

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成30年6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2017-521045(P2017-521045A)

【公表日】平成29年8月3日 (2017.8.3)

【年通号数】公開・登録公報2017-029

【出願番号】特願2016-565471(P2016-565471)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月1日 (2018.5.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

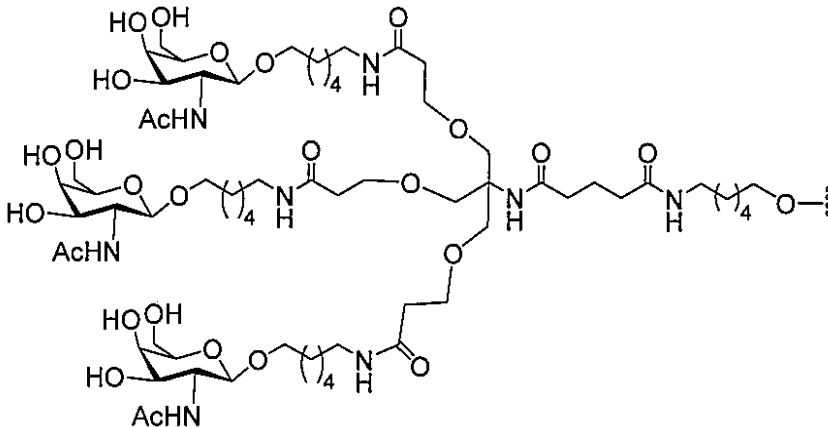
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、該修飾オリゴヌクレオチドは、A N G P T L 3を標的とする12～30個の連結されたヌクレオシドからなり、該共役基は、

【化1】



を含む、上記化合物。

【請求項2】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1～2の長さが等しい部分に相補的な少なくとも8個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1の核酸塩基1140～1159の長さが等しい部分に相補的な少なくとも8個の連続する核酸塩基の部分を含む核酸塩基配列を含み、該修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が配列番号1に対して少なくとも80%相補的である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号15～27、30～73、75～85、87～232、238、240～243、245～247、249～262、264～397、399～469、471～541、543～600、604～760、762～819、821～966、968～971、973～975、977～990、992～1110、1112～1186、1188～1216、1218～1226、1228～1279、1281～1293、1295～1304、1306～1943、1945～1951、1953～1977、1979～1981、1983～2044、2046～2097、2099～2181、2183～2232、2234～2238、2240～2258、2260～2265、2267～2971、2973～2976、2978～4162、4164～4329、4331～4389、4391～4394、及び4396～4877のいずれか1つから選択される核酸塩基配列の少なくとも8個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号77、20、35、90、93又は94の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも8個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖または二本鎖である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

修飾オリゴヌクレオチドが修飾ヌクレオシド間結合を少なくとも1つ含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項7に

記載の化合物。

【請求項 9】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、請求項 7 又は 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む、請求項 7 又は 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも 1 つの修飾糖を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

少なくとも 1 つの修飾糖が二環式糖である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

少なくとも 1 つの修飾糖が、2' - O - メトキシエチル、拘束エチル、3' - フルオロ - HNA、または 4' (CH₂)_n - O - 2' 架橋を含み、ここで、n は 1 または 2 である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

修飾オリゴヌクレオチドが、
連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；
連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメント；
連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメント；
を含み、ここで、該ギャップセグメントは該 5' ウィングセグメントと該 3' ウィングセグメントとの間に位置し、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

修飾オリゴヌクレオチドが、15 ~ 30 個、18 ~ 24 個、19 ~ 22 個、13 ~ 25 個、14 ~ 25 個、15 ~ 25 個、16 個または 20 個の連結されたヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

修飾オリゴヌクレオチドが、20 個の連結されたヌクレオシドからなり、配列番号 77 のいずれかの長さが等しい部分に相補的な少なくとも 8 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有し、該修飾オリゴヌクレオチドが、

連結した 10 個のデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント；

連結した 5 個のヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメント；

連結した 5 個のヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメント；

を含み、ここで、該ギャップセグメントは該 5' ウィングセグメントと該 3' ウィングセグメントとの間に位置し、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは 2' - O - メトキシエチル糖を含み、少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合はホスホロチオエート結合であり、各シトシン残基は 5 - メチルシトシンである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

連結した 5 個のヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメント:

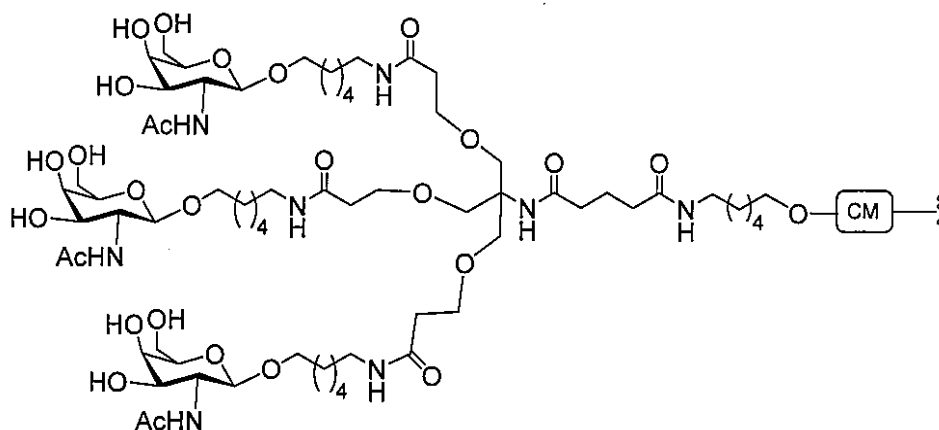
【請求項 2 1】

【請求項 22】

【請求項 23】

【請求項 24】

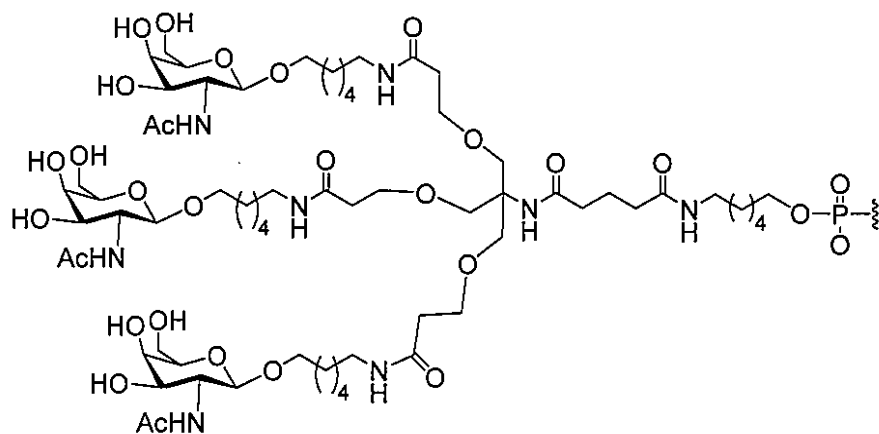
【化 2】



【請求項 25】

共役基が、

【化 3】

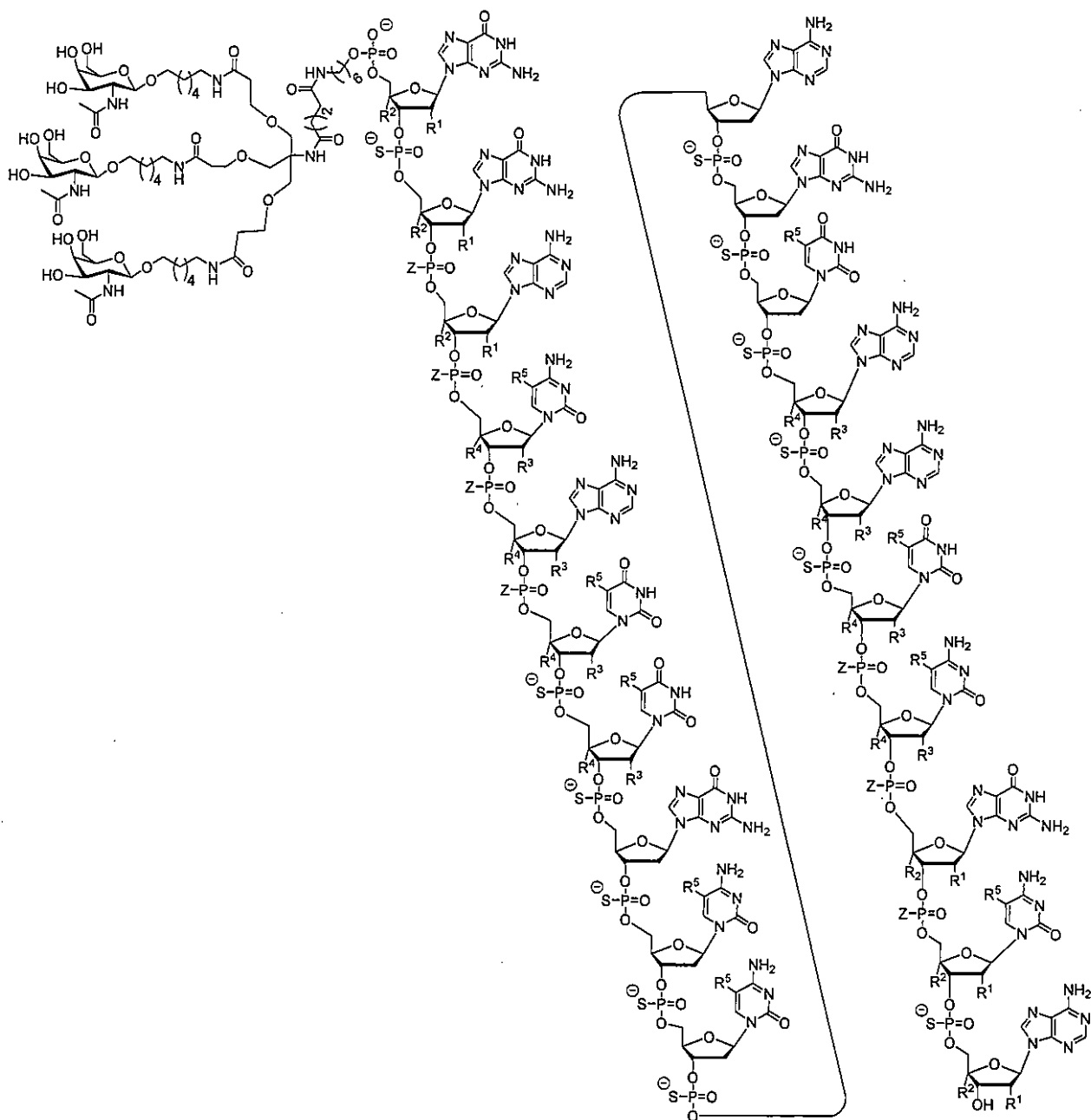


を含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

以下の式：

【化 4】



[式中、

R^1 は $-OCH_2CH_2OCH_3$ (MOE) であるとともに R^2 は H であるか、または、 R^1 及び R^2 は互いに結合して架橋を形成し、ここで、 R^1 は $-O-$ であるとともに R^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、又は $-CH_2CH_2-$ であり、かつ、 R^1 及び R^2 は、形成される架橋が $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、及び $-O-CH_2CH_2-$ から選択されるよう直接結合され、

また、同一環上の R^3 と R^4 との各対は、環ごとに独立して、 R^3 は H 及び $-OCH_2CH_2OCH_3$ から選択されるとともに R^4 は H であるか、または R^3 と R^4 が互いに結合して架橋を形成し、ここで、 R^3 は $-O-$ であるとともに R^4 は $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、又は $-CH_2CH_2-$ であり、かつ、 R^3 及び R^4 は、形成される架橋が $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、及び $-O-CH_2CH_2-$ から選択されるよう直接結合され、

また、 R^5 は H 及び $-CH_3$ から選択され、

また、Z は、 S^- 及び O^- から選択される]

の化合物。

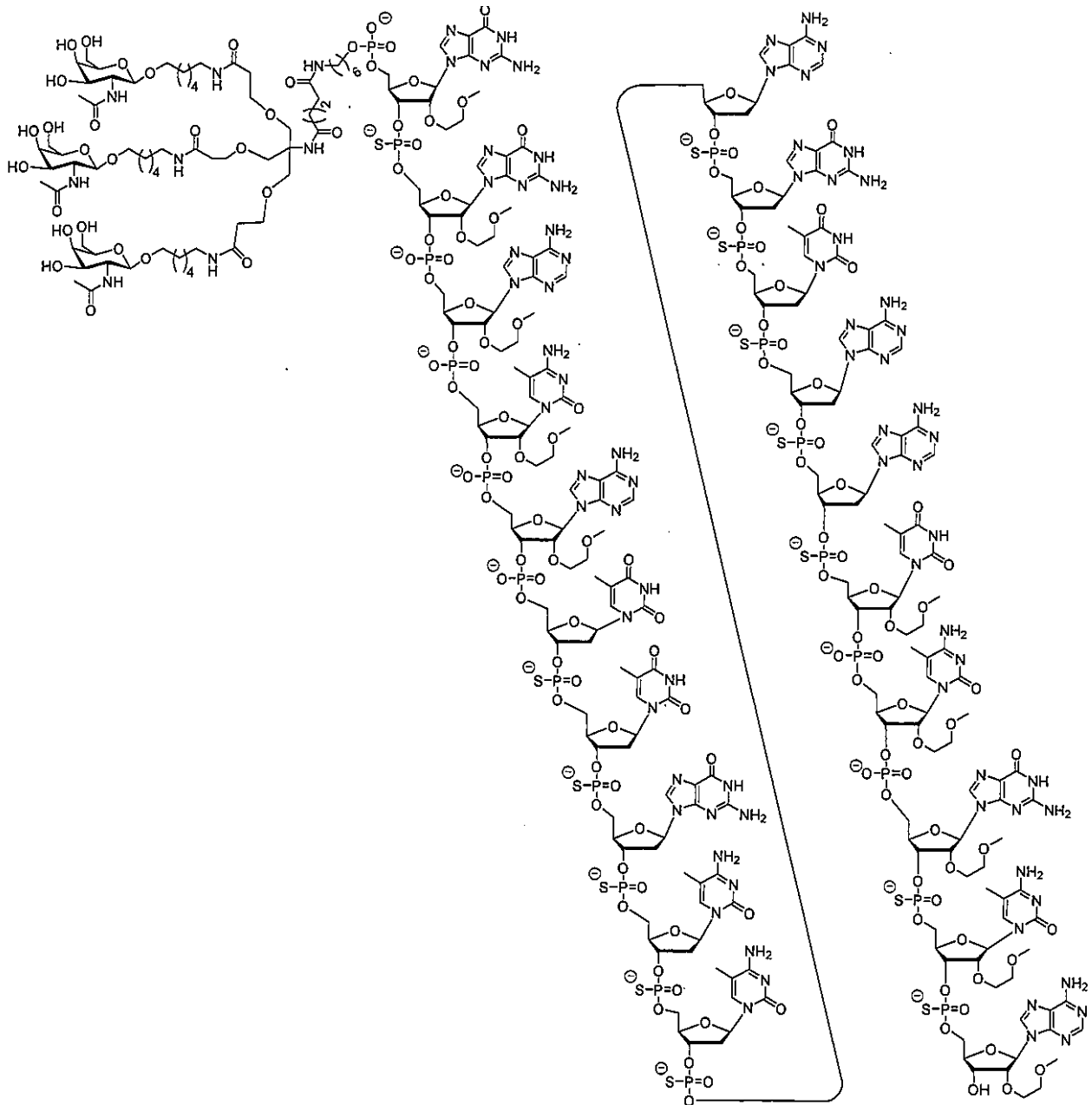
【請求項 27】

化合物が、共役修飾オリゴヌクレオチド I S I S 7 0 3 8 0 2 を含む、又は共役修飾オリゴヌクレオチド I S I S 7 0 3 8 0 2 からなる、請求項 1 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

以下の式：

【化 5】



の化合物。

【請求項 29】

請求項 1 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬理学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 30】

薬理学的に許容される希釈剤がリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) であり、場合により化合物の修飾オリゴヌクレオチドがナトリウム塩である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

療法において使用されるための、請求項 29 又は 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

ヒトに投与される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

ANGPTL 3 高値に関連した疾患の進行を治療する、予防する、または減速させるための、請求項 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

心血管性及び / 又は代謝性疾患の進行を予防する、治療する、改善する、または減速させるための、請求項 2 9 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

化合物または組成物と第 2 剤とが併用投与される、請求項 2 9 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

化合物または組成物と第 2 剤とが同時に投与される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

非経口投与される、請求項 2 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

皮下投与される、請求項 2 9 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1 9 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1 9 5 2】

【表 2 3 1】

表 2 3 9

Sprague Dawley ラットの体重及び臓器重量 (g)

	体重	腎臓	肝臓	脾臓
PBS	471	3.6	13	0.67
ISIS 703802 50 mg/kg/週	445	3.6	14	1.37
ISIS 703802 20 mg/kg/週	435	3.3	14	0.97
ISIS 703802 10 mg/kg/週	464	3.5	14	0.91
ISIS 703802 5mg/kg/週	468	3.0	15	0.75

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[態様 1] 修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、1 2 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオチドからなり、かつ、少なくとも 8 個の核酸塩基が連続する、配列番号 1 の核酸塩基 1 1 4 0 ~ 1 1 5 9 の長さが等しい部分に相補的な部分を含む核酸塩基配列を含み、ここで、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号 1 に対して少なくとも 8 0 % 相補的である、前記化合物。

[態様 2] 修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 0 個、少なくとも 1 2 個、少なくとも 1 4 個、少なくとも 1 6 個、少なくとも 1 8 個、少なくとも 1 9 個、または少なくとも 2 0 個の核酸塩基が連続する、配列番号 1 の等しい長さの部分に相補的な部分を含む核酸塩基配列を含んでいる、態様 1 に記載の化合物。

〔態様３〕修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、１２～３０個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または２０個の核酸塩基が連続する、配列番号１の核酸塩基１１４０～１１５９の等しい長さの部分に相補的な部分を含む核酸塩基配列を含み、ここで、前記修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列は、配列番号１に対して少なくとも８０％相補的である、前記化合物。

