

【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

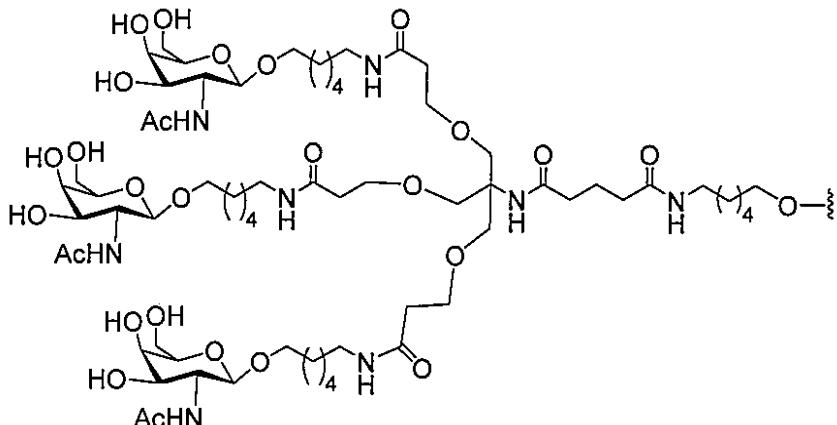
【補正の内容】

【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、ANGPTL3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 - H N A、または 4' ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - 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】

修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 77 の核酸塩基配列を有する連結したヌクレオシド 20 個からなり、

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、ここで、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 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 21】**

化合物が、ISISS563580 と共に共役基、ISISS544199 と共に共役基、ISISS560400 と共に共役基、ISISS567233 と共に共役基、ISISS567320 と共に共役基、ISISS567321 と共に共役基、ISISS559277 と共に共役基、または ISISS561011 と共に共役基からなる、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 22】**

共役基が、修飾オリゴヌクレオチドの 5' 末端で該修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

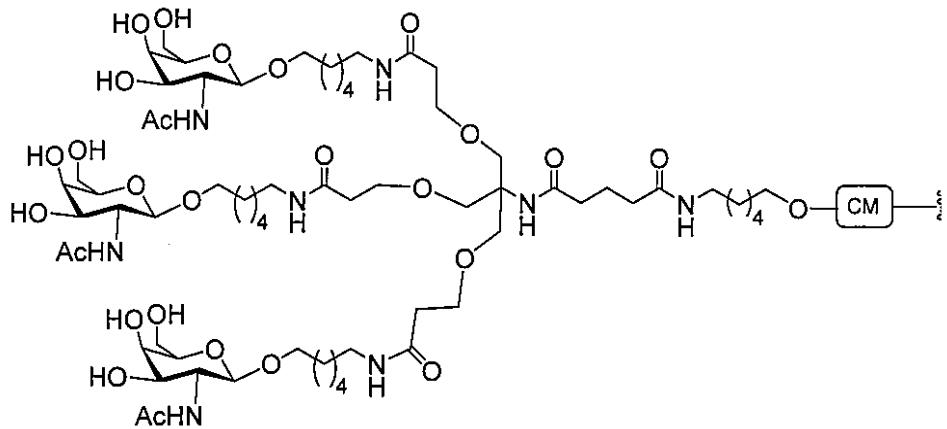
**【請求項 23】**

共役基が、修飾オリゴヌクレオチドの 3' 末端で該修飾オリゴヌクレオチドに連結されている、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 24】**

共役基が、

**【化 2】**

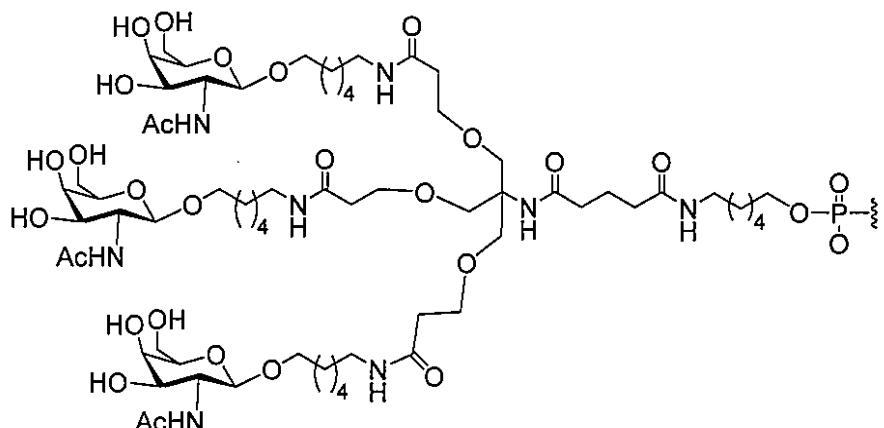


を含み、切斷可能部分 (CM) が生理学的条件下で開裂されうる結合または基である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 25】**

共役基が、

【化3】

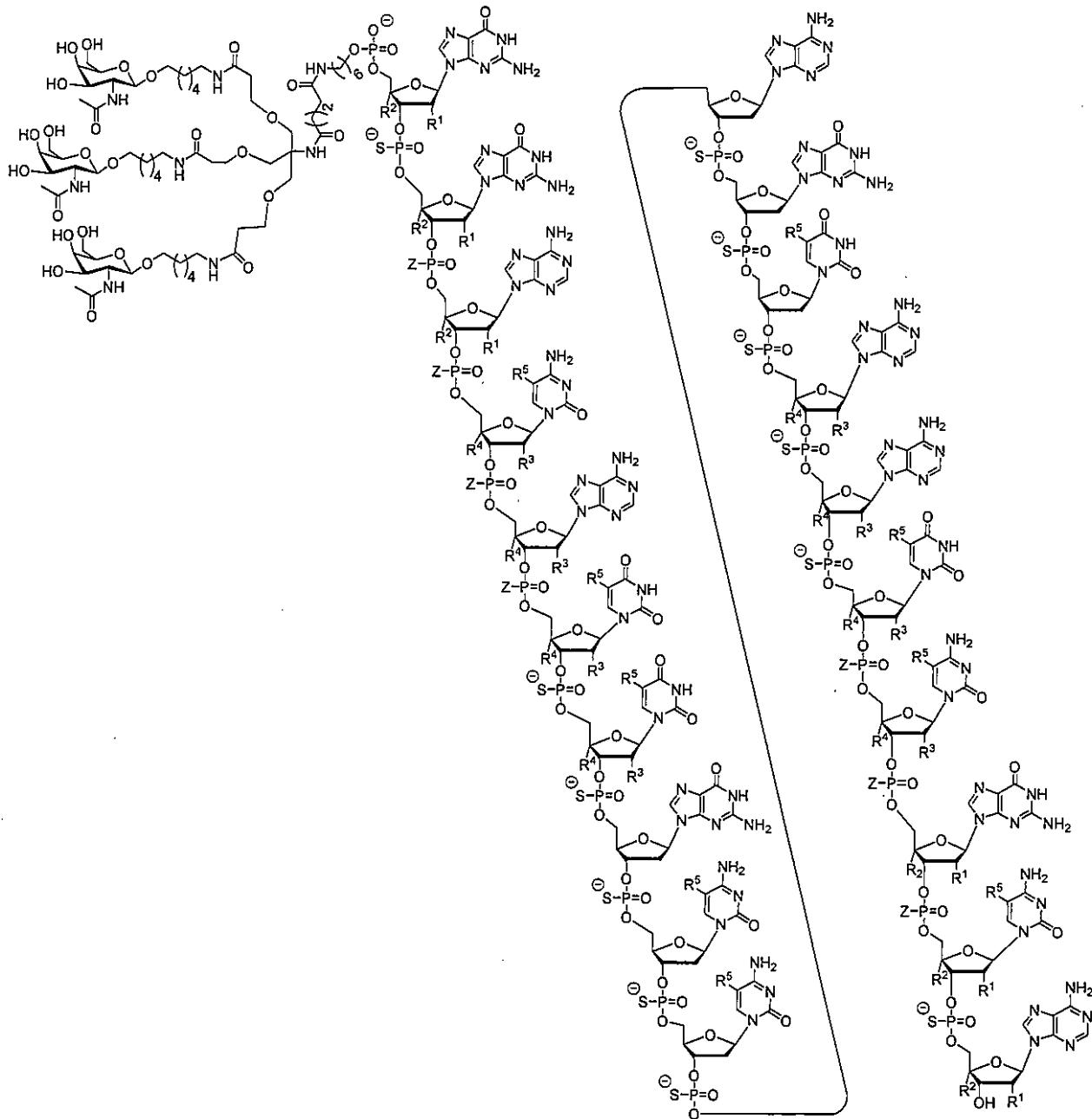


を含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【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  $R^4$  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<sup>-</sup> 及び O<sup>-</sup> から選択される] の化合物。

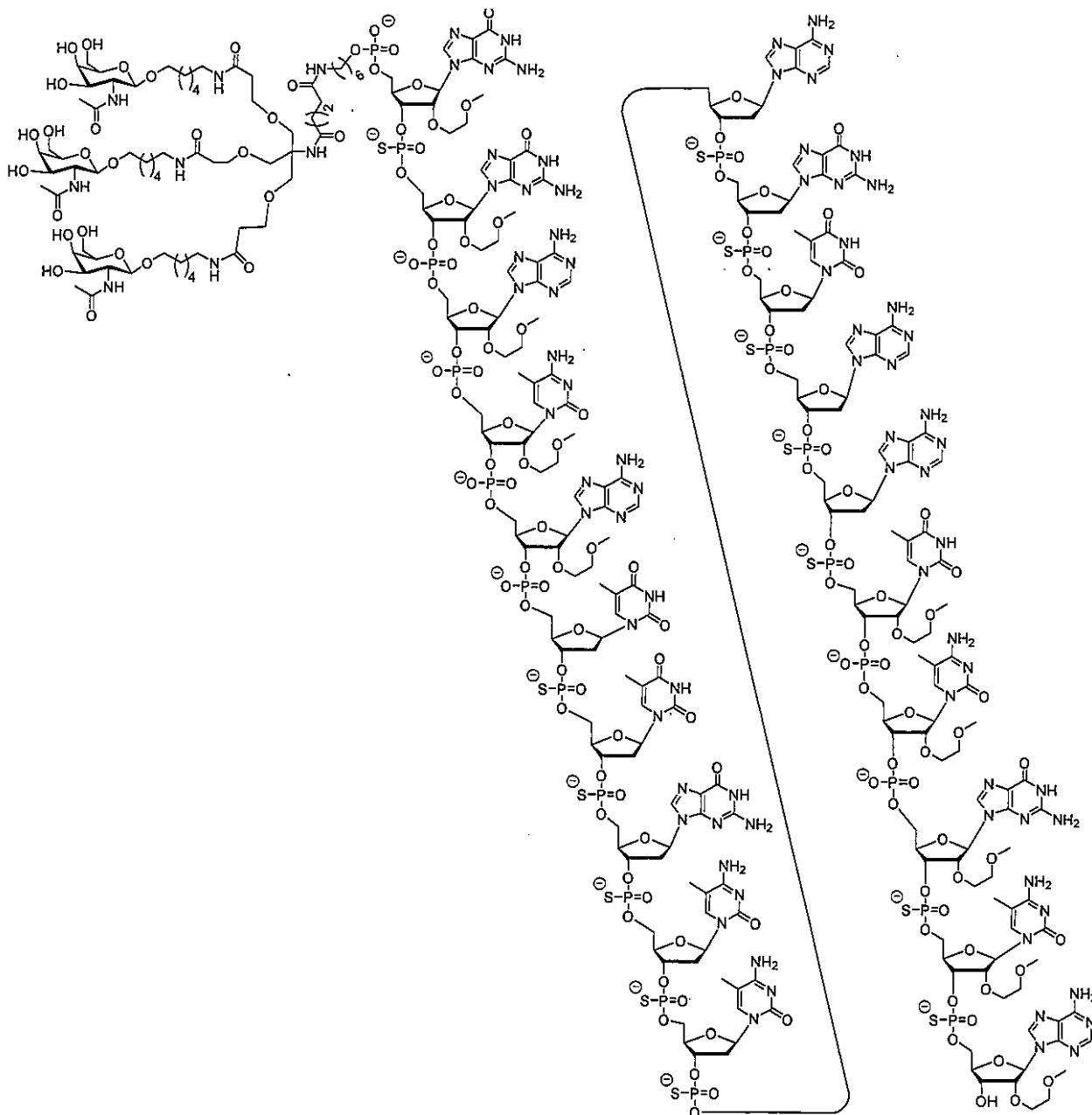
## 【請求項 27】

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 (P B S) 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】

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 効果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 効果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シドからなり、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 80 % 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 10 個、少なくとも 12 個、少なくとも 14 個、少なくとも 16 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、または少なくとも 20 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 1 9 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 - H N A 、または 4' ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - O - 2' 架橋を含み、ここで、n は 1 または 2 である、態様 1 9 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 ~ 2 1 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 2 2 に記載の化合物。

[ 態様 24 ] 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シドからなる態様 1 ~ 2 3 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、1 5 ~ 3 0 個、1 8 ~ 2 4 個、1 9 ~ 2 2 個、1 3 ~ 2 5 個、1 4 ~ 2 5 個、1 5 ~ 2 5 個、1 6 個または 2 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 2 4 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 2 0 個のヌクレオシドからなり、かつ、配列番号 7 7 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 1 0 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 ] I S I S 5 6 3 5 8 0 と共に、I S I S 5 4 4 1 9 9 と共に、I S I S 5 6 0 4 0 0 と共に、I S I S 5 6 7 2 3 3 と共に、I S I S 5 6 7 3 2 0 と共に、I S I S 5 6 7 3 2 1 と共に、I S I S 5 5 9 2 7 7 と共に、I S I S 5 6 1 0 1 1 と共に、前記化合物。

[ 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 ~ 2 8 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 ~ 2 8 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 ~ 3 0 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 ~ 3 0 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 ~ 3 0 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 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

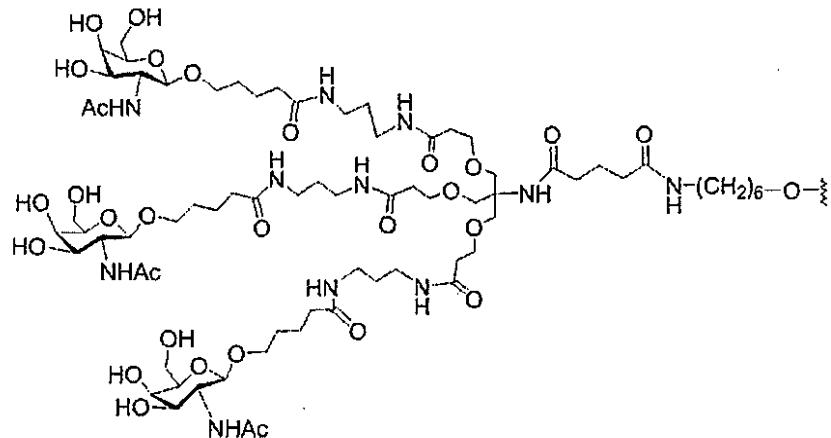
[ 態様 35 ] 各リガンドが、多糖、修飾多糖、マンノース、ガラクトース、マンノース誘導体、ガラクトース誘導体、D - マンノピラノース、L - マンノピラノース、D - アラビノース、L - ガラクトース、D - キシロフラノース、L - キシロフラノース、D - グルコース、L - グルコース、D - ガラクトース、L - ガラクトース、- D - マンノフラノ-

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 31 ~ 34 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 36 ] 各リガンドが N - アセチルガラクトサミンである、態様 35 に記載の化合物。

