０に記載の方法。

【０５６８】

実施形態１２２．前記疾患、障害、またはその症状が、アルツハイマー病、またはその症状である、実施形態１２０または１２１に記載の方法。

【０５６９】

実施形態１２３．前記投与が、髄腔内投与または脳室内（ＩＣＶ）投与である、実施形態１１８～１２２のいずれか１つに記載の方法。

【０５７０】

実施形態１２４．１つ以上のカーゴ分子を対象の細胞または組織にｉｎ　ｖｉｖｏで送達する方法であって、前記対象に、実施形態１～１１６のいずれか１つに記載の化合物または実施形態１１７に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

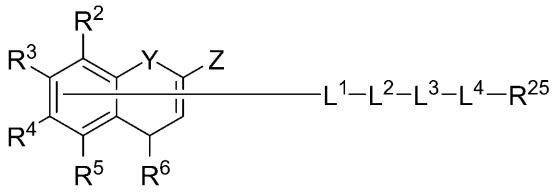
【０５７１】

実施形態１２５．前記細胞または前記組織が、ＣＮＳの細胞または組織である、実施形態１２４に記載の方法。

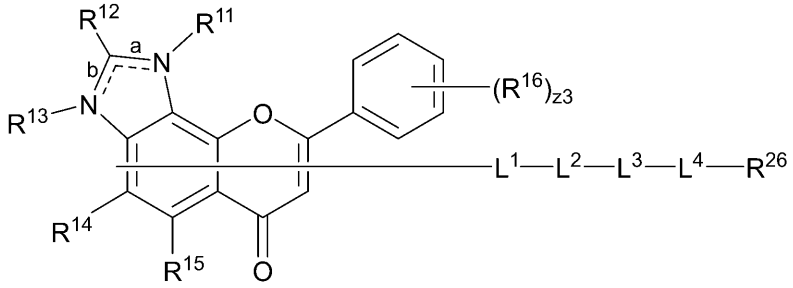
【０５７２】

実施形態１２６．構造式（Ａ）～（Ｆ）のいずれか１つの前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは塩：

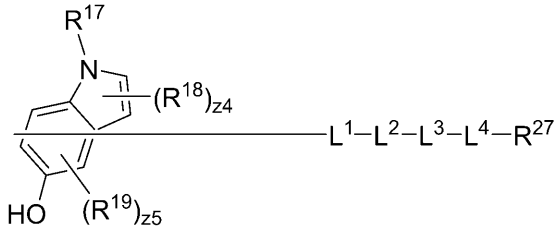
【化２２９－１】



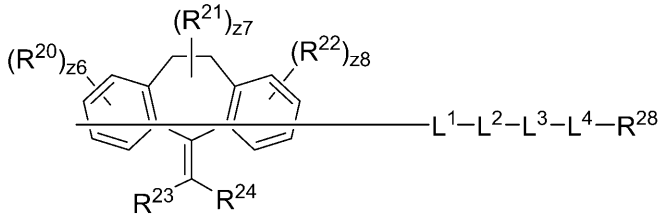
（A）、



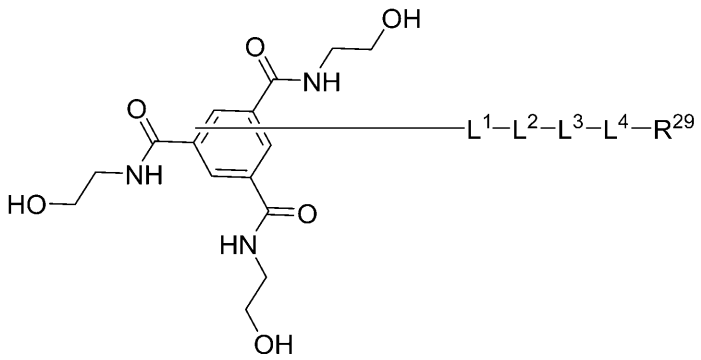
（B）、



（C）、

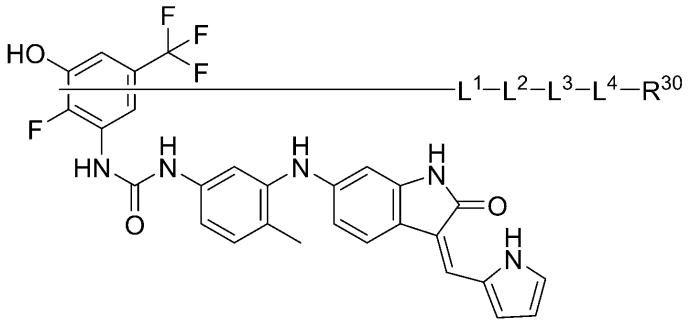


（D）、



（E）、または

【化２２９－２】



（Ｆ）

（式中、
Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、及びＬ^{4}のそれぞれは、独立して、リンカー、結合、または不在であり、
Ｒ^{2}は、水素、－ＯＲ^{7}、－ＳＲ^{8}、または－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{3}は、水素、－ＯＲ^{31}、－ＳＲ^{32}、または－ＮＲ^{33}Ｒ^{34}であり、
Ｒ^{4}は、水素、－ＯＲ^{35}、－ＳＲ^{36}、または－ＮＲ^{37}Ｒ^{38}であり、
Ｒ^{5}は、水素、－ＯＲ^{39}、－ＳＲ^{40}、または－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}であり、
Ｒ^{6}は、水素、－ＯＨ、任意選択により置換された－Ｏ－アルキル、任意選択により置換された－ＯＡｃ、－ＮＨ$_{2}$、任意選択により置換された－ＮＨＡｃ、－ＳＨ、または＝Ｏであり、
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、Ｒ^{36}、Ｒ^{37}、Ｒ^{38}、Ｒ^{39}、Ｒ^{40}、Ｒ^{41}、及びＲ^{42}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｙは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、Ｓ、またはＯであり、
Ｚは、任意選択により置換されたアリールまたは任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{11}及びＲ^{13}は、それぞれ独立して、不在、水素、または任意選択により置換されたアルキルであり、
Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、及びＲ^{15}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{16}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_{3}$、－ＳＯ$_{n16}$Ｒ^{1A}、－ＳＯ$_{v16}$ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m16}$、－ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{16B}Ｒ^{16C}、－ＯＲ^{16A}、－ＮＲ^{16B}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{16A}、－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16D}；－ＮＲ^{16B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16D}、－ＮＲ^{16B}ＯＲ^{16D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
【化２３０】

-a-及び-b-

は、それぞれ独立して、単結合または二重結合であり、
【化２３１】



が単結合である場合、
【化２３２】

は、二重結合であり、R^{13}は、不在であり、更に、
【化２３３】



が単結合である場合、
【化２３４】



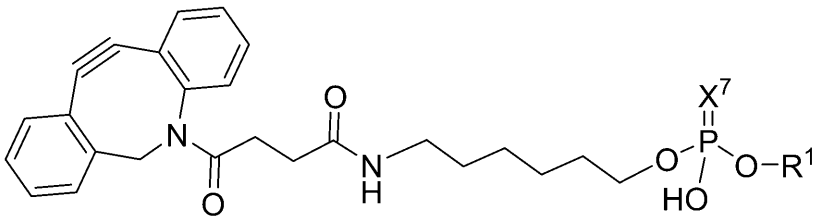
は、二重結合であり、R^{11}は、不在であり、
R^{16A}、R^{16B}、R^{16C}、R^{16D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－CF_3、－CCl_3、－CBr_3、－CI_3、－COOH、－$CONH_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているR^{16B}及びR^{16C}の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
R^{17}、R^{18}、及びR^{19}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{20}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n20}R^{1A}$、－$SO_{v20}NR^{20B}R^{20C}$、－$NHNR^{20B}R^{20C}$、－$ONR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NHNR^{20B}R^{20C}$、－$NHC(O)NR^{20B}R^{20C}$、－$N(O)_{m20}$、－$NR^{20B}R^{20C}$、－$C(O)R^{20D}$、－$C(O)OR^{20D}$、－$C(O)NR^{20B}R^{20C}$、－OR^{20A}、－$NR^{20B}SO_2R^{20A}$、－$NR^{20B}C(O)R^{20D}$；－$NR^{20B}C(O)OR^{20D}$、－$NR^{20B}OR^{20D}$、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
R^{21}は、水素、ハロゲン、－CN、－N_3、－$SO_{n21}R^{1A}$、－$SO_{v21}NR^{21B}R^{21C}$、－$NHNR^{21B}R^{21C}$、－$ONR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NHNR^{21B}R^{21C}$、－$NHC(O)NR^{21B}R^{21C}$、－$N(O)_{m21}$、－$NR^{21B}R^{21C}$、－$C(O)R^{21D}$、－$C(O)OR^{21D}$、－$C(O)NR^{21B}R^{21C}$、－OR^{21A}、－$NR^{21B}SO_2R^{21A}$、－$NR^{21B}C(O)R^{21D}$；－$NR^{21B}C($

Ｏ）ＯＲ^{21D}、－ＮＲ^{21B}ＯＲ^{21D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{22}及びＲ^{23}は、それぞれ独立して、水素、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{24}は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_{n24}$Ｒ^{1A}、－ＳＯ$_{v24}$ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＨＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＯＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－Ｎ（Ｏ）$_{m24}$、－ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{24D}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{24B}Ｒ^{24C}、－ＯＲ^{24A}、－ＮＲ^{24B}ＳＯ$_2$Ｒ^{24A}、－ＮＲ^{24B}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{24D}；－ＮＲ^{24B}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{24D}、－ＮＲ^{24B}ＯＲ^{24D}、任意選択により置換されたアルキル、任意選択により置換されたヘテロアルキル、任意選択により置換されたシクロアルキル、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択により置換されたアリール、または任意選択により置換されたヘテロアリールであり、
Ｒ^{20A}、Ｒ^{20B}、Ｒ^{20C}、Ｒ^{20D}、Ｒ^{21A}、Ｒ^{21B}、Ｒ^{21C}、Ｒ^{21D}、Ｒ^{24A}、Ｒ^{24B}、Ｒ^{24C}、及びＲ^{24D}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＣｌ$_3$、－ＣＢｒ$_3$、－ＣＩ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合しているＲ^{20B}、Ｒ^{20C}、Ｒ^{21B}、Ｒ^{21C}、Ｒ^{24B}、Ｒ^{24C}、Ｒ^{24B}、及びＲ$_2{}^{4C}$の置換基は、任意選択により結合して、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールを形成してもよく、
ｎ１６、ｎ２０、ｎ２１、ｎ２３、ｎ２４、ｚ６、及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
ｖ１６、ｖ２０、ｖ２１、ｍ１６、ｍ２０、ｍ２１、及びｍ２４は、それぞれ独立して、１または２であり、
ｚ３は、０、１、２、３、４、または５であり、
ｚ４及びｚ７は、それぞれ独立して、０、１、または２であり、
ｚ５は、０、１、２、または３であり、
ｚ６及びｚ８は、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４であり、
Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、Ｒ^{30}は、それぞれ独立して、－Ｎ$_3$である）。

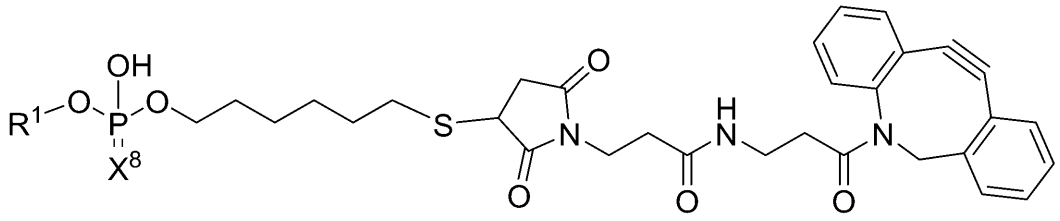
【０５７３】

実施形態１２７．実施形態１～１１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩を作製するための方法であって、実施形態１２６に記載の前駆体化合物を、構造式（Ｇ）及び／または（Ｈ）の化合物：

【化２３５】



（Ｇ）及び／または



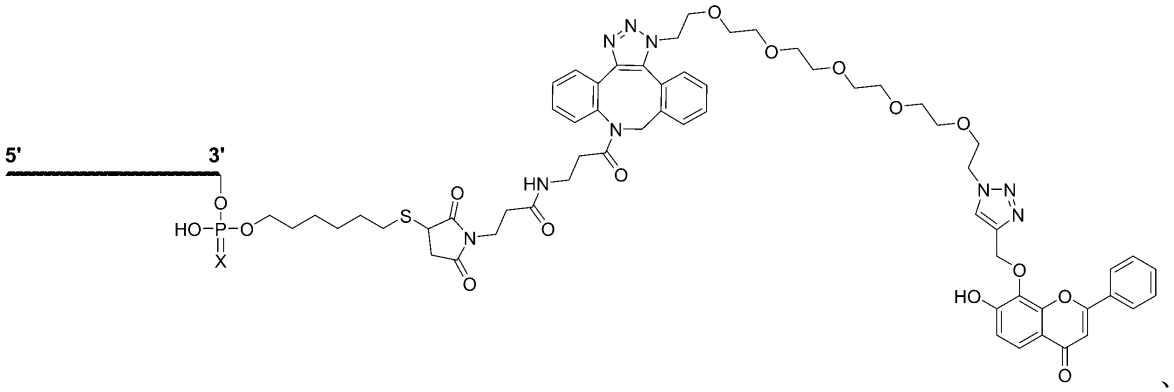
（Ｈ）、

またはその塩と接触させることを含む、前記方法
（式中、
X^7及びX^8は、それぞれ独立して、ＯまたはＳであり、
R^1は、オリゴヌクレオチド、保護基、小分子、タンパク質、抗体、またはペプチドである）。

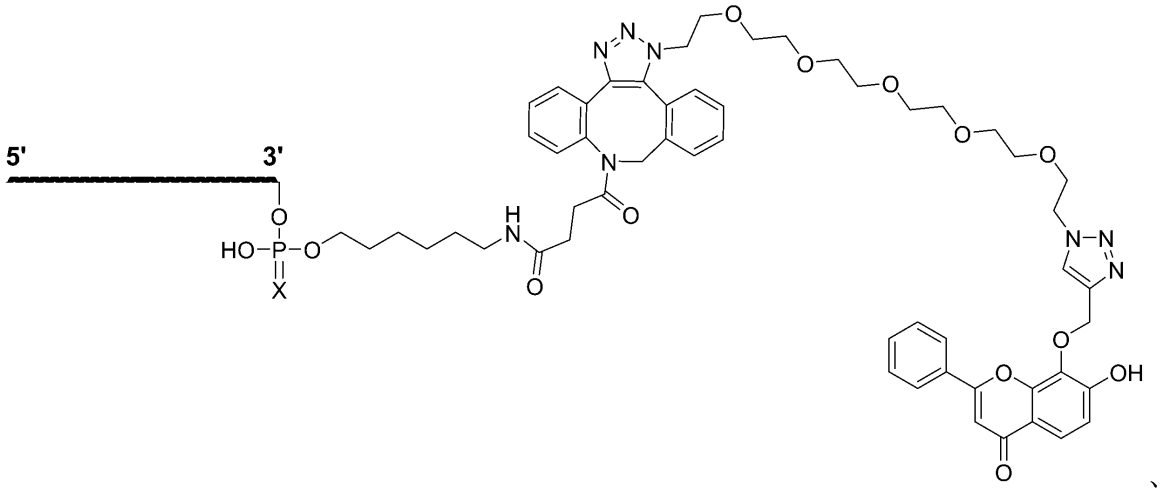
【０５７４】

実施形態１２８．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

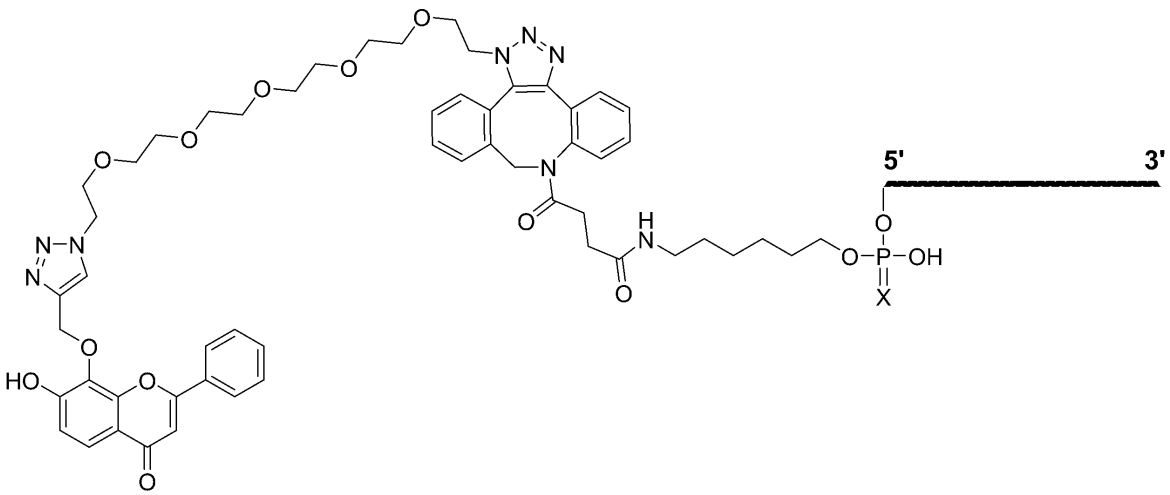
【化２３６－１】



、

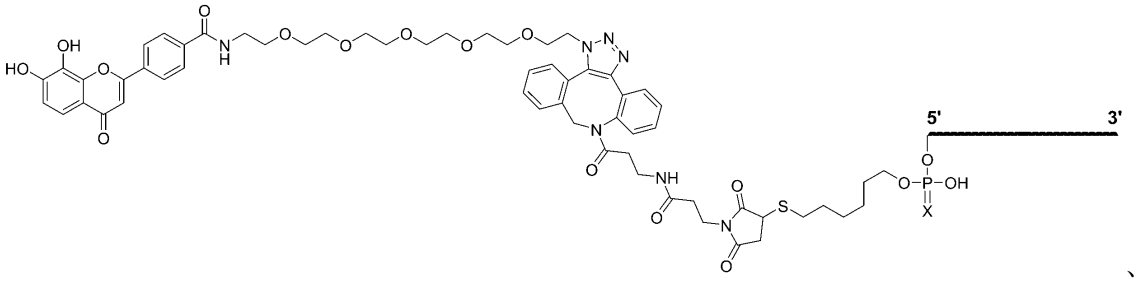


、

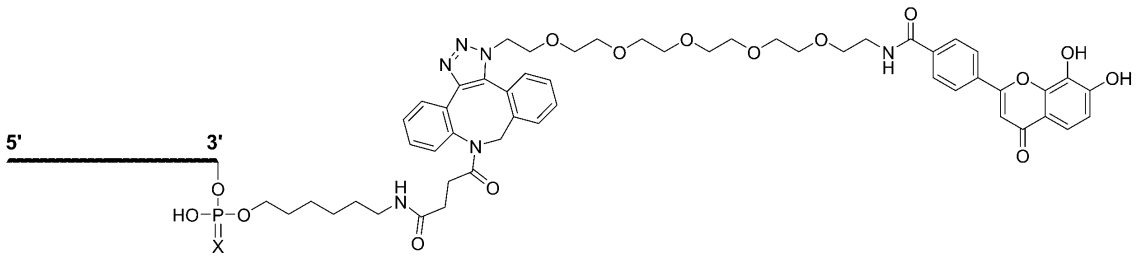


、

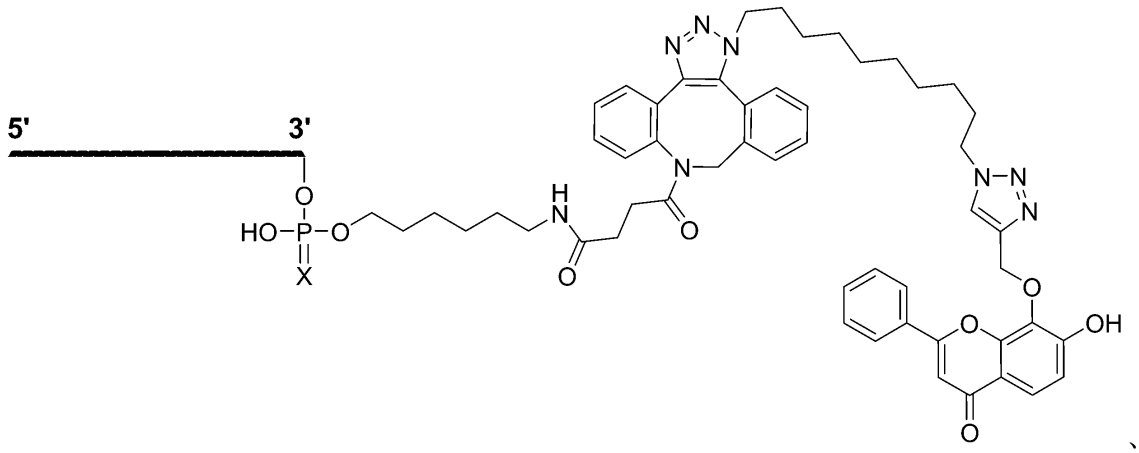
【化２３６－２】



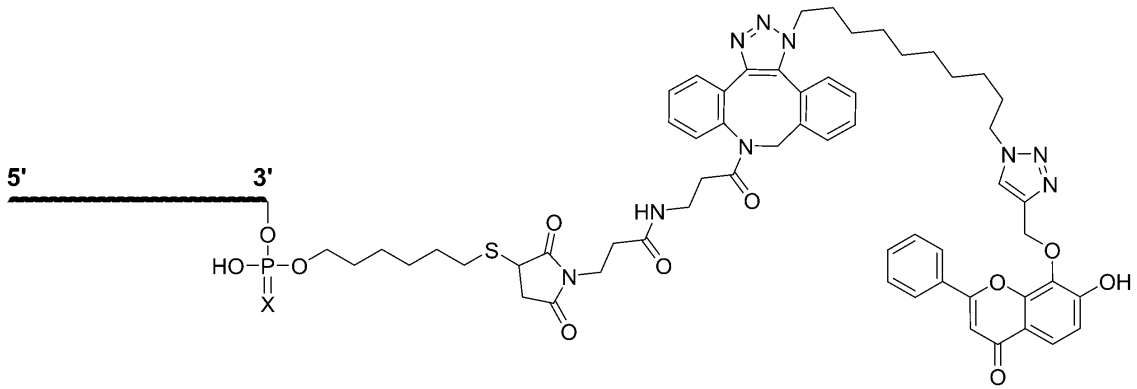
、



、

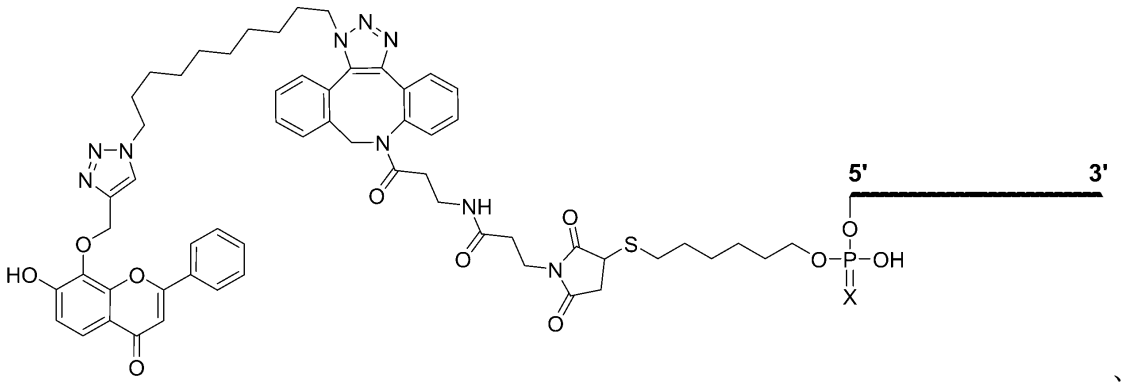


、

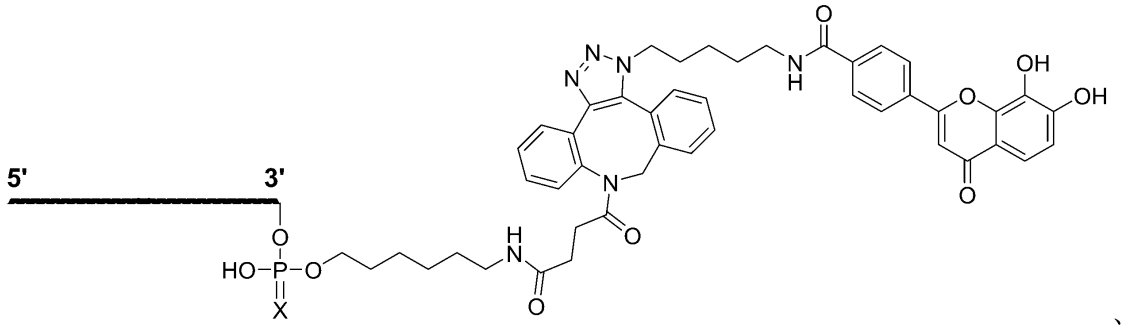


、

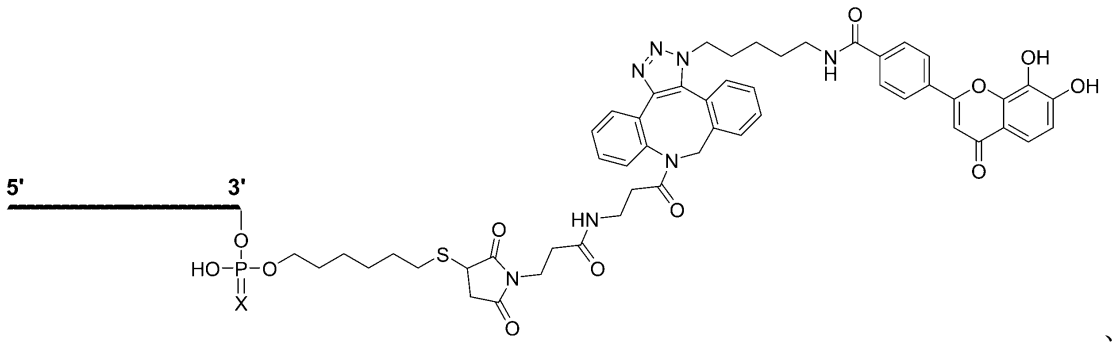
【化２３６－３】


HO
O
O
O
N
N
N
N
N
O
NH
O
O
N
O
S
O
O
P
OH
X
5'
3'

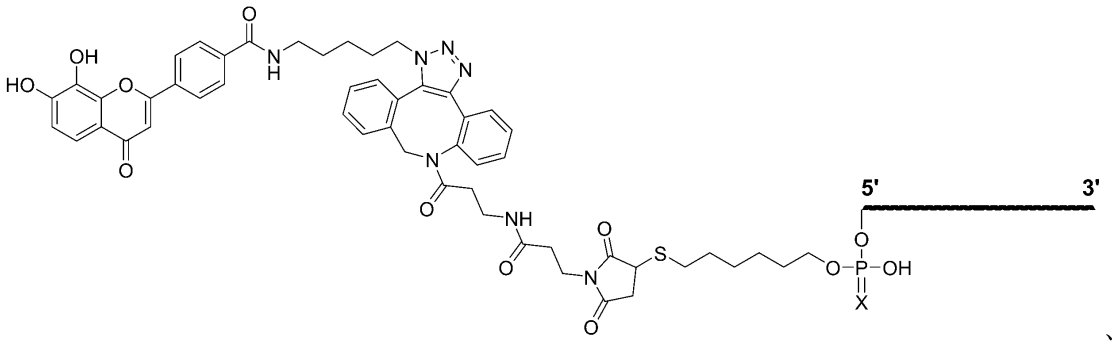
、


5'
3'
HO
P
O
X
O
H
N
O
O
N
N
N
N
O
N
H
OH
O
OH
O

、

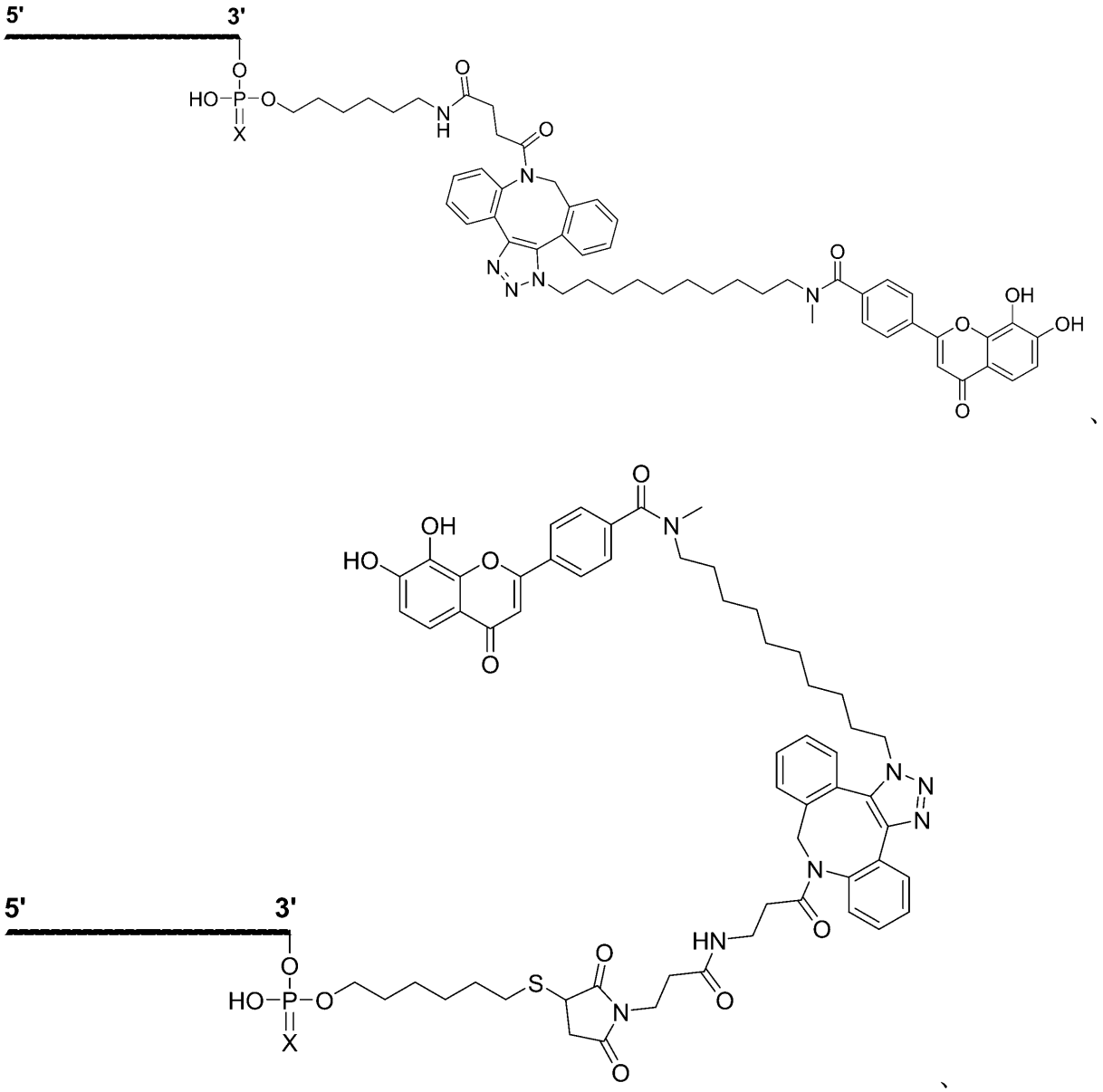

5'
3'
HO
P
O
X
O
S
O
O
N
O
HN
O
N
N
N
N
O
N
H
OH
O
OH
O

、

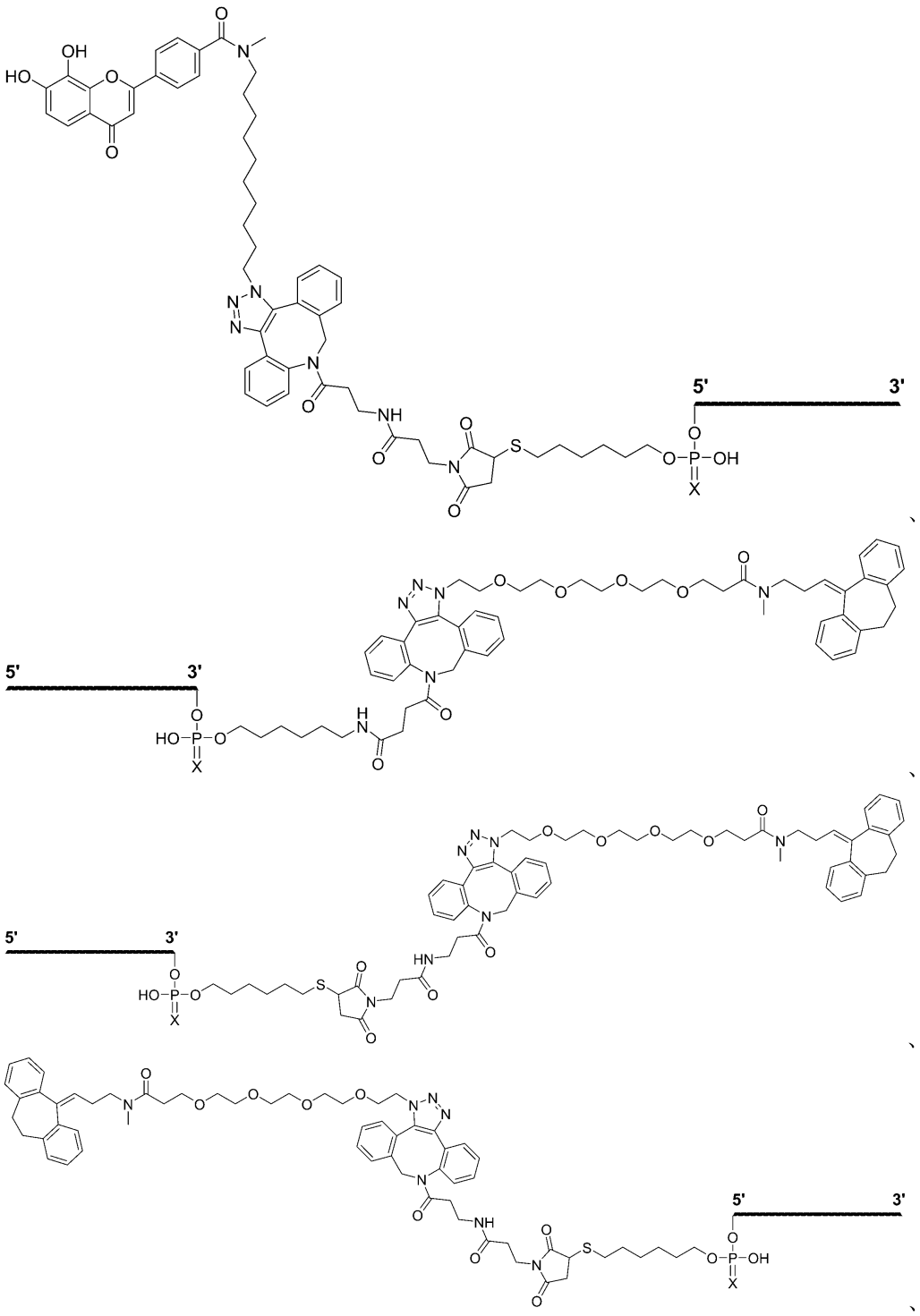

HO
OH
O
O
N
H
N
N
N
N
O
NH
O
O
N
O
S
O
O
P
OH
X
5'
3'