〔態様４〕修飾オリゴヌクレオチドの核酸塩基配列が配列番号１に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または１００％相補的である、態様１～３のいずれかに記載の化合物。

〔態様５〕修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、１２～３０個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ、配列番号７７、２０、３５、９０、９３または９４の核酸塩基配列のいずれかの連続する核酸塩基を少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、少なくとも１６個、少なくとも１７個、少なくとも１８個、少なくとも１９個、または２０個含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

〔態様６〕修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、１２～３０個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ、配列番号１１０または１１４の核酸塩基配列のいずれかの連続する核酸塩基を少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、少なくとも１１個、少なくとも１２個、少なくとも１３個、少なくとも１４個、少なくとも１５個、または１６個含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

〔態様７〕修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖または二本鎖である、態様１～６のいずれかに記載の化合物。

〔態様８〕修飾オリゴヌクレオチドが修飾ヌクレオシド間結合を少なくとも１つ含む、態様１～７のいずれかに記載の化合物。

〔態様９〕修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、態様８に記載の化合物。

〔態様１０〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも１つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１１〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも２つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１２〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも３つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１３〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも４つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１４〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも５つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１５〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも６つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１６〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも７つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様９に記載の化合物。

〔態様１７〕修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合及びホスホロチオエートヌクレオシド間結合から選択される、態様１０～１６のいずれかに記載の化合物。

〔態様１８〕修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む、態様８に記載の化合物。

〔態様１９〕修飾オリゴヌクレオチドが少なくとも１つの修飾糖を含む、態様１～１８の

いずれかに記載の化合物。

[態様 20] 修飾糖の少なくとも 1 つが二環式糖である、態様 19 に記載の化合物。

[態様 21] 少なくとも 1 つの修飾糖が、2' - O - メトキシエチル、拘束エチル、3' - フルオロ - HNA、または 4' (CH₂)_n - O - 2' 架橋を含み、ここで、n は 1 または 2 である、態様 19 に記載の化合物。

[態様 22] 少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、態様 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物。

[態様 23] 修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、態様 22 に記載の化合物。

[態様 24] 修飾オリゴヌクレオチドが 12 ~ 30 個の連結されたヌクレオシドからなる態様 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物であって、

連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

連結されたヌクレオシドからなる 5' ウィングセグメント、

連結されたヌクレオシドからなる 3' ウィングセグメント、

を含み、ここで、前記ギャップセグメントは前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置し、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、前記化合物。

[態様 25] 修飾オリゴヌクレオチドが、15 ~ 30 個、18 ~ 24 個、19 ~ 22 個、13 ~ 25 個、14 ~ 25 個、15 ~ 25 個、16 個または 20 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 24 のいずれかに記載の化合物。

[態様 27] 修飾オリゴヌクレオチド及び共役基を含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドは、連結された 20 個のヌクレオシドからなり、かつ、配列番号 77 のいずれかの長さの等しい部分に相補的な、連続する核酸塩基を少なくとも 8 個含む核酸塩基配列を有しており、ここで、前記修飾オリゴヌクレオチドは、

連結した 10 個のデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

ヌクレオシド 5 個の連結からなる 5' ウィングセグメント、

ヌクレオシド 5 個の連結からなる 3' ウィングセグメント

を含み、前記ギャップセグメントは前記 5' ウィングセグメントと前記 3' ウィングセグメントとの間に位置し、各ウィングセグメントの各ヌクレオシドは 2' - O - メトキシエチル糖を含み、各ヌクレオシド間の連結はホスホロチオエート結合であり、かつ、各シトシン残基は 5 - メチルシトシンである、前記化合物。

[態様 28] ISIS563580 と共役基、ISIS544199 と共役基、ISIS560400 と共役基、ISIS567233 と共役基、ISIS567320 と共役基、ISIS567321 と共役基、ISIS559277 と共役基、ISIS561011 と共役基からなる化合物。

[態様 29] 共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、態様 1 ~ 28 のいずれかに記載の化合物。

[態様 30] 共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で前記修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、態様 1 ~ 28 のいずれかに記載の化合物。

[態様 31] 共役基が厳密に 1 個のリガンドを含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 32] 共役基が厳密に 2 個のリガンドを含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 33] 共役基が 3 個以上のリガンドを含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 34] 共役基が厳密に 3 個のリガンドを含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

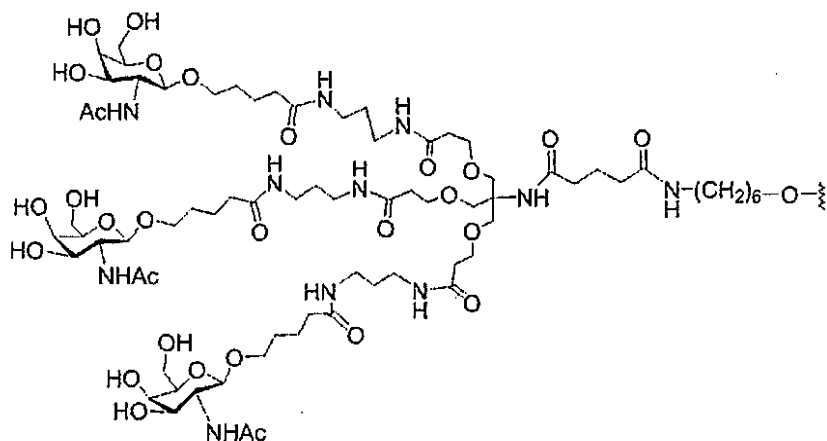
[態様 35] 各リガンドが、多糖、修飾多糖、マンノース、ガラクトース、マンノース誘導体、ガラクトース誘導体、D - マンノピラノース、L - マンノピラノース、D - アラビノース、L - ガラクトース、D - キシロフラノース、L - キシロフラノース、D - グルコース、L - グルコース、D - ガラクトース、L - ガラクトース、 - D - マンノフラノース

ス、
 - D - マンノフラノース、
 - D - マンノピラノース、
 - D - マンノピラノース、
 - D - グルコピラノース、
 - D - グルコピラノース、
 - D - グルコフラノース、
 - D - グルコフラノース、
 - D - フルクトフラノース、
 - D - フルクトピラノース、
 - D - ガラクトピラノース、
 - D - ガラクトピラノース、
 - D - ガラクトフラノース、
 - D - ガラクトフラノース、
 グルコサミン、
 シアル酸、
 - D - ガラクトサミン、
 N - アセチルガラクトサミン、
 2 - アミノ - 3 - O - [(R) - 1 - カルボキシエチル] - 2 - デオキシ -
 - D - グルコピラノース、
 2 - デオキシ - 2 - メチルアミノ - L -
 グルコピラノース、
 4 , 6 - ジデオキシ - 4 - ホルムアミド - 2 , 3 - ジ - O - メチル -
 D - マンノピラノース、
 2 - デオキシ - 2 - スルホアミノ - D - グルコピラノース、
 N -
 グリコロイル -
 - ノイラミン酸、
 5 - チオ -
 - D - グルコピラノース、
 メチル 2 , 3 ,
 4 - トリ - O - アセチル - 1 - チオ - 6 - O - トリチル -
 - D - グルコピラノシド、
 4 - チオ -
 - D - ガラクトピラノース、
 エチル 3 , 4 , 6 , 7 - テトラ - O - アセチル -
 2 - デオキシ - 1 , 5 - ジチオ -
 - D - グルコ - ヘプトピラノシド、
 2 , 5 - アンヒドロ -
 D - アロノニトリル、
 リボース、
 D - リボース、
 D - 4 - チオリボース、
 L - リボース、
 L - 4 - チオリボースの中から選択される、
 態様 3 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 3 6] 各リガンドが N - アセチルガラクトサミンである、態様 3 5 に記載の化合物

[態様 3 7] 共役基が、

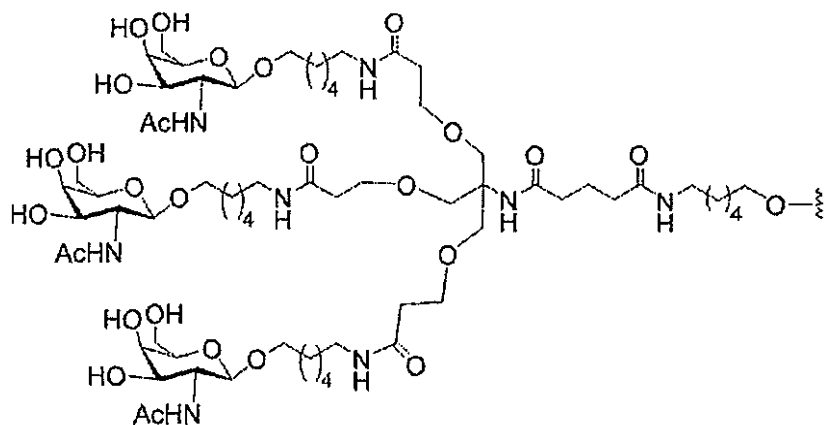
【化 3 4 7】



を含む、態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 3 8] 共役基が、

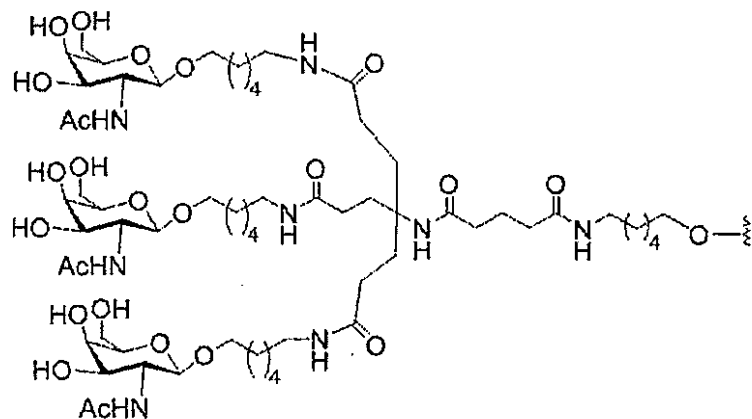
【化 3 4 8】



を含む、態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 3 9] 共役基が、

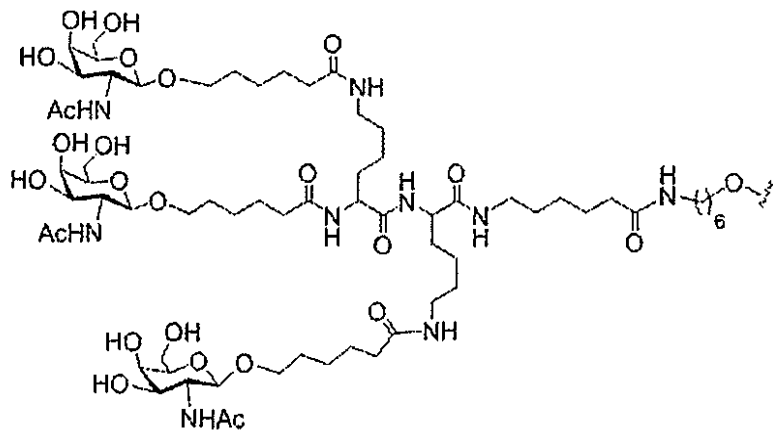
【化 3 4 9】



を含む、態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 4 0] 共役基が、

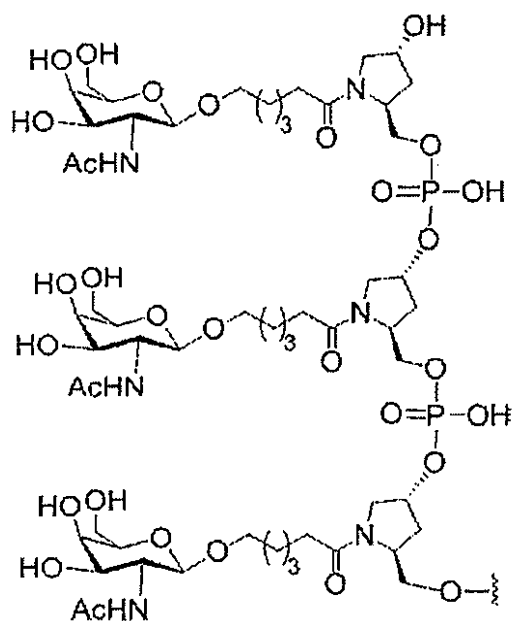
【化 3 5 0】



を含む、態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 4 1] 共役基が、

【化 3 5 1】



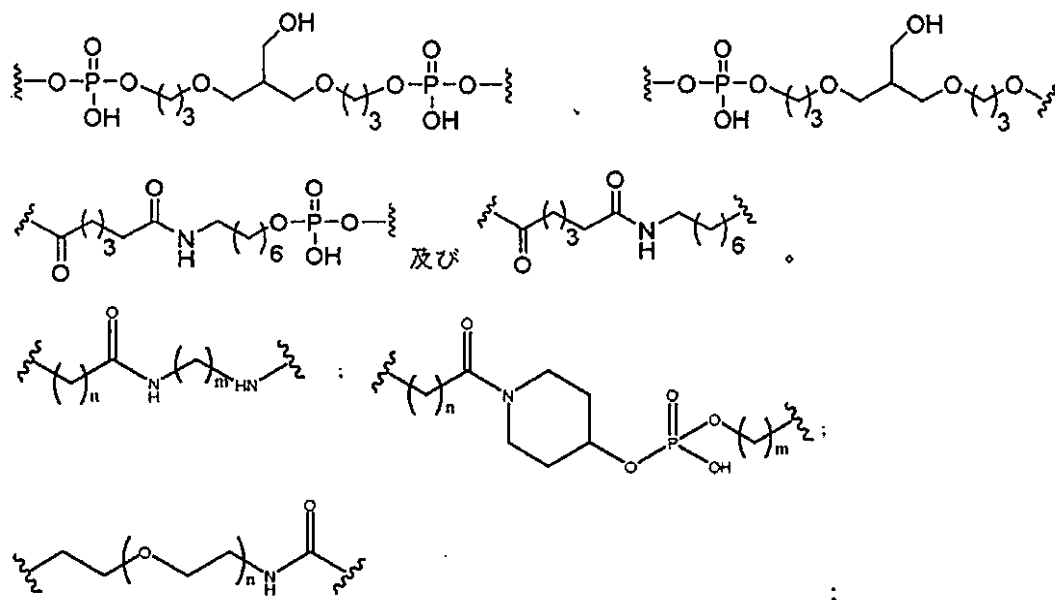
を含む、態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[態様 4 2] 共役基が、リン連結基または中性連結基を少なくとも 1 つ含む、態様 3 0 ~

36のいずれかに記載の化合物。

[態様 43] 共役基が、

【化 352】

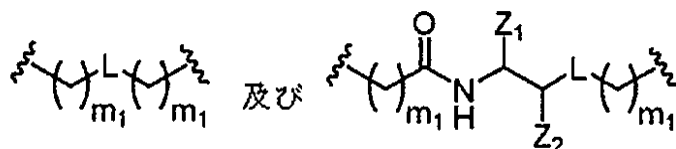


[式中、 n は 1 ~ 12 であり、かつ、 m は 1 ~ 12 である]

の中から選択される構造を含む、態様 1 ~ 42 のいずれかに記載の化合物。

[態様 44] 共役基が、

【化 353】



[式中、 L は、リン連結基または中性連結基のいずれかであり、

Z_1 は、 $C(=O)O-R_2$ であり、

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

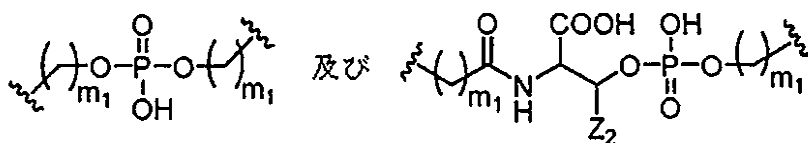
R_2 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、かつ

各 m_1 は、互いに独立して 0 ~ 20 であり、ここで、各テザーの少なくとも 1 つの m_1 は 0 より大きい]

の中から選択される構造を有するテザーを有している、態様 1 ~ 42 のいずれかに記載の化合物。

[態様 45] 共役基が、

【化 354】



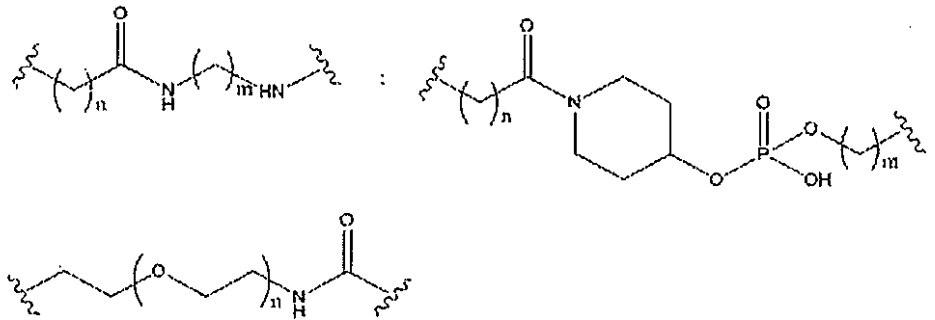
[式中、 Z_2 は、 H または CH_3 であり、かつ

各 m_1 は、互いに独立して 0 ~ 20 であり、ここで、各テザーの少なくとも 1 つの m_1 は 0 より大きい]

の中から選択される構造を有するテザーを有している、態様 44 に記載の化合物。

[態様 46] 共役基が、

【化 3 5 5】



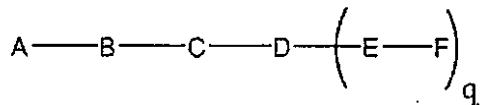
[式中、 n は 1 ~ 12 であり、かつ
 m は 1 ~ 12 である]

の中から選択される構造を有するテザーを有している、態様 30 ~ 36 のいずれかに記載の化合物。

[態様 47] 共役基が、修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で結合している、態様 1 ~ 46 のいずれかに記載の化合物。