[ 態様 37 ] 共役基が、

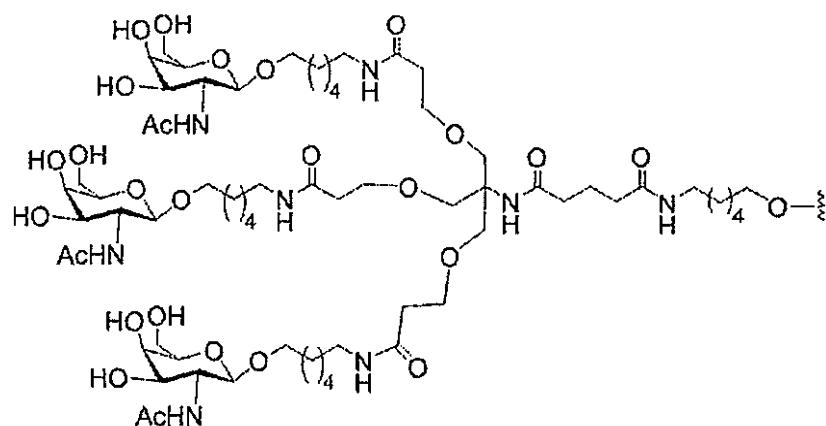
【化 347】



を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 38 ] 共役基が、

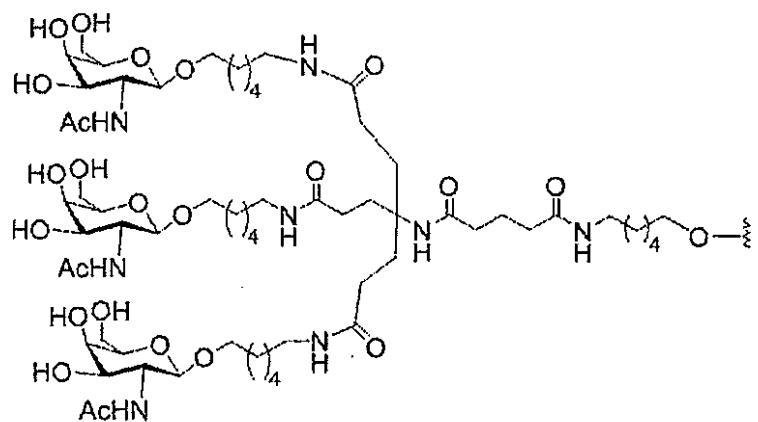
【化 348】



を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 39 ] 共役基が、

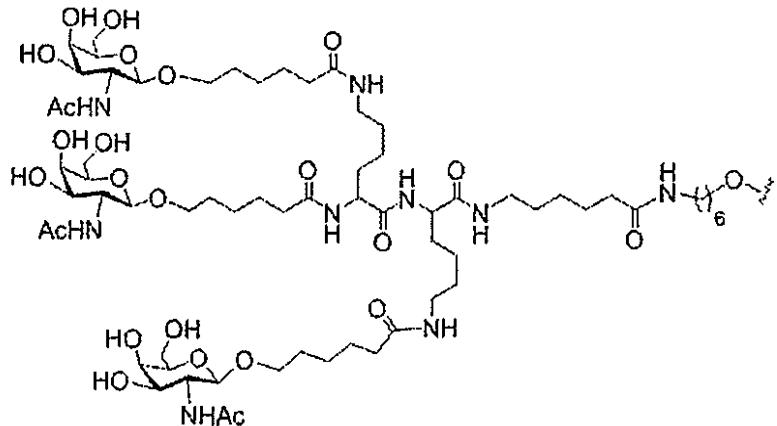
【化 3 4 9】



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、

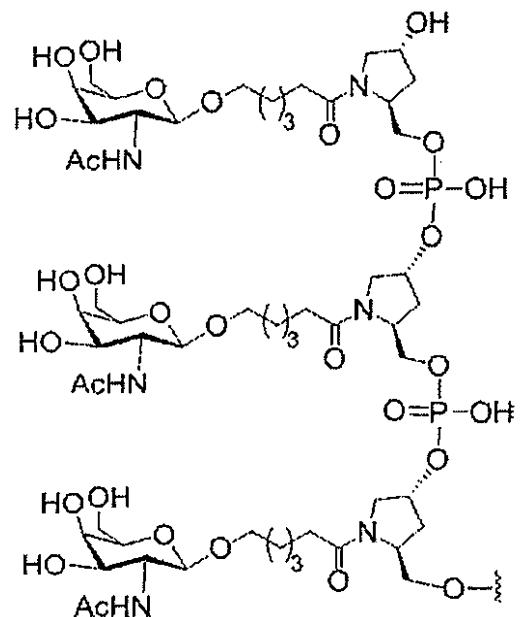
【化 3 5 0】



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】



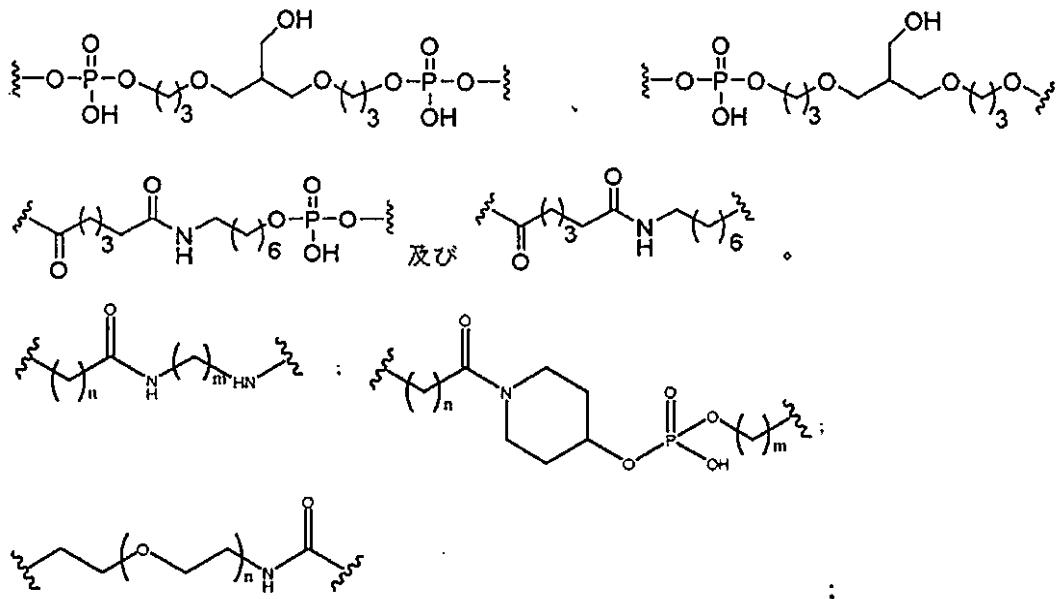
を含む、態様 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物。

[ 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 ~

3 6 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 4 3 ] 共役基が、

【化 3 5 2】



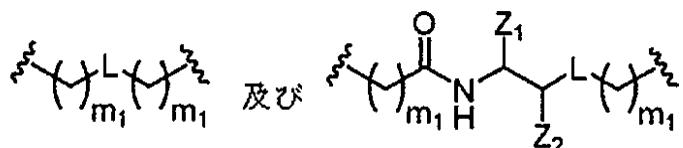
[ 式中、n は 1 ~ 12 であり、かつ、

m は 1 ~ 12 である ]

の中から選択される構造を含む、態様 1 ~ 4 2 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 4 4 ] 共役基が、

【化 3 5 3】



[ 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、

Z1 は、C(=O)O-R2 であり、

Z2 は、H、C1~C6 アルキルまたは置換 C1~C6 アルキルであり、

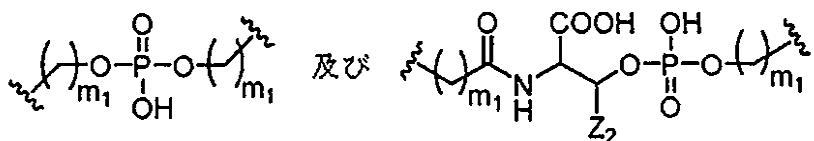
R2 は、H、C1~C6 アルキルまたは置換 C1~C6 アルキルであり、かつ

各 m1 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 m1 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 ~ 4 2 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 4 5 ] 共役基が、

【化 3 5 4】



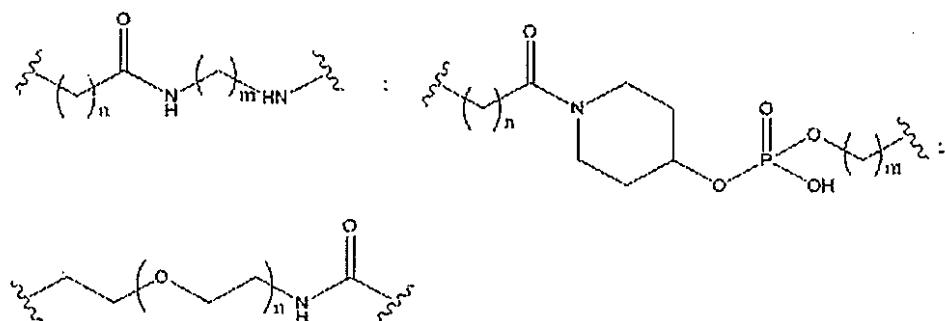
[ 式中、Z2 は、H または CH3 であり、かつ

各 m1 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 m1 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 4 4 に記載の化合物。

[ 態様 4 6 ] 共役基が、

## 【化355】



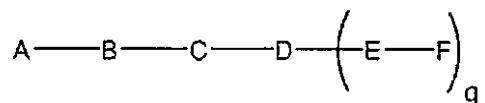
[式中、 $n$ は1～12であり、かつ  
 $m$ は1～12である]

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356】

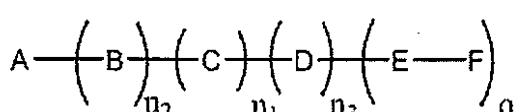


[式中、  
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、  
Bは、切断可能部分であり  
Cは、共役リンカーであり  
Dは、分岐基であり  
各Eは、テザーであり、  
各Fは、リガンドであり、かつ  
qは、1～5の整数である]

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357】

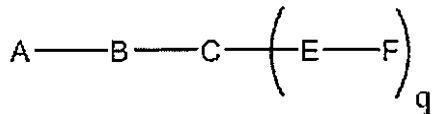


[式中、  
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、  
Bは、切断可能部分であり  
Cは、共役リンカーであり  
Dは、分岐基であり  
各Eは、テザーであり、  
各Fは、リガンドであり、  
各nは、互いに独立して0または1であり、かつ  
qは、1～5の整数である]

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358】



[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、

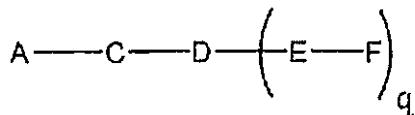
各Fは、リガンドであり、かつ

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1～47のいずれかに記載の化合物。

[態様51] 化合物が、式

## 【化359】



[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、

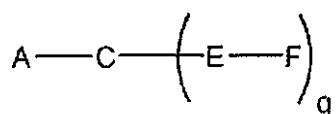
各Fは、リガンドであり、かつ

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1～47のいずれかに記載の化合物。

[態様52] 化合物が、式

## 【化360】



[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、

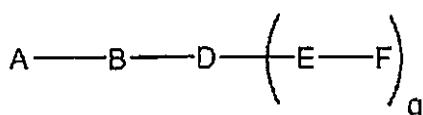
各Fは、リガンドであり、かつ

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1～47のいずれかに記載の化合物。

[態様53] 化合物が、式

## 【化361】



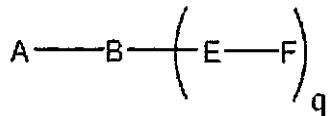
[式中、

Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、

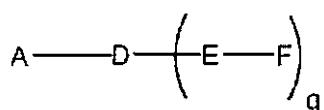
Bは、切断可能部分であり、

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】

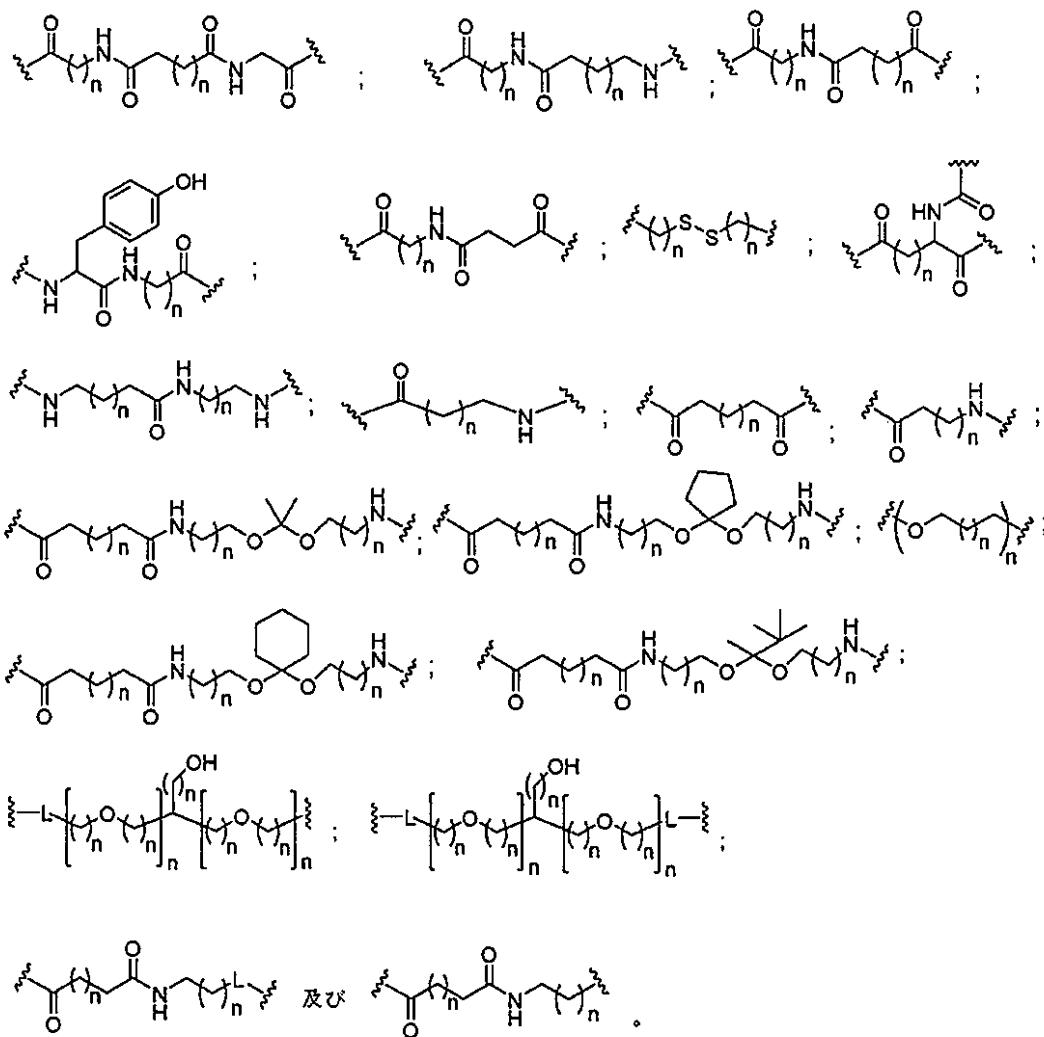


[ 式中、  
 A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、  
 B は、切断可能部分であり、  
 各 E は、テザーであり、  
 各 F は、リガンドであり、かつ  
 q は、1 ~ 5 の整数である ]  
 によって表される構造を有する、態様 1 ~ 4 7 のいずれかに記載の化合物。  
 [ 態様 5 5 ] 化合物が、式  
 【化 3 6 3】



