

【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3部門第2区分

【発行日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【公表番号】特表2017-518278(P2017-518278A)

【公表日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2016-565461(P2016-565461)

【国際特許分類】

C 0 7 H	21/04	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	5/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/711	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)

【F I】

C 0 7 H	21/04	Z N A B
C 1 2 N	15/00	G
A 6 1 P	5/06	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/711	
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	31/7115	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/34	

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月4日(2017.12.4)

【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と共に基とを含む化合物であつて、該修飾オリゴヌクレオチド

は、10～30個の連結されたヌクレオシド長であり、配列番号2の核酸塩基15392  
1～153940、72107～72126、153004～153019、15559  
7～155612、155594～155613、159252～159267、213  
425～213440、または248223～248363の長さが等しい部分に100  
%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、前記化合物。

【請求項2】

修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾ヌクレオシド間連結部、少なくとも1つの修飾糖、または少なくとも1つの修飾核酸塩基を含み、場合により該修飾ヌクレオシド間連結部がホスホロチオエートヌクレオシド間連結部である、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、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間連結部を含む、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

修飾糖が、(a)2'-O-メトキシエチル又は(b)二環式糖であり、場合により該二環式糖が、4'-(CH<sub>2</sub>)-O-2'(LNA)、4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-2'(ENA)、及び4'-CH(CH<sub>3</sub>)-O-2'(cEt)からなる群より選択される、請求項2に記載の化合物。

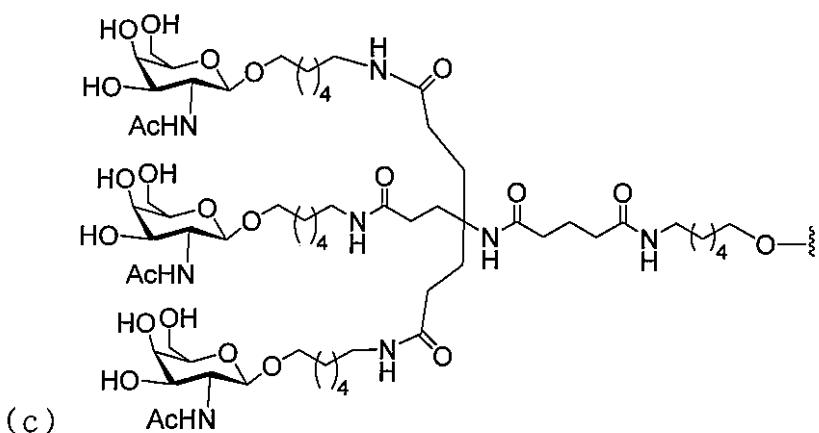
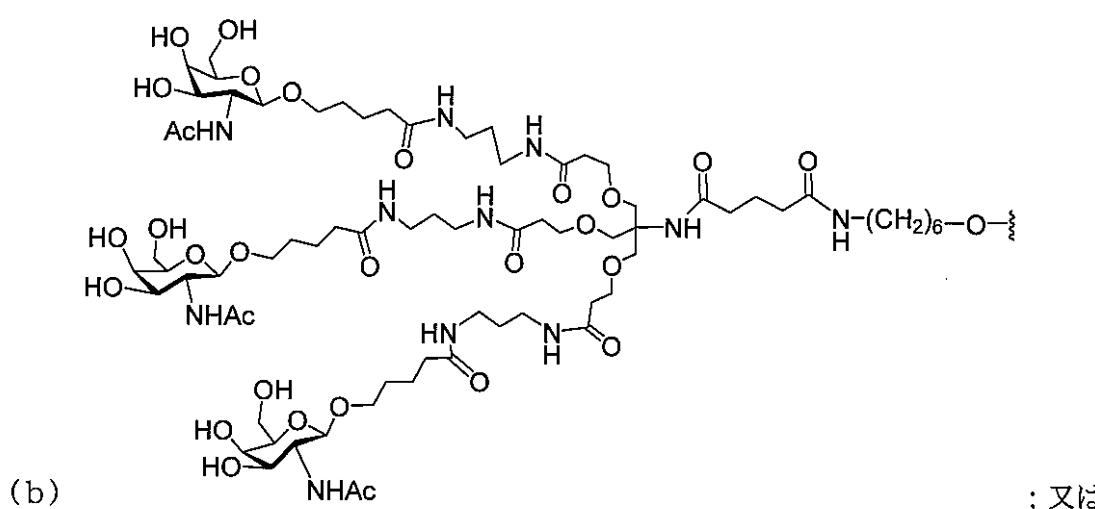
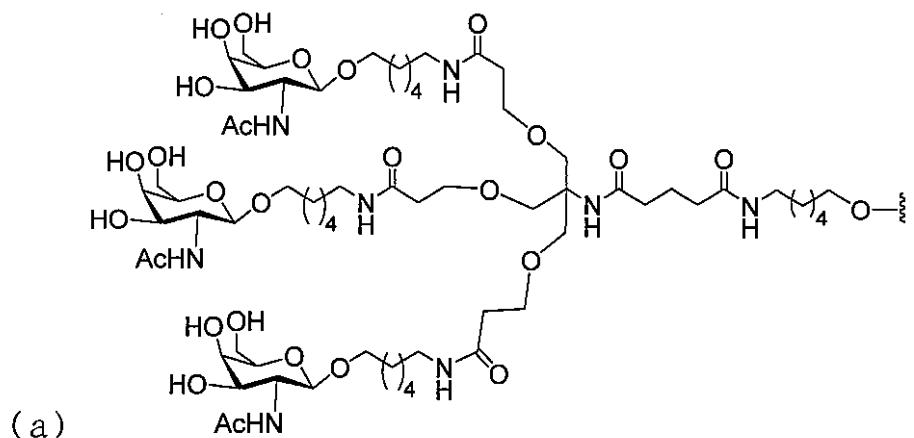
【請求項5】

修飾核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

共役基が、

【化1】



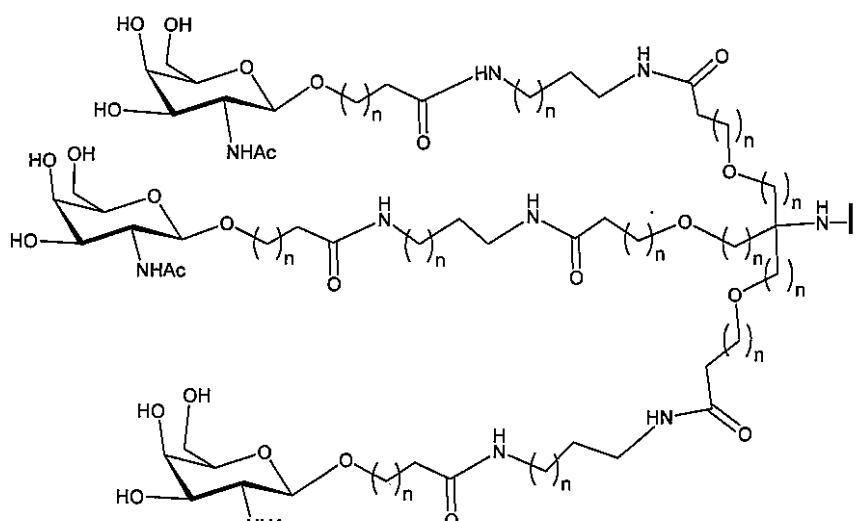
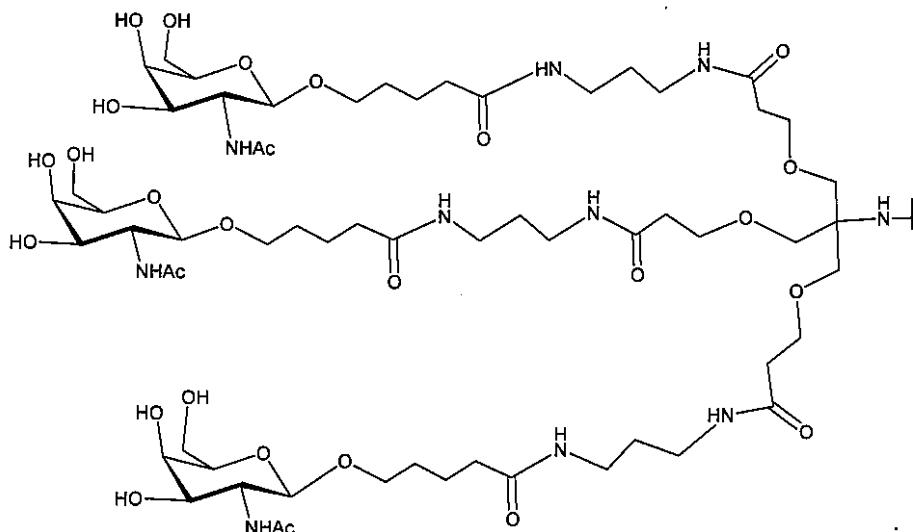
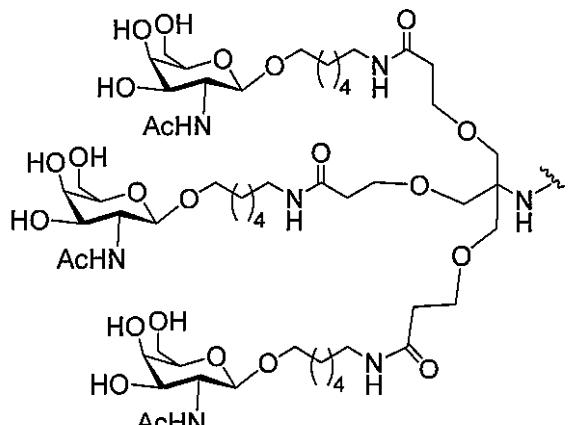
を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

共役基が、

- (i) 少なくとも1つのリン連結基または中性連結基を含む、
- (ii) 修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で取り付けられている、又は
- (iii) 細胞ターゲティング部分を含み、場合により該細胞ターゲティング部分が

【化 2】



[式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である] を含む、  
請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

共役基が、

(a) ホスホジエステル、アミド、またはエステルから選択される切断可能部分、好ましくはホスホジエステル切断可能部分、を含む、

(b) 切断可能部分を含まず、かつ共役基が共役基とオリゴヌクレオチドとの間にホスホロチオエート連結部を含む、

(c) アミド切断可能部分を含む、又は

(d) エステル切断可能部分を含む、

請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 9】**

以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

m C e s   m C e s   A e s   m C e s   m C e s   T d s   T d s   T d s   G d s  
G d s   G d s   T d s   G d s   A d s   A d s   T e s   A e s   G e s   m C e s  
A e