、

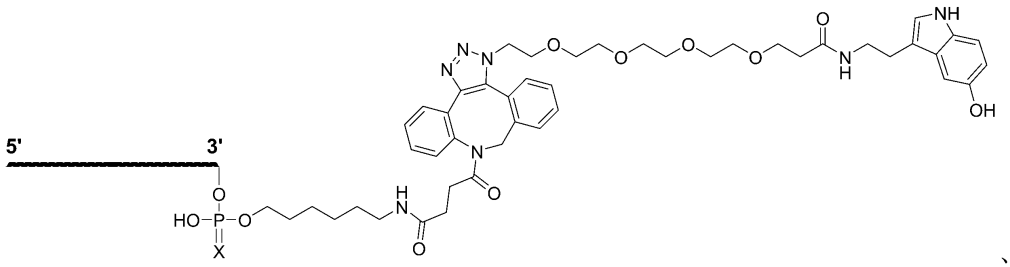
【化２３６－４】



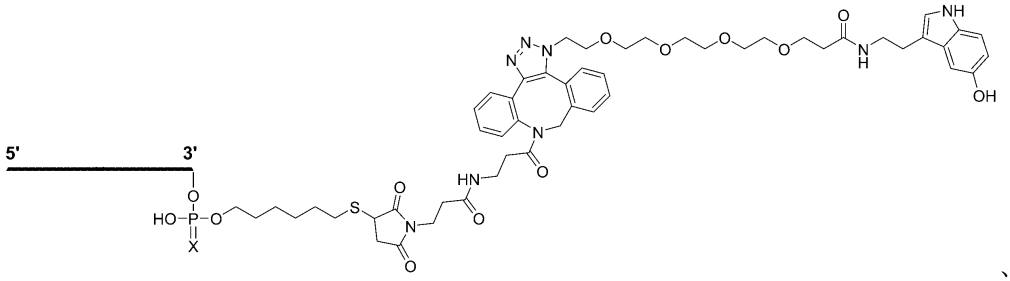
【化２３６－５】



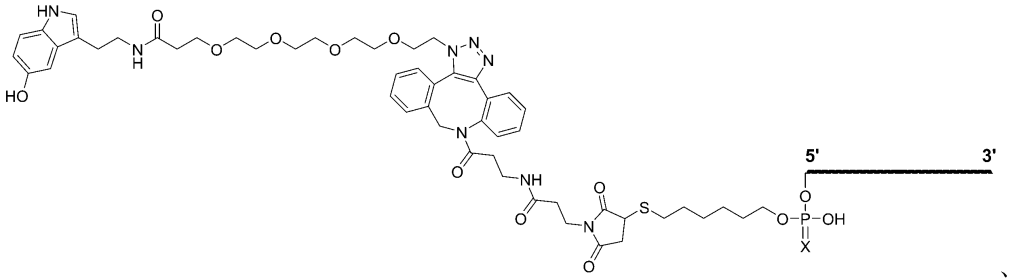
【化２３６－６】


5'
3'
HO–P–O
X
NH
OH

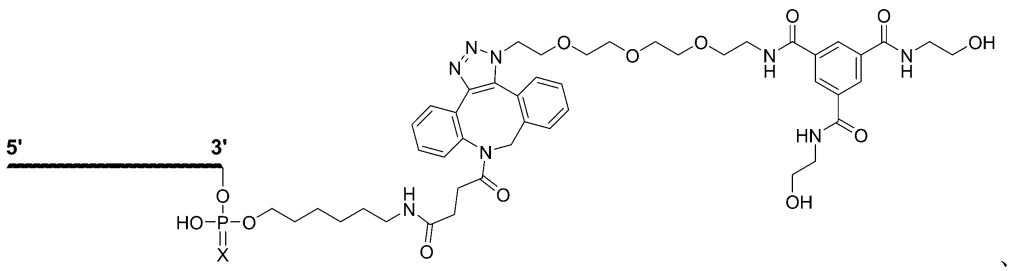
、


5'
3'
HO–P–O
X
NH
OH

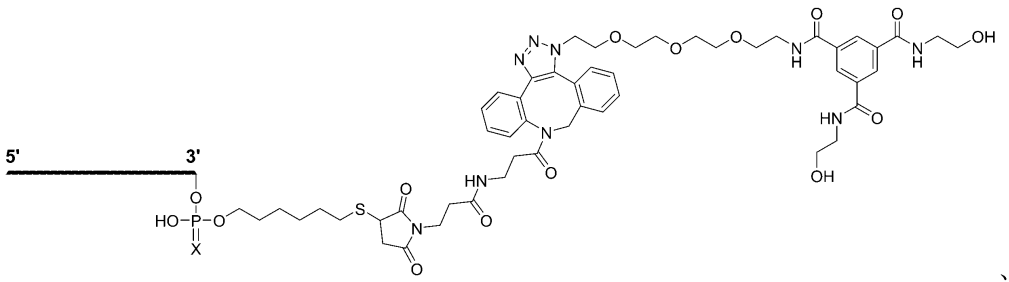
、


HO
HN
5'
3'
O–P–OH
X

、

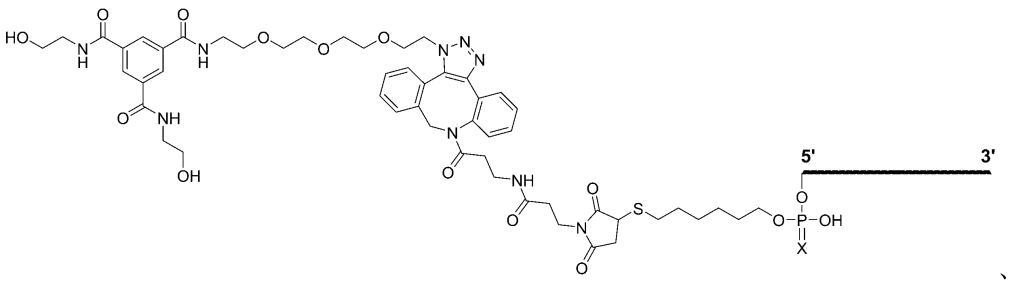

5'
3'
HO–P–O
X
OH

、

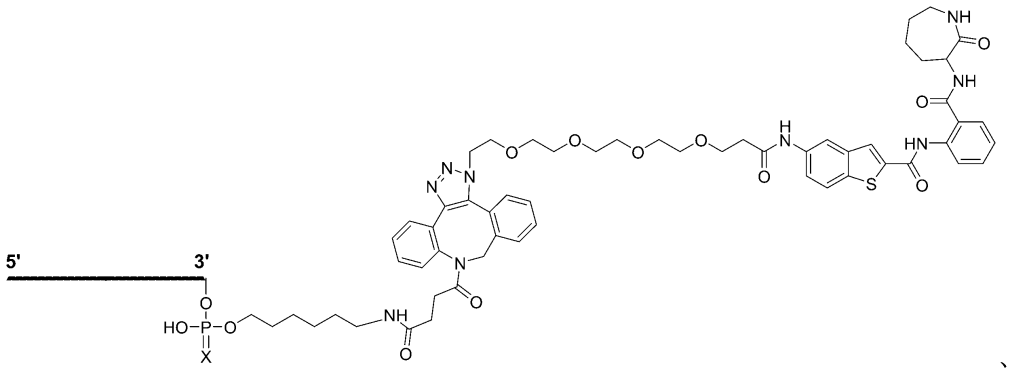

5'
3'
HO–P–O
X
OH

、

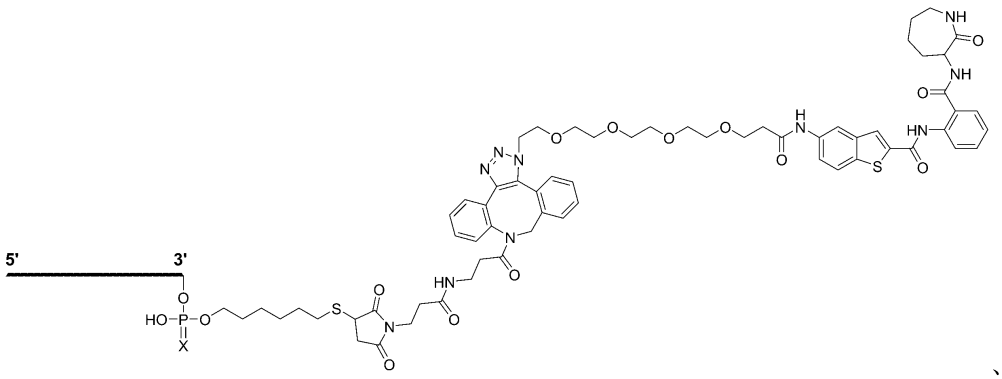
【化２３６－７】



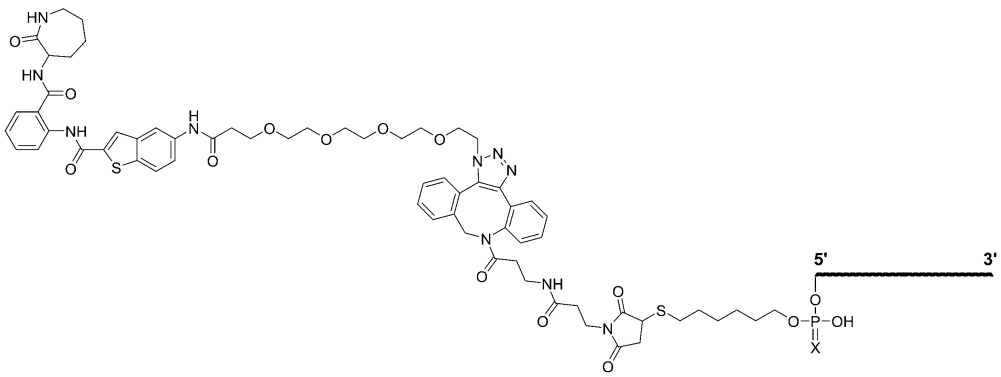
、



、

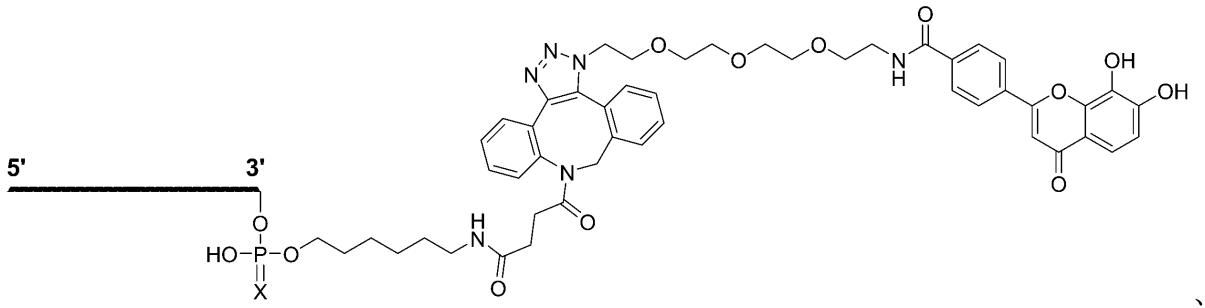


、

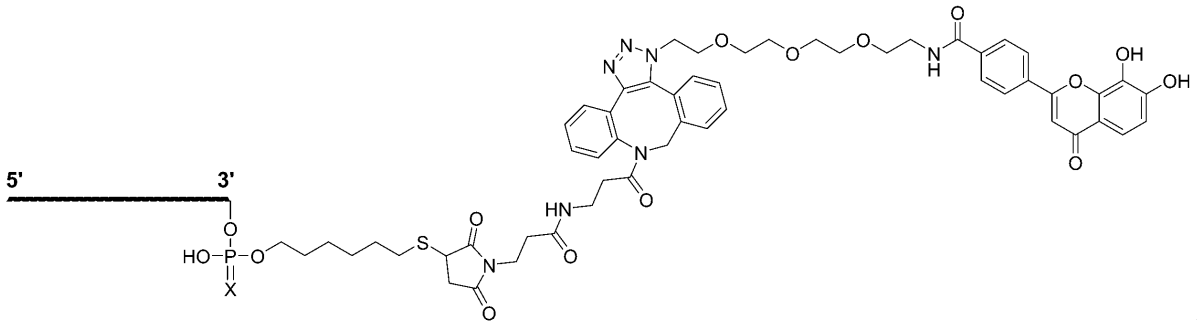


、

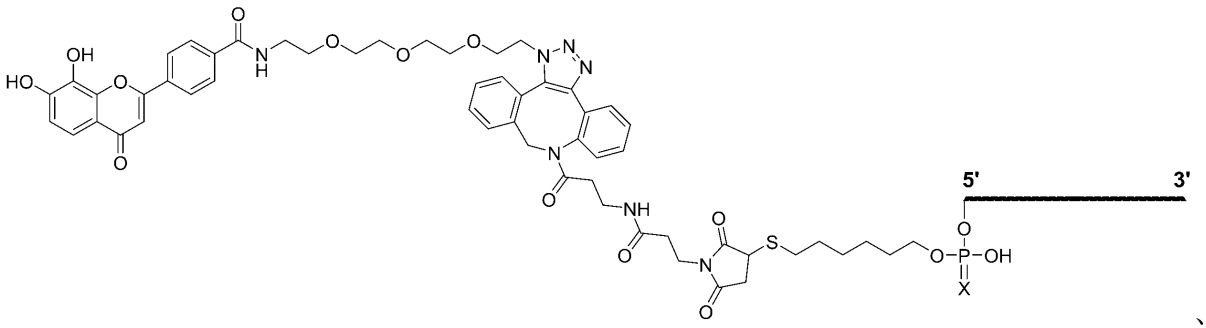
【化２３６－８】


5'
3'
HO
P
O
X
N
H
O
OH
OH

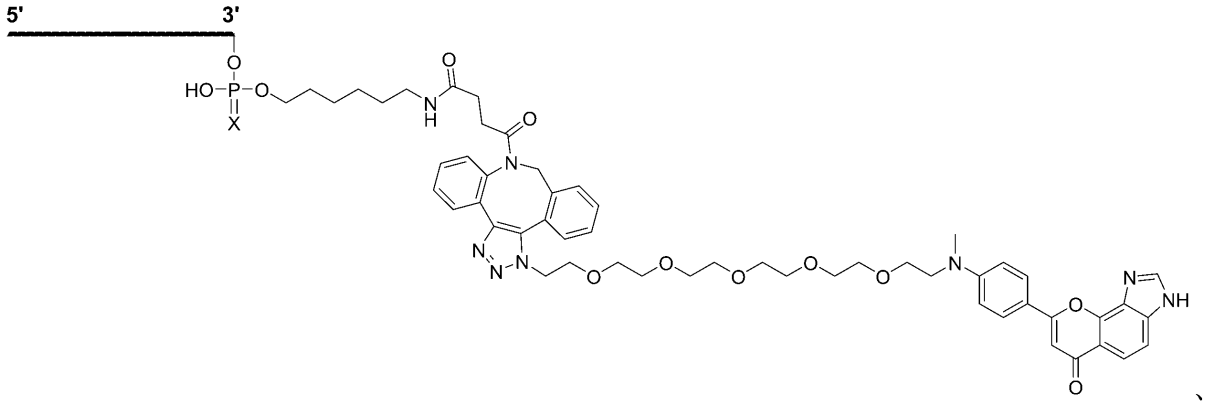
、


5'
3'
HO
P
O
X
S
HN
N
O
OH
OH

、

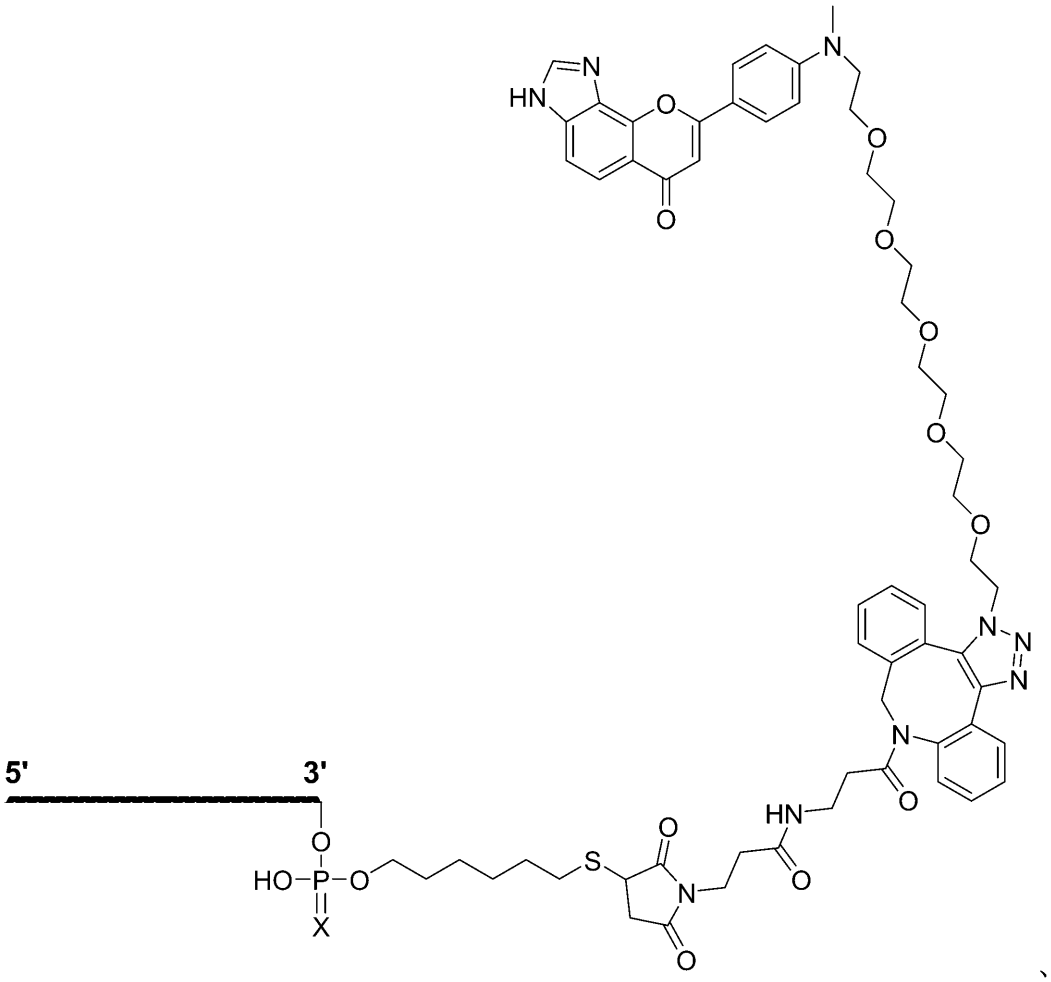

HO
OH
O
N
H
NH
S
5'
3'
P
OH
X

、

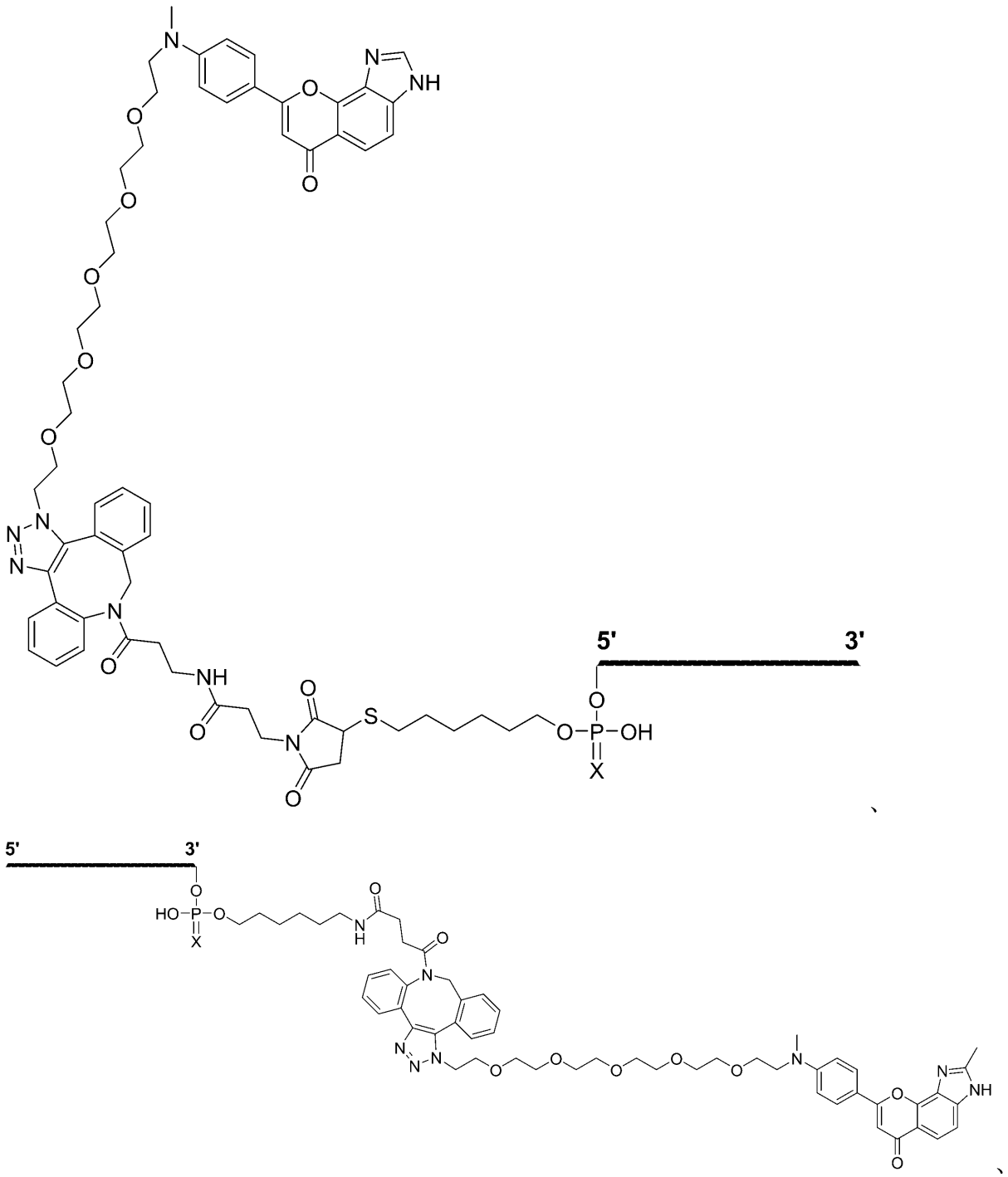

5'
3'
HO
P
O
X
N
H
NH
O

、

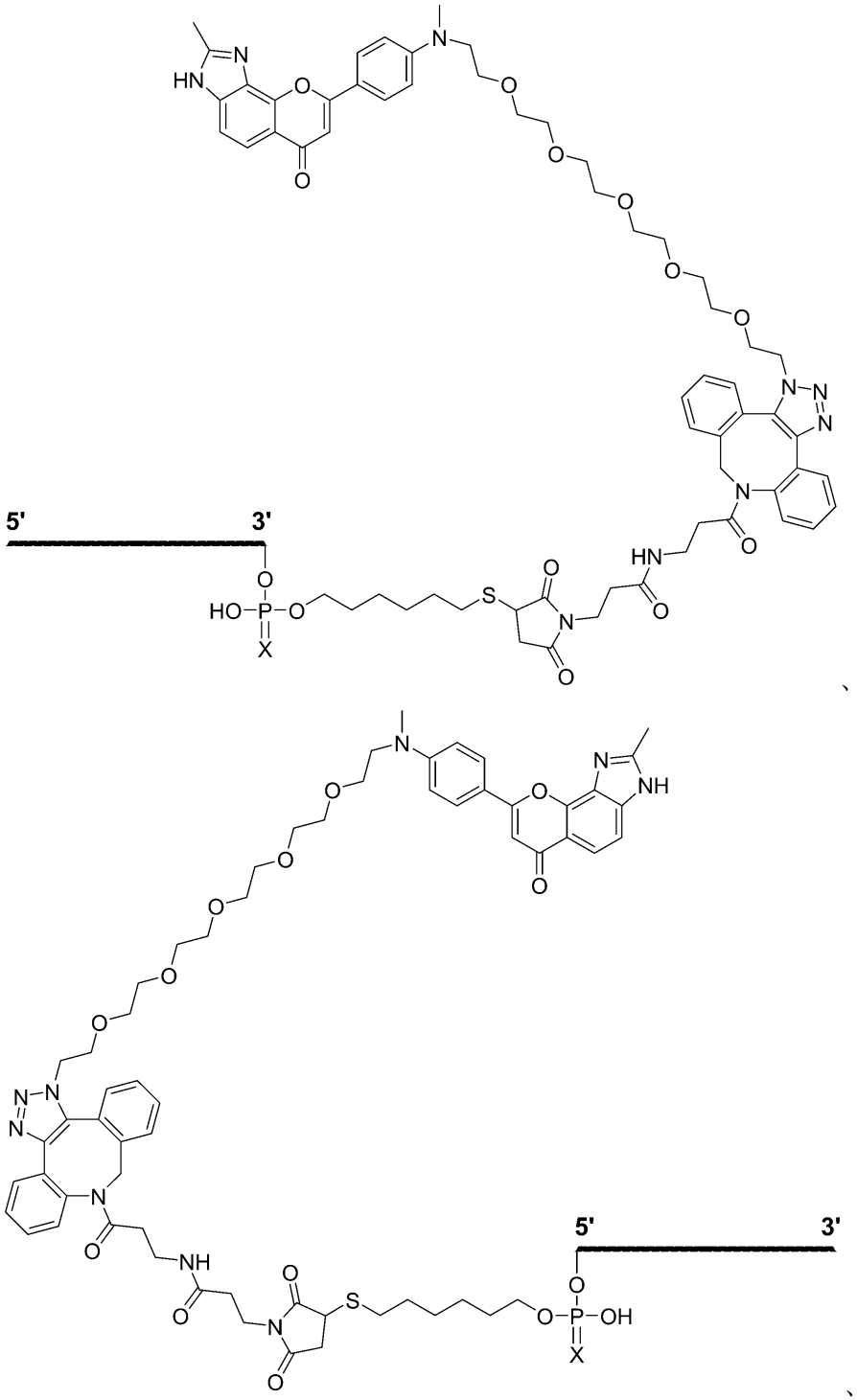
【化２３６－９】



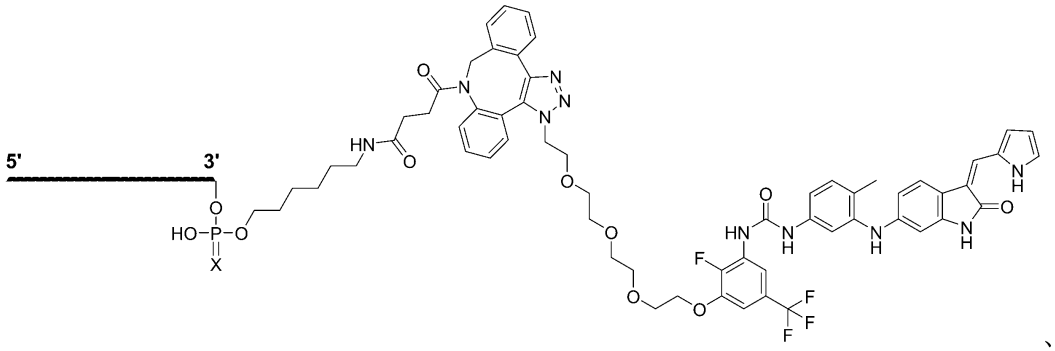
【化２３６－１０】



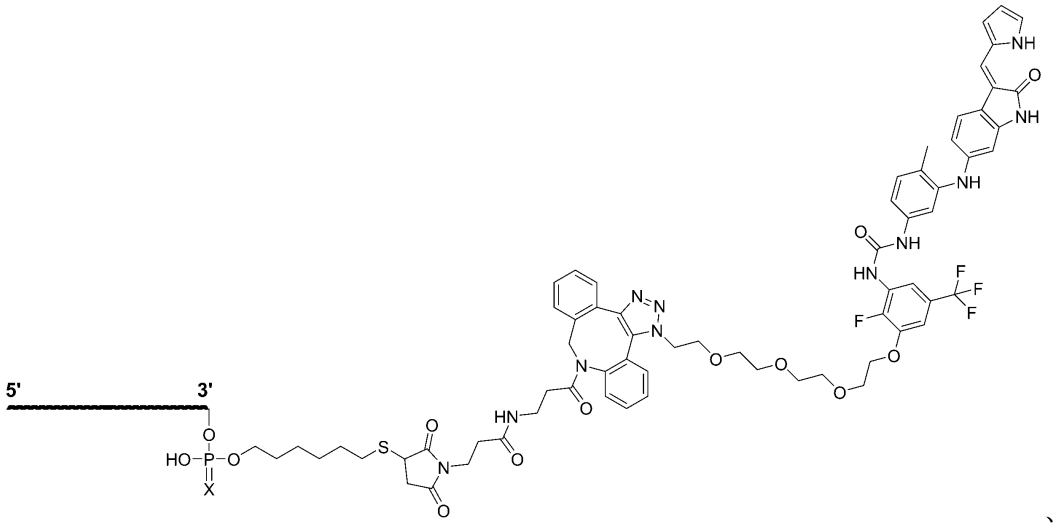
【化２３６－１１】



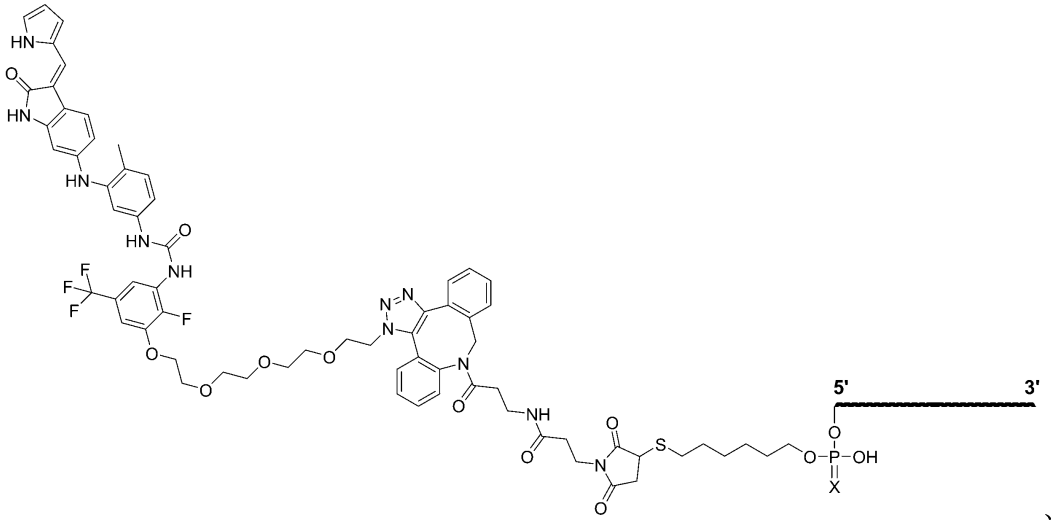
【化２３６－１２】



、

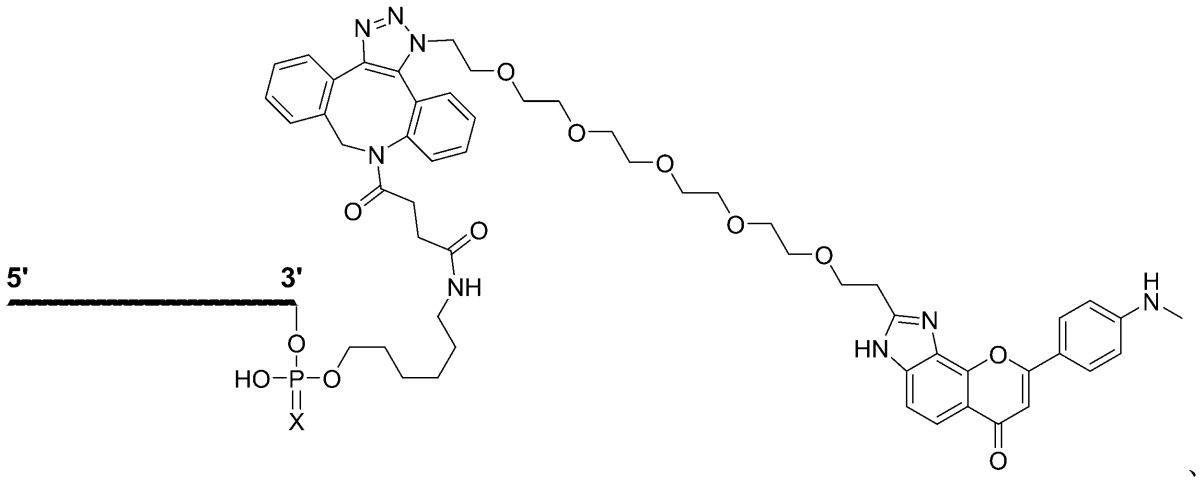


、

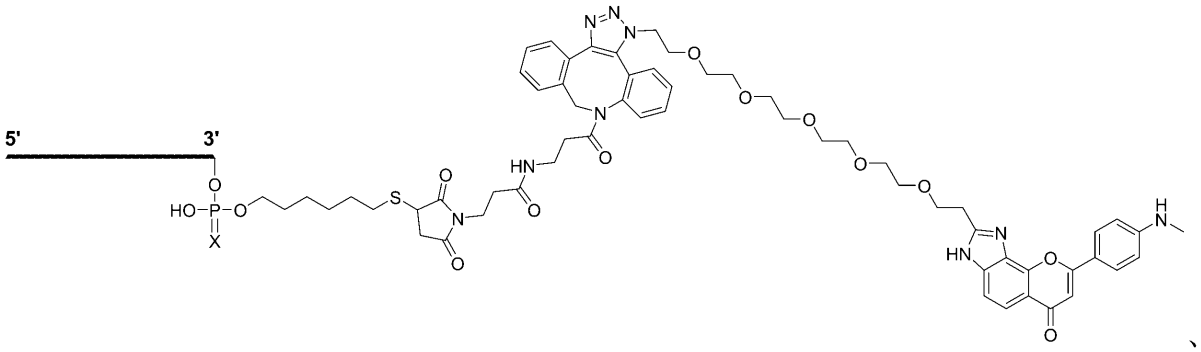


、

【化２３６－１３】

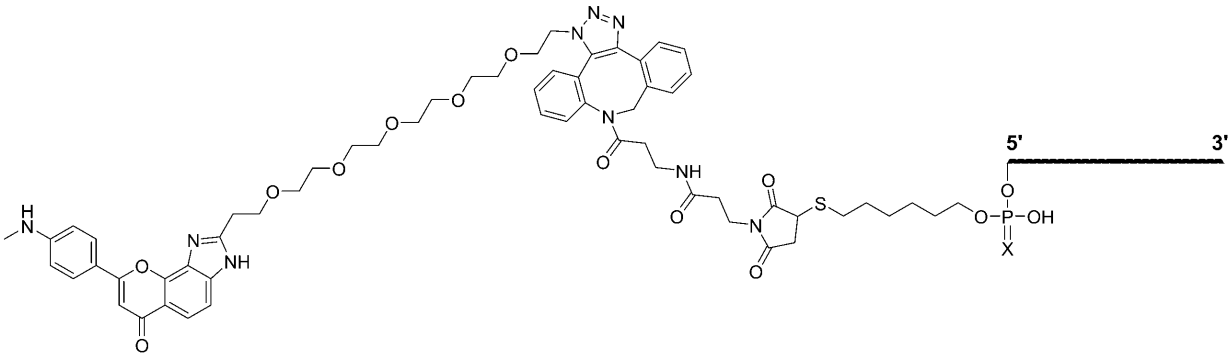


、



、

または



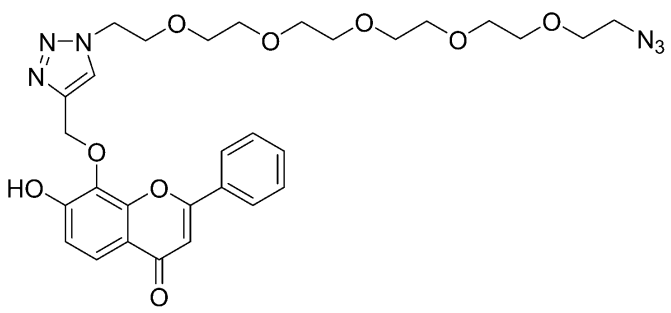
（式中、
Ｘは、ＳまたはＯであり、
【化２３７】

は、オリゴヌクレオチドである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

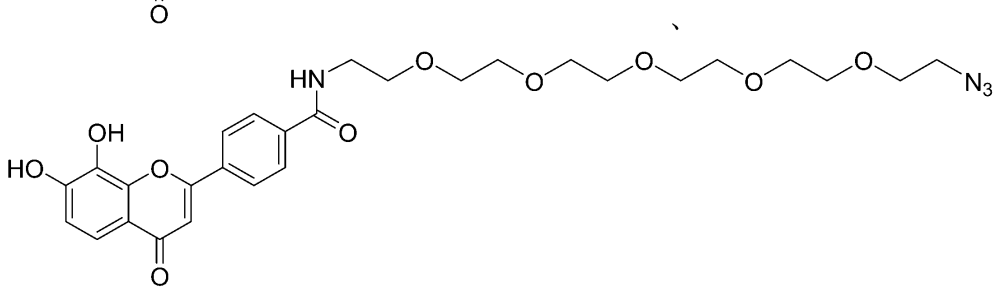
【０５７５】

実施形態１２９．前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

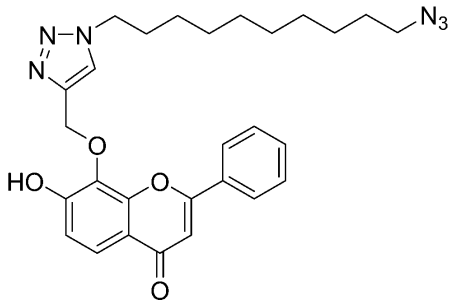
【化２３８－１】



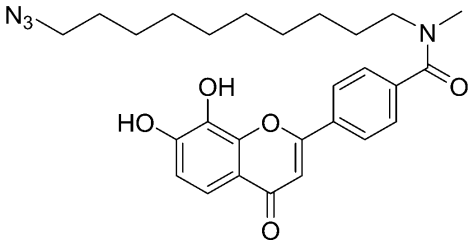
、



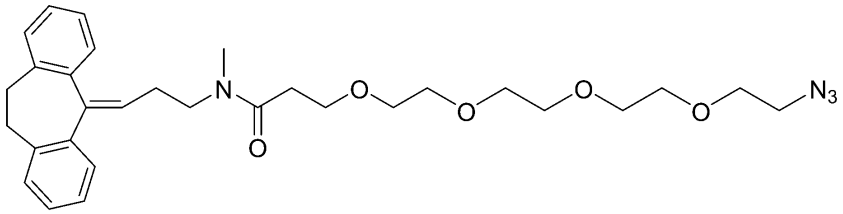
、



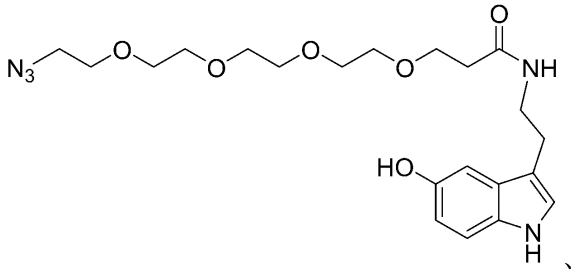
、



、



、



、

10

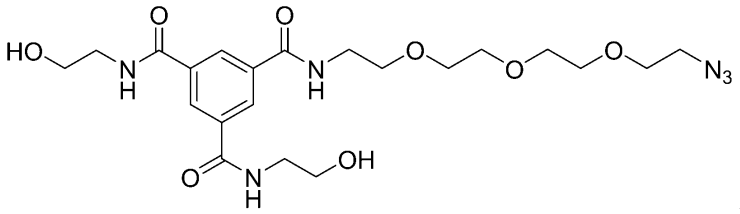
20

30

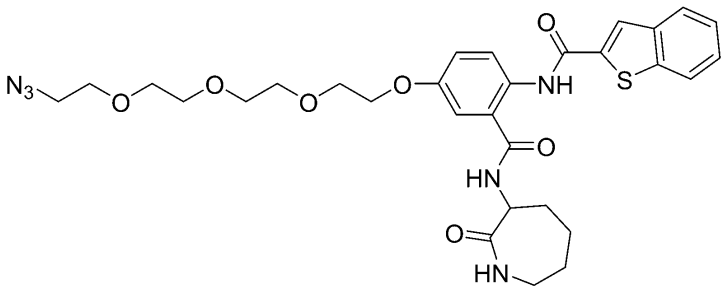
40

50

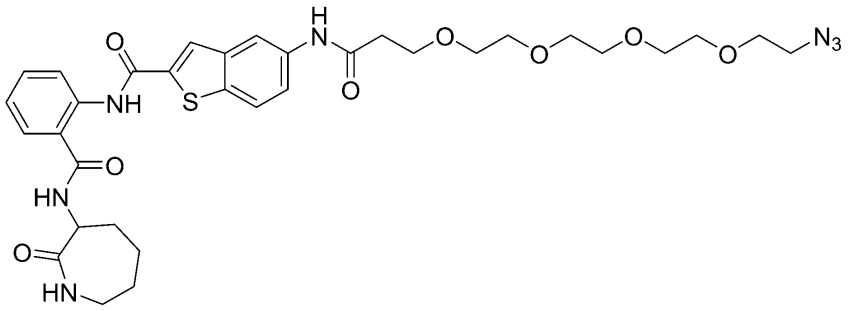
【化２３８－２】



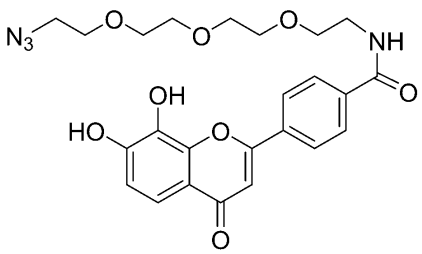
、

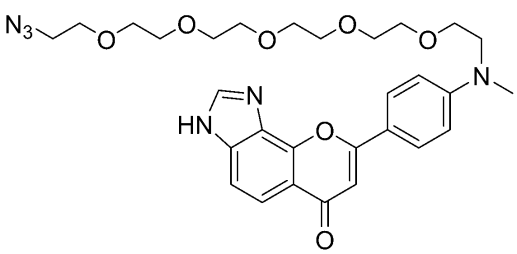


、



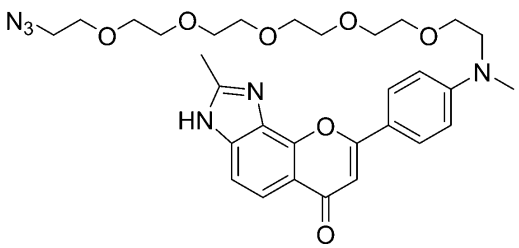
、

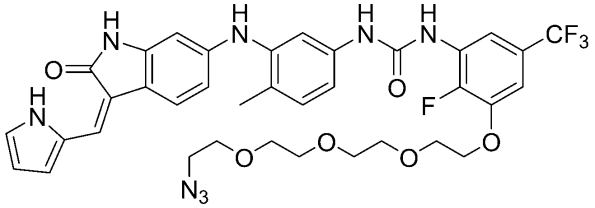




、

、



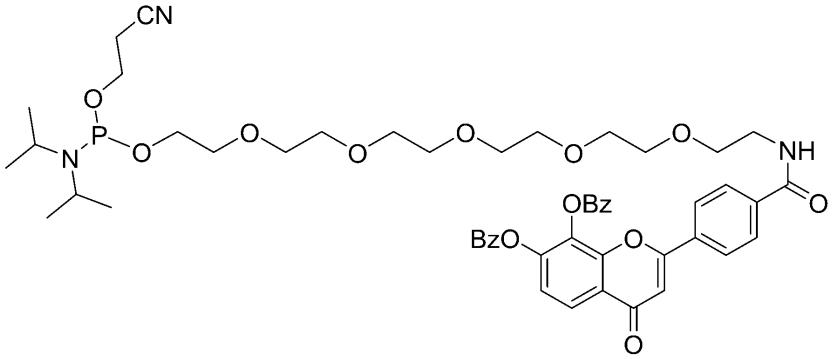


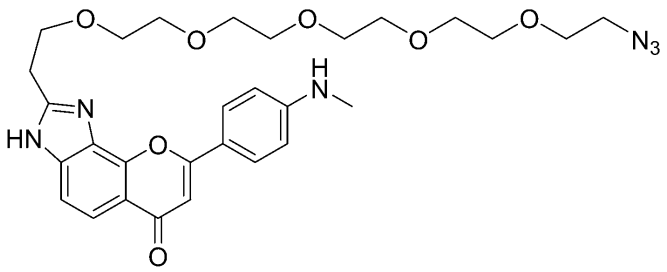
、

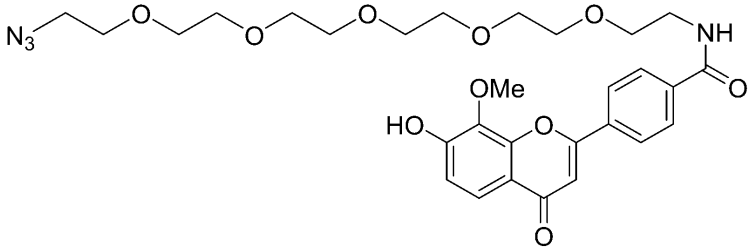
、

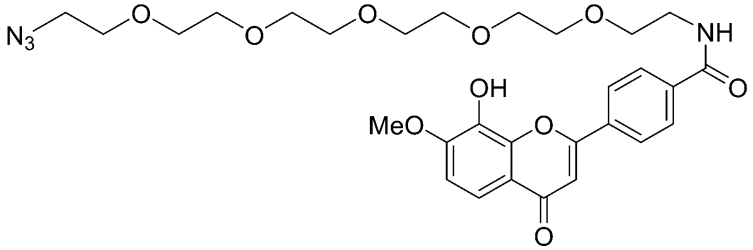
、

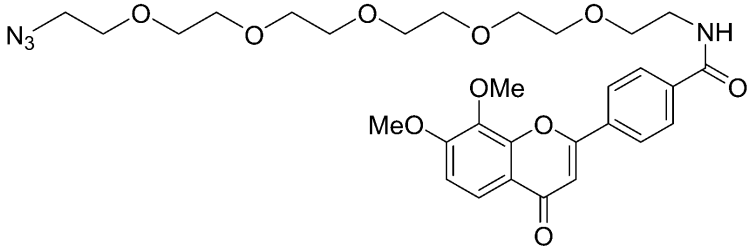
【化２３８－３】


、

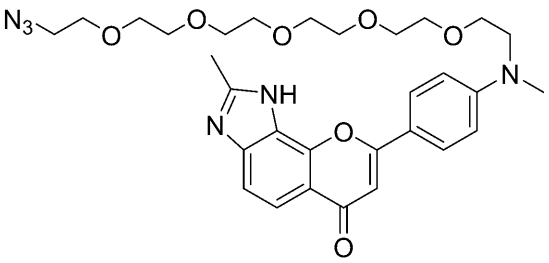

、


、


、


、または

【化２３８－４】

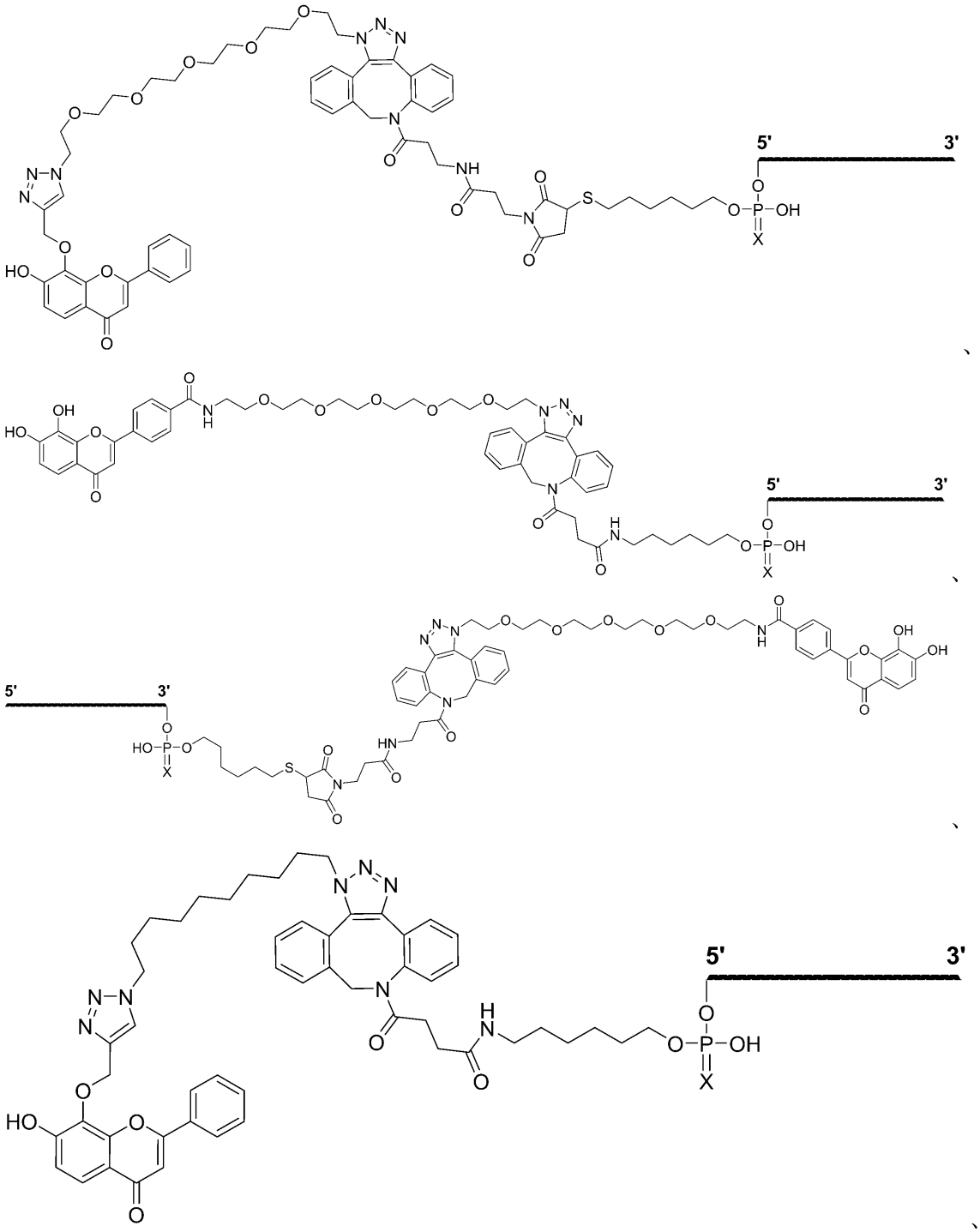


を含む、前記前駆体化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

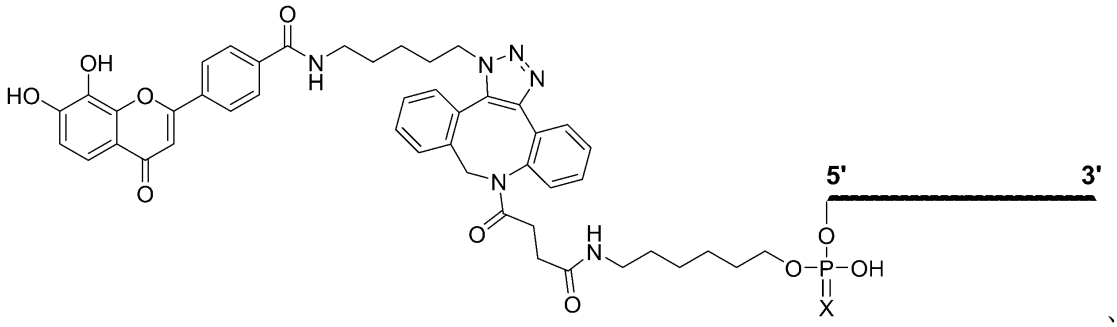
【０５７６】

実施形態１３０．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

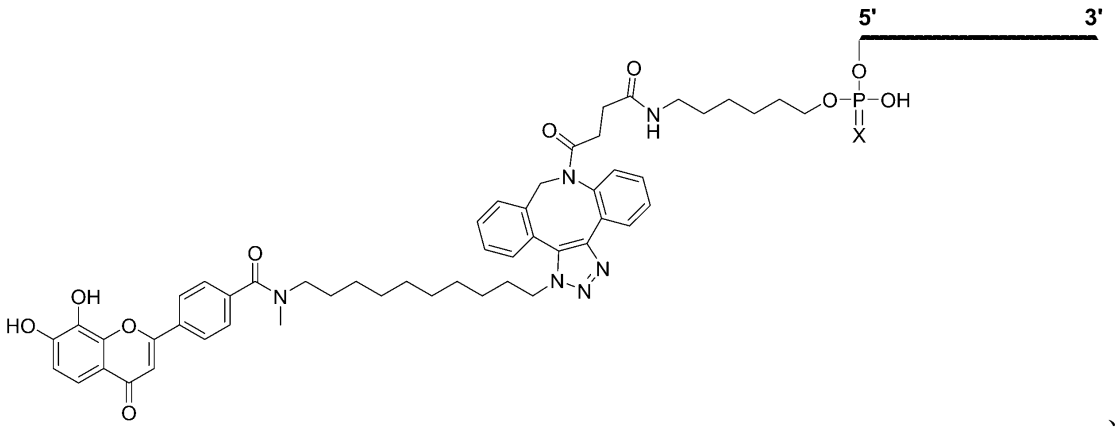
【化２３９－１】



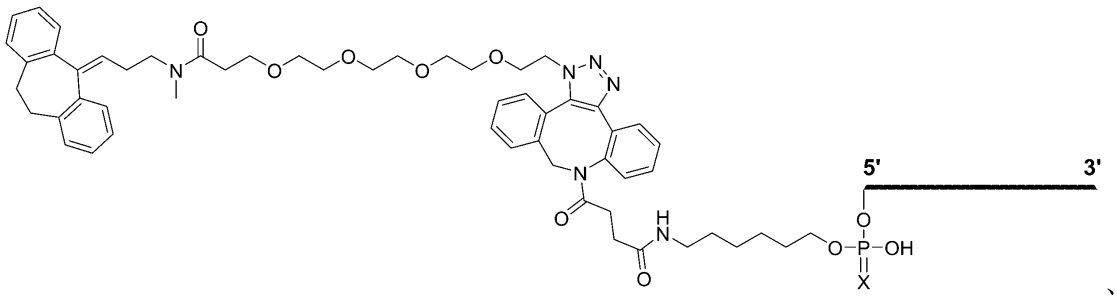
【化２３９－２】


OH
HO
O
O
N
H
N
N
N
O
O
H
N
O
O
P
OH
X
5'
3'

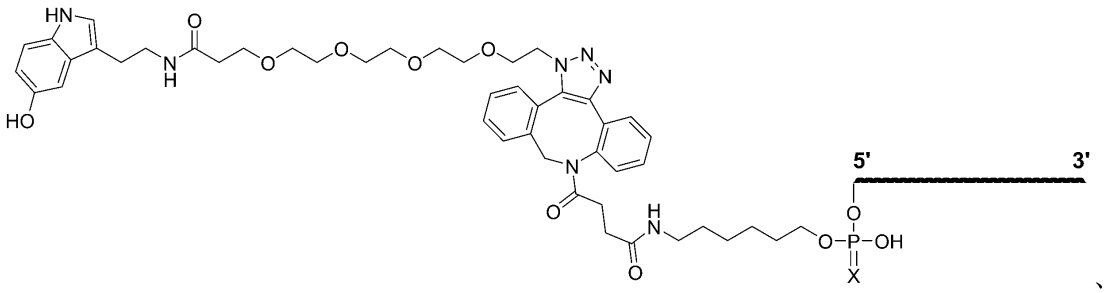
、


5'
3'
O
O
P
OH
X
O
N
H
O
N
N
N
O
N
OH
HO
O
O

、

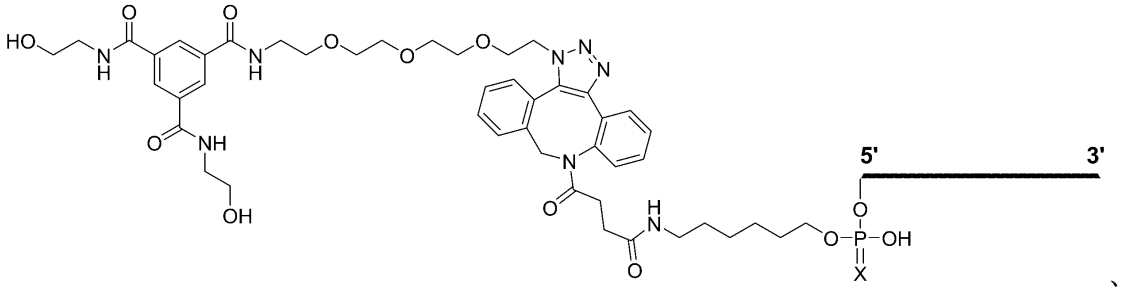

O
N
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
O
P
OH
X
5'
3'

、

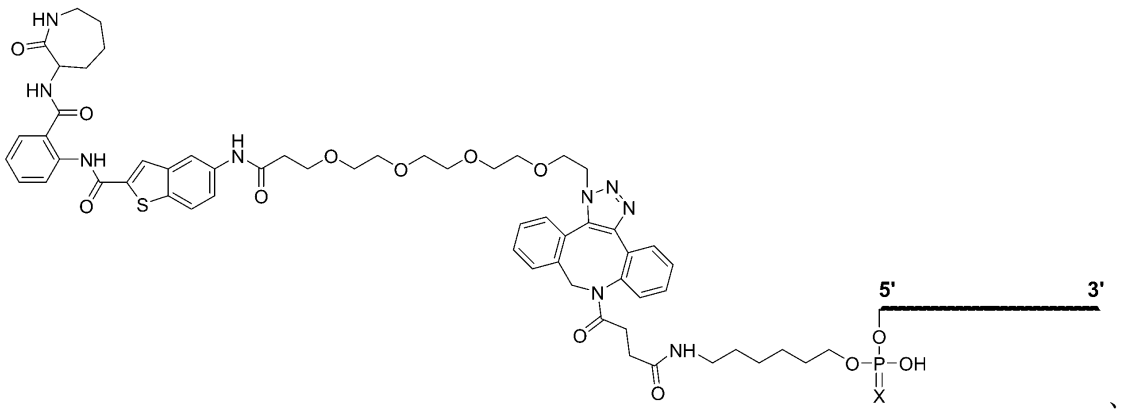

HN
HO
N
H
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
O
P
OH
X
5'
3'

、

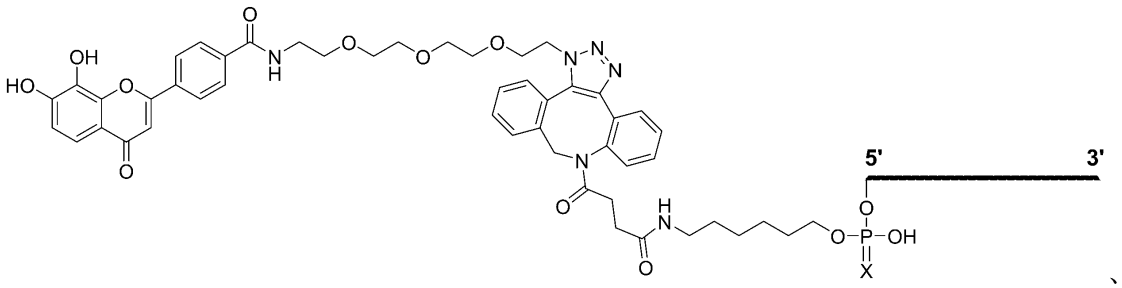
【化２３９－３】


HO
N
H
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
NH
OH
N
O
H
N
O
O
P
OH
X
5'
3'

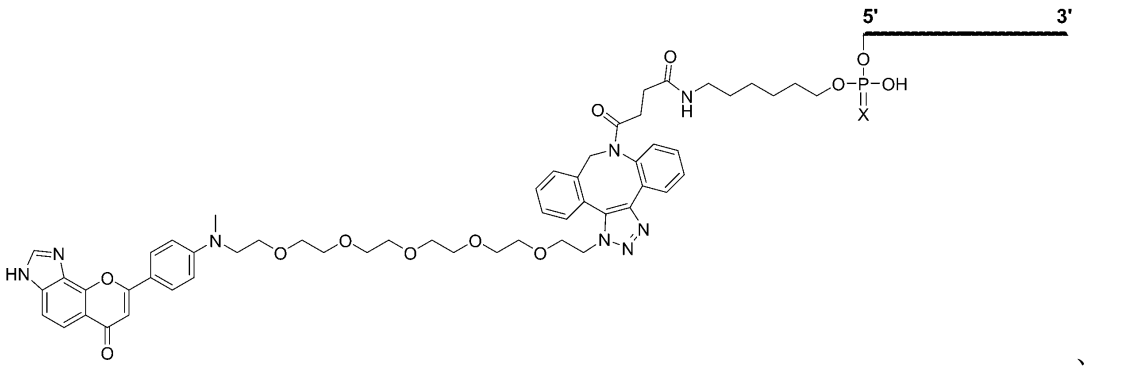
、


HN
O
HN
O
NH
O
S
H
N
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
NH
O
O
P
OH
X
5'
3'

、

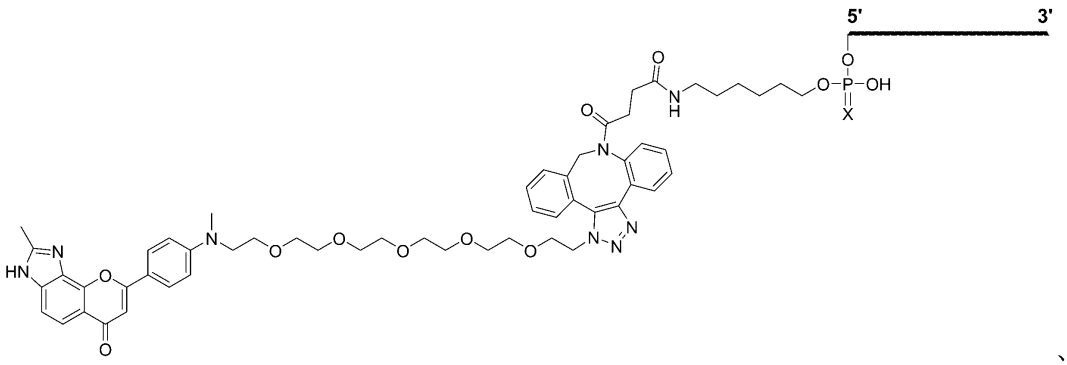

OH
HO
O
O
N
H
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
H
O
O
P
OH
X
5'
3'