[ 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、

【化 3 6 4】

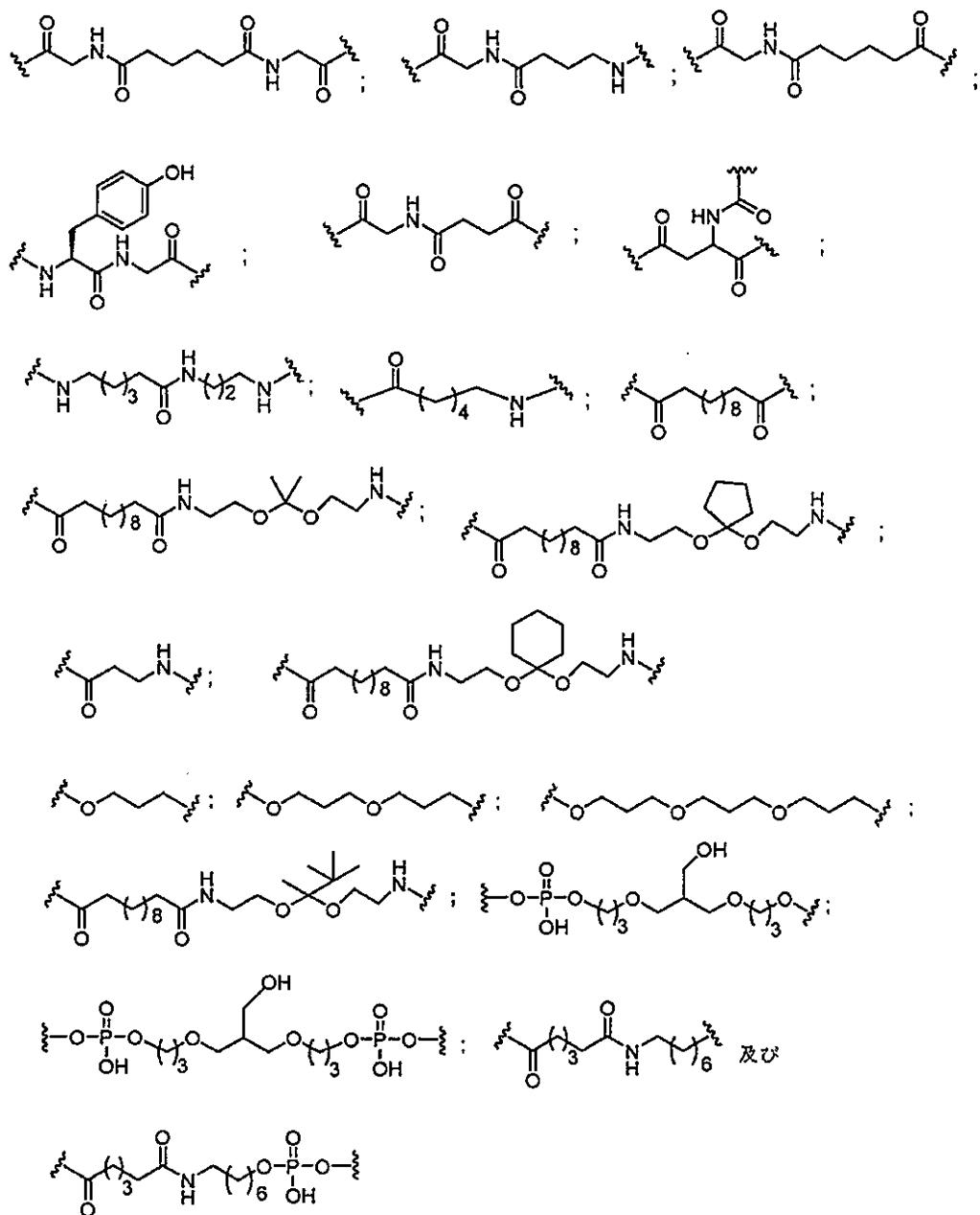


[式中、各  $L$  は、互いに独立してリン連結基または中性連結基であり、かつ、各  $n$  は、互いに独立して 1 ~ 20 である]

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。

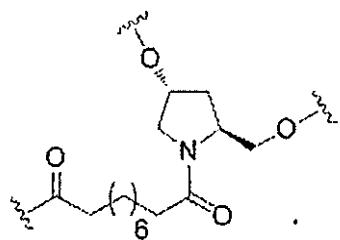
[ 様 様 5 7 ] 共役 リンカ ー が、

## 【化365】



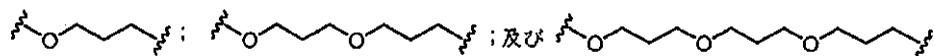
の中から選択される構造を有する、態様48～55のいずれかに記載の化合物  
[態様58]共役リンカーが以下の構造を有する、態様48～55のいずれかに記載の化合物。

## 【化366】



[態様59]共役リンカーが、

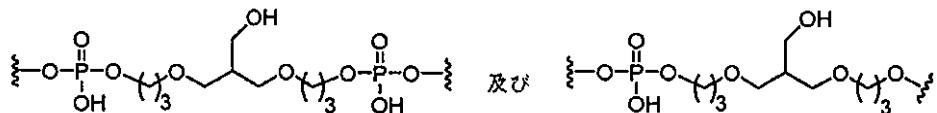
## 【化367】



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60] 共役リンカーが、

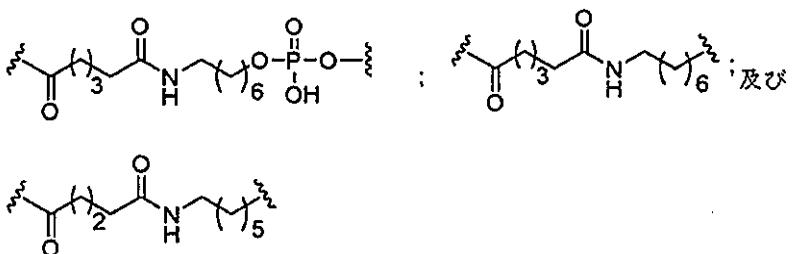
## 【化368】



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61] 共役リンカーが、

## 【化369】



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62] 共役リンカーがピロリジンを含む、態様48～61のいずれかに記載の化合物。

[態様63] 共役リンカーがピロリジンを含まない、態様48～61のいずれかに記載の化合物。

[態様64] 共役リンカーがPEGを含む、態様48～63のいずれかに記載の化合物。

[態様65] 共役リンカーがアミドを含む、態様48～64のいずれかに記載の化合物。

[態様66] 共役リンカーが少なくとも2つのアミドを含む、態様48～64のいずれかに記載の化合物。

[態様67] 共役リンカーがアミドを含まない、態様48～64のいずれかに記載の化合物。

[態様68] 共役リンカーがポリアミドを含む、態様48～67のいずれかに記載の化合物。

[態様69] 共役リンカーがアミンを含む、態様48～68のいずれかに記載の化合物。

[態様70] 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48～69のいずれかに記載の化合物。

[態様71] 共役リンカーがタンパク質結合部分を含む、態様48～70のいずれかに記載の化合物。

[態様72] タンパク質結合部分が脂質を含む、態様71に記載の化合物。

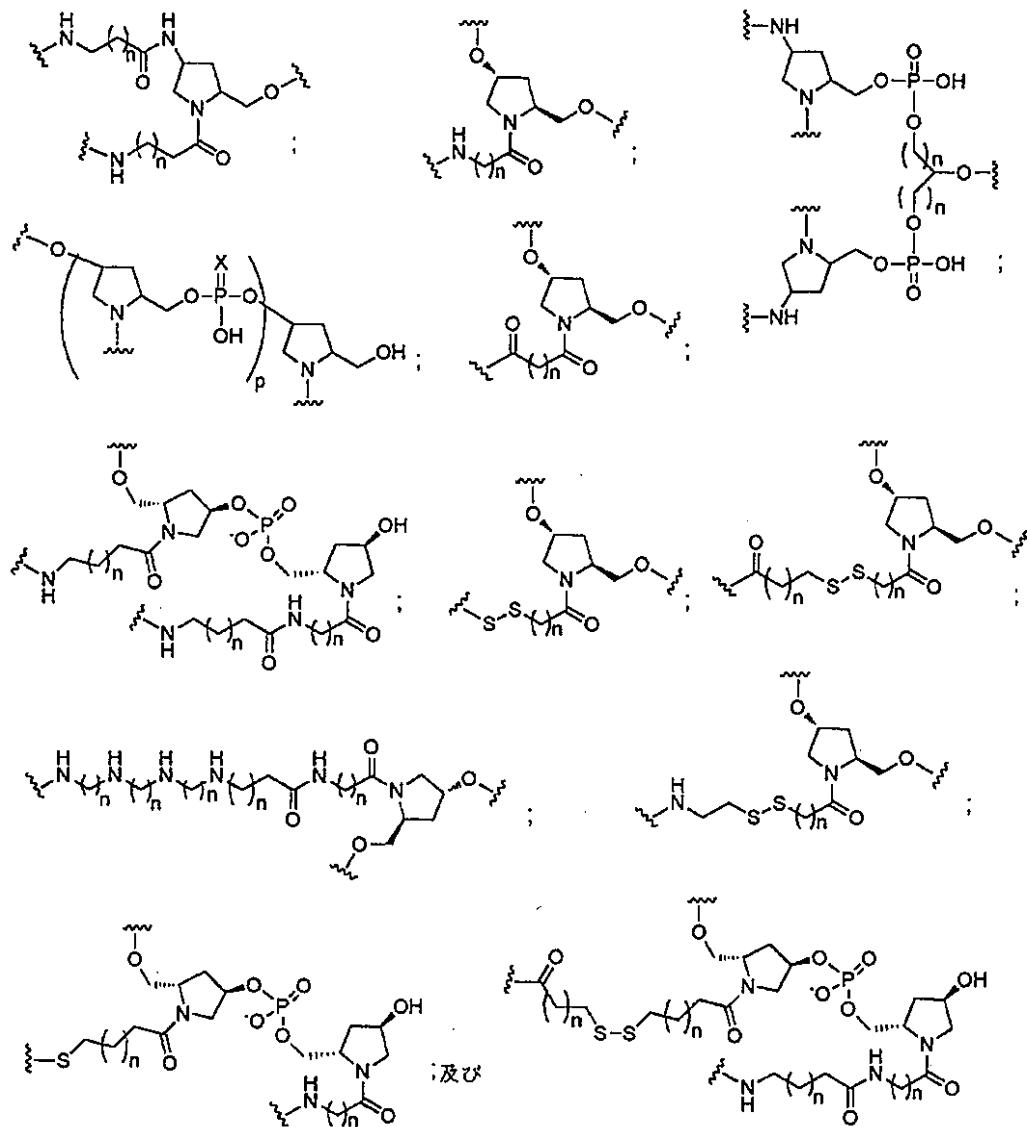
[態様73] タンパク質結合部分が、コレステロール、コール酸、アダマンタン酢酸、1-ピレン酇酸、ジヒドロテストステロン、1,3-ビス-O(ヘキサデシル)グリセロール、ゲラニルオキシヘキシル基、ヘキサデシルグリセロール、ボルネオール、メントール、1,3-プロパンジオール、ヘプタデシル基、パルミチン酸、ミリスチン酸、O3-(オレオイル)リトコール酸、O3-(オレオイル)コレイン酸、ジメトキシトリチル、またはフェノキサジン)、ビタミン(例えば、葉酸塩、ビタミンA、ビタミンE、ビオチン、ピリドキサール)、ペプチド、炭水化物(例えば、单糖、二糖、三糖、四糖、オリゴ糖、多糖)、エンドソーム溶解成分、ステロイド(例えば、ウバオール、ヘシゲニン(helicigenin)、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、

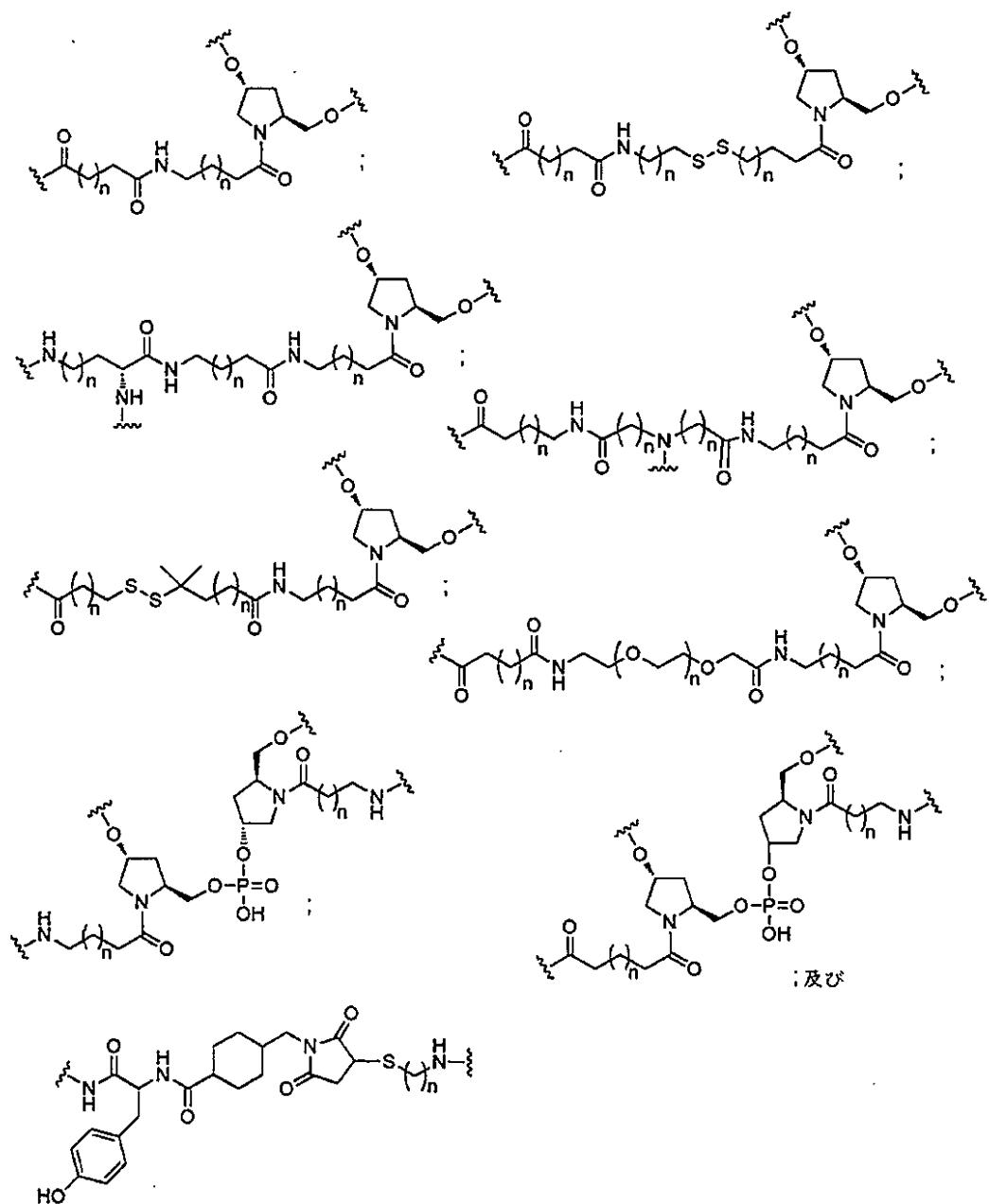
【化 3 7 0】



[ 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】

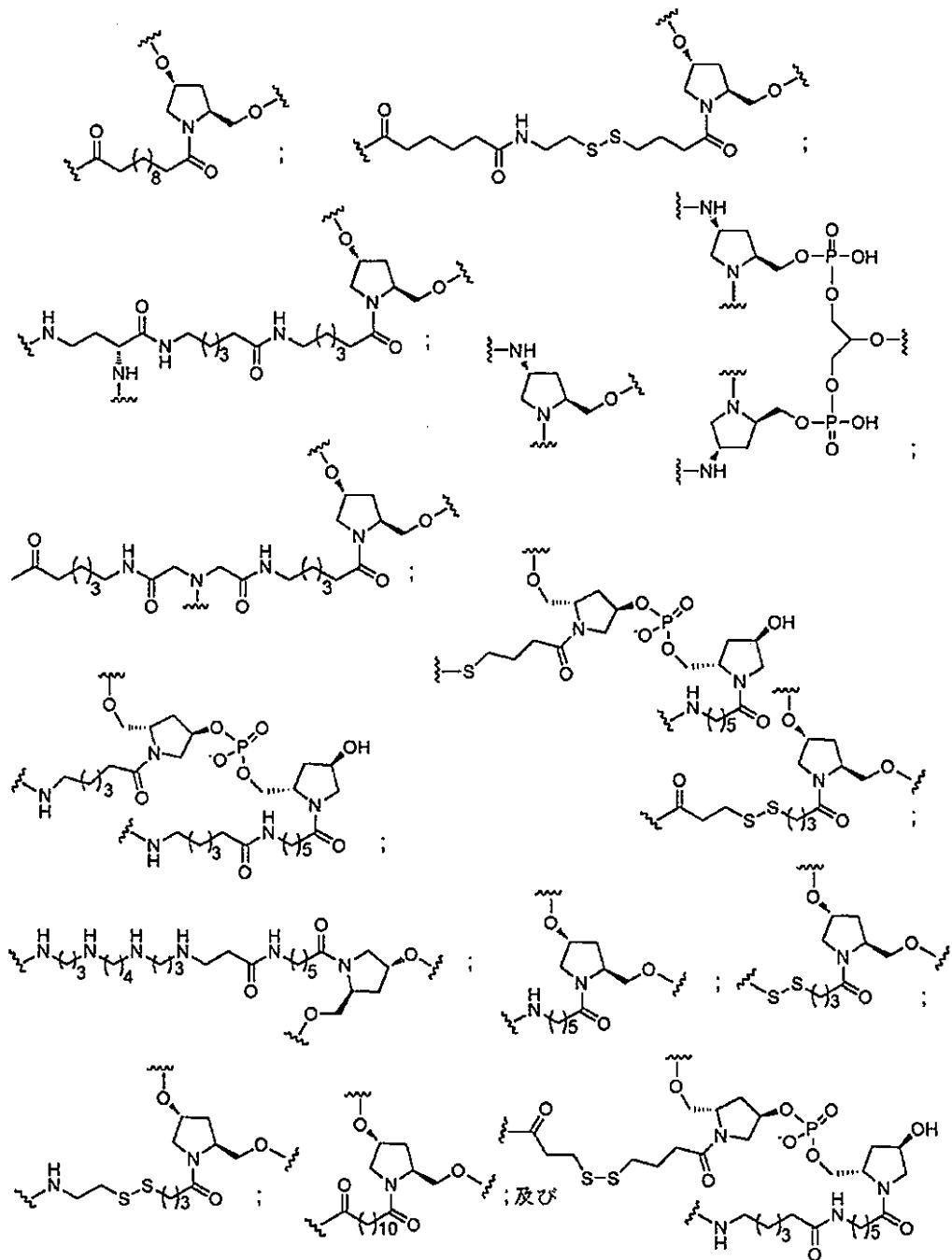


[ 式中、各  $n$  は、互いに独立して 1 ~ 20 である ]