[ 式中、

A = アデニン、

m C = 5' - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオシド、

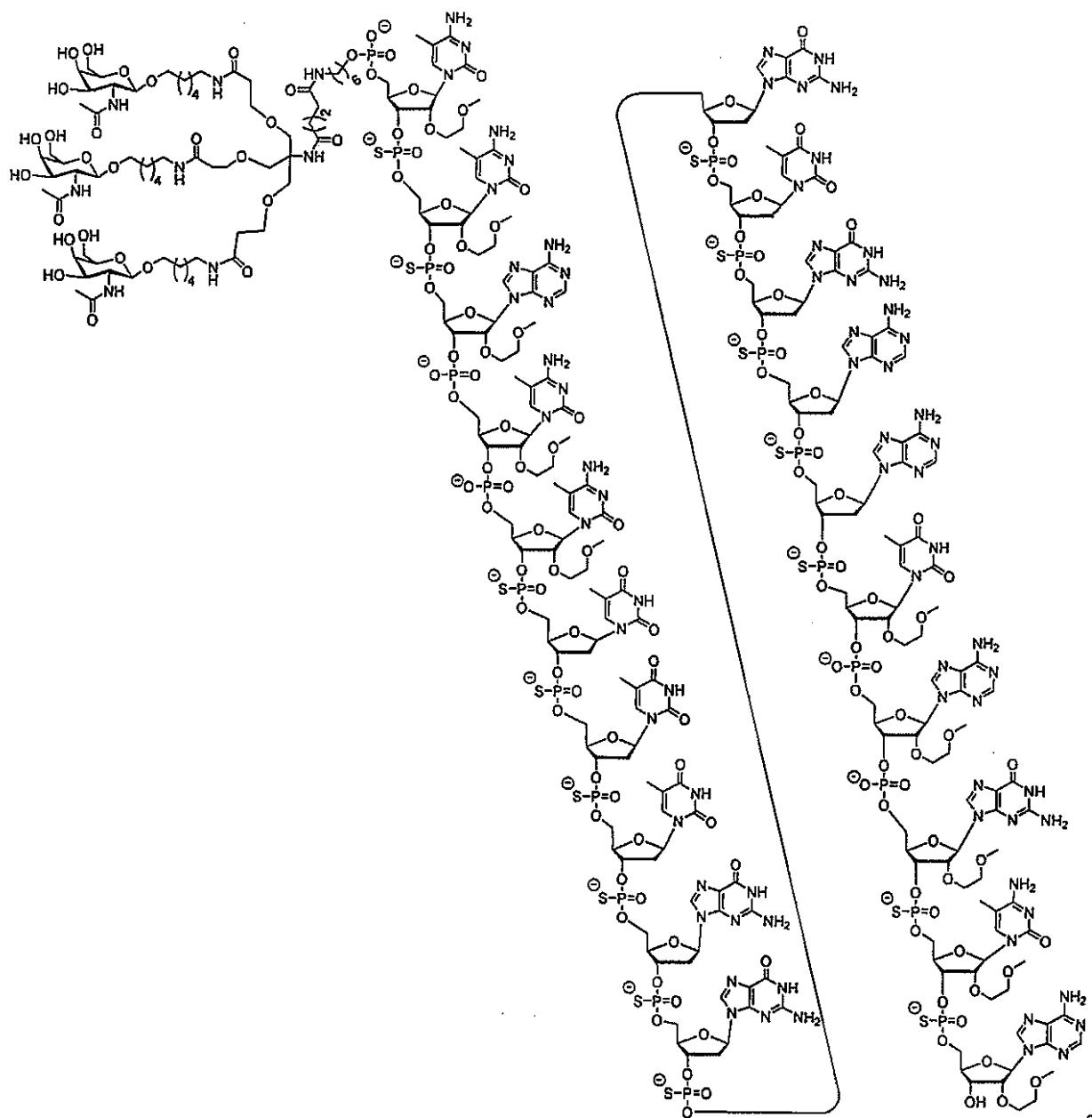
d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間連結部 ]。

**【請求項 10】**

以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

## 【化3】



## 【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む、プロドラッグ。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 1 1 に記載のプロドラッグ、又はそれらの塩、及び少なくとも 1 つの薬剤的に許容される担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

動物に投与するための、場合により該動物はヒトである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 1 1 に記載のプロドラッグ、又は請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

ヒトの過剰な成長ホルモンと関連する疾患を処置するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物、請求項 1 1 に記載のプロドラッグ、又は請求項 1 2 に記載の医薬組成物であつて、

該処置が、該化合物、該プロドラッグ、又は該医薬組成物の治療的有効量をヒトに投与し

、それによって過剰な成長ホルモンと関連する疾患を処置することを含み、場合により、  
 (a)過剰な成長ホルモンと関連する疾患が先端巨大症である、及び／又は  
 (b)該処置がIGF-1レベルを低減させる、

前記化合物、前記プロドラッグ、又は前記医薬組成物。

【請求項15】

ヒトの成長ホルモン受容体(GHR)レベルを低減させるための、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、請求項11に記載のプロドラッグ、又は請求項12に記載の医薬組成物であって、

GHRレベルの低減が、該化合物、該プロドラッグ、又は該医薬組成物の治療的有効量をヒトに投与し、それによって前記ヒトのGHRレベルを低減させることを含み、場合により、

(a)ヒトが過剰な成長ホルモンと関連する疾患有する、及び／又は

(b)過剰な成長ホルモンと関連する疾患が先端巨大症である、

前記化合物、前記プロドラッグ、又は前記医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】1717

【補正方法】変更

【補正の内容】

【1717】

【表236】

表244：6週目におけるCD-1マウスの重量

	mg/kg/ 週	体重(g)	肝臓 (%体重)	腎臓 (%体重)	脾臓 (%体重)
PBS	-	40	3.0	1.0	0.2
ISIS 766720	25	41	3.4	0.8	0.2
	50	41	3.3	0.8	0.2
	100	40	4.8	0.8	0.2

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と共に基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号1の核酸塩基30～51、63～82、103～118、143～159、164～197、206～259、361～388、554～585、625～700、736～776、862～887、923～973、978～996、11127～1142、1170～1195、1317～1347、1360～1383、1418～1449、1492～1507、1524～1548、1597～1634、1641～1660、1683～1698、1744～1768、1827～1860、1949～2002、2072～2092、2095～2110、2306～2321、2665～2683、2685～2719、2739～2770、2859～2880、2941～2960、2963～2978、3037～3052、3205～3252、3306～3332、3371～3386、3518～3542、3975～3990、4041～4087、4418～4446、4528～4546、7231～7246、7570～7585、8395～8410、9153～9168、9554～9569、9931～9946、10549～10564、11020～11035、11793～11808、12214～12229、12474～12489、12905～12920、13400～13415、13717～13732、14149～14164、14540～14555、15264～15279、15849～15864、16530～16545、17377～17392、17581～17596、17943～17958、1

8 3 5 3 ~ 1 8 3 6 8、 1 8 6 3 6 ~ 1 8 6 5 1、 1 9 2 5 6 ~ 1 9 2 7 1、 1 9 8 1 4  
~ 1 9 8 2 9、 2 0 3 6 5 ~ 2 0 3 8 0、 2 0 9 7 9 ~ 2 0 9 9 4、 2 1 5 6 6 ~ 2 1 5  
8 1、 2 2 1 5 0 ~ 2 2 1 6 5、 2 2 8 0 3 ~ 2 2 8 1 8、 2 9 0 4 9 ~ 2 9 0 6 4、 2  
9 5 5 4 ~ 2 9 5 6 9、 3 0 2 4 5 ~ 3 0 2 6 0、 3 0 5 5 0 ~ 3 0 5 6 5、 3 0 9 1 5  
~ 3 0 9 3 0、 3 1 4 6 8 ~ 3 1 4 8 3、 3 2 3 6 6 ~ 3 2 3 8 1、 3 2 8 9 7 ~ 3 2 9  
1 2、 3 3 1 8 7 ~ 3 3 2 0 2、 3 3 7 8 0 ~ 3 3 7 9 5、 3 4 4 0 7 ~ 3 4 4 2 2、 3  
4 8 4 6 ~ 3 4 8 6 1、 3 5 6 6 9 ~ 3 5 6 8 4、 3 6 3 1 2 ~ 3 6 3 2 7、 3 6 8 1 2  
~ 3 6 8 2 7、 3 7 5 0 4 ~ 3 7 5 1 9、 3 8 8 4 1 ~ 3 8 8 5 6、 4 0 2 5 0 ~ 4 0 2  
6 5、 4 0 7 0 6 ~ 4 0 7 2 1、 4 0 9 2 2 ~ 4 0 9 3 7、 4 1 4 2 4 ~ 4 1 4 3 9、 4  
1 9 9 9 ~ 4 2 0 1 4、 4 2 4 8 1 ~ 4 2 4 9 6、 4 2 7 0 0 ~ 4 2 7 1 5、 4 3 2 9 1  
~ 4 3 3 0 6、 4 3 5 0 0 ~ 4 3 5 1 5、 4 3 9 4 7 ~ 4 3 9 6 2、 4 4 4 4 8 ~ 4 4 4  
6 3、 4 5 1 6 2 ~ 4 5 1 7 7、 4 6 0 1 0 ~ 4 6 0 2 5、 4 6 4 7 6 ~ 4 6 4 9 1、 4  
7 4 4 7 ~ 4 7 4 6 2、 4 7 7 5 2 ~ 4 7 7 6 7、 4 8 0 0 1 ~ 4 8 0 1 6、 4 8 4 2 3  
~ 4 8 4 3 8、 5 0 1 9 5 ~ 5 0 2 1 0、 5 0 4 7 0 ~ 5 0 4 8 5、 5 1 1 0 4 ~ 5 1 1  
1 9、 5 1 7 5 6 ~ 5 1 7 7 1、 5 2 0 1 5 ~ 5 2 0 3 0、 5 2 2 3 0 ~ 5 2 2 4 5、 5  
2 5 8 8 ~ 5 2 6 0 3、 5 3 5 3 2 ~ 5 3 5 4 7、 または 5 4 6 4 5 ~ 5 4 6 6 0 内で相  
補的な 8 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 に対して少なくとも 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 または 1 0 0 % 相補的である、前記化合物。

[ 様様 2 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 の核酸塩基 3 0 ~ 5 1、 6 3  
~ 8 2、 1 0 3 ~ 1 1 8、 1 4 3 ~ 1 5 9、 1 6 4 ~ 1 9 7、 2 0 6 ~ 2 5 9、 3 6 1 ~  
3 8 8、 5 5 4 ~ 5 8 5、 6 2 5 ~ 7 0 0、 7 3 6 ~ 7 7 6、 8 6 2 ~ 8 8 7、 9 2 3 ~  
9 7 3、 9 7 8 ~ 9 9 6、 1 1 2 7 ~ 1 1 4 2、 1 1 7 0 ~ 1 1 9 5、 1 3 1 7 ~ 1 3 4  
7、 1 3 6 0 ~ 1 3 8 3、 1 4 1 8 ~ 1 4 4 9、 1 4 9 2 ~ 1 5 0 7、 1 5 2 4 ~ 1 5 4  
8、 1 5 9 7 ~ 1 6 3 4、 1 6 4 1 ~ 1 6 6 0、 1 6 8 3 ~ 1 6 9 8、 1 7 4 4 ~ 1 7 6  
8、 1 8 2 7 ~ 1 8 6 0、 1 9 4 9 ~ 2 0 0 2、 2 0 7 2 ~ 2 0 9 2、 2 0 9 5 ~ 2 1 1  
0、 2 3 0 6 ~ 2 3 2 1、 2 6 6 5 ~ 2 6 8 3、 2 6 8 5 ~ 2 7 1 9、 2 7 3 9 ~ 2 7 7  
0、 2 8 5 9 ~ 2 8 8 0、 2 9 4 1 ~ 2 9 6 0、 2 9 6 3 ~ 2 9 7 8、 3 0 3 7 ~ 3 0 5  
2、 3 2 0 5 ~ 3 2 5 2、 3 3 0 6 ~ 3 3 3 2、 3 3 7 1 ~ 3 3 8 6、 3 5 1 8 ~ 3 5 4  
2、 3 9 7 5 ~ 3 9 9 0、 4 0 4 1 ~ 4 0 8 7、 4 4 1 8 ~ 4 4 4 6、 4 5 2 8 ~ 4 5 4  
6、 7 2 3 1 ~ 7 2 4 6、 7 5 7 0 ~ 7 5 8 5、 8 3 9 5 ~ 8 4 1 0、 9 1 5 3 ~ 9 1 6  
8、 9 5 5 4 ~ 9 5 6 9、 9 9 3 1 ~ 9 9 4 6、 1 0 5 4 9 ~ 1 0 5 6 4、 1 1 0 2 0 ~  
1 1 0 3 5、 1 1 7 9 3 ~ 1 1 8 0 8、 1 2 2 1 4 ~ 1 2 2 2 9、 1 2 4 7 4 ~ 1 2 4 8  
9、 1 2 9 0 5 ~ 1 2 9 2 0、 1 3 4 0 0 ~ 1 3 4 1 5、 1 3 7 1 7 ~ 1 3 7 3 2、 1 4  
1 4 9 ~ 1 4 1 6 4、 1 4 5 4 0 ~ 1 4 5 5 5、 1 5 2 6 4 ~ 1 5 2 7 9、 1 5 8 4 9 ~  
1 5 8 6 4、 1 6 5 3 0 ~ 1 6 5 4 5、 1 7 3 7 7 ~ 1 7 3 9 2、 1 7 5 8 1 ~ 1 7 5 9  
6、 1 7 9 4 3 ~ 1 7 9 5 8、 1 8 3 5 3 ~ 1 8 3 6 8、 1 8 6 3 6 ~ 1 8 6 5 1、 1 9  
2 5 6 ~ 1 9 2 7 1、 1 9 8 1 4 ~ 1 9 8 2 9、 2 0 3 6 5 ~ 2 0 3 8 0、 2 0 9 7 9 ~  
2 0 9 9 4、 2 1 5 6 6 ~ 2 1 5 8 1、 2 2 1 5 0 ~ 2 2 1 6 5、 2 2 8 0 3 ~ 2 2 8 1  
8、 2 9 0 4 9 ~ 2 9 0 6 4、 2 9 5 5 4 ~ 2 9 5 6 9、 3 0 2 4 5 ~ 3 0 2 6 0、 3 0  
5 5 0 ~ 3 0 5 6 5、 3 0 9 1 5 ~ 3 0 9 3 0、 3 1 4 6 8 ~ 3 1 4 8 3、 3 2 3 6 6 ~  
3 2 3 8 1、 3 2 8 9 7 ~ 3 2 9 1 2、 3 3 1 8 7 ~ 3 3 2 0 2、 3 3 7 8 0 ~ 3 3 7 9  
5、 3 4 4 0 7 ~ 3 4 4 2 2、 3 4 8 4 6 ~ 3 4 8 6 1、 3 5 6 6 9 ~ 3 5 6 8 4、 3 6  
3 1 2 ~ 3 6 3 2 7、 3 6 8 1 2 ~ 3 6 8 2 7、 3 7 5 0 4 ~ 3 7 5 1 9、 3 8 8 4 1 ~  
3 8 8 5 6、 4 0 2 5 0 ~ 4 0 2 6 5、 4 0 7 0 6 ~ 4 0 7 2 1、 4 0 9 2 2 ~ 4 0 9 3  
7、 4 1 4 2 4 ~ 4 1 4 3 9、 4 1 9 9 9 ~ 4 2 0 1 4、 4 2 4 8 1 ~ 4 2 4 9 6、 4 2  
7 0 0 ~ 4 2 7 1 5、 4 3 2 9 1 ~ 4 3 3 0 6、 4 3 5 0 0 ~ 4 3 5 1 5、 4 3 9 4 7 ~  
4 3 9 6 2、 4 4 4 4 8 ~ 4 4 4 6 3、 4 5 1 6 2 ~ 4 5 1 7 7、 4 6 0 1 0 ~ 4 6 0 2  
5、 4 6 4 7 6 ~ 4 6 4 9 1、 4 7 4 4 7 ~ 4 7 4 6 2、 4 7 7 5 2 ~ 4 7 7 6 7、 4 8