、

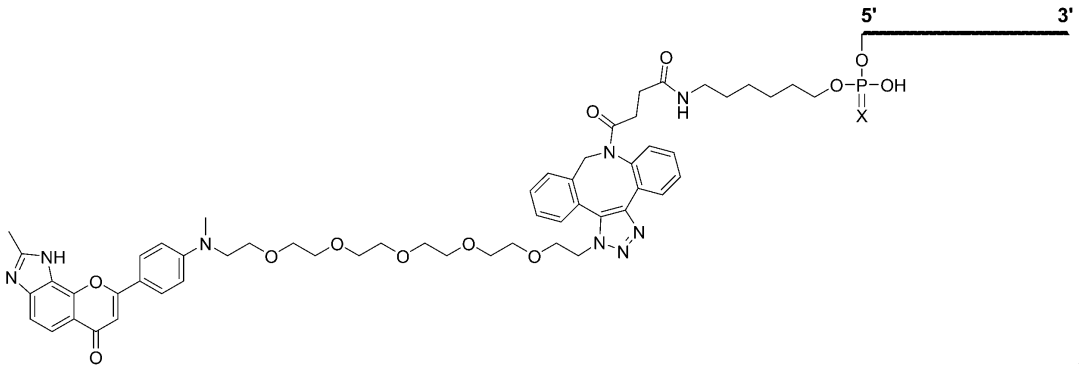

5'
3'
O
P
OH
X
O
N
H
O
O
N
N
N
HN
N
O
O
O
O
O
O
O
N
O

、

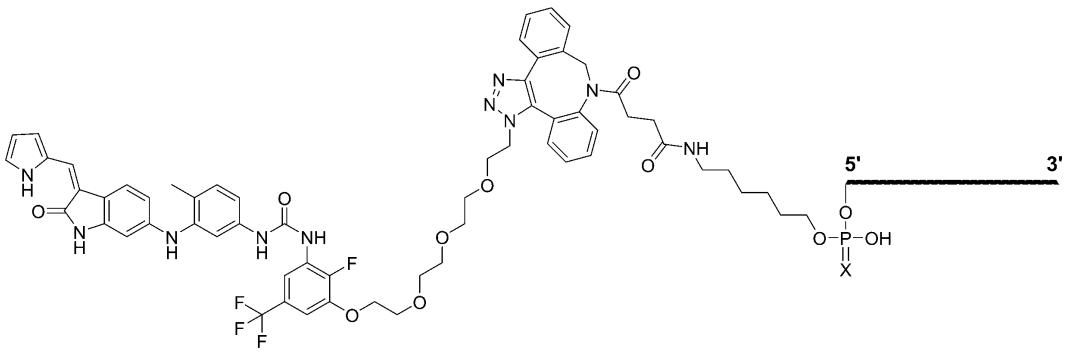
【化２３９－４】


5'
3'
O
N
H
O
P
OH
X
N
HN
O
N
N
N
O

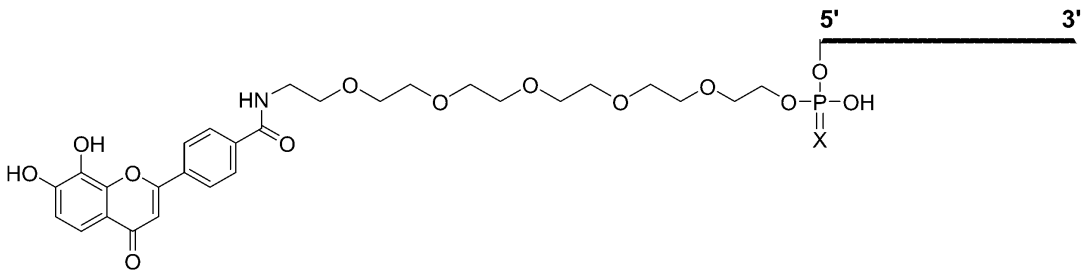
、


5'
3'
O
N
H
O
P
OH
X
N
NH
N
O
N
N
N
O

、

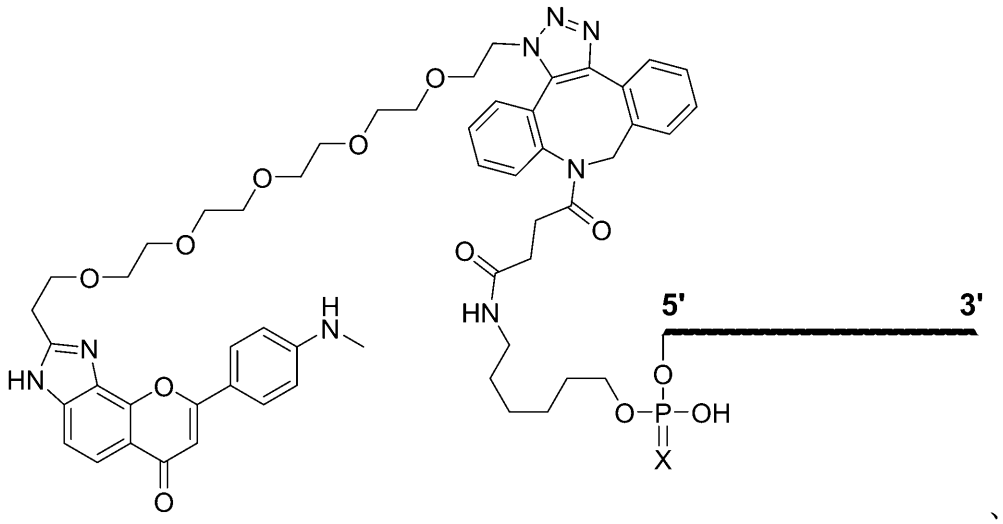

N
H
O
N
H
N
H
O
NH
F
F
F
F
O
O
O
O
N
N
N
O
NH
5'
3'
O
P
OH
X

、

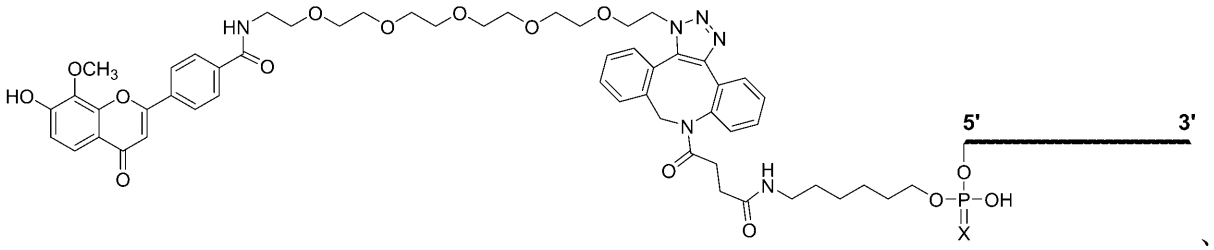

5'
3'
O
P
OH
X
HN
O
O
O
O
O
O
O
HO
OH
O
O

、

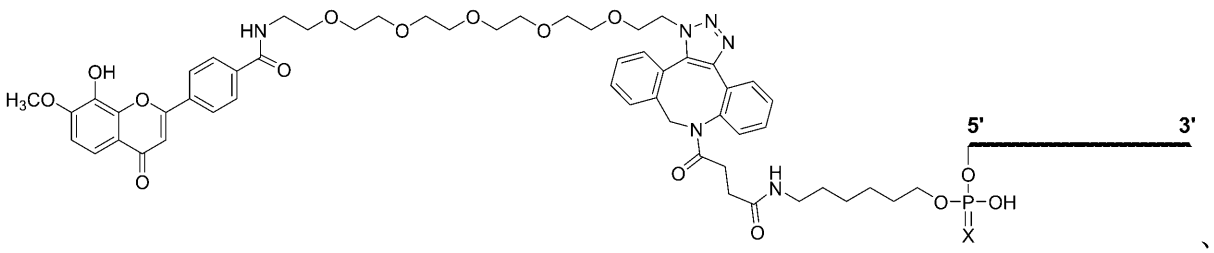
【化２３９－５】


5'
3'
HN
HO
OCH3
H3CO
OH
O
N
X

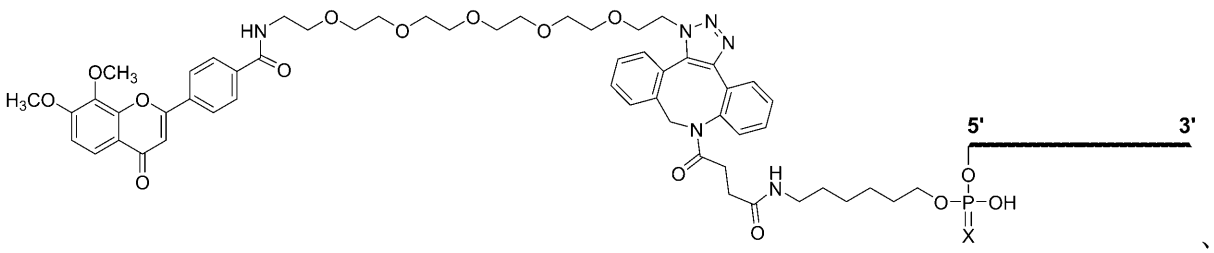
、


5'
3'
HN
HO
OCH3
O
N
X

、


5'
3'
HN
H3CO
OH
O
N
X

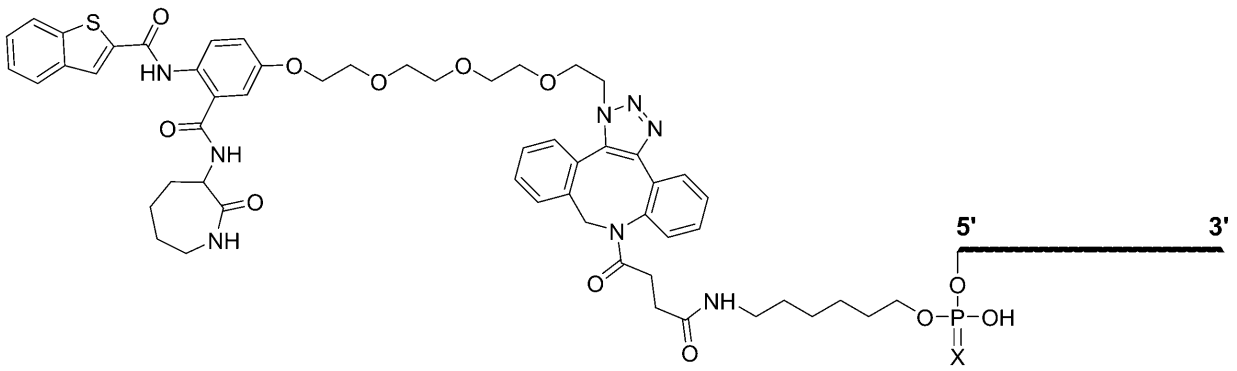
、


5'
3'
HN
H3CO
OCH3
O
N
X

、

または

【化２３９－６】



（式中、

【化２４０】

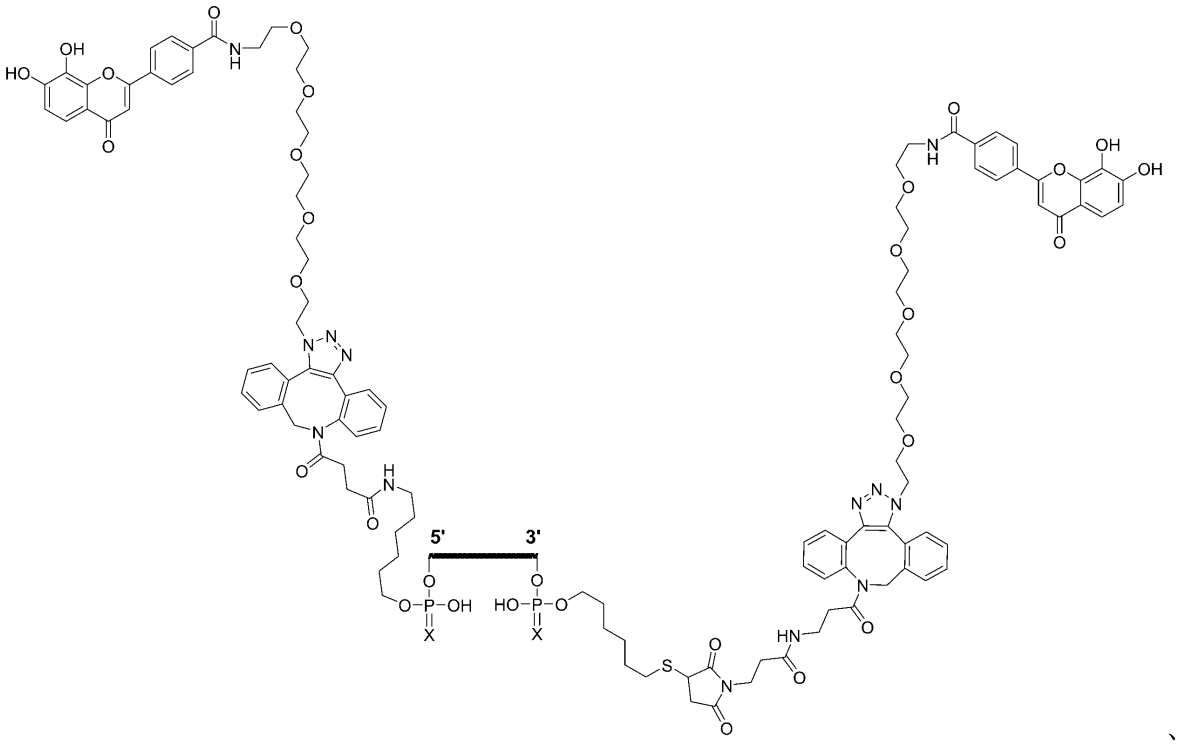
は、オリゴヌクレオチドであり、

Ｘは、ＯまたはＳである）を含む、前記化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩。

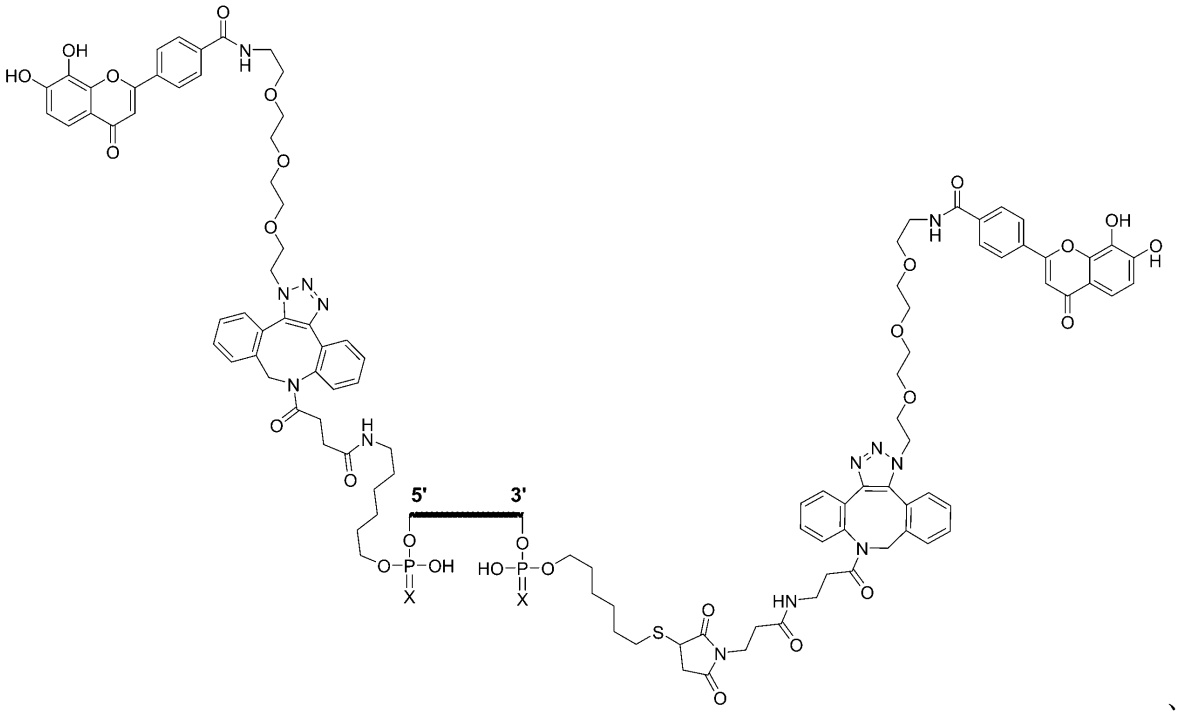
【０５７７】

実施形態１３１．化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは塩であって、前記化合物が、構造：

【化２４１－１】

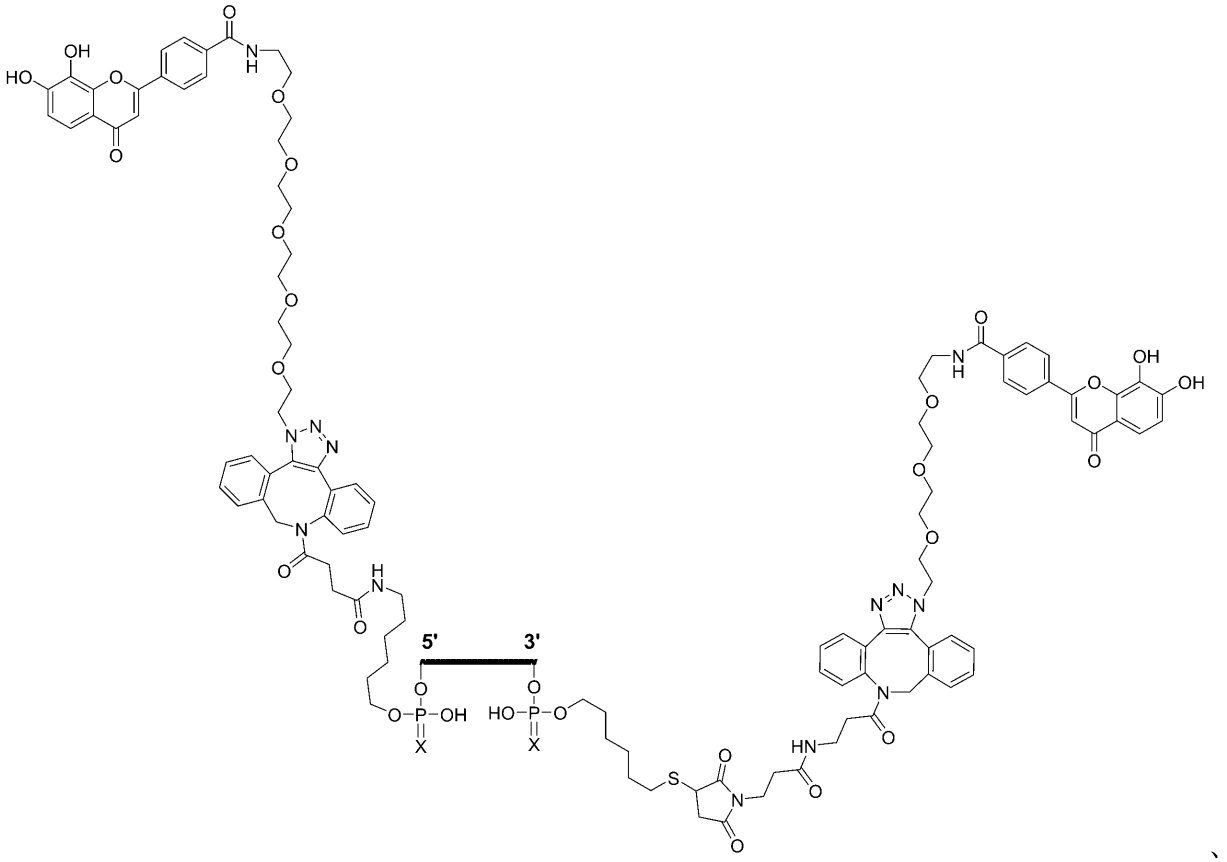


、

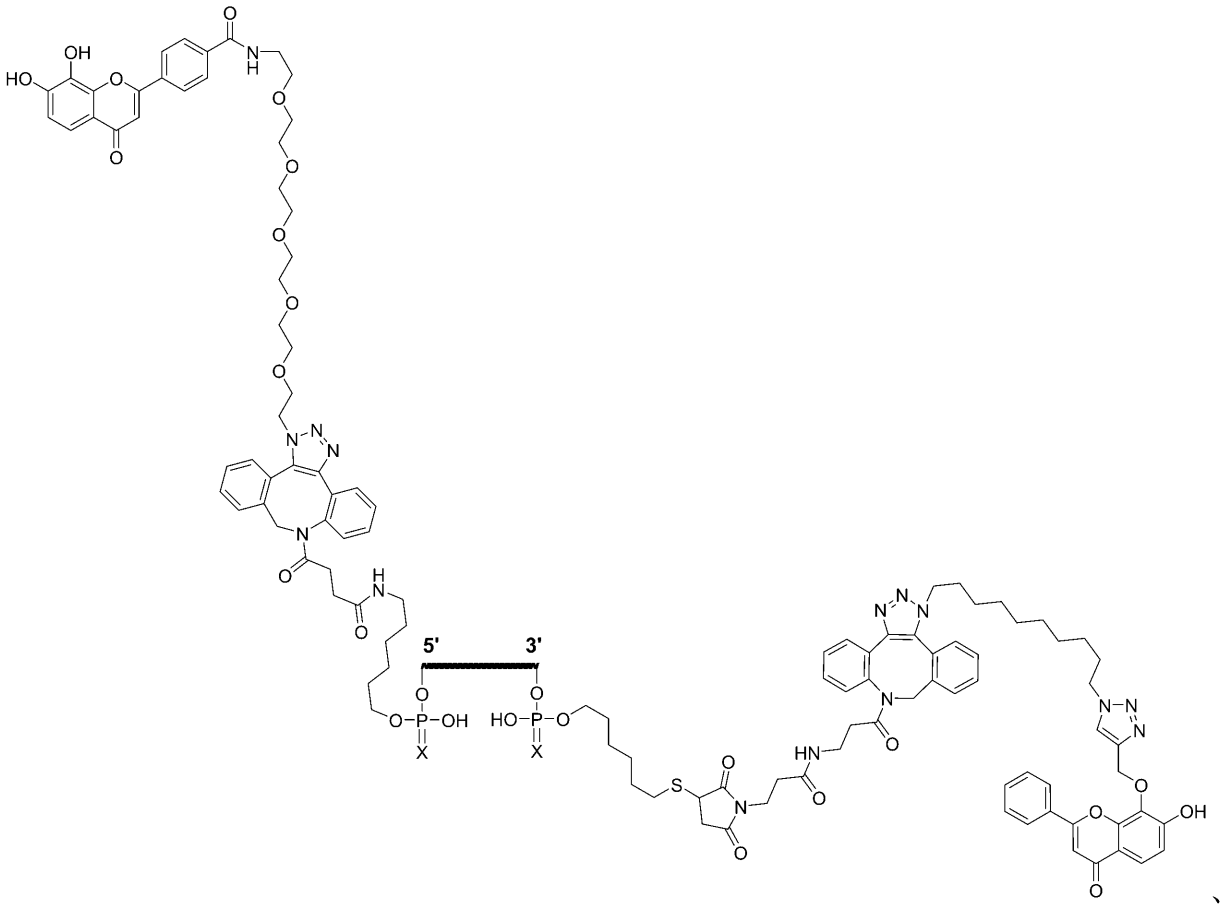


、

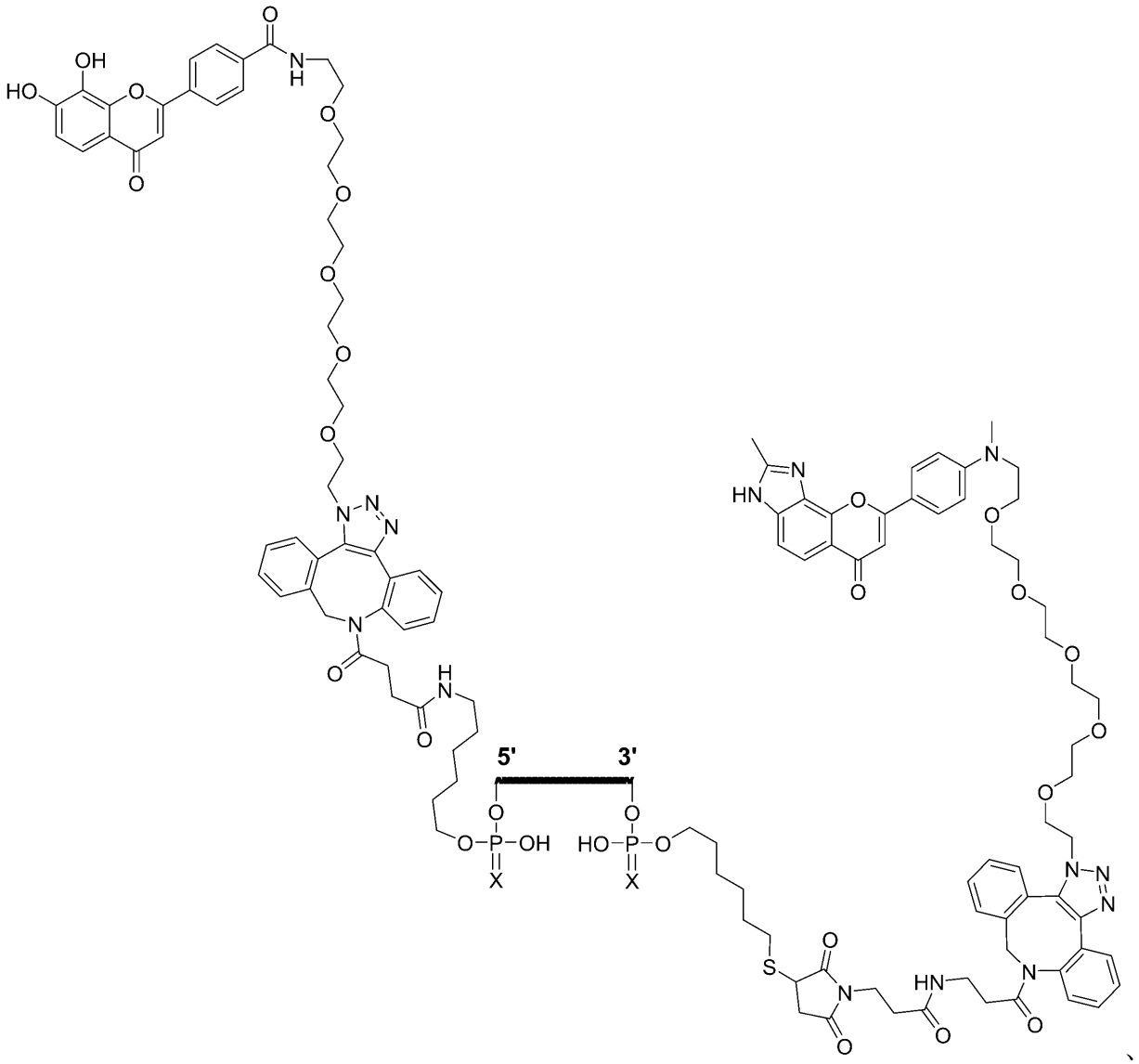
【化２４１－２】


OH
HO
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
P
OH
X
HO
P
O
X
S
O
N
O
HN
O
O
N
N
N
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
OH
OH
O

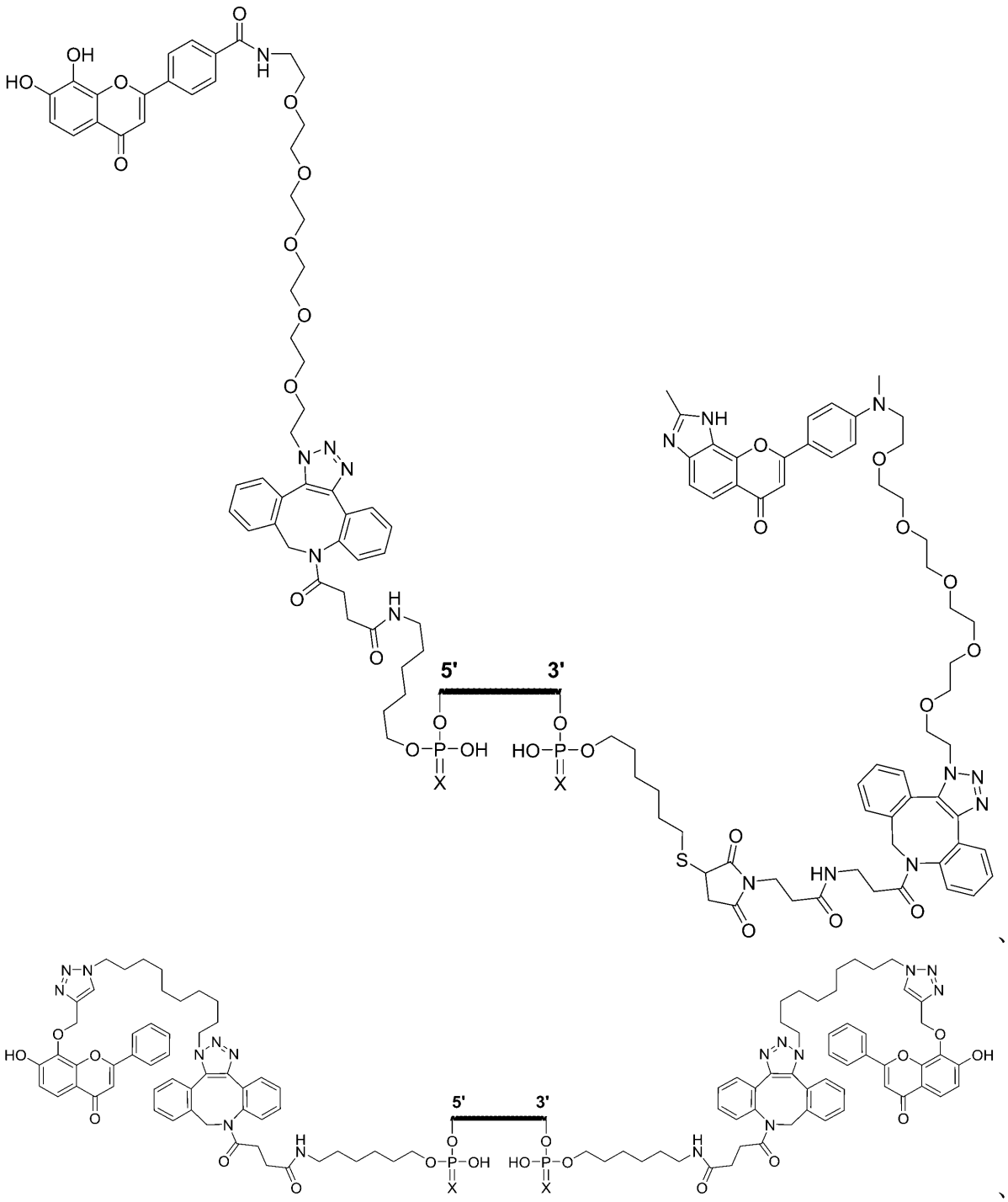
【化２４１－３】


HO
OH
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
P
OH
X
HO
P
O
X
S
O
N
O
O
HN
O
N
N
N
N
N
N
O
O
OH
O

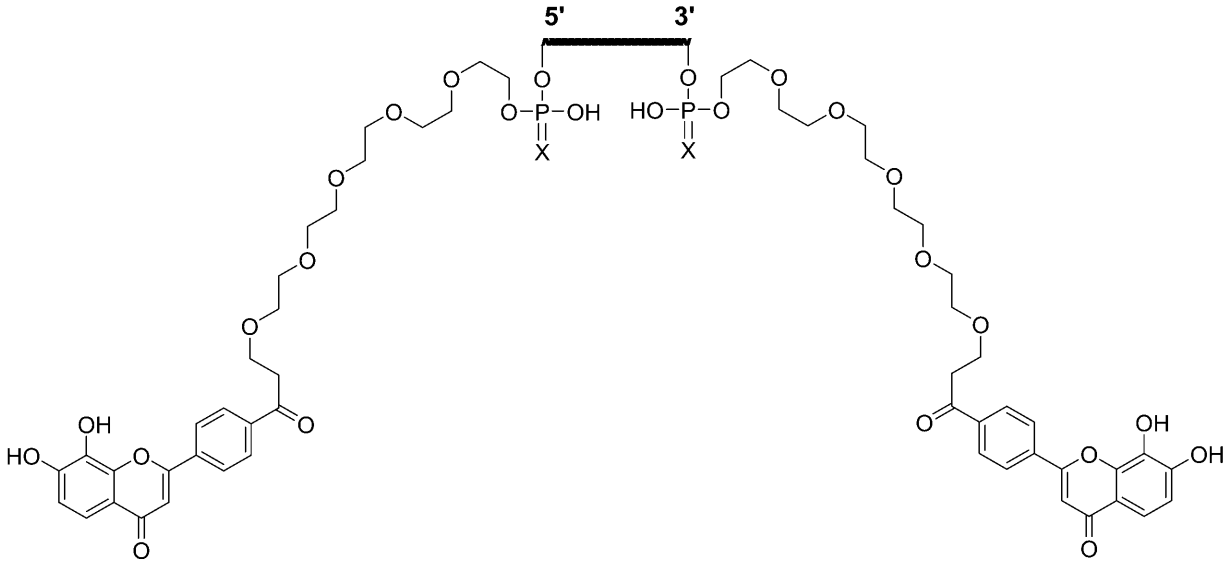
【化２４１－４】


OH
HO
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
N
O
H
N
O
5'
3'
O
O
O
P
OH
HO
P
O
X
X
S
O
N
O
O
HN
O
N
N
N
N
O
HN
N
O
O
O
O
O
O
O
O

【化２４１－５】


HO
OH
O
N
H
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O
H
N
5'
3'
O
O
O
P
OH
HO
P
O
X
X
S
O
N
O
HN
O
O
N
N
N
NH
N
O
O
O
O
O
O
O
N
N
N
O
N
O
H
N
5'
3'
O
O
O
P
OH
HO
P
O
X
X
O
N
N
N
O
N
O
H
N
O
O
N
N
N
O
OH
O

【化２４１－６】


5'
3'
O
O
O

本明細書に記載される実施形態をより完全に理解できるよう、以下の実施例が示される。本出願に記載される実施例は、本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法を例示するために提供されるものであり、いかなる形においてもその範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【０５８５】

基本実験手順

本明細書のスキームにおける構造中の変数の定義は、本明細書で定義される式中の対応する位置の定義と同一である。

共通の略称：

ＡＣＮ　アセトニトリル
ｂｒ　ブロード
ｄ　ダブレット
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ｄｄ　ダブルダブレット
ｄｂａ　ジベンジリデンアセトン
ＤＢＣＯ　アザジベンゾシクロオクチン
ＤＦＡＡ　ジフルオロ酢酸無水物
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ｄｐｐｆ　１，１’－フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ｈ　時間
ＨＲＭＳ　高分解能質量分析
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー及び質量分析
ＭＳ　質量分析
ＭＷ　マイクロ波
ｍ　マルチプレット
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分
ｍＬ　ミリリットル
ＭＷＣＯ　分子量カットオフ
ｍ／ｚ　質量電荷比
ＮＭＰ　Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ｐｐｍ　百万分率
ｒｔまたはＲＴ　室温
ｓ　シングレット
ｔ　トリプレット
ＴＦＡＡ　トリフルオロ無水酢酸
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー

【０５８６】

実施例１：ＴｒｋＢリガンドコンジュゲートオリゴヌクレオチドの合成

本開示の範囲内に含まれる例示的な化合物は、以下の手順に従って合成することができる。

【０５８７】

基本手順Ｉ：

ＳＣ６官能化センス鎖の水溶液に、ＴＣＥＰ水溶液（５０当量、ｐＨ＝７）を加えた。完了したら、反応物をＨＰＬＣによって精製した。純粋なフラクションを集め、ＭＷＣＯ

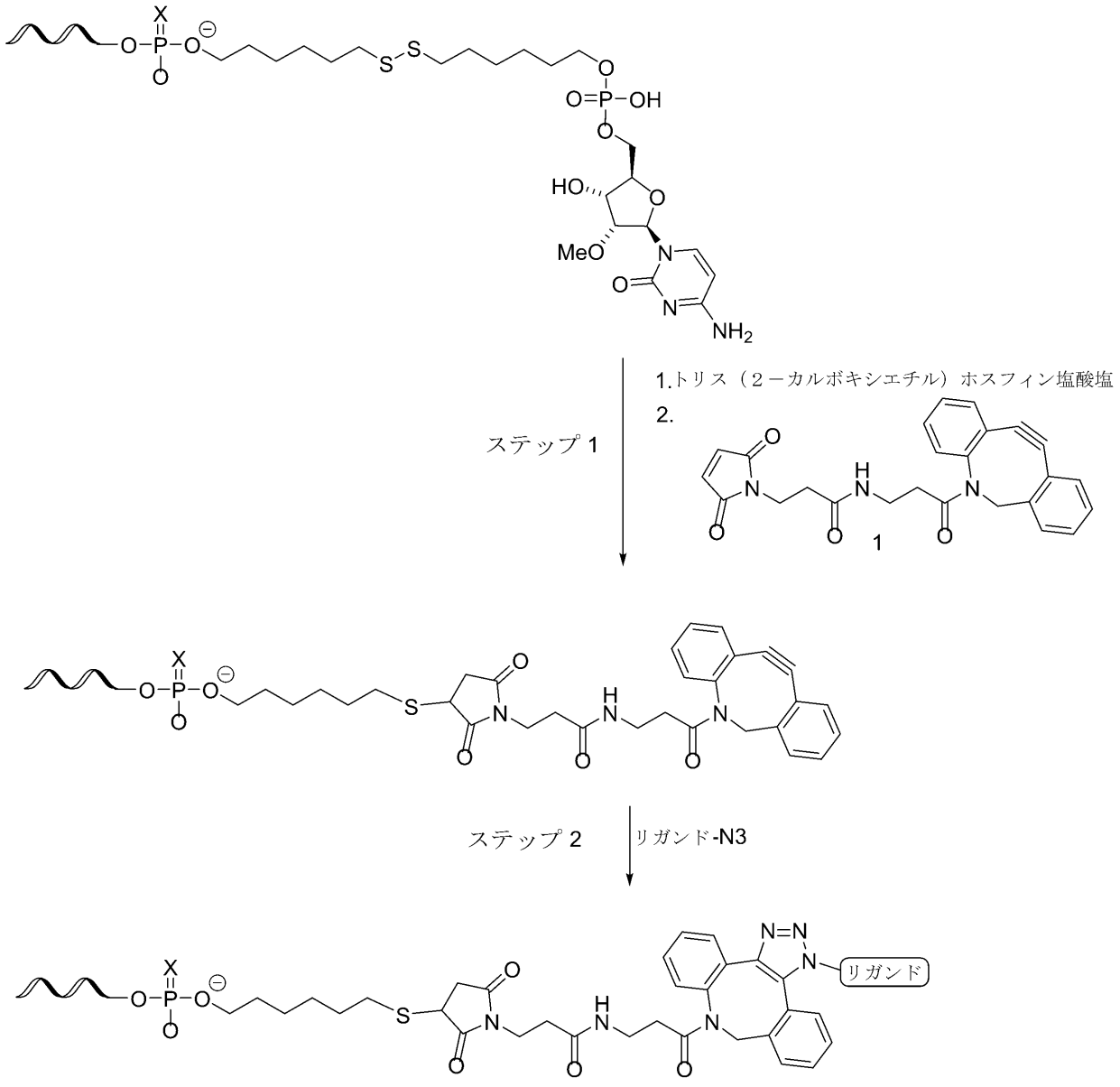
によって濃縮した。ＲＮＡｓｅフリー水中のジスルフィド還元センス鎖に、ＣＨ$_3$ＣＮ中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（１）（５当量）を加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。反応が完了したら、固体を濾去し、溶液をＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥によって乾燥させた。乾燥させたＤＢＣＯ修飾センス鎖をＲＮａｓｅフリー水で再構成し、ＴＨＦ中のＴｒｋＢリガンド３（２当量）を加えた。反応が完了した後、コンジュゲートをＭＷＣＯ（５Ｘ）によって精製した。

【０５８８】

基本手順ＩＩ：

ＡＣ６官能化センス鎖の水溶液に、ＣＨ$_3$ＣＮ中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（２）（３当量）の溶液を加えた。反応をＬＣＭＳ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。反応が完了したら、固体を濾去し、溶液をＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥によって乾燥させた。乾燥させたＤＢＣＯ修飾センス鎖をＲＮａｓｅフリー水で再構成し、ＴＨＦ中のＴｒｋＢリガンド４（２当量）を加えた。反応が完了した後、コンジュゲートをＭＷＣＯ（５Ｘ）によって精製した。

【化２４３】



スキーム１

【０５８９】

コンジュゲーションタイプＩの基本手順

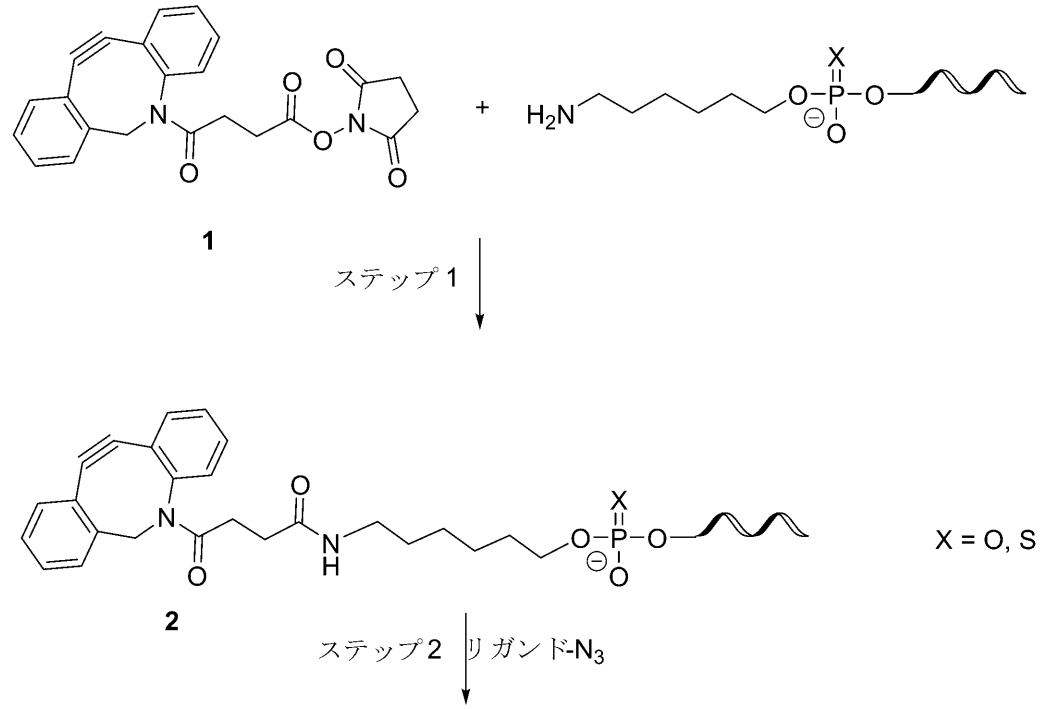
【０５９０】

ステップ１．H_2O中の３’（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）または５’（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）官能化オリゴセンス鎖（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を加えた。トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）（２５当量）をH_2O中に溶解し、１０Ｍ　ＮａＯＨを使用して、ｐＨを７に調整した。ＴＣＥＰ溶液をセンス鎖の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を用い、Ａｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５　Ｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｌ（３Ｋ、３回）を使用する分子量カットオフによって、ＴＣＥＰを除去した。次いで、ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（１）（３～５当量）を、ジスルフィド還元したセンス鎖の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、３’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥して、白色の固体を得た。次のステップのために、固体をH_2Oで再構成した。

【０５９１】

ステップ２．３’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖（１当量）の溶液に、ＴＨＦまたはＤＭＳＯ中のリガンド－N_3（１．５当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、コンジュゲートを精製した。

【化２４４】



スキーム２

【０５９２】

コンジュゲーションタイプＩＩの基本手順：

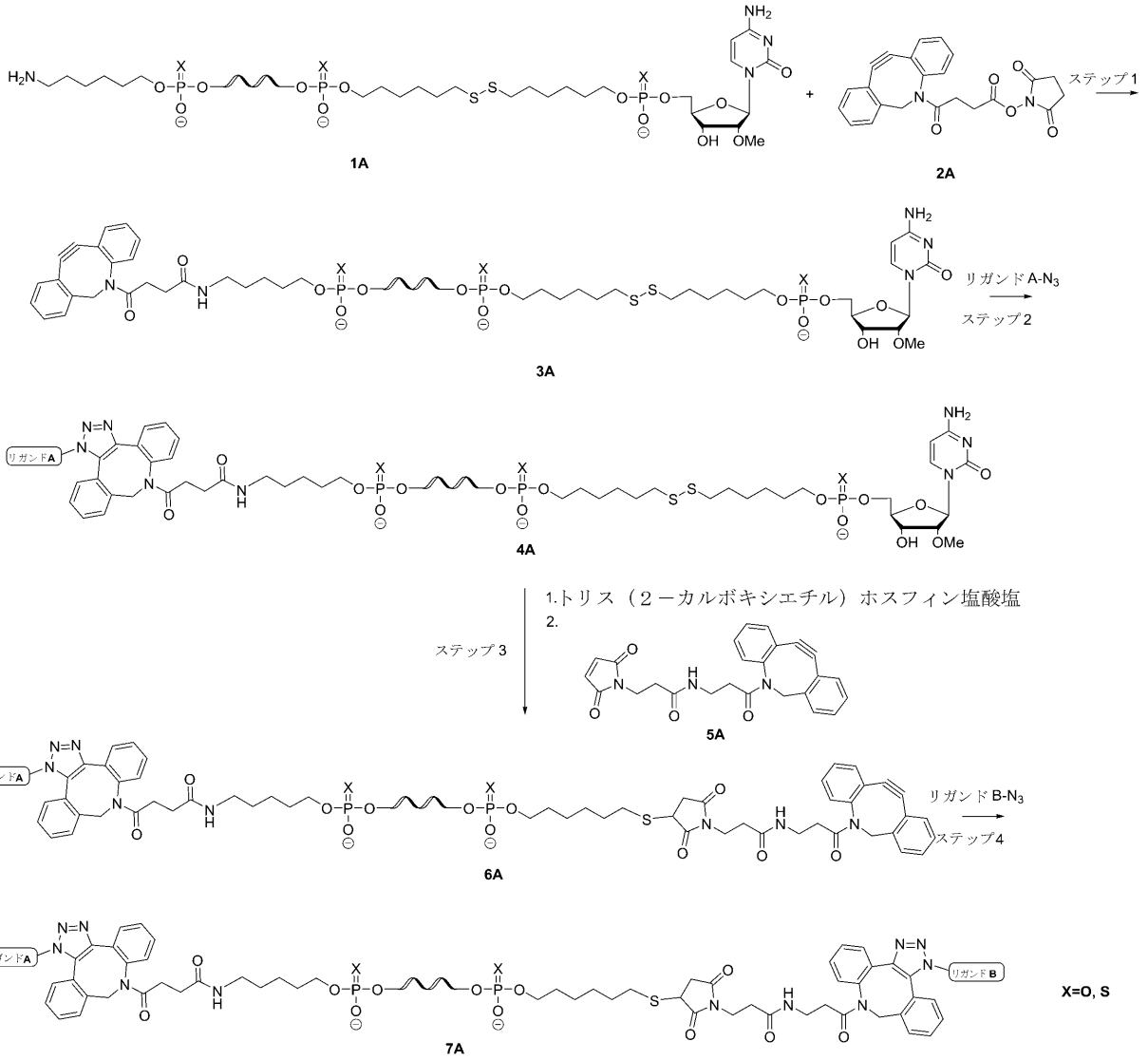
【０５９３】

ステップ１．H_2O中の５’アミン官能化オリゴセンス鎖（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）及び２０％～５０％Ｖ／Ｖ　CH_3CNを加えた。ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（１）（１．５～３当量）の溶液を反応物に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、反応物を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥して、白色の固体を得た。次のステップのために、固体をH_2Oで再構成した。

【０５９４】

ステップ２．５’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖２（１当量）の溶液に、ＴＨＦまたはＤＭＳＯ中のリガンド－N_5（１．５当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、反応物を精製した。

【化２４５】



スキーム３

【０５９５】

コンジュゲーションタイプＩＩＩの基本手順Ａ：

【０５９６】

ステップ１．H_2O中の５’アミン及び３’（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）官能化オリゴセンス鎖１Ａ（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）及び２０％～５０％Ｖ／Ｖ　CH_3CNを加えた。ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（２Ａ）（１．５～３当量）の溶液を反応物に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、反応物を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥して、白色の固体を得た。次のステップのために、固体をH_2Oで再構成した。

【０５９７】

ステップ２．５’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖３Ａ（１当量）の溶液に、ＴＨＦまたはＤＭＳＯ中のリガンド－Ａ－N_3（１．５当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、３回）による分子量カットオフによって、反応物を精製した。

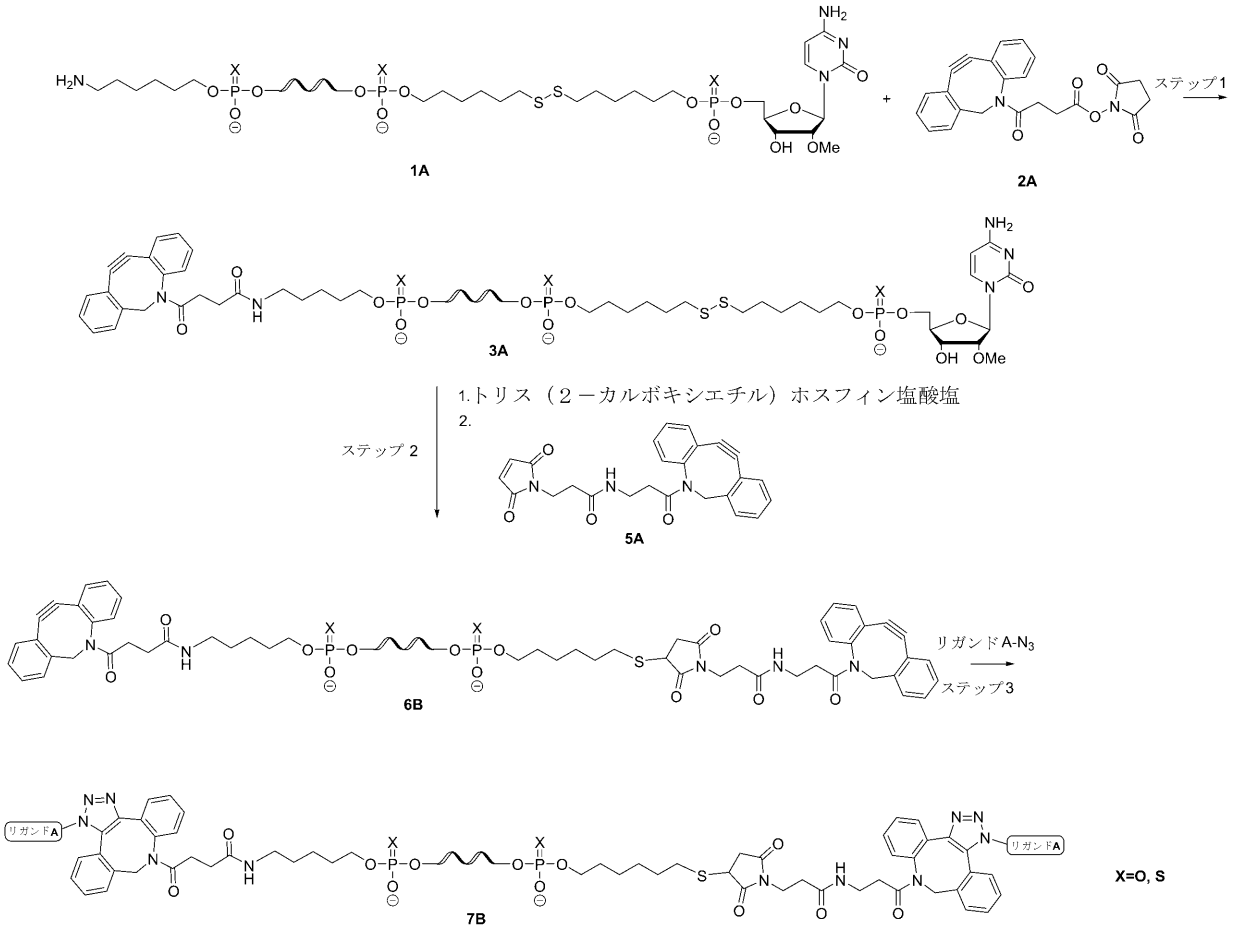
【０５９８】

ステップ３．H_2O中のオリゴセンス鎖４Ａ（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を加えた。トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）（２５当量）をH_2O中に溶解し、１０Ｍ　ＮａＯＨを使用して、ｐＨを７に調整した。ＴＣＥＰ溶液をセンス鎖の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（ＰＨ＝７）を用い、Ａｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、３回）を使用する分子量カットオフによって、ＴＣＥＰを除去した。次いで、ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（５Ａ）（３～５当量）を、ジスルフィド還元したセンス鎖の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、３’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖６Ａを逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥して、白色の固体を得た。次のステップのために、固体をH_2Oで再構成した。

【０５９９】

ステップ４．３’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖（６Ａ）（１当量）の溶液に、ＴＨＦまたはＤＭＳＯ中のリガンド－Ｂ－N_3（１．５当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、コンジュゲートを精製した。

【化２４６】



スキーム４

【０６００】

コンジュゲーションタイプＩＩＩの基本手順Ｂ：

【０６０１】

ステップ１．H_2O中の５’アミン及び３’（Ｃ６－ＳＳ－Ｃ６）官能化オリゴセンス鎖

１Ａ（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ＰＨ＝７）及び２０％～５０％Ｖ／Ｖ　CH_3CNを加えた。ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＮＨＳ（２）（１．５～３当量）の溶液を反応物に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、遠心分離によって固体を除去した。次いで、反応物を凍結乾燥して、白色の固体を得た。固体をH_2Oで再構成し、Ａｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ）を使用して、水（１Ｘ）に透析した。

【０６０２】

ステップ２．H_2O中の５’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖３Ａ（１当量）の溶液に、１０％Ｖ／Ｖ　１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ＝７）を加えた。トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）（２５当量）をH_2O中に溶解し、１０ＭＮａＯＨを使用して、ｐＨを７に調整した。ＴＣＥＰ溶液をセンス鎖の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、１００ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液（ＰＨ＝７）を用い、Ａｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、３回）を使用する分子量カットオフによって、ＴＣＥＰを除去した。次いで、ＤＭＳＯまたはCH_3CN中のＤＢＣＯ－ＭＡＬ（５）（３～５当量）を、ジスルフィド還元したセンス鎖の溶液に加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、３’及び５’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖５を逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物のフラクションを集め、凍結乾燥して、白色の固体を得た。次のステップのために、固体をH_2Oで再構成した。

【０６０３】

ステップ３．３’及び５’ＤＢＣＯ官能化オリゴセンス鎖６Ｂ（１当量）の溶液に、ＴＨＦまたはＤＭＳＯ中のリガンドＡ－N_3（３当量）の溶液を加えた。反応をＨＰＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。完了したら、逆相ＨＰＬＣまたはＡｍｉｃｏｎ（登録商標）Ｕｌｔｒａ－１５遠心式フィルター（３Ｋ、５回）による分子量カットオフによって、コンジュゲートを精製した。

【０６０４】

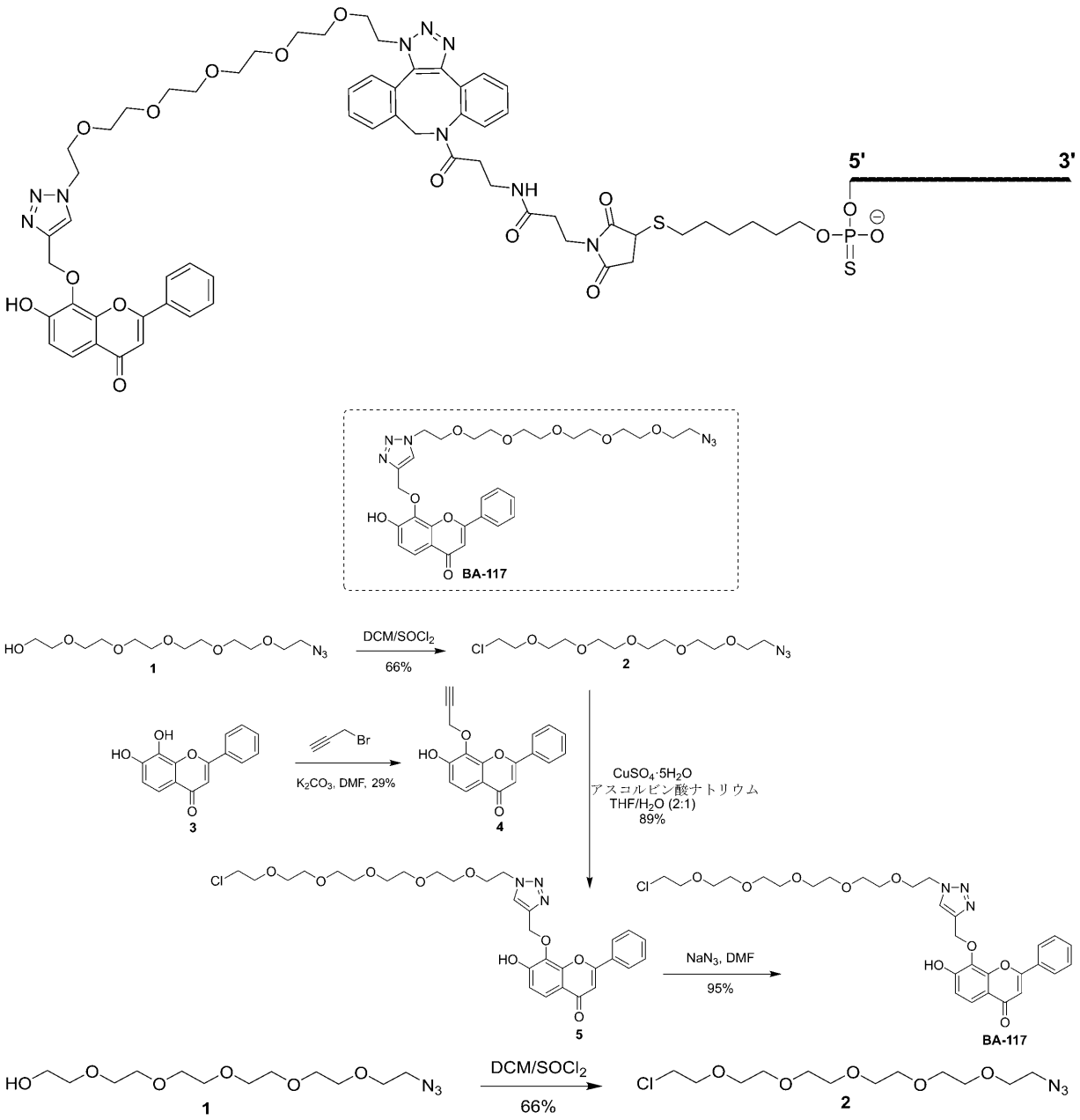
アニーリングの基本手順：

センス鎖及びアンチセンス鎖の両方の濃度をＮａｎｏｄｒｏｐによって決定した。等モルのセンス鎖とアンチセンス鎖を混合することによって、二本鎖ｓｉＲＮＡを調製した。アニーリングプロセスは、非変性法のＲＰ－ＨＰＬＣによってモニタリングした。アニーリング後、二重鎖混合物中のアンチセンス鎖は、５％以下であった。二重鎖の濃度は、溶液の吸光度をＮａｎｏｄｒｏｐで測定することによって、決定した。

【０６０５】

実施例２：ＢＡ－１１７コンジュゲート

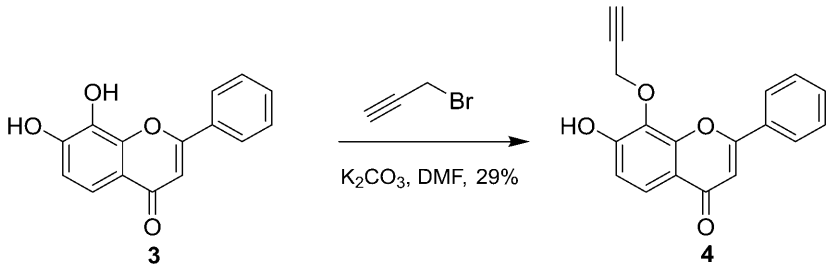
【化２４７】



ＤＣＭ（５ｍＬ）中のアジドアルコール１（０．５００ｇ、０．７８０ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、塩化チオニル（１．１ｍＬ１５．６０ｍｍｏｌ、２０当量）を滴下で加えた。反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ　５０ｍＬで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$　２０ｍＬで洗浄し、有機層を乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、クロロアジド２（５００ｍｇ、６６％）をゴム状物質として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ＝３４８、Ｍ＋Ｎａ）は、生成物に対応する。

【０６０６】

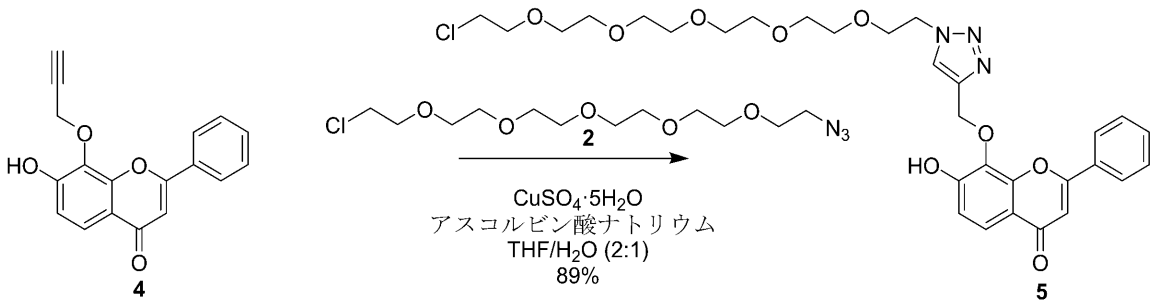
【化２４８】



ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のジヒドロキシフラボン３（１．５ｇ、５．９０６ｍｍｏｌ、１当量）及びK_2CO_3（０．８１５ｇ、５．９０６ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌懸濁液に、プロパルギルブロミド（０．４４７ｍＬ、５．９０６ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を反応混合物に加え、生じた沈殿ジプロパルギルを濾去し、濾液をＤＣＭ　２×１００ｍＬで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、得られた固体をＭｅＯＨでトリチュレートし、濾過し、高真空下で乾燥させて、モノプロパルギルフラバノール４（５００ｍｇ、２９％）を白色の固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ＝２９３　Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．８５　（ｓ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．０９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．５５　（ｍ，　３Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９４　（ｓ，　１Ｈ），　４．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　８．１５　－　８．０７　（ｍ，　２Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．５３　（ｍ，　３Ｈ），　７．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８５　（ｓ，　１Ｈ），　４．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ）。

【０６０７】

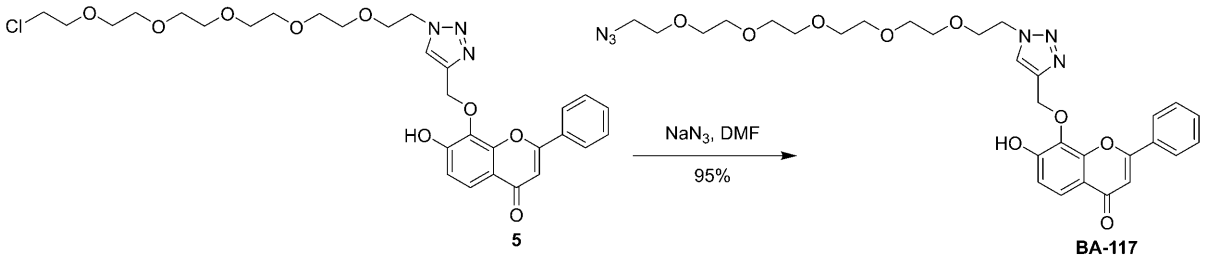
【化２４９】



室温のＴＨＦ（１０ｍＬ）中のアルキン４（０．２９０ｇ、０．９９３ｍｍｏｌ、１当量）及びアジド２（０．３２３ｇ、０．９９３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水（１ｍＬ）中の$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２当量）の溶液、続いて、水（１ｍＬ）中のアスコルビン酸ナトリウム（６０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．３当量）の溶液を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈した。水相をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２５ｇ、２０μＭ、１５ＣＶ）によって精製して、５５０ｍｇのトリアゾール５（８９％）をゴム状物質として得た。ＮＭＲ及び質量ｍ／ｚ＝６４２（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。

【０６０８】

【化２５０】



アルゴン下の脱水ＤＭＦ（５ｍＬ）中のクロロ誘導体５（０．２７０ｇ、０．４３７ｍｍｏｌ、１当量）及びアジ化ナトリウム（７４ｍｇ、２．１８４ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を６０℃まで１２時間加熱した。ＬＣＭＳは、完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素塩水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させた。残渣を０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、アジドＢＡ－１１７を黄色のシロップ状物質として得（２６０ｍｇ、９５％）、ＮＭＲ及びＬＣＭＳによって確認した：ｍ／ｚ　６２５（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ純度９９％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　d_6）　δ　８．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．０３　－　７．９６　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５２　（ｍ，　３Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｓ，　１Ｈ），　５．２５　（ｓ，　２Ｈ），　４．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５９　－　３．５４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４　－　３．３９　（ｍ，　１６Ｈ），　３．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　４．３　Ｈｚ，　３Ｈ）。

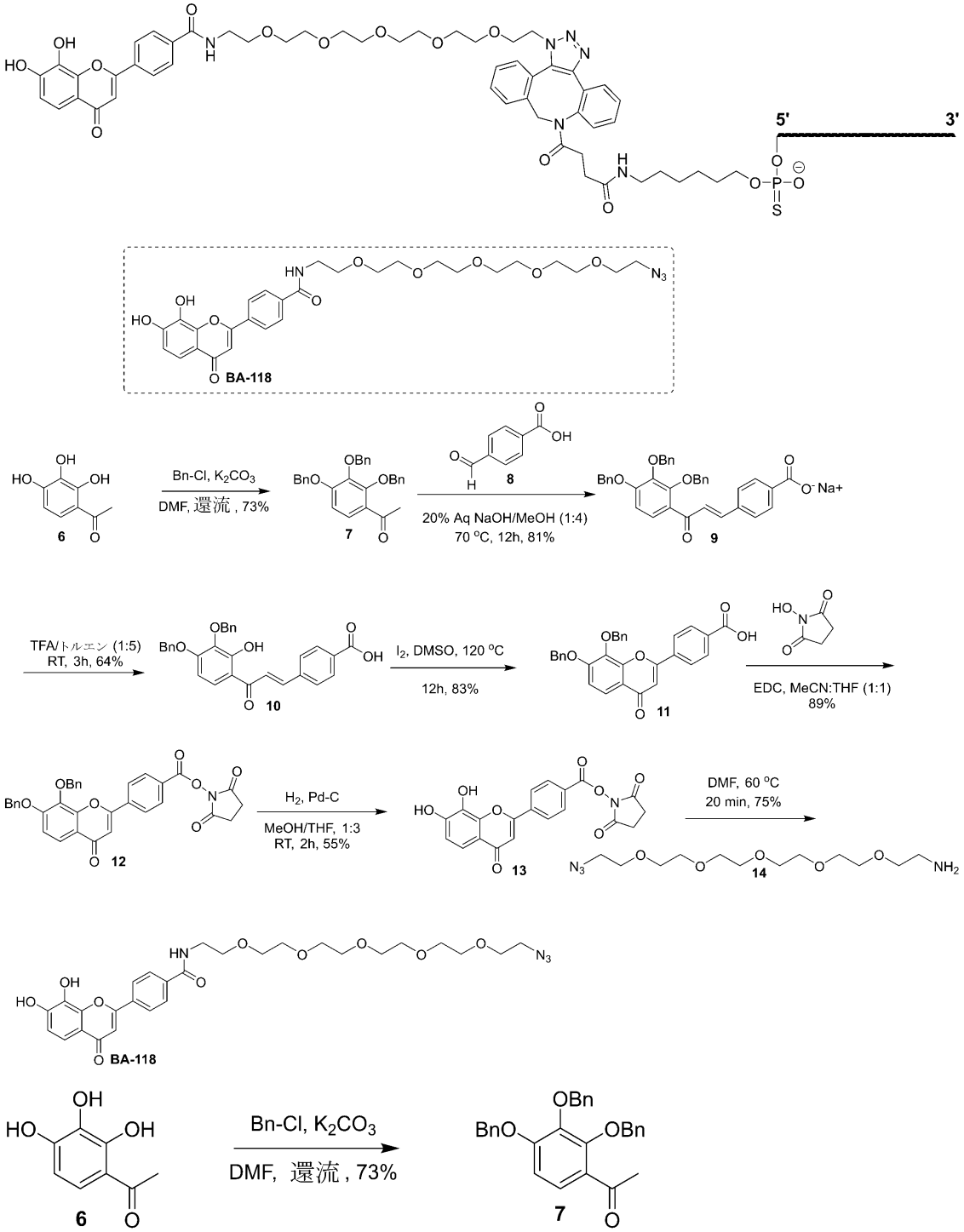
【０６０９】

基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１１７アジドをオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８４３６．８１。ＭＷ実測値：８４３６．６７。

【０６１０】

実施例３：ＢＡ－１１８コンジュゲート

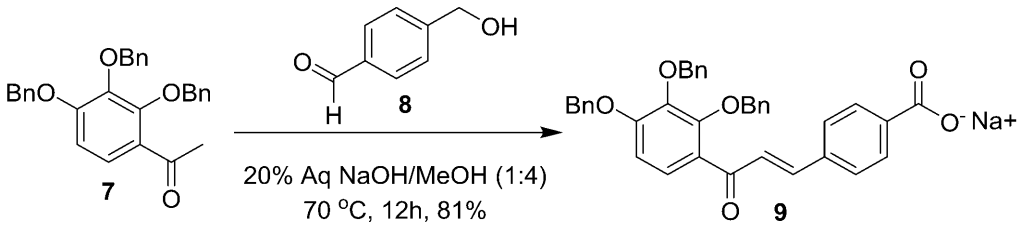
【化２５１】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２’，３’，４’－トリヒドロキシアセトフェノン６（２ｇ、１１．９０５ｍｍｏｌ、１当量）、塩化ベンジル（６．８１８ｍＬ、５９．５２４ｍｍｏｌ、５当量）及び無水K_2CO_3（６．５７ｇ、４７．６１９ｍｍｏｌ、４当量）の混合物をN_2下にて３時間還流させた。次いで、溶液を氷中に注ぎ、得られた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、ベンジルエーテル７（３．８ｇ、７３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４３９　Ｍ＋１、及びＮＭＲは、生成物に対応する。

【０６１１】

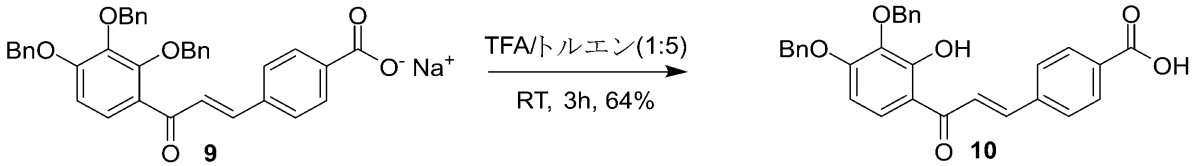
【化２５２】



ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のアセトフェノン７（３．５ｇ７．９９１ｍｍｏｌ、１当量）、アルデヒド８（１．５５８ｇ、１０．３８８ｍｍｏｌ、１．３当量）の攪拌溶液に、２０％ＮａＯＨ（１０ｍＬ）を加えた。懸濁液を７０℃で５時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水で希釈し、沈殿した固体を濾過し、高真空下で乾燥させて、カルコン９（３．７ｇ８１％）をベージュの固体として、それをそのまま次のステップに使用した。ＬＣＭＳｍ／ｚ＝５７０　Ｍ＋１及びＮＭＲは、生成物に対応する。