[態様 48] 化合物が、式

【化 3 5 6】

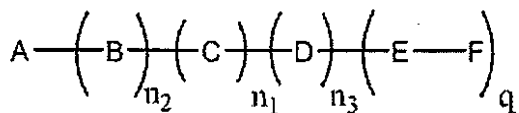


[式中、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、
 B は、切断可能部分であり
 C は、共役リンカーであり
 D は、分岐基であり
 各 E は、テザーであり、
 各 F は、リガンドであり、かつ
 q は、1 ~ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 47 のいずれかに記載の化合物。

[態様 49] 化合物が、式

【化 3 5 7】

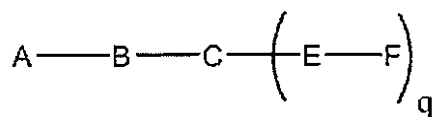


[式中、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、
 B は、切断可能部分であり
 C は、共役リンカーであり
 D は、分岐基であり
 各 E は、テザーであり、
 各 F は、リガンドであり、
 各 n は、互いに独立して 0 または 1 であり、かつ
 q は、1 ~ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 47 のいずれかに記載の化合物。

[態様 50] 化合物が、式

【化 3 5 8】



[式中、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は、切断可能部分であり、

C は、共役リンカーであり、

各 E は、テザーであり、

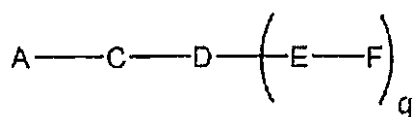
各 F は、リガンドであり、かつ

q は、1 ～ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 5 1] 化合物が、式

【化 3 5 9】



[式中、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、

C は、共役リンカーであり、

D は、分岐基であり、

各 E は、テザーであり、

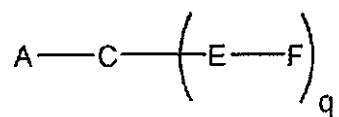
各 F は、リガンドであり、かつ

q は、1 ～ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 5 2] 化合物が、式

【化 3 6 0】



[式中、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、

C は、共役リンカーであり、

各 E は、テザーであり、

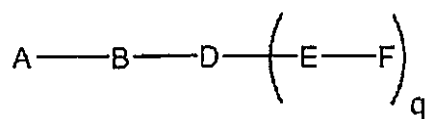
各 F は、リガンドであり、かつ

q は、1 ～ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 5 3] 化合物が、式

【化 3 6 1】



[式中、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は、切断可能部分であり、

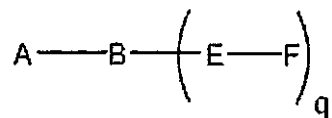
D は、分岐基であり、

各 E は、テザーであり、
 各 F は、リガンドであり、かつ
 q は、1 ～ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 5 4] 化合物が、式

【化 3 6 2】



[式中、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は、切断可能部分であり、

各 E は、テザーであり、

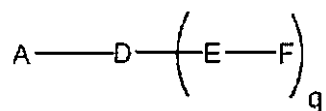
各 F は、リガンドであり、かつ

q は、1 ～ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 5 5] 化合物が、式

【化 3 6 3】



[式中、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、

D は、分岐基であり、

各 E は、テザーであり、

各 F は、リガンドであり、かつ

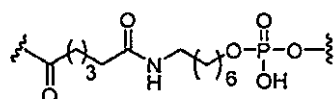
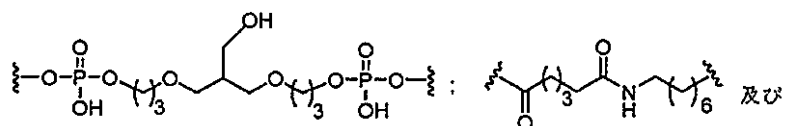
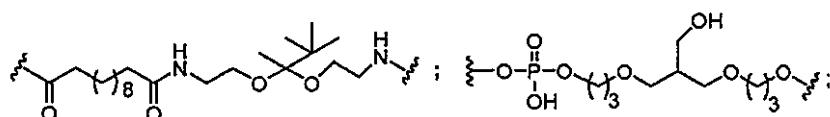
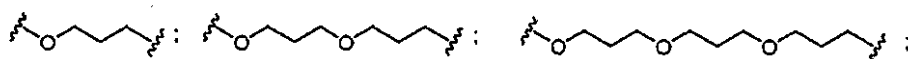
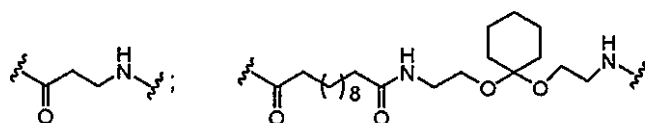
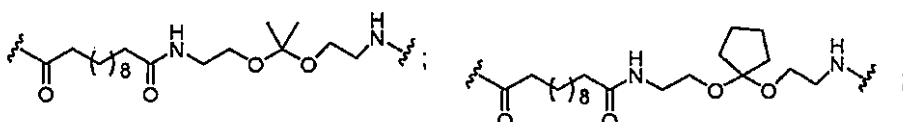
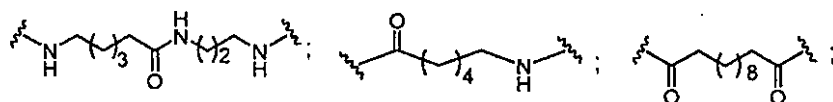
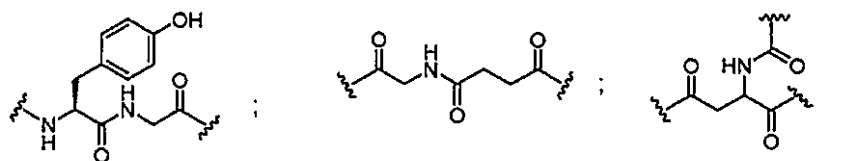
q は、1 ～ 5 の整数である]

によって表される構造を有する、態様 1 ～ 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 5 6] 共役リンカーが、

[illegible]

[式中、各 L は、互いに独立してリン連結基または中性連結基であり、かつ、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 である]
 の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 55 のいずれかに記載の化合物。
 [態様 57] 共役リンカーが、

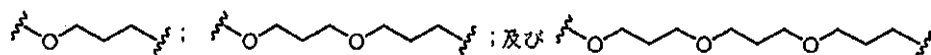
C(=O)CNC(=O)CCCCC(=O)NC(=O)C, *C(=O)CNC(=O)CCCCNC(=O)C*, *C(=O)CNC(=O)CCCCC(=O)C*

[態様 5 8] 共役リンカーが以下の構造を有する、態様 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の化合物。

C(=O)CC()CC(=O)N1CC[C@H](CO*)C1

[態 様 5 9] 共 役 リンカー が、

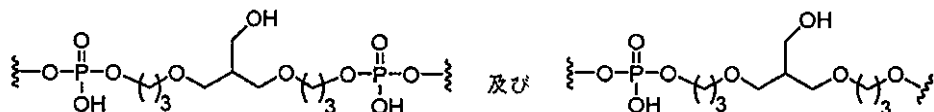
【化 3 6 7】



の中から選択される構造を有する、態様 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 0] 共役リンカーが、

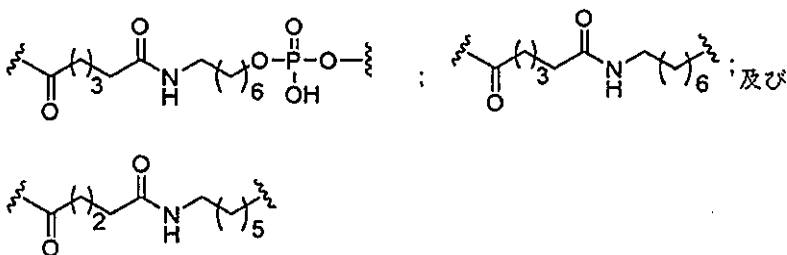
【化 3 6 8】



の中から選択される構造を有する、態様 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 1] 共役リンカーが、

【化 3 6 9】



の中から選択される構造を有する、態様 4 8 ~ 5 5 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 2] 共役リンカーがピロリジンを含む、態様 4 8 ~ 6 1 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 3] 共役リンカーがピロリジンを含まない、態様 4 8 ~ 6 1 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 4] 共役リンカーが P E G を含む、態様 4 8 ~ 6 3 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 5] 共役リンカーがアミドを含む、態様 4 8 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 6] 共役リンカーが少なくとも 2 つのアミドを含む、態様 4 8 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 7] 共役リンカーがアミドを含まない、態様 4 8 ~ 6 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 8] 共役リンカーがポリアミドを含む、態様 4 8 ~ 6 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 6 9] 共役リンカーがアミンを含む、態様 4 8 ~ 6 8 のいずれかに記載の化合物。

[態様 7 0] 共役リンカーが 1 つ以上のジスルフィド結合を含む、態様 4 8 ~ 6 9 のいずれかに記載の化合物。

[態様 7 1] 共役リンカーがタンパク質結合部分を含む、態様 4 8 ~ 7 0 のいずれかに記載の化合物。

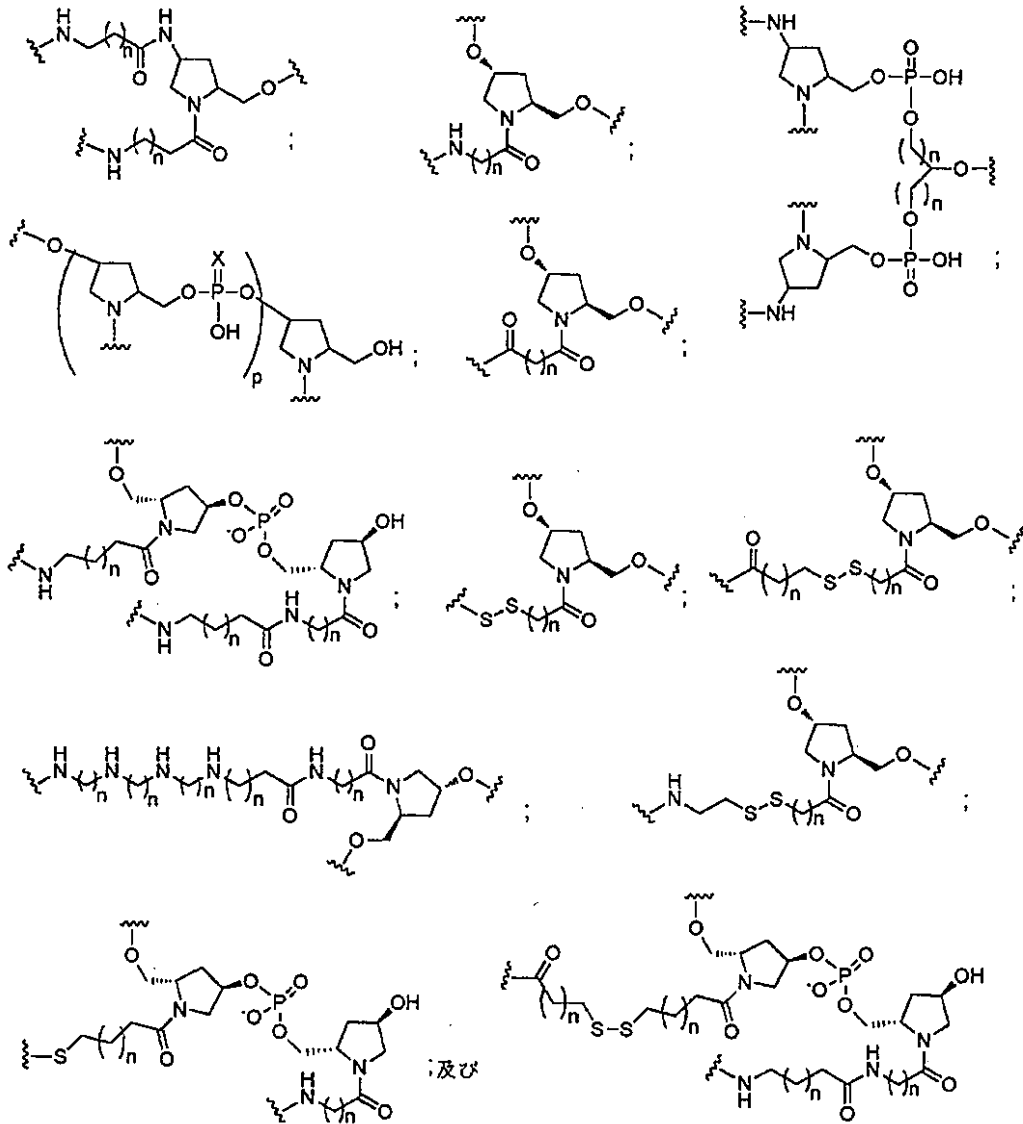
[態様 7 2] タンパク質結合部分が脂質を含む、態様 7 1 に記載の化合物。

[態様 7 3] タンパク質結合部分が、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、O 3 - (オレオイル) リトコール酸、O 3 - (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 (h e c i g e n i n)、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

性脂質の中から選択される、態様 7 1 に記載の化合物。

[態様 7 4] タンパク質結合部分が、飽和または不飽和の C 1 6 ~ C 2 2 長鎖脂肪酸、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の中から選択される、態様 7 1 に記載の化合物。

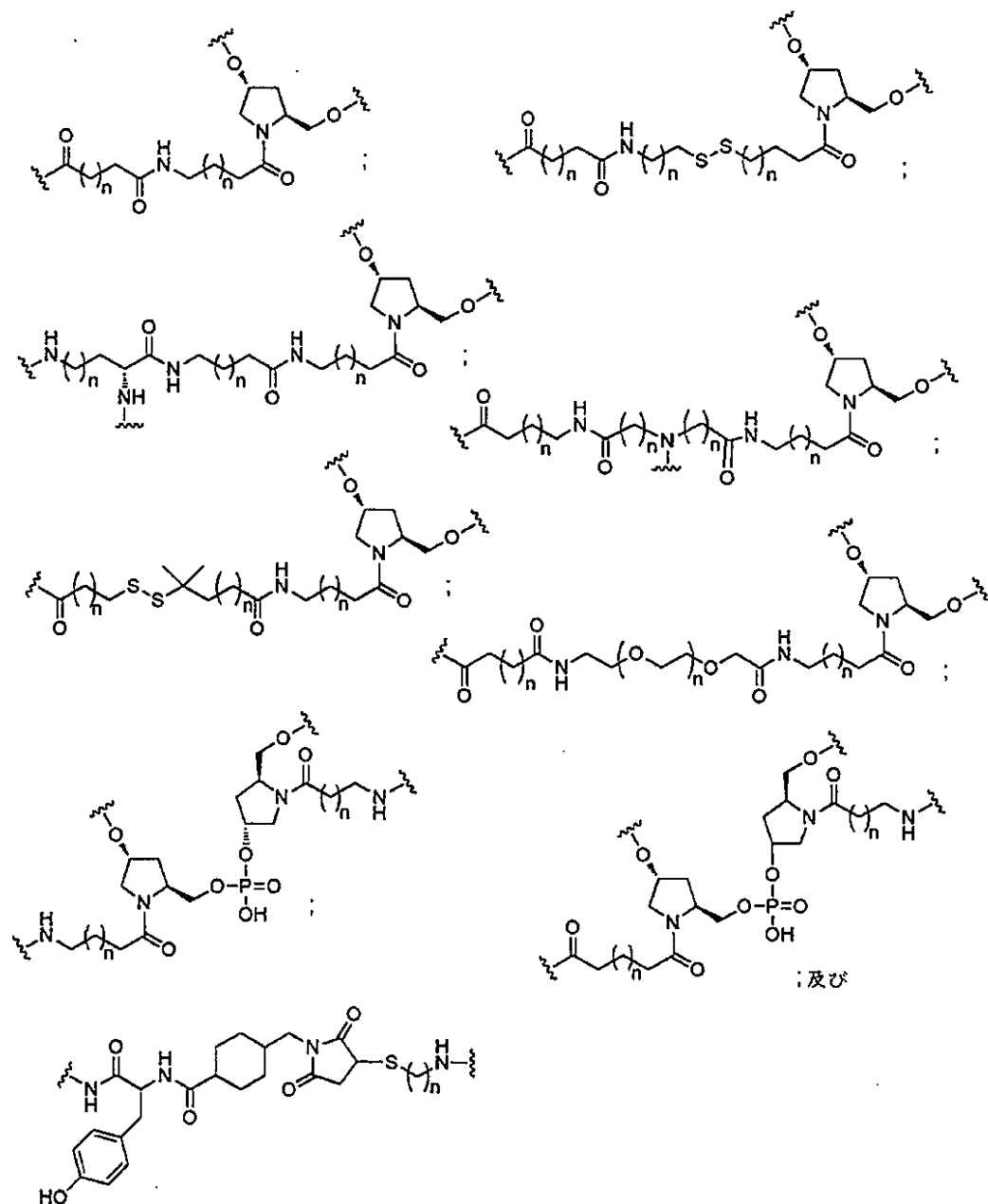
[態様 7 5] 共役リンカーが、
【化 3 7 0】



[式中、各 n は互いに独立して 1 ~ 2 0 であり、かつ、p は 1 ~ 6 である]
の中から選択される構造を有する、態様 4 8 ~ 7 4 のいずれかに記載の化合物。