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。

[ 様 様 7 7 ] 共役 リンカー が、

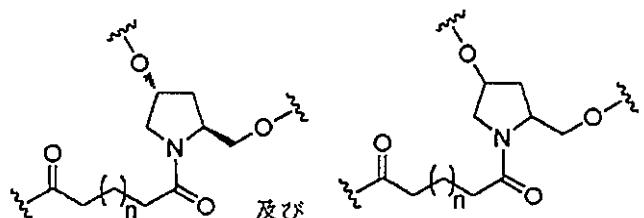
【化372】



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373】

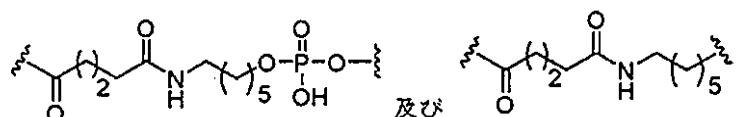


[式中、nは1～20である]

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、

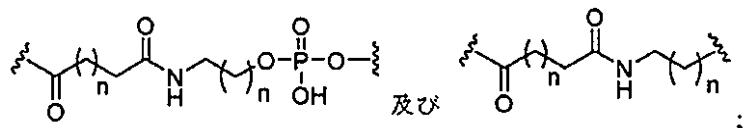
【化374】



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。

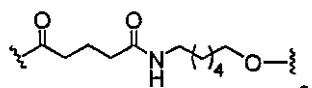
[ 態様80 ] 共役リンカーが、

【化375】

[ 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。

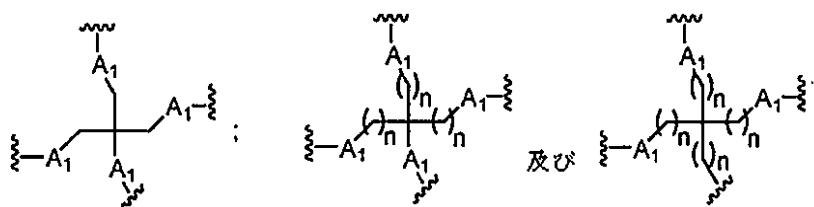
[ 態様81 ] 共役リンカーが以下の構造を有する、態様48～75のいずれかに記載の化合物

【化376】



[ 態様82 ] 分岐基が、以下の構造

【化377】

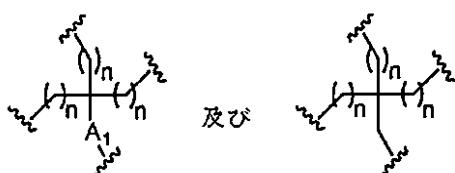


[ 式中、各A1は、互いに独立して、O、S、C=OまたはNHであり、かつ各nは、互いに独立して1～20である ]

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378】

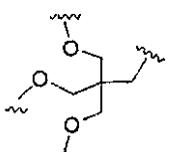


[ 式中、各A1は、互いに独立して、O、S、C=OまたはNHであり、かつ各nは、互いに独立して1～20である ]

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

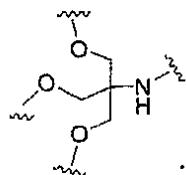
【化379】



を有する、態様 48～81 のいずれかに記載の化合物。

[ 様 8 5 ] 分岐基が以下の構造

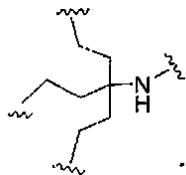
【化 3 8 0】



を有する、態様 48～81のいずれかに記載の化合物。

### [ 様 8 6 ] 分岐基が以下の構造

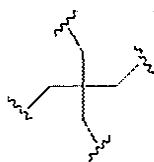
【化 3 8 1】



を有する、態様 48～81のいずれかに記載の化合物。

[ 様 8 7 ] 分岐基が以下の構造

【化 3 8 2】

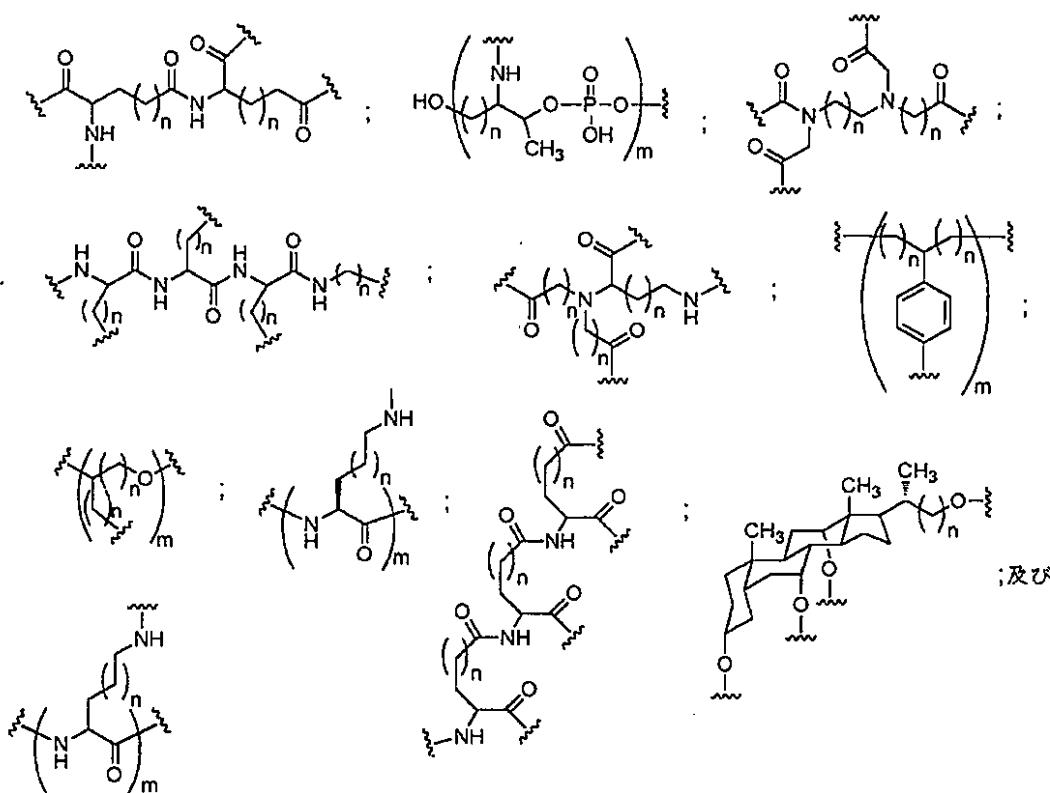


を有する、態様 48～81のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 8-8 ] 分岐基がエーテルを含む、態様 4-8 ~ 8-1 のいずれかに記載の化合物。

### 〔 様 8 9 〕 分岐墓が以下の構造

【化 3 8 3】



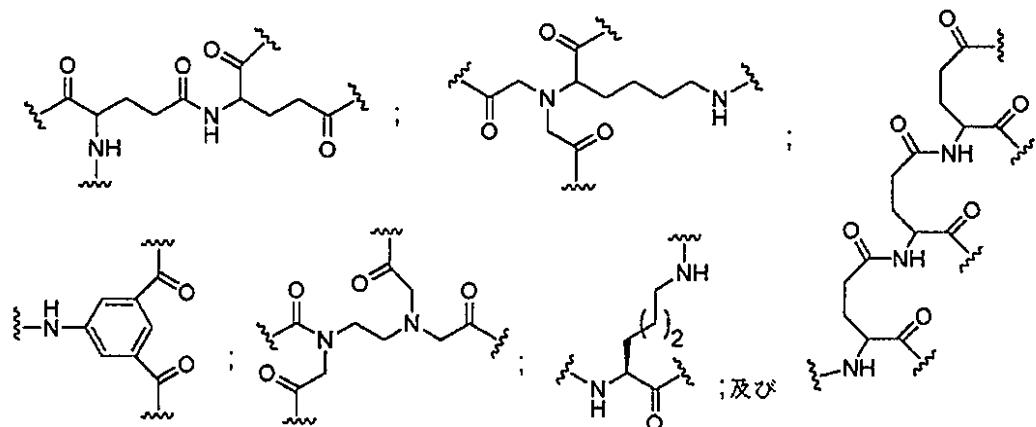
[ 各  $n$  は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、かつ

$m$  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

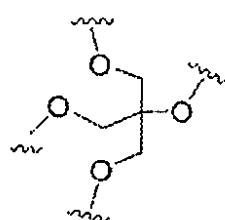
【化 384】



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

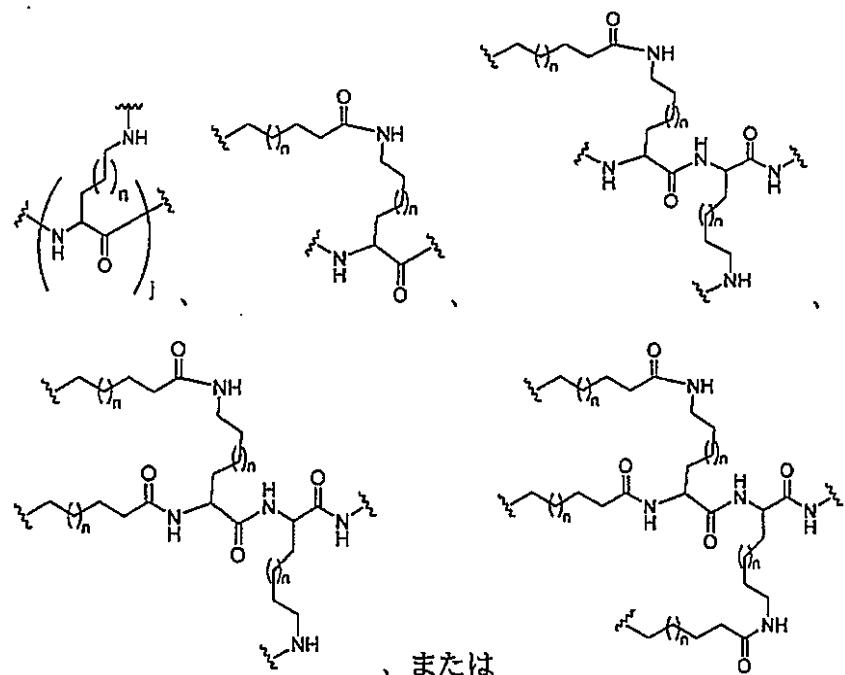
【化 385】



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】



、または

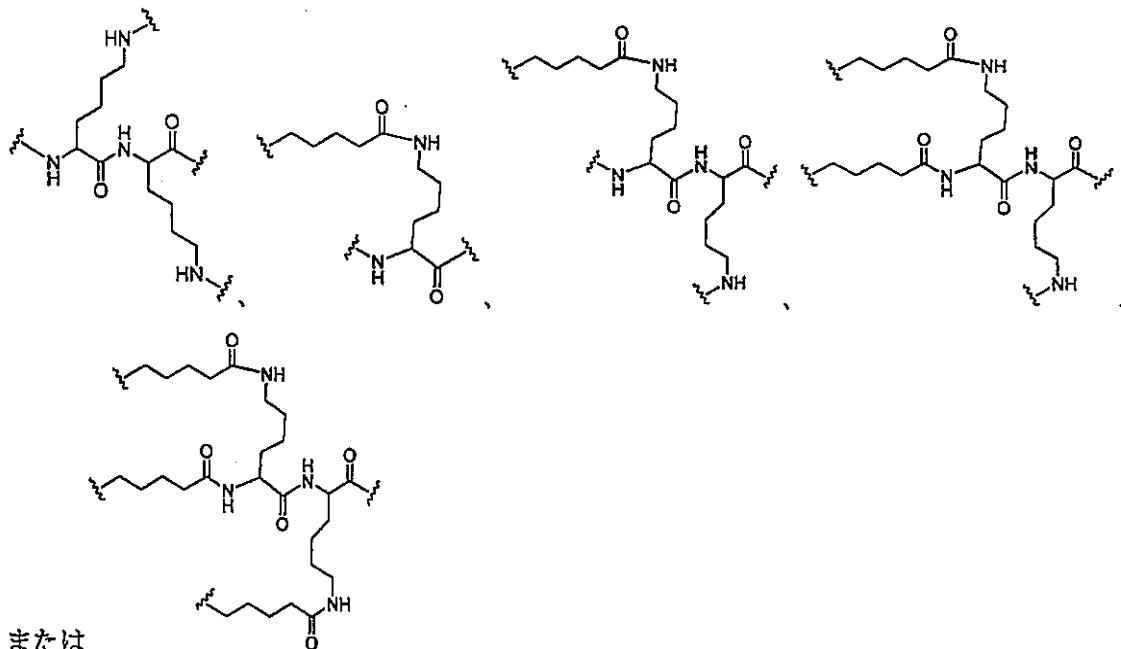
[ 式中、各  $j$  は 1 ~ 3 の整数であり、

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、

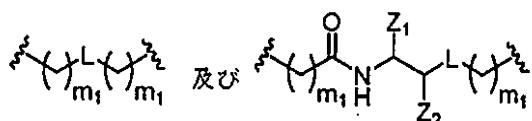
【化 387】



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

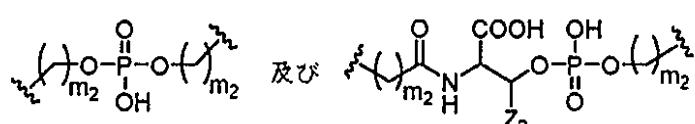
$R_2$  は、  $H$ 、  $C_1 - C_6$  アルキルまたは置換  $C_1 - C_6$  アルキルであり、かつ

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】



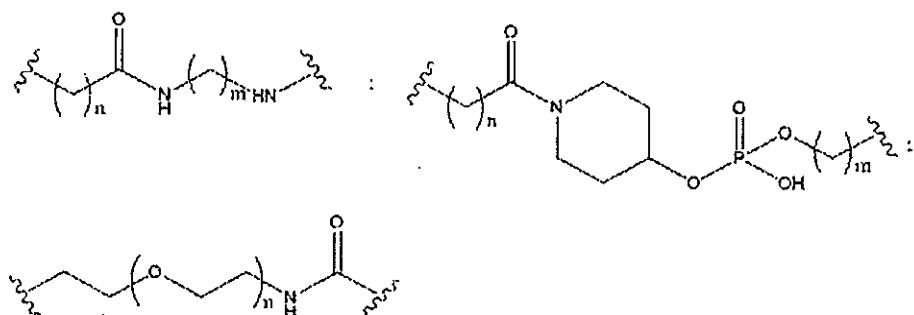
[ 式中、  $Z_2$  は、  $H$  または  $CH_3$  であり、かつ