【０６１２】

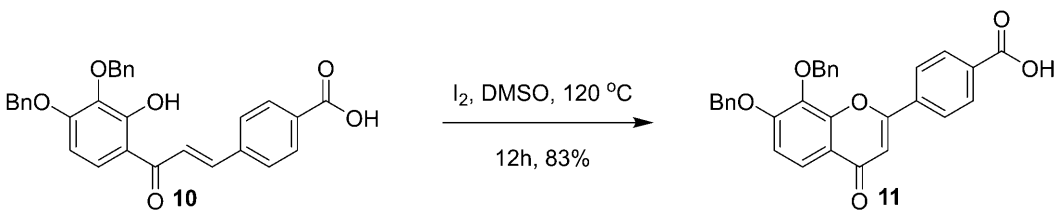
【化２５３】



トルエン（２０ｍＬ）中のベンジルエーテル９（２ｇ、３．３７８ｍｍｏｌ、１当量）の懸濁液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を加えた。２時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、１．０８ｇ（６４％）のアルコール１０を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ及びＮＭＲは、生成物に対応する。

【０６１３】

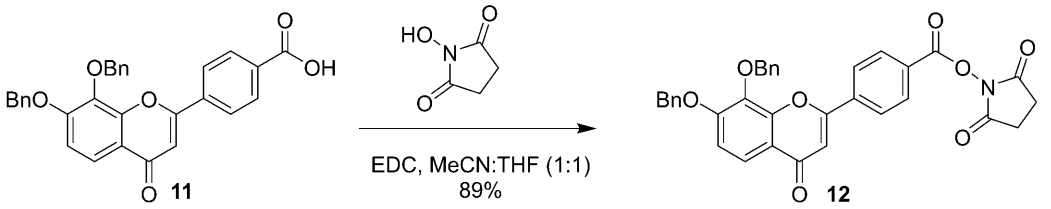
【化２５４】



１０ｍＬのＤＭＳＯ中のカルコン１０（１．０８ｇ、２．２５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヨウ素（２９ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ、０．１当量）を加え、混合物を１２０℃まで加熱した。１２時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、氷冷した水でクエンチした。わずかに黄色の沈殿物が生じたため、これを濾過し、飽和$Na_2S_2O_3$で洗浄し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、フラボン１１（０．９ｇ、８３％）をベージュの固体として得た。ＬＣＭＳ及びＮＭＲは、生成物に対応する。

【０６１４】

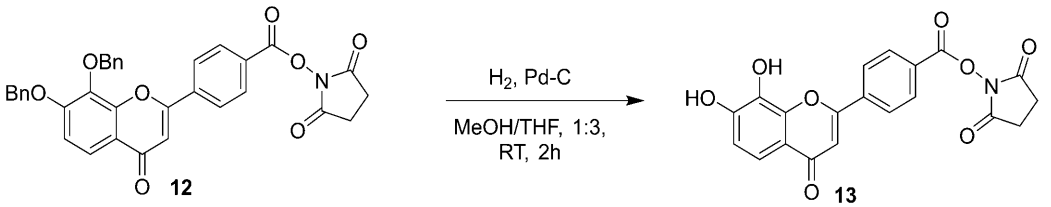
【化２５５】



１００ｍＬの無水ＴＨＦ／ＭｅＣＮ（１：１）中の酸１１（４００ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ・ＨＣｌ（１５７ｍｇ．０．８２４ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（１２６ｍｇ１．１ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌溶液に、４０℃まで加熱し、一晩撹拌した。溶媒を除去し、残渣をイソプロピルアルコール及びエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、４３０ｍｇ、８９％のエステル１２を得た。ＬＣＭＳ Ｍ／ｚ＝５７６　Ｍ＋１及びＮＭＲは、生成物に対応する。

【０６１５】

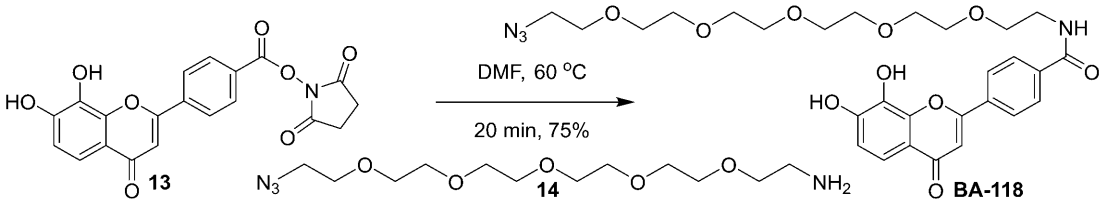
【化２５６】



ベンジルエーテル１２（４００ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１：３）（６０ｍＬ）に溶解し、反応混合物を窒素でパージすることによって脱気し、次いで、３０％Ｐｄ／Ｃ（１２０ｍｇ、１０％ｗ／ｗ）を加え、反応混合物をバルーンからの水素ガスでパージし、水素（バルーン）のわずかな陽圧下にて室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、完全な脱保護を示した。反応混合物をセライトに通して濾過し、ＴＨＦで洗浄し、濃縮した。得られた固体をＭｅＯＨでトリチュレートし、濾過し、高真空下で乾燥させて、ジオール１３（１５０ｍｇ５５％）をベージュの固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ（ｍ／ｚ＝３９６　Ｍ＋１）は、生成物に対応する。

【０６１６】

【化２５７】



ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮＨＳエステル１３（１４４ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ、１当量）、及びアジドアミン２２３ｍｇ（２当量）の溶液を６０℃で２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を濃縮し、粗製物を、酢酸エチル／ＭｅＯＨ０～５％を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アジドＢＡ－１１８（１６０ｍｇ、７５％）を褐色の固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８７（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_{6}$）　δ　８．７１　（ｔ，　Ｊ　＝

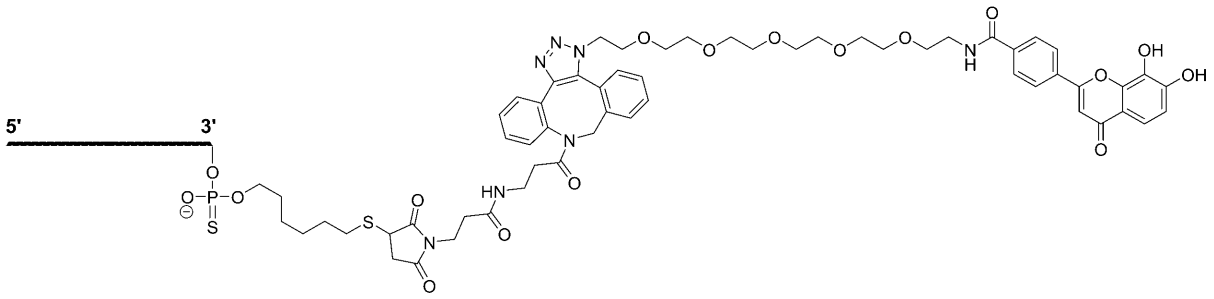
５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），，　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０　－　３．４８　（ｍ，　２０Ｈ），　３．４５　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ）。

【０６１７】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１１８をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７８８６．３０。ＭＷ実測値：７８８５．０５。

実施例４：ＢＡ－１１８コンジュゲート

【化２５８】

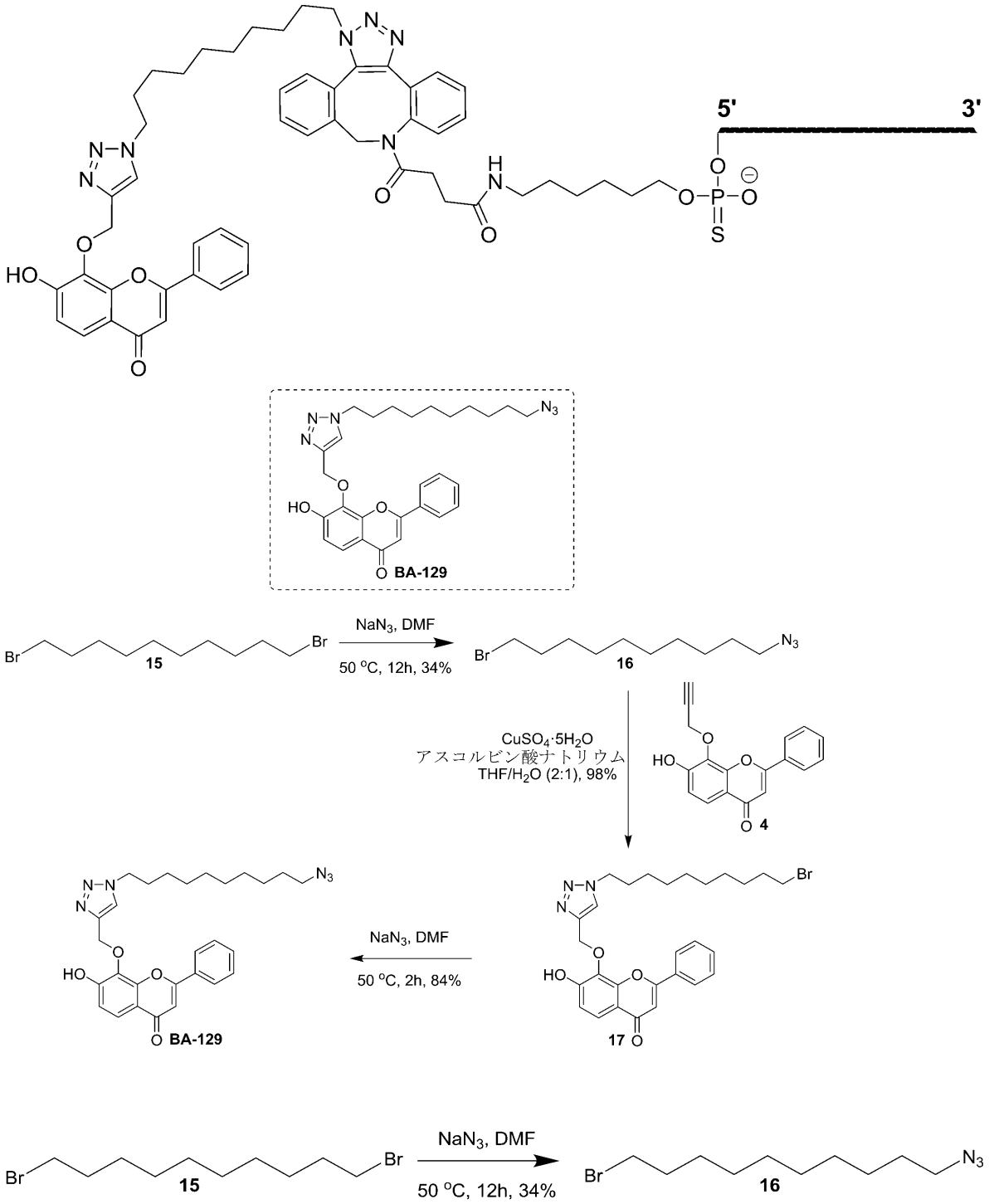


ＢＡ－１１８アジドを実施例３に記載の実験手順に従って調製した。基本手順タイプＩに従って、ＢＡ－１１８をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８４５３．８３。ＭＷ実測値：８４５２．７４。

【０６１８】

実施例５：ＢＡ－１２９コンジュゲート

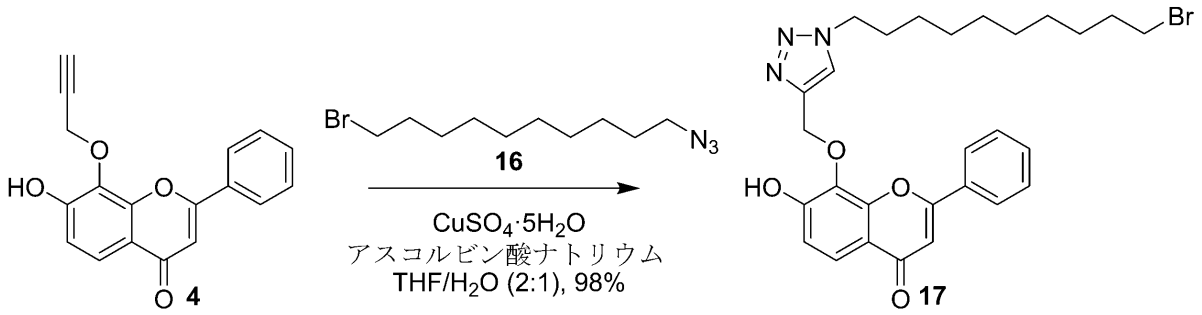
【化２５９】



脱水ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のジブロモデカン１５（５ｇ、１６．６６ｍｍｏｌ、１当量）、及びアジ化ナトリウム（０．５４２ｇ、８．３３３ｍｍｏｌ、１当量）を室温で１２時間撹拌し、反応混合物を冷却し、水及び２００ｍＬで希釈し、酢酸エチル２００ｍＬで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させ、得られた粗製物を、０～１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アジド１６（１．５ｇ、３４％）を油状物として得た。ＬＣＭＳ及びＮＭＲは、生成物に対応する。

【０６１９】

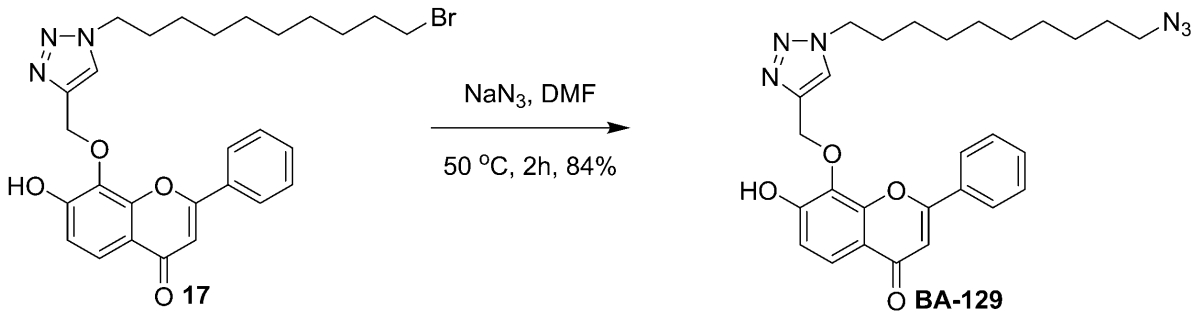
【化２６０】



室温のＴＨＦ（５ｍＬ）中のアルキン４（０．１５ｇ、０．５１４ｍｍｏｌ、１当量）及びアジド１６（０．１６２ｇ、０．６１６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、水（１ｍＬ）中の$CuSO_4・5H_2O$（６４ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ、０．５当量）の溶液、続いて、水（１ｍＬ）中のアスコルビン酸ナトリウム（７６ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、０．７５当量）の溶液を加えた。反応物を室温で２時間攪拌した。次いで、反応物をＤＣＭ５０ｍＬで希釈し、$NaHCO_3$（５０ｍＬ）で洗浄した。水相をＤＣＭ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって精製して、２８０ｍｇのトリアゾール１７（９８％）をゴム状物質として得た。ＮＭＲ及び質量ｍ／ｚ＝５５４（Ｍ＋）は、生成物に対応する。

【０６２０】

【化２６１】



アルゴン下の脱水ＤＭＦ（５ｍＬ）中のブロモ誘導体１７（０．２７５ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ、１当量）及びアジ化ナトリウム（７４ｍｇ、２．４８２ｍｍｏｌ、５当量）の溶液を６０℃まで２時間加熱した。ＬＣＭＳは、完全な変換を示した。反応物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素塩水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、アジドＢＡ－１２９をベージュの固体（２２０ｍｇ、８４％）として得、ＮＭＲ及びＬＣＭＳによって確認した：ｍ／ｚ　５１７（Ｍ＋１）。ＨＰＬＣ純度９９％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．８０　（ｓ，　１Ｈ），　８．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．０１　－　７．９４　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．５２　（ｍ，　３Ｈ），　７．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｓ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５９　（ｐ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．５１　（ｄｑ，　Ｊ　＝　８．３，　６．８　Ｈ

ｚ，　２Ｈ），　１．３２　－　１．０７　（ｍ，　１０Ｈ），　１．０４　（ｑ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　２Ｈ）。

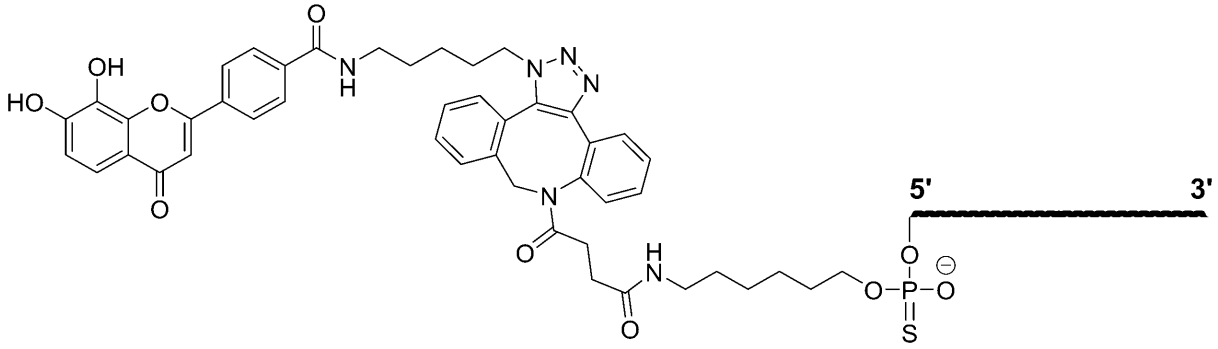
【０６２１】

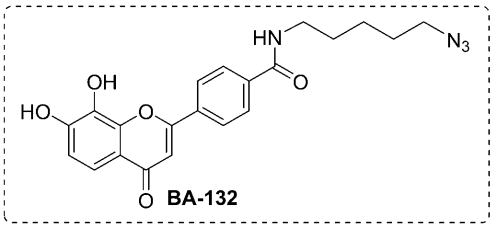
基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１２９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７８１６．６７。ＭＷ実測値：７８１５．２７。

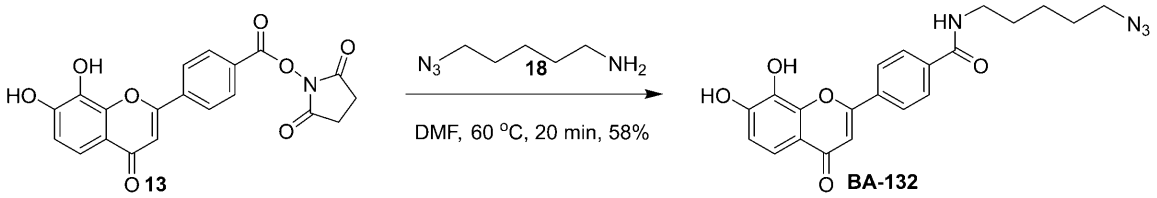
【０６２２】

実施例６：ＢＡ－１３２コンジュゲート

【化２６２】







ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮＨＳエステル１３（７５ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（０．０７９ｍＬ、０．５７０ｍｍｏｌ、３当量）及びアジドアミン（４９ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を６０℃で２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を濃縮し、粗製物をＭｅＯＨでトリチュレートし、濾過し、乾燥させて、アミドＢＡ－１３２（４５ｍｇ、５８％、純度９５％）を褐色の固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ質量ｍ／ｚ　４０９（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_{6}$）　δ　８．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．００　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．５８　（ｐｄ，　Ｊ　＝　７．１，　４．７　Ｈｚ，　４Ｈ），　１．４７　－　１．３０　（ｍ，　２Ｈ）。

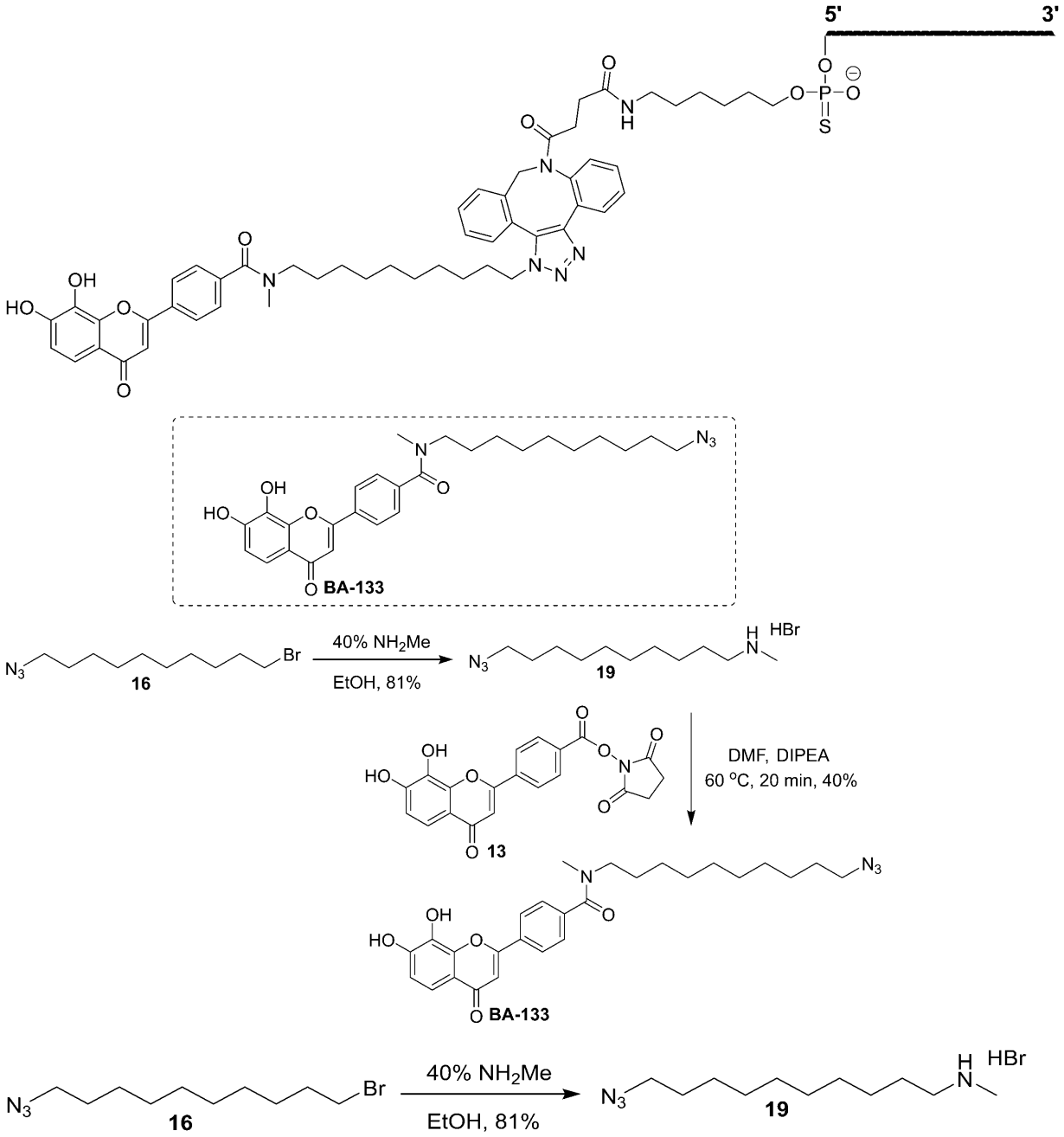
【０６２３】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１３２をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７７０８．４８。ＭＷ実測値：７７０６．８１。

【０６２４】

実施例７：ＢＡ－１３３コンジュゲート

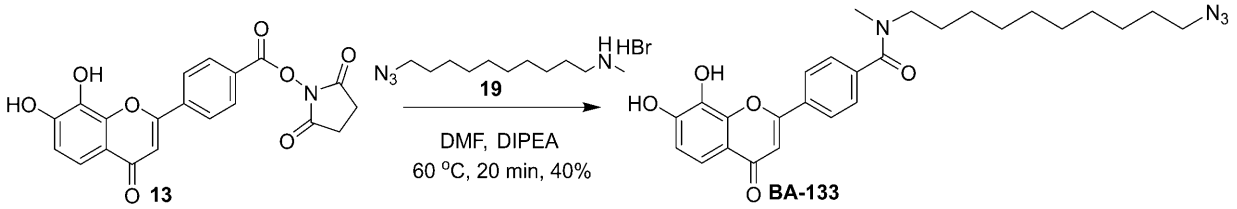
【化２６３】



エタノール（２０ｍＬ）中の臭化物１６（２ｇ、８．５４７ｍｍｏｌ、１当量）及びメチルアミン（２．６５ｇ、３４．１８８ｍｍｏｌ、４当量）の混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル／ヘキサンでトリチュレートし、沈殿した固体を濾過し、高真空下で乾燥させて、８３５ｍｇ　８２％のアミノアジド１９を白色の固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　２１３　Ｍ＋１は、生成物に対応する。

【０６２５】

【化２６４】



ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮＨＳエステル１３（３０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２２８ｍｍｏｌ、３当量）及びアジドアミン１９（４５ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を６０℃で２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を濃縮し、粗製物を、０～２０％ＭｅＯＨ－ＤＣＭを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アミドＢＡ－１３３（２０ｍｇ、４０％、純度９０％）を褐色の固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ質量ｍ／ｚ　４９３（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　d_6）　δ　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．５５　（ｔ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　－　６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．３２　（ｓ，　５Ｈ），　３．１９　（ｍ，　２Ｈ），　１．６７　－　０．９３　（ｍ，　１６Ｈ）。

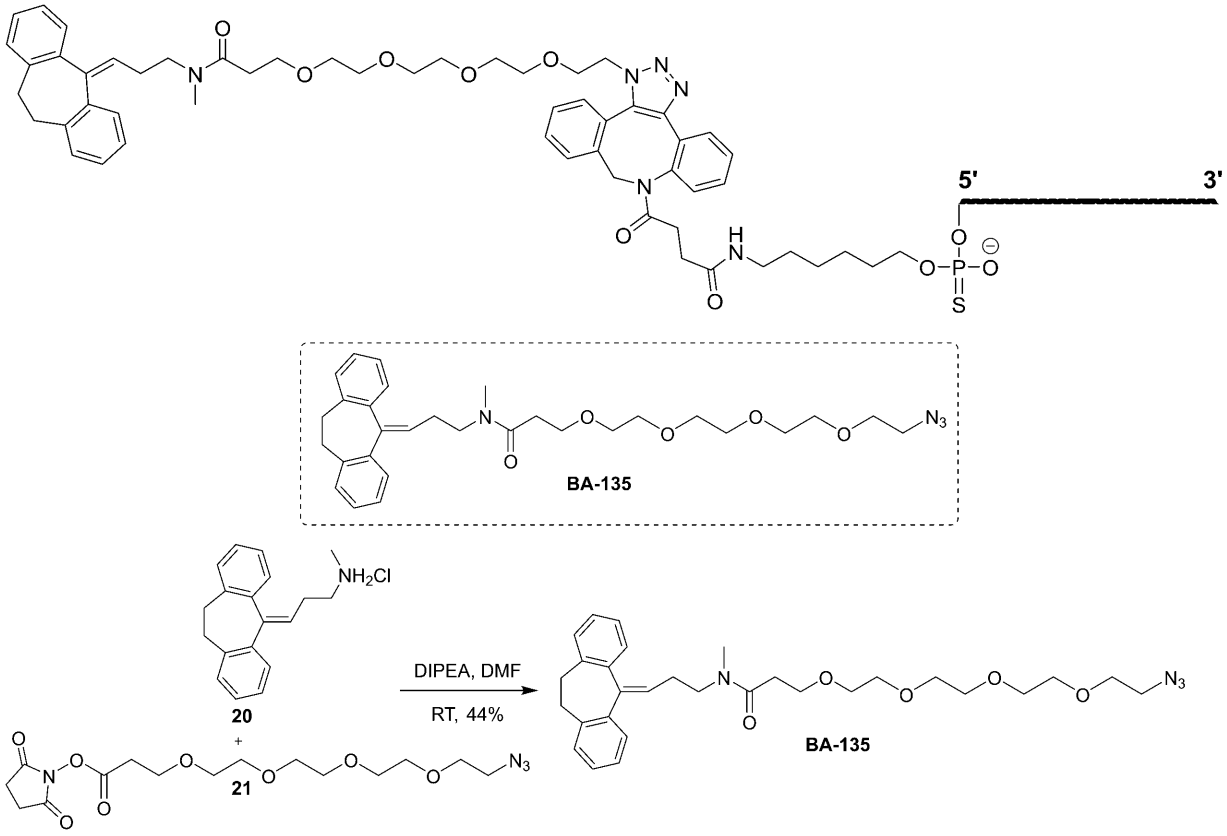
【０６２６】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１３３をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７７９２．６５。ＭＷ実測値：７７９１．１８。

【０６２７】

実施例８：ＢＡ－１３５コンジュゲート

【化２６５】



ＤＭＦ（２ｍＬ）中のアミン－ＨＣｌ塩２０（２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．２３ｍＬ、１．３３８ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌溶液に、ＮＨＳエステル２１（２５３ｍｇ、０．７３６ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を水２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　２×５０ｍＬで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、粗製物を、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アミド（１６０ｍｇ、４５％、純度９５％）を淡黄色の油状物として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ質量ｍ／ｚ５３７（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　７．３０　－　６．９７　（ｍ，　８Ｈ），　５．９０　－　５．７１　（ｍ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　６．７，　４．０，　１．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　３．５６　－　３．４２　（ｍ，　１０Ｈ），　３．４２　－　３．３５　（ｍ，　４Ｈ），　３．３２　（ｍ，　２Ｈ）２．８４　（ｓ，　２Ｈ），　２．６５　（ｓ，　２Ｈ），　２．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２６　（ｂｒ．ｄ，　Ｊ　＝　３５．２　Ｈｚ，　４Ｈ）。

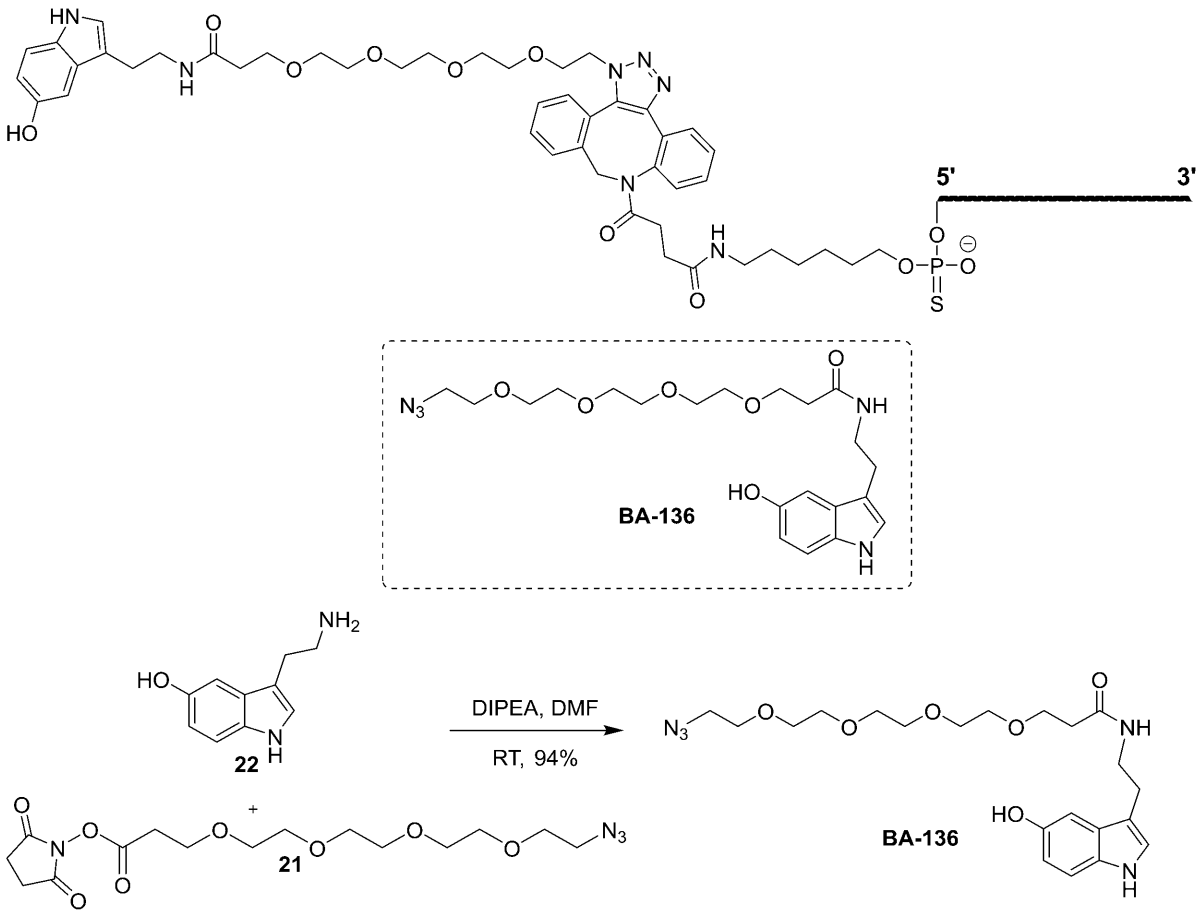
【０６２８】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１３５をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７８３６．７４。ＭＷ実測値：７８３５．３６。

【０６２９】

実施例９：ＢＡ－１３６コンジュゲート

【化２６６】



ＤＭＦ（１ｍＬ）中のアミン２２（５５ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ、１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．６２５ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌溶液に、ＮＨＳエステル２１（１１８ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を水２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　２×５０ｍＬで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、粗製物を、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アミドＢＡ－１３６（１３３ｍｇ、９４％、純度９５％）を澄明な油状物として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ質量ｍ／ｚ　４５０（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_{6}$）　δ　１０．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６３　－　３．５６　（ｍ，　４Ｈ），　３．５６　－　３．４４　（ｍ，　１２Ｈ），　３．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．６，　４．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３０　－　３．２８　（ｍ，　２Ｈ），　２．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　２Ｈ）。

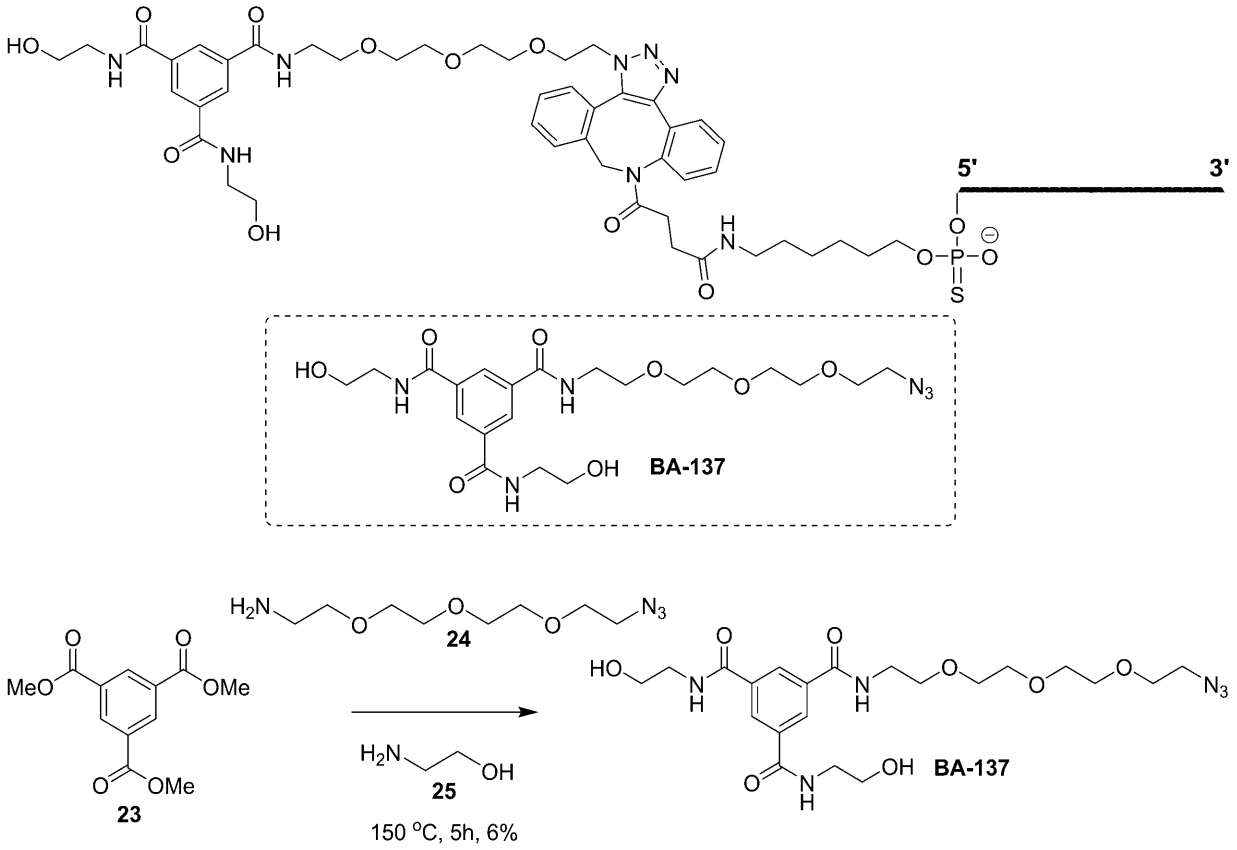
【０６３０】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１３６をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７７４９．５８。ＭＷ実測値：７７４８．０２。

【０６３１】

実施例１０：ＢＡ－１３７コンジュゲート

【化２６７】



トリエステル２３（０．５ｇ、２．２９４ｍｍｏｌ、１当量）、及びＰＥＧ－３－アジドアミン２４（５７８ｍｇ、２．２９４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を１５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、モノアミドが主要であり、約２０％のジアミドを含むことが示された。反応混合物を冷却し、アミノエタノール２５（１．４ｍＬ、２２．９３６ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、混合物を１５０°Ｃで３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、トリスアミドが主要生成物であることが示された。反応混合物を飽和ＮａＣｌ　２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　５×１００ｍＬで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、粗製物を、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、トリスアミド（７０ｍｇ、６％、純度９５％）を淡黄色の油状物として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ質量ｍ／ｚ　４５０（Ｍ＋１）は、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_{6}$）　δ　８．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．４４　－　８．３９　（ｍ，　３Ｈ），　４．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６０　－　３．５０　（ｍ，　１４Ｈ），　３．４５　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４１　－　３．３３　（ｍ，　６Ｈ）。

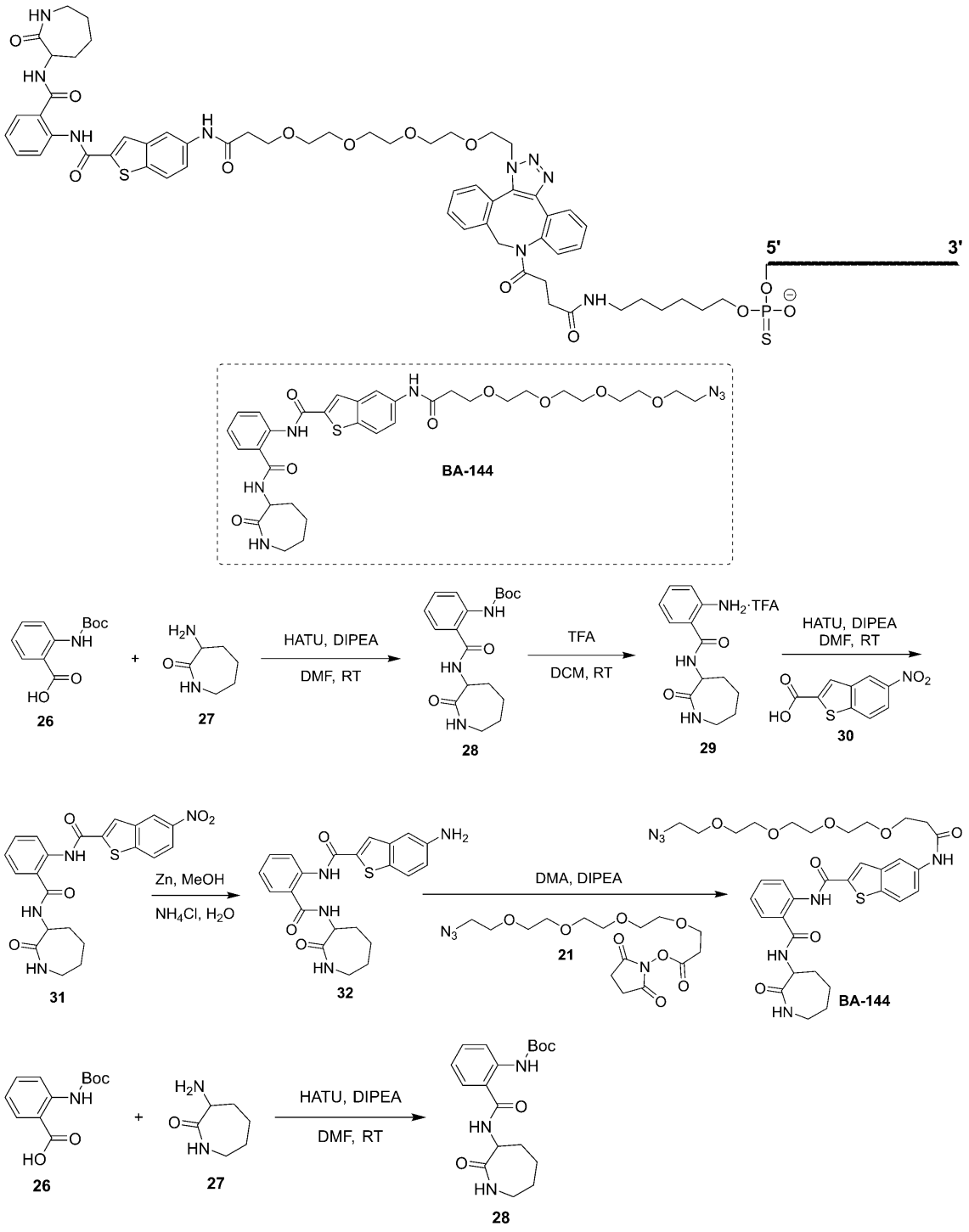
【０６３２】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１３７をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７７９６．５９。ＭＷ実測値：７７９５．０９。

【０６３３】

実施例１１：ＢＡ－１４４コンジュゲート

【化２６８】

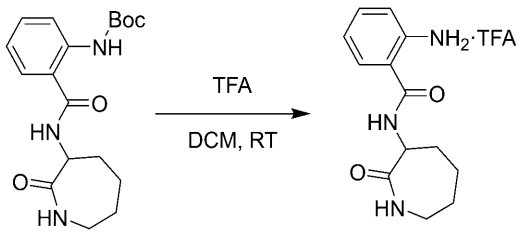


酸２６（２．０１ｇ、８．４ｍｍｏｌ）及びアミン２７（１．１９ｇ、９．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、ＤＩＰＥＡ（３．０ｍＬ、１６．９ｍｍｏｌ、２当量）及びＨＡＴＵ（４．８ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１．５当量）で処理した。反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物を示した。混合物を水（２６０ｍＬ）中に注いだ。得られたスラリーを軽く超音波処理し、室温で３０分間エージングした。濾過し、固体を水（２×５０ｍＬ）で更に洗浄し、風乾させて、２８（２．７１ｇ、９２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．５０分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{18}H_{26}N_3O_4$］$^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$で３４８．３；［$C_{18}H_{25}NaN_3O_4$］$^+$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$で３７０．４；［２Ｍ＋Ｎａ］$^+$で７１

７．２；［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］＋で２４８．１。１Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ６）　δ　１０．５２　（ｓ，　１Ｈ），　８．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．６，　７．３，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．６，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６０　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１１．３，　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２５　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１５．７，　１１．２，　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．８，　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９７　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１４．２，　４．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．７１　（ｑｔ，　Ｊ　＝　１２．７，　３．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．５８　（ｑｄ，　Ｊ　＝　１３．１，　２．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４６　（ｓ，　９Ｈ），　１．３２　－　１．１８　（ｍ，　１Ｈ）。

【０６３４】

【化２６９】

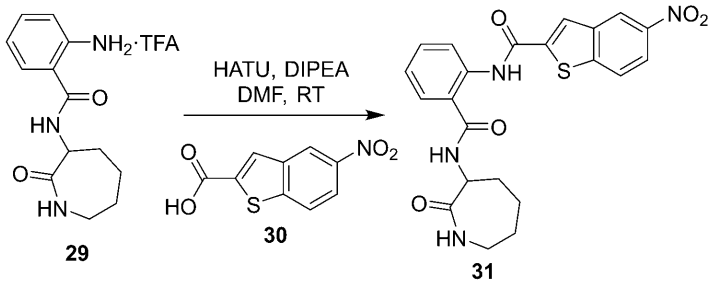


28　　29

カルバメート２８（２．７１ｇ、７．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に溶解し、ＴＦＡ（６．０ｍＬ、７８ｍｍｏｌ、１０当量）で処理した。反応混合物を２０℃で１８時間撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物を示した。混合物を濃縮乾固し、１：１のＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ中に再溶解し、再濃縮して、アミン２９（２．７４ｇ、１０２％）を濃褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝１．２６分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［Ｃ１３Ｈ１８Ｎ３Ｏ２］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で２４８．９。１Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ６）　δ　８．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．８，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　７．２，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｔｄ，　Ｊ　＝　７．５，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１０．４，　３．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２３　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１５．７，　１１．２，　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１６　－　３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　（ｔｔ，　Ｊ　＝　１６．０，　３．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．５，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６９　（ｑｔ，　Ｊ　＝　１５．４，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．５１　（ｍ，　１Ｈ），　１．３２　－　１．１８　（ｍ，　１Ｈ）。

【０６３５】

【化２７０】

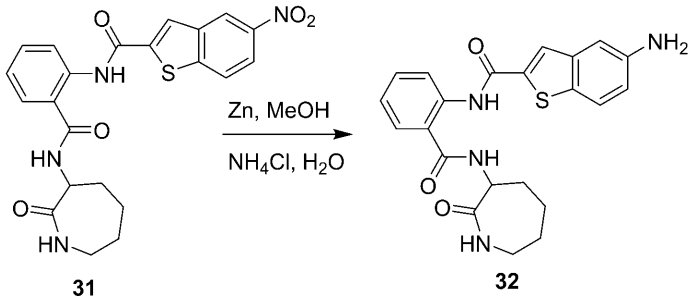


29　30　31

酸３０（０．５ｇ、２．１ｍｍｏｌ）及びアミン２９（１ｇ、３．２ｍｍｏｌ、１．５当量）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１．６ｍＬ、９ｍｍｏｌ、４当量）及びＨＡＴＵ（１．３ｇ、３．４ｍｍｏｌ、１．５当量）で処理した。反応混合物を２０℃で１８時間撹拌した。オフホワイトの沈殿物が形成された。混合物を２００ｍＬの水中に注ぎ、旋回させながら５～１０分間超音波処理した。得られた沈殿物を濾過により単離した。水で洗浄し、風乾させて、所望の生成物アミド３１（３４０ｍｇ、３３．５％）を灰色の粉末として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．６４分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{21}N_4O_5S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で４５３．３；［$C_{22}H_{20}N_4NaO_5S$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で４７５．２。ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{19}N_4O_5S$］－［Ｍ－Ｈ］で４５１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ １２．４１（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４１－８．３４（ｍ，２Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，７．３，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，７．１，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，１Ｈ）。

【０６３６】

【化２７１】



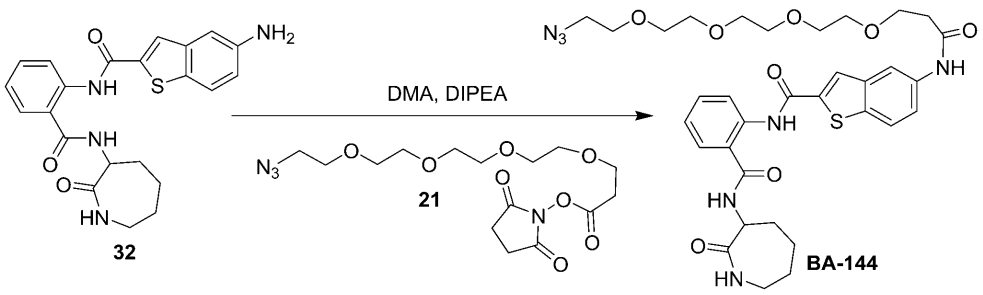
31　32

ニトロアレーン３１（０．２ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び亜鉛金属（０．０５７ｇ、０．９ｍｍｏｌ、２当量）をメタノール（９ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中に懸濁し、塩化アンモニウム（０．０５９ｇ、１．１ｍｍｏｌ、２．５当量）で処理した。反応混合物を２０℃で一晩撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物の存在と一致する。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）で処理した。反応混合物を、比較的均一になるまで超音波処理及び旋回を行った（亜鉛金属は、反応容器の底に残っていた）。濾過し、水で洗浄し、風乾さ

せて、アミン３２（１７８ｍｇ、９５％）をベージュの固体として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝１．９２分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{23}N_4O_3S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で４２３．４；［$C_{22}H_{22}NaN_4O_3S$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で４４５．２；［$C_{44}H_{45}N_8O_6S_2$］＋［２Ｍ＋Ｈ］＋で８６７．５；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{21}N_4O_3S$］－［Ｍ－Ｈ］－で４２１．１。更なるマイナーピークがｔ＝２．１３分で観察された。ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{23}N_4O_4S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で４３９．３；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{21}N_4O_4S$］－［Ｍ－Ｈ］－で４３７．３。部分還元ヒドロキシルアミン副生物に対応。ＮＭＲデータは、所望の生成物の構造と一致する：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ １２．２５（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，２Ｈ），１．７８（ｓ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１２．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．３４－１．１６（ｍ，１Ｈ）。

【０６３７】

【化２７２】



アニリン３２（０．１６ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．５当量）を脱水ＤＭＡ（２ｍＬ）中に溶解／懸濁し、ＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ、３当量）及び$NHS-CO(CH_2)_2(PEG)_4N_3$ ２１（０．１ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を２０℃で週末にわたって撹拌した。ＬＣＭＳデータは、部分的な変換を示した。ＨＡＴＵ（０．５ｇ）を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物をＤＣＭ（６０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$及び飽和ＮａＣｌで洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、ベージュの固体を得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．４１分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{33}H_{42}N_7O_8S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で６９６．６、［$C_{33}H_{41}N_7NaO_8S$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で７１８．６；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{33}H_{40}N_7O_8S$］－［Ｍ－Ｈ］－で６９４．６。シリカゲル精製（０％～２５％メタノール／酢酸エチル）により、所望の生成物（１１％溶媒Ｂで溶出、チューブ１９～２７）：フラクション１（１１２ｍｇ）を得た。チューブ１２～１８及び２８～４０にも所望の生成物が含まれていたが、純度が十分でなかったため、別々に回収した：フラクション２（８２ｍｇ）。フラクション１の^{1}Ｈ ＮＭＲデータは、物質がＤＭＡで汚染されていることを示した。物質をＤＣＭ中に溶解し、減圧濃縮した。高真空マニホールドで一晩保持して、アジドＢＡ－１４４（６８ｍｇ、１５％）を得た。ＮＭＲデータは、所望の生成物の構造と一致した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ １２．３７（ｓ，１Ｈ），１０．１６（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．５０－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．０３－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄｄ

ｄ，Ｊ＝１０．９，７．３，１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，１２Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｑ，Ｊ＝１１．９，１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１９－１．０１（ｍ，１Ｈ）。

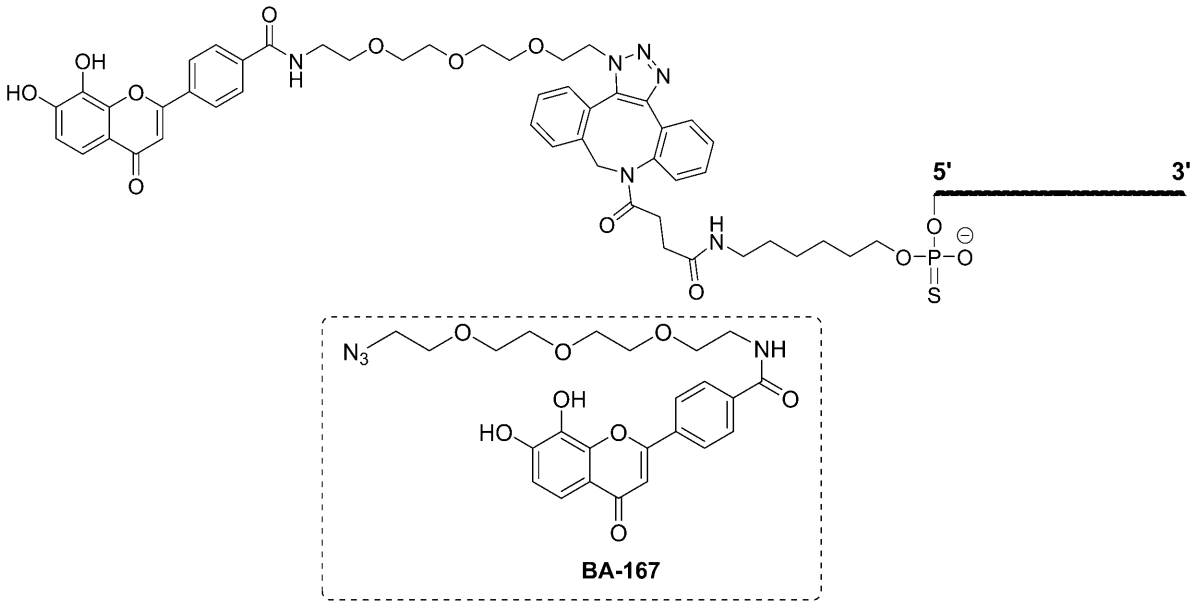
【０６３８】

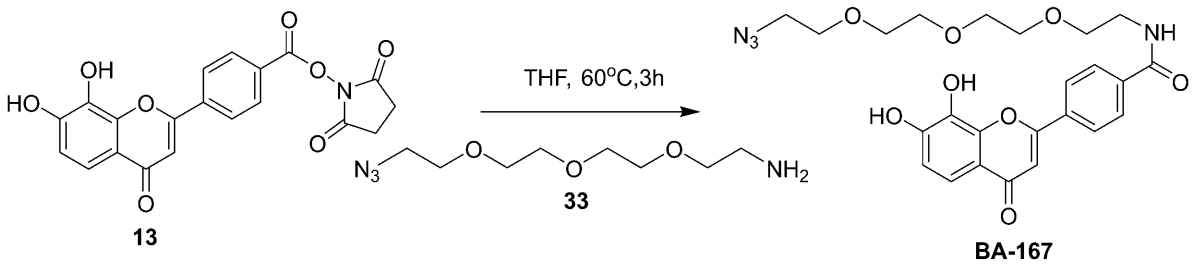
基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１４４をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：７９９５．８６。ＭＷ実測値：７９９４．４１。

【０６３９】

実施例１２：ＢＡ－１６７コンジュゲート

【化２７３】





ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＮＨＳエステル１３（６６５ｍｇ、１．６８４ｍｍｏｌ、１当量）及びアジドアミン３７（４４０ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＤＩＰＥＡ（０．５ｍｌ、３．７ｍｍｏｌ、２．２当量）の懸濁液を６０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、アミドの形成を示した。反応混合物を濃縮し、得られた固体をＭｅＯＨでトリチュレートし、濾過して、（５９５ｍｇ、７１％）をベージュの固体として得た。ＮＭＲ及びＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５２１（Ｍ＋Ｎａ）は、生成物に対応する。ＨＰＬＣ、ＬＣＭＳ及びＮＭＲによる純度＞９５％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４９９　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，８．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０２（ｄ，８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝

８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６１　－　３．５１　（ｍ，　１２Ｈ），　３．４５　（ｑ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３９　－　３．３５　（ｍ，　２Ｈ）。