[態様 7 6] 共役リンカーが、

【化 3 7 1】

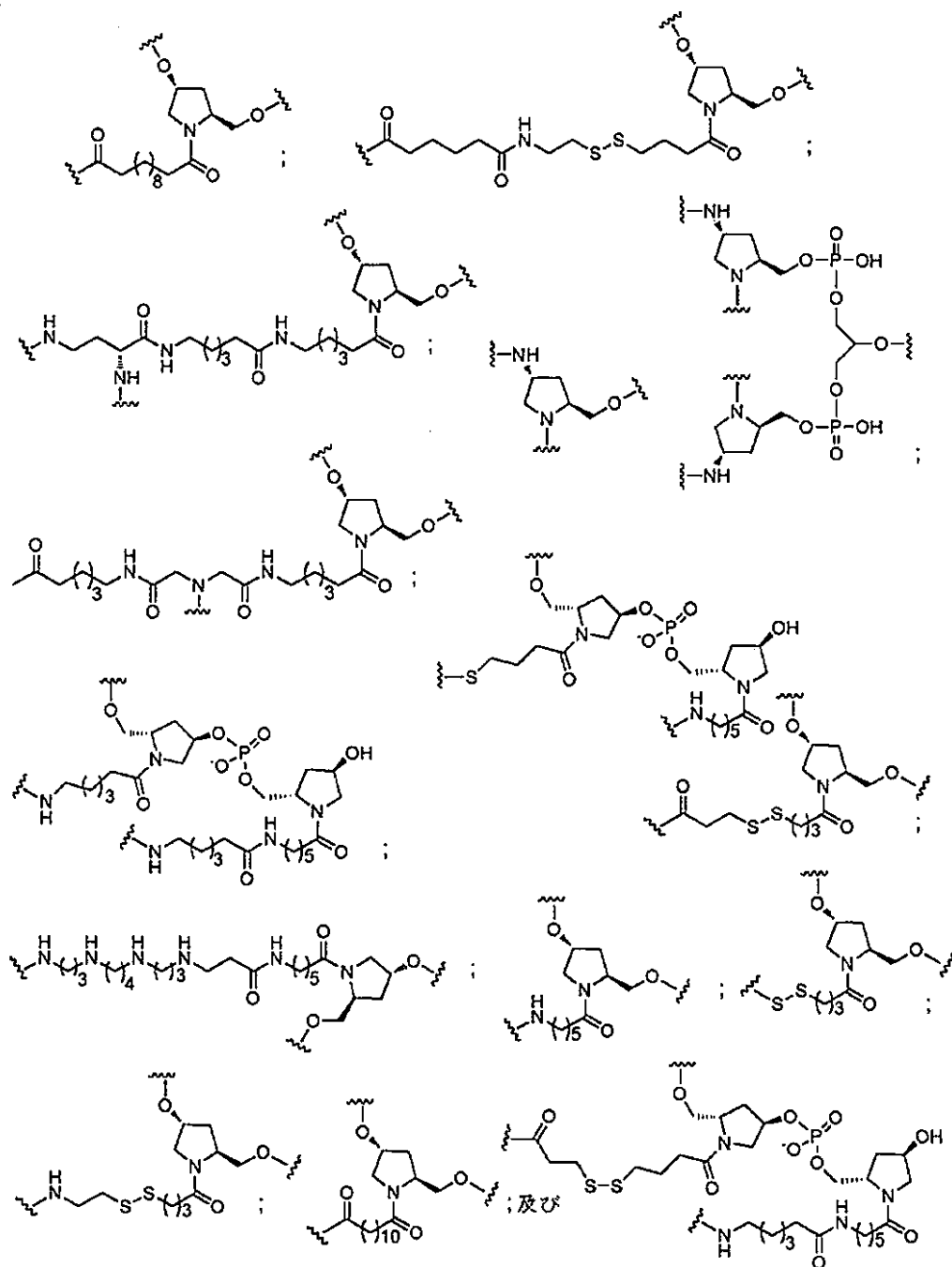


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 である]

の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 75 のいずれかに記載の化合物。

[態様 77] 共役リンカーが、

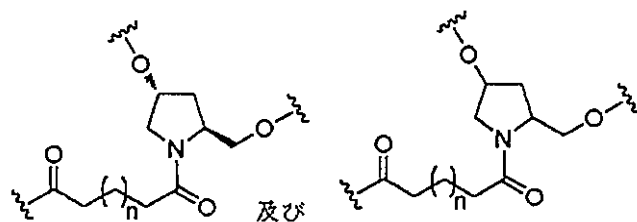
【化 3 7 2】



の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 75 のいずれかに記載の化合物。

[態様 78] 共役リンカーが、

【化 3 7 3】

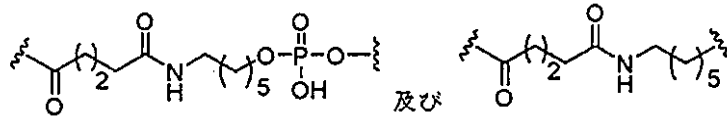


[式中、 n は 1 ~ 20 である]

の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 75 のいずれかに記載の化合物。

[態様 79] 共役リンカーが、

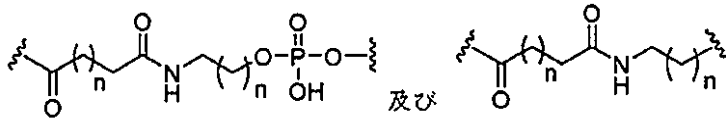
【化 3 7 4】



の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 75 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 80〕共役リンカーが、

【化 3 7 5】

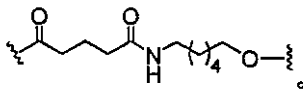


〔式中、各 n は、互いに独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である〕

の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 75 のいずれかに記載の化合物。

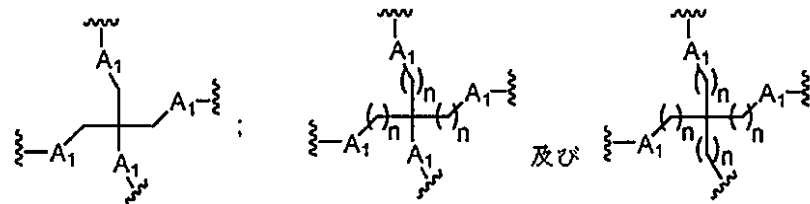
〔態様 81〕共役リンカーが以下の構造を有する、態様 48 ~ 75 のいずれかに記載の化合物

【化 3 7 6】



〔態様 82〕分岐基が、以下の構造

【化 3 7 7】

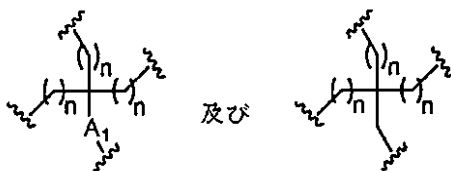


〔式中、各 A_1 は、互いに独立して、O、S、C=OまたはNHであり、かつ各 n は、互いに独立して1 ~ 20である〕

の1つを有する、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

〔態様 83〕分岐基が、以下の構造

【化 3 7 8】

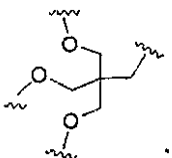


〔式中、各 A_1 は、互いに独立して、O、S、C=OまたはNHであり、かつ各 n は、互いに独立して1 ~ 20である〕

の1つを有する、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

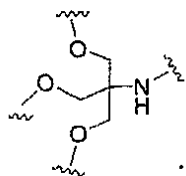
〔態様 84〕分岐基が以下の構造

【化 3 7 9】



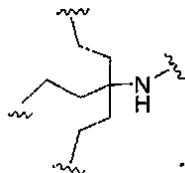
[態 様 8 5] 分岐基が以下の構造

【化 3 8 0】



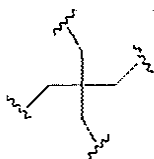
[態様 8 6] 分岐基が以下の構造

【化 3 8 1】



「態様 8 7」分岐基が以下の構造

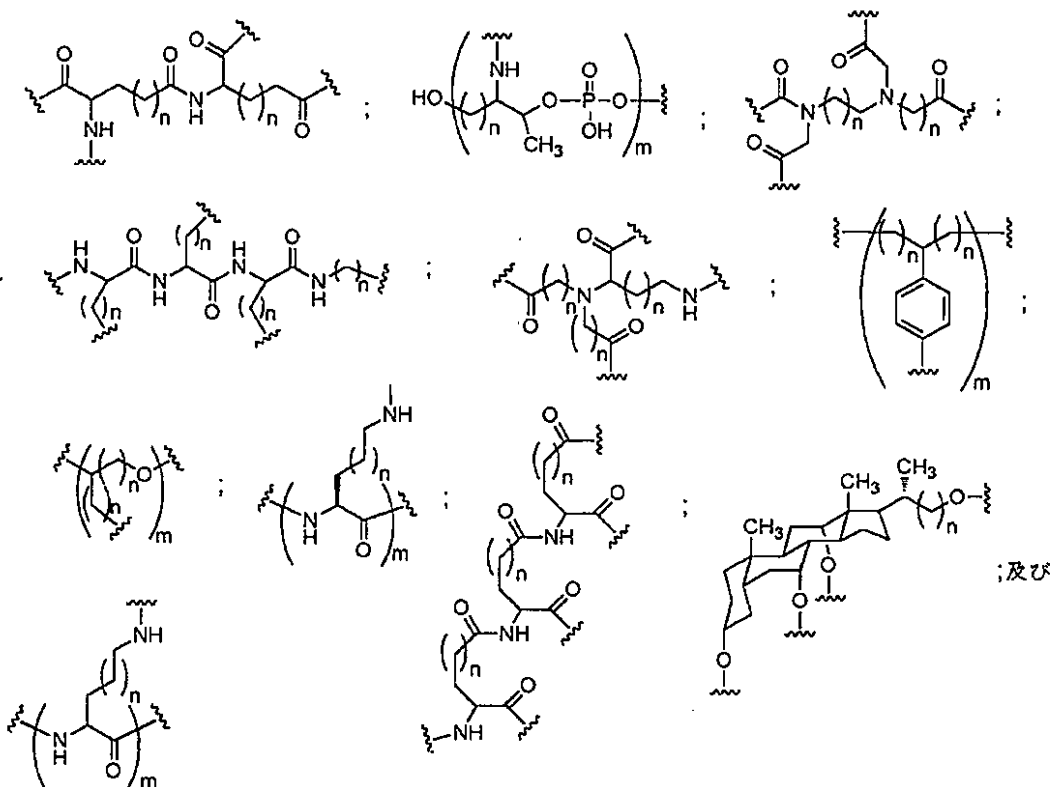
【化 3 8 2】



[態様 88] 分岐基がエーテルを含む、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

「熊様 8 9」分岐基が以下の構造

【化 3 8 3】

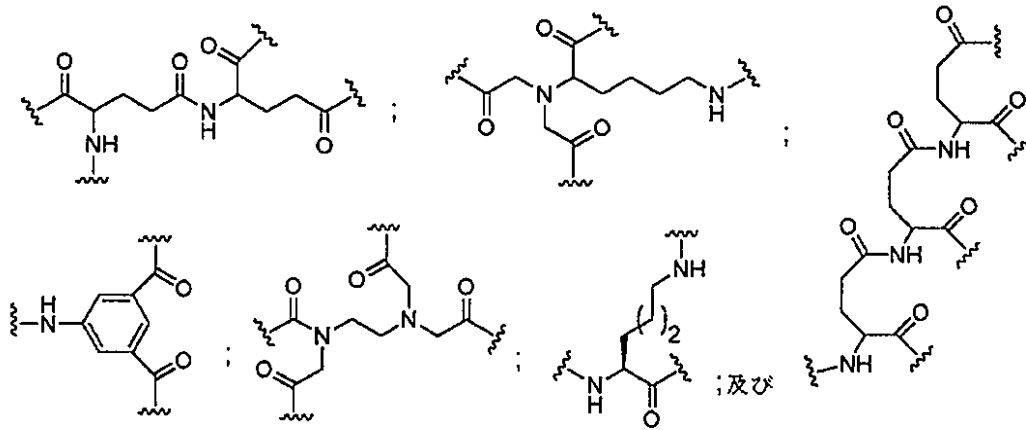


[各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、かつ m は、2 ~ 6 である]

を有する、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

[態様 90] 分岐基が以下の構造

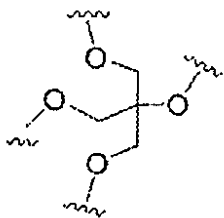
【化 384】



を有する、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

[態様 91] 分岐基が以下の構造

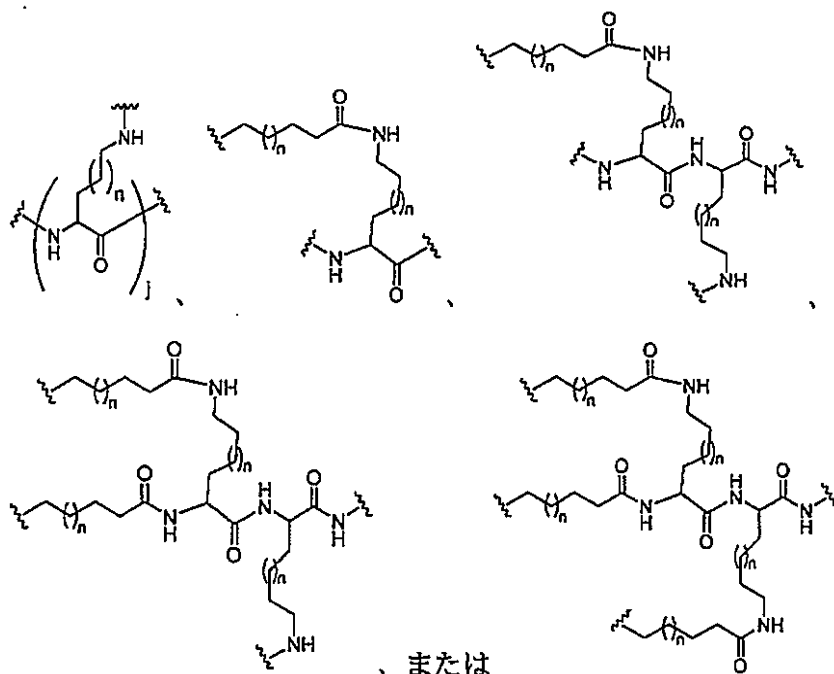
【化 385】



を有する、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

[態様 92] 分岐基が、

【化 386】



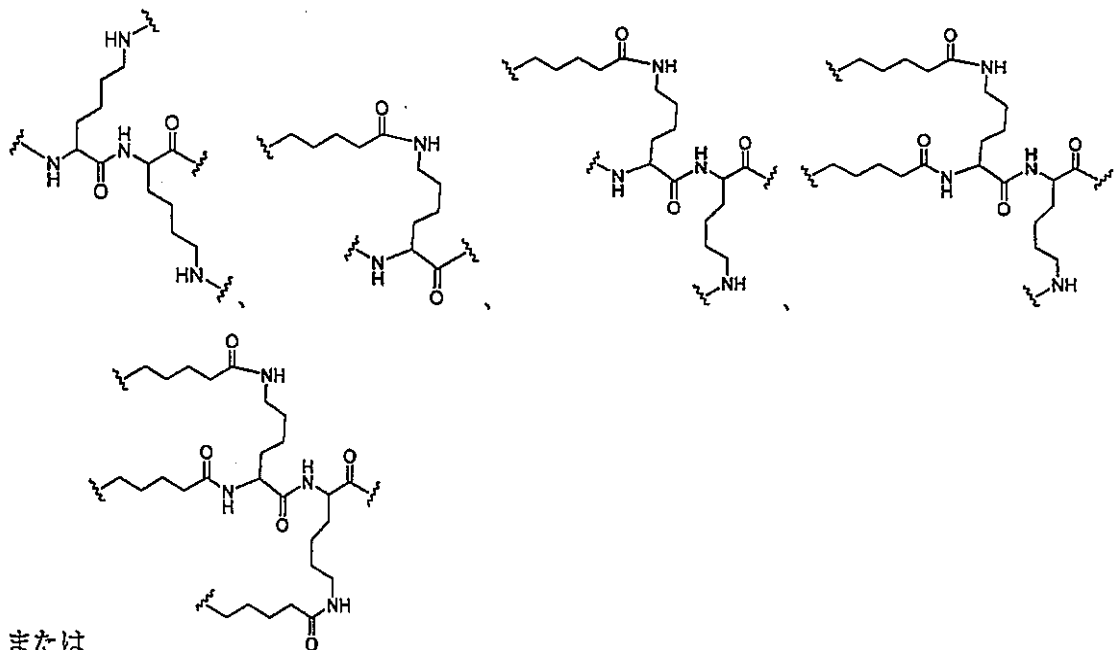
[式中、各 j は 1 ~ 3 の整数であり、

各 n は 1 ~ 20 の整数である]

を含む、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

[態様 93] 分岐基が、

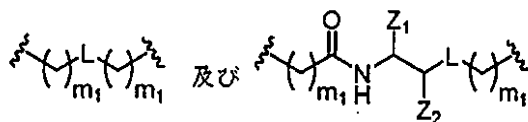
【化 387】



を含む、態様 48 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

[態様 94] 各テザーが、

【化 388】



[式中、 L は、リン連結基及び中性連結基から選択され、

Z_1 は、 $C(=O)O-R_2$ であり、

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

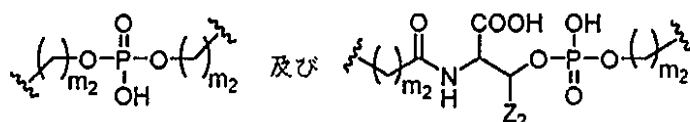
R_2 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、かつ

各 m_1 は、互いに独立して 0 ~ 20 であり、ここで、各テザーの少なくとも 1 つの m_1 は 0 より大きい]

の中から選択される、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 95] 各テザーが、

【化 389】



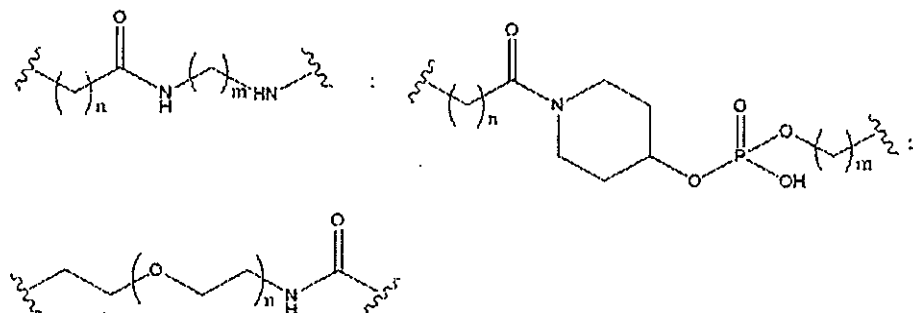
[式中、 Z_2 は、 H または CH_3 であり、かつ

各 m_2 は、互いに独立して 0 ~ 20 であり、ここで、各テザーの少なくとも 1 つの m_2 は 0 より大きい]