0 0 1 ~ 4 8 0 1 6 、 4 8 4 2 3 ~ 4 8 4 3 8 、 5 0 1 9 5 ~ 5 0 2 1 0 、 5 0 4 7 0 ~ 5 0 4 8 5 、 5 1 1 0 4 ~ 5 1 1 1 9 、 5 1 7 5 6 ~ 5 1 7 7 1 、 5 2 0 1 5 ~ 5 2 0 3 0 、 5 2 2 3 0 ~ 5 2 2 4 5 、 5 2 5 8 8 ~ 5 2 6 0 3 、 5 3 5 3 2 ~ 5 3 5 4 7 、 または 5 4 6 4 5 ~ 5 4 6 6 0 のうちの長さが等しい部分に 1 0 0 % 相補的な少なくとも 8 個の連続する核酸塩基部分を含む核酸塩基配列を有する 8 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸塩基配列が、配列番号 1 に対して少なくとも 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、または 1 0 0 % 相補的である、前記化合物。

[ 様様 3 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 2 の核酸塩基 2 5 7 1 ~ 2 5 8 6 、 2 8 6 7 ~ 3 0 5 9 、 3 0 9 7 ~ 3 1 1 6 、 3 3 4 1 ~ 3 6 9 5 、 4 0 2 4 ~ 4 0 3 9 、 4 4 4 6 ~ 4 8 9 4 、 5 3 9 2 ~ 5 8 1 7 、 6 1 2 8 ~ 6 2 6 5 、 6 4 9 9 ~ 6 8 9 0 、 7 2 3 1 ~ 7 2 4 6 、 8 3 9 5 ~ 8 4 1 0 、 9 1 5 3 ~ 9 1 6 8 、 9 5 5 4 ~ 9 5 6 9 、 9 9 3 1 ~ 9 9 4 6 、 1 0 5 4 9 ~ 1 0 5 6 4 、 1 0 6 6 0 ~ 1 0 6 7 9 、 1 1 0 2 0 ~ 1 1 0 3 5 、 1 1 7 9 3 ~ 1 2 2 2 9 、 1 2 4 6 9 ~ 1 2 9 2 0 、 1 3 3 5 1 ~ 1 3 4 1 5 、 1 3 7 1 7 ~ 1 3 7 3 2 、 1 4 1 4 9 ~ 1 4 1 6 4 、 1 4 3 6 1 ~ 1 4 5 5 5 、 1 4 9 6 5 ~ 1 5 2 7 9 、 1 5 8 4 9 ~ 1 6 0 0 1 、 1 6 2 5 3 ~ 1 6 2 7 2 、 1 6 4 4 7 ~ 1 6 5 4 5 、 1 7 1 3 0 ~ 1 7 1 4 9 、 1 7 3 7 7 ~ 1 7 6 6 9 、 1 7 9 2 7 ~ 1 7 9 5 8 、 1 8 3 5 3 ~ 1 8 3 6 8 、 1 8 6 3 6 ~ 1 8 7 7 3 、 1 9 6 6 1 ~ 1 9 9 1 8 、 2 0 2 8 8 ~ 2 0 4 7 0 、 2 0 9 7 9 ~ 2 0 9 9 4 、 2 1 2 1 5 ~ 2 1 6 0 6 、 2 1 8 2 0 ~ 2 1 8 3 7 、 2 2 1 5 0 ~ 2 2 1 6 5 、 2 2 5 1 8 ~ 2 2 5 3 6 、 2 2 8 0 3 ~ 2 2 8 1 8 、 2 6 4 9 4 ~ 2 6 5 2 2 、 2 9 0 4 9 ~ 2 9 0 6 9 、 2 9 3 2 3 ~ 2 9 4 8 9 、 3 0 5 5 0 ~ 3 0 5 6 5 、 3 0 9 1 5 ~ 3 1 1 9 1 、 3 1 4 6 8 ~ 3 1 4 8 3 、 3 2 3 6 3 ~ 3 2 3 8 2 、 3 2 8 2 7 ~ 3 3 2 0 2 、 3 3 6 3 5 ~ 3 3 7 9 5 、 3 4 1 3 8 ~ 3 4 1 5 7 、 3 4 4 0 7 ~ 3 4 4 2 2 、 3 4 8 4 5 ~ 3 4 8 6 4 、 3 5 4 6 6 ~ 3 5 4 8 5 、 3 5 6 6 9 ~ 3 5 6 8 4 、 3 6 0 2 3 ~ 3 6 0 4 2 、 3 6 2 6 6 ~ 3 6 3 2 7 、 3 6 7 2 1 ~ 3 6 8 2 7 、 3 7 0 3 2 ~ 3 7 1 3 0 、 3 7 2 7 6 ~ 3 7 2 9 5 、 3 7 5 0 4 ~ 3 7 6 7 5 、 3 8 0 9 4 ~ 3 8 1 1 8 、 3 8 8 4 1 ~ 3 8 8 5 6 、 3 9 7 1 6 ~ 4 0 5 3 8 、 4 0 7 0 6 ~ 4 0 9 3 7 、 4 1 1 6 4 ~ 4 1 1 8 3 、 4 1 3 4 2 ~ 4 1 4 3 9 、 4 2 1 4 1 ~ 4 2 1 6 4 、 4 2 7 0 0 ~ 4 2 7 6 0 、 4 3 1 7 3 ~ 4 3 5 3 7 、 4 3 7 6 5 ~ 4 6 0 2 5 、 4 6 4 7 6 ~ 4 6 5 3 2 、 4 8 4 2 3 ~ 4 8 4 3 8 、 5 0 0 7 2 ~ 5 0 2 1 0 、 5 0 4 7 0 ~ 5 0 4 8 5 、 5 0 7 1 9 ~ 5 1 2 3 4 、 5 1 7 4 7 ~ 5 1 7 9 7 、 5 2 0 1 5 ~ 5 2 1 4 3 、 5 2 2 3 0 ~ 5 2 2 4 5 、 5 2 5 7 3 ~ 5 2 6 5 2 、 5 3 4 6 6 ~ 5 4 6 6 0 、 5 4 8 8 6 ~ 5 4 9 0 1 、 6 3 7 5 1 ~ 6 4 6 6 2 、 6 4 8 8 2 ~ 6 5 0 9 9 、 6 5 3 6 3 ~ 6 5 3 7 8 、 6 5 6 0 0 ~ 6 5 6 1 5 、 6 5 9 8 8 ~ 6 6 1 8 3 、 6 6 5 6 6 ~ 6 6 5 8 1 、 6 6 9 7 8 ~ 6 7 0 8 0 、 6 7 2 5 1 ~ 6 7 2 7 0 、 6 7 6 6 2 ~ 6 7 9 2 9 、 6 8 7 2 7 ~ 6 8 7 4 2 、 6 9 2 0 3 ~ 6 9 2 4 2 、 6 9 5 6 5 ~ 6 9 6 2 0 、 6 9 8 8 9 ~ 7 0 1 4 5 、 7 0 3 5 2 ~ 7 0 5 8 4 、 7 0 9 2 5 ~ 7 1 0 7 1 、 7 1 3 1 4 ~ 7 1 3 2 9 、 7 1 6 1 7 ~ 7 1 7 6 9 、 7 2 1 0 7 ~ 7 2 2 4 1 、 7 2 5 8 4 ~ 7 2 6 7 0 、 7 3 0 6 1 ~ 7 3 0 7 6 、 7 3 3 5 0 ~ 7 3 3 6 9 、 7 3 6 8 9 ~ 7 3 7 2 3 、 7 4 1 0 7 ~ 7 4 1 3 1 、 7 4 3 1 7 ~ 7 4 5 5 7 、 7 4 9 4 7 ~ 7 5 0 0 9 、 7 5 1 9 2 ~ 7 5 2 0 7 、 7 5 9 7 9 ~ 7 6 0 6 6 、 7 6 4 1 0 ~ 7 7 0 9 5 、 7 7 2 9 2 ~ 7 7 3 0 7 、 7 7 6 3 8 ~ 7 7 8 6 9 、 7 8 1 2 2 ~ 7 8 3 2 6 、 7 9 0 0 6 ~ 7 9 0 2 1 、 7 9 4 7 8 ~ 7 9 5 0 5 、 8 0 2 7 7 ~ 8 0 2 9 2 、 8 0 5 7 5 ~ 8 0 9 3 9 、 8 1 2 0 7 ~ 8 1 2 2 2 、 8 1 5 2 4 ~ 8 1 5 4 3 、 8 1 7 6 1 ~ 8 1 7 7 6 、 8 2 2 3 3 ~ 8 2 2 4 8 、 8 2 7 3 8 ~ 8 3 1 9 8 、 8 3 3 3 0 ~ 8 3 4 1 6 、 8 3 8 8 4 ~ 8 4 0 6 3 、 8 4 3 8 1 ~ 8 5 9 6 4 、 8 6 2 2 0 ~ 8 6 3 9 2 、 8 6 5 5 4 ~ 8 6 6 5 5 、 8 6 9 0 1 ~ 8 6 9 2 0 、 8 7 1 8 1 ~ 8 7 2 6 2 、 8 8 0 6 3 ~ 8 8 0 8 2 、 8 8 2 9 3 ~ 8 8 3 0 8 、 8 8 6 0 5 ~ 8 8 9 6 7 、 8 9 1 6 0 ~ 8 9 1 7 5 、 8 9 9 4 0 ~ 9 0 2 5 5 、 9 0 4 7 3 ~ 9 0 5 2 8 、 9 1 0 7 3 ~ 9 1 0 8 8 、 9 1 2 7 3 ~ 9 1 2 9 2 、 9 1 6 4 7 ~ 9 1 6 6 2 、 9 1 9 3 0 ~ 9 2 1 2 6 、 9 2 3 5 6 ~ 9 2 3 7 1 、 9 3 1 9 0 ~ 9 3 4 4 3 、 9 3 7 6 2 ~ 9 4 1 1 1