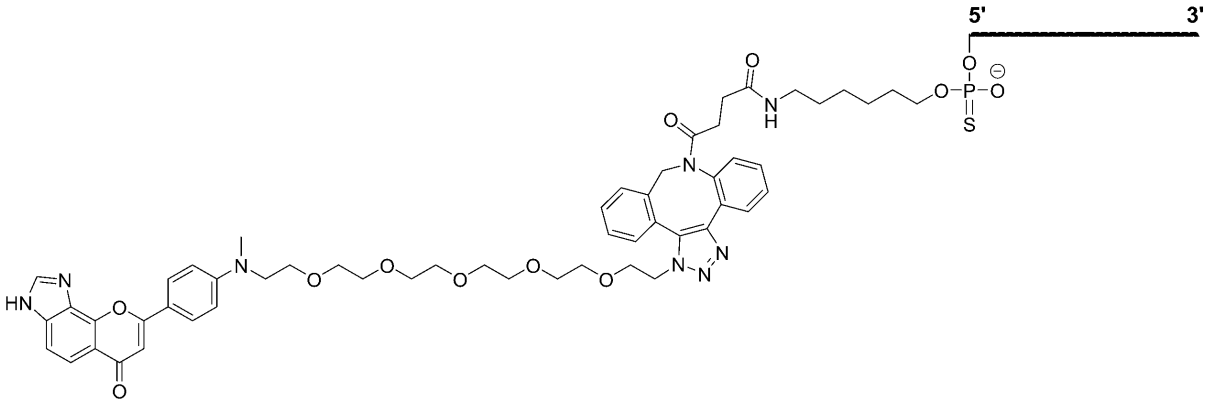
【０６４０】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１６７をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８２０９．５９。ＭＷ実測値：８２０８．６８。

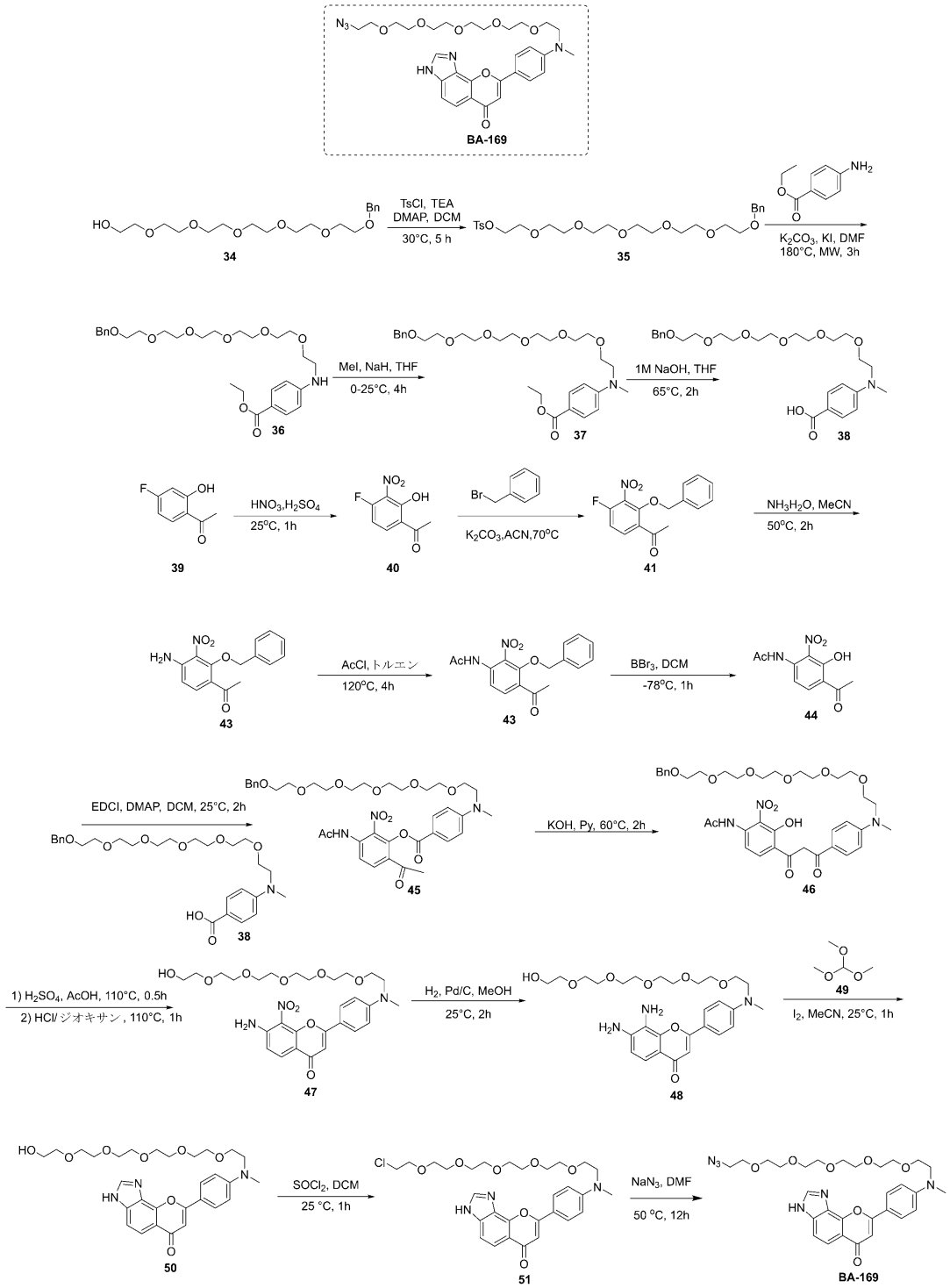
【０６４１】

実施例１３：ＢＡ－１６９コンジュゲート

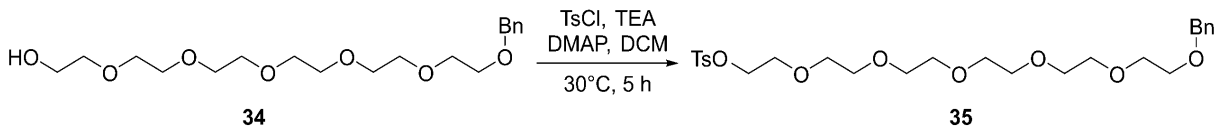
【化２７４－１】



【化２７４－２】



【化２７４－３】

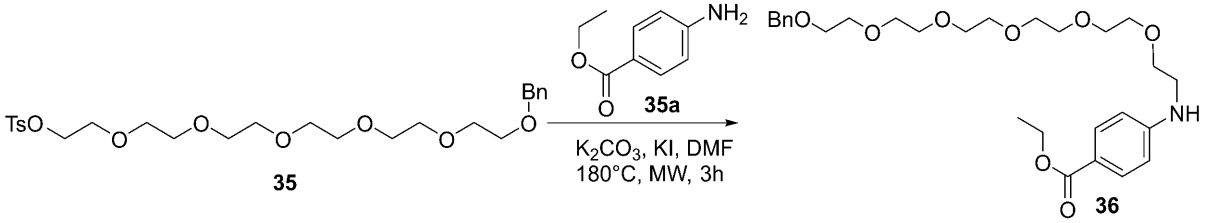


ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エタノール３４（５ｇ、１３．４２ｍｍ

ｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（２．７２ｇ、２６．８５ｍｍｏｌ、３．７４ｍＬ、２当量）、４－トルエンスルホニルクロリド（２．８２ｇ、１４．７７ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＤＭＡＰ（１６４．０１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を３０℃で５時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～５０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠１００ｍＬ／分）によって精製して、表題化合物３５（６．５ｇ、１２．３４ｍｍｏｌ、収率９１．９４％）を無色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ$^{+}$：５２７．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　＝　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３８　－　７．３２　（ｍ，　６Ｈ），　７．３１　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　４．５７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　－　４．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９　－　３．６２　（ｍ，　１８Ｈ），　３．５８　（ｓ，　４Ｈ），　２．４５　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６４２】

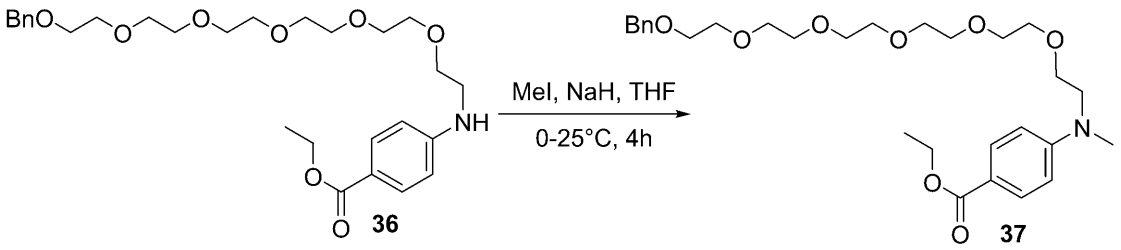
【化２７５】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル４－メチルベンゼンスルホネート３５（３．２５ｇ、６．１７ｍｍｏｌ、１当量）及び４－アミノ安息香酸エチル３５ａ（１．０２ｇ、６．１７ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ、１当量）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２．５６ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ、３当量）及びＫＩ（１．０２ｇ、６．１７ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物をマイクロ波下にて１８０℃で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～６０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠１００ｍＬ／分）によって精製して、表題化合物３６（２ｇ、３．８５ｍｍｏｌ、収率３１．１８％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ$^{+}$：５２０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　＝　７．９１　－　７．８２　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　４Ｈ），　７．３２　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　６．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．５６　（ｓ，　２Ｈ），　４．３２　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６７　－　３．６４　（ｍ，　１８Ｈ），　３．６４　－　３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０６４３】

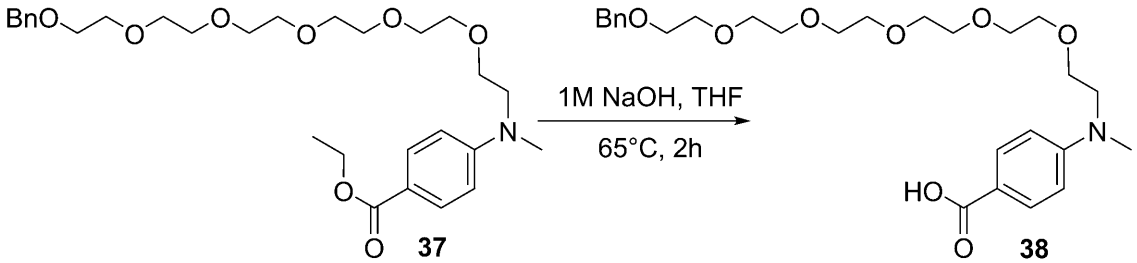
【化２７６】



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチルアミノ］安息香酸エチル３６（１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨ（１１５．４６ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、純度６０％、１．５当量）をN_2下にて０℃で加え、０．５時間撹拌した後、ＭｅＩ（１．３７ｇ、９．６２ｍｍｏｌ、５９９．０２ｕＬ、５当量）を加えた。混合物をN_2下にて２５℃で４時間撹拌した（上記反応をもう１回繰り返し、２つの反応を一緒にワークアップした）。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を、NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）の０℃での添加によりクエンチし、次いで、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～６０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠１００ｍＬ／分）によって精製して、表題化合物３７（１．７ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、収率８２．７７％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ ＥＳ$^+$：５３４．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．９４－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，２４Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６４４】

【化２７７】

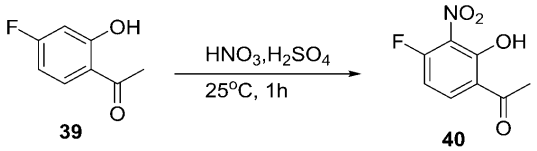


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチル－アミノ］安息香酸エチル３７（１．２ｇ、２．２５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（２６９．８２ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、３当量）の溶液を加えた。混合物を６５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ ＨＣｌによってｐＨ＝５～６まで酸性化し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍ

Ｌ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物３８（１．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。ＭＳ　ＥＳ$^+$：５０６．１。

【０６４５】

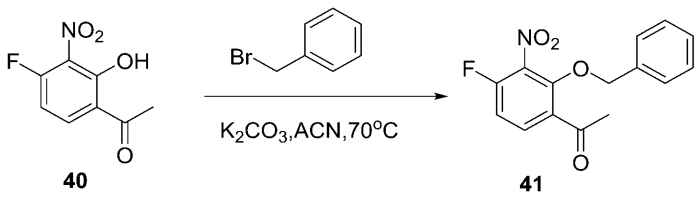
【化２７８】



H_2SO_4（８０ｍＬ）の溶液に、１－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン３９（２０ｇ、１２９．７５ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で加えた。混合物にHNO_3（１５．６３ｇ、１６８．６８ｍｍｏｌ、１１．１６ｍＬ、純度６８％、１．３当量）を０℃で３０分間にわたり滴下で加えた。混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＴＬＣは、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。氷水（８００ｍｌ）を加えた。混合物をＤＣＭ（８００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させて、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠８０ｍＬ／分）によって精製して、ニトロ誘導体４０（１３．４ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

【０６４６】

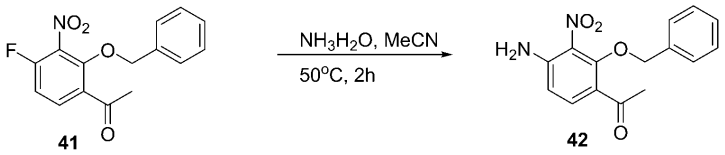
【化２７９】



ＭｅＣＮ（１３０ｍＬ）中の１－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－３－ニトロ－フェニル）エタノン４０（１３．４ｇ、６７．２９ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１８．６０ｇ、１３４．５８ｍｍｏｌ、２当量）、ブロモメチルベンゼン（１２．６６ｇ、７４．０２ｍｍｏｌ、８．７９ｍＬ、１．１当量）の溶液に。混合物を７０℃で８時間攪拌した。ＴＬＣは、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠６５ｍＬ／分）によって精製して、ベンジルエーテル４１（１１．５ｇ、３９．７６ｍｍｏｌ、収率５９．０８％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　d_6）　δ　＝　８．０７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．４，　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３３　（ｍ，　５Ｈ），　５．０６　（ｓ，　２Ｈ），　２．６１　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６４７】

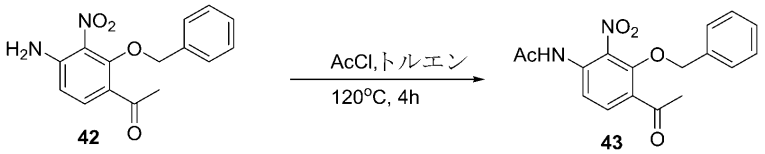
【化２８０】



ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の１－（２－ベンジルオキシ－４－フルオロ－３－ニトロ－フェニル）エタノン４１（１１．５ｇ、３９．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、NH_3・H_2O（８３．６０ｇ、５９６．３５ｍｍｏｌ、９１．８７ｍＬ、純度２５％、１５当量）を２５℃で滴下で加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、アミン４２（８．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ ＥＳ$^+$：２８６．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ ＝ ７．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８ － ７．３０ （ｍ，５Ｈ），６．８２ （ｓ，２Ｈ），６．７０ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．９４ （ｓ，２Ｈ），２．４６ （ｓ，３Ｈ）。

【０６４８】

【化２８１】



１－（４－アミノ－２－ベンジルオキシ－３－ニトロ－フェニル）エタノン４２（８．５ｇ、２９．６９ｍｍｏｌ、１当量）及び塩化アセチル（２．５６ｇ、３２．６６ｍｍｏｌ、２．３３ｍＬ、１．１当量）の溶液に、トルエン（８０ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃で８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、アセトアミド４３（９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ ＥＳ$^+$：３２９．３ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ＝ １３．７４ （ｓ，１Ｈ），８．９４ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０９ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ － ７．３０ （ｍ，３Ｈ），７．０９ （ｓ，３Ｈ），２．６６ （ｓ，３Ｈ），２．２７ （ｓ，３Ｈ）。

【０６４９】

【化２８２】

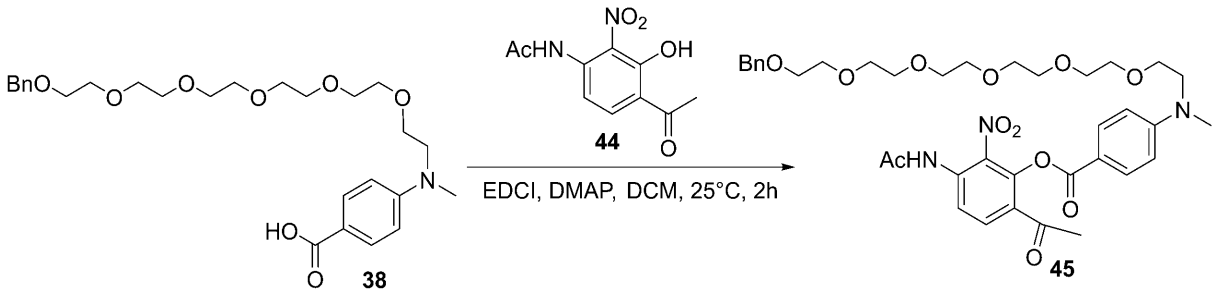


ＤＣＭ（９０ｍＬ）中のＮ－（４－アセチル－３－ベンジルオキシ－２－ニトロ－フェニル）アセトアミド４３（９ｇ、２７．４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、BBr_3の溶液（１Ｍ、３２．８９ｍＬ、１．２当量）をN_2下にて－７８℃で滴下で加えた。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。氷水（１５００ｍｌ）を加えた。混合物をＤＣＭ（１０００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させて、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；

８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠８０ｍＬ／分）によって精製して、ヒドロキシアセトアミド４４（５．５ｇ、２３．０９ｍｍｏｌ、収率８４．２３％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：２３９．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_6$）　δ　＝　１３．３０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．４０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７４　（ｓ，　３Ｈ），　２．１６　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５０】

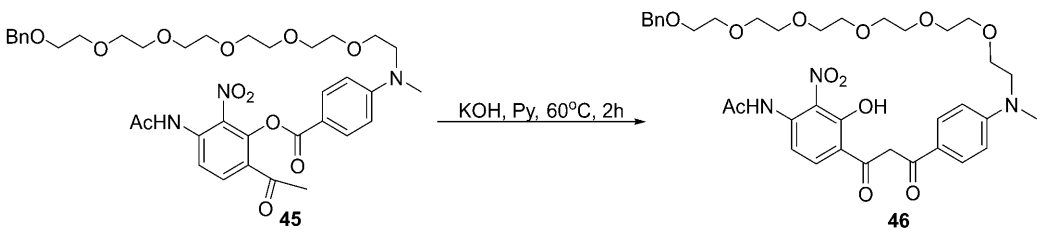
【化２８３】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチル－アミノ］安息香酸３８（１．４ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（１．０６ｇ、５．５４ｍｍｏｌ、２当量）、ＤＭＡＰ（６７．６６ｍｇ、５５３．８０μｍｏｌ、０．２当量）及びＮ－（４－アセチル－３－ヒドロキシ－２－ニトロ－フェニル）アセトアミド４４（６５９．５６ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１００％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠１００ｍＬ／分）によって精製して、エステル４５（１ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、収率４９．７６％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：７２６．６　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　＝　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　８．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．２，　８．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　４Ｈ），　６．７５　－　６．７１　（ｍ，　２Ｈ），　４．５７　（ｓ，　２Ｈ），　３．６７　－　３．６２　（ｍ，　２４Ｈ），　３．１１　（ｓ，　３Ｈ），　２．５３　（ｓ，　３Ｈ），　２．２６　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５１】

【化２８４】

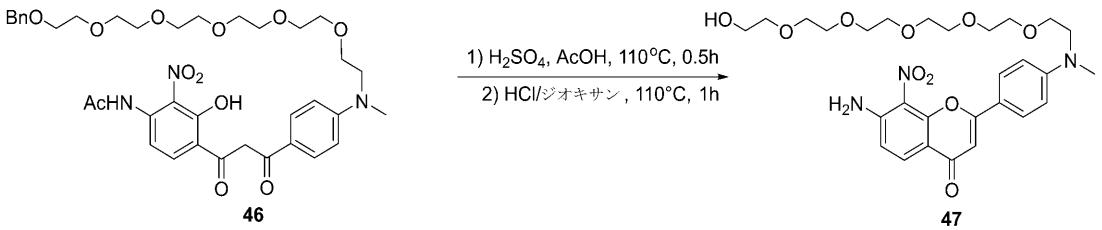


ピリジン（１５ｍＬ）中の（３－アセトアミド－６－アセチル－２－ニトロ－フェニル）４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチルメチル－アミノ］ベンゾエート４５（１ｇ、１．３８

ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＫＯＨ（３８６．５２ｍｇ、６．８９ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を６０℃で２時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌによってｐＨ＝５～６まで酸性化し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物４６（１．３ｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。ＭＳ　ＥＳ$^+$：７２６．２。

【０６５２】

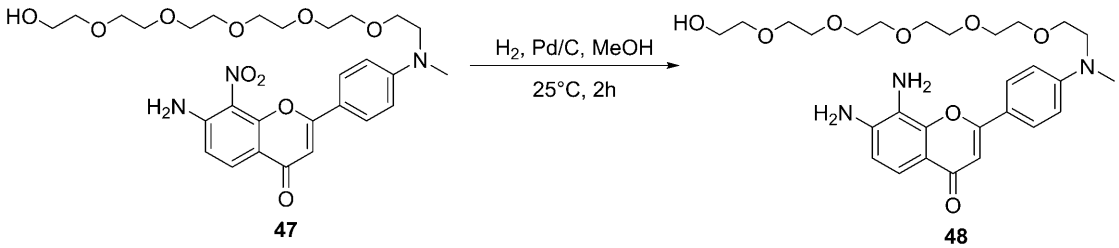
【化２８５】



ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）中のＮ－［４－［３－［４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルｏｘｙエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチル－アミノ］フェニル］－３－オキソ－プロパノイル］－３－ヒドロキシ－２－ニトロ－フェニル］アセトアミド４６（１．３ｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2SO_4（１７５．６８ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、９５．４８μＬ、１当量）を加えた。混合物を１１０℃で０．５時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液によりｐＨ＝７～８まで中和し、次いで、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をジオキサン（２０ｍＬ）及びＨＣｌ（２０ｍＬ）中に溶解した。混合物を１１０℃で１時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物４７（１ｇ、粗製）を褐色のゴム状物質として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳ$^+$：５７６．３。

【０６５３】

【化２８６】

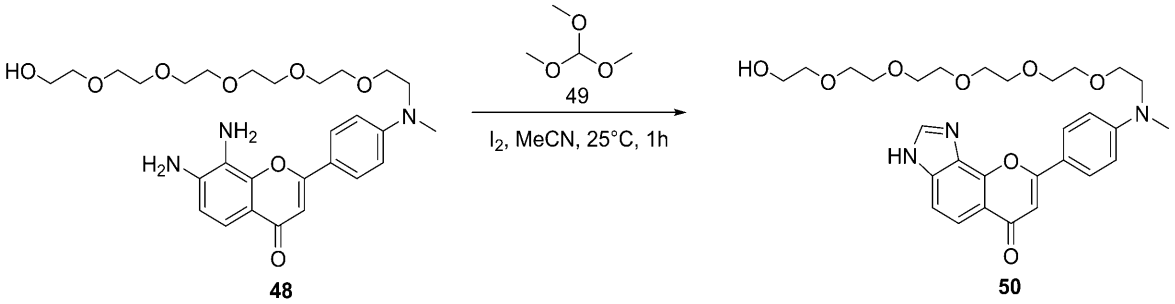


ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の７－アミノ－２－［４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチル－アミノ］フェニル］－８－ニトロ－クロメン－４－オン４７（１ｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、０．５ｇ）をN_2雰囲気下にて加えた。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下にて２５℃で２時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１

つのメインピークが検出された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物４８（９５０ｍｇ、粗製）を黄色のゴム状物質として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳ＋：５４６．２。

【０６５４】

【化２８７】

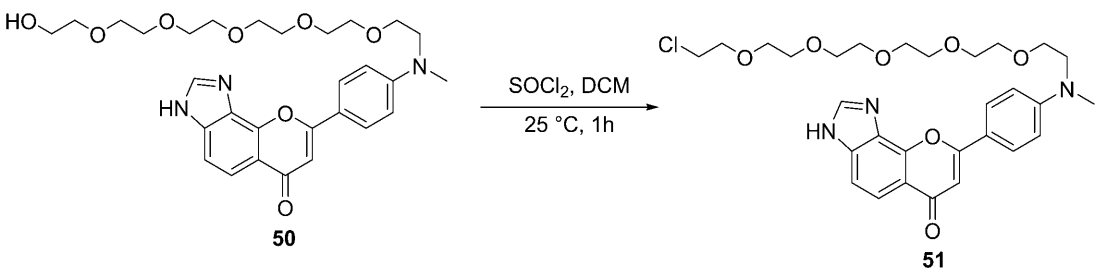


48　　50

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の７，８－ジアミノ－２－［４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチルアミノ］フェニル］クロメン－４－オン４８（８５０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリメトキシメタン４９（１８１．８５ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１８７．８６ｕＬ、１．１当量）及びＩ$_2$（３９．５４ｍｇ、１５５．７９μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物をＮａＨＳＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント溶出@１００ｍＬ／分）によって精製して、表題化合物５０（５００ｍｇ、８９９．９０μｍｏｌ、収率５７．７７％）を赤色のゴム状物質として得た。ＭＳ　ＥＳ＋：５５６．３　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．７１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０４（ｂｒｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｂｒｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．５５－７．００（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），３．６２（ｂｒｓ，４Ｈ），３．４７（ｂｒｓ，１８Ｈ），３．３８（ｂｒｓ，２Ｈ），３．１６（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｂｒｓ，３Ｈ）。

【０６５５】

【化２８８】



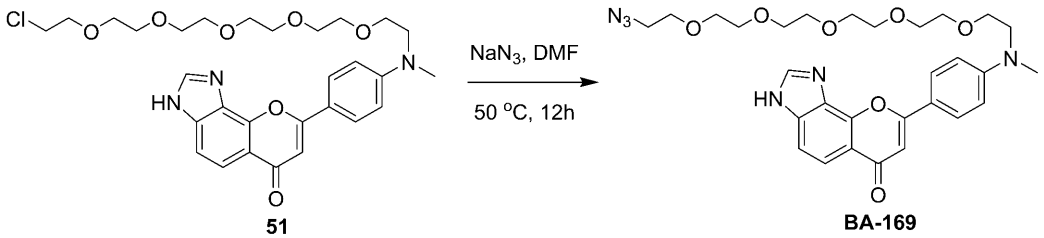
50　　51

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の８－［４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチル－アミノ］フェニル］－３Ｈピラノ［２，３－ｅ］ベンゾイミダゾール－６－オン５０（４５０ｍｇ、８０９．９１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（８．１０ｍｍｏｌ、５８７．５３μ

Ｌ、１０当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）中に注ぎ、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標））、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエントを使用@８０ｍＬ／分）によって精製して、表題化合物５１を互変異性体混合物（３５０ｍｇ、５５９．０８μｍｏｌ、収率６９．０３％、純度９１．７％）として褐色のゴム状物質として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：５７４．１　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．５６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，１６Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ）。

【０６５６】

【化２８９】



脱水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のフラボンＰＥＧ－５クロリド５１（１８０ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ、１当量）、及びアジ化ナトリウム（１０２ｍｇ、１．５６８ｍｍｏｌ、５当量）を７０℃で１２時間撹拌し、反応混合物を冷却し、水１０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　５０ｍＬで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させ、得られた粗製物を、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アジドＢＡ－１６９（２８：７２の互変異性体混合物）（５０ｍｇ、２５％）を黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝６８１（Ｍ$^+$＋１）及びＮＭＲは、生成物に対応する。ＬＣＭＳによる純度＞９５％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４９９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．０９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，１８Ｈ），３．３６（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ）。

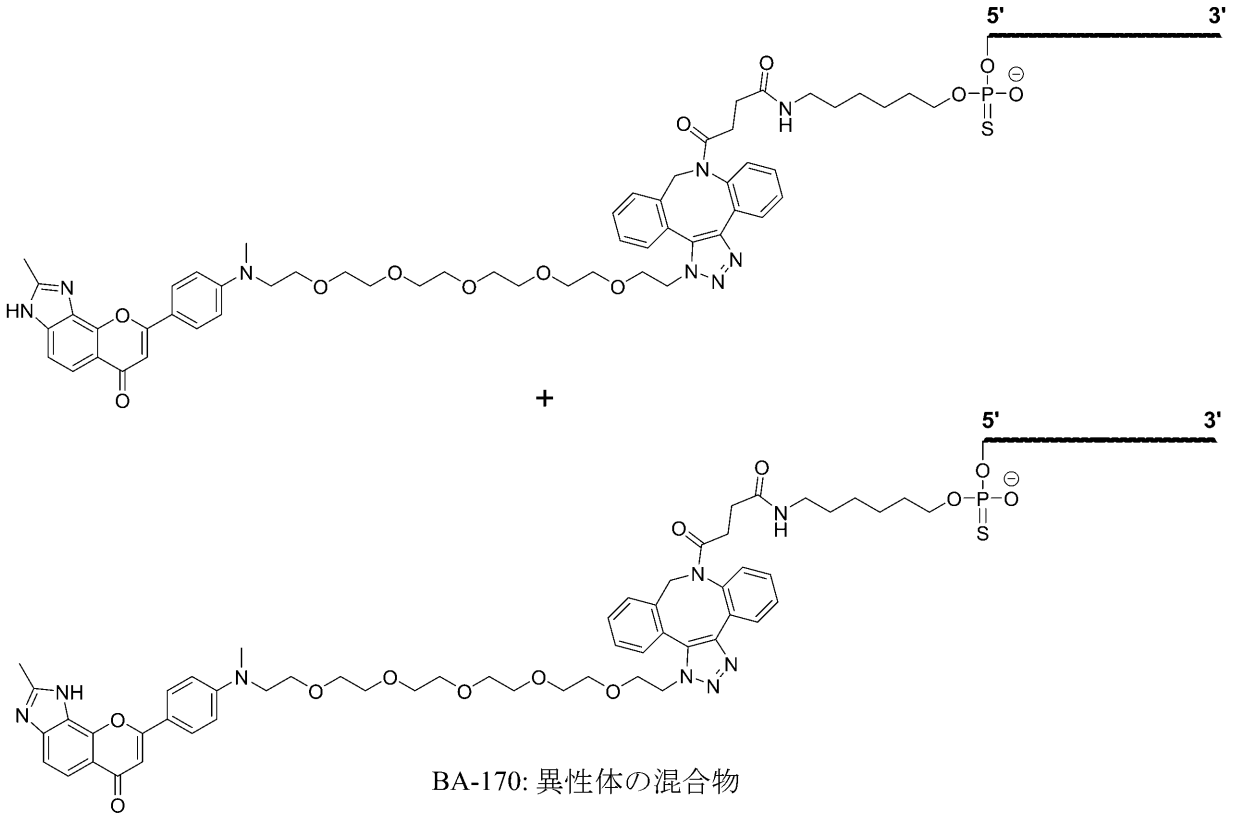
【０６５７】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１６９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８２９２．０５。ＭＷ実測値：８２９１．１４。

【０６５８】

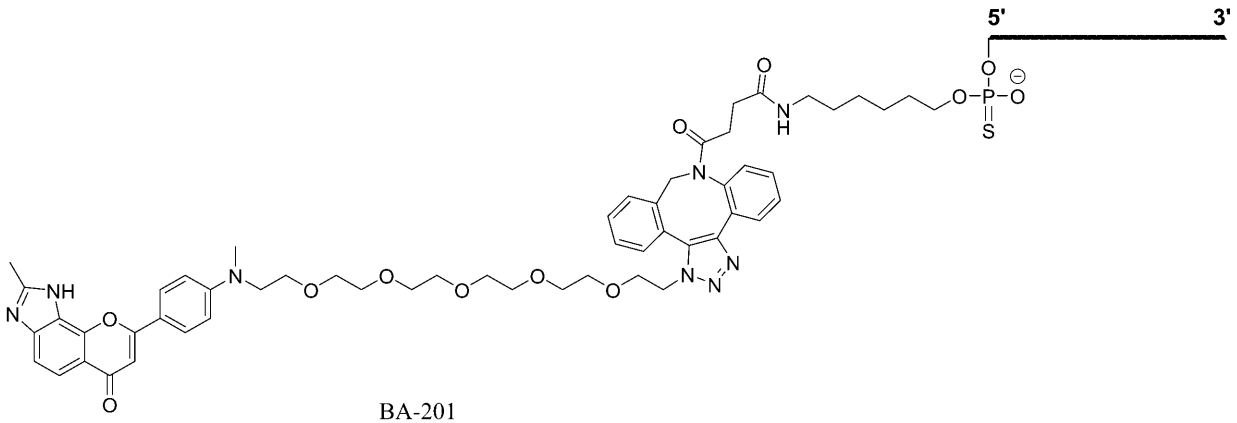
実施例１４：ＢＡ－１７０及びＢＡ－２０１コンジュゲート

【化２９０－１】



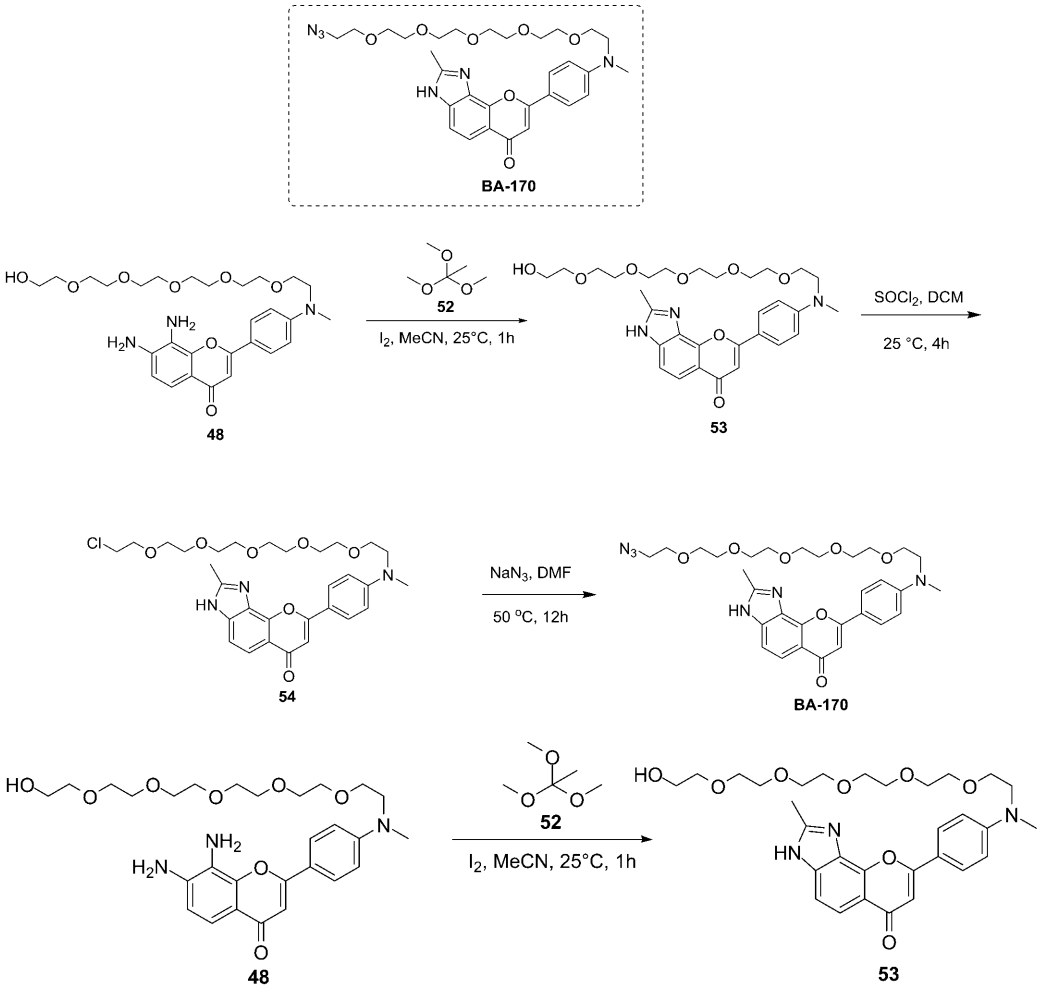
BA-170: 異性体の混合物

＋



BA-201

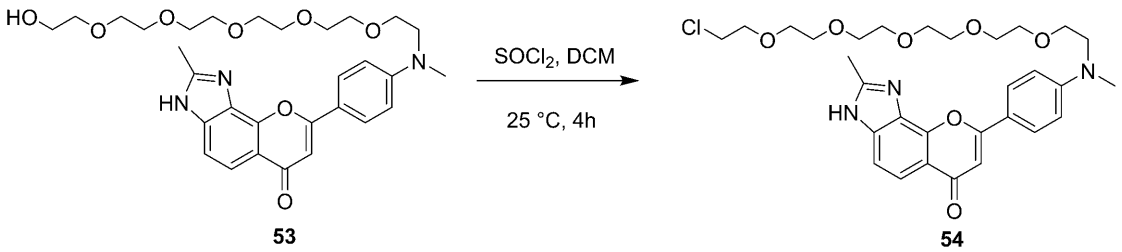
【化２９０－２】



ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の７，８－ジアミノ－２－［４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチルアミノ］フェニル］クロメン－４－オン４８（７００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１，１，１－トリメトキシエタン５２（１６９．５５ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１．１当量）及びI_2（３２．５６ｍｇ、１２８．２９μｍｏｌ、２５．８４μＬ、０．１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を$NaHSO_3$水溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭのグラジエント溶出@１００ｍＬ／分）によって精製して、表題化合物５３（４７０ｍｇ、８２５．０８ｕｍｏｌ、収率６４．３１％）を褐色のゴム状物質として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：５７０．２

【０６５９】

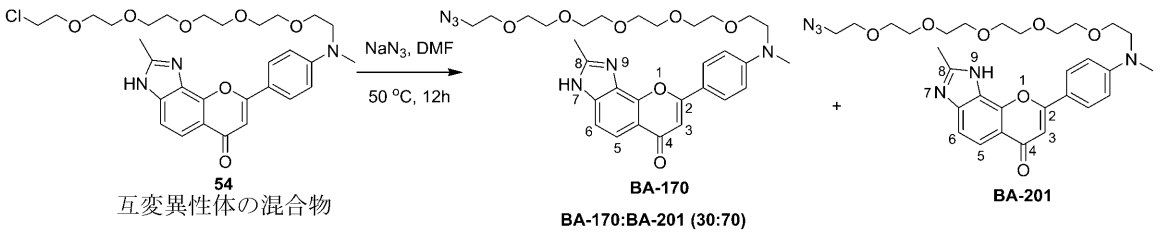
【化２９１】



ＤＣＭ（６ｍＬ）中の８－［４－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル－メチル－アミノ］フェニル］－２－メチル－３Ｈピラノ［２，３－ｅ］ベンゾイミダゾール－６－オン５３（４００ｍｇ、７０２．１９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SOCl_2$（８３５．４０ｍｇ、７．０２ｍｍｏｌ、５０９．３９μＬ、１０当量）を加えた。混合物を２５℃で４時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）中に注ぎ、ＥＡ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物５４を互変異性体混合物（３２０ｍｇ、４９６．２５μｍｏｌ、収率７０．６７％、純度９１．２％）として褐色のゴム状物質として得た。ＭＳ ＥＳ$^+$：５８８．３ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ ＝ ８．０８ － ７．８５ （ｍ，２Ｈ），７．７６ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．８７ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ，２Ｈ），６．７９ （ｓ，１Ｈ），３．７０ － ３．６６ （ｍ，２Ｈ），３．６６ － ３．６０ （ｍ，６Ｈ），３．５４ － ３．４７ （ｍ，１６Ｈ），３．０５ （ｓ，３Ｈ），２．６１ （ｓ，３Ｈ）。

【０６６０】

【化２９２】



脱水ＤＭＦ（２ｍＬ）中のフラボンＰＥＧ－５クロリド５４（３１０ｍｇ、０．５２７ｍｍｏｌ、１当量）、及びアジ化ナトリウム（１７１ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、５当量）を７０℃で１２時間攪拌し、反応混合物を冷却し、水２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ １００ｍＬで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させ、得られた粗製物を、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アジドＢＡ－１７０を互変異性体混合物ＢＡ－１７０：ＢＡ－２０１（３０：７０）（１２０ｍｇ、３８％）として暗橙色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ＝５９５（Ｍ＋１）及びＮＭＲは、生成物に対応する。ＬＣＭＳによる純度＞９５％。互変異性体の構造は、^{1}Ｈ ＮＭＲによって確認した。ＢＡ－１７０異性体では、７－ＮＨプロトンがδ１３．３８でより低磁場に現れるのに対し、ＢＡ－２０１では、９－ＮＨプロトンが７－ＮＨと比較してδ１２．９８でより高磁場に現れる。ＢＡ－１７０ ^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ １３．３８，１２．

８５（２ｓ，１Ｈ），８．０９，７．９４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７７，７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５４，７．４７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８８，６．８５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８１，６．７９（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４５（ｍ，１６Ｈ），３．３８－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．０６，３．０５（ｓ，３Ｈ），２．６３，２．６０（ｓ，３Ｈ）。

【０６６１】

ＢＡ－１７０の互変異性体混合物（８０ｍｇ）をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって更に精製して、純粋なＢＡ－２０１　５０ｍｇを濃橙色のゴム状物質として得た。

【０６６２】

ＢＡ－２０１　ＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４９９　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｍ，４Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４５（ｍ，１６Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）。

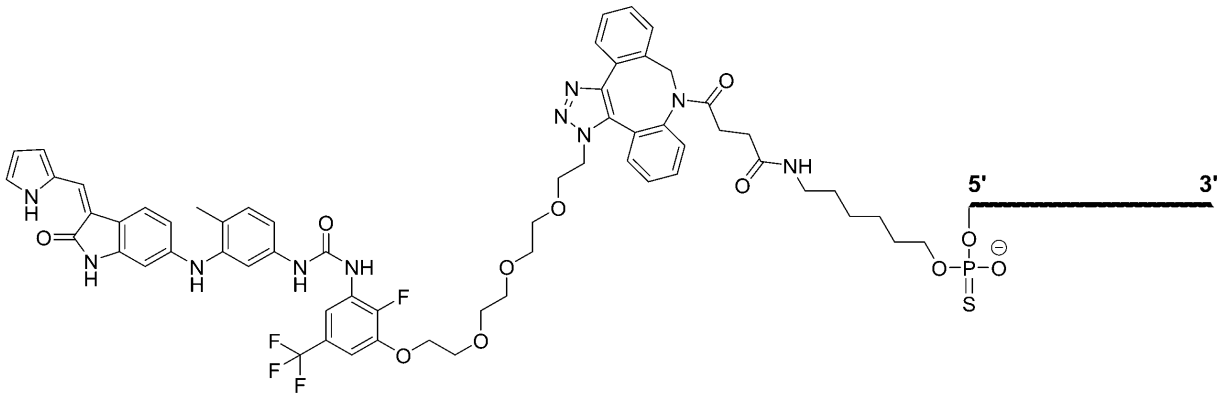
【０６６３】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１７０及びＢＡ－２０１を個々にオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８３０６．０８。ＭＷ実測値：８３０４．４３。

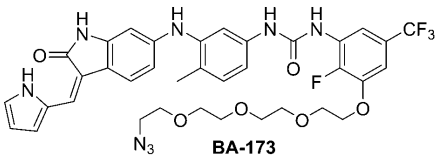
【０６６４】

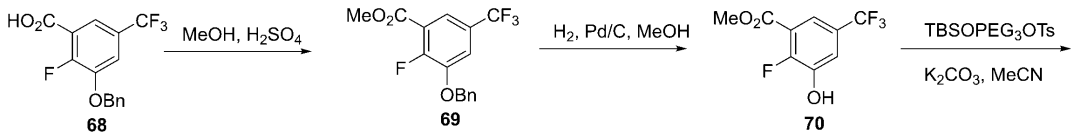
実施例１５：ＢＡ－１７３コンジュゲート

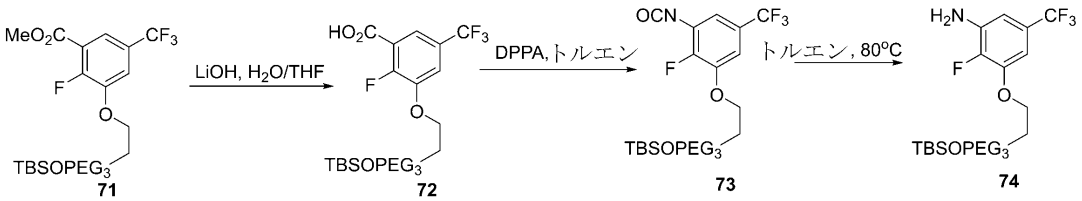
【化２９３－１】

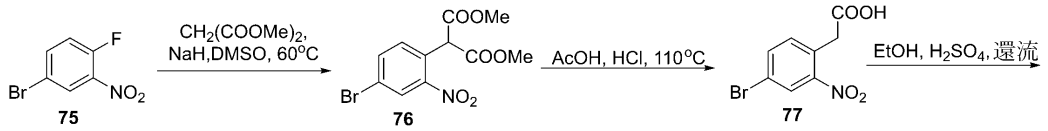


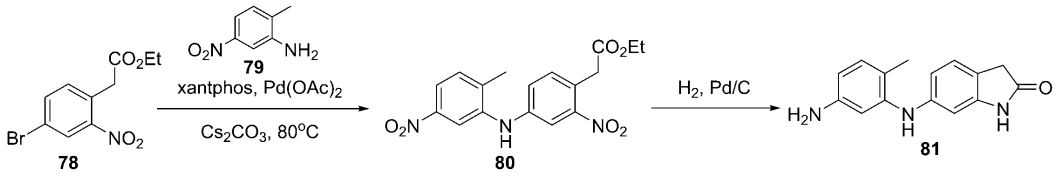
【化２９３－２】

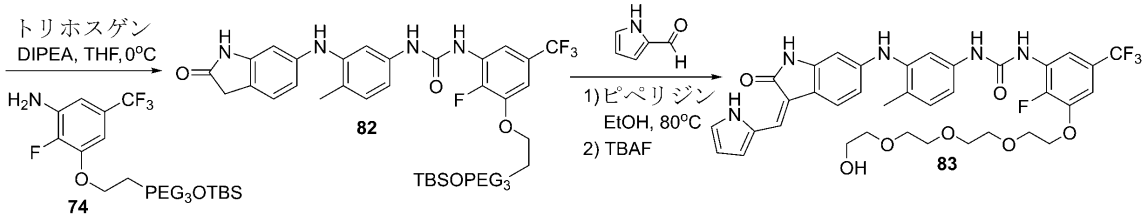


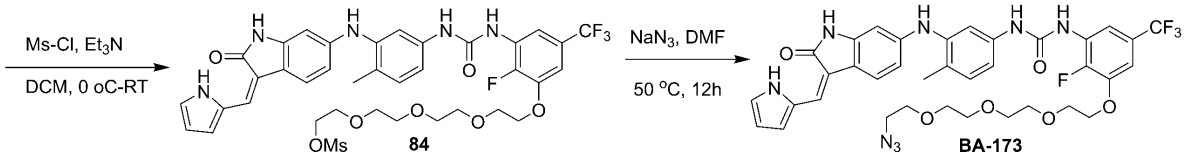




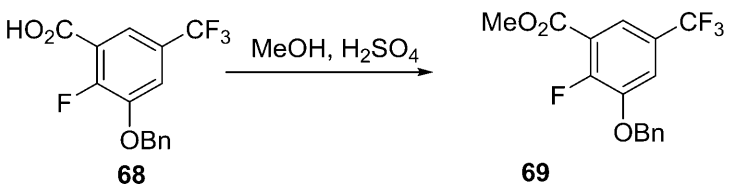








【化２９３－３】

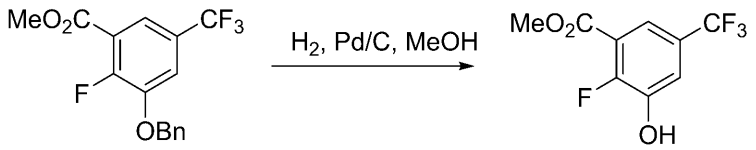


ＭｅＯＨ（４９．００ｍＬ、１２１０．２４３ｍｍｏｌ、７７．６１当量）中の３－（

ベンジルオキシ）－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸６８（４．９ｇ、１５．５９３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を２滴のH_2SO_4（３０５．８５ｍｇ、３．１１９ｍｍｏｌ、０．２当量）により窒素雰囲気下にて室温で処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を$NaHCO_3$（飽和）の添加により室温でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物３－（ベンジルオキシ）－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル６９（５ｇ、粗製）を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ－（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３２９．^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．７９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．５，２．３，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８ － ７．３２ （ｍ，６Ｈ），５．１９ （ｓ，２Ｈ），３．９６ （ｓ，３Ｈ）。

【０６６５】

【化２９４】

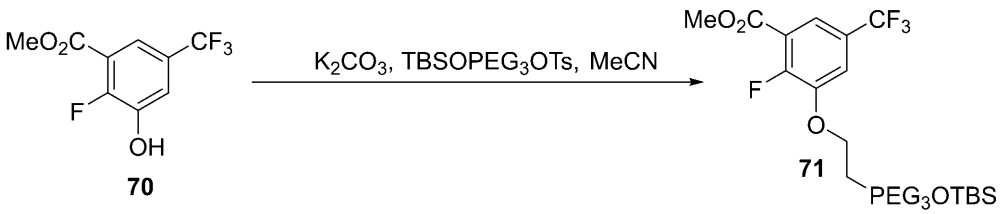


69 70

【０６６６】

ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル６９（５ｇ、１５．２３２ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（１．５１ｇ、１４．１８９ｍｍｏｌ、０．９３当量）の混合物を水素雰囲気下にて室温で３時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨ（３×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル７０（３．７ｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ２３９。

【化２９５】



70 71

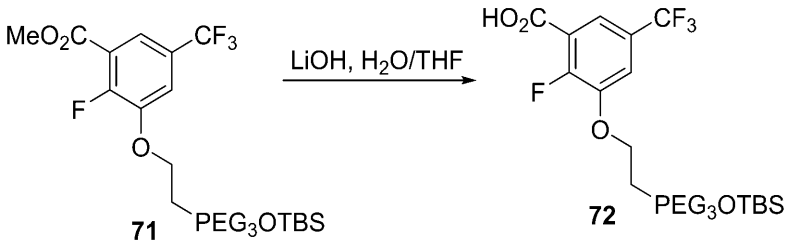
【０６６７】

ＭｅＣＮ（１１１．００ｍＬ、２１１１．６３４ｍｍｏｌ、１３５．９１当量）中の２－フルオロ－３－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル７０（３．７ｇ、１５．５３７ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（３．２２ｇ、２３．３０６ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＴＢＳＯＰＥＧ$_3$ＯＴｓ（７．１８ｇ、１５．５３７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液／混合物を窒素雰囲気下にて７０℃で一晩撹拌した。反応物を水により室温でクエンチし、得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ／ＰＥ（３０％）で溶出して、２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル７１（６ｇ、５８．４４％）を黄色の油状物として

得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　５２９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ　７．８３　－　７．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．０，　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３２　－　４．２５　（ｍ，　２Ｈ），　３．９８　（ｓ，　３Ｈ），　３．９３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　３．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８２　－　３．６８　（ｍ，　４Ｈ），　３．７２　－　３．６５　（ｍ，　６Ｈ），　３．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９１　（ｓ，　９Ｈ），　０．０８　（ｓ，　６Ｈ）。

【０６６８】

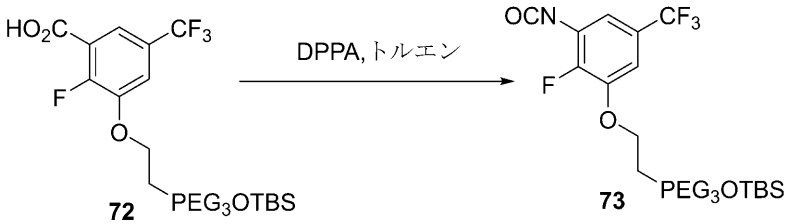
【化２９６】



ＴＨＦ（５５ｍＬ）中の２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル７１（５．５９ｇ、１０．５７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を水中のＬｉＯＨ（２６．４４ｍＬ、５２．８７５ｍｍｏｌ、５当量）により窒素雰囲気下にて滴下処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＡｃＯＨ（３．８１ｇ、６３．４５０ｍｍｏｌ、６当量）により室温で滴下処理した。得られた混合物をＥＡ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ／ＰＥ（７５％）で溶出して、２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）安息香酸７２（４．０ｇ、７３．５１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　５１５。

【０６６９】

【化２９７】

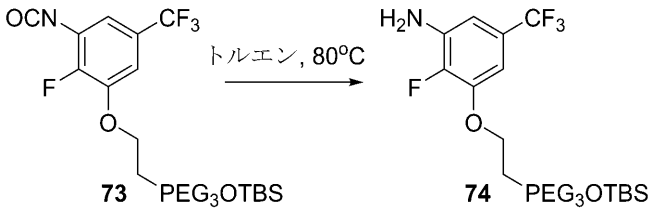


トルエン（３０ｍＬ）中の２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）安息香酸７２（１．５ｇ、２．９１５ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（３２４．４７ｍｇ、３．２０７ｍｍｏｌ、１．１当量）及びＤＰＰＡ（８８２．４３ｍｇ、３．２０７ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液／混合物を窒素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。反応物を水（５ｍＬ）の室温での添加によってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ／ＰＥ（約３０％）で溶出して

、１５－［２－フルオロ－３－イソシアナト－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン７３（７４０ｍｇ）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$　５１２

【０６７０】

【化２９８】

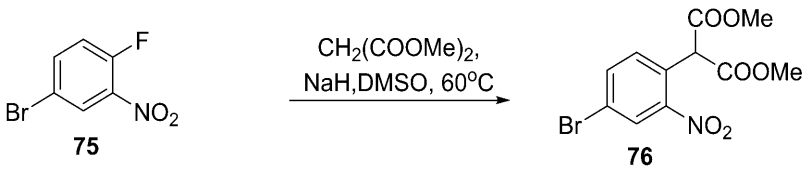


73　74

トルエン（２０．４５ｍＬ、１９２．２３７ｍｍｏｌ、１３１．１３当量）中の１５－［２－フルオロ－３－イソシアナト－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン７３（７５０ｍｇ、１．４６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液／混合物を窒素雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）アニリン７４（７２０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$　４８６。

【０６７１】

【化２９９】

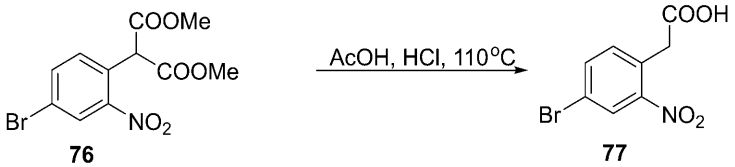


75　76

ＤＭＳＯ－ｄ$_6$（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン７５（４ｇ、１８．１８２ｍｍｏｌ、１当量）及び１，３－ジメチルプロパンジオエート（３．６０ｇ、２７．２４９ｍｍｏｌ、１．５０当量）の撹拌混合物に、ＮａＨ（８７２．６７ｍｇ、２１．８１８ｍｍｏｌ、１．２当量、６０％）を窒素雰囲気下にて室温で分割して加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（水溶液）／氷により０℃でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４×４０ｍＬ）、ブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、１，３－ジメチル２－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）プロパンジオエート７６（５．６８ｇ、粗製）を得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$　３３２。

【０６７２】

【化３００】



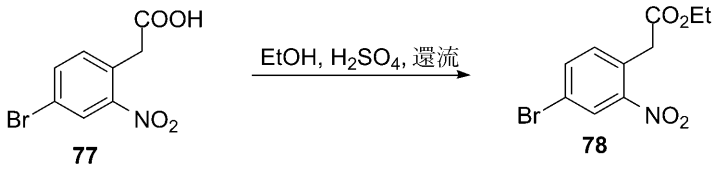
76　77

アルゴン雰囲気下の室温のＡｃＯＨ（５７ｍＬ）及びＨＣｌ（５７ｍＬ）中の１，３－

ジメチル２－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）プロパンジオエート７６（５．６８ｇ、１７．１０３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に。得られた混合物をアルゴン雰囲気下にて１１０℃で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。CH_2Cl_2の添加により、生成物を沈殿させた。これにより、（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）酢酸７７（２．９ｇ、６０．５０％）を灰色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$　２６０。

【０６７３】

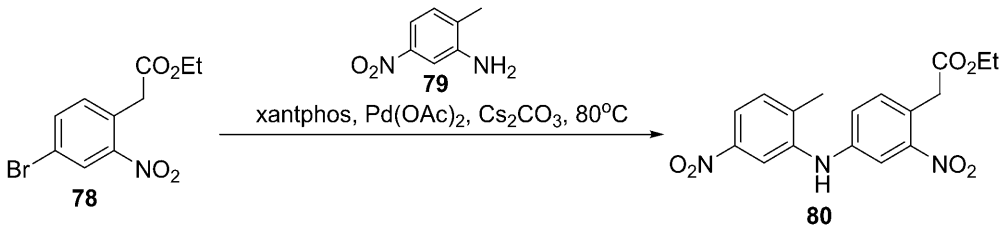
【化３０１】



エタノール中の（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）酢酸７７（２．９ｇ、１０．７２９ｍｍｏｌ、１当量）及びH_2SO_4（０．４２ｍＬ、７．９３９ｍｍｏｌ、０．７４当量）の溶液／混合物をアルゴン雰囲気下にて８５℃で２時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$により０℃でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）酢酸エチル７８（２．９ｇ、８７．３５％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$　２８８。