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390】



[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。

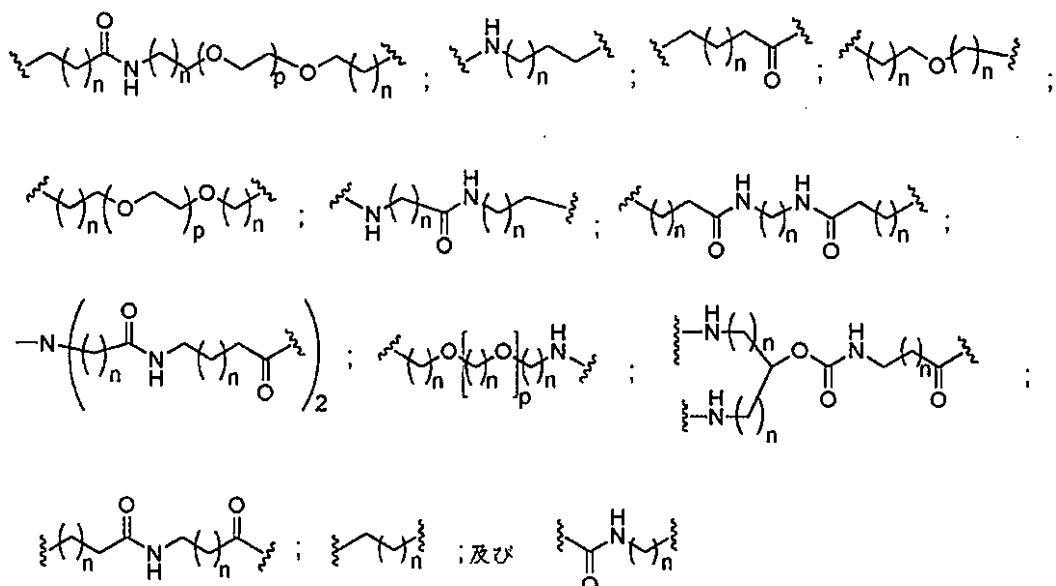
[態様100]少なくとも1つのテザーがアミンを含む、態様48～93または95のいずれかに記載の化合物。

[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391】



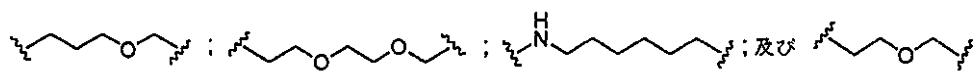
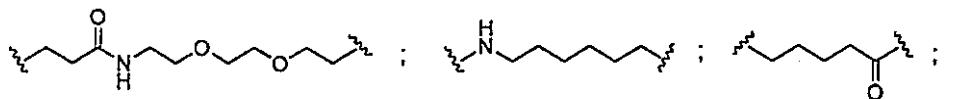
[式中、各nは、互いに独立して1～20であり、

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、

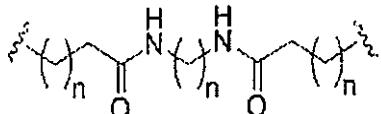
## 【化392】



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393】

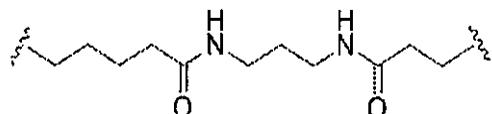


[式中、各nは、互いに独立して1～20である]

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

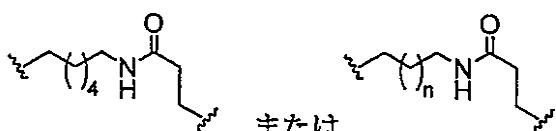
## 【化394】



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395】

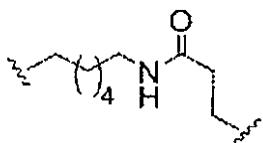


[式中、各nは、互いに独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である]

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396】



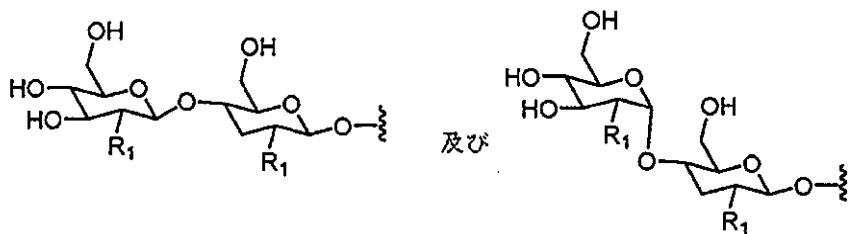
の中から選択される構造を有する、態様48～93のいずれかに記載の化合物。

[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、

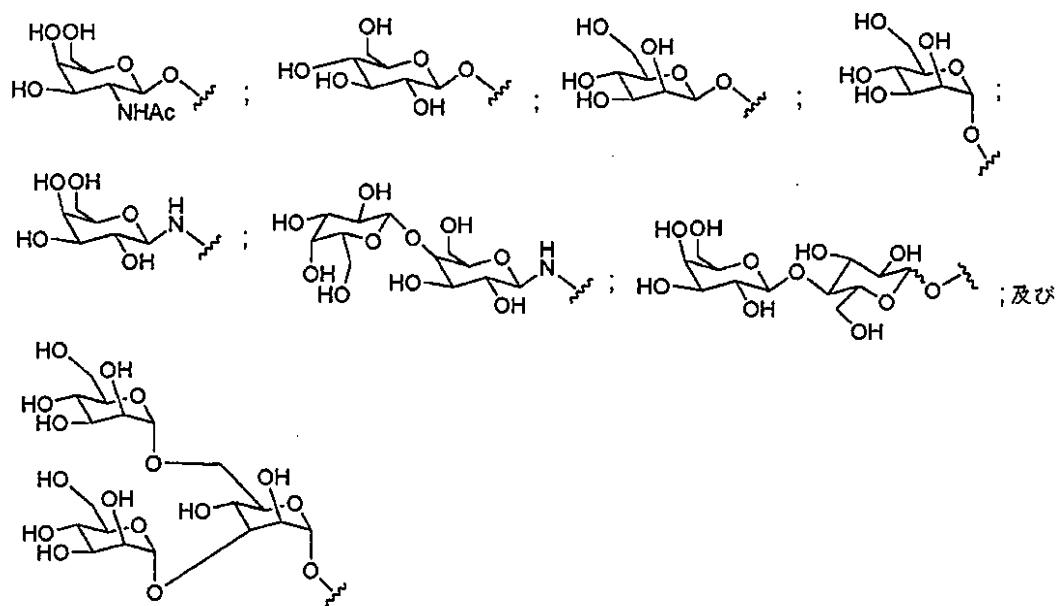
【化397】

[式中、各R<sub>1</sub>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、

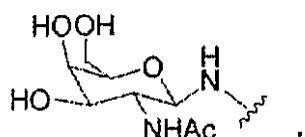
【化398】



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

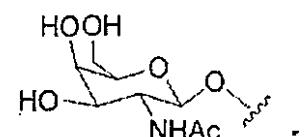
【化399】



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400】

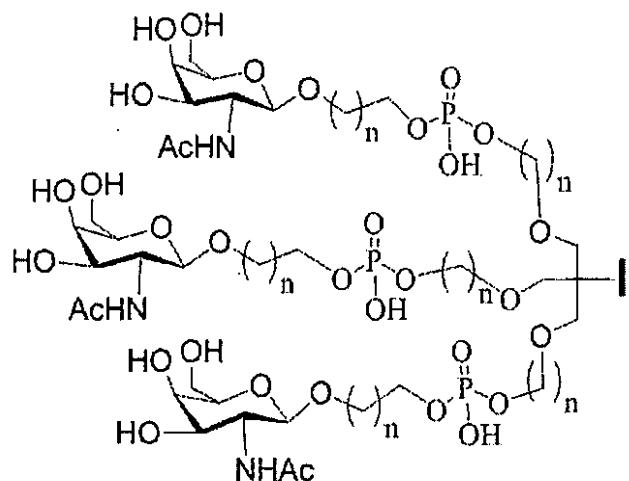


を有する、態様105～108のいずれかに記載の共役アンチセンス化合物。

[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401】

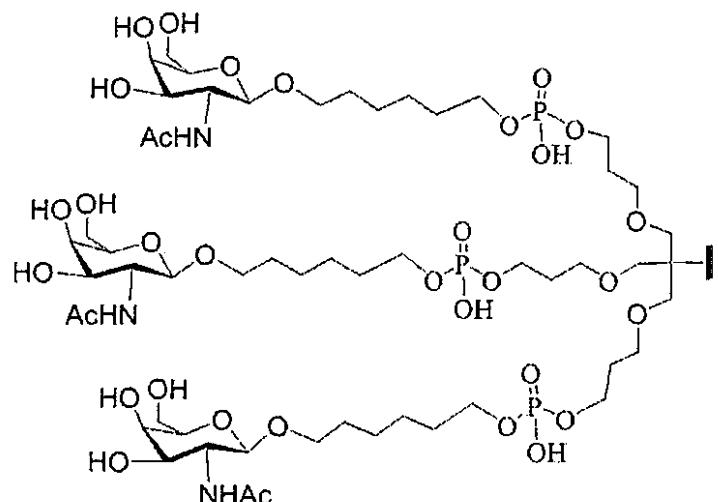


[式中、各nは、互いに独立して1～20である]

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

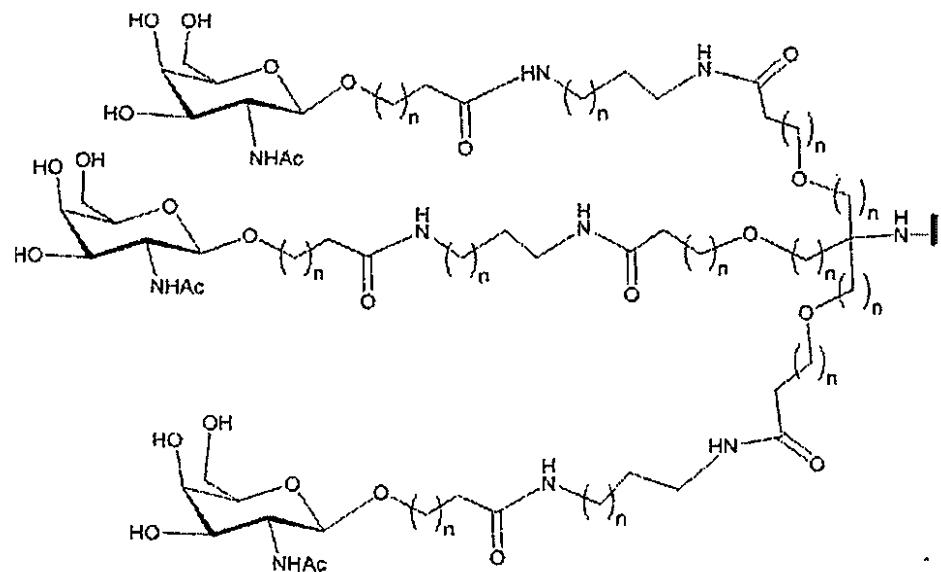
## 【化402】



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403】

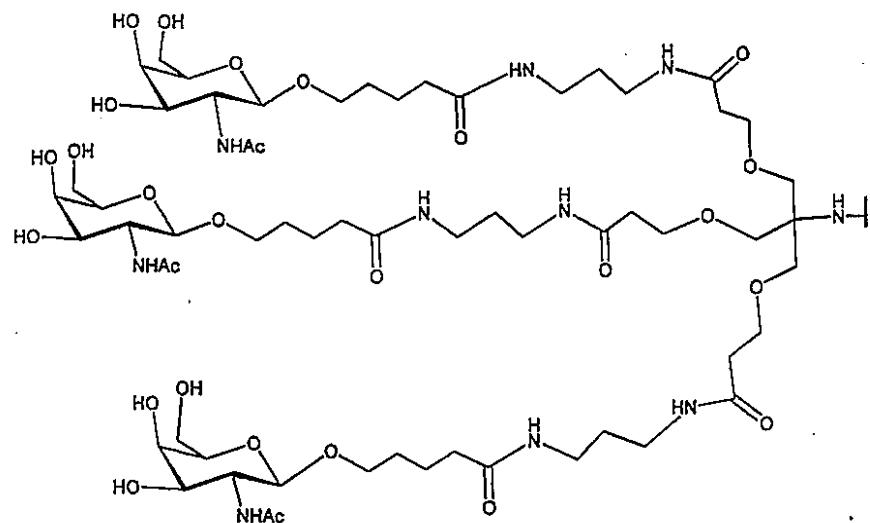


[式中、各nは、互いに独立して1～20である]

を有する、態様116に記載の化合物。

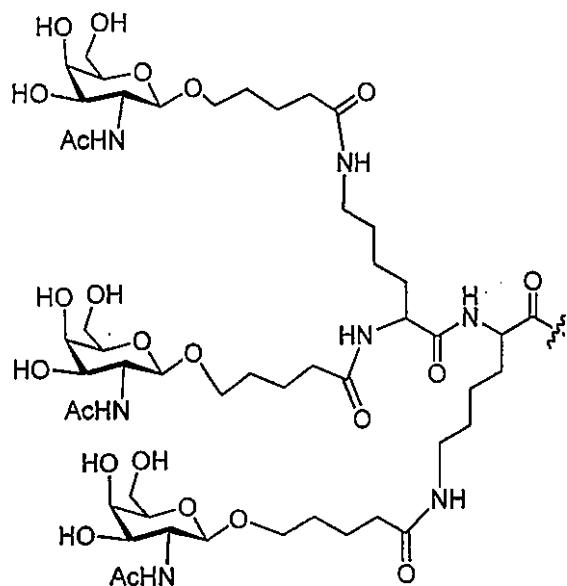
[態様119]細胞を標的とする部分が以下の構造を有する、態様116に記載の化合物。

## 【化404】



[態様120]細胞を標的とする部分が、

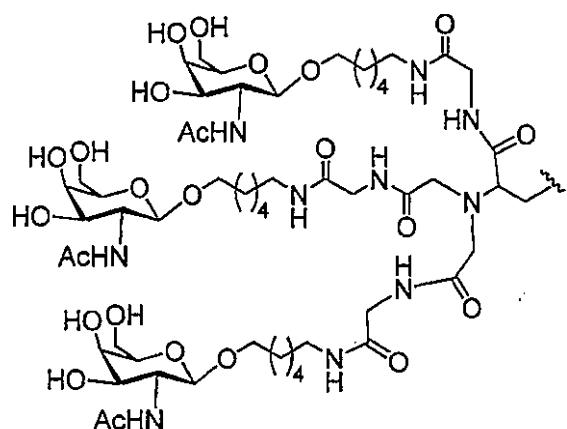
【化 4 0 5】



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、

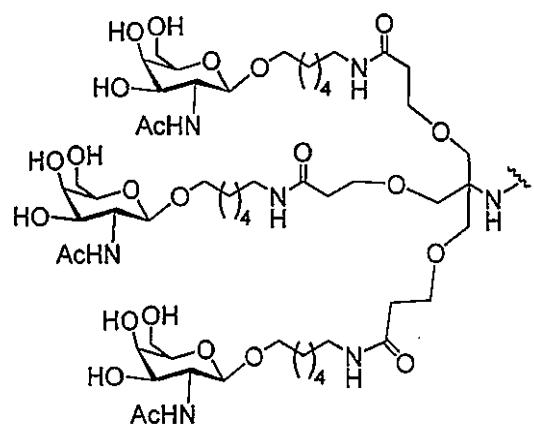
【化 4 0 6】



を含む、態様 1-1-6 に記載の化合物。

[ 様 122 ] 細胞を標的とする部分が以下の構造

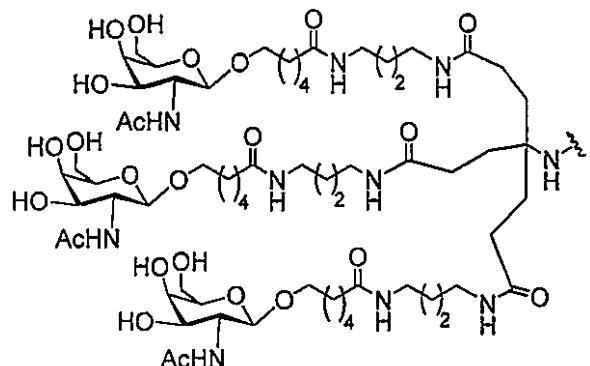
【化 4 0 7】



を有する、態様 116 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

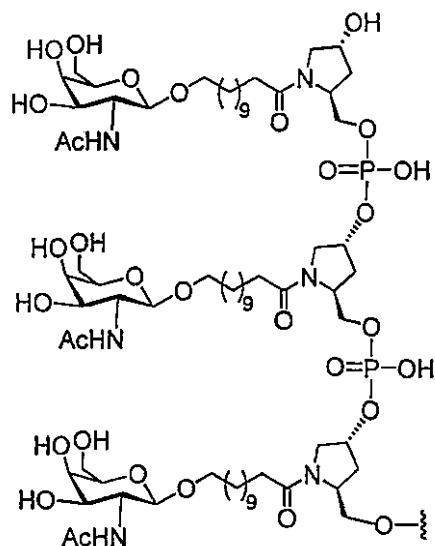
【化408】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様124]細胞を標的とする部分が、