、 9 4 3 7 4 ~ 9 4 3 8 9 、 9 4 5 8 1 ~ 9 4 6 5 3 、 9 4 8 3 9 ~ 9 4 8 5 8 、 9 5 2  
 9 2 ~ 9 5 5 8 3 、 9 5 8 2 9 ~ 9 5 8 4 4 、 9 6 1 3 7 ~ 9 6 5 0 3 、 9 6 7 9 3 ~ 9  
 7 0 1 3 、 9 7 5 3 9 ~ 9 7 5 5 4 、 9 7 8 0 0 ~ 9 7 8 8 9 、 9 8 1 3 2 ~ 9 8 1 5 1  
 、 9 8 6 2 4 ~ 9 8 6 7 2 、 9 8 8 1 0 ~ 9 9 1 1 5 、 9 9 2 5 8 ~ 9 9 2 7 3 、 9 9 4  
 7 8 ~ 9 9 5 0 3 、 9 9 7 9 1 ~ 9 9 8 5 8 、 1 0 0 2 8 1 ~ 1 0 0 3 0 0 、 1 0 0 4 0  
 6 ~ 1 0 0 4 2 1 、 1 0 0 7 4 2 ~ 1 0 0 8 2 8 、 1 0 1 0 8 0 ~ 1 0 1 1 0 3 、 1 0 1  
 2 4 2 ~ 1 0 1 3 2 0 、 1 0 1 7 8 8 ~ 1 0 1 9 0 6 、 1 0 2 5 4 9 ~ 1 0 2 5 6 8 、 1  
 0 3 5 6 6 ~ 1 0 3 6 2 5 、 1 0 4 0 6 7 ~ 1 0 4 0 8 6 、 1 0 4 2 7 7 ~ 1 0 4 8 5 8  
 、 1 0 5 2 5 5 ~ 1 0 5 2 7 4 、 1 0 6 1 4 7 ~ 1 0 6 3 6 4 、 1 0 6 6 3 2 ~ 1 0 6 6  
 4 7 、 1 0 6 9 6 4 ~ 1 0 7 7 3 5 、 1 0 8 5 1 4 ~ 1 0 8 7 8 8 、 1 0 9 3 3 6 ~ 1 0  
 9 5 0 5 、 1 0 9 8 4 9 ~ 1 0 9 8 6 4 、 1 1 0 4 0 3 ~ 1 1 0 4 4 2 、 1 1 0 7 0 1 ~  
 1 1 0 9 7 4 、 1 1 1 2 0 3 ~ 1 1 1 3 2 2 、 1 1 2 0 3 0 ~ 1 1 2 0 4 9 、 1 1 2 4 9  
 9 ~ 1 1 2 5 1 4 、 1 1 2 8 4 2 ~ 1 1 2 8 6 1 、 1 1 3 0 2 8 ~ 1 1 3 0 5 6 、 1 1 3  
 6 4 6 ~ 1 1 3 6 6 5 、 1 1 3 8 9 6 ~ 1 1 3 9 1 1 、 1 1 4 4 4 6 ~ 1 1 4 4 6 5 、 1  
 1 5 0 8 7 ~ 1 1 5 1 0 6 、 1 1 9 2 6 9 ~ 1 1 9 2 8 4 、 1 1 9 6 5 9 ~ 1 1 9 7 0 3  
 、 1 2 0 3 7 6 ~ 1 2 0 4 9 7 、 1 2 0 7 3 8 ~ 1 2 0 8 4 5 、 1 2 1 2 0 9 ~ 1 2 1 2  
 2 8 、 1 2 1 8 2 3 ~ 1 2 2 0 1 3 、 1 2 2 1 8 0 ~ 1 2 2 1 9 9 、 1 2 2 5 8 8 ~ 1 2  
 2 7 7 0 、 1 2 3 0 3 1 ~ 1 2 3 0 5 0 、 1 2 3 1 5 2 ~ 1 2 3 1 6 7 、 1 2 3 6 7 1 ~  
 1 2 4 0 5 5 、 1 2 4 4 1 3 ~ 1 2 4 6 0 8 、 1 2 5 1 7 8 ~ 1 2 5 1 9 7 、 1 2 5 5 3  
 3 ~ 1 2 5 6 1 6 、 1 2 6 3 5 7 ~ 1 2 6 4 3 4 、 1 2 6 7 3 6 ~ 1 2 6 7 5 1 、 1 2 6  
 9 9 8 ~ 1 2 7 2 3 6 、 1 2 7 4 5 4 ~ 1 2 7 6 8 2 、 1 2 8 4 6 7 ~ 1 2 8 4 8 2 、 1  
 2 8 8 1 3 ~ 1 2 9 1 1 1 、 1 2 9 9 7 6 ~ 1 3 0 0 1 3 、 1 3 0 3 0 8 ~ 1 3 0 3 2 3  
 、 1 3 1 0 3 6 ~ 1 3 1 0 5 6 、 1 3 1 2 8 6 ~ 1 3 1 3 0 5 、 1 3 1 6 7 6 ~ 1 3 1 6  
 9 1 、 1 3 2 1 7 1 ~ 1 3 2 5 1 7 、 1 3 3 1 6 8 ~ 1 3 3 2 4 1 、 1 3 3 5 2 2 ~ 1 3  
 3 8 7 7 、 1 3 4 0 8 6 ~ 1 3 4 1 0 1 、 1 3 4 2 4 0 ~ 1 3 4 2 5 9 、 1 3 4 4 4 1 ~  
 1 3 4 6 1 7 、 1 3 5 0 1 5 ~ 1 3 5 0 3 0 、 1 3 5 4 3 1 ~ 1 3 5 5 1 9 、 1 3 5 8 1  
 8 ~ 1 3 5 8 7 4 、 1 3 6 1 1 1 ~ 1 3 6 1 3 0 、 1 3 6 2 8 2 ~ 1 3 6 5 9 5 、 1 3 6  
 9 9 6 ~ 1 3 7 1 5 2 、 1 3 7 3 7 2 ~ 1 3 7 3 8 7 、 1 3 7 7 5 0 ~ 1 3 7 7 6 5 、 1  
 3 8 0 4 8 ~ 1 3 8 0 6 7 、 1 3 8 7 8 2 ~ 1 3 9 8 4 0 、 1 4 0 3 4 3 ~ 1 4 0 3 5 8  
 、 1 4 0 5 9 3 ~ 1 4 0 7 0 1 、 1 4 1 1 1 6 ~ 1 4 1 1 3 1 、 1 4 1 5 9 1 ~ 1 4 1 7  
 1 9 、 1 4 2 1 1 3 ~ 1 4 2 3 4 2 、 1 4 3 0 2 1 ~ 1 4 3 0 4 8 、 1 4 3 1 8 5 ~ 1 4  
 3 4 8 6 、 1 4 3 8 3 6 ~ 1 4 4 1 0 9 、 1 4 4 5 5 8 ~ 1 4 4 6 5 0 、 1 4 4 9 9 0 ~  
 1 4 5 0 7 8 、 1 4 5 4 2 8 ~ 1 4 5 5 2 5 、 1 4 5 9 3 7 ~ 1 4 5 9 5 2 、 1 4 6 2 3  
 5 ~ 1 4 6 3 8 6 、 1 4 7 0 2 8 ~ 1 4 7 0 4 3 、 1 4 7 2 5 9 ~ 1 4 7 2 8 4 、 1 4 7  
 6 7 1 ~ 1 4 7 6 8 6 、 1 4 8 0 5 9 ~ 1 4 8 1 5 4 、 1 4 8 5 6 4 ~ 1 4 8 5 7 9 、 1  
 4 8 9 0 4 ~ 1 4 9 0 8 4 、 1 4 9 4 9 1 ~ 1 4 9 5 0 6 、 1 4 9 7 8 7 ~ 1 4 9 8 7 7  
 、 1 5 0 2 3 6 ~ 1 5 0 2 5 1 、 1 5 0 5 8 8 ~ 1 5 1 1 3 9 、 1 5 1 3 7 3 ~ 1 5 1 6  
 5 9 、 1 5 2 2 0 1 ~ 1 5 2 3 8 8 、 1 5 2 5 4 9 ~ 1 5 2 7 7 1 、 1 5 3 0 0 1 ~ 1 5  
 3 0 2 6 、 1 5 3 3 4 9 ~ 1 5 3 3 6 4 、 1 5 3 8 3 1 ~ 1 5 4 1 1 2 、 1 5 4 1 7 1 ~  
 1 5 4 1 8 6 、 1 5 4 5 0 2 ~ 1 5 4 5 2 1 、 1 5 4 7 2 4 ~ 1 5 4 8 2 8 、 1 5 5 2 8  
 3 ~ 1 5 5 3 0 4 、 1 5 5 5 9 1 ~ 1 5 5 6 1 6 、 1 5 5 8 8 9 ~ 1 5 5 9 9 2 、 1 5 6  
 2 3 3 ~ 1 5 6 6 1 2 、 1 5 6 8 4 7 ~ 1 5 6 9 0 7 、 1 5 7 1 9 8 ~ 1 5 7 2 2 3 、 1  
 5 7 3 3 0 ~ 1 5 7 3 4 9 、 1 5 7 5 5 2 ~ 1 5 7 5 6 7 、 1 5 7 9 2 7 ~ 1 5 8 0 2 9  
 、 1 5 8 5 4 2 ~ 1 5 8 6 3 1 、 1 5 9 2 1 6 ~ 1 5 9 2 6 7 、 1 5 9 5 3 9 ~ 1 5 9 7  
 9 3 、 1 6 0 3 5 2 ~ 1 6 0 4 2 9 、 1 6 0 8 1 2 ~ 1 6 0 8 2 7 、 1 6 1 2 4 8 ~ 1 6  
 1 2 6 7 、 1 6 1 4 6 1 ~ 1 6 1 6 0 7 、 1 6 1 8 2 1 ~ 1 6 1 9 6 9 、 1 6 2 0 6 4 ~  
 1 6 2 0 8 3 、 1 6 2 1 3 2 ~ 1 6 2 1 4 7 、 1 6 2 5 3 1 ~ 1 6 2 7 7 0 、 1 6 3 0 1  
 9 ~ 1 6 3 5 5 7 、 1 6 4 8 3 9 ~ 1 6 5 0 5 9 、 1 6 5 4 1 9 ~ 1 6 5 5 7 5 、 1 6 5  
 8 5 6 ~ 1 6 5 8 7 5 、 1 6 6 2 4 1 ~ 1 6 6 4 5 0 、 1 6 6 8 3 7 ~ 1 6 6 8 5 2 、 1  
 6 7 1 0 7 ~ 1 6 7 1 2 2 、 1 6 8 0 0 4 ~ 1 6 8 0 1 9 、 1 6 8 7 6 0 ~ 1 6 8 8 2 3