【０６７４】

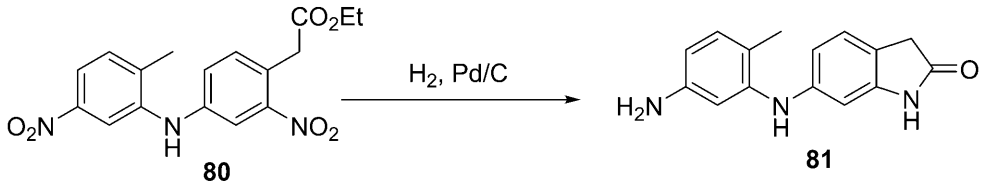
【化３０２】



トルエン中の２－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）酢酸エチル７８（２．９ｇ、１０．０６６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－アミノ－４－ニトロトルエン７９（２．３０ｇ、１５．０９９ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を$Pd(OAc)_2$（０．２３ｇ、１．００７ｍｍｏｌ、０．１当量）、ｘａｎｔｐｈｏｓ（１．１６ｇ、２．０１３ｍｍｏｌ、０．２当量）で窒素雰囲気下にて処理し、続いて、Cs_2CO_3（８．２０ｇ、２５．１６５ｍｍｏｌ、２．５当量）を室温で分割して加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて８０℃で３時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ／ＰＥで溶出して、２－｛４－［（２－メチル－５－ニトロフェニル）アミノ］－２－ニトロフェニル｝酢酸エチル８０（２．４ｇ、６６．３５％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$　３６０。

【０６７５】

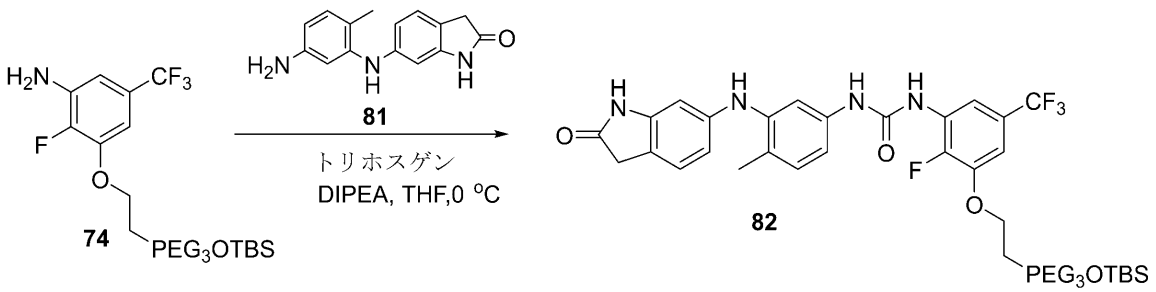
【化３０３】



ＡｃＯＨ（４０ｍＬ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－｛４－［（２－メチル－５－ニトロフェニル）アミノ］－２－ニトロフェニル｝酢酸エチル８０（２．４ｇ、５．５６６ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（５９８．２３ｍｇ、５．６２２ｍｍｏｌ、１．０１当量）の溶液／混合物を水素雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（３ｘ３０ｍＬ）で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＡＣＮ／水、１０％から９５％のグラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、６－［（５－アミノ－２－メチルフェニル）アミノ］－１，３－ジヒドロインドール－２－オン８１（１ｇ、７０．９３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ２５４。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ ７．６９ （ｓ， １Ｈ）， ７．０６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９８ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ６．２， ２．２ Ｈｚ， ２Ｈ）， ６．５０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．３３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．３３ （ｓ， １Ｈ）， ３．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ２．１３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０１ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０６７６】

【化３０４】

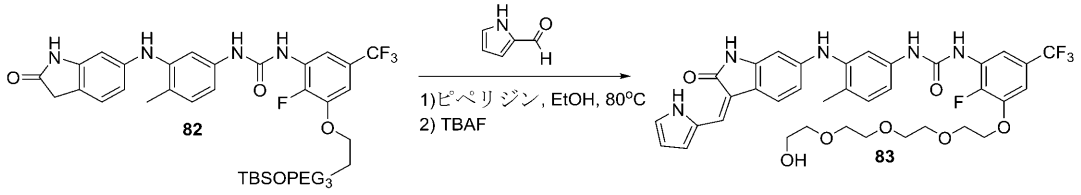


ＴＨＦ（４ｍＬ、４９．３７１ｍｍｏｌ、２３９．７４当量）中の２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）アニリン７４（７２０ｍｇ、１．４８３ｍｍｏｌ、１．００当量）、トリホスゲン（１７５．９９ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ、０．４当量）の溶液をＤＩＥＡ（５７４．９１ｍｇ、４．４４９ｍｍｏｌ、３当量）で窒素雰囲気下にて０℃で処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で１５分間撹拌し、続いて、６－［（５－アミノ－２－メチルフェニル）アミノ］－１，３－ジヒドロインドール－２－オン８１（７５１．１６ｍｇ、２．９６６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．００当量）を０℃で滴下／分割で加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて０℃で３０分間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$により０℃でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＥＡ／ＰＥ（７０％）で溶出して、１－｛２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオ

キサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３－｛４－メチル－３－［（２－オキソ－１，３－ジヒドロインドール－６－イル）アミノ］フェニル｝ウレア８２（７００ｍｇ、６１．７２％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋　７６５。

【０６７７】

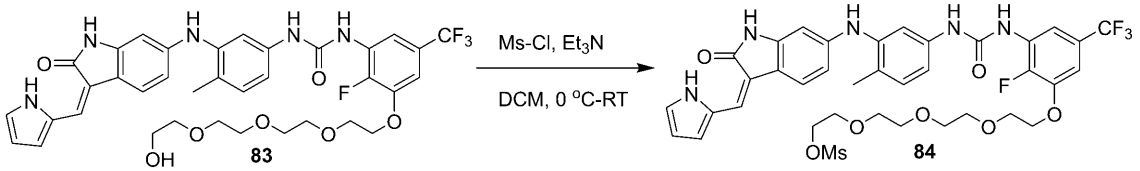
【化３０５】



ＥｔＯＨ（７ｍＬ）中の１－｛２－フルオロ－３－［（２，２，３，３－テトラメチル－４，７，１０，１３－テトラオキサ－３－シラペンタデカン－１５－イル）オキシ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝－３－｛４－メチル－３－［（２－オキソ－１，３－ジヒドロインドール－６－イル）アミノ］フェニル｝ウレア８２（７００ｍｇ、０．９１５ｍｍｏｌ、１当量）及びピロール－２－カルボキシアルデヒド（１０４．４４ｍｇ、１．０９８ｍｍｏｌ、１．２当量）、ピペリジン（１５５．８５ｍｇ、１．８３０ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液／混合物を窒素雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をＴＨＦ（７ｍＬ）で希釈し、ＴＢＡＦ（３５８．９２ｍｇ、１．３７３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下にて室温で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を次の条件：カラム：Ｃ１８シリカゲル；移動相：ＡＣＮ／H_2O、１０％から９５％グラジエントで３０分；検出器：ＵＶ２５４ｎｍの逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、１－［２－フルオロ－３－（２－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（４－メチル－３－｛［（３Ｚ）－２－オキソ－３－（１Ｈ－ピロール－２－イルメチリデン）－１Ｈ－インドール－６－ｌ］アミノ｝フェニル）ウレア８３（５４５．４ｍｇ、８０．２６％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋　７２８。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　－ＰＨ－ＡＤＡＲ－０４１－０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　d_6）　δ　１３．１５　（ｓ，　１Ｈ），　１０．７０　（ｓ，　１Ｈ），　９．０９　（ｓ，　１Ｈ），　８．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　３．０Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．３，　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６０　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　－　７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．０４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．１，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７３　－　６．６６　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３０　（ｑ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５６　（ｔ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２８　（ｔ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．５，　３．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．８，　３．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．５７　－　３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．５５　－　３．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　－　３．３５　（ｍ，　２Ｈ），　３．３３　（ｓ，　４Ｈ），　２．１５　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６７８】

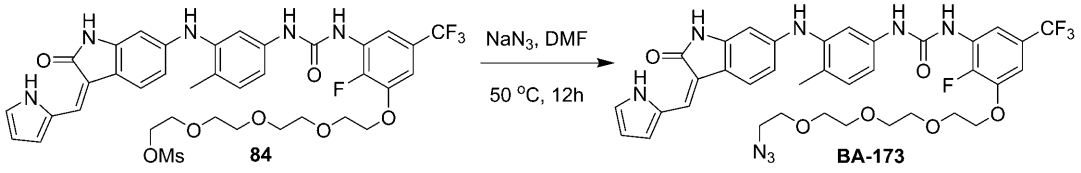
【化３０６】



脱水ＤＣＭ（２ｍＬ）中のアルコール８３（２００ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ、１当量）及びトリエチルアミン（０．１ｍｌ、０．７ｍｍｏｌ、２．６当量）の混合物に、塩化メタンスルホニル（０．０２５ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。溶液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、約２０％のジメシルを含む所望の生成物の形成を示した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液５ｍＬでクエンチし、ＤＣＭ ２×５０ｍＬで抽出し、濃縮し、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、メシル生成物を褐色のゴム状物質として得た（１７０ｍｇ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ＝８０６ Ｍ＋１）及びＮＭＲは、生成物に対応する。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ ｄ$_6$） δ １３．１５ （ｓ，１Ｈ），１０．７０ （ｓ，１Ｈ），９．０９ （ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．７１ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．２，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９ （ｓ，１Ｈ），７．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．３８ － ７．３３ （ｍ，１Ｈ），７．２５ （ｔｄ，Ｊ ＝ ２．６，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，６．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．０１ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ２５．８，８．２，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７ － ６．６７ （ｍ，１Ｈ），６．５７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．２９ （ｄｔ，Ｊ ＝ ３．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２ － ４．２５ （ｍ，４Ｈ），３．８０ － ３．７４ （ｍ，２Ｈ），３．６８ － ３．６３ （ｍ，２Ｈ），３．６２ － ３．５４ （ｍ，５Ｈ），３．５４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．１，２．０ Ｈｚ，４Ｈ），３．１６ （ｓ，３Ｈ），２．１５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６７９】

【化３０７】



脱水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のメシル誘導体８４（１７０ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ、１当量）、及びアジ化ナトリウム（４１ｍｇ、０．６３４ｍｍｏｌ、３当量）を５０℃で１２時間撹拌し、反応混合物を冷却し、水５ｍＬで希釈し、ＤＣＭ ２０ｍＬで抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させ、得られた粗製物を、０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮してアジドＢＡ－１７３（６０ｍｇ、３４％）を赤レンガ色の固体として得た（９８％ＨＰＬＣ純度）。ＬＣＭＳ ｍ／ｚ－７７５（Ｍ$^+$＋Ｎａ）及びＮＭＲは、生成物に対応する。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ ｄ$_6$） δ １３．１５ （ｓ，１Ｈ），１０．７０ （ｓ，１Ｈ），９．０９ （ｓ，１Ｈ），８．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．３，２．１ Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｔｄ，Ｊ＝２．６，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｔ，Ｊ＝３．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄｔ，Ｊ＝３．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，６Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，４．３Ｈｚ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）。

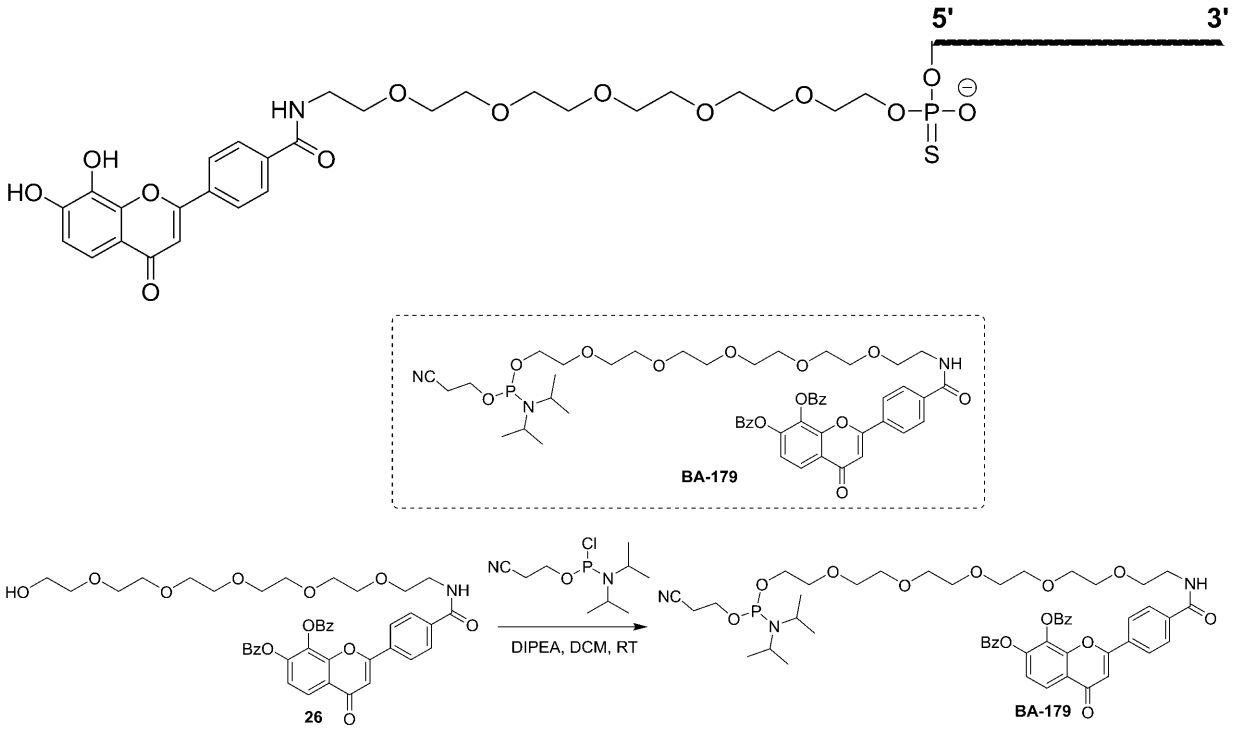
【０６８０】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１７３をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８４６４．５７。ＭＷ実測値：８４６２．５７。

【０６８１】

実施例１６：ＢＡ－１７９コンジュゲート

【化３０８】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のフラボンアルコール（５８０ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ、１当量）及びジイソプロピルエチルアミン（０．５２ｍＬ、３ｍｍｏｌ、４当量）の撹拌溶液に、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト（０．３３ｍＬ１．５ｍｍｏｌ、２当量）を滴下で加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１００）ｍｌで抽出し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、好適な乾燥剤（例えば、ＭｇＳＯ$_4$またはＮａ$_2$ＳＯ$_4$）で乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を（１％Ｅｔ$_3$Ｎ－ＥｔＯＡｃで予め平衡化した）Ｂｉｏｔａｇｅシリカゲルカラム（２５ｇ　２０μｍ）にロードし、ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ　０～１０％　１０ＣＶ、１０％　１０ＣＶ（添加剤として１％Ｅｔ$_3$Ｎ含有）を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、２６０ｍｇ、３５％の生成物を淡黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ、ＨＰＬＣ及びＰ３１による純度９４％、質量（ｍ／ｚ　９９２（Ｍ$^+$＋Ｎａ）^{1}Ｈ－ＮＭＲ及び^{31}Ｐ－ＮＭＲは、生成物に対応する。^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１１（ｍ，３Ｈ），８．０９－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．４３（ｍ，２３Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｔｄ，Ｊ＝５．８，１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｄｄ，Ｊ＝６．７，５．６Ｈｚ，１２Ｈ）。^{31}ＰＮＭＲ（２０２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１４７．７９，３１．２１，１４．２８。

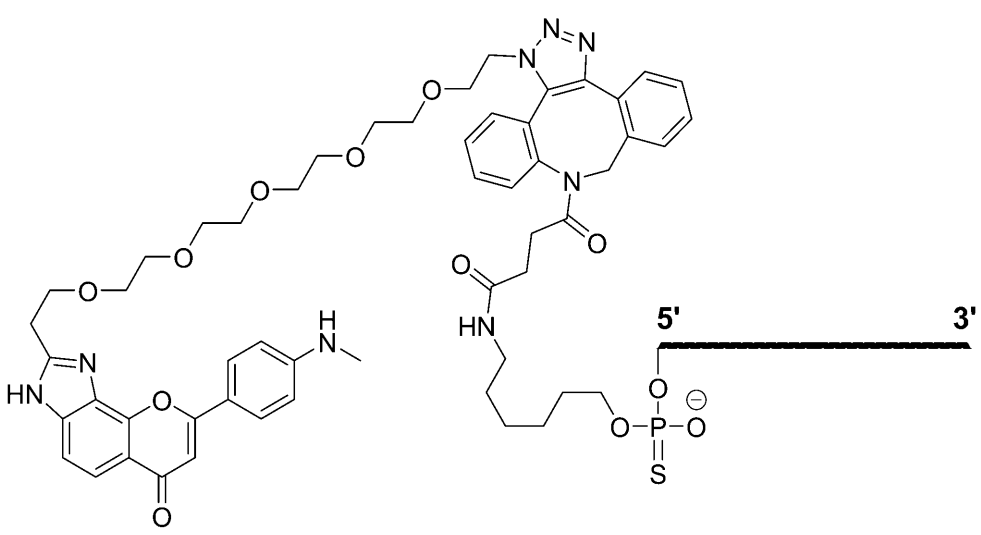
【０６８２】

その後、ＢＡ－１７９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＢＡ－１７９の０．１Ｍ溶液を０．２５Ｍ　ＢＴＴ活性化剤と合わせ、約３０分間ずつ２回カップリングさせ、０．０５Ｍ　ＤＤＴＴ溶液で硫化し、５０％ＮＨ$_4$ＯＨ溶液により６５℃で３時間脱保護した。

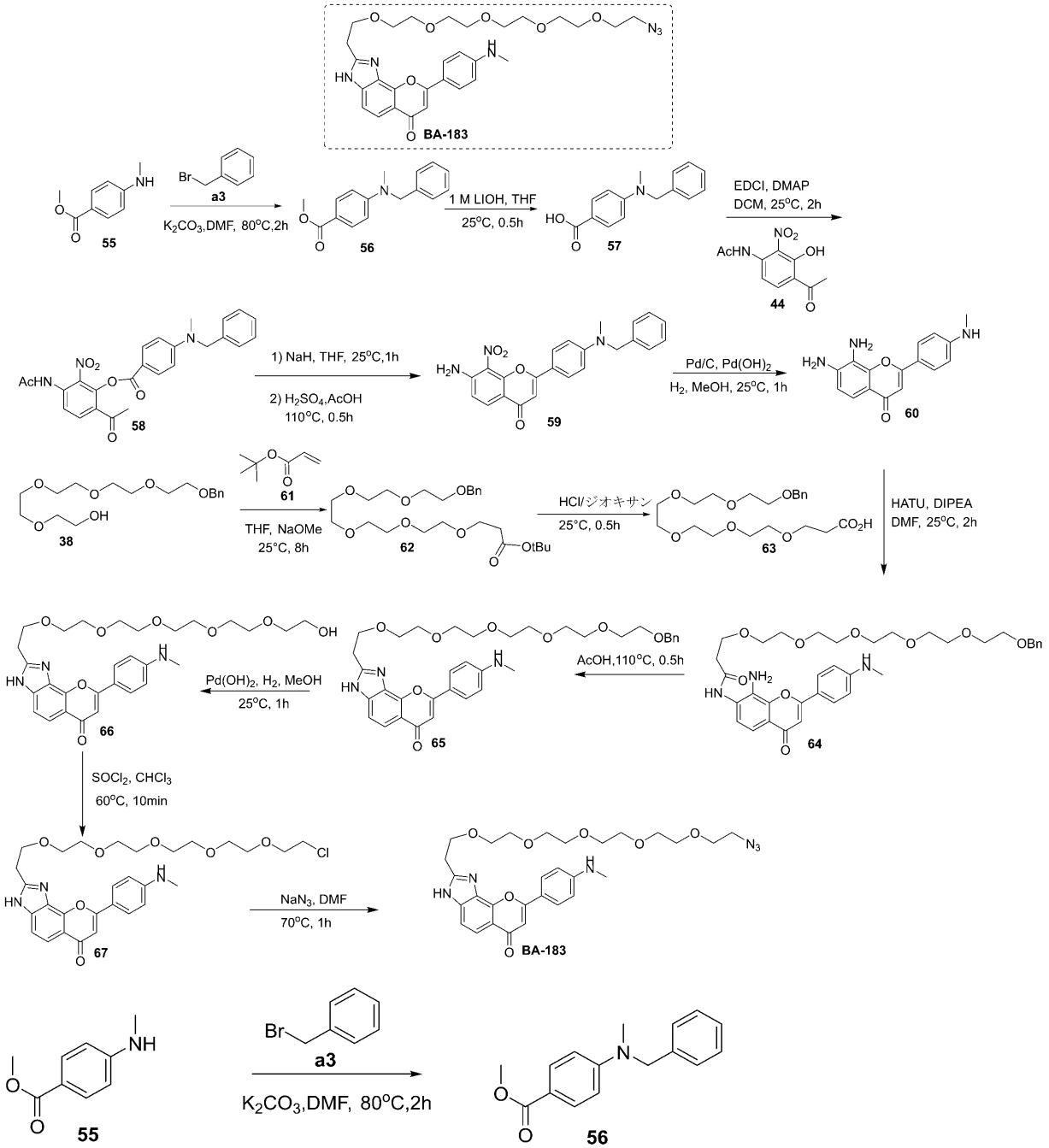
【０６８３】

実施例１７：ＢＡ－１８３コンジュゲート

【化３０９－１】



【化３０９－２】



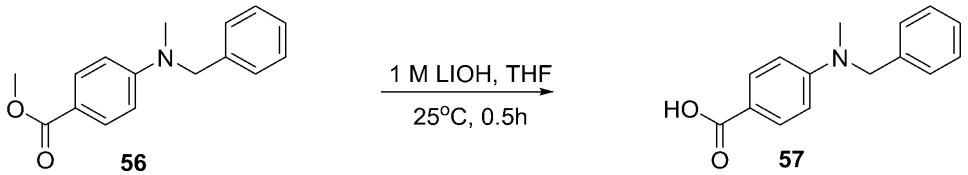
４－（メチルアミノ）安息香酸メチル５５（１０ｇ、６０．５４ｍｍｏｌ、１当量）、ブロモメチルベンゼン（１２．４２ｇ、７２．６４ｍｍｏｌ、８．６３ｍＬ、１．２当量）、K_2CO_3（２５．１０ｇ、１８１．６１ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、ＤＭＦ（１００ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。混合物を濃縮して、粗製物を得た。反応混合物をH_2O（６００ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（８００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム）、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントを使用@８０ｍＬ／分）によって精製して、ベンジルアミン５６（１４．３ｇ、５６．０１ｍｍｏｌ、収率９２．５２％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：２５６．０。

【０６８４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ ｄ$_6$） δ ＝ ７．７７ － ７．７０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３５ － ７．２９ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２７ － ７．１６ （ｍ， ３Ｈ）， ６．７５ （ｄ， Ｊ ＝ ９．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．６８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．１１ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６８５】

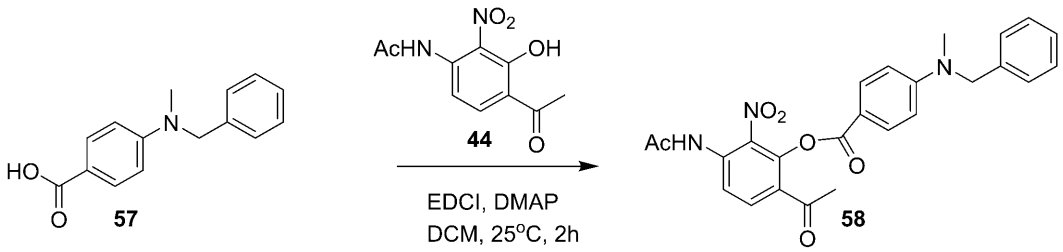
【化３１０】



ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の４－［ベンジル（メチル）アミノ］安息香酸メチル５６（１４．３ｇ、５６．０１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（Ｈ$_2$Ｏ中１Ｍ、５６０．１０ｍＬ、１０当量）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。混合物を、０℃で白色の固体が析出するまで、１ＭＨＣｌでｐＨを調整した。混合物を水２００ｍＬで希釈し、濾過し、次いで、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、酸５７（１３．４９ｇ、５５．９１ｍｍｏｌ、収率９９．８２％）を白色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ ＥＳ$^+$：２４１．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ ｄ$_6$） δ ＝ ７．７３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ７．３７ － ７．２８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２８ － ７．１２ （ｍ， ３Ｈ）， ６．７３ （ｄ， Ｊ ＝ ８．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．６７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．１０ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６８６】

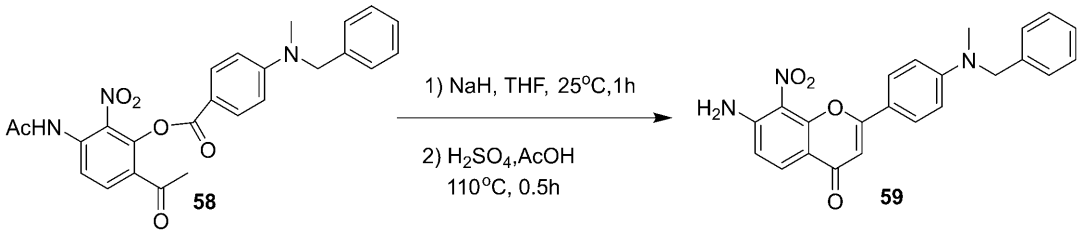
【化３１１】



ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の４－［ベンジル（メチル）アミノ］安息香酸５７（１．５ｇ、６．２２ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ－（４－アセチル－３－ヒドロキシ－２－ニトロ－フェニル）アセトアミド４４（１．４８ｇ、６．２２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＥＤＣＩ（２．３８ｇ、１２．４３ｍｍｏｌ、２当量）及びＤＭＡＰ（１５１．９０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）を２５℃で一度に加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３５％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠５０ｍＬ／分）によって精製して、エステル５８（１．２ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、収率４１．８３％）を黄色の固体として得た。ＭＳ ＥＳ$^+$：４６２．２。

【０６８７】

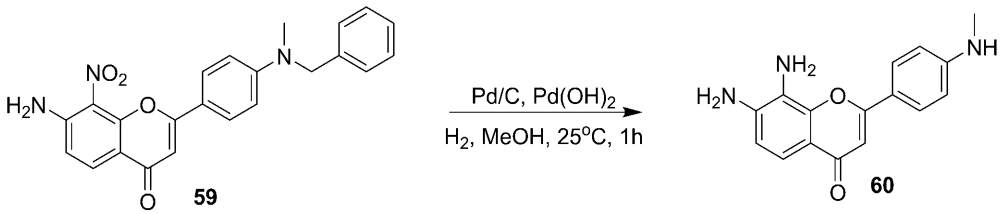
【化３１２】



ＮａＨ（３１２．０２ｍｇ、７．８０ｍｍｏｌ、６０％純度、３当量）を、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（３－アセトアミド－６－アセチル－２－ニトロ－フェニル）４－［ベンジル（メチル）アミノ］ベンゾエート５８（１．２ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量）中にN_2下にて０℃で一度に加えた。混合物を０～２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。混合物をNH_4Cl水溶液（６００ｍＬ）中に注ぎ、次いで、ＥＡ（８００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、粗製物を得た。粗製物（１．２ｇ、粗製）を更に精製することなく、次のステップに使用した。ＡｃＯＨ（１２ｍＬ）中の粗製物（１．２ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、H_2SO_4（０．３６ｍＬ）を２５℃で一度に加えた。混合物を１１０℃まで加熱し、０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（８００ｍｌ）の添加によりｐＨ＝７～８に０℃でクエンチし、次いで、酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、フラボン５９（６００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳ$^+$：４０２．０。

【０６８８】

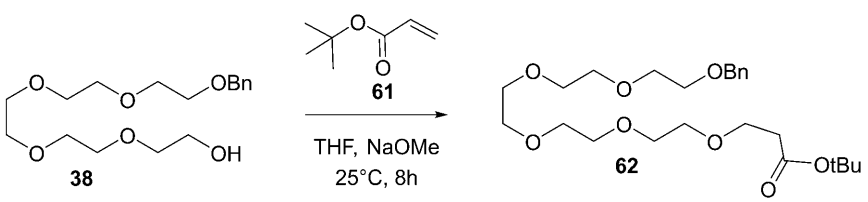
【化３１３】



ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の７－アミノ－２－［４－［ベンジル（メチル）アミノ］フェニル］－８－ニトロ－クロメン－４－オン５９（３００ｍｇ、７４７．３６μｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、純度１０％）及び$Pd(OH)_2$（３００ｍｇ、２０％純度）の混合物を脱気し、H_2で３回パージし、次いで、混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下にて２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ジアミン６０（２００ｍｇ、７１０．９６μｍｏｌ、収率９５．１３％）を黄色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳ$^+$：２８２．１。

【０６８９】

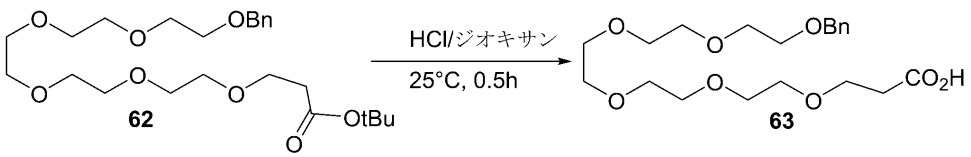
【化３１４】



化合物プロパ－２－エン酸ｔｅｒｔ－ブチル６１（５８５．４２ｍｇ、４．５７ｍｍｏｌ、６６２．９９ｕＬ、１．５当量）をＮ$_2$下にてＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、ＮａＯＭｅ（５．４Ｍ、５．６４ｕＬ、０．０１当量）、続いて、２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エタノール３８（１ｇ、３．０５ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を２５℃で８時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を３０ｍＬのＨ$_2$Ｏの添加によりクエンチし、５０ｍＬの酢酸エチルと２０ｍＬのブラインに分配した。水相をＥＡ（２×４０ｍＬ）で更に抽出し、合わせた有機相をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出@５０ｍＬ／分）によって精製して、ｔ－ブチルエステル６２（９６０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、収率６９．０５％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：４５６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_6$）　δ　＝　７．４１　－　７．１９　（ｍ，　５Ｈ），　４．４８　（ｓ，　２Ｈ），　３．５９　－　３．４８　（ｍ，　２２Ｈ），　２．４１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．３９　（ｓ，　９Ｈ）。

【０６９０】

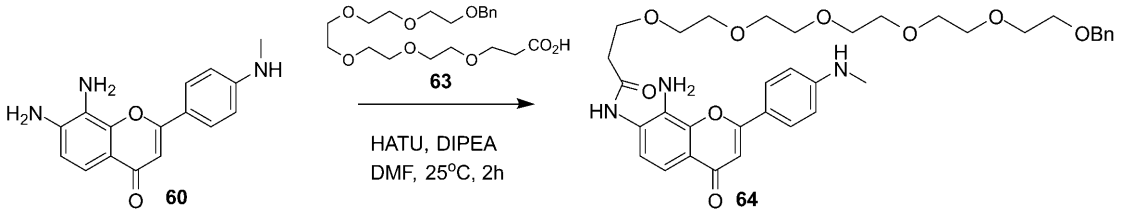
【化３１５】



ＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）中の３－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル６２（６４０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、酸６３（６００ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳ$^+$：４０１．２。

【０６９１】

【化３１６】

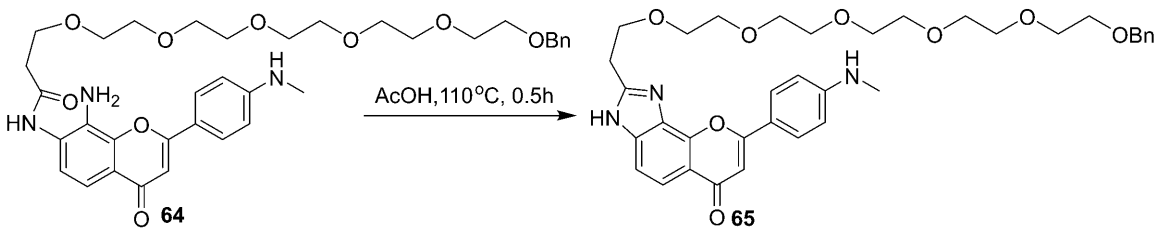


ＤＭＦ（２ｍＬ）中の７，８－ジアミノ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］クロメン－４－オン６０（２９０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１当量）及び３－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸６３（４１２．８３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（３９９．７１ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、５３８．６９μＬ、３当量）及びＨＡＴＵ（５８７．９７ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で一度に加えた。混合物を２５℃で０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出@４０ｍＬ／分）によって精製し

て、アミド６４（４９０ｍｇ、７３８．２２μｍｏｌ、収率７１．６１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ＋：６６４．４。

【０６９２】

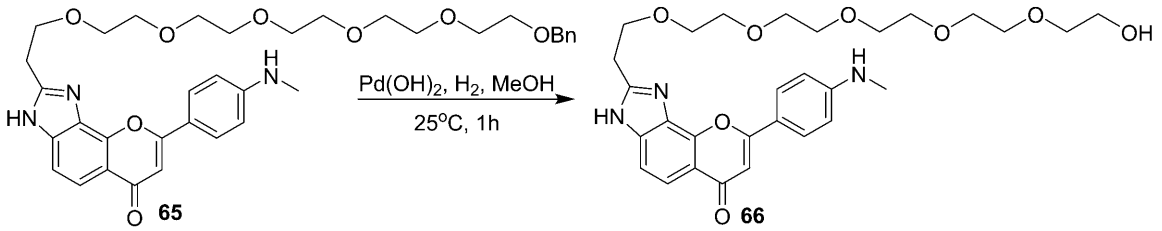
【化３１７】



ＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ－［８－アミノ－２－［４－（メチルアミノ）フェニル］－４－オキソ－クロメン－７－イル］－３－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパンアミド６４（４９０ｍｇ、７３８．２２μｍｏｌ、１当量）を１１０℃まで加熱し、０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（３００ｍｌ）の添加によりｐＨ＝７～８に０℃でクエンチし、次いで、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、イミダゾール６５（３００ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。ＭＳ　ＥＳ＋：６４６．２。

【０６９３】

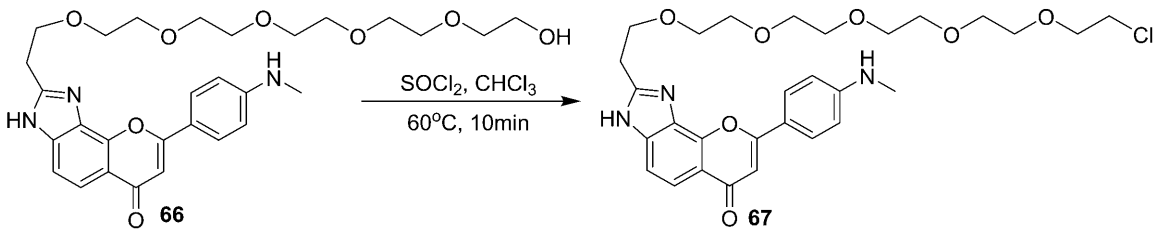
【化３１８】



ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル］－８－［４－（メチルアミノ）フェニル］－３Ｈ－ピラノ［２，３－ｅ］ベンゾイミダゾール－６－オン６５（３００ｍｇ、４６４．５８ｕｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２５５．３２ｍｇ、３６３．６１μｍｏｌ、純度２０％）の混合物を脱気し、H_2ガスで３回パージし、次いで、混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下にて２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％酢酸エチル／石油エーテルのグラジエント溶出＠４０ｍＬ／分）によって精製して、アルコール６６（１８５ｍｇ、３３２．９６μｍｏｌ、収率７１．６７％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ＋：５５６．２。

【０６９４】

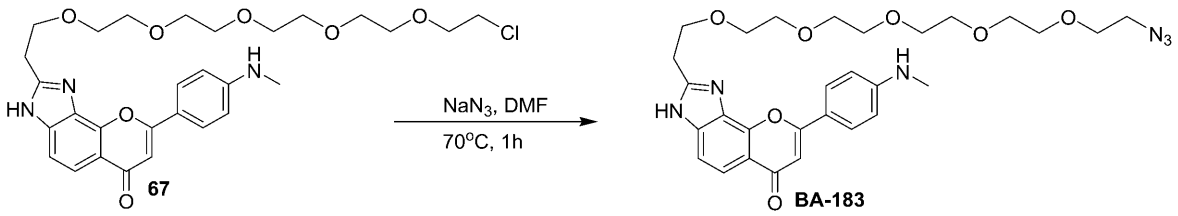
【化３１９】



ＣＨＣｌ$_3$（０．５ｍＬ）中の２－［２－［２－［２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル］－８－［４－（メチルアミノ）フェニル］－３Ｈ－ピラノ［２，３－ｅ］ベンゾイミダゾール－６－オン６６（２４０ｍｇ、４３１．９５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（５１３．８９ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ、３１３．３５μＬ、１０当量）を０℃で滴下で加えた。混合物を６０℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍｌ）の添加によりｐＨ＝７～８に０℃でクエンチし、次いで、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×５ｕｍ）；移動相Ａ［水（ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：２５ｍＬ／分、グラジエント条件１４％Ｂから５４％）によって精製した。純粋なフラクションを集め、揮発性物質を真空下で除去した。残渣をアセトニトリル（２ｍＬ）と水（１０ｍＬ）に分配した。溶液を凍結乾燥して、クロリド６７（２５．０２ｍｇ、４１．６２μｍｏｌ、収率９．６４％、純度９５．５％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ　ＥＳ$^+$：５７４．５，^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．０２－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｑ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｄｄ，Ｊ＝２．９，５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，１０Ｈ），３．１７（ｂｒｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６９５】

【化３２０】



脱水ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＰＥＧ－５－クロロフラボン６７（５７ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ、１当量）、及びアジ化ナトリウム（３２ｍｇ、０．４９７ｍｍｏｌ、５当量）を７０℃で１２時間撹拌し、反応混合物を冷却し、ブライン２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　５０ｍＬで抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させ、得られた粗製物を、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、アジドＢＡ－１８３（２９：７１の互変異性体混合物）（５１ｍｇ、８８％）を黄色のゴム状物質として得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　５８０，６０３（Ｍ＋Ｎａ）及びＮＭＲは、生成物に対応する。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣ純度＞９５％。^{1}Ｈ　Ｎ

ＭＲ（４９９ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８３（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．６７（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．４０（ｍ，１８Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ）。

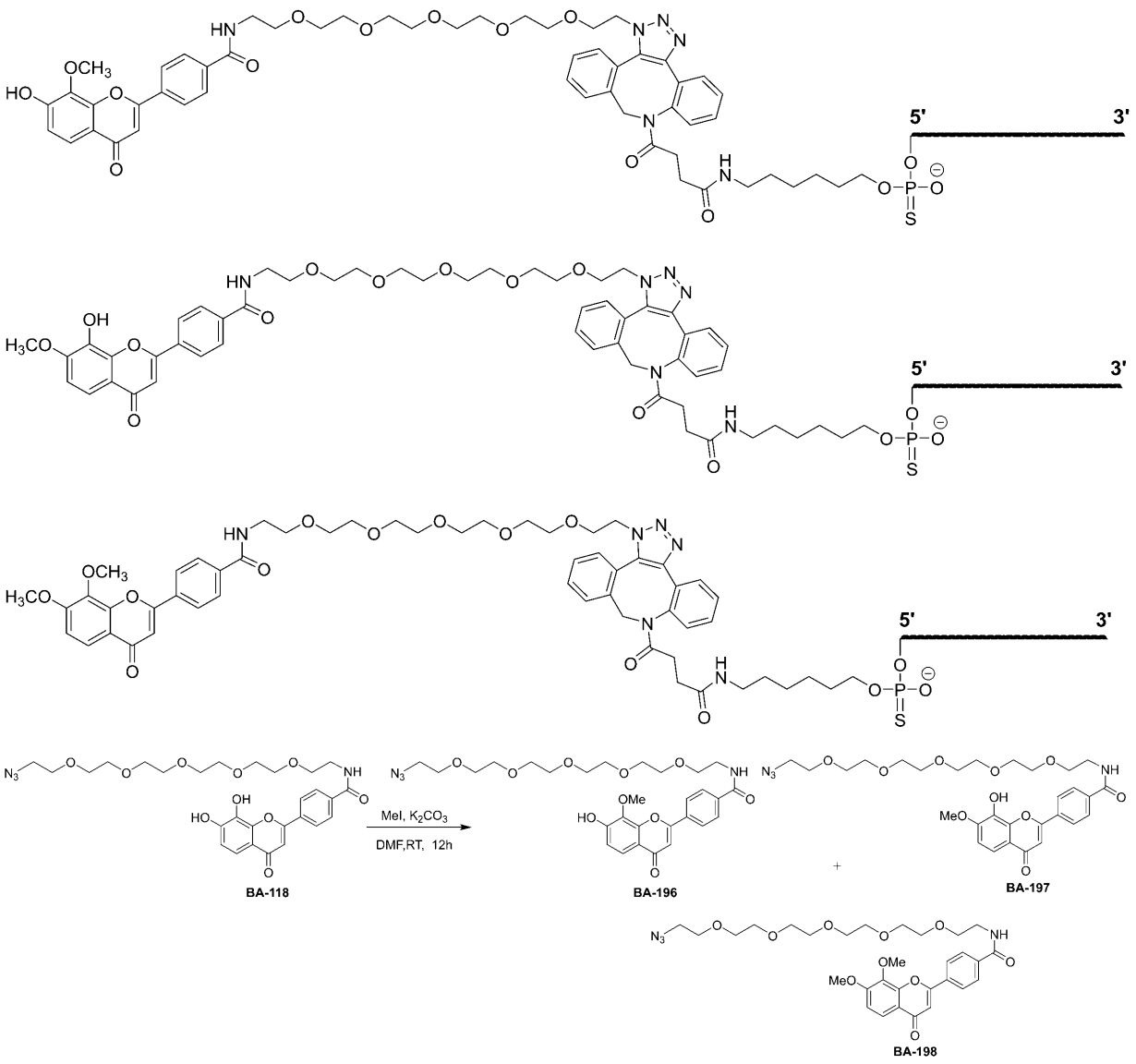
【０６９６】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１８３をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：８２９２．０５。ＭＷ実測値：８２９０．６３。

【０６９７】

実施例１８：ＢＡ－１９６、ＢＡ－１９７、及びＢＡ－１９８コンジュゲート

【化３２１】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のジヒドロキシフラボン（４００ｍｇ、０．６８３ｍｍｏｌ、１当量）及びK_2CO_3（１８８ｍｇ、１．３６５ｍｍｏｌ、２当量）の撹拌懸濁液に、ヨードメタン（０．０４３ｍＬ、０．６８３ｍｍｏｌ、１当量）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、モノメチル化とジメチル化の混合物及び出発物質を示した。反応混合物を濃縮し、粗製物を、０－６０％水／０．１％ギ酸含有ＭｅＣＮを溶離液として

使用する逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、所望の生成物ＢＡ－１９６、５０ｍｇ（収率１２％、ＮＭＲによる純度８５％、１５％の位置異性体を含有）、その位置異性体ＢＡ－１９７、１５ｍｇ（収率４％、ＮＭＲによる純度６５％、３５％の位置異性体を含有）及びジメチル化した生成物ＢＡ－１９８、１００ｍｇ（収率２４％、純度１００％）を黄色の粘着性固体として得た。ＮＭＲならびにモノメトキシのＬＣＭＳ（ｍ／ｚ＝６０１Ｍ＋１）及びジメトキシのＬＣＭＳ（ｍ／ｚ＝６１５Ｍ＋１）は、生成物に対応する。

【０６９８】

ＢＡ－１９６ ＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ ｄ$_{6}$） δ １０．６６ （ｓ，１Ｈ），８．７１ （ｔ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６ （ｄ，Ｊ＝８．３８ Ｈｚ，２Ｈ），８．０４ （ｄ，Ｊ＝８．３８ Ｈｚ，２Ｈ） ７．６５ （ｄ，Ｊ＝８．８４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ （ｓ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ＝８．８４ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６ （ｓ，１Ｈ），３．６０ － ３．４２ （ｍ，２０Ｈ），３．４７ － ３．４２ （ｍ，２Ｈ），３．４０ － ３．３４ （ｍ，２Ｈ）。

【０６９９】

ＢＡ－１９７－ＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ ｄ$_{6}$） δ ９．７５ （ｓ，１Ｈ），８．７１ （ｑ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．２３ （ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），８．０２ （ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ （ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３ （ｓ，１Ｈ），３．９５ （ｓ，３Ｈ），３．６２ － ３．４２ （ｍ，２４Ｈ），３．３９ － ３．３５ （ｍ，２Ｈ）。

【０７００】

ＢＡ－１９８－ＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ ｄ$_{6}$） δ ８．７１ （ｔ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１６ （ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），８．０４ （ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．８０ （ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ （ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７ （ｓ，１Ｈ），３．９７ （ｓ，３Ｈ），３．９６ （ｓ，３Ｈ），３．６０ － ３．４２ （ｍ，２２Ｈ），３．４０ － ３．３４ （ｍ，２Ｈ）。

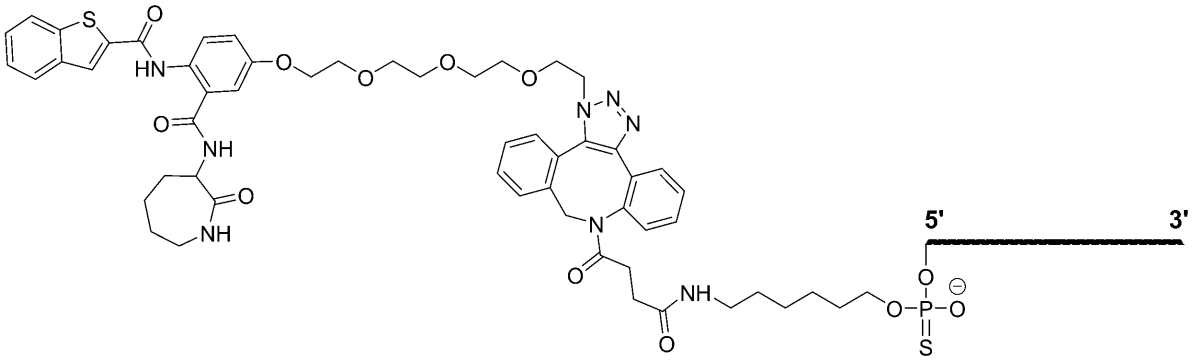
【０７０１】

基本手順タイプＩＩに従って、ＢＡ－１９６、ＢＡ－１９７、及びＢＡ－１９８をそれぞれ個々にオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。

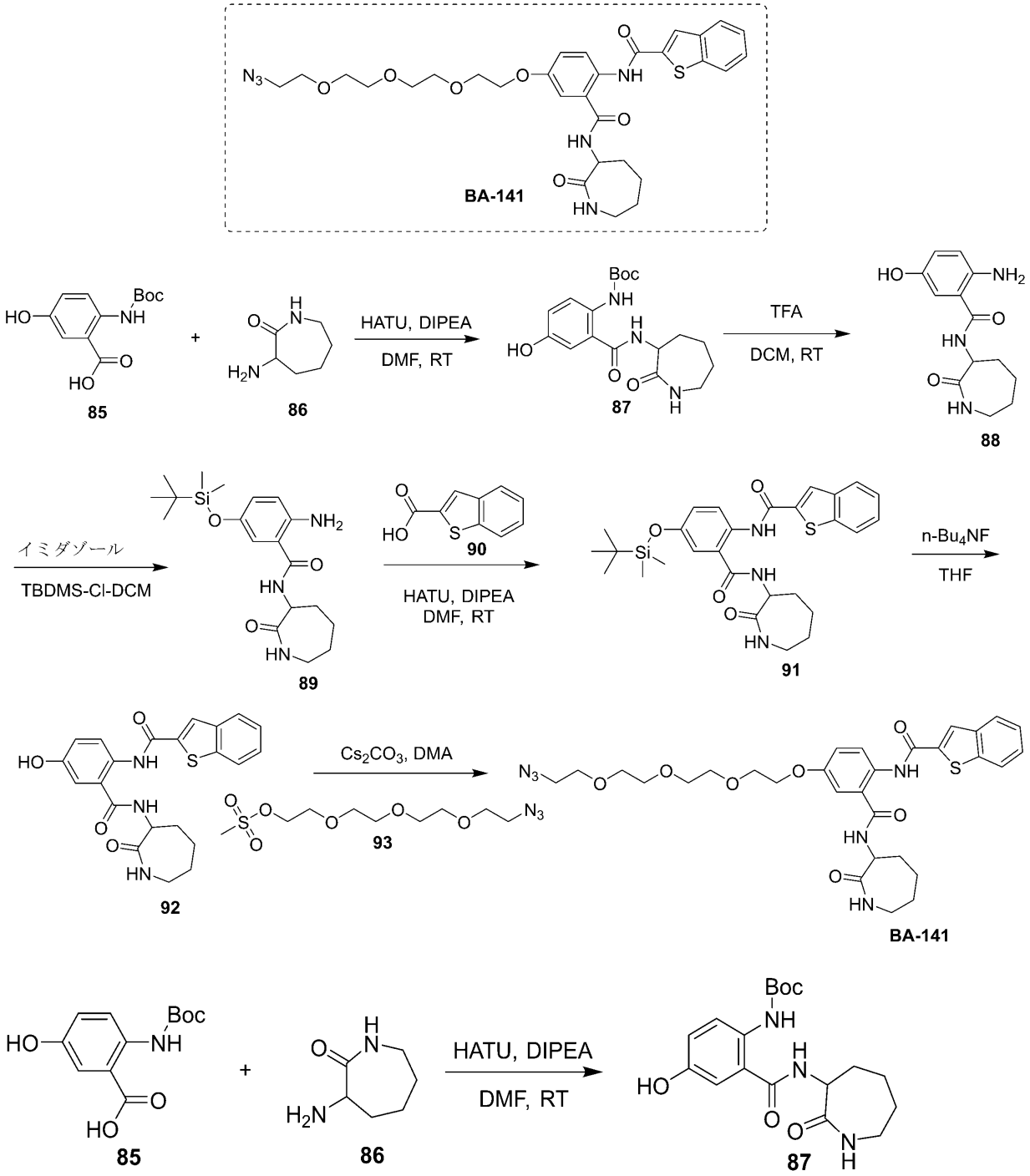
【０７０２】

実施例１９：ＢＡ－１４１コンジュゲート

【化３２２－１】



【化３２２－２】



酸８５（１．６３ｇ、６．４ｍｍｏｌ）及びアミン８６（１．０ｇ、７．７ｍｍｏｌ、１．２当量）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１．７ｍＬ、９．６５ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＨＡＴＵ（３．６７ｇ、９．６５ｍｍｏｌ、１．５当量）で処理した。反応混合物を２０℃で３日間撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物を示した。混合物を水（６０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を水（３ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ、水及びブラインで洗浄した。Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃度して、８７（２．６０ｇ収率．０４％）を薄褐色の固体として得た。粗製物質をそのまま次のステップに使用した。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．１５分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_3$Ｏ$_5$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で３６４．３；［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{25}$ＮａＮ$_3$Ｏ$_5$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で３８６．３；［Ｃ$_{36}$Ｈ$_{50}$

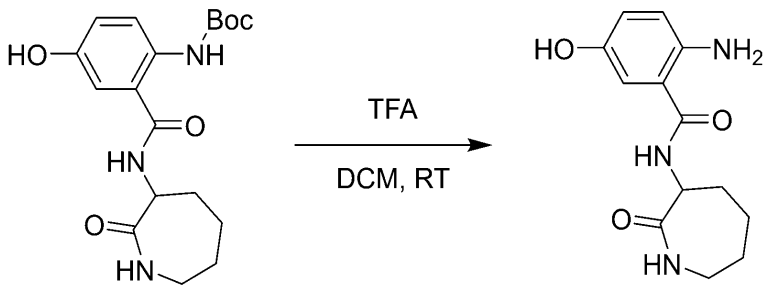
ＮａＮ$_6$Ｏ$_{10}$］＋［２Ｍ＋Ｎａ］＋で７４９．６；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_3$Ｏ$_5$］－［Ｍ－Ｈ］－で３６２．３。

【０７０３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．８５（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．８，１１．４，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｔｔ，Ｊ＝１５．３，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．１９（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ及びＮＭＲデータは、所望の生成物の構造と一致する。

【０７０４】

【化３２３】

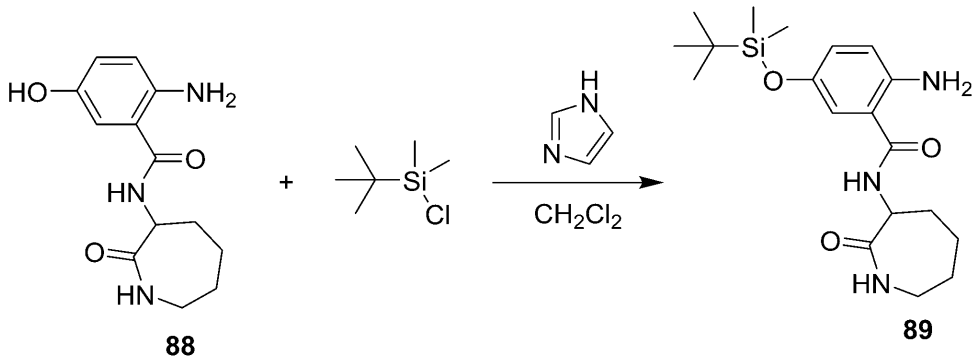


87　　88

カルバメート８７（２．６２ｇ、７．２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に溶解／懸濁し、ＴＦＡ（７．１ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ、１５当量）で処理した。反応混合物は均一になった。それを２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物の存在を示した。混合物を濃縮乾固し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中に再溶解し、再濃縮して、８８（１．８４ｇ　９７％）を濃褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝０．８７分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［Ｃ$_{13}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_3$Ｏ$_3$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で２６４．２；［Ｃ$_{13}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_3$ＮａＯ$_3$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で２８６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．７，１１．０，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｑｔ，Ｊ＝１０．８，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．５，１１．９，３．２ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７０５】

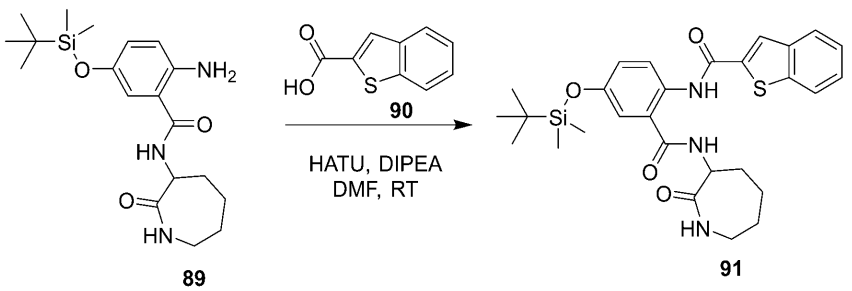
【化３２４】



アミノフェノール８８（１．５０ｇ、５．７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）中に溶解し、イミダゾール（１．２ｇ、１７ｍｍｏｌ、３当量）及びＴＢＤＭＳクロリド（０．９５ｇ、６．３ｍｍｏｌ、１．１当量）で処理した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物の存在を示した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（５ｍＬ）で処理し、ＤＣＭで抽出した。水で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮して、８９（１．７７ｇ８２％）を褐色の油状物として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝０．８２分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［Ｃ１９Ｈ３２Ｎ３Ｏ３Ｓｉ］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で３７８．１；［Ｃ１９Ｈ３１Ｎ３ＮａＯ３Ｓｉ］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で４００．４；［Ｃ３８Ｈ６３Ｎ６Ｏ６Ｓｉ２］＋［２Ｍ＋Ｈ］＋で７５５．８；［Ｃ３８Ｈ６２Ｎ６ＮａＯ６Ｓｉ２］＋［２Ｍ＋Ｎａ］＋で７７７．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ７．９８（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．７，１１．２，４．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｄｄ，Ｊ＝２６．８，１４．２ Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ），０．１４（ｓ，６Ｈ）。ＴＭＳクロリドは、最終生成物に存在する。精製は、実施しなかった。