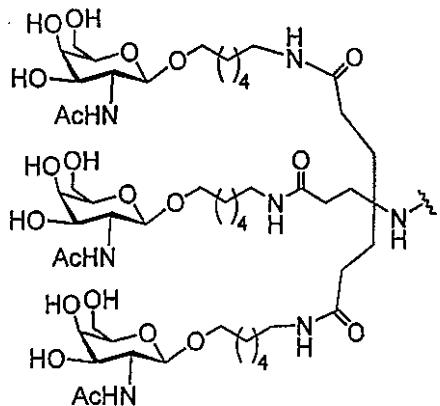
【化409】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様125]細胞を標的とする部分が以下の構造

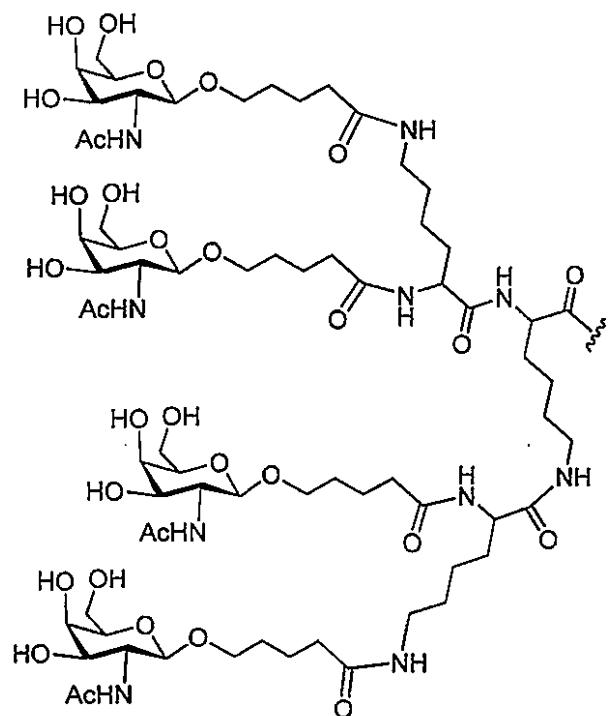
【化410】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様126]細胞を標的とする部分が、

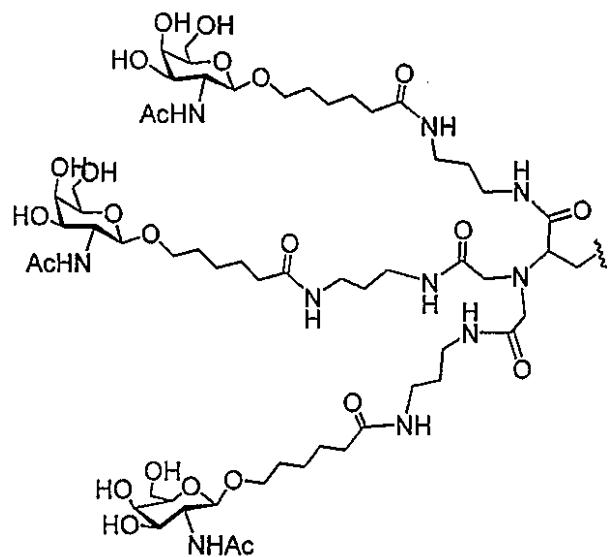
【化411】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様127]細胞を標的とする部分が、

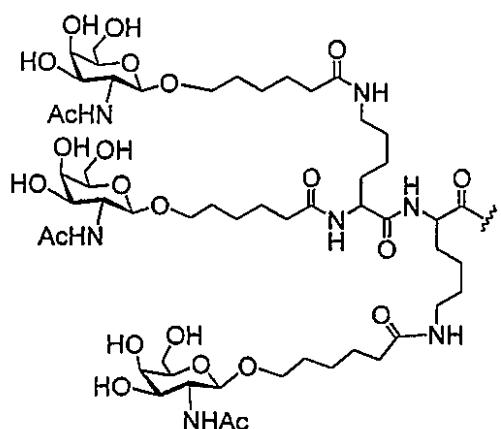
【化412】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様128]細胞を標的とする部分が、

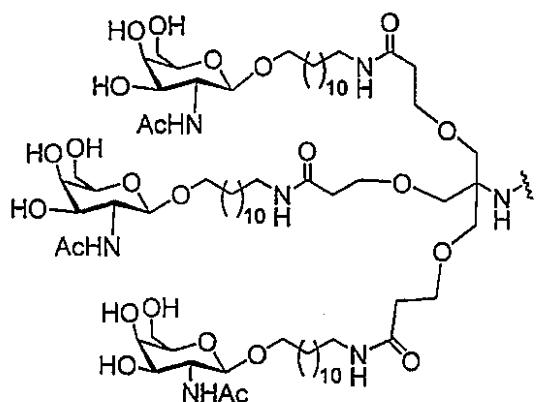
## 【化413】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様129]細胞を標的とする部分が以下の構造

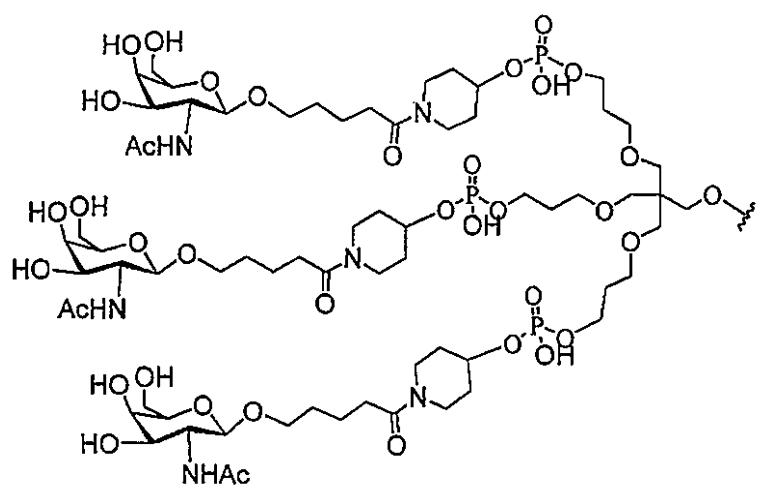
## 【化414】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様130]前記細胞を標的とする部分が、以下の構造

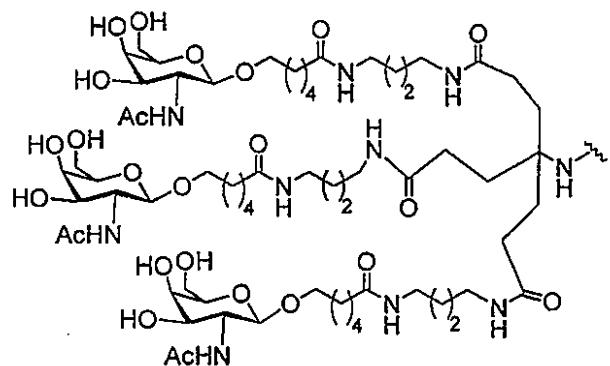
## 【化415】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様131]細胞を標的とする部分が以下の構造

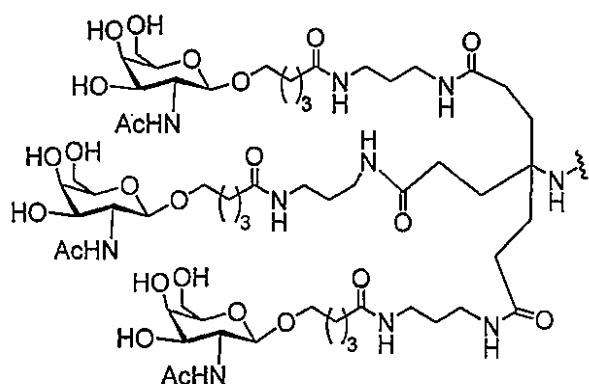
【化416】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様132]細胞を標的とする部分が以下の構造

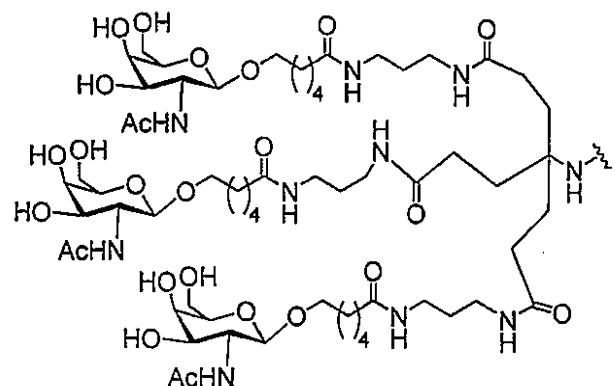
【化417】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様133]細胞を標的とする部分が以下の構造

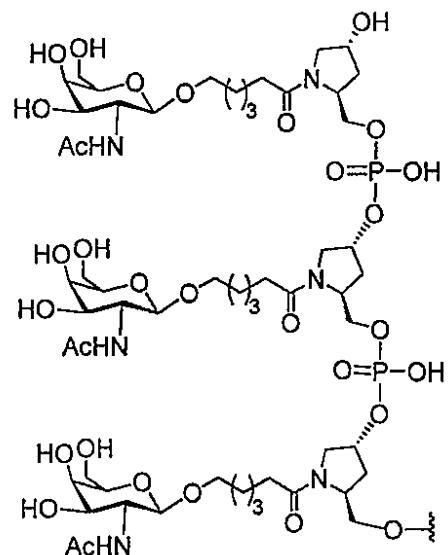
【化418】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様134]細胞を標的とする部分が、

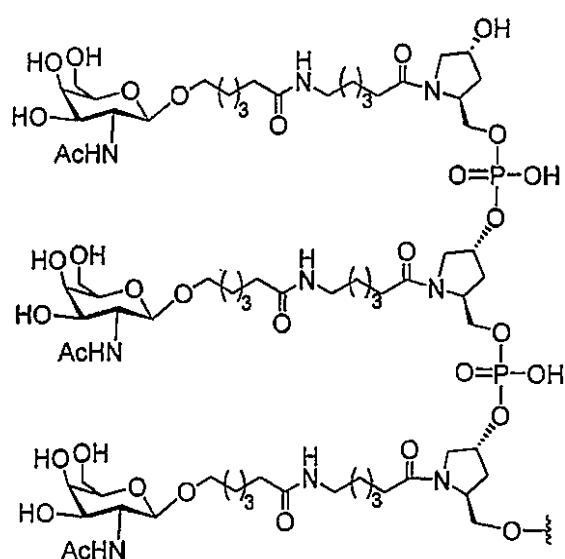
【化419】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様135]細胞を標的とする部分が、

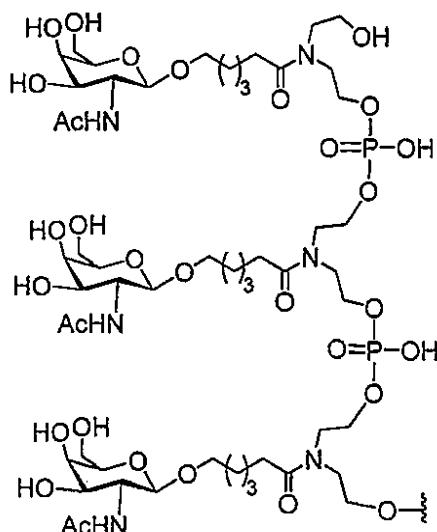
【化420】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様136]細胞を標的とする部分が、

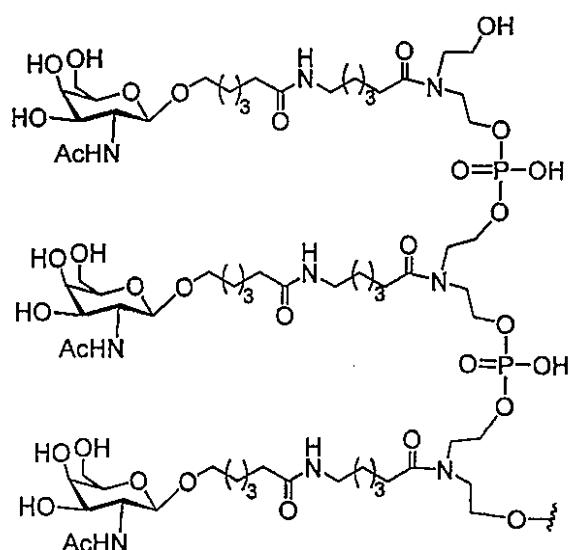
【化421】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様137]細胞を標的とする部分が、

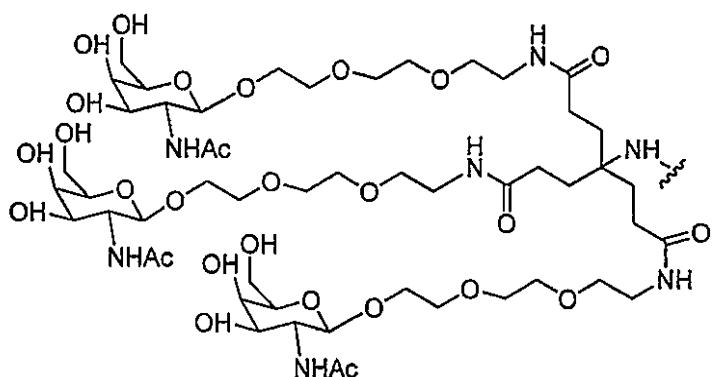
【化422】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様138]細胞を標的とする部分が以下の構造

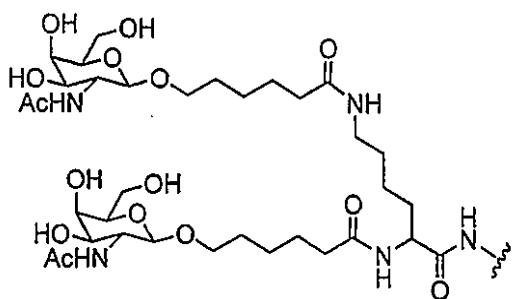
【化423】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様139]細胞を標的とする部分が、

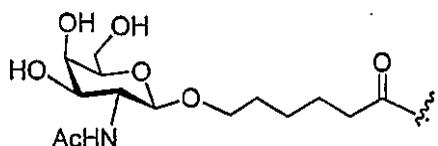
## 【化424】



を含む、態様116に記載の化合物。

[態様140] 細胞を標的とする部分が以下の構造

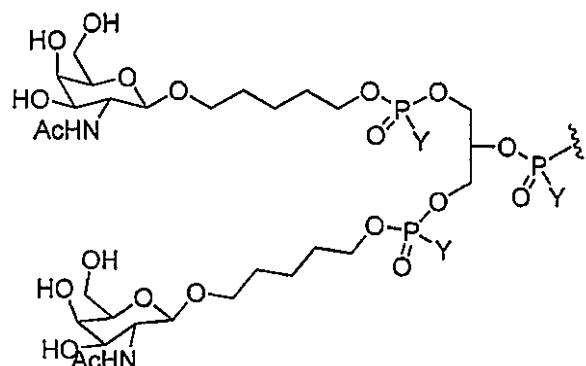
## 【化425】



を有する、態様116に記載の化合物。

[態様141] 細胞を標的とする部分が、

## 【化426】

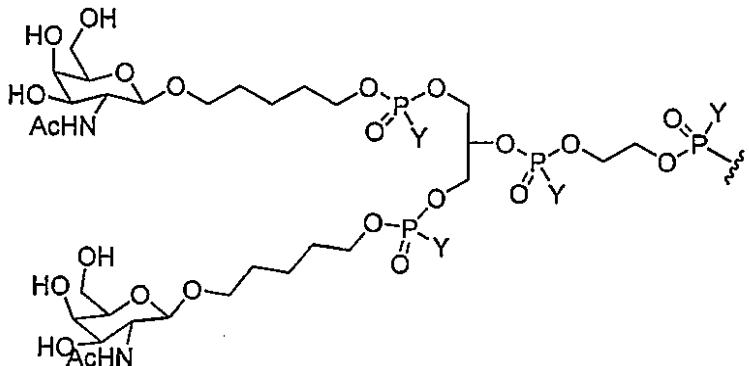


[式中、各Yは、O、S、置換または非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル若しくはアルキニルから選択される]