、 1 6 9 0 6 2 ~ 1 6 9 0 9 2 、 1 6 9 1 3 4 ~ 1 6 9 1 5 3 、 1 6 9 6 0 1 ~ 1 6 9 7  
 1 1 、 1 7 0 0 8 1 ~ 1 7 0 2 9 1 、 1 7 0 4 0 7 ~ 1 7 0 4 2 6 、 1 7 0 7 0 3 ~ 1 7  
 0 8 1 4 、 1 7 1 0 2 1 ~ 1 7 1 0 3 6 、 1 7 1 2 0 7 ~ 1 7 1 2 2 6 、 1 7 1 4 3 1 ~  
 1 7 1 5 6 8 、 1 7 1 9 2 6 ~ 1 7 1 9 4 5 、 1 7 2 4 4 7 ~ 1 7 2 4 6 2 、 1 7 2 7 3  
 3 ~ 1 7 2 9 5 6 、 1 7 3 0 4 5 ~ 1 7 3 7 5 6 、 1 7 4 1 2 2 ~ 1 7 4 8 8 5 、 1 7 5  
 0 1 4 ~ 1 7 7 8 3 0 、 1 7 8 8 9 5 ~ 1 8 0 5 3 9 、 1 8 1 5 1 4 ~ 1 8 7 6 4 4 、 1  
 8 7 8 5 7 ~ 1 8 9 9 0 4 、 1 9 0 1 0 9 ~ 1 9 4 1 5 9 、 1 9 4 4 2 5 ~ 1 9 5 7 2 3  
 、 1 9 6 5 3 6 ~ 1 9 6 8 7 3 、 1 9 7 3 2 6 ~ 1 9 7 9 6 1 、 1 9 8 1 4 5 ~ 1 9 8 1  
 7 0 、 1 9 8 3 0 7 ~ 1 9 8 3 8 1 、 1 9 8 7 1 5 ~ 1 9 9 0 0 7 、 1 9 9 5 0 6 ~ 1 9  
 9 5 6 3 、 1 9 9 8 1 6 ~ 1 9 9 8 3 8 、 2 0 0 2 4 9 ~ 2 0 0 6 3 5 、 2 0 1 2 5 8 ~  
 2 0 1 8 6 1 、 2 0 2 0 7 9 ~ 2 0 2 0 9 4 、 2 0 2 3 8 2 ~ 2 0 2 7 1 7 、 2 0 3 0 9  
 8 ~ 2 0 3 9 3 4 、 2 0 4 1 8 1 ~ 2 0 4 7 4 0 、 2 0 5 5 4 9 ~ 2 0 5 9 1 5 、 2 0 6  
 4 1 2 ~ 2 0 6 7 6 4 、 2 0 7 5 1 0 ~ 2 0 7 5 3 2 、 2 0 9 9 9 9 ~ 2 1 0 0 1 4 、 2  
 1 0 1 8 9 ~ 2 1 0 2 9 6 、 2 1 0 5 0 2 ~ 2 1 0 5 8 3 、 2 1 0 9 2 0 ~ 2 1 1 4 1 8  
 、 2 1 1 8 3 6 ~ 2 1 2 2 2 3 、 2 1 2 6 0 6 ~ 2 1 2 8 1 6 、 2 1 3 0 2 5 ~ 2 1 3 0  
 4 4 、 2 1 3 4 2 5 ~ 2 1 3 4 4 0 、 2 1 3 8 2 5 ~ 2 1 3 9 3 3 、 2 1 4 4 7 9 ~ 2 1  
 4 4 9 8 、 2 1 4 6 2 2 ~ 2 1 4 6 4 7 、 2 1 4 8 8 4 ~ 2 1 4 9 5 1 、 2 1 5 4 4 6 ~  
 2 1 5 5 0 8 、 2 1 5 9 3 2 ~ 2 1 5 9 5 1 、 2 1 6 1 9 2 ~ 2 1 7 5 9 5 、 2 1 8 1 3  
 2 ~ 2 1 8 2 4 8 、 2 1 8 5 2 6 ~ 2 1 8 5 4 1 、 2 1 8 7 3 4 ~ 2 1 2 1 9 0 3 7 、 2  
 1 9 3 4 2 ~ 2 1 9 6 3 3 、 2 1 9 8 8 6 ~ 2 2 0 7 0 5 、 2 2 1 0 4 4 ~ 2 2 1 0 5 9  
 、 2 2 1 4 8 3 ~ 2 2 1 6 0 7 、 2 2 1 9 4 7 ~ 2 2 1 9 6 2 、 2 2 2 5 6 9 ~ 2 2 2 5  
 8 4 、 2 2 2 9 1 4 ~ 2 2 2 9 9 8 、 2 2 3 4 3 6 ~ 2 2 3 4 5 1 、 2 2 3 9 4 8 ~ 2 2  
 4 1 2 2 、 2 2 4 4 0 9 ~ 2 2 4 4 3 0 、 2 2 4 7 1 7 ~ 2 2 4 7 6 9 、 2 2 5 1 3 3 ~  
 2 2 5 1 4 8 、 2 2 5 4 3 6 ~ 2 2 5 7 6 1 、 2 2 6 7 8 5 ~ 2 2 6 8 9 8 、 2 2 7 0 2  
 5 ~ 2 2 7 0 4 0 、 2 2 7 2 1 8 ~ 2 2 7 2 5 1 、 2 2 7 4 8 5 ~ 2 2 7 5 0 0 、 2 2 7  
 9 1 4 ~ 2 2 8 8 3 7 、 2 2 9 1 7 4 ~ 2 2 9 1 8 9 、 2 2 9 4 2 3 ~ 2 2 9 4 3 8 、 2  
 2 9 6 1 5 ~ 2 2 9 6 4 0 、 2 3 0 0 4 2 ~ 2 3 0 0 5 7 、 2 3 0 3 1 3 ~ 2 3 0 5 9 5  
 、 2 3 1 2 1 8 ~ 2 3 1 3 4 5 、 2 3 1 8 1 7 ~ 2 3 2 0 3 7 、 2 3 2 0 8 8 ~ 2 3 2 4  
 0 8 、 2 3 2 8 2 3 ~ 2 3 2 8 4 8 、 2 3 2 8 8 4 ~ 2 3 2 8 9 9 、 2 3 3 2 1 0 ~ 2 3  
 3 2 2 5 、 2 3 3 6 2 3 ~ 2 3 3 6 4 6 、 2 3 4 4 4 7 ~ 2 3 4 4 6 6 、 2 3 4 8 7 6 ~  
 2 3 4 9 1 8 、 2 3 5 2 5 8 ~ 2 3 5 3 2 8 、 2 3 5 7 7 0 ~ 2 3 5 7 8 5 、 2 3 6 0 7  
 1 ~ 2 3 6 2 1 3 、 2 3 6 6 8 4 ~ 2 3 7 1 9 6 、 2 3 7 5 8 5 ~ 2 3 7 6 9 8 、 2 3 7  
 9 4 9 ~ 2 3 7 5 5 7 、 2 4 4 8 7 3 ~ 2 4 4 8 9 7 、 2 4 5 3 1 9 ~ 2 4 5 3 3 4 、 2  
 4 5 7 0 1 ~ 2 4 5 7 8 0 、 2 4 6 1 5 2 ~ 2 4 6 5 2 3 、 2 4 6 9 3 6 ~ 2 4 7 0 3 1  
 、 2 4 7 2 0 3 ~ 2 4 7 2 4 0 、 2 4 7 4 3 1 ~ 2 4 7 4 5 0 、 2 4 7 6 4 4 ~ 2 4 7 6  
 5

9 、 2 4 8 2 2 3 ~ 2 4 8 3 6 3 、 2 4 8 6 9 4 ~ 2 4 8 7 6 2 、 2 4 9 4 9 4 ~ 2 4 9  
 5 0 9 、 2 5 0 0 0 1 ~ 2 5 0 0 2 0 、 2 5 0 6 9 3 ~ 2 5 0 7 0 8 、 2 5 1 2 1 4 ~ 2  
 5 1 2 3 3 、 2 5 1 6 0 1 ~ 2 5 1 6 3 7 、 2 5 1 9 5 0 ~ 2 5 2 0 6 0 、 2 5 2 6 6 5  
 ~ 2 5 2 6 8 0 、 2 5 2 8 3 8 ~ 2 5 2 8 6 3 、 2 5 3 1 4 0 ~ 2 5 3 1 6 6 、 2 5 3 5  
 9 4 ~ 2 5 3 8 1 9 、 2 5 4 0 3 6 ~ 2 5 4 0 8 3 、 2 5 4 2 4 6 ~ 2 5 4 3 4 5 、 2 5  
 4 6 4 1 ~ 2 5 4 6 6 0 、 2 5 4 9 0 5 ~ 2 5 4 9 2 0 、 2 5 5 3 9 7 ~ 2 5 5 4 2 2 、  
 2 5 5 6 1 8 ~ 2 5 5 6 3 3 、 2 5 5 9 9 2 ~ 2 5 6 7 0 4 、 2 5 7 0 1 8 ~ 2 5 7 0 9  
 2 、 2 5 7 3 1 7 ~ 2 5 7 3 3 2 、 2 5 7 8 1 8 ~ 2 5 9 3 0 5 、 2 5 9 5 0 0 ~ 2 5 9  
 5 1 5 、 2 6 1 2 9 4 ~ 2 6 1 6 5 6 、 2 6 2 0 2 1 ~ 2 6 2 0 3 6 、 2 6 2 4 5 3 ~ 2  
 6 2 7 7 9 、 2 6 3 3 3 8 ~ 2 6 6 5 1 8 、 2 6 6 8 6 1 ~ 2 6 7 1 3 1 、 2 6 7 3 7 5  
 ~ 2 6 8 0 5 1 、 2 6 8 3 6 6 ~ 2 6 9 4 4 7 、 2 7 0 0 3 8 ~ 2 7 1 8 5 0 、 2 7 1 9  
 5 0 ~ 2 7 1 9 6 9 、 2 7 2 6 3 1 ~ 2 7 4 1 4 5 、 2 7 4 2 0 5 ~ 2 7 5 7 4 7 、 2 7  
 5 8 0 8 ~ 2 7 6 6 3 6 、 2 7 6 9 3 2 ~ 2 7 7 0 6 4 、 2 7 7 3 9 1 ~ 2 7 8 3 8 0 、

2 7 8 9 3 2 ~ 2 7 9 0 6 3、 2 7 9 3 0 3 ~ 2 8 1 0 0 1、 2 8 1 5 8 7 ~ 2 8 1 6 1  
 0、 2 8 2 2 2 9 ~ 2 8 3 6 6 8、 2 9 0 0 3 5 ~ 2 9 0 4 7 4、 2 9 0 9 2 4 ~ 2 9 2  
 5 5 0、 2 9 2 8 6 0 ~ 2 9 4 4 0 8、 2 9 5 4 7 5 ~ 2 9 7 0 1 2、 2 9 7 5 8 7 ~ 2  
 9 8 1 1 5、 2 9 8 1 6 1 ~ 2 9 8 4 1 8、 2 9 8 4 8 9 ~ 2 9 8 7 3 8、 2 9 9 0 8 2  
 ~ 2 9 9 1 8 7、 2 9 9 2 7 6 ~ 2 9 9 6 6 9、 2 9 9 7 2 3 ~ 2 9 9 7 4 9、 2 9 9 7  
 8 8 ~ 3 0 0 5 0 4、 または 3 0 0 8 3 5 ~ 3 0 1 2 9 5 内で相補的な 8 ~ 8 0 個の連結  
 されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 2 に対して  
 少なくとも 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 または 1 0 0 % 相補的である、前記化合物。