【０７０６】

【化３２５】

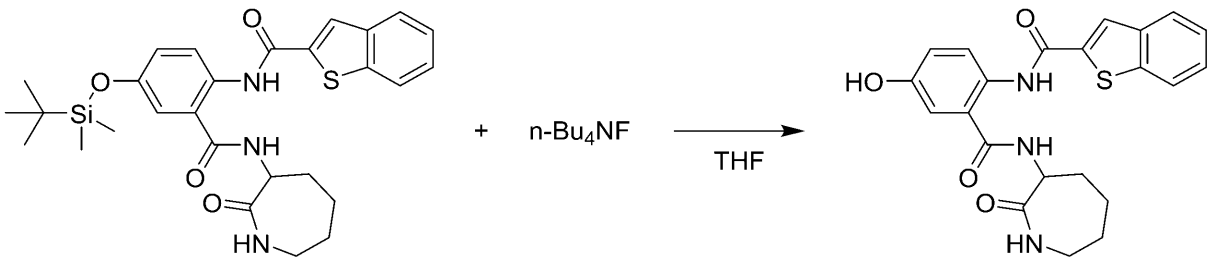


酸９０（０．５２ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を脱水ＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解／懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１．５ｍＬ、８．８ｍｍｏｌ、３当量）及びＨＡＴＵ（１．６６ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．５当量）で処理した。反応混合物を２０℃で１０分間撹拌した。アニリン８９（１．３ｇ、３．４ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、混合物を２０℃で４時間撹拌した

。細かな沈殿物が形成された。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物の存在と一致する。混合物を２００ｍＬの水中に注いだ。ベージュの沈殿物が形成された。旋回及び超音波処理により、明確な固体の懸濁液を得た。生成物を濾過により集め、水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、風乾させた。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．２８分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{28}H_{36}N_4O_5SSi$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で５３８．５；［$C_{28}H_{35}N_4NaO_5SSi$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で５６０．５。流動性のあるベージュの固体９１（１．５５ｇ、９８％）を得た。ＮＭＲデータは、所望の生成物の構造と一致する。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ １１．８３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，７．２，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，２Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ），０．２４（ｓ，６Ｈ）。

【０７０７】

【化３２６】



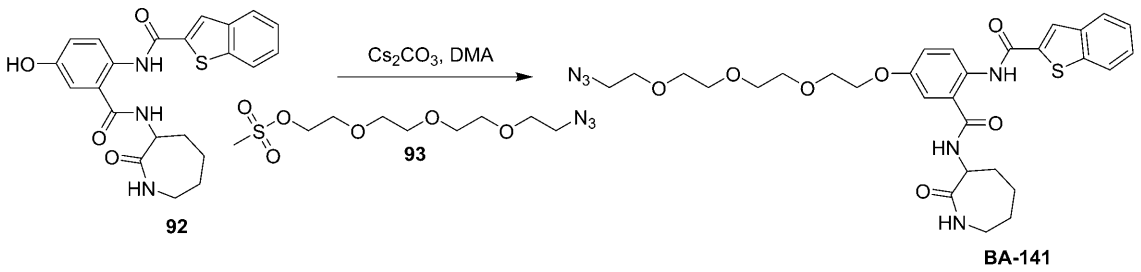
91 92

シリルエーテル９１（１．５ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を脱水ＴＨＦ（３ｍＬ）中に溶解／懸濁し、ＴＢＡＦのＴＨＦ中溶液（３．６ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ、１．３当量）で処理した。混合物を２０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物の存在と一致する：ｔ＝２．３５分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{22}N_3O_4S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で４２４．３；［$C_{22}H_{21}N_3NaO_4S$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で４４６．２；［$C_{44}H_{43}N_6O_8S_2$］＋［２Ｍ＋Ｈ］＋で８４７．５；［$C_{44}H_{42}N_6NaO_8S_2$］＋［２Ｍ＋Ｎａ］＋で８６９．６；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{22}H_{20}N_3O_4S$］－［Ｍ－Ｈ］－で４２２．４。反応混合物を酢酸エチル（１２０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl及びブラインで洗浄した。濃縮により、褐色の油状物を得た。シリカゲル精製（２５％から１００％［３：１酢酸エチル／エタノール］／ヘキサン）により、２つの主要なフラクションを得た：フラクション１：チューブＡ１２－Ａ１７（３５％の溶出混合物）。所望の生成物と一致する。０．１６ｇ。フラクション２：チューブＡ１８から最後（１００％の溶出混合物）。テトラブチルアンモニウム塩と一致する。かなりの量の物質がカラム上に残った。メタノールでは溶出することができなかった。シリカをカラムから取り出し、ＤＭＦ（５０ｍＬ）で処理した。抽出物を濾去し、シリカを更なるＤＭＦで洗浄し、合わせた抽出物を水（３５０ｍＬ）中に注いだ。細かなオフホワイトの沈殿物が得られた。微細孔を使用した濾過により、それを回収した。更なる水で洗浄し、風乾させて、フェノール９２（０．７６ｇ、６４％）のオフホワイトの固体を得た。ＮＭＲデータは、所望の生成物の構造と一致する：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6）δ １１．６３（ｓ，１Ｈ），９．７０（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．

０８－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．９７－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｐｄ，Ｊ＝７．２，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｔｄ，Ｊ＝１１．４，１１．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝３３．２，１２．４，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【０７０８】

【化３２７】



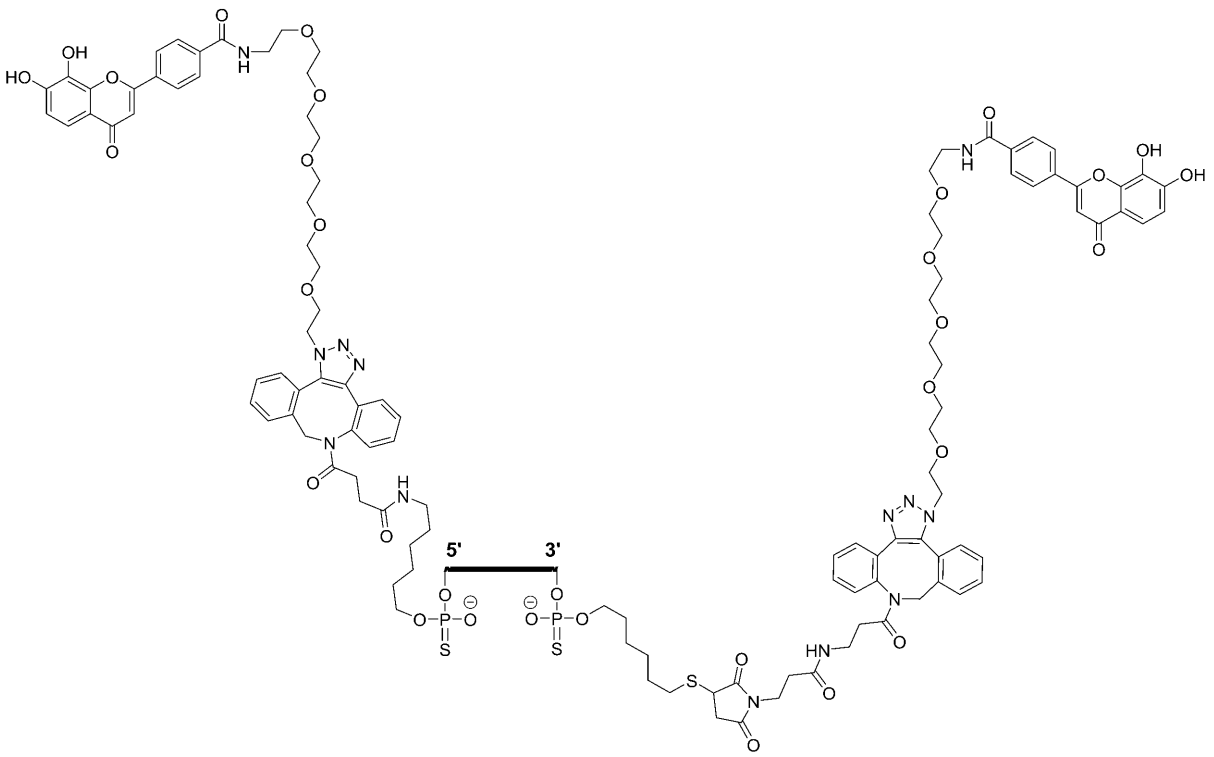
フェノール９２（０．２５ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を脱水ＤＭＡ（３ｍＬ）中に溶解／懸濁し、メシラート９３（０．１８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）及び粉末炭酸セシウム（Ｏａｋｗｏｏｄ；０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、２当量）で処理した。反応混合物を６０℃で週末にわたって撹拌した。ＬＣＭＳデータは、所望の生成物の存在と一致する：ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．７４分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{30}H_{36}N_6O_7S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で６２５．５、［$C_{30}H_{35}N_6NaO_7S$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で６４７．５；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{30}H_{35}N_6O_7S$］－［Ｍ－Ｈ］－で６２３．５。混合物を１５０ｍＬの水中に注いだ。非常に細かいベージュの沈殿物が形成されたが、濾過による回収はできなかった。混合物のｐＨを、１０％クエン酸を使用して６未満に調整した。超音波処理し、２０分間エージングした後、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、風乾させた。ＮＭＲデータは、非常に幅広いピークを示した。生成物を１：１のアセトニトリル／メタノール中に溶解した。不溶性の灰色の物質を分離し、それを濾去した。濾液を濃縮してベージュの固体を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（０％から７５％［３：１酢酸エチル／エタノール］／ヘキサン、１００％Ｂフラッシュ、Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｇカラム）によって精製し、純粋なフラクションを合わせ、濃縮して、ＢＡ－１４１（６８ｍｇ、１６％）をベージュの固体として得た。ＬＣＭＳデータ：ｔ＝２．１５分、ＭＳ（＋）ｍ／ｚ：［$C_{30}H_{36}N_6O_7S$］＋［Ｍ＋Ｈ］＋で６２５．６、［$C_{30}H_{35}N_6NaO_7S$］＋［Ｍ＋Ｎａ］＋で６４７．４；ＭＳ（－）ｍ／ｚ：［$C_{30}H_{35}N_6O_7S$］－［Ｍ－Ｈ］－で６２３．５。フラクション１の物質（ＭＤＡ００８６－０５５－１）のＮＭＲデータは、所望の生成物の構造と一致する。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４９９ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．９４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝７．４，４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝３．７，２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，１０Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１

．６７　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１．３１　－　１．１１　（ｍ，　２Ｈ）。

【０７０９】

実施例２０：ＢＡ－１１８／ＢＡ－１１８コンジュゲート：

【化３２８】

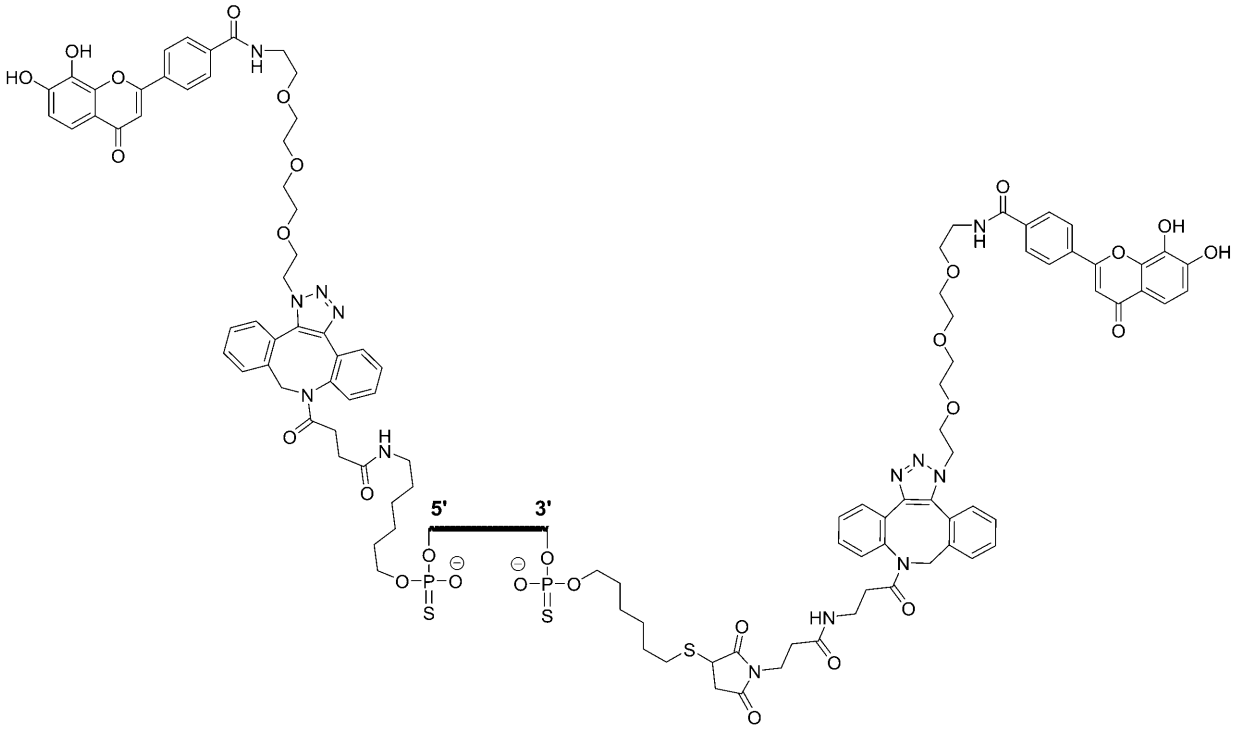


ＢＡ－１１８を実施例３に記載の手順に従って調製した。その後、基本手順タイプＩＩＩＡまたはタイプＩＩＩ　Ｂに従って、ＢＡ－１１８をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：９３２７．４１。ＭＷ実測値：９３２６．３３。

【０７１０】

実施例２１：ＢＡ－１６７／ＢＡ－１６７コンジュゲート

【化３２９】

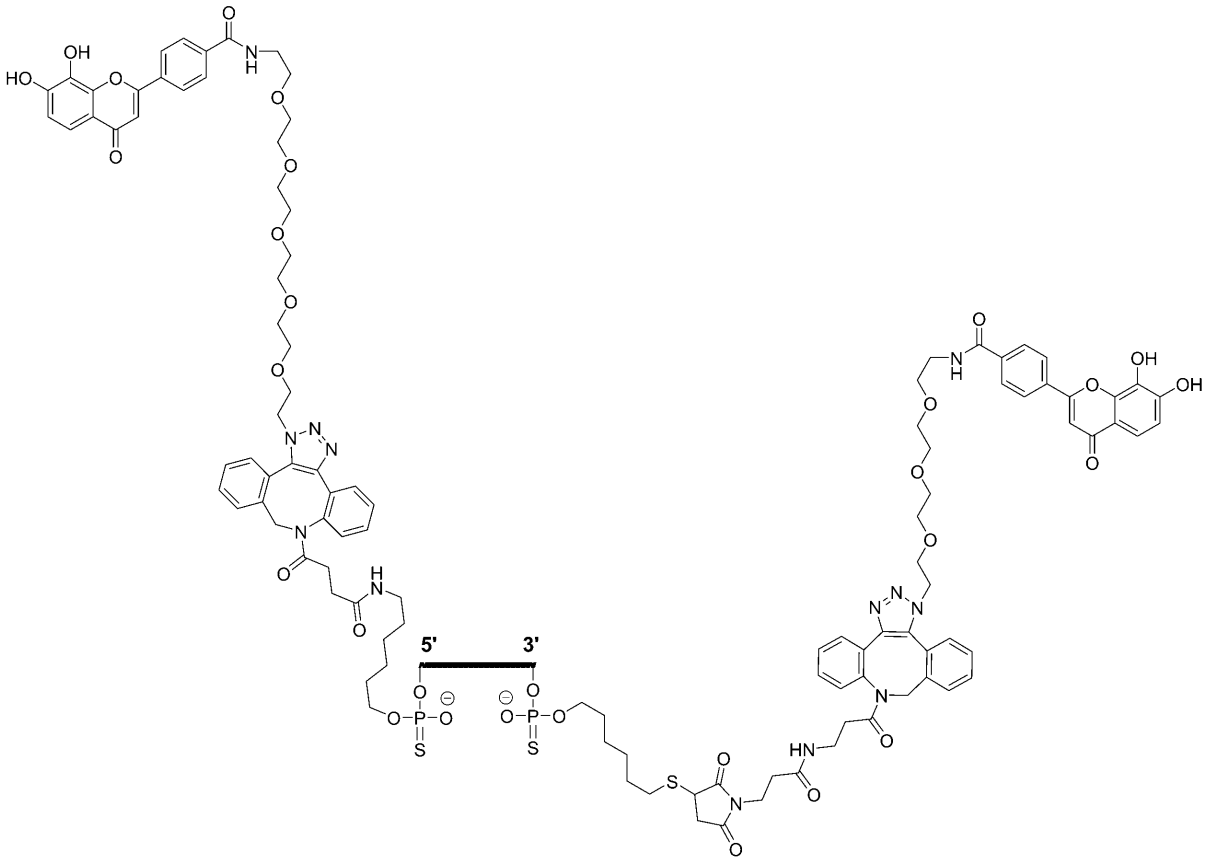


ＢＡ－１６７を実施例１２に記載の手順に従って調製し、基本手順タイプＩＩＩ　Ａに従って、オリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：９１５０．３。ＭＷ実測値：９１５０．０６。

【０７１１】

実施例２２：ＢＡ－１１８／ＢＡ－１６７コンジュゲート

【化３３０】

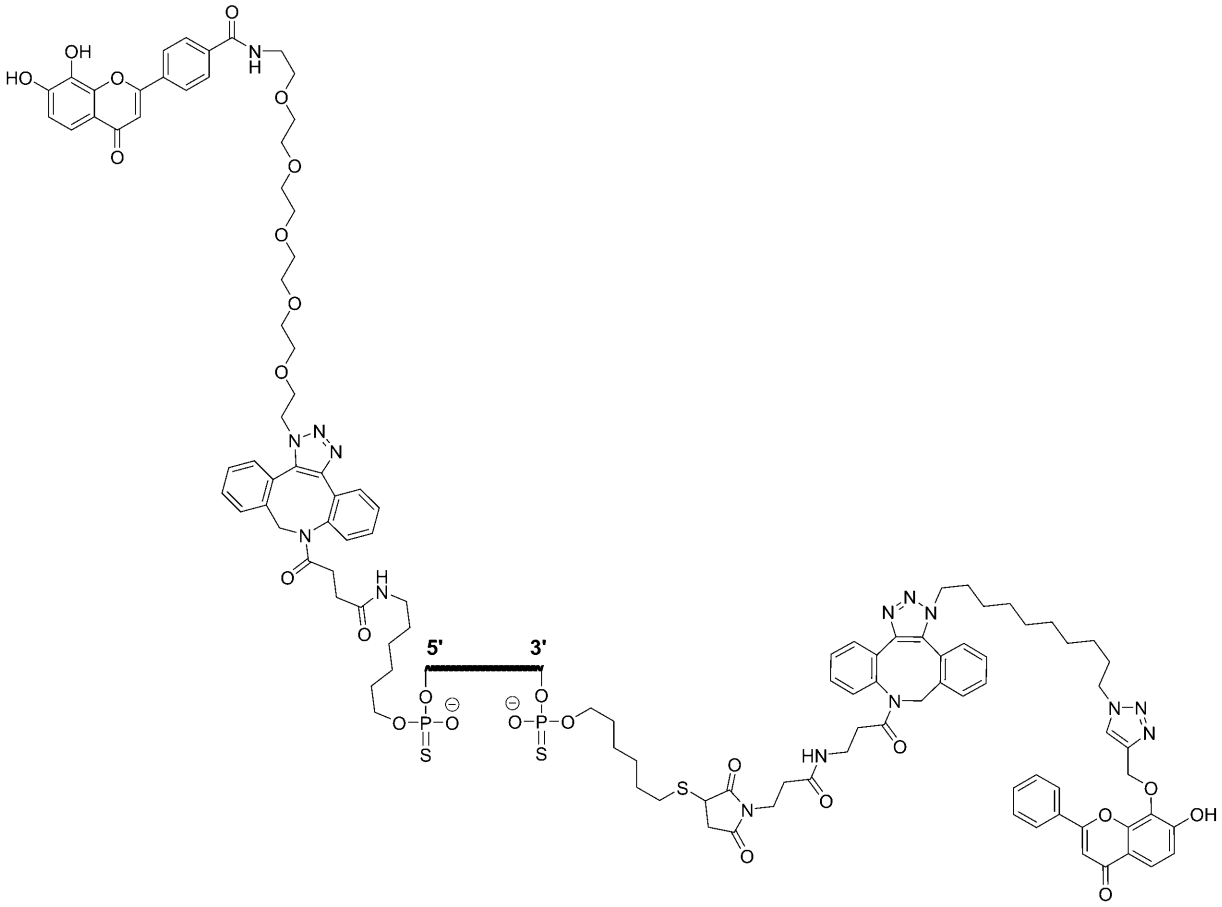


基本手順タイプＩＩＩ　Ａに従って、ＢＡ－１１８及びＢＡ－１６７をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：９２３９．３６、ＭＷ実測値：９２３８．２０。

【０７１２】

実施例２３：ＢＡ－１１８／ＢＡ－１２９コンジュゲート

【化３３１】

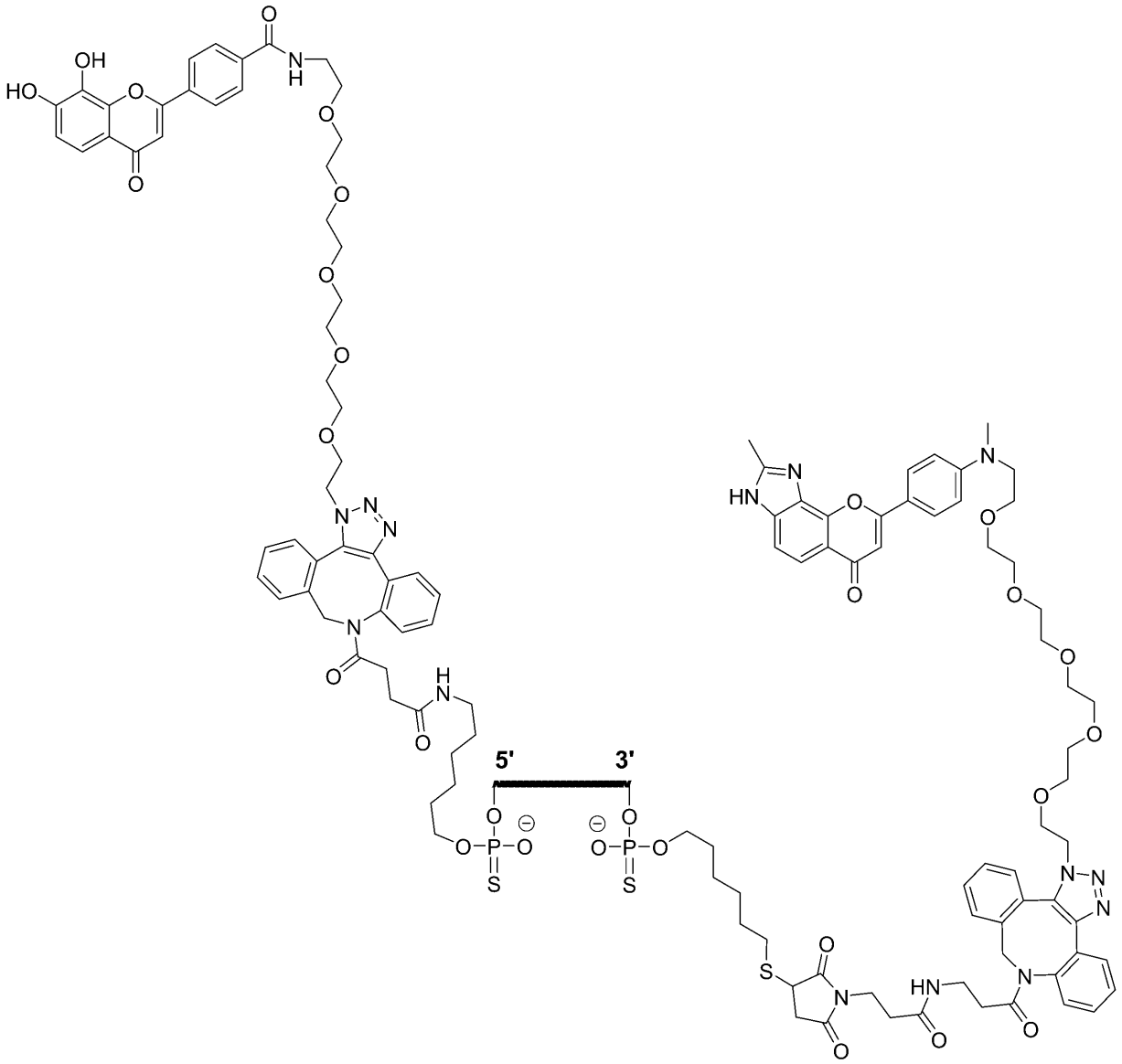


基本手順タイプＩＩＩ　Ａに従って、ＢＡ－１１８及びＢＡ－１２９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：９２５７．７８。ＭＷ実測値：９２５６．５１。

【０７１３】

実施例２４：ＢＡ－１１８／ＢＡ－１７０コンジュゲート

【化３３２】

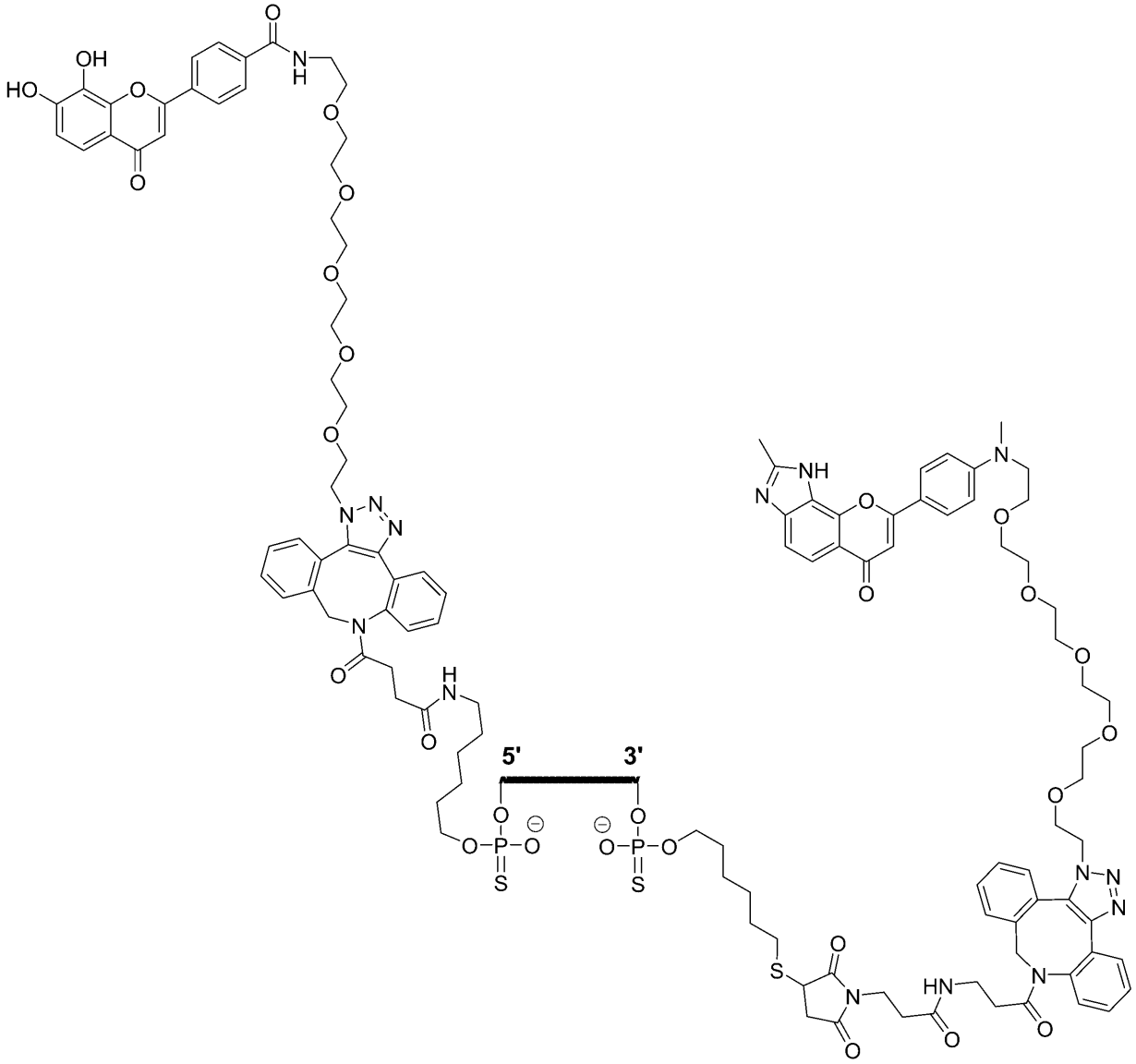


基本手順タイプＩＩＩ　Ａに従って、ＢＡ－１１８及びＢＡ－１７０をオリゴセンス鎖にコンジュゲートした。ＭＷ計算値：９３３５．８５。ＭＷ実測値：９３３４．５１。

【０７１４】

実施例２５：ＢＡ－１１８／ＢＡ－２０１コンジュゲート

【化３３３】

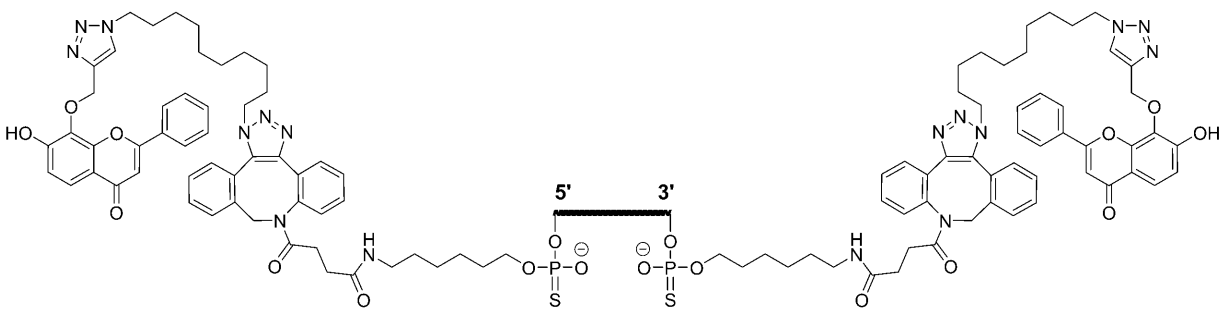


ＢＡ－１１８及びＢＡ－２０１は、それぞれ実施例４及び実施例１４に記載の手順に従って調製した。基本手順タイプＩＩＩ　Ａに従って、ＢＡ－１１８及びＢＡ－２０１をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７１５】

実施例２６：ＢＡ－１２９／ＢＡ－１２９コンジュゲート

【化３３４】



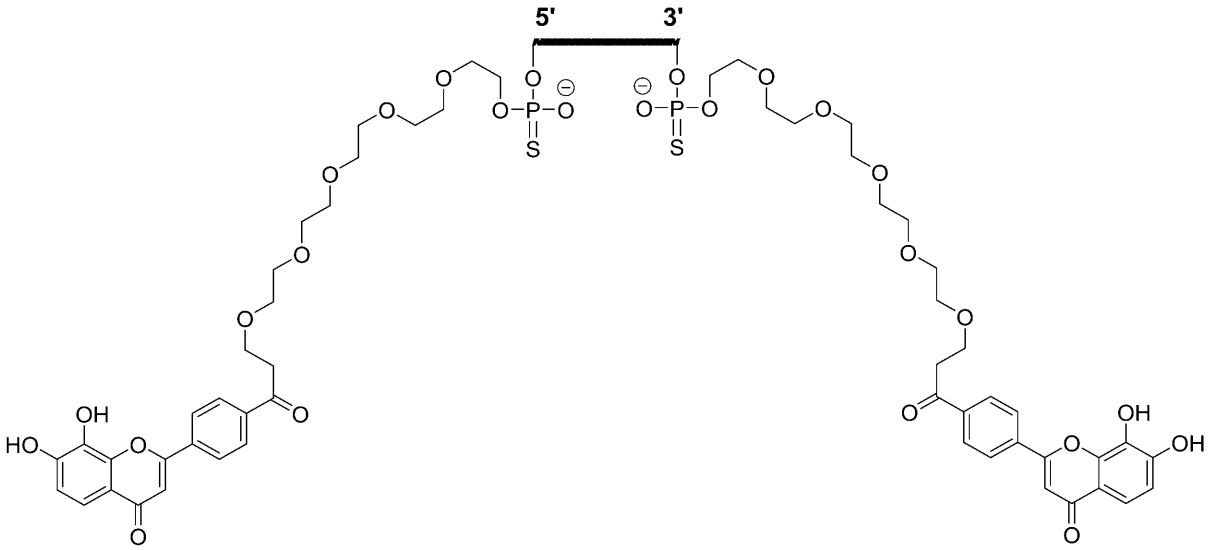
ＢＡ－１２９を実施例５に記載の手順に従って調製した。基本手順タイプＩＩＩ　Ａま

たはタイプＩＩＩ　Ｂに従って、ＢＡ－１２９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７１６】

実施例２７：ＢＡ－１７９／ＢＡ－１７９コンジュゲート

【化３３５】

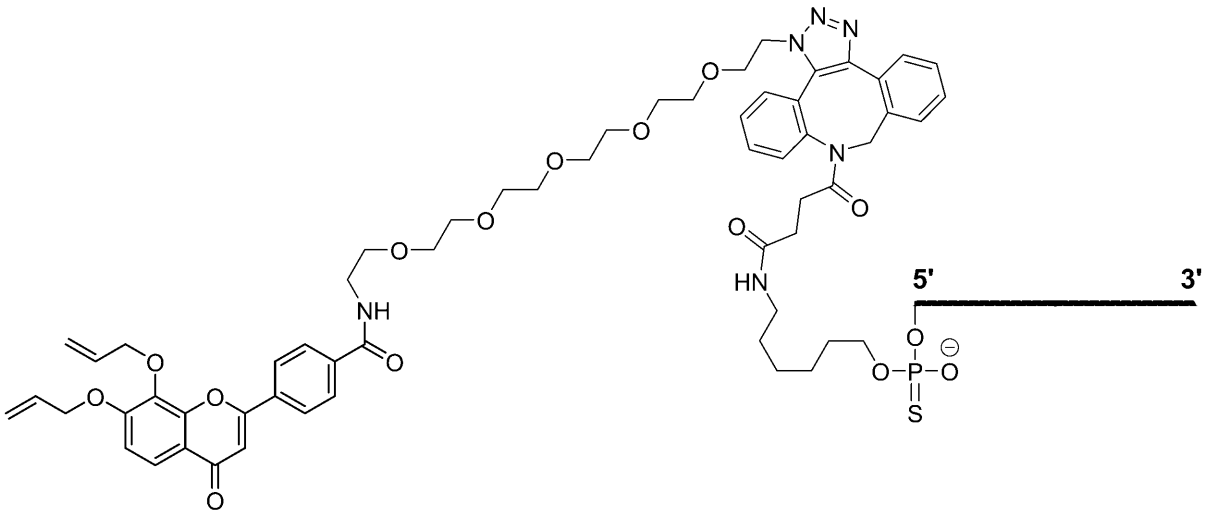


ＢＡ－１７９は、実施例１６に記載の手順に従って調製した。基本手順タイプＩＩＩＡまたはタイプＩＩＩ　Ｂに従って、ＢＡ－１７９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７１７】

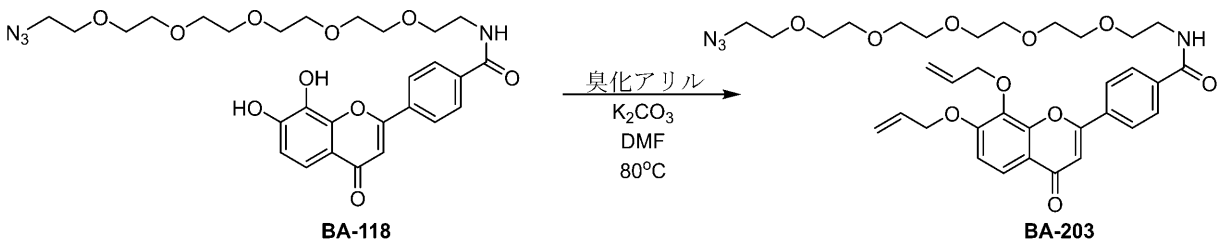
実施例２８：ＢＡ－２０３コンジュゲート

【化３３６】



ＢＡ－２０３の合成：

【化３３７】



BA-118　　BA-203

５ｍＬのＤＭＦ中のジオールＢＡ－１１８（２００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（９４ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、２当量）、続いて、アリルブロミド（３５．２ｕＬ、０．４０８ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で加え、８０℃まで加熱した。３時間後、ＬＣＭＳにより、反応が完了し、混合物を濾過し、過剰のＤＭＦをヘプタンと共沸させた。フラッシュクロマトグラフィー（２５ｇ　ｂｉｏｔａｇｅ　２０ミクロン）０から１０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１０ＣＶによって精製して、所望の生成物ＢＡ－２０３（１４０ｍｇ、黄色の油状物として、６２％）を得た。

【０７１８】

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８９　（M^+＋Ｎａ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．７１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　８．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　６．１３　（ｄｄｄｔ，　Ｊ　＝　２４．８，　１６．０，　１０．４，　５．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　５．５１　－５．３９　（ｍ，　２Ｈ），　５．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６０　－　３．４８　（ｍ，　２０Ｈ），　３．４５　（ｑ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３７　（ｔ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ）。

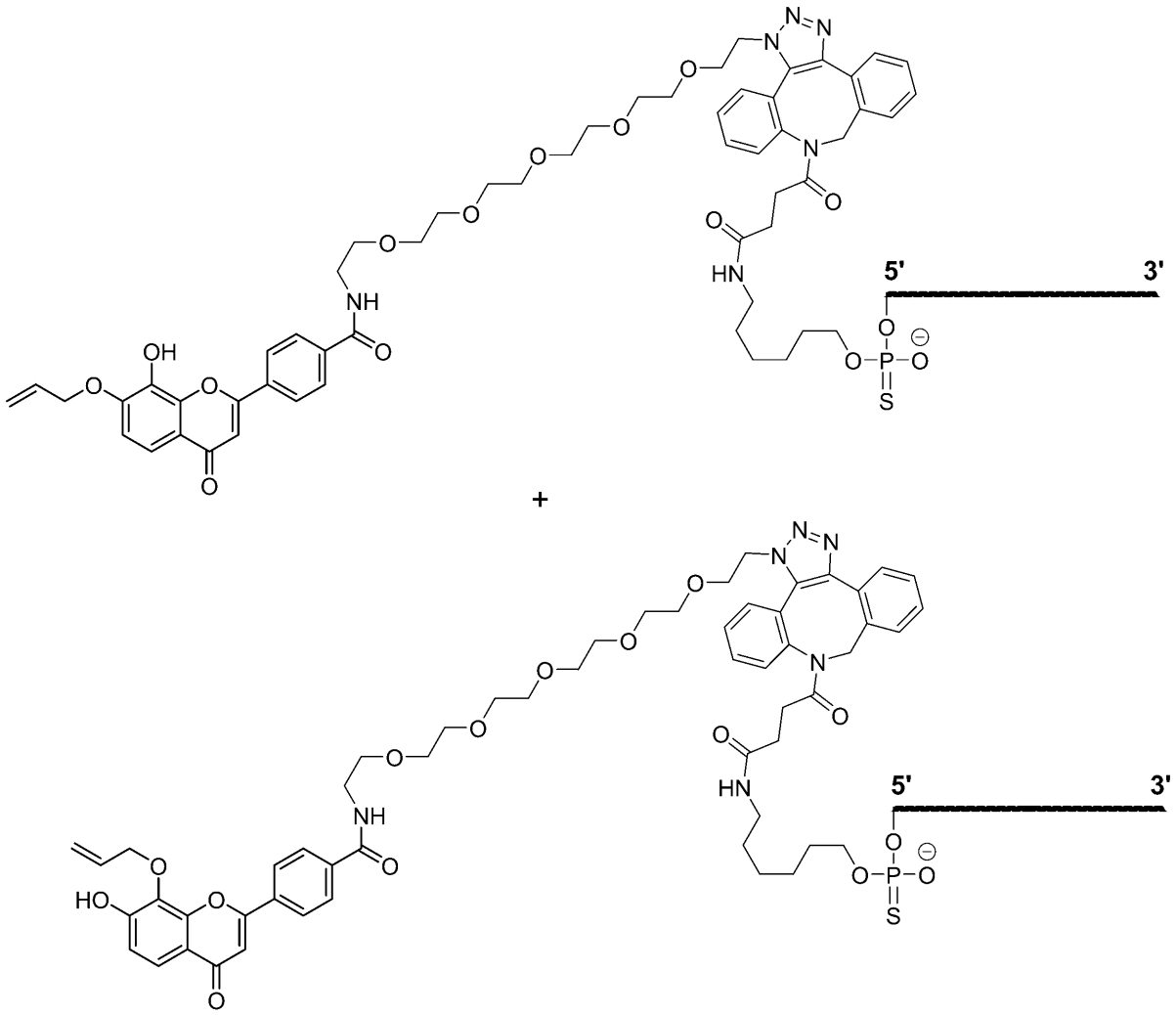
【０７１９】

基本手順タイプＩＩＩ　ＡまたはタイプＩＩＩ　Ｂに従って、ＢＡ－２０３をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７２０】

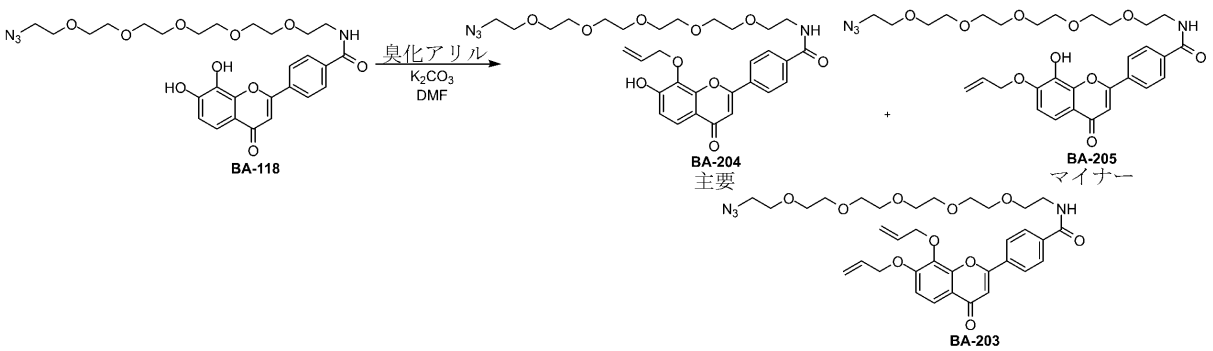
実施例２９：ＢＡ－２０４及びＢＡ－２０５コンジュゲート

【化３３８】



ＢＡ－２０４及びＢＡ－２０５の合成：

【化３３９】



ＤＭＦ（３ｍＬ）中のＢＡ－１１８（３５０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アリルブロミド（７２．１ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ、１当量）、続いて、K_2CO_3（１６５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、２当量）を室温で加え、反応をＬＣＭＳによって注意深くモニタリングした。３時間後、反応の変化は示されない。ＬＣＭＳは、５０．７％のＬＣＭＳによる変換率を示し、主要な異性体であるＢＡ－２０４（３０．９％）、マイナーな異性体であるＢＡ－２０５（１０．３％）、及び９．５％のジアリル化した生成物ＢＡ－２０３の混合物であった。混合物を濾過し、ＤＭＦをヘプタンと共沸させた。Ｂ

Ａ－２０４及びＢＡ－２０５を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって分離し、純粋なフラクションのみを集めた。６ｍｇのＢＡ－２０４及び４ｍｇのＢＡ－２０５を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　６４９　（Ｍ＋＋Ｎａ）。

【０７２１】

ＢＡ－２０４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７２（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，２Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ）　７．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０３　（ｔ，　Ｊ　＝　４．４　Ｈｚ，　２Ｈ），６．１７　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１７．４，　１０．４，　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４２　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１７．２，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．２６　（ｄｔ，Ｊ　＝　１０．４，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　５．８，１．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６４　－　３．４９　（ｍ，　２０Ｈ），　３．４９　－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ）。

【０７２２】

ＢＡ－２０５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４９９　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－　ｄ$_{6}$）　δ　８．７３（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，１Ｈ），　８．０３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．５，　１．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４９（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，１Ｈ），　７．０４　（ｓ，　１Ｈ），　６．０９　（ｄｄｔ，　Ｊ　＝　１７．３，　１０．５，　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４７　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１７．３，　１．８Ｈｚ，　１Ｈ），　５．３０　（ｄｑ，　Ｊ　＝　１０．６，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），４．７８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　５．２，　１．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６１　－　３．４３　（ｍ，　２２Ｈ），　３．４０　－　３．３４　（ｍ，　２Ｈ）。

【０７２３】

基本手順タイプＩＩＩ　ＡまたはタイプＩＩＩ　Ｂに従って、ＢＡ－１７９をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７２４】

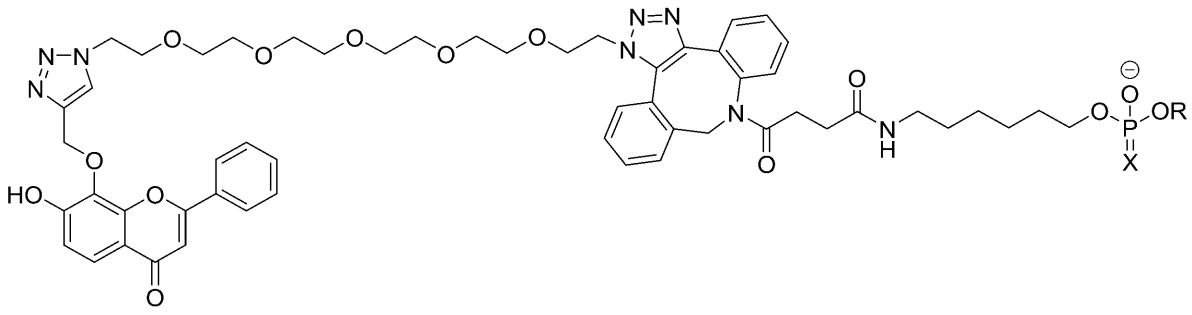
基本手順タイプＩＩＩ　ＡまたはタイプＩＩＩ　Ｂに従って、ＢＡ－２０４及び／またはＢＡ－２０５をオリゴセンス鎖にコンジュゲートする。

【０７２５】

実施例３０：ラットＣＴＮＮＢ１（カテニンベータ１）を標的とするＲＤ２８１６の効果

化合物ＲＤ２８１６は、以下の構造を有する（ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１１７を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４０】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、以下の表５に記載される化合物ＲＤ２５４０のｓｉＲＮＡ構造であり、ｓｉＲＮＡは、センス鎖の５’末端でＴｒｋＢ標的化リガンドに結合されている））。

【０７２６】

ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験でＲＤ２８１６を評価した。１日目に単回のビヒクルま

たは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の前頭葉を採取し、２９日目に残りの動物の前頭葉を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、遺伝子発現解析のために－８０℃で保存した。

【０７２７】

ＲＮＡの単離を、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎカタログ番号７４００４）の説明書に従って、実施した。ＲＮＡの単離後、９６ウェルプレートを氷上に置き、同時にｑＲＴ－ＰＣＲ反応を準備した。ＭｉｃｒｏＡｍｐ Ｏｐｔｉｃａｌの９６ウェルプレート（０．２ｍＬ）で、５μｌのＴａｑＭａｎ Ｆａｓｔ Ｖｉｒｕｓ １－Ｓｔｅｐ Ｍａｓｔｅｒ Ｍｉｘ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ＃４４４４４３２）、１μｌのＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ００５８４４３１＿ｇ１、ＦＡＭ）、１μｌのＡＣＴＢ（ＶＩＣ）ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ ００６６７８６９＿ｍ１、ＶＩＣ）及び１１μｌのＲＴ－ＰＣＲグレードのヌクレアーゼフリー水を含有する反応混合物に、２μｌのＲＮＡを加えた。ＱｕａｎｔＳｔｕｄｉｏ３ ｑＰＣＲマシーンを次のサイクルで使用してｑＰＣＲを行った：５０℃で１分、９５℃で２０秒、４０サイクルを９５℃で１５秒、及び６０℃で１分。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表に示す。

【０７２８】

【表１】

表１：ＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

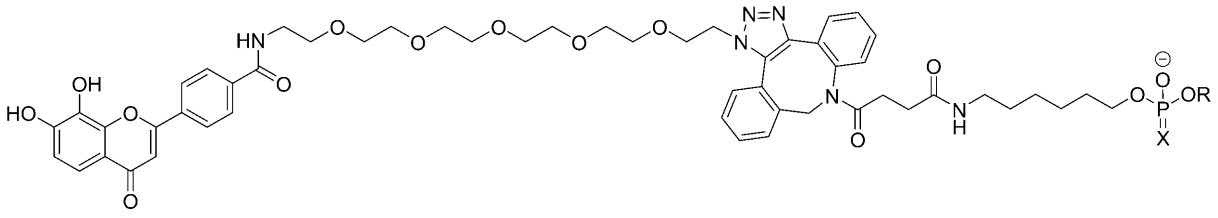
化合物	15 日目	29 日目
RD2816	35%	50%

【０７２９】

実施例３１：ラットＣＴＮＮＢ１を標的とするＲＤ２８２２の効果

化合物ＲＤ２８２２は、以下の構造を有する（ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１１８を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４１】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、以下の表５に記載される化合物ＲＤ２５４０のｓｉＲＮＡ構造であり、ｓｉＲＮＡは、センス鎖の５’末端でＴｒｋＢ標的化リガンドに結合されている））。

【０７３０】

実施例３０に記載のとおりに実施したｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で、ＲＤ２８２２を評価した。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表２に示す。

【０７３１】

【表２】

表２：ＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

化合物	15日目	29日目
RD2822	72%	51%

【０７３２】

実施例３２：ラットＣＴＮＮＢ１を標的とするＲＤ２８２２の様々な脳領域における効果

上に記載される化合物ＲＤ２８２２を、ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に半数の動物の各脳領域を採取し、２９日目に残りの動物の各脳領域を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７３３】

上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表３に示す。

【０７３４】

【表３】

表３：化合物ＲＤ２８２２によるＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

部位	15日目	29日目
線条体	48%	50%
小脳	62%	65%
脳幹	68%	78%
海馬	71%	72%
前頭葉	55%	59%
脊髄	72%	70%

【０７３５】

実施例３３：ラットＣＴＮＮＢ１を標的とするＲＤ２５４０の効果

化合物ＲＤ２５４０は、表５に記載される構造を有する。ＲＤ２５４０は、上記実施例３０～３２で使用したｓｉＲＮＡであり、標的化リガンドにコンジュゲートされていない。ＲＤ２５４０の活性を、上で試験した標的化リガンドコンジュゲート化合物との比較として試験した。

【０７３６】

【表４】

表４．化学命名法

略称	構造
「v」	5’-ビニルホスホネート修飾
「m」	2’-O-メチル糖修飾 (例えば、mA、mG、mC、mU)
「f」	2’-F 糖修飾(例えば、fA、fG、fC、fU)
「*」	ホスホロチオエートヌクレオシド間連結
「dQ」	逆位の脱塩基デオキシリボース

【０７３７】
【表５】

表５：非コンジュゲート親化合物

化合物	修飾鎖(5’-3’)	参照番号	配列番号
RD2540	(vU)*(fU)*(mU)(mC)(mG)(fA)(mA)(fU)(fC)(mA)(mA)(mU)(mC)(fC)(mA)(fA)(mC)(mA)(mG)(mU)(mA)*(mG)*(mC)	IA0883	1
	(mU)*(mA)*(mC)(mU)(mG)(mU)(fU)(mG)(fG)(fA)(fU)(mU)(mG)(mA)(mU)(mU)(mC)(mG)(mA)(mA)*(mA)*(dQ)	IS1096	2

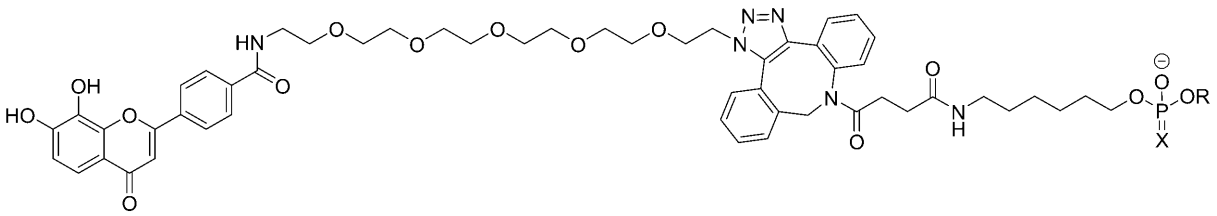
【０７３８】
実施例３０に記載のとおりに実施したｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験で、ＲＤ２５４０を評価した。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表６に示す。
【０７３９】
【表６】

表６：ＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

化合物	15 日目	29 日目
RD2540	31%	13%

【０７４０】
実施例３４：ラットＳＯＤ１を標的とするＲＤ３０７２の様々な脳領域における効果
化合物ＲＤ３０７２は、以下の構造を有する（ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１１８を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４２】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、以下の表７に記載されるｓｉＲＮＡであり、ｓｉＲＮＡは、センス鎖の５’末端でＴｒｋＢ標的化リガンドに結合されている））。

【０７４１】

ｉｎ ｖｉｖｏラットＰＤ試験でＲＤ３０７２を評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。各脳領域を１５日目、２９日目、４３日目、５７日目、７３日目、８３日目、９８日目、１２６日目、または１６９日目に採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７４２】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ラットＳＯＤ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｒｎ００５６６９３８＿ｍｌ，ＦＡＭ）を使用したことを除き、上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＳＯＤ１の阻害率として、以下の表８に示す。

【０７４３】

【表７】

表７：化合物ＲＤ３０７２（上記表４に記載される化学命名法も参照されたい）

化合物	修飾鎖(5’-3’)	参照番号	配列番号
RD3072	(vU)*(fU)*(mU)(mA)(mG)(fA)(mG)(fU)(fG)(mA)(mG)(mG)(mA)(fU)(mU)(fA)(mA)(mA)(mA)(mU)(mG)*(mA)*(mG)	IA1096	3
	(TrkB_リガンド)*(mC)*(mA)(mU)(mU)(mU)(mU)(fA)(mA)(fU)(fC)(fC)(mU)(mC)(mA)(mC)(mU)(mC)(mU)(mA)*(mA)*(mA)	IS1295	4

【０７４４】

【表８】

表８：化合物ＲＤ３０７２によるＳＯＤ１阻害率の平均

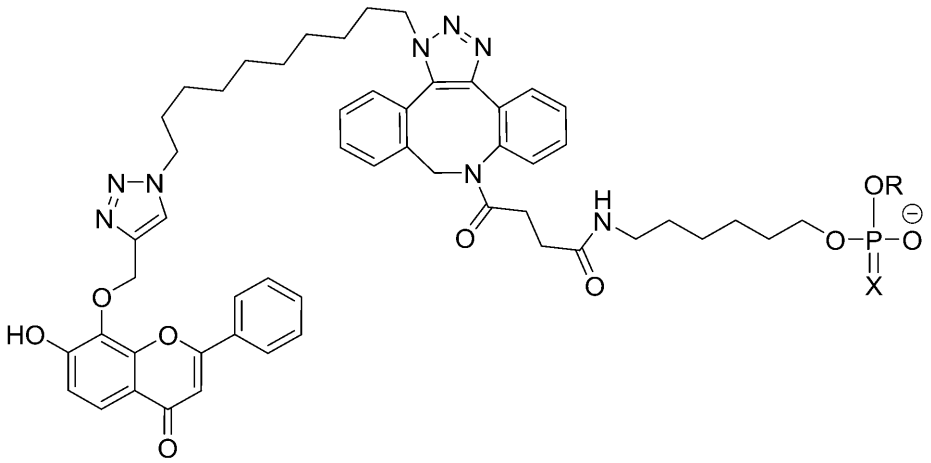
脳領域	15日目	29日目	43日目	57日目	73日目	83日目	98日目	126日目	169日目
線条体	60%	59%	57%	47%	35%	20%	38%	13%	-3%
海馬	89%	89%	79%	81%	77%	52%	55%	23%	15%
前頭葉	91%	87%	83%	86%	43%	51%	38%	24%	10%
側頭葉	90%	86%	88%	88%	72%	55%	67%	44%	42%
小脳	85%	86%	85%	83%	78%	70%	66%	57%	42%
脳幹	87%	92%	86%	83%	82%	65%	82%	27%	24%
頸髄	91%	90%	88%	92%	81%	74%	61%	57%	47%
胸髄	89%	85%	86%	88%	79%	73%	47%	48%	41%
腰髄	87%	89%	90%	87%	76%	72%	57%	64%	43%

【０７４５】

実施例３５：ラットＳＯＤ１を標的とする化合物Ａの様々な脳領域における効果

化合物Ａは、以下の構造を有する（ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１２９を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４３】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７４６】