を含む、態様116に記載の化合物。

[態様142] 共役基が、

## 【化427】

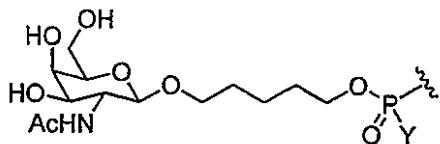


[式中、各Yは、O、S、置換または非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニル若しくはアルキニルから選択される]

を含む、態様116に記載の化合物。

[態様143] 細胞を標的とする部分が以下の構造

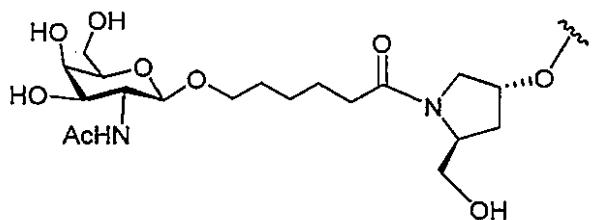
## 【化428】



[式中、各Yは、O、S、置換または非置換のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>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、

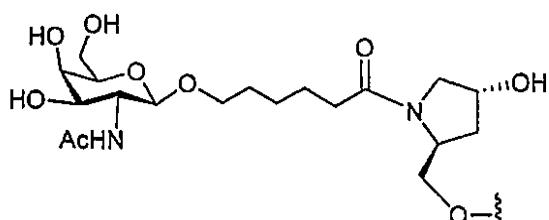
## 【化429】



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、

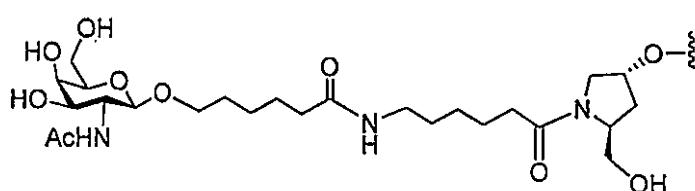
## 【化430】



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、

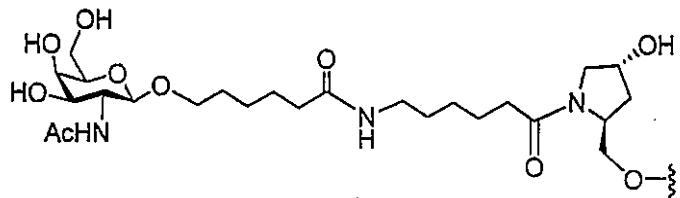
## 【化431】



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432】



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斷可能部分を含む、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斷可能部分を含む、態様1～147のいず

れかに記載の化合物。

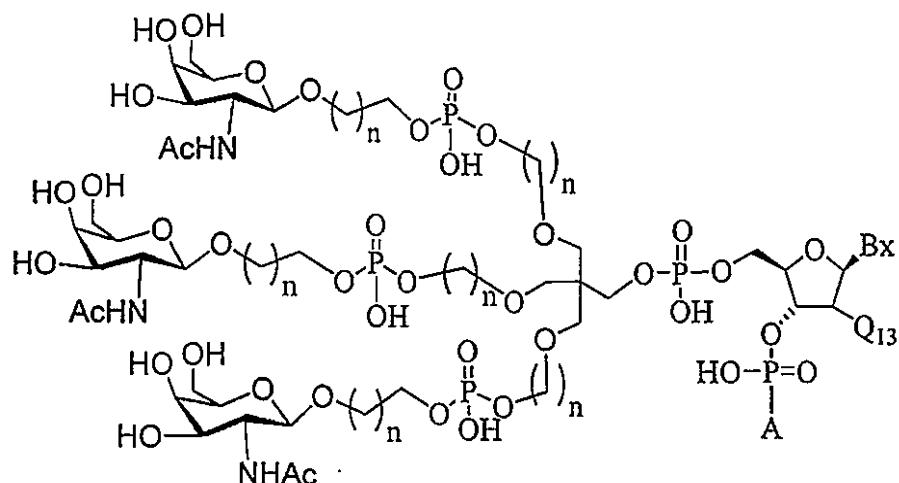
[ 態様 150 ] 共役基が切断可能部分を含まず、かつ、該共役基がオリゴヌクレオチドとの間にホスホロチオエート結合を含む、態様 1 ~ 147 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 151 ] 共役基がアミド切断可能部分を含む、態様 1 ~ 148 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 152 ] 共役基がエステル切断可能部分を含む、態様 1 ~ 148 のいずれかに記載の化合物。

[ 態様 153 ] 化合物は、以下の構造

【化433】



[ 式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、

Q<sub>13</sub> は、H または O(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> であり、

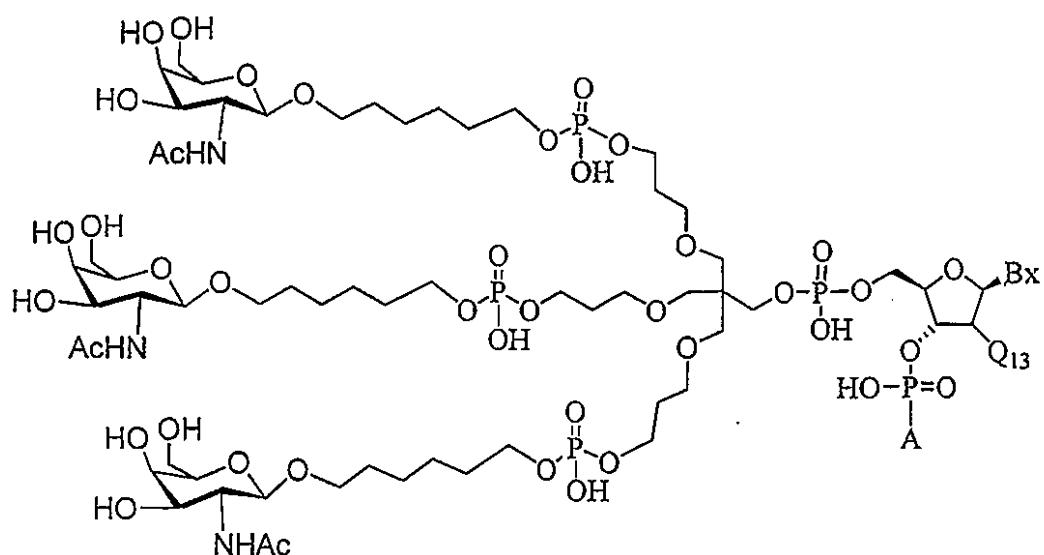
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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 154 ] 化合物は、以下の構造

【化434】



[ 式中、各 n は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、

Q<sub>13</sub> は、H または O(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> であり、

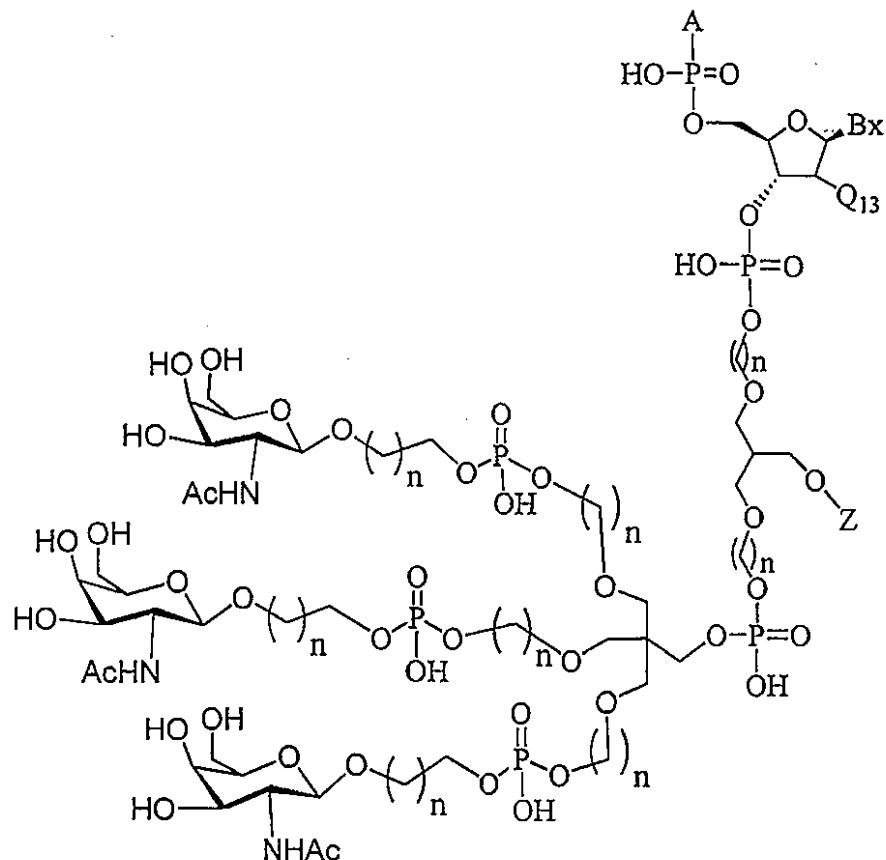
A は、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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、

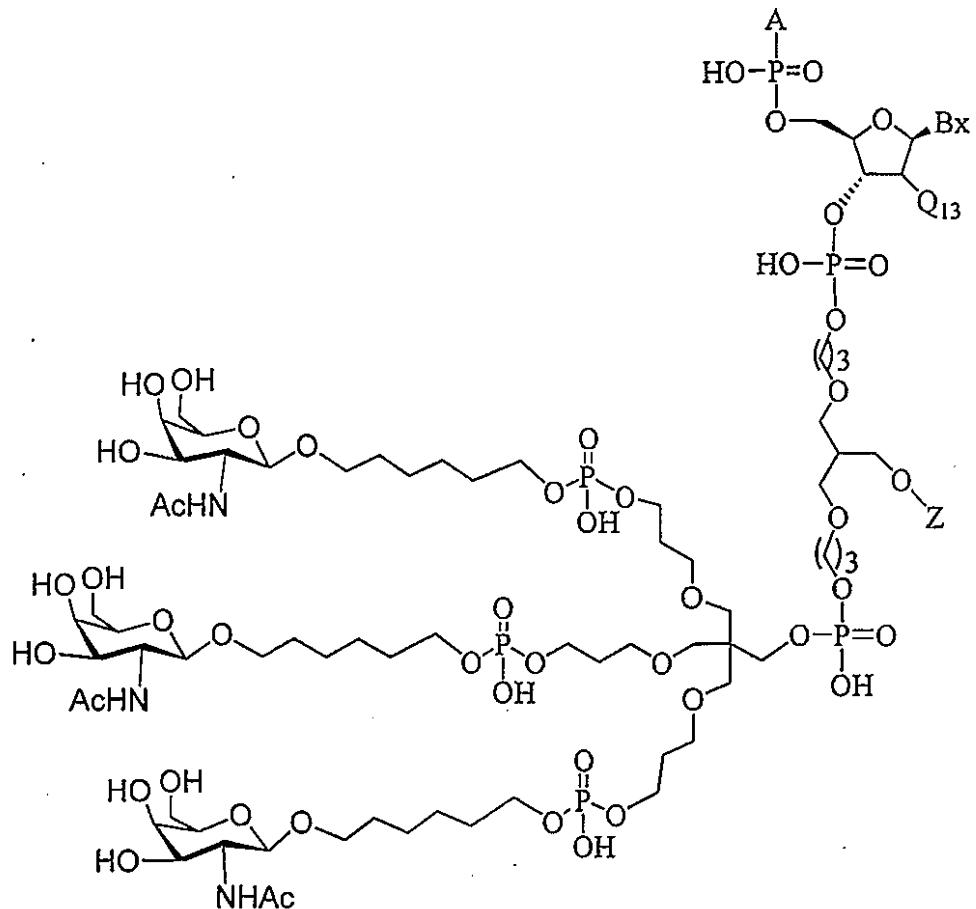
Z は、H または連結された固体支持体であり、かつ

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

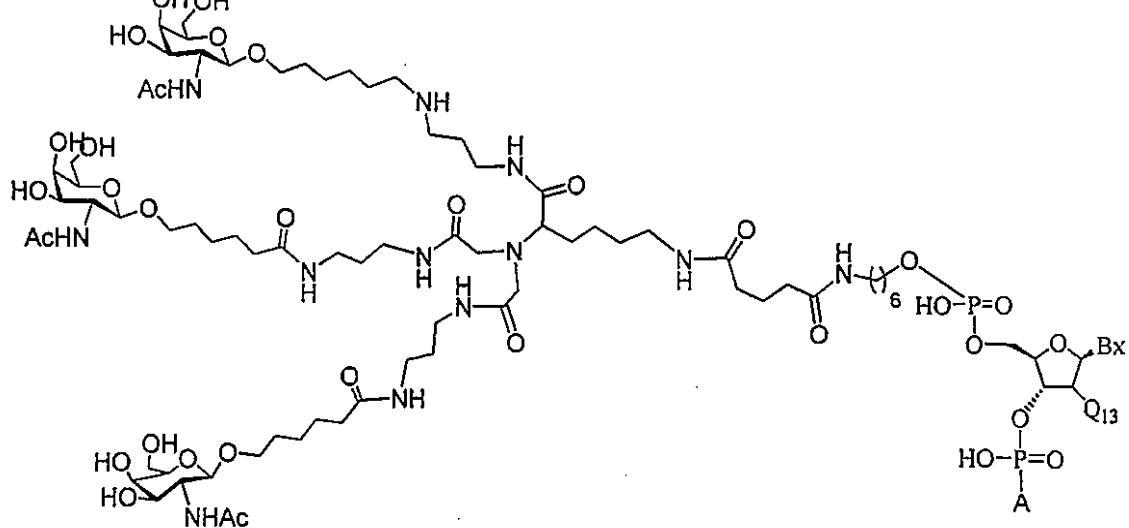
【化 4 3 6】



[ 式中、各  $n$  は、互いに独立して 1 ~ 20 であり、  
Q<sub>1~3</sub> は、H または O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> 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  
B<sub>x</sub> 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 437】

【化 4 3 7】

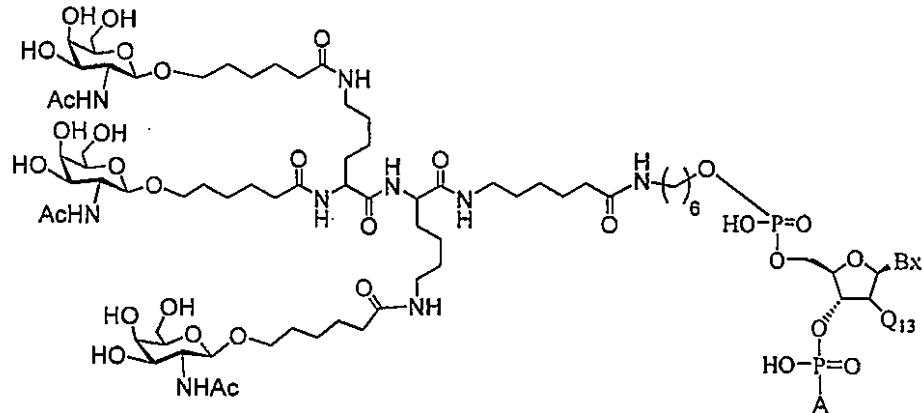
1154571



[式中、Q<sub>1~3</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>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

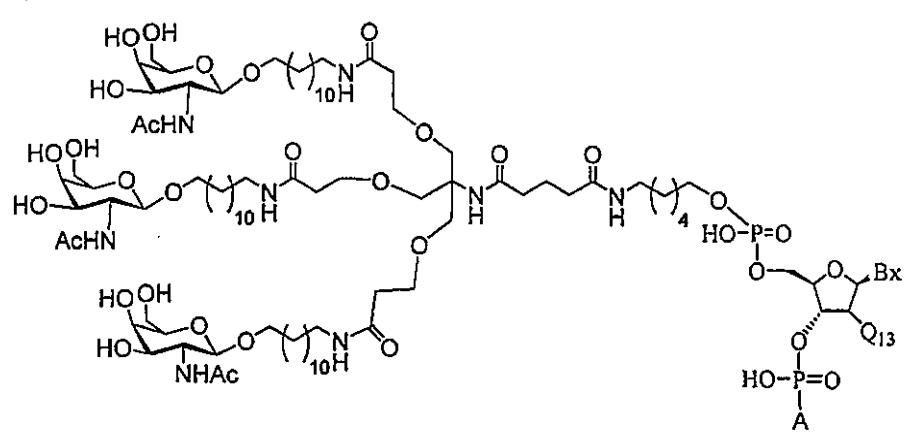
【化438】



[式中、Q<sub>1~3</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>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