の中から選択される、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 96] 各テザーが、

【化 3 9 0】



[式中、 n は 1 ~ 12 であり、かつ
 m は 1 ~ 12 である]

の中から選択される、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 97] 少なくとも 1 つのテザーがエチレングリコールを含む、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 98] 少なくとも 1 つのテザーがアミドを含む、態様 48 ~ 93 または 95 のいずれかに記載の化合物。

[態様 99] 少なくとも 1 つのテザーがポリアミドを含む、態様 48 ~ 93 または 95 のいずれかに記載の化合物。

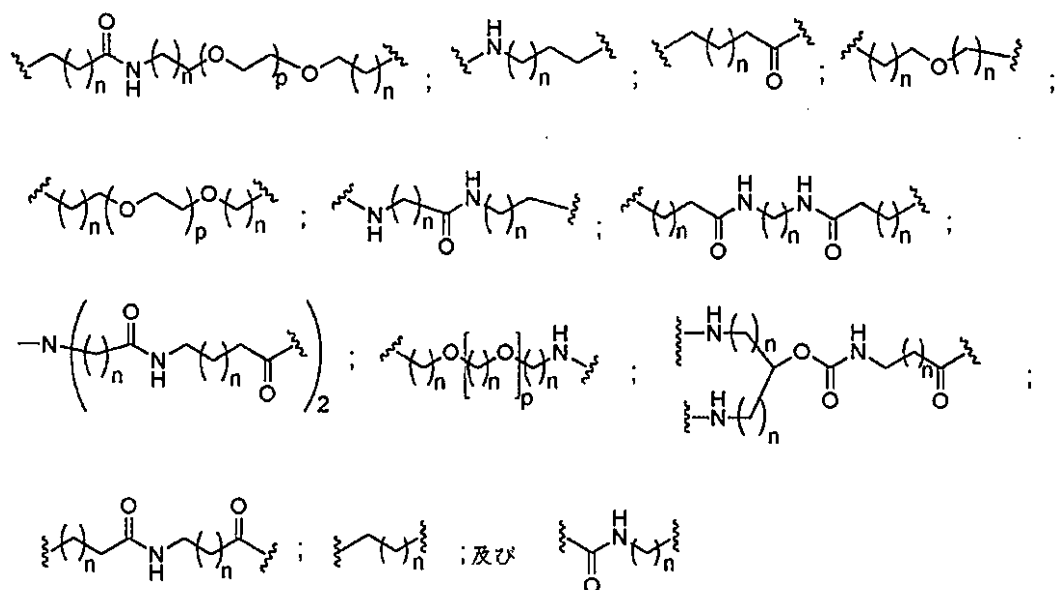
[態様 100] 少なくとも 1 つのテザーがアミンを含む、態様 48 ~ 93 または 95 のいずれかに記載の化合物。

[態様 101] 少なくとも 2 つのテザーが互いに異なる、態様 48 ~ 93 または 95 のいずれかに記載の化合物。

[態様 102] すべてのテザーが互いに同一である、態様 48 ~ 93 または 95 のいずれかに記載の化合物。

[態様 103] 各テザーが、

【化 3 9 1】

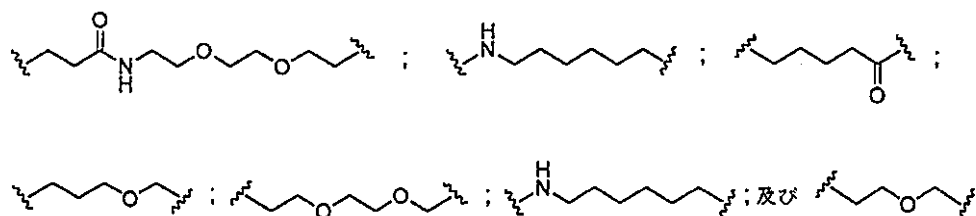


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、
 各 p は、1 ~ 約 6 である]

の中から選択される、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 104] 各テザーが、

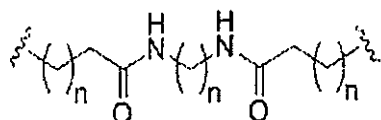
【化 3 9 2】



の中から選択される、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 105] 各テザーが以下の構造

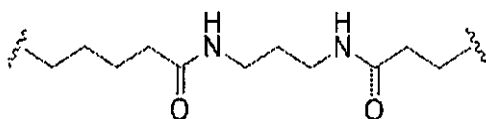
【化 3 9 3】



[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 である]
を有する、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 106] 各テザーが以下の構造

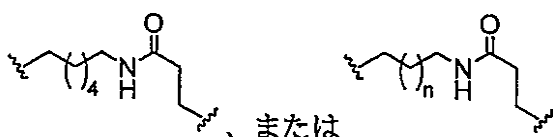
【化 3 9 4】



を有する、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 107] テザーが、

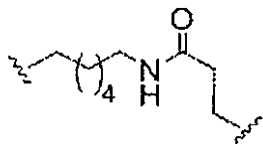
【化 3 9 5】



[式中、各 n は、互いに独立して、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である]
の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 108] テザーが、

【化 3 9 6】



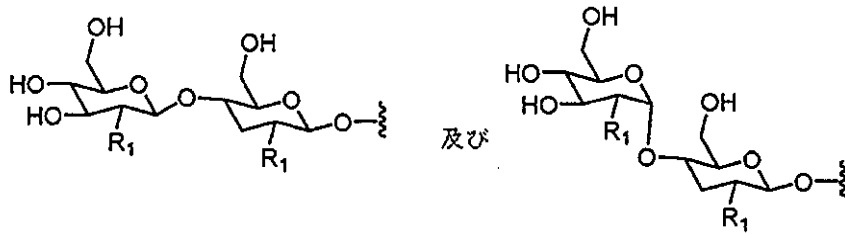
の中から選択される構造を有する、態様 48 ~ 93 のいずれかに記載の化合物。

[態様 109] リガンドがガラクトースである、態様 105 ~ 108 のいずれかに記載の化合物。

[態様 110] リガンドがマンノース - 6 - リン酸塩である、態様 105 ~ 108 のいずれかに記載の化合物。

[態様 111] 各リガンドが、

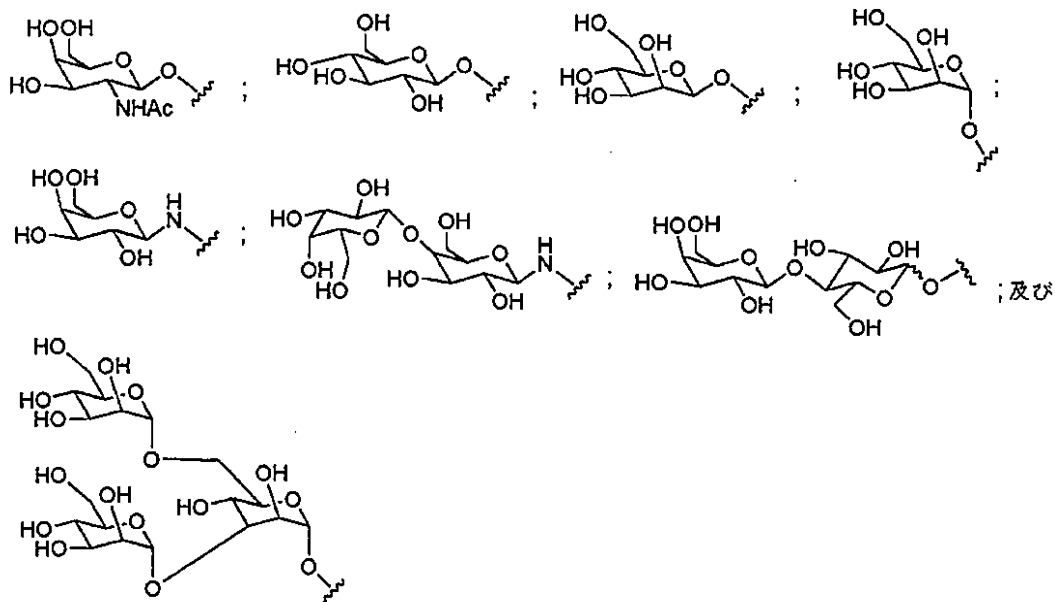
【化 3 9 7】



[式中、各 R_1 は、OH 及び $NHCOOH$ から選択される]
 の中から選択される、態様 105 ~ 108 のいずれかに記載の化合物。

[態様 112] 各リガンドが、

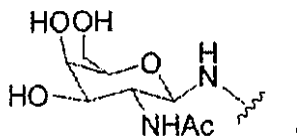
【化 3 9 8】



の中から選択される、態様 105 ~ 108 のいずれかに記載の化合物。

[態様 113] 各リガンドが、以下の構造

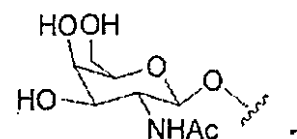
【化 3 9 9】



を有する、態様 105 ~ 108 のいずれかに記載の化合物。

[態様 114] 各リガンドが、以下の構造

【化 4 0 0】

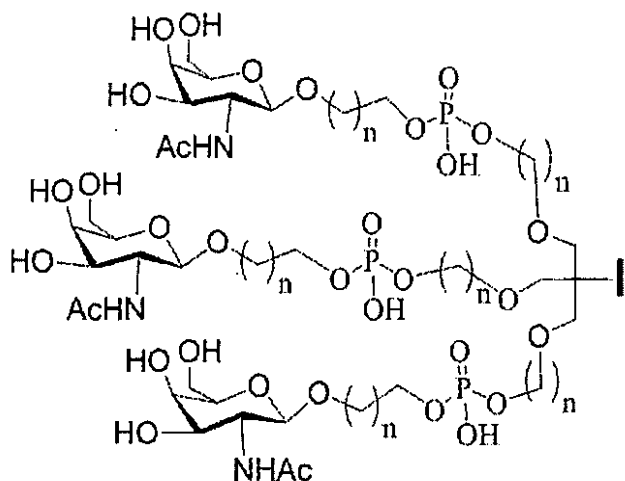


を有する、態様 105 ~ 108 のいずれかに記載の共役アンチセンス化合物。

[態様 115] 共役基が、細胞を標的とする部分を含む、態様 1 ~ 30 または 56 ~ 81 のいずれかに記載の化合物。

[態様 116] 共役基が、以下の構造

【化 4 0 1】

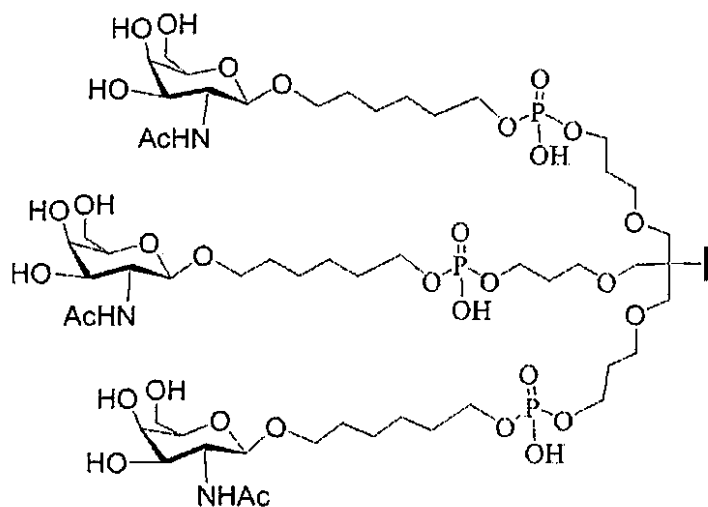


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 である]

を有する、細胞を標的とする部分を含む、態様 116 に記載の化合物。

[態様 117] 細胞を標的とする部分が以下の構造

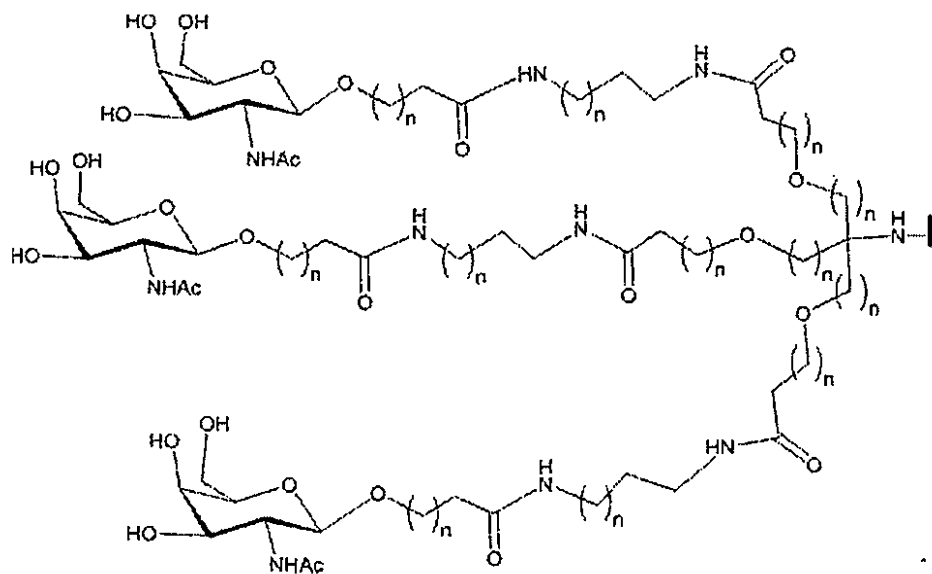
【化 4 0 2】



を有する、態様 116 のいずれかに記載の化合物。

[態様 118] 細胞を標的とする部分が以下の構造

【化 4 0 3】

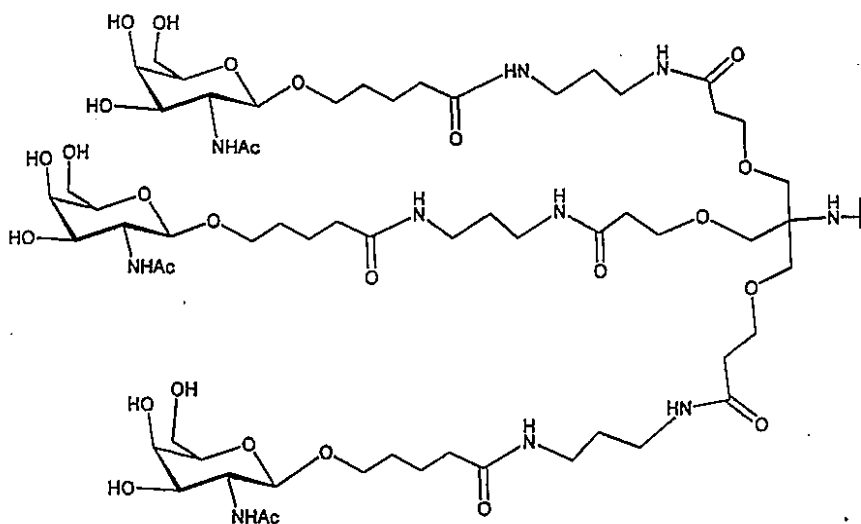


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 である]

を有する、態様 116 に記載の化合物。

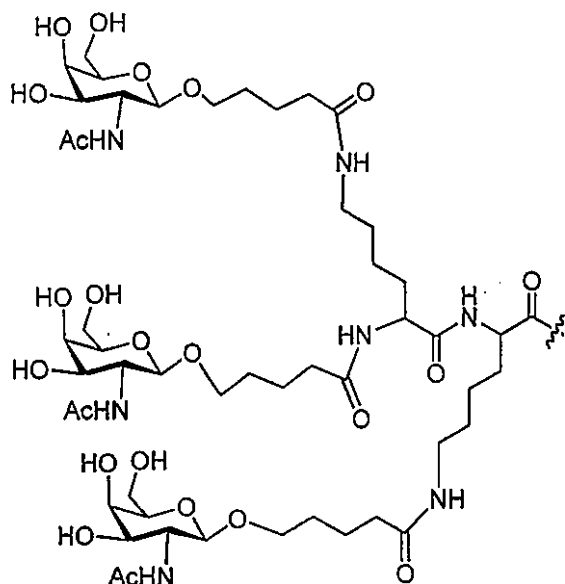
[態様 119] 細胞を標的とする部分が以下の構造を有する、態様 116 に記載の化合物

【化 4 0 4】



[態様 120] 細胞を標的とする部分が、

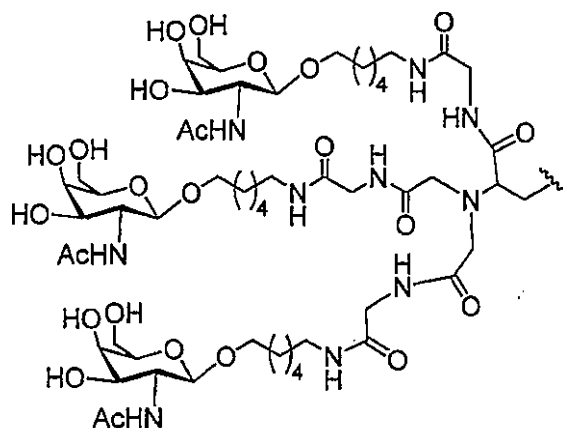
【化 4 0 5】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 1] 細胞を標的とする部分が、

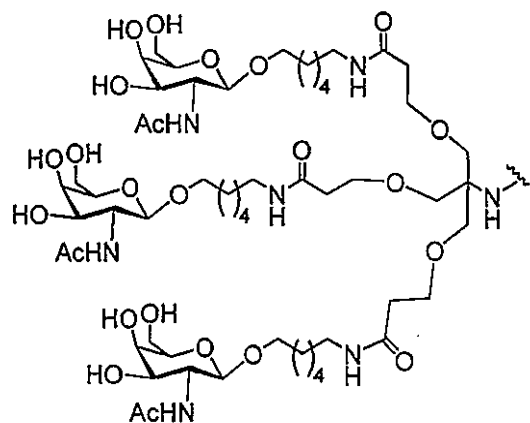
【化 4 0 6】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 2] 細胞を標的とする部分が以下の構造