上に記載される化合物Ａを、ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７４７】

上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＳＯＤ１の阻害率として、以下の表９に示す。

【表９】

表９：化合物ＡによるＳＯＤ１阻害率の平均

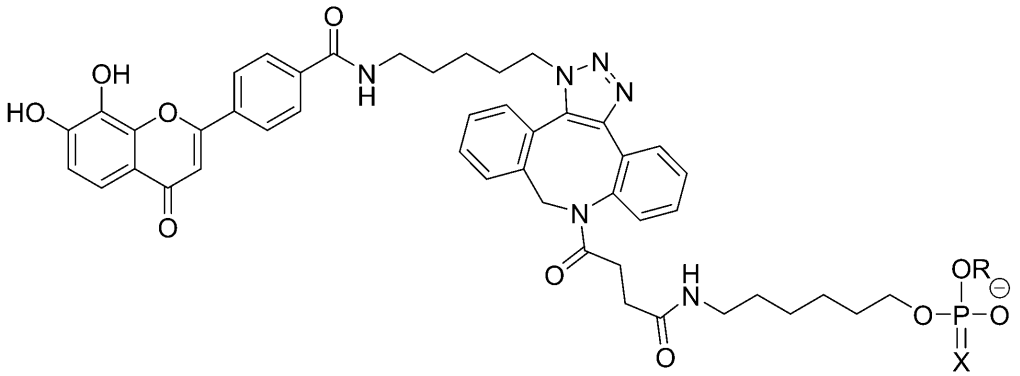
部位	15日目
線条体	50%
海馬	14%
前頭葉	78%

【０７４８】

実施例３６：ラットＳＯＤ１を標的とする化合物Ｂの様々な脳領域における効果

化合物Ｂは、以下の構造を有する（ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１３２を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４４】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７４９】

上に記載される化合物Ｂを、ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７５０】

上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＳＯＤ１の阻害率として、以下の表１０に示す。

【表１０】

表１０：化合物ＢによるＳＯＤ１阻害率の平均

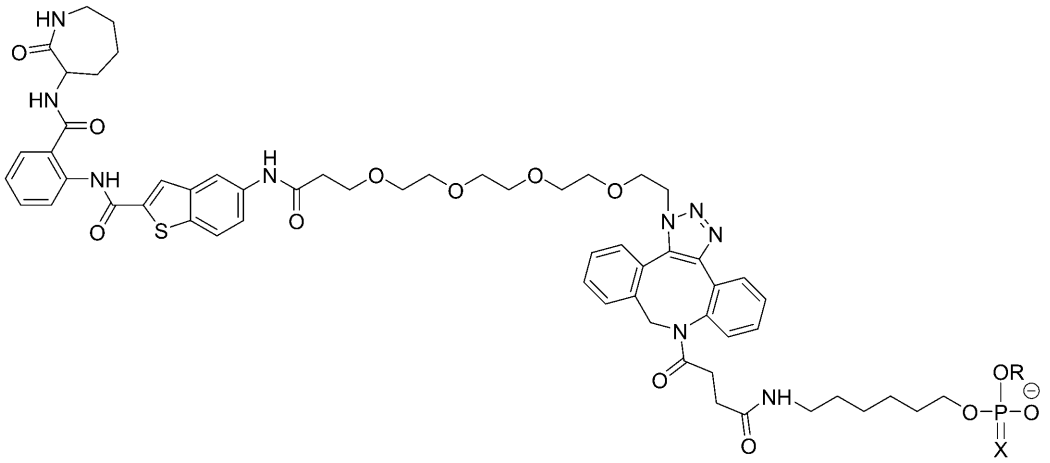
部位	15日目
線条体	61%
海馬	68%
前頭葉	78%

【０７５１】

実施例３７：ラットＳＯＤ１を標的とする化合物Ｃの様々な脳領域における効果

化合物Ｃは、以下の構造を有する（ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１４４を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４５】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７５２】

上に記載される化合物Ｃを、ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目、２９日目、または４３日目に各脳領域を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７５３】

上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＳＯＤ１の阻害率として、以下の表１１に示す。

【表１１】

表１１：化合物ＣによるＳＯＤ１阻害率の平均

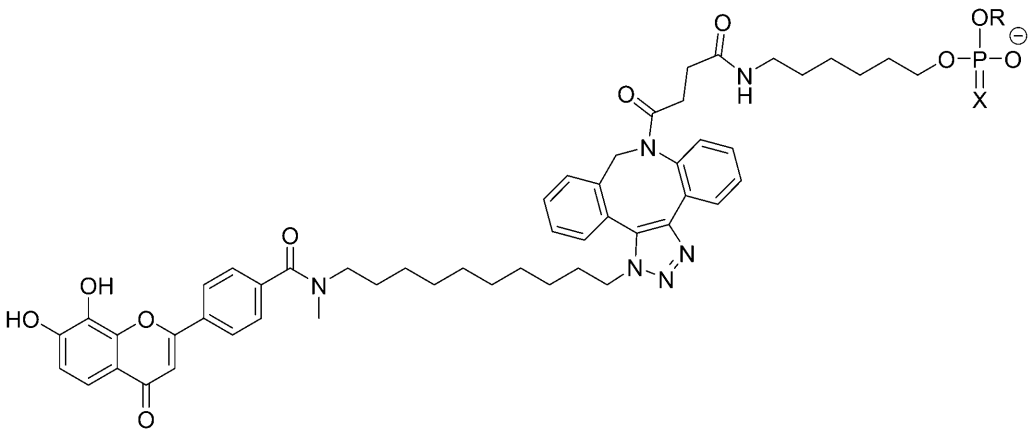
脳領域	15 日目	29 日目	43 日目
線条体	30%	35%	71%
海馬	64%	75%	75%
前頭葉	74%	62%	82%
側頭葉	72%	79%	69%
小脳	79%	76%	75%
脳幹	81%	87%	94%
頸髄	84%	83%	85%
胸髄	87%	86%	77%
腰髄	74%	89%	84%

【０７５４】

実施例３８：ラットＳＯＤ１を標的とする化合物Ｄの様々な脳領域における効果

化合物Ｄは、以下の構造を有する（ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１３３を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４６】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７５５】

上に記載される化合物Ｄを、ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目または２９日目に各脳領域を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７５６】

上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＳＯＤ１の阻害率として、以下の表１２に示す。

【表１２】

表１２：化合物ＤによるＳＯＤ１阻害率の平均

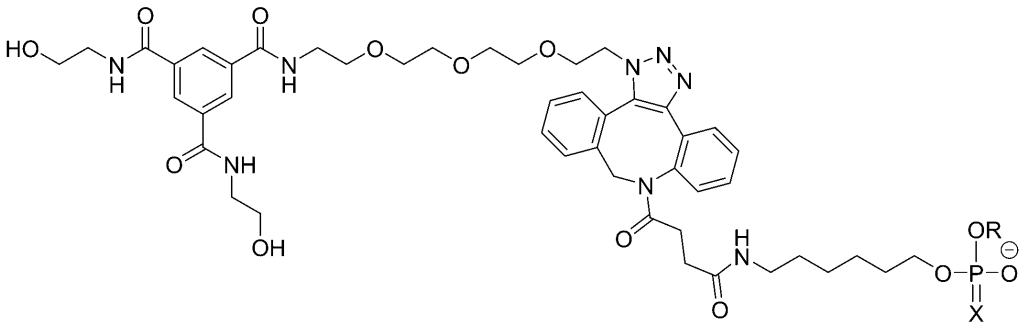
脳領域	15 日目	29 日目
線条体	43%	40%
海馬	67%	44%
前頭葉	59%	57%
側頭葉	71%	63%
小脳	72%	70%
脳幹	88%	84%
頸髄	76%	86%
胸髄	81%	85%
腰髄	82%	90%

【０７５７】

実施例３９：ラットＳＯＤ１を標的とする化合物Ｅの様々な脳領域における効果

化合物Ｅは、以下の構造を有する（ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１３７を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４７】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＳＯＤ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７５８】

上に記載される化合物Ｅを、ｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で評価した。１日目に単回のビヒクルまたは用量０．９ｍｇ（３ｍｇ／ｋｇ）を動物に髄腔内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目、２９日目、または４３日目に各脳領域を採取した。組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７５９】

上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対するＳＯＤ１の阻害率として、以下の表１３に示す。

【表１３】

表１３：化合物ＥによるＳＯＤ１阻害率の平均

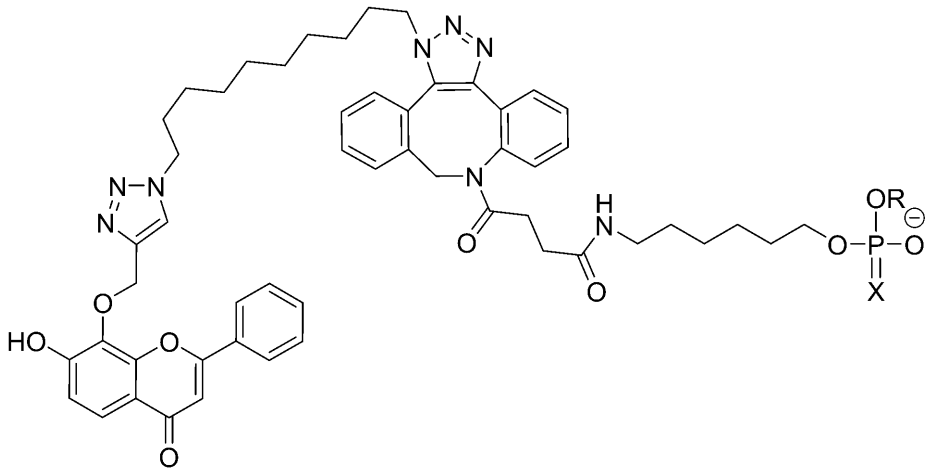
脳領域	15 日目	29 日目	43 日目
線条体	39%	24%	63%
海馬	86%	83%	68%
前頭葉	47%	79%	82%
側頭葉	84%	88%	72%
小脳	73%	71%	73%
脳幹	88%	86%	93%
頸髄	86%	84%	83%
胸髄	79%	89%	70%
腰髄	84%	89%	83%

【０７６０】

実施例４０：ラットＣＴＮＮＢ１を標的とする化合物Ｆの効果

化合物Ｆは、以下の構造を有する（ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１２９を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４８】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、ＣＴＮＮＢ１を標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７６１】

実施例３０に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏラットＰＤ試験で、化合物Ｆを評価した。結果を、ビヒクル対照に対するＣＴＮＮＢ１の阻害率として、以下の表１４に示す。

【０７６２】

【表１４】

表１４：ＣＴＮＮＢ１阻害率の平均

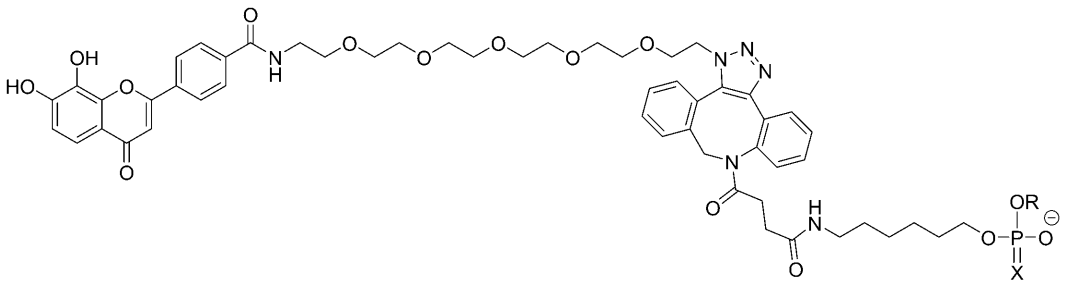
化合物	15 日目	29 日目
F	53%	63%

【０７６３】

実施例４１：標的Ａを標的とする化合物Ｇの様々な脳領域における効果

化合物Ｇは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１１８を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３４９】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７６４】

ｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウス試験で化合物Ｇを評価した。

１日目に単回のビヒクルまたは用量０．２ｍｇ（１０ｍｇ／ｋｇ）を動物に脳室内投与した（ｎ＝３／群）。行動の変化について、動物を毎日観察した。１５日目に各脳領域を採取し、組織を即座にホモジナイズチューブに入れ、急速凍結し、次いで、遺伝子発現解析のために－８０℃に維持した。

【０７６５】

ラットＣＴＮＮＢ１ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、ヒト標的Ａ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）を使用し、ラットＡＣＴＢ（ＶＩＣ） ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙの代わりに、マウスＧＡＰＤＨ ＴａｑＭａｎ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ：Ｍｍ ９９９９９９１５＿ｇ１，ＶＩＣ）を使用したことを除き、上記の実施例３０に記載のとおりに、ＲＮＡ単離及びｑＰＣＲを実施した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表１５に示す。

【０７６６】

【表１５】

表１５：化合物Ｇによる標的Ａ阻害率の平均

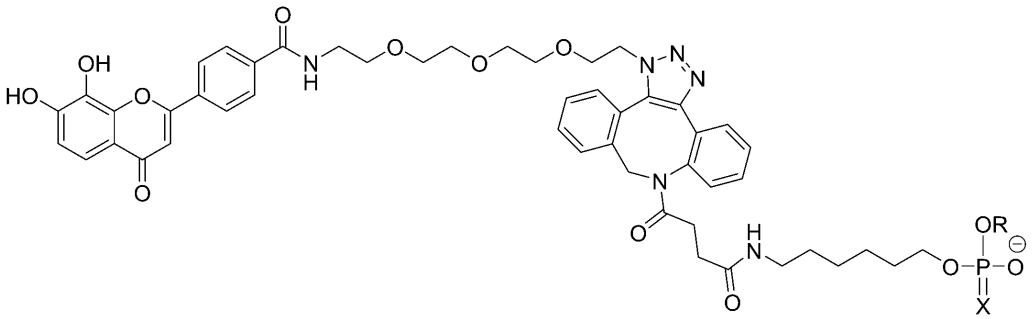
脳領域	15 日目
皮質	56%
海馬	62%
小脳	62%
線条体	60%
頸髄	57%

【０７６７】

実施例４２：標的Ａを標的とする化合物Ｈの様々な脳領域における効果

化合物Ｈは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１６７を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５０】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７６８】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ ｖｉｖｏ標的Ａトランスジェニックマウス ＰＤ試験で、化合物Ｈを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表１６に示す。

【０７６９】

【表１６】

表１６：化合物Ｈによる標的Ａ阻害率の平均

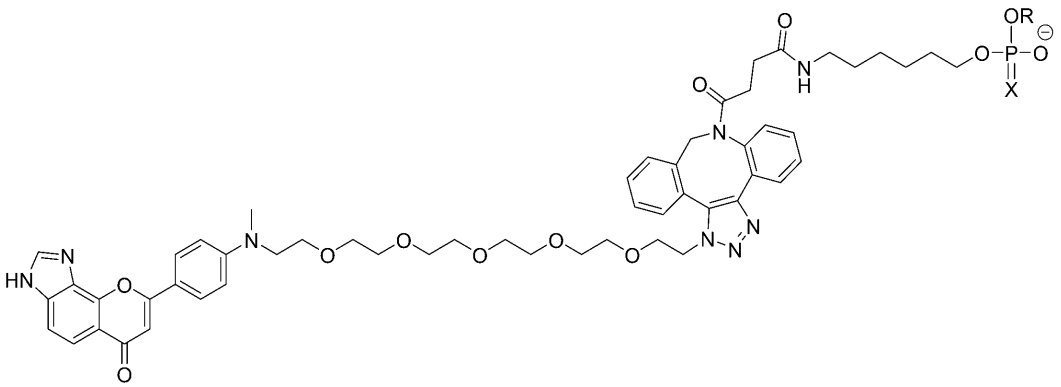
脳領域	15日目
皮質	61%
海馬	73%
小脳	57%
線条体	71%
頸髄	69%

【０７７０】

実施例４３：標的Ａを標的とする化合物Ｉの様々な脳領域における効果

化合物Ｉは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１６９を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５１】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７７１】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｉを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表１７に示す。

【０７７２】

【表１７】

表１７：化合物Ｉによる標的Ａ阻害率の平均

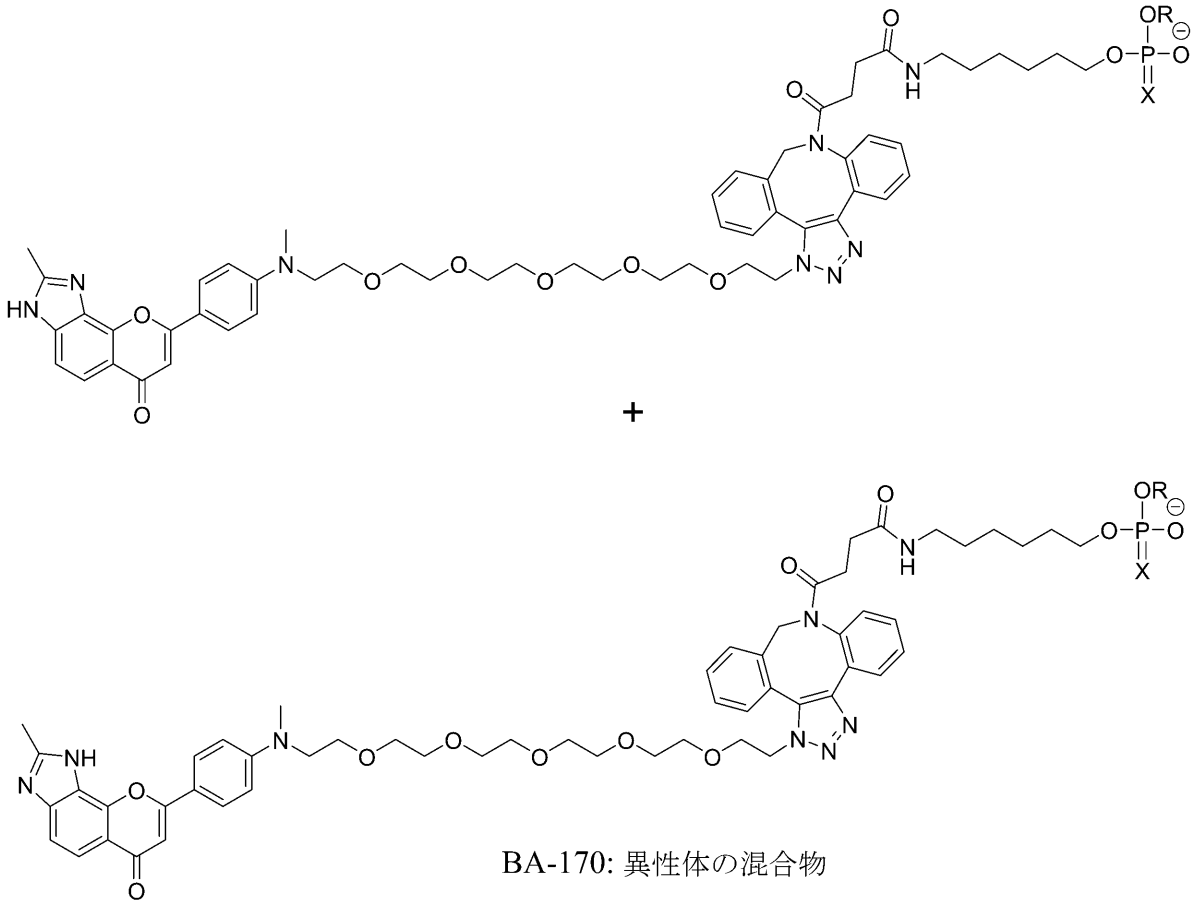
脳領域	15日目
皮質	54%
海馬	66%
小脳	44%
線条体	66%
頸髄	66%

【０７７３】

実施例４４：標的Ａを標的とする化合物Ｊの様々な脳領域における効果

化合物Ｊは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１７０を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５２】



BA-170: 異性体の混合物

（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７７４】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｊを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表１８に示す。

【０７７５】

【表１８】

表１８：化合物Ｊによる標的Ａ阻害率の平均

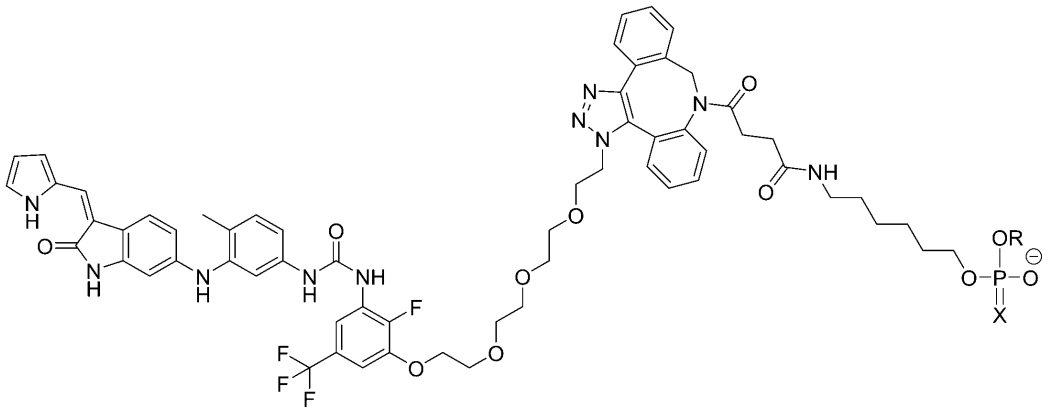
脳領域	15日目
皮質	68%
海馬	68%
小脳	45%
線条体	67%
頸髄	68%

【０７７６】

実施例４５：標的Ａを標的とする化合物Ｋの様々な脳領域における効果

化合物Ｋは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１７３を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５３】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７７７】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｋを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表１９に示す。

【０７７８】

【表１９】

表１９：化合物Ｋによる標的Ａ阻害率の平均

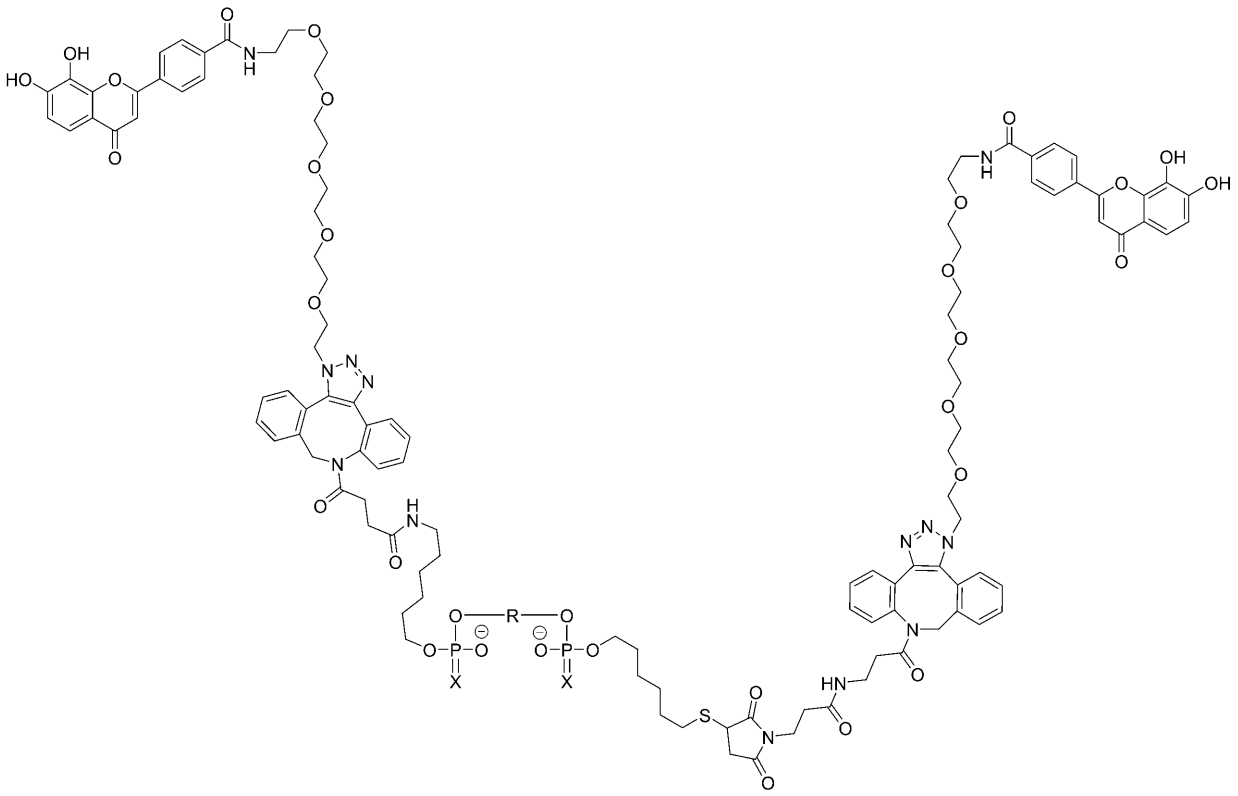
脳領域	15日目
皮質	27%
海馬	49%
小脳	25%
線条体	42%
頸髄	73%

【０７７９】

実施例４６：標的Ａを標的とする化合物Ｌの様々な脳領域における効果

化合物Ｌは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、ｓｉＲＮＡのセンス鎖の５’末端及び３’末端に結合されたコア構造ＢＡ－１１８を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５４】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端及び３’末端でＴｒｋＢリガンドに結合している））。

【０７８０】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウス試験で、化合物Ｌを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２０に示す。

【０７８１】

【表２０】

表２０：化合物Ｌによる標的Ａ阻害率の平均

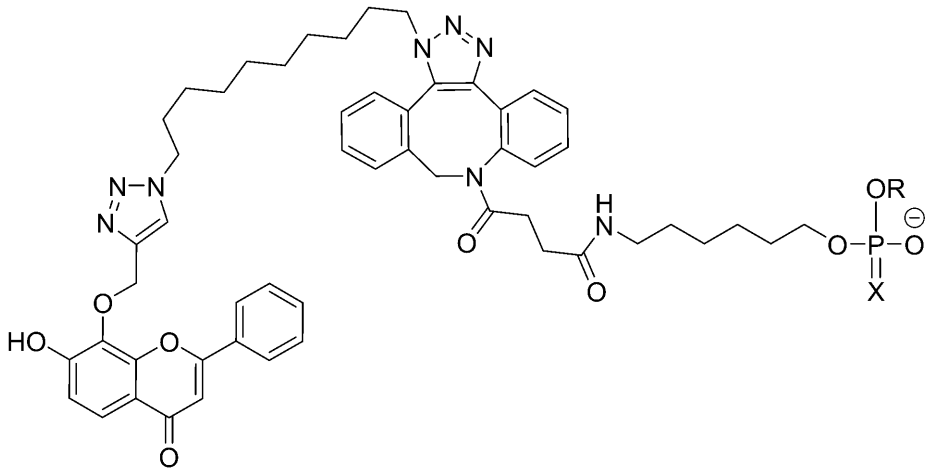
脳領域	15日目
皮質	75%
海馬	78%
小脳	64%
線条体	74%
頸髄	74%

【０７８２】

実施例４７：標的Ａを標的とする化合物Ｍの様々な脳領域における効果

化合物Ｍは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、コア構造ＢＡ－１２９を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５５】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端で結合されている））。

【０７８３】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウス ＰＤ試験で、化合物Ｍを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２１に示す。

【０７８４】

【表２１】

表２１：化合物Mによる標的A阻害率の平均

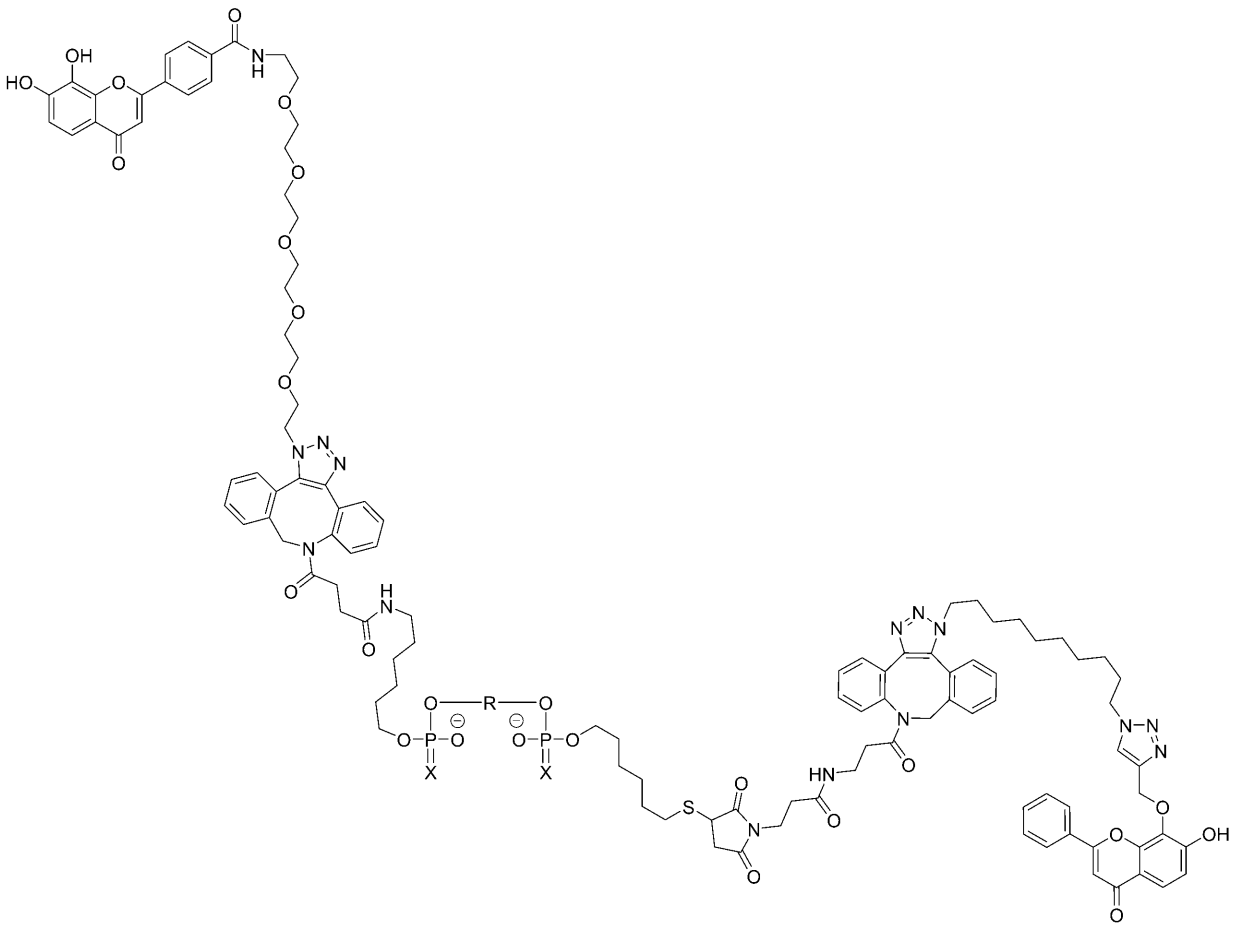
脳領域	15日目
皮質	69%
海馬	74%
小脳	51%
線条体	74%
頸髄	17%

【０７８５】

実施例４８：標的Ａを標的とする化合物Ｎの様々な脳領域における効果

化合物Ｎは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、センス鎖の５’末端及び３’末端にそれぞれ結合されたコア構造ＢＡ－１１８を含むＴｒｋＢリガンド及びコア構造ＢＡ－１２９を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５６】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端及び３’末端でそれぞれコア構造ＢＡ－１１８を有するＴｒｋＢリガンド及びコア構造ＢＡ－１２９を有するＴｒｋＢリガンドに結合している））。

【０７８６】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｎを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２２に示す。

【０７８７】

【表２２】

表２２：化合物Ｎによる標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	55%
海馬	74%
小脳	68%
線条体	67%
頸髄	74%

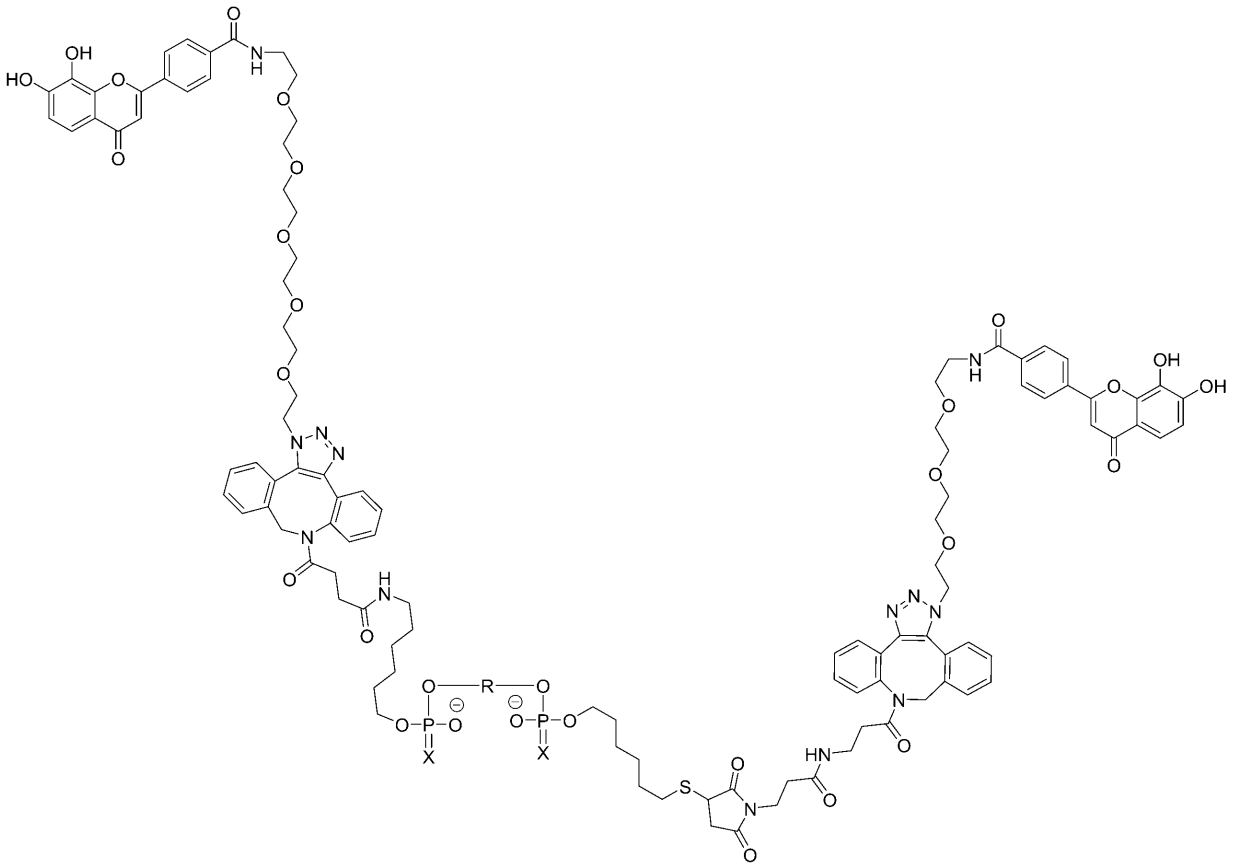
【０７８８】

実施例４９：標的Ａを標的とする化合物Ｏの様々な脳領域における効果

化合物Ｏは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、センス鎖の

５’末端及び３’末端にそれぞれ結合されたコア構造ＢＡ－１１８を含む以下のＴｒｋＢリガンド及びコア構造ＢＡ１６７を含む以下のＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５７】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端及び３’末端でそれぞれコア構造ＢＡ－１１８を有するＴｒｋＢリガンド及びコア構造ＢＡ－１６７を有するＴｒｋＢリガンドに結合している））。

【０７８９】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｏを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２３に示す。

【表２３】

表２３：化合物Ｏによる標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	76%
海馬	64%
小脳	77%
線条体	67%
頸髄	69%

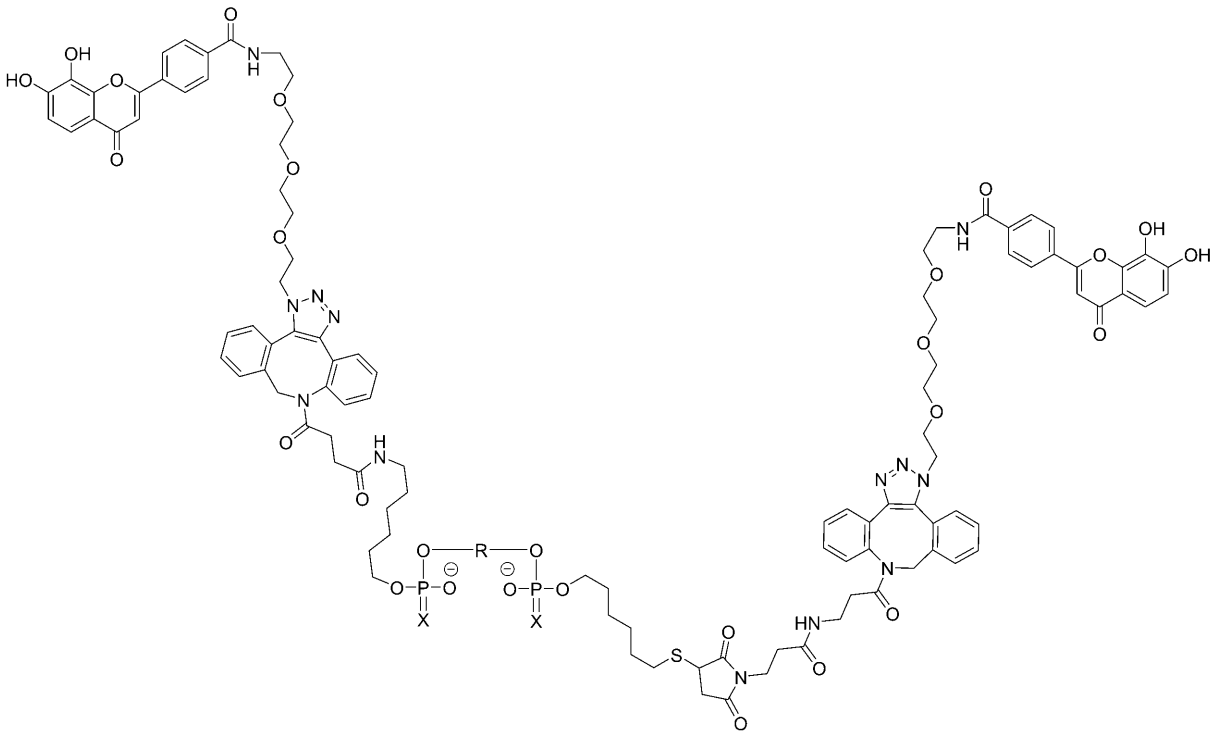
【０７９０】

実施例５０：標的Ａを標的とする化合物Ｐの様々な脳領域における効果

化合物Ｐは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、センス鎖の

５’末端及び３’末端の両方に結合されたコア構造ＢＡ－１６７を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５８】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端及び３’末端でＴｒｋＢリガンドに結合している））。

【０７９１】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｐを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２４に示す。

【０７９２】

【表２４】

表２４：化合物Ｐによる標的Ａ阻害率の平均

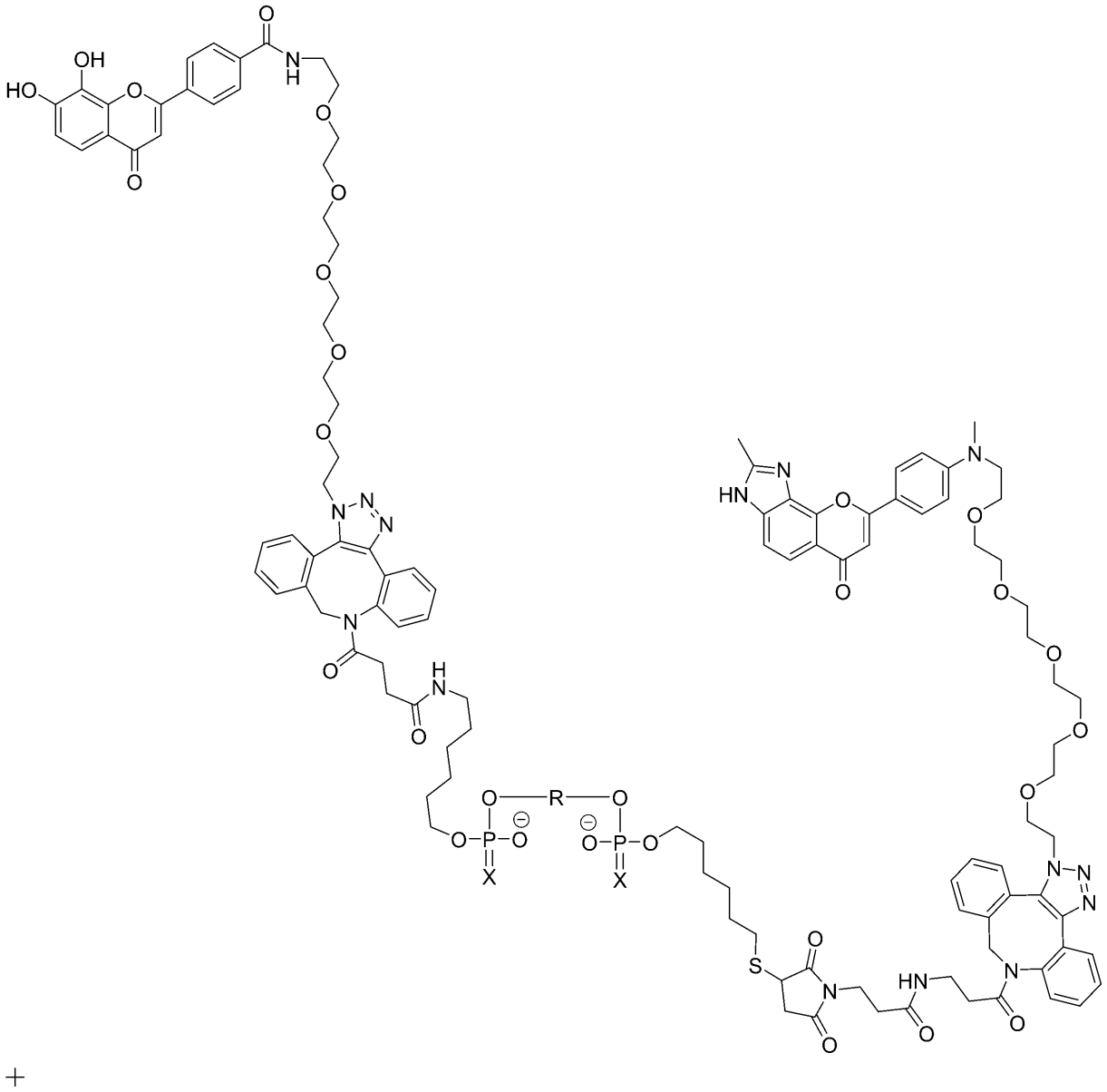
脳領域	15日目
皮質	54%
海馬	69%
小脳	52%
線条体	56%
頸髄	68%

【０７９３】

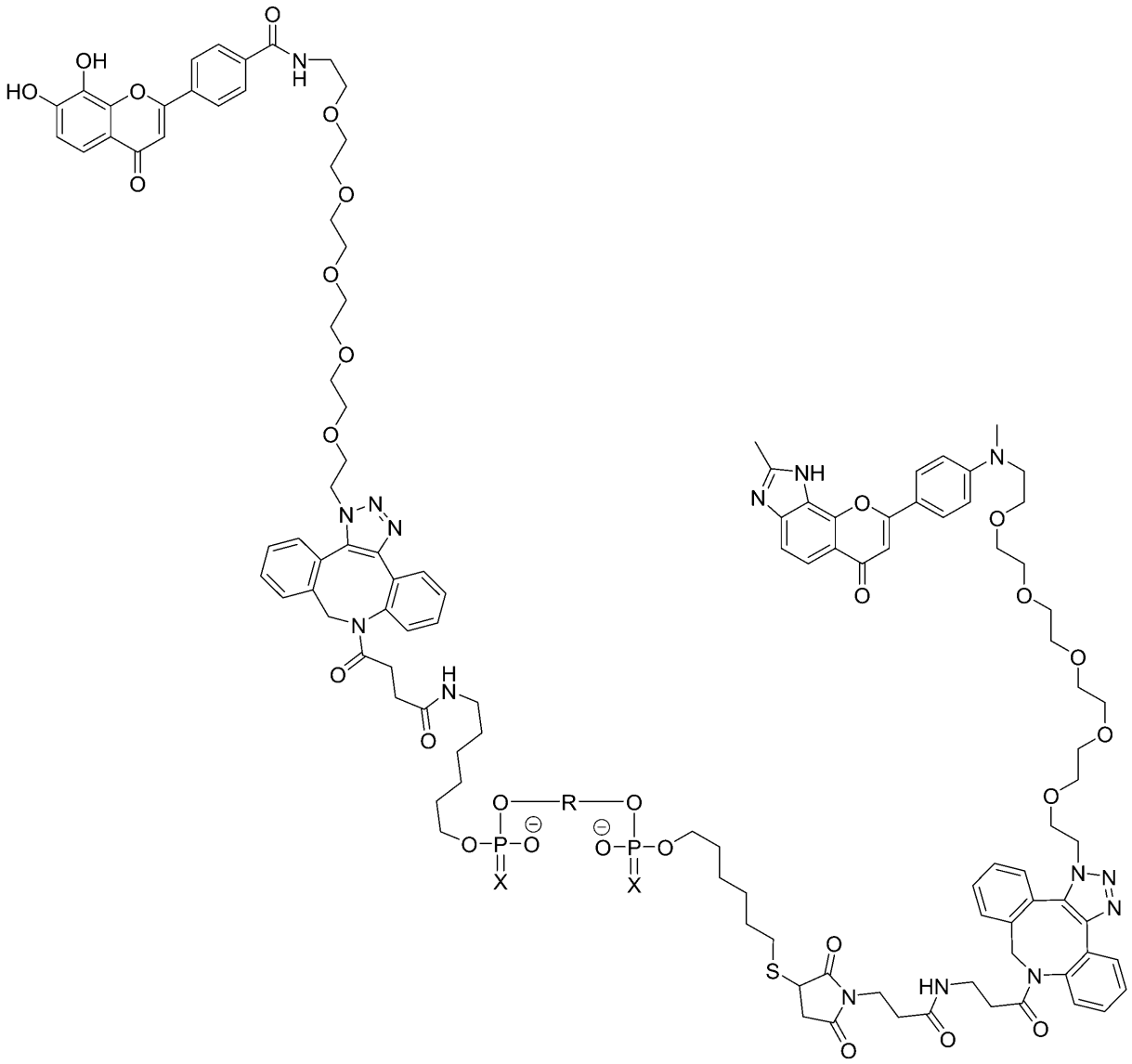
実施例５１：標的Ａを標的とする化合物Ｑの様々な脳領域における効果

化合物Ｑは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、センス鎖の５’末端及び３’末端にそれぞれ結合されたコア構造ＢＡ－１１８を含む以下のＴｒｋＢリガンド及びコア構造ＢＡ－１７０を含む以下のＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３５９－１】



【化３５９－２】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端及び３’末端でそれぞれコア構造ＢＡ－１１８を有するＴｒｋＢリガンド及びコア構造ＢＡ－１７０を有するＴｒｋＢリガンドに結合している））。ＢＡ－１７０は、両異性体の混合物である。

【０７９４】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウス ＰＤ試験で、化合物Ｑを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２５に示す。

【０７９５】

【表２５】

表２５：化合物Ｑによる標的Ａ阻害率の平均

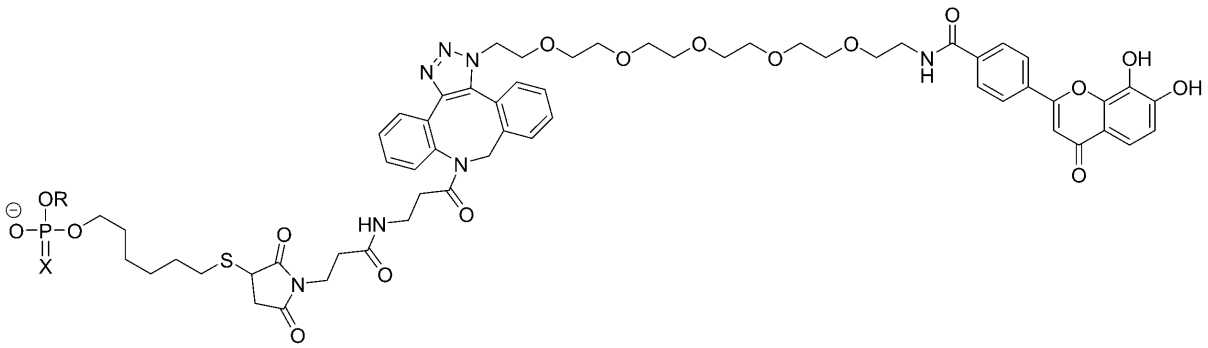
脳領域	15日目
皮質	50%
海馬	66%
小脳	49%
線条体	63%
頸髄	69%

【０７９６】

実施例５２：標的Ａを標的とする化合物Ｒの様々な脳領域における効果

化合物Ｒは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、センス鎖の３’末端に結合されたコア構造ＢＡ－１１８を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３６０】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の３’末端でＴｒｋＢリガンドに結合している））。

【０７９７】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウス ＰＤ試験で、化合物Ｒを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２６に示す。

【表２６】

表２６：化合物Ｒによる標的Ａ阻害率の平均

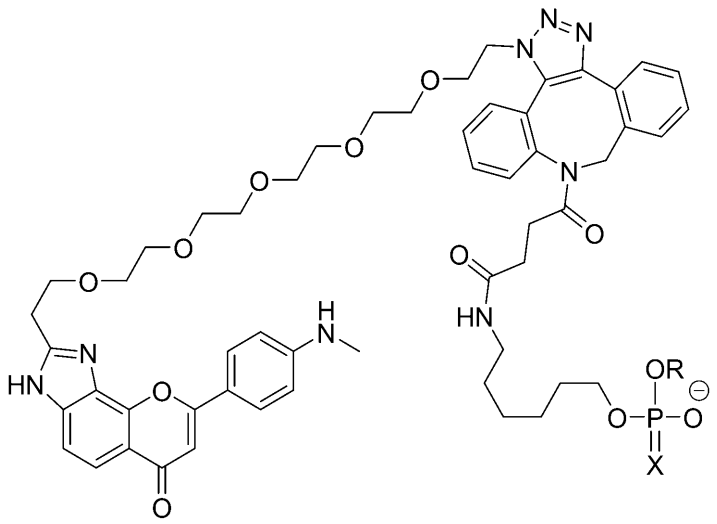
脳領域	15日目
皮質	45%
海馬	51%
小脳	41%
線条体	63%
頸髄	40%

【０７９８】

実施例５３：標的Ａを標的とする化合物Ｓの様々な脳領域における効果

化合物Ｓは、以下の構造を有する（標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡであり、センス鎖の５’末端に結合されたコア構造ＢＡ－１８３を含むＴｒｋＢリガンドを有する）：

【化３６１】



（式中、Ｘは、Ｓであり、Ｒは、標的Ａを標的とするｓｉＲＮＡである（すなわち、Ｒは、センス鎖の５’末端でＴｒｋＢリガンドに結合している））。

【０７９９】

実施例４１に記載のとおりに実施したｉｎ　ｖｉｖｏヒト標的Ａトランスジェニックマウスｐｄ試験で、化合物Ｓを評価した。結果を、ビヒクル対照に対する標的Ａの阻害率として、以下の表２７に示す。

【０８００】

【表２７】

表２７：化合物化合物Ｓによる標的Ａ阻害率の平均

脳領域	15日目
皮質	44%
海馬	56%
小脳	55%
線条体	59%
頸髄	56%

【０８０１】

参照による援用

本出願全体を通して引用される全ての参考文献（参考文献、発行済み特許、特許出願公開、及び同時係属中の特許出願を含む）の内容は、その全体が参照により本明細書に明示的に援用される。

【０８０２】

等価物

当業者であれば、本明細書に記載される具体的な実施形態の多くの等価物について認識し、日常的な実験以上のことを行うことなく、それを確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62436

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 9-17, 22-31, 37, 48-50, 64-67, 72-97, 102-112, 115-125 and 127
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5,18,21,38

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/343 (2023.01)
ADD. A61K 31/403 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/343

ADD. A61K 31/403

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RANJAN et al. "Peptide-mediated targeting of liposomes to TrkB receptor-expressing cells", International Journal of Nanomedicine. 2012. 7 pp 3475-3485, especially: pg 3476, col 2, para 2; pg 3476, Table I, row 1, A366; pg 3477, Figure 1.	1-5,18,21,38
A	US 2006/0069285 A1 (LAL et al.) 30 March 2006 (30.03.2006), especially: para [0029] pentafluorsulfanyl-1,4-dihydronaphthalene.	1-5,18,21,38
A	EP 0 378 456 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS) 18 July 1990 (18.07.1990), especially: para [0023] 1,4-dihydronaphthalene.	1-5,18,21,38
A	MISAWA et al. "Bioconversion of substituted naphthalenes and beta-eudesmol with the cytochrome P450 BM3 variant F87V", Appl Microbiol Biotechnol. 2011. 90: pp 147-157, especially: pg 149, col 1, para 1; pg 152, Fig. 3, 2-methylnaphthalene.	1-5,18,21,38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 2023	JUL 28 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/62436

–Box III - Lack of Unity–

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-8, 18-21, 32-36, 38-47, 51-63, 68-71, 98-101, 113-114 and 126, directed to a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (V): The compound of Formula (V) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein A is a Tropomyosin receptor B (TrkB) ligand; each of L1, L2, L3 and L4 is a linker; R1 is an oligonucleotide; z1 is 1; and z1' is 0; and wherein the compound is the first species of claim 18, wherein R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is hydrogen; R6 is hydrogen; Y is CH2; and Z is unsubstituted aryl; and wherein the compound is the species in claim 21. It is believed that claims 1-5, 18, 21 and 38 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (V), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein A is a Tropomyosin receptor B (TrkB) ligand; L1 is a bond, and each of L2, L3 and L4 is a linker; R1 is an oligonucleotide; z1 is 1; and z1' is 0; and wherein the compound is the first species of claim 18, wherein R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R4 is hydrogen; R5 is hydrogen; R6 is hydrogen; Y is CH2; and Z is unsubstituted aryl; and wherein the compound is the species in claim 21 (i.e. claims 1-5, 18, 21 and 38).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (V), which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula (V).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the article entitled "Peptide-mediated targeting of liposomes to TrkB receptor-expressing cells" by Ranjan et al. (hereinafter 'Ranjan').

Ranjan teaches a compound, or a stereoisomer, tautomer, prodrug, or salt thereof, comprising the structure of Formula (V): wherein A is a Tropomyosin receptor B (TrkB) ligand (pg 3476, col 2, para 2, Peptides were designed based on published TrkB-binding sequences (Table 1)); L1 is a linker, and L2, L3 and L4 are absent; R1 is a small molecule; z1 is 1; z1' is 0 (pg 3476, Table I, row 1, A366; see also pg 3477, Figure 1 (A) Amino acid sequences of peptides used and conjugated with FITC. (B) FITC is conjugated at the C-termini of the peptides via a hydrazine bridge; see also instant specification para [0269] In certain embodiments, a TrkB ligand is conjugated (e.g., linked, connected, attached, associated with) to and agent moiety. In certain embodiments, the agent moiety is a... diagnostic, or imaging agent; see also instant specification para [0005] The small molecule compounds (e.g., an organic compound having a molecular weight of ca. 1000 daltons or less) are... typically useful as a diagnostic marker when localized to the target).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 continued: Claims 9-17, 22-31, 37, 48-50, 64-67, 72-97, 102-112, 115-125 and 127 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713		
Ｃ１２Ｎ	*15/11 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/11	Ｚ	
Ａ６１Ｋ	*31/352 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/352		
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55		
Ａ６１Ｋ	*31/4188(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4188		
Ａ６１Ｋ	*31/404 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/404		

(32)優先日　令和4年4月26日(2022.4.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/352,809
(32)優先日　令和4年6月16日(2022.6.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策
(72)発明者　チルタ， チャンドラモウリ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　ファン， ヒューイ－ジン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　リー， ジェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　ジュー， ルイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　アジミオアラ， ミハイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　チェン， ボー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１， サンディエゴ， オバーリン ドライブ ５８７１， スイート ２００， エーダーエックス ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C076　AA95 BB11 CC01 CC41 EE59
4C084　AA13 MA66 NA05 NA13 ZA021 ZA022 ZA161 ZA162
4C086　AA01 AA02 BA08 BC13 BC31 CB22 EA16 GA02 GA07 GA11
MA01 MA04 NA05 NA13 ZA02 ZA16 ZC20