[ 様様 4 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
 クレオチドが、配列番号 2 の核酸塩基 2 5 7 1 ~ 2 5 8 6、 2 8 6 7 ~ 3 0 5 9、 3 0 9  
 7 ~ 3 1 1 6、 3 3 4 1 ~ 3 6 9 5、 4 0 2 4 ~ 4 0 3 9、 4 4 4 6 ~ 4 8 9 4、 5 3 9  
 2 ~ 5 8 1 7、 6 1 2 8 ~ 6 2 6 5、 6 4 9 9 ~ 6 8 9 0、 7 2 3 1 ~ 7 2 4 6、 8 3 9  
 5 ~ 8 4 1 0、 9 1 5 3 ~ 9 1 6 8、 9 5 5 4 ~ 9 5 6 9、 9 9 3 1 ~ 9 9 4 6、 1 0 5  
 4 9 ~ 1 0 5 6 4、 1 0 6 6 0 ~ 1 0 6 7 9、 1 1 0 2 0 ~ 1 1 0 3 5、 1 1 7 9 3 ~ 1  
 2 2 2 9、 1 2 4 6 9 ~ 1 2 9 2 0、 1 3 3 5 1 ~ 1 3 4 1 5、 1 3 7 1 7 ~ 1 3 7 3 2  
 、 1 4 1 4 9 ~ 1 4 1 6 4、 1 4 3 6 1 ~ 1 4 5 5 5、 1 4 9 6 5 ~ 1 5 2 7 9、 1 5 8  
 4 9 ~ 1 6 0 0 1、 1 6 2 5 3 ~ 1 6 2 7 2、 1 6 4 4 7 ~ 1 6 5 4 5、 1 7 1 3 0 ~ 1  
 7 1 4 9、 1 7 3 7 7 ~ 1 7 6 6 9、 1 7 9 2 7 ~ 1 7 9 5 8、 1 8 3 5 3 ~ 1 8 3 6 8  
 、 1 8 6 3 6 ~ 1 8 7 7 3、 1 9 6 6 1 ~ 1 9 9 1 8、 2 0 2 8 8 ~ 2 0 4 7 0、 2 0 9  
 7 9 ~ 2 0 9 9 4、 2 1 2 1 5 ~ 2 1 6 0 6、 2 1 8 2 0 ~ 2 1 8 3 7、 2 2 1 5 0 ~ 2  
 2 1 6 5、 2 2 5 1 8 ~ 2 2 5 3 6、 2 2 8 0 3 ~ 2 2 8 1 8、 2 6 4 9 4 ~ 2 6 5 2 2  
 、 2 9 0 4 9 ~ 2 9 0 6 9、 2 9 3 2 3 ~ 2 9 4 8 9、 3 0 5 5 0 ~ 3 0 5 6 5、 3 0 9  
 1 5 ~ 3 1 1 9 1、 3 1 4 6 8 ~ 3 1 4 8 3、 3 2 3 6 3 ~ 3 2 3 8 2、 3 2 8 2 7 ~ 3  
 3 2 0 2、 3 3 6 3 5 ~ 3 3 7 9 5、 3 4 1 3 8 ~ 3 4 1 5 7、 3 4 4 0 7 ~ 3 4 4 2 2  
 、 3 4 8 4 5 ~ 3 4 8 6 4、 3 5 4 6 6 ~ 3 5 4 8 5、 3 5 6 6 9 ~ 3 5 6 8 4、 3 6 0  
 2 3 ~ 3 6 0 4 2、 3 6 2 6 6 ~ 3 6 3 2 7、 3 6 7 2 1 ~ 3 6 8 2 7、 3 7 0 3 2 ~ 3  
 7 1 3 0、 3 7 2 7 6 ~ 3 7 2 9 5、 3 7 5 0 4 ~ 3 7 6 7 5、 3 8 0 9 4 ~ 3 8 1 1 8  
 、 3 8 8 4 1 ~ 3 8 8 5 6、 3 9 7 1 6 ~ 4 0 5 3 8、 4 0 7 0 6 ~ 4 0 9 3 7、 4 1 1  
 6 4 ~ 4 1 1 8 3、 4 1 3 4 2 ~ 4 1 4 3 9、 4 2 1 4 1 ~ 4 2 1 6 4、 4 2 7 0 0 ~ 4  
 2 7 6 0、 4 3 1 7 3 ~ 4 3 5 3 7、 4 3 7 6 5 ~ 4 6 0 2 5、 4 6 4 7 6 ~ 4 6 5 3 2  
 、 4 8 4 2 3 ~ 4 8 4 3 8、 5 0 0 7 2 ~ 5 0 2 1 0、 5 0 4 7 0 ~ 5 0 4 8 5、 5 0 7  
 1 9 ~ 5 1 2 3 4、 5 1 7 4 7 ~ 5 1 7 9 7、 5 2 0 1 5 ~ 5 2 1 4 3、 5 2 2 3 0 ~ 5  
 2 2 4 5、 5 2 5 7 3 ~ 5 2 6 5 2、 5 3 4 6 6 ~ 5 4 6 6 0、 5 4 8 8 6 ~ 5 4 9 0 1  
 、 6 3 7 5 1 ~ 6 4 6 6 2、 6 4 8 8 2 ~ 6 5 0 9 9、 6 5 3 6 3 ~ 6 5 3 7 8、 6 5 6  
 0 0 ~ 6 5 6 1 5、 6 5 9 8 8 ~ 6 6 1 8 3、 6 6 5 6 6 ~ 6 6 5 8 1、 6 6 9 7 8 ~ 6  
 7 0 8 0、 6 7 2 5 1 ~ 6 7 2 7 0、 6 7 6 6 2 ~ 6 7 9 2 9、 6 8 7 2 7 ~ 6 8 7 4 2  
 、 6 9 2 0 3 ~ 6 9 2 4 2、 6 9 5 6 5 ~ 6 9 6 2 0、 6 9 8 8 9 ~ 7 0 1 4 5、 7 0 3  
 5 2 ~ 7 0 5 8 4、 7 0 9 2 5 ~ 7 1 0 7 1、 7 1 3 1 4 ~ 7 1 3 2 9、 7 1 6 1 7 ~ 7  
 1 7 6 9、 7 2 1 0 7 ~ 7 2 2 4 1、 7 2 5 8 4 ~ 7 2 6 7 0、 7 3 0 6 1 ~ 7 3 0 7 6  
 、 7 3 3 5 0 ~ 7 3 3 6 9、 7 3 6 8 9 ~ 7 3 7 2 3、 7 4 1 0 7 ~ 7 4 1 3 1、 7 4 3  
 1 7 ~ 7 4 5 5 7、 7 4 9 4 7 ~ 7 5 0 0 9、 7 5 1 9 2 ~ 7 5 2 0 7、 7 5 9 7 9 ~ 7  
 6 0 6 6、 7 6 4 1 0 ~ 7 7 0 9 5、 7 7 2 9 2 ~ 7 7 3 0 7、 7 7 6 3 8 ~ 7 7 8 6 9  
 、 7 8 1 2 2 ~ 7 8 3 2 6、 7 9 0 0 6 ~ 7 9 0 2 1、 7 9 4 7 8 ~ 7 9 5 0 5、 8 0 2  
 7 7 ~ 8 0 2 9 2、 8 0 5 7 5 ~ 8 0 9 3 9、 8 1 2 0 7 ~ 8 1 2 2 2、 8 1 5 2 4 ~ 8  
 1 5 4 3、 8 1 7 6 1 ~ 8 1 7 7 6、 8 2 2 3 3 ~ 8 2 2 4 8、 8 2 7 3 8 ~ 8 3 1 9 8  
 、 8 3 3 3 0 ~ 8 3 4 1 6、 8 3 8 8 4 ~ 8 4 0 6 3、 8 4 3 8 1 ~ 8 5 9 6 4、 8 6 2  
 2 0 ~ 8 6 3 9 2、 8 6 5 5 4 ~ 8 6 6 5 5、 8 6 9 0 1 ~ 8 6 9 2 0、 8 7 1 8 1 ~ 8  
 7 2 6 2、 8 8 0 6 3 ~ 8 8 0 8 2、 8 8 2 9 3 ~ 8 8 3 0 8、 8 8 6 0 5 ~ 8 8 9 6 7  
 、 8 9 1 6 0 ~ 8 9 1 7 5、 8 9 9 4 0 ~ 9 0 2 5 5、 9 0 4 7 3 ~ 9 0 5 2 8、 9 1 0  
 7 3 ~ 9 1 0 8 8、 9 1 2 7 3 ~ 9 1 2 9 2、 9 1 6 4 7 ~ 9 1 6 6 2、 9 1 9 3 0 ~ 9

2 1 2 6、 9 2 3 5 6 ~ 9 2 3 7 1、 9 3 1 9 0 ~ 9 3 4 4 3、 9 3 7 6 2 ~ 9 4 1 1 1  
 、 9 4 3 7 4 ~ 9 4 3 8 9、 9 4 5 8 1 ~ 9 4 6 5 3、 9 4 8 3 9 ~ 9 4 8 5 8、 9 5 2  
 9 2 ~ 9 5 5 8 3、 9 5 8 2 9 ~ 9 5 8 4 4、 9 6 1 3 7 ~ 9 6 5 0 3、 9 6 7 9 3 ~ 9  
 7 0 1 3、 9 7 5 3 9 ~ 9 7 5 5 4、 9 7 8 0 0 ~ 9 7 8 8 9、 9 8 1 3 2 ~ 9 8 1 5 1  
 、 9 8 6 2 4 ~ 9 8 6 7 2、 9 8 8 1 0 ~ 9 9 1 1 5、 9 9 2 5 8 ~ 9 9 2 7 3、 9 9 4  
 7 8 ~ 9 9 5 0 3、 9 9 7 9 1 ~ 9 9 8 5 8、 1 0 0 2 8 1 ~ 1 0 0 3 0 0、 1 0 0 4 0  
 6 ~ 1 0 0 4 2 1、 1 0 0 7 4 2 ~ 1 0 0 8 2 8、 1 0 1 0 8 0 ~ 1 0 1 1 0 3、 1 0 1  
 2 4 2 ~ 1 0 1 3 2 0、 1 0 1 7 8 8 ~ 1 0 1 9 0 6、 1 0 2 5 4 9 ~ 1 0 2 5 6 8、 1  
 0 3 5 6 6 ~ 1 0 3 6 2 5、 1 0 4 0 6 7 ~ 1 0 4 0 8 6、 1 0 4 2 7 7 ~ 1 0 4 8 5 8  
 、 1 0 5 2 5 5 ~ 1 0 5 2 7 4、 1 0 6 1 4 7 ~ 1 0 6 3 6 4、 1 0 6 6 3 2 ~ 1 0 6 6  
 4 7、 1 0 6 9 6 4 ~ 1 0 7 7 3 5、 1 0 8 5 1 4 ~ 1 0 8 7 8 8、 1 0 9 3 3 6 ~ 1 0  
 9 5 0 5、 1 0 9 8 4 9 ~ 1 0 9 8 6 4、 1 1 0 4 0 3 ~ 1 1 0 4 4 2、 1 1 0 7 0 1 ~  
 1 1 0 9 7 4、 1 1 1 2 0 3 ~ 1 1 1 3 2 2、 1 1 2 0 3 0 ~ 1 1 2 0 4 9、 1 1 2 4 9  
 9 ~ 1 1 2 5 1 4、 1 1 2 8 4 2 ~ 1 1 2 8 6 1、 1 1 3 0 2 8 ~ 1 1 3 0 5 6、 1 1 3  
 6 4 6 ~ 1 1 3 6 6 5、 1 1 3 8 9 6 ~ 1 1 3 9 1 1、 1 1 4 4 4 6 ~ 1 1 4 4 6 5、 1  
 1 5 0 8 7 ~ 1 1 5 1 0 6、 1 1 9 2 6 9 ~ 1 1 9 2 8 4、 1 1 9 6 5 9 ~ 1 1 9 7 0 3  
 、 1 2 0 3 7 6 ~ 1 2 0 4 9 7、 1 2 0 7 3 8 ~ 1 2 0 8 4 5、 1 2 1 2 0 9 ~ 1 2 1 2  
 2 8、 1 2 1 8 2 3 ~ 1 2 2 0 1 3、 1 2 2 1 8 0 ~ 1 2 2 1 9 9、 1 2 2 5 8 8 ~ 1 2  
 2 7 7 0、 1 2 3 0 3 1 ~ 1 2 3 0 5 0、 1 2 3 1 5 2 ~ 1 2 3 1 6 7、 1 2 3 6 7 1 ~  
 1 2 4 0 5 5、 1 2 4 4 4 1 3 ~ 1 2 4 6 0 8、 1 2 5 1 7 8 ~ 1 2 5 1 9 7、 1 2 5 5 3  
 3 ~ 1 2 5 6 1 6、 1 2 6 3 5 7 ~ 1 2 6 4 3 4、 1 2 6 7 3 6 ~ 1 2 6 7 5 1、 1 2 6  
 9 9 8 ~ 1 2 7 2 3 6、 1 2 7 4 5 4 ~ 1 2 7 6 8 2、 1 2 8 4 6 7 ~ 1 2 8 4 8 2、 1  
 2 8 8 1 3 ~ 1 2 9 1 1 1、 1 2 9 9 7 6 ~ 1 3 0 0 1 3、 1 3 0 3 0 8 ~ 1 3 0 3 2 3  
 、 1 3 1 0 3 6 ~ 1 3 1 0 5 6、 1 3 1 2 8 6 ~ 1 3 1 3 0 5、 1 3 1 6 7 6 ~ 1 3 1 6  
 9 1、 1 3 2 1 7 1 ~ 1 3 2 5 1 7、 1 3 3 1 6 8 ~ 1 3 3 2 4 1、 1 3 3 5 2 2 ~ 1 3  
 3 8 7 7、 1 3 4 0 8 6 ~ 1 3 4 1 0 1、 1 3 4 2 4 0 ~ 1 3 4 2 5 9、 1 3 4 4 4 1 ~  
 1 3 4 6 1 7、 1 3 5 0 1 5 ~ 1 3 5 0 3 0、 1 3 5 4 3 1 ~ 1 3 5 5 1 9、 1 3 5 8 1  
 8 ~ 1 3 5 8 7 4、 1 3 6 1 1 1 ~ 1 3 6 1 3 0、 1 3 6 2 8 2 ~ 1 3 6 5 9 5、 1 3 6  
 9 9 6 ~ 1 3 7 1 5 2、 1 3 7 3 7 2 ~ 1 3 7 3 8 7、 1 3 7 7 5 0 ~ 1 3 7 7 6 5、 1  
 3 8 0 4 8 ~ 1 3 8 0 6 7、 1 3 8 7 8 2 ~ 1 3 9 8 4 0、 1 4 0 3 4 3 ~ 1 4 0 3 5 8  
 、 1 4 0 5 9 3 ~ 1 4 0 7 0 1、 1 4 1 1 1 6 ~ 1 4 1 1 3 1、 1 4 1 5 9 1 ~ 1 4 1 7  
 1 9、 1 4 2 1 1 3 ~ 1 4 2 3 4 2、 1 4 3 0 2 1 ~ 1 4 3 0 4 8、 1 4 3 1 8 5 ~ 1 4  
 3 4 8 6、 1 4 3 8 3 6 ~ 1 4 4 1 0 9、 1 4 4 5 5 8 ~ 1 4 4 6 5 0、 1 4 4 9 9 0 ~  
 1 4 5 0 7 8、 1 4 5 4 2 8 ~ 1 4 5 5 2 5、 1 4 5 9 3 7 ~ 1 4 5 9 5 2、 1 4 6 2 3  
 5 ~ 1 4 6 3 8 6、 1 4 7 0 2 8 ~ 1 4 7 0 4 3、 1 4 7 2 5 9 ~ 1 4 7 2 8 4、 1 4 7  
 6 7 1 ~ 1 4 7 6 8 6、 1 4 8 0 5 9 ~ 1 4 8 1 5 4、 1 4 8 5 6 4 ~ 1 4 8 5 7 9、 1  
 4 8 9 0 4 ~ 1 4 9 0 8 4、 1 4 9 4 9 1 ~ 1 4 9 5 0 6、 1 4 9 7 8 7 ~ 1 4 9 8 7 7  
 、 1 5 0 2 3 6 ~ 1 5 0 2 5 1、 1 5 0 5 8 8 ~ 1 5 1 1 3 9、 1 5 1 3 7 3 ~ 1 5 1 6  
 5 9、 1 5 2 2 0 1 ~ 1 5 2 3 8 8、 1 5 2 5 4 9 ~ 1 5 2 7 7 1、 1 5 3 0 0 1 ~ 1 5  
 3 0 2 6、 1 5 3 3 4 9 ~ 1 5 3 3 6 4、 1 5 3 8 3 1 ~ 1 5 4 1 1 2、 1 5 4 1 7 1 ~  
 1 5 4 1 8 6、 1 5 4 5 0 2 ~ 1 5 4 5 2 1、 1 5 4 7 2 4 ~ 1 5 4 8 2 8、 1 5 5 2 8  
 3 ~ 1 5 5 3 0 4、 1 5 5 5 9 1 ~ 1 5 5 6 1 6、 1 5 5 8 8 9 ~ 1 5 5 9 9 2、 1 5 6  
 2 3 3 ~ 1 5 6 6 1 2、 1 5 6 8 4 7 ~ 1 5 6 9 0 7、 1 5 7 1 9 8 ~ 1 5 7 2 2 3、 1  
 5 7 3 3 0 ~ 1 5 7 3 4 9、 1 5 7 5 5 2 ~ 1 5 7 5 6 7、 1 5 7 9 2 7 ~ 1 5 8 0 2 9  
 、 1 5 8 5 4 2 ~ 1 5 8 6 3 1、 1 5 9 2 1 6 ~ 1 5 9 2 6 7、 1 5 9 5 3 9 ~ 1 5 9 7  
 9 3、 1 6 0 3 5 2 ~ 1 6 0 4 2 9、 1 6 0 8 1 2 ~ 1 6 0 8 2 7、 1 6 1 2 4 8 ~ 1 6  
 1 2 6 7、 1 6 1 4 6 1 ~ 1 6 1 6 0 7、 1 6 1 8 2 1 ~ 1 6 1 9 6 9、 1 6 2 0 6 4 ~  
 1 6 2 0 8 3、 1 6 2 1 3 2 ~ 1 6 2 1 4 7、 1 6 2 5 3 1 ~ 1 6 2 7 7 0、 1 6 3 0 1  
 9 ~ 1 6 3 5 5 7、 1 6 4 8 3 9 ~ 1 6 5 0 5 9、 1 6 5 4 1 9 ~ 1 6 5 5 7 5、 1 6 5  
 8 5 6 ~ 1 6 5 8 7 5、 1 6 6 2 4 1 ~ 1 6 6 4 5 0、 1 6 6 8 3 7 ~ 1 6 6 8 5 2、 1