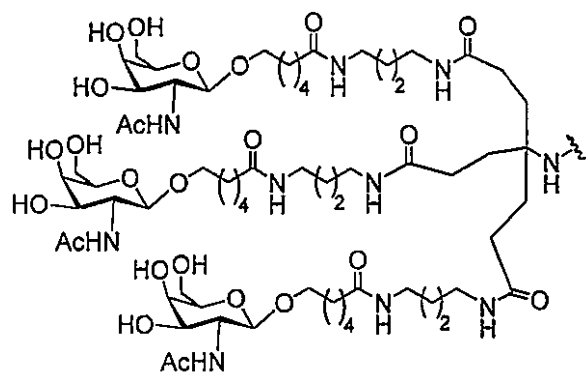
【化 4 0 7】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 3] 細胞を標的とする部分が以下の構造

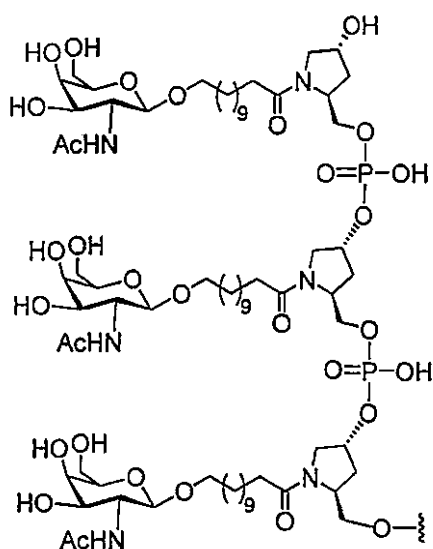
【化 4 0 8】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 4] 細胞を標的とする部分が、

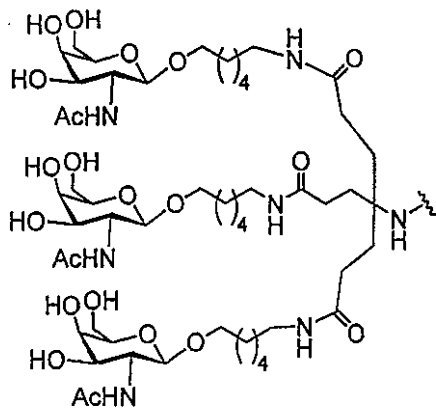
【化 4 0 9】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 5] 細胞を標的とする部分が以下の構造

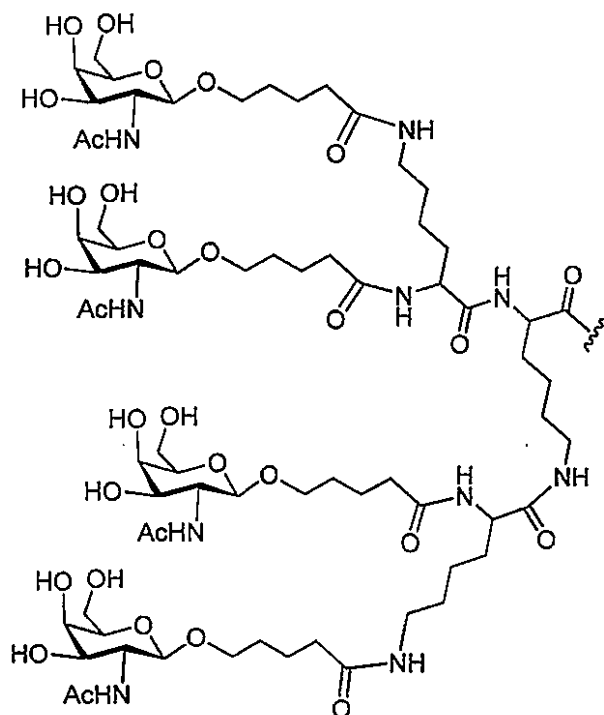
【化 4 1 0】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 6] 細胞を標的とする部分が、

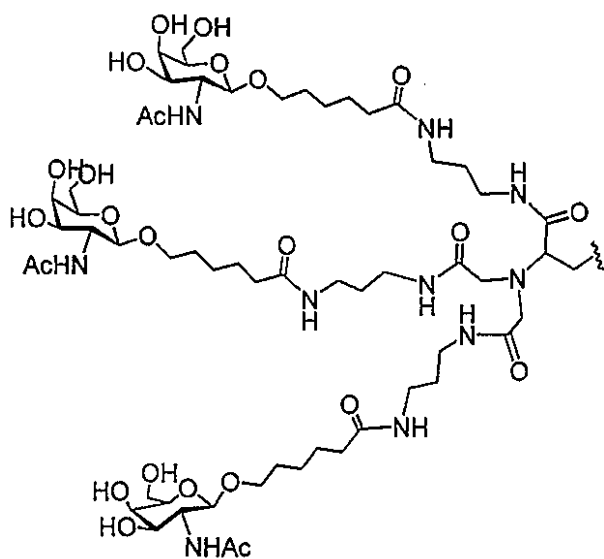
【化 4 1 1】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 7] 細胞を標的とする部分が、

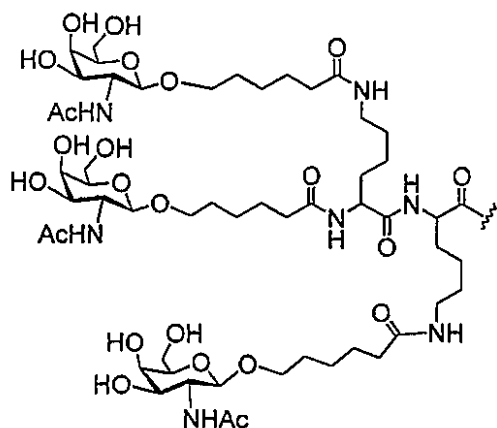
【化 4 1 2】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 8] 細胞を標的とする部分が、

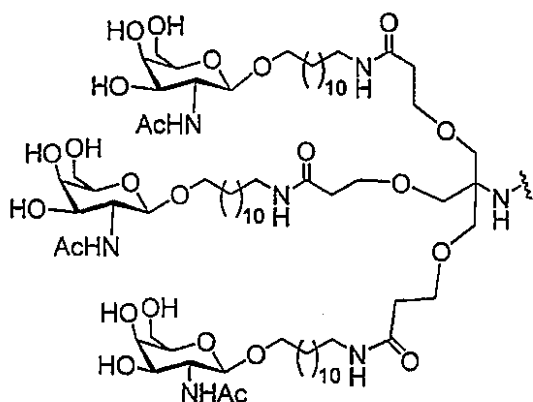
【化 4 1 3】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 2 9] 細胞を標的とする部分が以下の構造

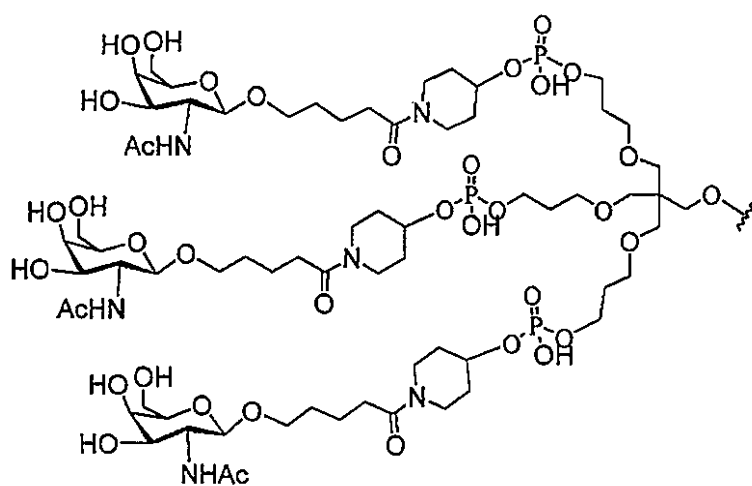
【化 4 1 4】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 0] 前記細胞を標的とする部分が、以下の構造

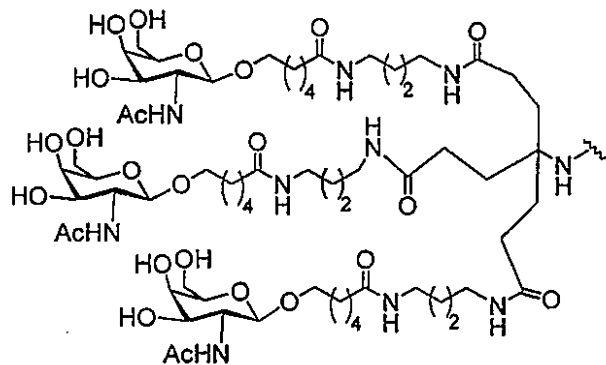
【化 4 1 5】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 1] 細胞を標的とする部分が以下の構造

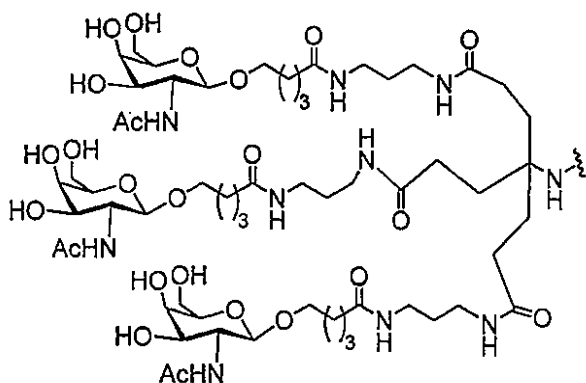
【化 4 1 6】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 2] 細胞を標的とする部分が以下の構造

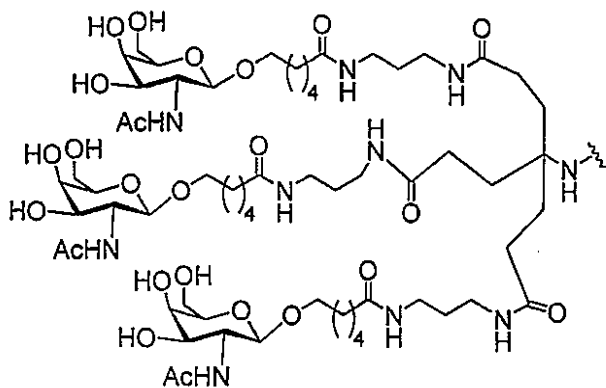
【化 4 1 7】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 3] 細胞を標的とする部分が以下の構造

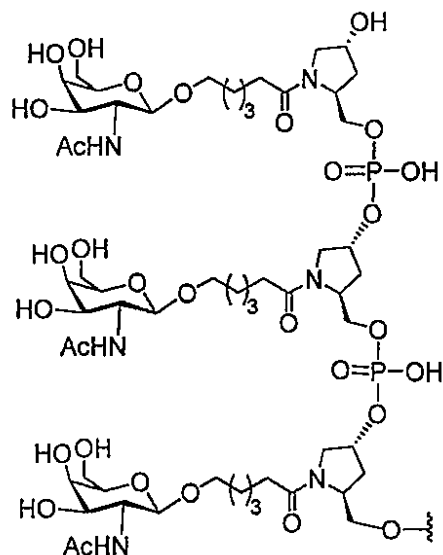
【化 4 1 8】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

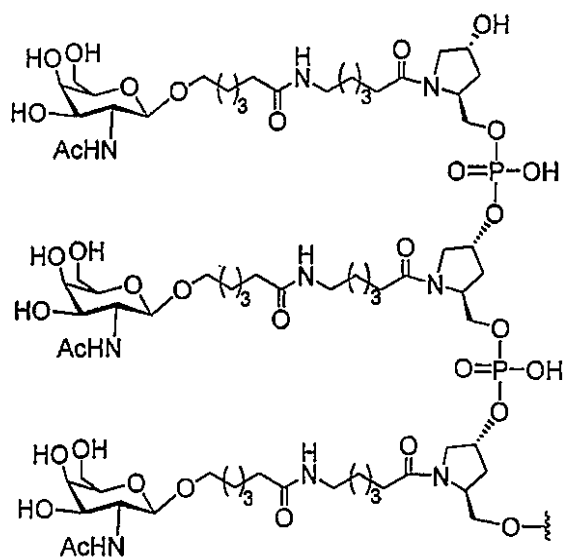
[態様 1 3 4] 細胞を標的とする部分が、

【化 4 1 9】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

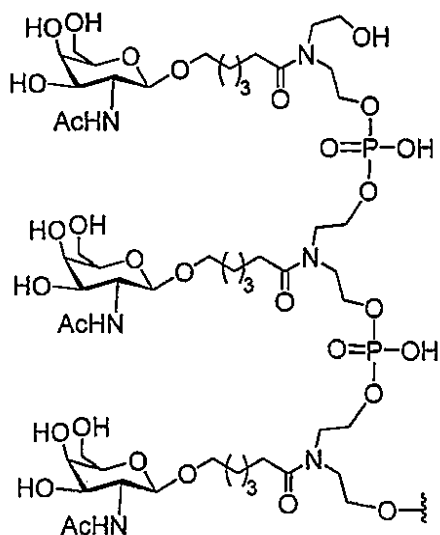
[態様 1 3 5] 細胞を標的とする部分が、
【化 4 2 0】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 6] 細胞を標的とする部分が、

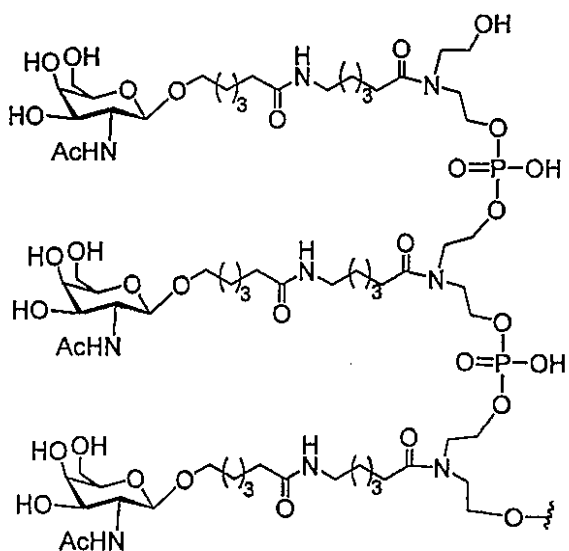
【化 4 2 1】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 7] 細胞を標的とする部分が、

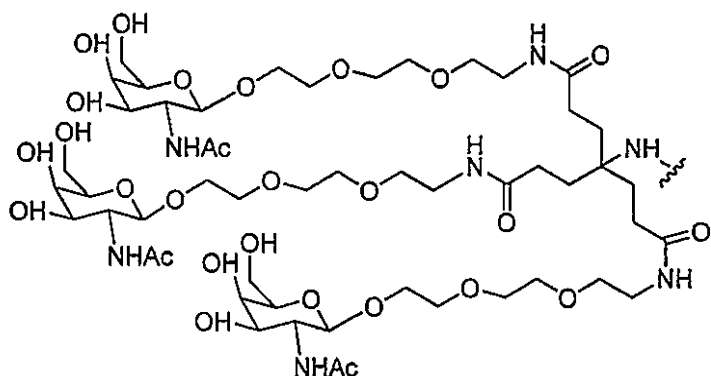
【化 4 2 2】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 8] 細胞を標的とする部分が以下の構造

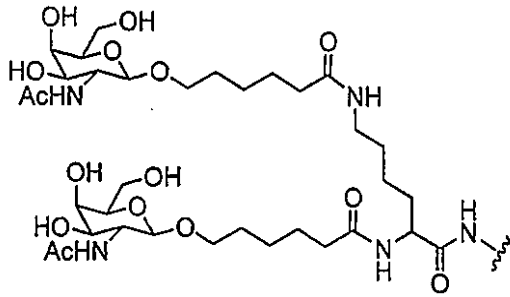
【化 4 2 3】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 3 9] 細胞を標的とする部分が、

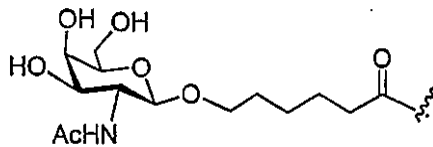
【化 4 2 4】



を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 4 0] 細胞を標的とする部分が以下の構造

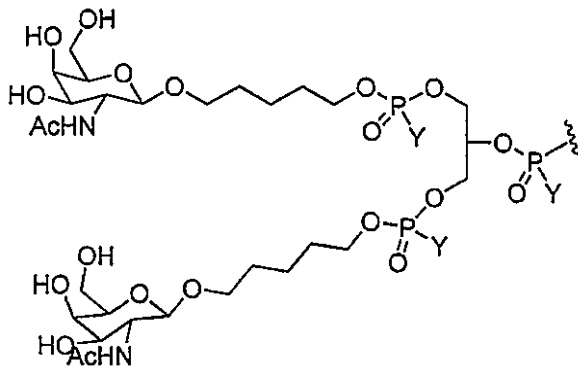
【化 4 2 5】



を有する、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 4 1] 細胞を標的とする部分が、

【化 4 2 6】

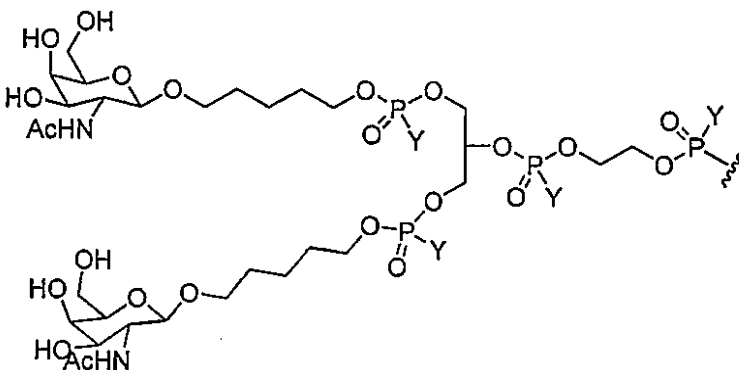


[式中、各 Y は、O、S、置換または非置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル若しくはアルキニルから選択される]