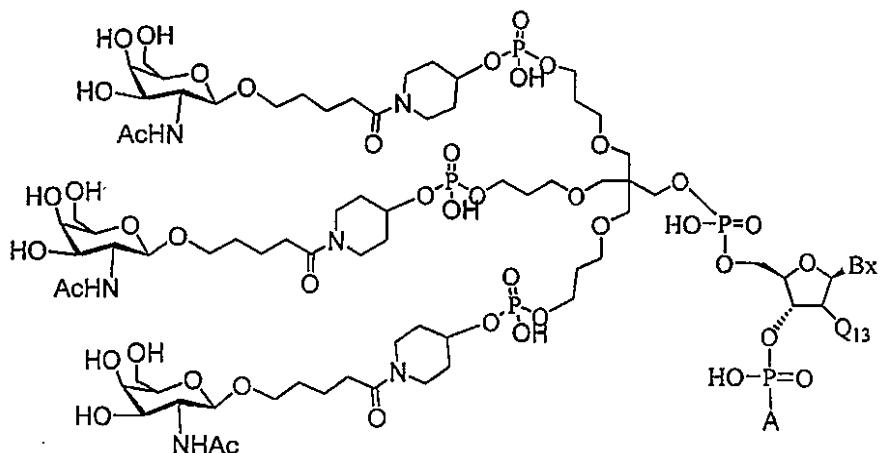
【化439】



[式中、Q<sub>1~3</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>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

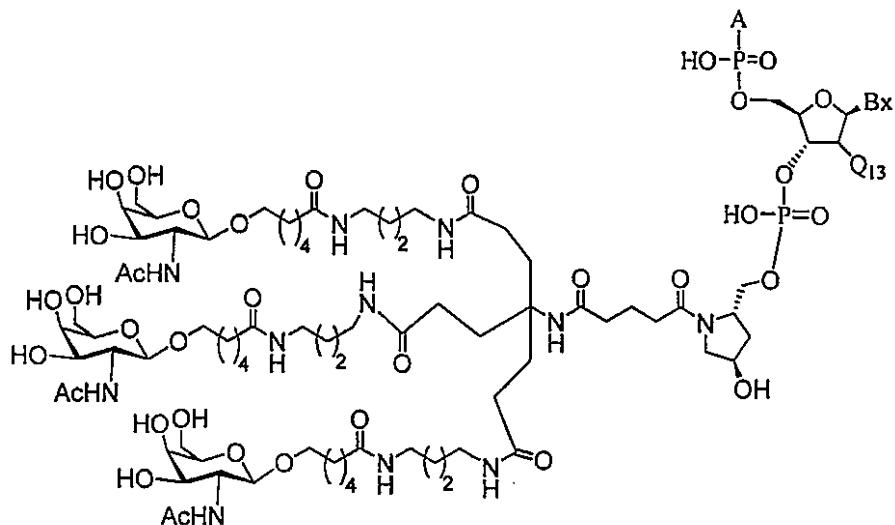
【化440】



[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>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161] 化合物が以下の構造  
【化441】

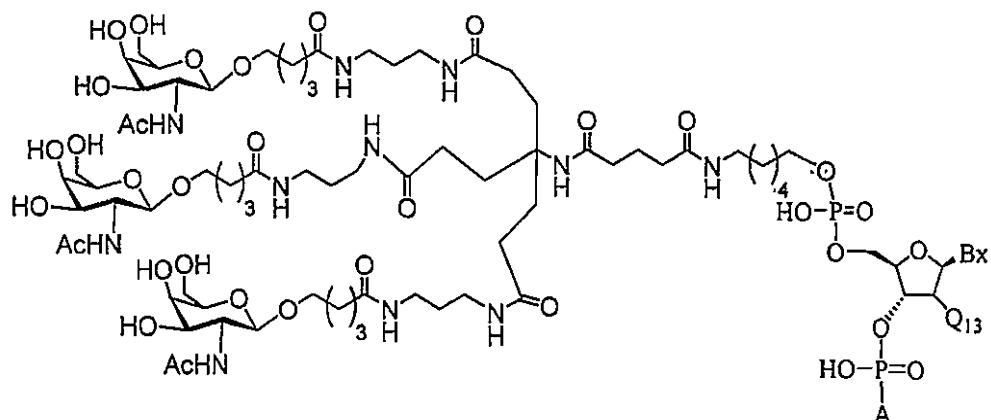


[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、  
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ  
Bxは、複素環式塩基部分である]

を有する、態様1～30のいずれかに記載の化合物。

[態様162] 化合物が以下の構造

## 【化442】



[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、

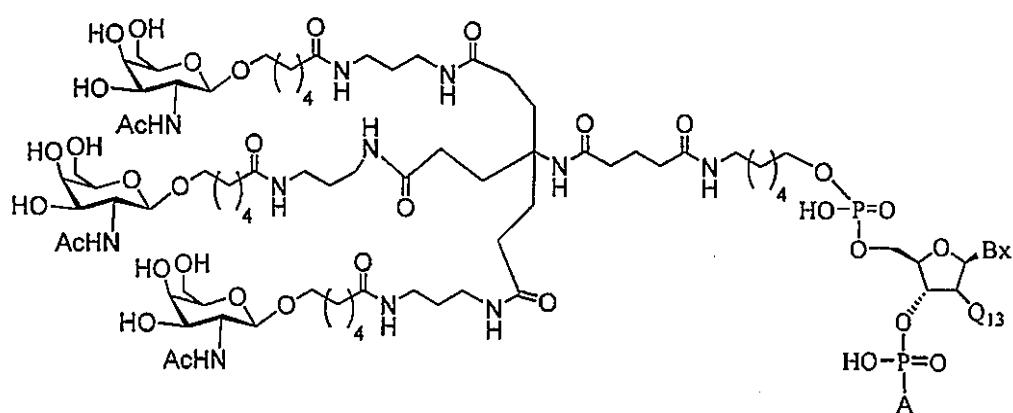
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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163] 化合物が以下の構造

## 【化443】



[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、

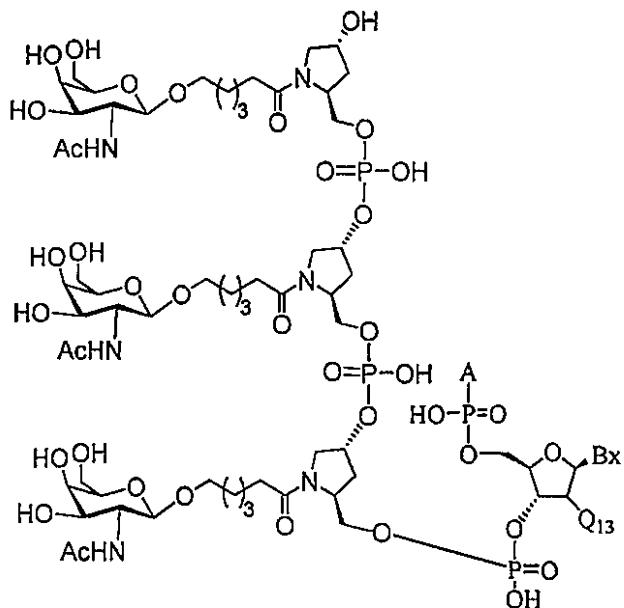
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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164] 化合物が以下の構造

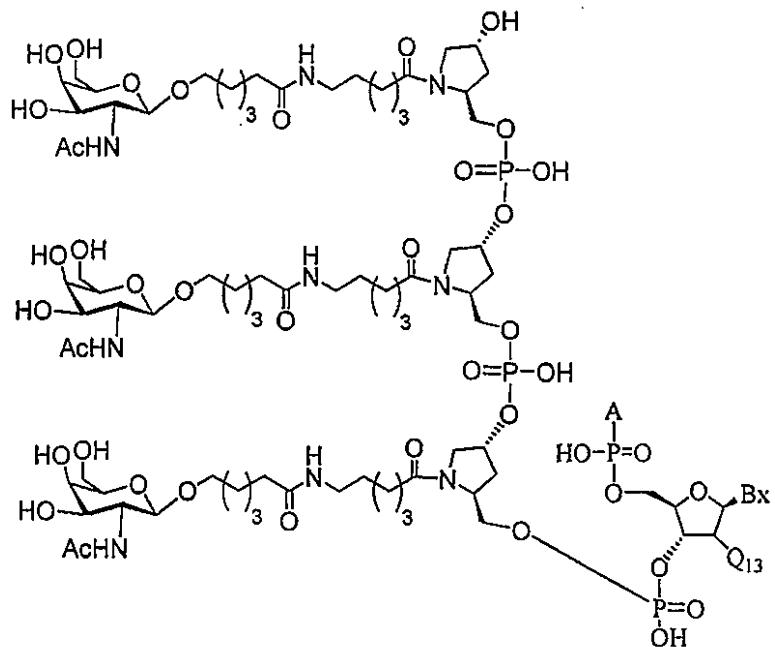
## 【化444】



[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>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

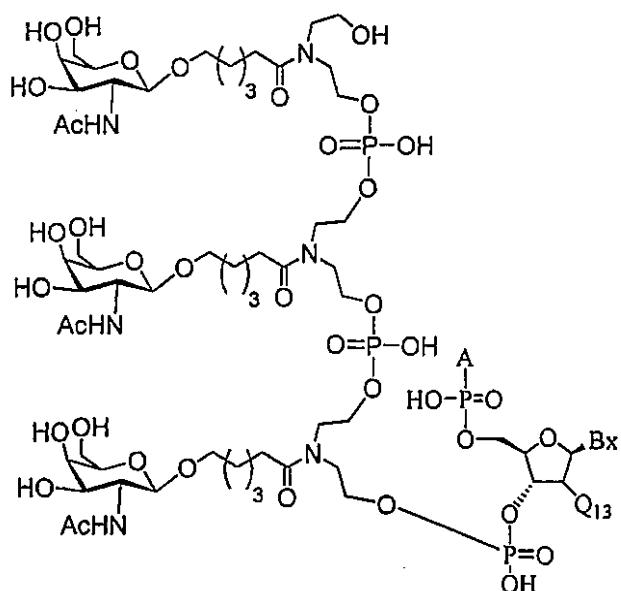
## 【化445】



[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>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

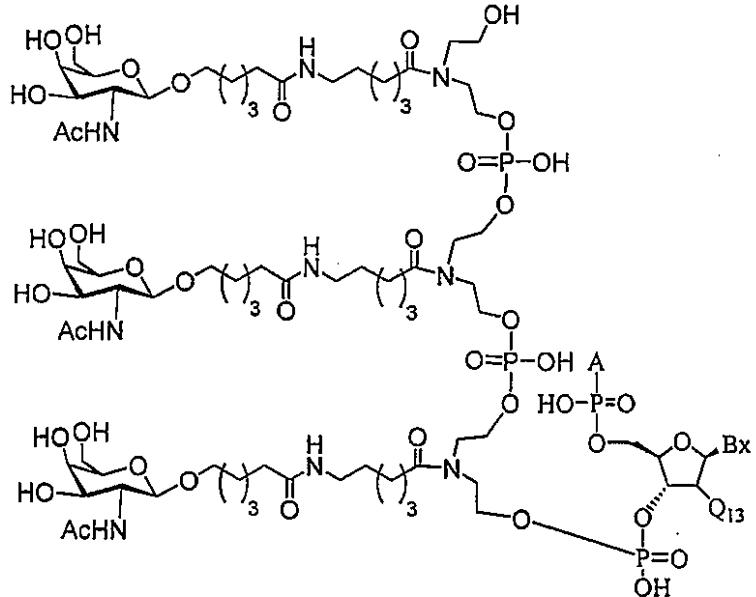
## 【化446】



[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。

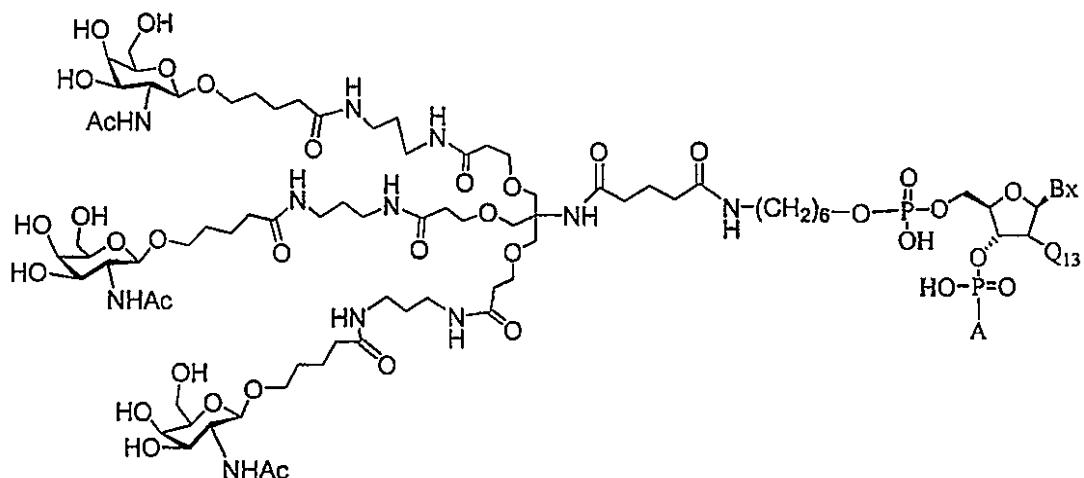
[態様 167] 化合物が以下の構造

## 【化447】



[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448】



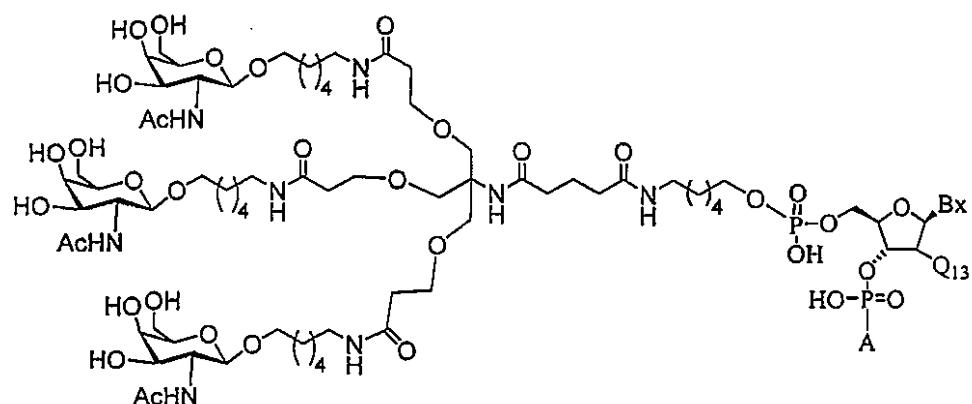
[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、  
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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449】



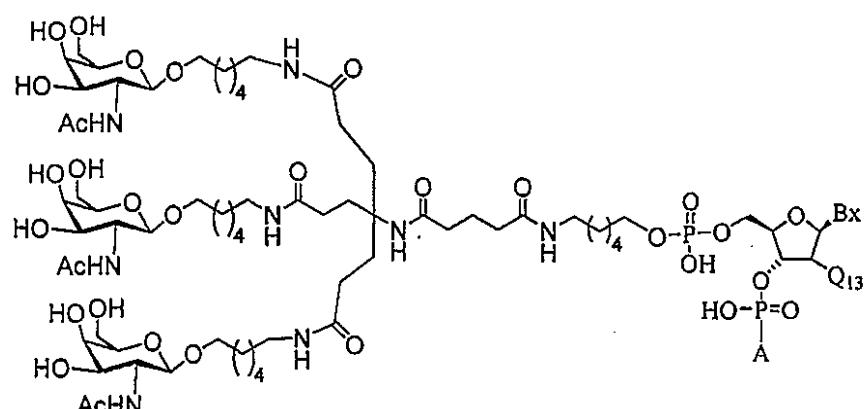
[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、  
Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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450】



[式中、Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、

Aは、修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

B<sub>x</sub>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<sub>x</sub>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<sub>x</sub>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<sub>x</sub>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]Q<sub>1,3</sub>がO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>である、態様153～170のいずれかに記載の化合物。

[態様175]Q<sub>1,3</sub>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つの薬理学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]ANGPTL3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。