6 7 1 0 7 ~ 1 6 7 1 2 2、 1 6 8 0 0 4 ~ 1 6 8 0 1 9、 1 6 8 7 6 0 ~ 1 6 8 8 2 3  
 、 1 6 9 0 6 2 ~ 1 6 9 0 9 2、 1 6 9 1 3 4 ~ 1 6 9 1 5 3、 1 6 9 6 0 1 ~ 1 6 9 7  
 1 1、 1 7 0 0 8 1 ~ 1 7 0 2 9 1、 1 7 0 4 0 7 ~ 1 7 0 4 2 6、 1 7 0 7 0 3 ~ 1 7  
 0 8 1 4、 1 7 1 0 2 1 ~ 1 7 1 0 3 6、 1 7 1 2 0 7 ~ 1 7 1 2 2 6、 1 7 1 4 3 1 ~  
 1 7 1 5 6 8、 1 7 1 9 2 6 ~ 1 7 1 9 4 5、 1 7 2 4 4 7 ~ 1 7 2 4 6 2、 1 7 2 7 3  
 3 ~ 1 7 2 9 5 6、 1 7 3 0 4 5 ~ 1 7 3 7 5 6、 1 7 4 1 2 2 ~ 1 7 4 8 8 5、 1 7 5  
 0 1 4 ~ 1 7 7 8 3 0、 1 7 8 8 9 5 ~ 1 8 0 5 3 9、 1 8 1 5 1 4 ~ 1 8 7 6 4 4、 1  
 8 7 8 5 7 ~ 1 8 9 9 0 4、 1 9 0 1 0 9 ~ 1 9 4 1 5 9、 1 9 4 4 2 5 ~ 1 9 5 7 2 3  
 、 1 9 6 5 3 6 ~ 1 9 6 8 7 3、 1 9 7 3 2 6 ~ 1 9 7 9 6 1、 1 9 8 1 4 5 ~ 1 9 8 1  
 7 0、 1 9 8 3 0 7 ~ 1 9 8 3 8 1、 1 9 8 7 1 5 ~ 1 9 9 0 0 7、 1 9 9 5 0 6 ~ 1 9  
 9 5 6 3、 1 9 9 8 1 6 ~ 1 9 9 8 3 8、 2 0 0 2 4 9 ~ 2 0 0 6 3 5、 2 0 1 2 5 8 ~  
 2 0 1 8 6 1、 2 0 2 0 7 9 ~ 2 0 2 0 9 4、 2 0 2 3 8 2 ~ 2 0 2 7 1 7、 2 0 3 0 9  
 8 ~ 2 0 3 9 3 4、 2 0 4 1 8 1 ~ 2 0 4 7 4 0、 2 0 5 5 4 9 ~ 2 0 5 9 1 5、 2 0 6  
 4 1 2 ~ 2 0 6 7 6 4、 2 0 7 5 1 0 ~ 2 0 7 5 3 2、 2 0 9 9 9 9 ~ 2 1 0 0 1 4、 2  
 1 0 1 8 9 ~ 2 1 0 2 9 6、 2 1 0 5 0 2 ~ 2 1 0 5 8 3、 2 1 0 9 2 0 ~ 2 1 1 4 1 8  
 、 2 1 1 8 3 6 ~ 2 1 2 2 2 3、 2 1 2 6 0 6 ~ 2 1 2 8 1 6、 2 1 3 0 2 5 ~ 2 1 3 0  
 4 4、 2 1 3 4 2 5 ~ 2 1 3 4 4 0、 2 1 3 8 2 5 ~ 2 1 3 9 3 3、 2 1 4 4 7 9 ~ 2 1  
 4 4 9 8、 2 1 4 6 2 2 ~ 2 1 4 6 4 7、 2 1 4 8 8 4 ~ 2 1 4 9 5 1、 2 1 5 4 4 6 ~  
 2 1 5 5 0 8、 2 1 5 9 3 2 ~ 2 1 5 9 5 1、 2 1 6 1 9 2 ~ 2 1 7 5 9 5、 2 1 8 1 3  
 2 ~ 2 1 8 2 4 8、 2 1 8 5 2 6 ~ 2 1 8 5 4 1、 2 1 8 7 3 4 ~ 2 1 2 1 9 0 3 7、 2  
 1 9 3 4 2 ~ 2 1 9 6 3 3、 2 1 9 8 8 6 ~ 2 2 0 7 0 5、 2 2 1 0 4 4 ~ 2 2 1 0 5 9  
 、 2 2 1 4 8 3 ~ 2 2 1 6 0 7、 2 2 1 9 4 7 ~ 2 2 1 9 6 2、 2 2 2 5 6 9 ~ 2 2 2 5  
 8 4、 2 2 2 9 1 4 ~ 2 2 2 9 9 8、 2 2 3 4 3 6 ~ 2 2 3 4 5 1、 2 2 3 9 4 8 ~ 2 2  
 4 1 2 2、 2 2 4 4 0 9 ~ 2 2 4 4 3 0、 2 2 4 7 1 7 ~ 2 2 4 7 6 9、 2 2 5 1 3 3 ~  
 2 2 5 1 4 8、 2 2 5 4 3 6 ~ 2 2 5 7 6 1、 2 2 6 7 8 5 ~ 2 2 6 8 9 8、 2 2 7 0 2  
 5 ~ 2 2 7 0 4 0、 2 2 7 2 1 8 ~ 2 2 7 2 5 1、 2 2 7 4 8 5 ~ 2 2 7 5 0 0、 2 2 7  
 9 1 4 ~ 2 2 8 8 3 7、 2 2 9 1 7 4 ~ 2 2 9 1 8 9、 2 2 9 4 2 3 ~ 2 2 9 4 3 8、 2  
 2 9 6 1 5 ~ 2 2 9 6 4 0、 2 3 0 0 4 2 ~ 2 3 0 0 5 7、 2 3 0 3 1 3 ~ 2 3 0 5 9 5  
 、 2 3 1 2 1 8 ~ 2 3 1 3 4 5、 2 3 1 8 1 7 ~ 2 3 2 0 3 7、 2 3 2 0 8 8 ~ 2 3 2 4  
 0 8、 2 3 2 8 2 3 ~ 2 3 2 8 4 8、 2 3 2 8 8 4 ~ 2 3 2 8 9 9、 2 3 3 2 1 0 ~ 2 3  
 3 2 2 5、 2 3 3 6 2 3 ~ 2 3 3 6 4 6、 2 3 4 4 4 7 ~ 2 3 4 4 6 6、 2 3 4 8 7 6 ~  
 2 3 4 9 1 8、 2 3 5 2 5 8 ~ 2 3 5 3 2 8、 2 3 5 7 7 0 ~ 2 3 5 7 8 5、 2 3 6 0 7  
 1 ~ 2 3 6 2 1 3、 2 3 6 6 8 4 ~ 2 3 7 1 9 6、 2 3 7 5 8 5 ~ 2 3 7 6 9 8、 2 3 7  
 9 4 9 ~ 2 3 7 5 5 7、 2 4 4 8 7 3 ~ 2 4 4 8 9 7、 2 4 5 3 1 9 ~ 2 4 5 3 3 4、 2  
 4 5 7 0 1 ~ 2 4 5 7 8 0、 2 4 6 1 5 2 ~ 2 4 6 5 2 3、 2 4 6 9 3 6 ~ 2 4 7 0 3 1  
 、 2 4 7 2 0 3 ~ 2 4 7 2 4 0、 2 4 7 4 3 1 ~ 2 4 7 4 5 0、 2 4 7 6 4 4 ~ 2 4 7 6  
 5