を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 4 2] 共役基が、

【化 4 2 7】

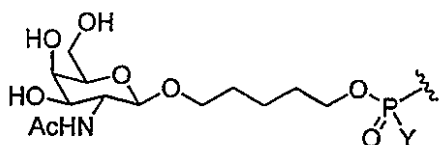


[式中、各 Y は、O、S、置換または非置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル若しくはアルキニルから選択される]

を含む、態様 1 1 6 に記載の化合物。

[態様 1 4 3] 細胞を標的とする部分が以下の構造

【化 4 2 8】

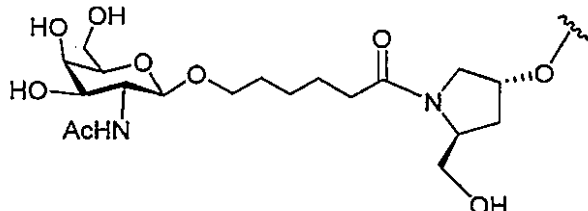


[式中、各 Y は、O、S、置換または非置換の $C_{1} \sim C_{10}$ アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル若しくはアルキニルから選択される]

を有する、態様 116 に記載の化合物。

[態様 144] 共役基が、

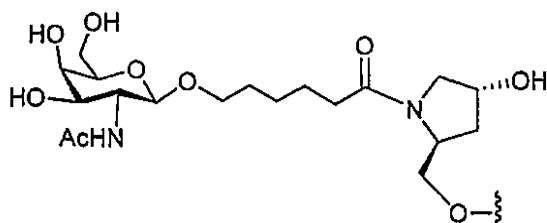
【化 4 2 9】



を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 145] 共役基が、

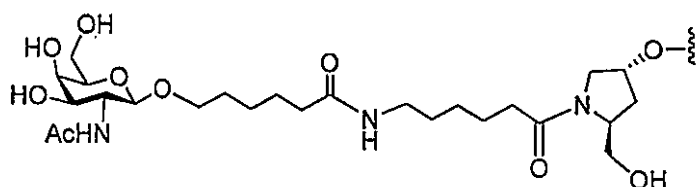
【化 4 3 0】



を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 146] 共役基が、

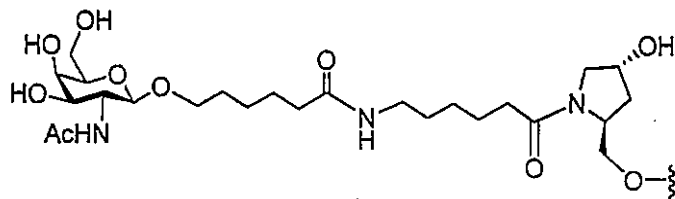
【化 4 3 1】



を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 147] 共役基が、

【化 4 3 2】



を含む、態様 117 に記載の化合物。

[態様 148] 共役基が、ホスホジエステル、アミド、またはエステルの中から選択される切断可能部分を含む、態様 1 ~ 147 のいずれかに記載の化合物。

[態様 149] 共役基が、ホスホジエステル切断可能部分を含む、態様 1 ~ 147 のい

れかに記載の化合物。

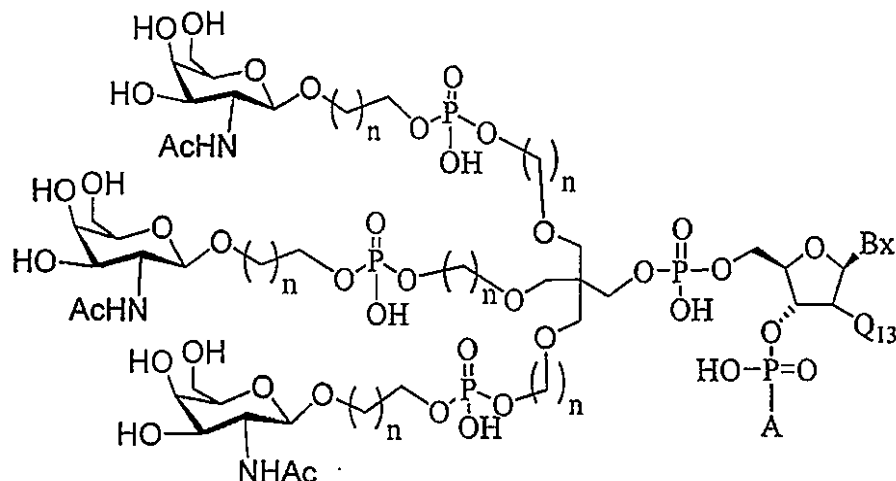
[態様 1 5 0] 共役基が切断可能部分を含まず、かつ、該共役基がオリゴヌクレオチドとの間にホスホロチオエート結合を含む、態様 1 ~ 1 4 7 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 5 1] 共役基がアミド切断可能部分を含む、態様 1 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 5 2] 共役基がエステル切断可能部分を含む、態様 1 ~ 1 4 8 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 5 3] 化合物は、以下の構造

【化 4 3 3】

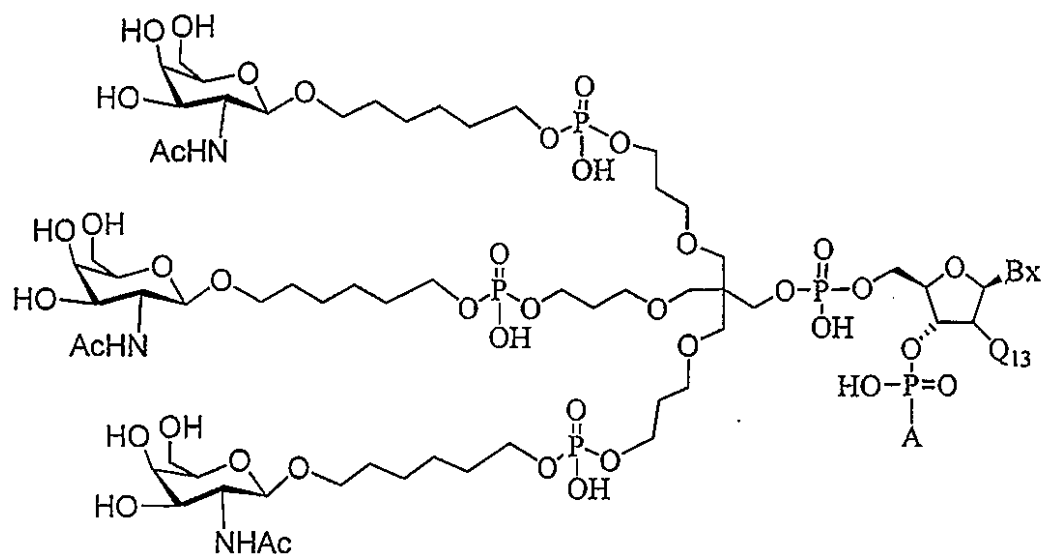


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、
 Q_{13} は、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]

を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 1 5 4] 化合物は、以下の構造

【化 4 3 4】

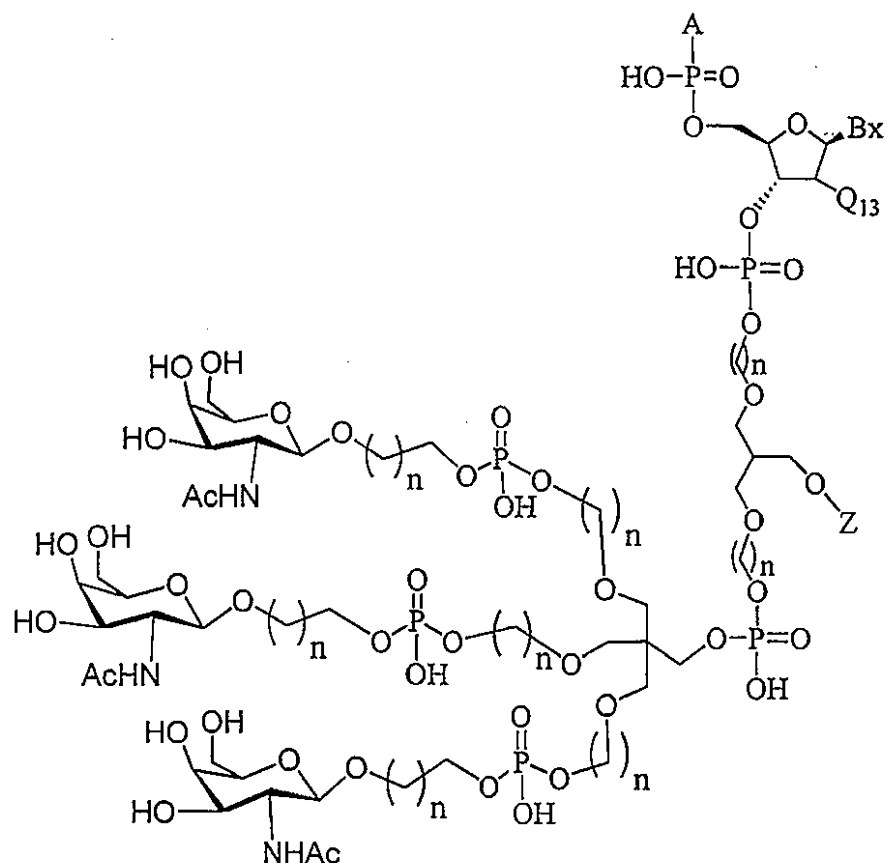


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、
 Q_{13} は、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]

を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 155] 化合物が以下の構造

【化 435】

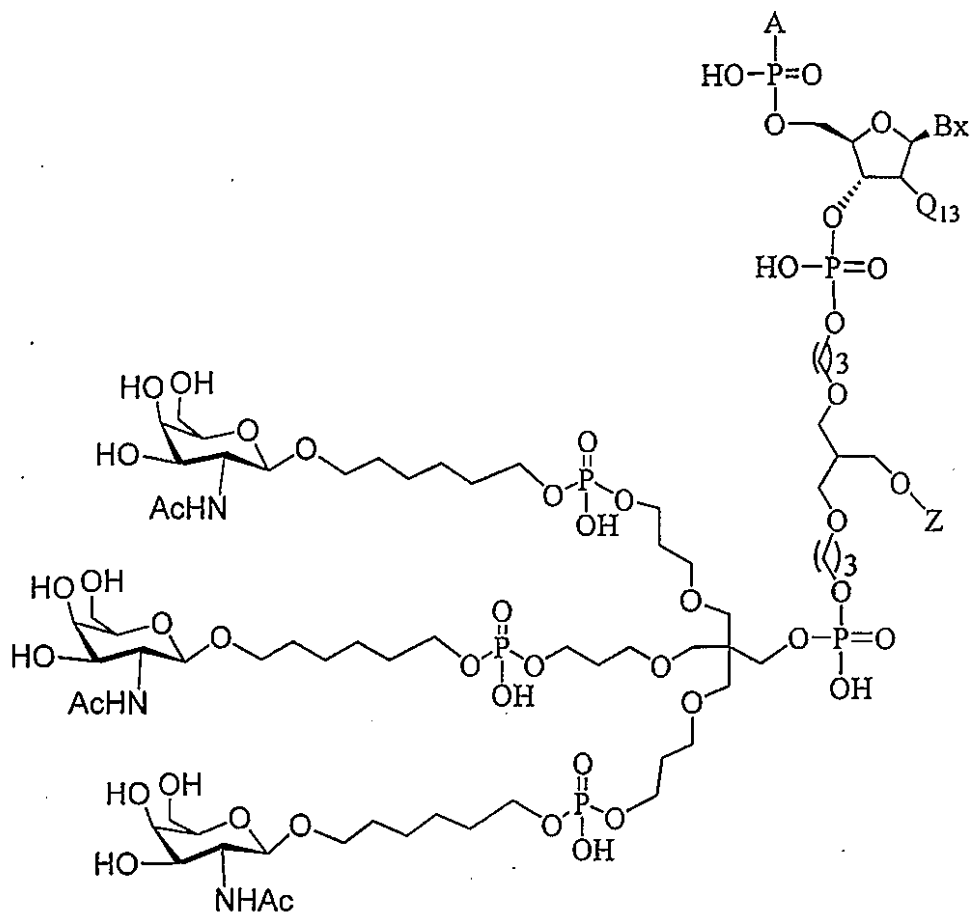


[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、
 Q_{13} は、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、
 Z は、H または連結された固体支持体であり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]

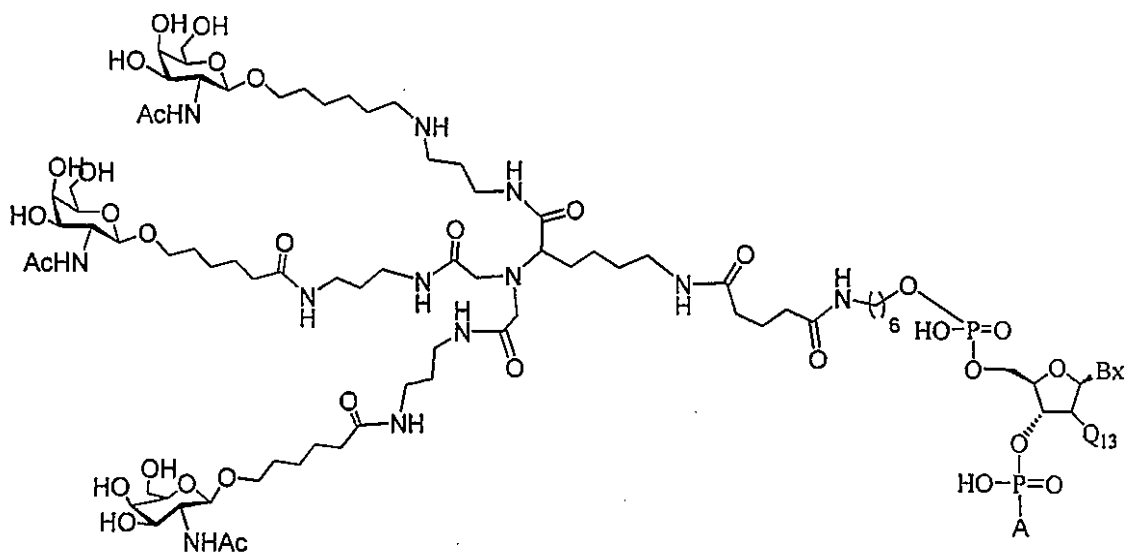
を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 156] 化合物が以下の構造

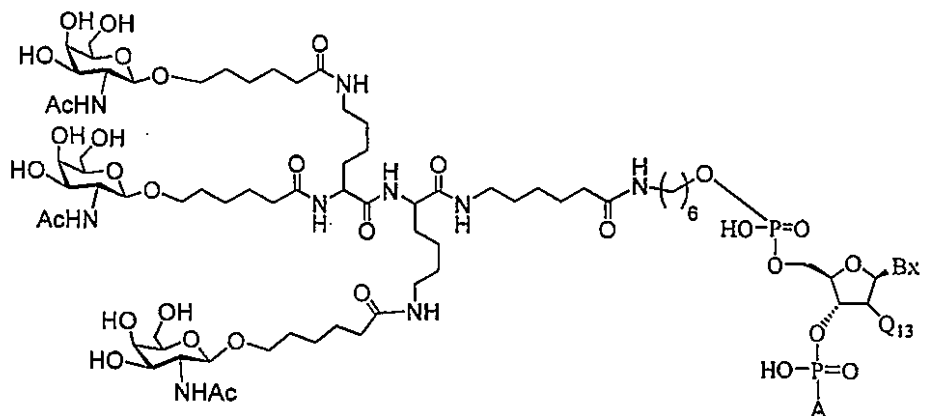
【化 4 3 6】



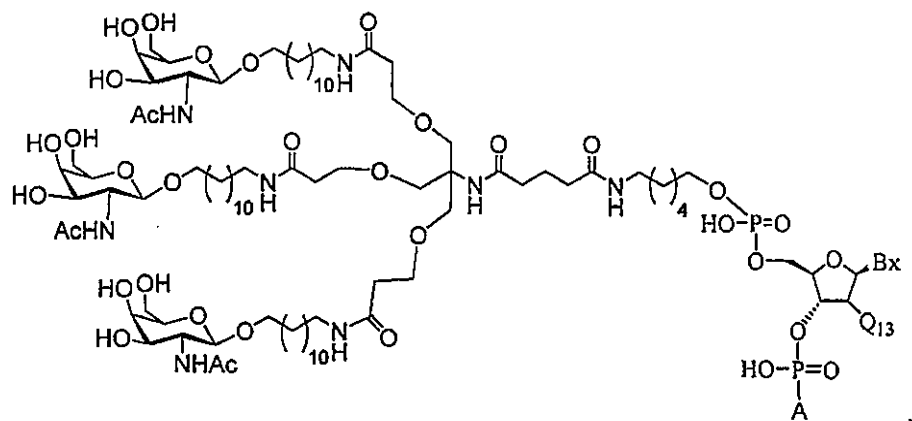
[式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、
 Q_{13} は、H または $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、
 Z は、H または連結された固体支持体であり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]
 を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。
 [態様 157] 化合物が以下の構造
 【化 4 3 7】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]
 を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。
 [態様 158] 化合物が以下の構造
 【化 438】

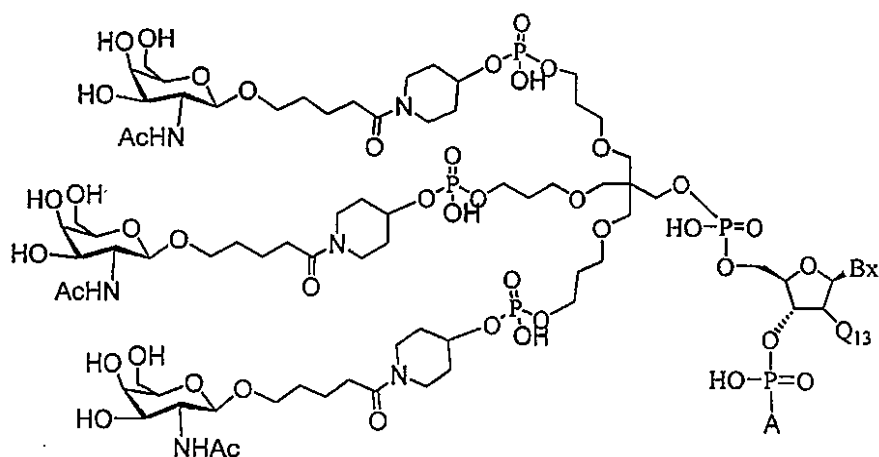


[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]
 を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。
 [態様 159] 化合物が以下の構造
 【化 439】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]
 を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。
 [態様 160] 化合物が以下の構造

【化 4 4 0】



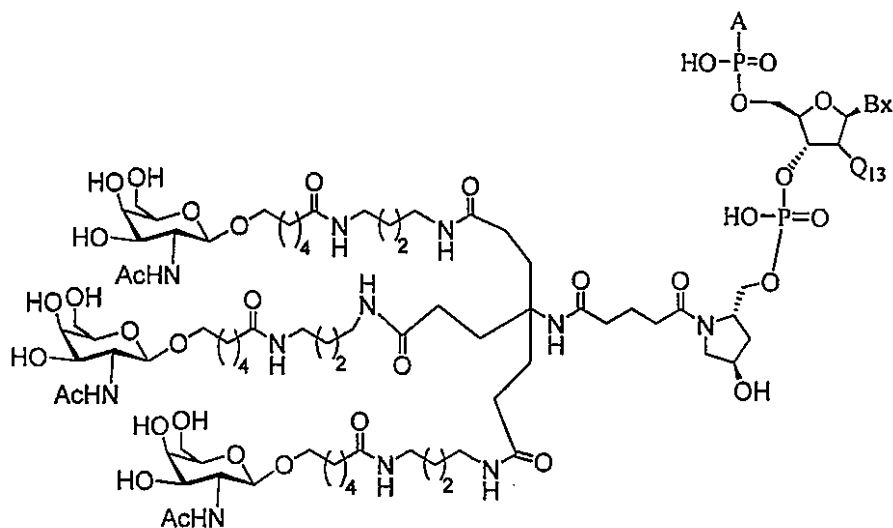
[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である]

を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 161] 化合物が以下の構造

【化 4 4 1】



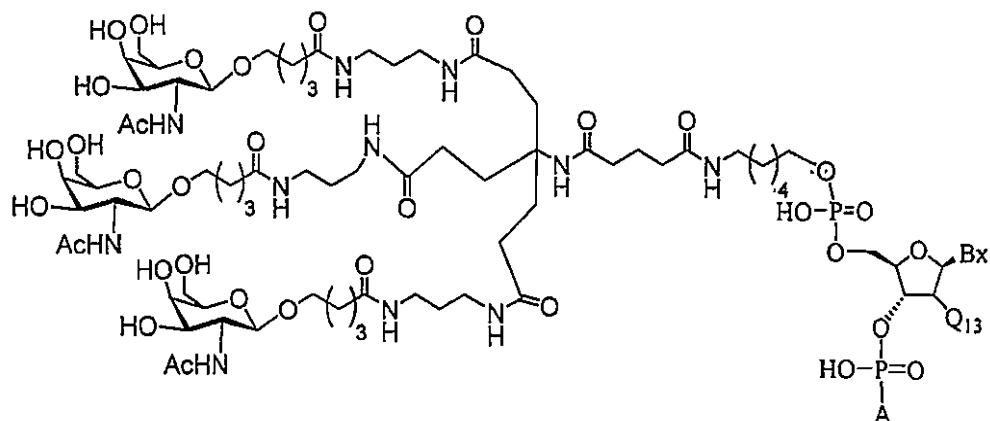
[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である]

を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 162] 化合物が以下の構造

【化 4 4 2】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

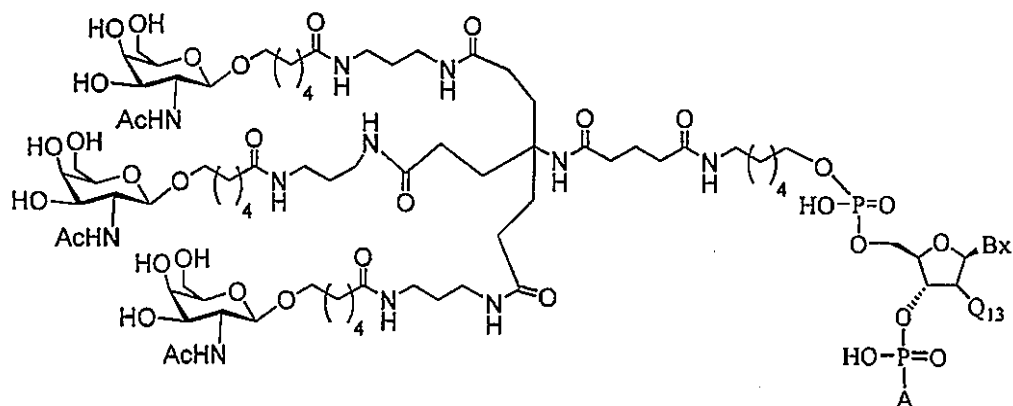
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である]

を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 163] 化合物が以下の構造

【化 4 4 3】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2 - OCH_3$ であり、

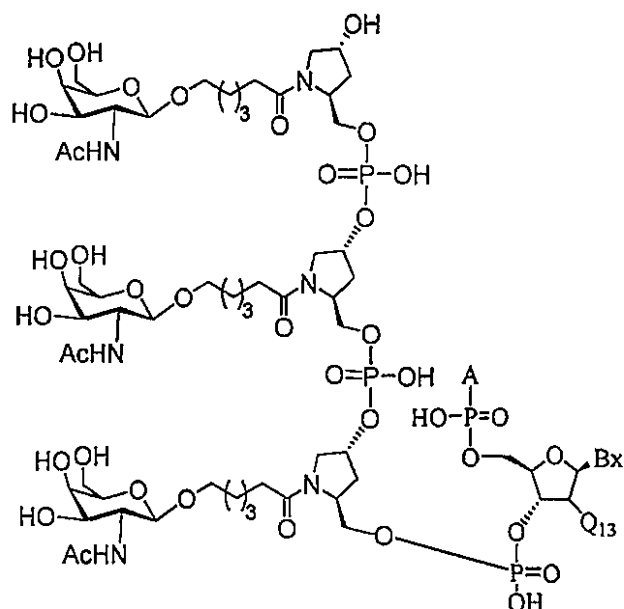
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である]

を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 164] 化合物が以下の構造

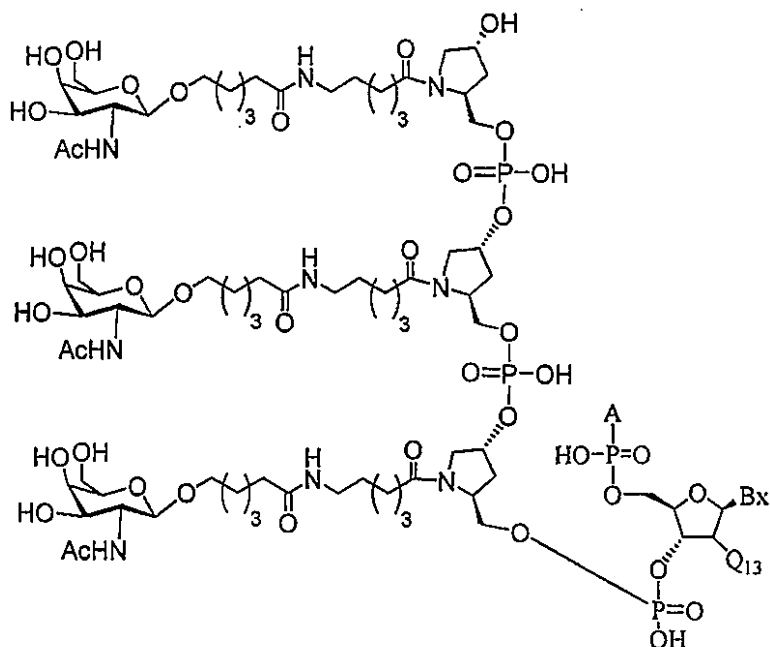
【化 4 4 4】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]
 を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 165] 化合物が以下の構造

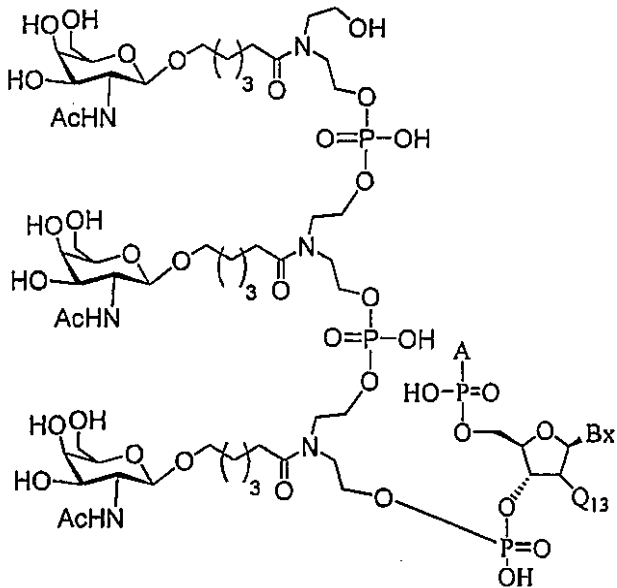
【化 4 4 5】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
 Bx は、複素環式塩基部分である]
 を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 166] 化合物が以下の構造

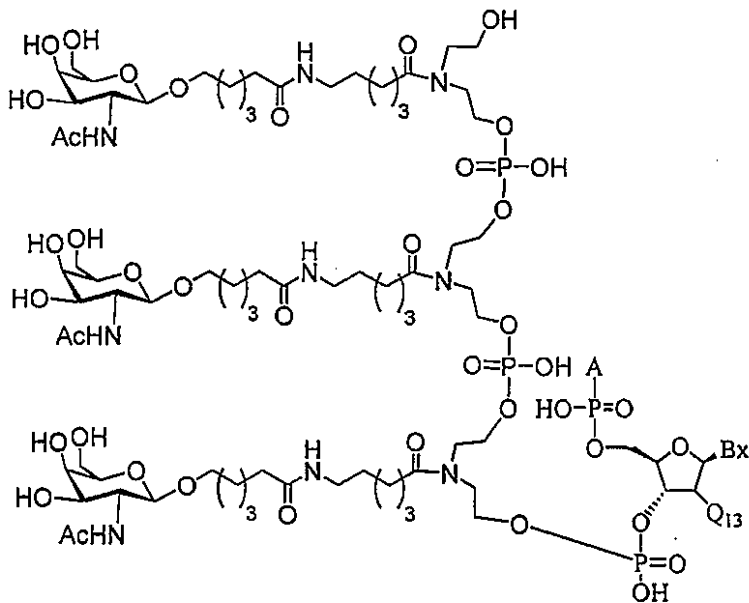
【化 4 4 6】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
Bx は、複素環式塩基部分である]
を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 167] 化合物が以下の構造

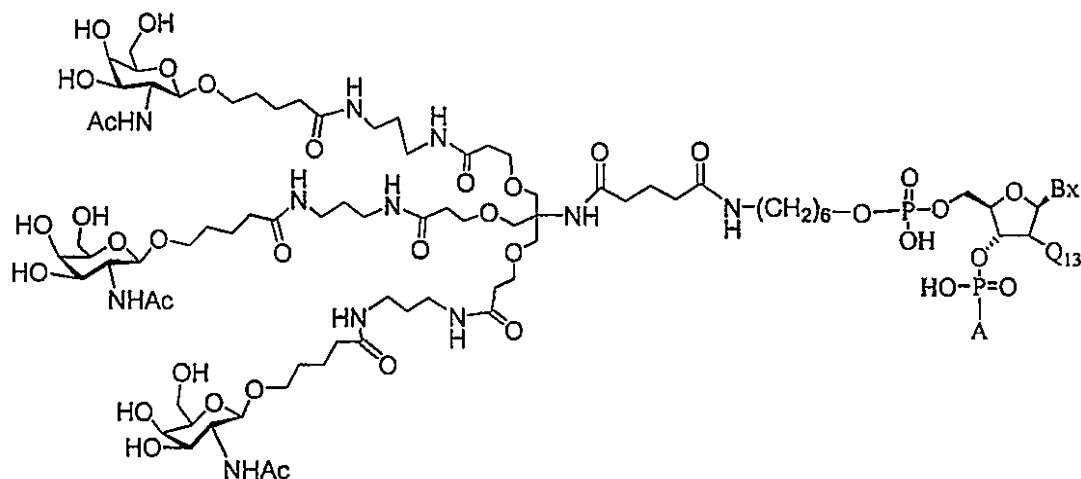
【化 4 4 7】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ
Bx は、複素環式塩基部分である]
を有する、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 168] 共役基が、

【化 4 4 8】



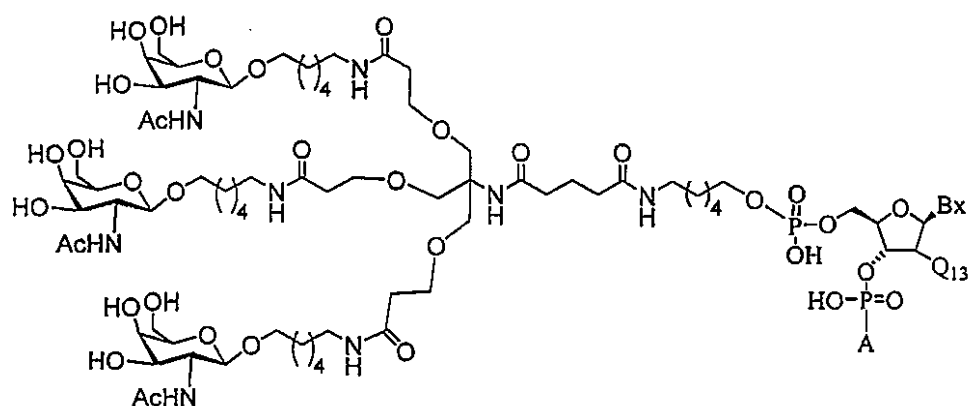
[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 169] 共役基が、

【化 4 4 9】



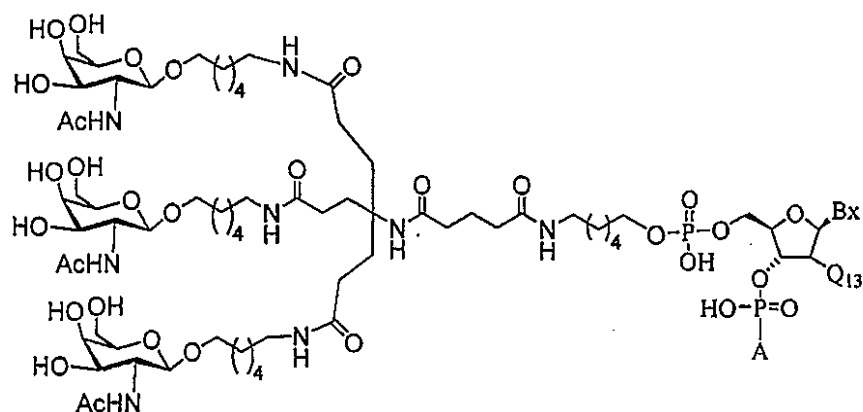
[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B x は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 170] 共役基が、

【化 4 5 0】



[式中、 Q_{13} は、Hまたは $O(CH_2)_2-OCH_3$ であり、

A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B_x は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[態様 171] B_x が、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、またはシトシンの中から選択されるか、または 5 - メチルシトシンである、態様 153 ~ 170 のいずれかに記載の化合物。

[態様 172] B_x がアデニンである、態様 153 ~ 170 のいずれかに記載の化合物。

[態様 173] B_x がチミンである、態様 153 ~ 170 のいずれかに記載の化合物。

[態様 174] Q₁₃ が O (C H₂)₂ - O C H₃ である、態様 153 ~ 170 のいずれかに記載の化合物。

[態様 175] Q₁₃ が H である、態様 153 ~ 170 のいずれかに記載の化合物。

[態様 176] 態様 1 ~ 175 のいずれかに記載の化合物またはその塩、及び少なくとも 1 つの薬理的に許容される担体または希釈剤を含む組成物。

[態様 177] 態様 1 ~ 176 のいずれかに記載の化合物を含むプロドラッグ。

[態様 178] 態様 1 ~ 177 のいずれかに記載の化合物、組成物、またはプロドラッグを動物に投与することを含む方法。

[態様 179] 動物がヒトである、態様 178 に記載の方法。

[態様 180] 前記化合物の投与が、心血管性及び / または代謝性疾患の進行を予防、治療、改善、または減速する、態様 178 に記載の方法。

[態様 181] 前記化合物または組成物と第 2 剤とを同時投与することを含む、態様 178 に記載の方法。

[態様 182] 化合物または組成物と第 2 剤とを同時に投与する、態様 181 に記載の方法。

[態様 183] 投与を非経口的に行う、態様 178 に記載の方法。

[態様 184] 投与を皮下に行う、態様 178 に記載の方法。

[態様 185] 心血管性及び / または代謝性疾患に罹患したヒトを特定し、態様 1 ~ 177 のいずれかに記載の化合物または組成物の治療有効量をそのヒトに投与し、そのヒトの心血管性及び / または代謝性疾患を治療することを含む、心血管性及び / または代謝性疾患に罹患したヒトを治療するための方法。

[態様 186] 治療で使用するための、態様 1 ~ 185 のいずれかに記載の化合物を含む組成物。

[態様 187] A N G P T L 3 高値に関連した疾患の進行を治療する、予防する、または減速させる際に使用するための、態様 185 に記載の組成物。

[態様 188] 疾患が、心血管性及び / または代謝性の疾患、障害または状態である、態様 185 に記載の組成物。