9、 2 4 8 2 2 3 ~ 2 4 8 3 6 3、 2 4 8 6 9 4 ~ 2 4 8 7 6 2、 2 4 9 4 9 4 ~ 2 4 9  
 5 0 9、 2 5 0 0 0 1 ~ 2 5 0 0 2 0、 2 5 0 6 9 3 ~ 2 5 0 7 0 8、 2 5 1 2 1 4 ~ 2  
 5 1 2 3 3、 2 5 1 6 0 1 ~ 2 5 1 6 3 7、 2 5 1 9 5 0 ~ 2 5 2 0 6 0、 2 5 2 6 6 5  
 ~ 2 5 2 6 8 0、 2 5 2 8 3 8 ~ 2 5 2 8 6 3、 2 5 3 1 4 0 ~ 2 5 3 1 6 6、 2 5 3 5  
 9 4 ~ 2 5 3 8 1 9、 2 5 4 0 3 6 ~ 2 5 4 0 8 3、 2 5 4 2 4 6 ~ 2 5 4 3 4 5、 2 5  
 4 6 4 1 ~ 2 5 4 6 6 0、 2 5 4 9 0 5 ~ 2 5 4 9 2 0、 2 5 5 3 9 7 ~ 2 5 5 4 2 2、  
 2 5 5 6 1 8 ~ 2 5 5 6 3 3、 2 5 5 9 9 2 ~ 2 5 6 7 0 4、 2 5 7 0 1 8 ~ 2 5 7 0 9  
 2、 2 5 7 3 1 7 ~ 2 5 7 3 3 2、 2 5 7 8 1 8 ~ 2 5 9 3 0 5、 2 5 9 5 0 0 ~ 2 5 9  
 5 1 5、 2 6 1 2 9 4 ~ 2 6 1 6 5 6、 2 6 2 0 2 1 ~ 2 6 2 0 3 6、 2 6 2 4 5 3 ~ 2  
 6 2 7 7 9、 2 6 3 3 3 8 ~ 2 6 6 5 1 8、 2 6 6 8 6 1 ~ 2 6 7 1 3 1、 2 6 7 3 7 5  
 ~ 2 6 8 0 5 1、 2 6 8 3 6 6 ~ 2 6 9 4 4 7、 2 7 0 0 3 8 ~ 2 7 1 8 5 0、 2 7 1 9  
 5 0 ~ 2 7 1 9 6 9、 2 7 2 6 3 1 ~ 2 7 4 1 4 5、 2 7 4 2 0 5 ~ 2 7 5 7 4 7、 2 7

5 8 0 8 ~ 2 7 6 6 3 6、 2 7 6 9 3 2 ~ 2 7 7 0 6 4、 2 7 7 3 9 1 ~ 2 7 8 3 8 0、  
2 7 8 9 3 2 ~ 2 7 9 0 6 3、 2 7 9 3 0 3 ~ 2 8 1 0 0 1、 2 8 1 5 8 7 ~ 2 8 1 6 1  
0、 2 8 2 2 2 9 ~ 2 8 3 6 6 8、 2 9 0 0 3 5 ~ 2 9 0 4 7 4、 2 9 0 9 2 4 ~ 2 9 2  
5 5 0、 2 9 2 8 6 0 ~ 2 9 4 4 0 8、 2 9 5 4 7 5 ~ 2 9 7 0 1 2、 2 9 7 5 8 7 ~ 2  
9 8 1 1 5、 2 9 8 1 6 1 ~ 2 9 8 4 1 8、 2 9 8 4 8 9 ~ 2 9 8 7 3 8、 2 9 9 0 8 2  
~ 2 9 9 1 8 7、 2 9 9 2 7 6 ~ 2 9 9 6 6 9、 2 9 9 7 2 3 ~ 2 9 9 7 4 9、 2 9 9 7  
8 8 ~ 3 0 0 5 0 4、 または 3 0 0 8 3 5 ~ 3 0 1 2 9 5 のうちの長さが等しい部分に 1  
0 0 % 相補的な少なくとも 8 個の連続する核酸塩基部分を含む核酸塩基配列を有する 8 ~  
8 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ前記修飾オリゴヌクレオチドの前記核酸  
塩基配列は、配列番号 2 に対して少なくとも 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 または 1 0 0 % 相  
補的である、前記化合物。

[ 様様 5 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが G H R 核酸のイントロンを標的とする、前記化合物。

[ 様様 6 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドは、配列番号 2 のヌクレオチド 7 2 1 0 7 ~ 7 2 1 2 6、 1 5 3 0 0 4 ~ 1 5  
3 0 1 9、 1 5 3 9 2 1 ~ 1 5 3 9 4 0、 1 5 5 5 9 7 ~ 1 5 5 6 1 2、 1 5 5 5 9 4 ~  
1 5 5 6 1 3、 1 5 9 2 5 2 ~ 1 5 9 2 6 7、 2 1 3 4 2 5 ~ 2 1 3 4 4 0、 または 2 4  
8 2 3 4 ~ 2 4 8 2 4 9 内で相補的な 8 ~ 8 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、前  
記化合物。

[ 様様 7 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが、配列番号 4 7 9、 7 0 3、 9 1 8、 1 8 0 0、 1 9 0 4、 2 1 2 2、 2 1  
2 7、 及び 2 1 9 4 のいずれか一つを含む核酸塩基配列を有する 8 ~ 8 0 個の連結された  
ヌクレオシドからなる、前記化合物。

[ 様様 8 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌ  
クレオチドが、配列番号 4 7 9、 7 0 3、 9 1 8、 1 8 0 0、 1 9 0 4、 2 1 2 2、 2 1  
2 7、 及び 2 1 9 4 のいずれか一つを含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

[ 様様 9 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基と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 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2 2  
9 5 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、前記化合物。

[ 様様 1 0 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基と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 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 9 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配  
列を有する、前記化合物。

[ 様様 1 1 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基と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 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 0 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配  
列を有する、前記化合物。

[ 様様 1 2 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基と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 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 1 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配  
列を有する、前記化合物。

[ 様様 1 3 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基と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 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 2 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配  
列を有する、前記化合物。

[ 様様 1 4 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基と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 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなり、かつ配列番号 2 0 ~ 2  
2 9 5 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

[ 様様 1 5 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴ

ヌクレオチドが配列番号 20 ~ 2295 の核酸塩基配列からなる、前記化合物。

[ 様 16 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 479、703、918、1800、1904、2122、2127 及び 2194 のいずれか一つの少なくとも 8 核酸塩基部分を含む核酸塩基配列を有する、前記化合物。

[ 様 17 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 479、703、または 918 に記載された配列からなる核酸塩基配列を有する 20 個の連結されたヌクレオシドからなり、前記修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の連結されたデオキシヌクレオシドからなるギャップセグメント、

5 個の連結されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメント、及び

5 個の連結されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメント

を含み、前記ギャップセグメントは前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントの間に配置されており、前記 5' ウイ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、前記 3' ウイ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、各ヌクレオシド間連結部はホスホロチオエート連結部であり、かつ、各シトシンは 5-メチルシトシンである、前記化合物。

[ 様 18 ] 修飾オリゴヌクレオチドと共に役基とを含む化合物であって、前記修飾オリゴヌクレオチドが、配列番号 1800、1904、2122、2127、または 2194 に記載された配列からなる核酸塩基配列を有する 16 個の連結されたヌクレオシドからなり、前記修飾オリゴヌクレオチドは各ヌクレオシドが MOE 糖修飾、(S)-cEt 糖修飾またはデオキシ修飾のいずれかを有することを含み、各ヌクレオシド間連結部はホスホロチオエート連結部であり、各シトシンは 5-メチルシトシンである、前記化合物。

[ 様 19 ] 前記オリゴヌクレオチドが、配列番号 1 または配列番号 2 に少なくとも 80%、85%、90%、95% または 100% 相補的である、態様 1 ~ 18 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様 20 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾ヌクレオシド間連結部、少なくとも 1 つの修飾糖、または少なくとも 1 つの修飾核酸塩基を含む、態様 1 ~ 19 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様 21 ] 前記修飾ヌクレオシド間連結部がホスホロチオエートヌクレオシド間連結部である、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 22 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 23 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 24 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 25 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 26 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 27 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 28 ] 前記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連結部を含む、態様 20 に記載の化合物。

[ 様 29 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結部が、ホスホジエステルヌクレオシド間連結部及びホスホロチオエートヌクレオシド間連結部から選択される、態様 22 ~ 28 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様 30 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間連結部がホスホロチオエートヌクレオシド間連結部を含むである、態様 20 に記載の化合物。

[ 態様 3 1 ] 前記修飾糖が二環式糖である、態様 2 0 ~ 3 0 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 2 ] 前記二環式糖が、4' - ( C H<sub>2</sub> ) - O - 2' ( L N A )、4' - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - O - 2' ( E N A )、及び 4' - C H ( C H<sub>3</sub> ) - O - 2' ( c E t ) からなる群より選択される、態様 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 3 3 ] 前記修飾糖が 2' - O - メトキシエチルである、態様 2 0 ~ 3 0 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 4 ] 前記修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、態様 2 0 ~ 3 3 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 5 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが

( a ) 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、

( b ) 連結されたヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメント、及び

( c ) 連結されたヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメント；

を含み、前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメント及び前記 3' ウイングセグメントに直接隣り合うように、前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントの間に配置され、各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、態様 1 ~ 3 4 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 6 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが、M O E 糖修飾、( S ) - c E t 糖修飾またはデオキシ修飾のいずれかを含むヌクレオシドからなり、各ヌクレオシド間連結部はホスホロチオエート連結部であり、各シトシンは 5 - メチルシトシンである、態様 1 ~ 3 4 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 7 ] 一本鎖である、態様 1 ~ 3 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 8 ] 二本鎖である、態様 1 ~ 3 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 3 9 ] リボヌクレオチドを含む、態様 1 ~ 3 8 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 0 ] デオキシリボヌクレオチドを含む、態様 1 ~ 3 8 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 1 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 0 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 0 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 2 ] 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る、態様 1 ~ 4 0 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 3 ] 前記修飾オリゴヌクレオチドが 1 5 ~ 3 0 個の連結されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 4 0 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 4 ] I S I S 5 2 3 7 2 3、I S I S 5 3 2 2 5 4、I S I S 5 3 2 4 0 1、I S I S 5 4 1 7 6 7、I S I S 5 4 1 8 7 5、I S I S 5 4 2 1 1 2、I S I S 5 4 2 1 1 8、または I S I S 5 4 2 1 8 5 と共に役基とからなる化合物。

[ 態様 4 5 ] 前記共役基が前記修飾オリゴヌクレオチドの 5' 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 ~ 4 4 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 6 ] 前記共役基が前記修飾オリゴヌクレオチドの 3' 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 ~ 4 4 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 7 ] 前記共役基が厳密に 1 つのリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 8 ] 前記共役基が厳密に 2 つのリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 4 9 ] 前記共役基が 3 つ以上のリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 5 0 ] 前記共役基が厳密に 3 つのリガンドを含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

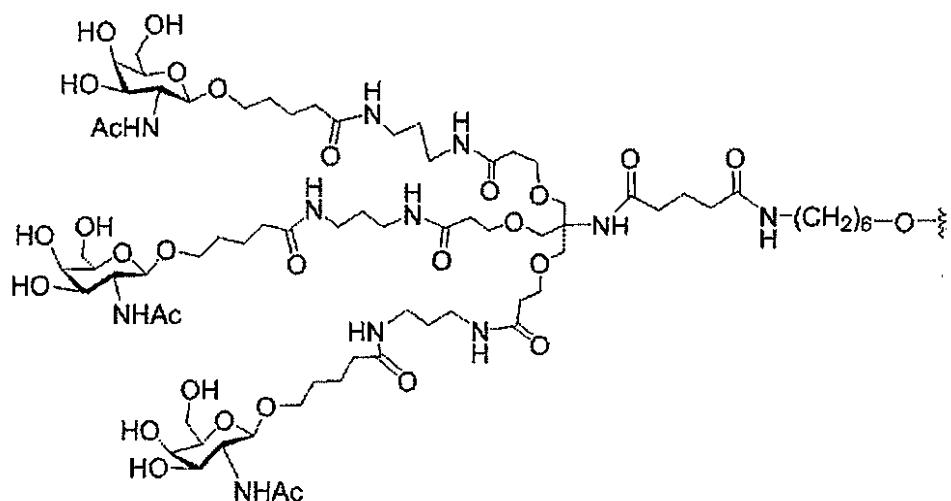
[ 態様 5 1 ] 各リガンドが多糖、修飾多糖、マンノース、ガラクトース、マンノース誘導体、ガラクトース誘導体、D - マンノピラノース、L - マンノピラノース、D - アラビノース、L - ガラクトース、D - キシロフラノース、L - キシロフラノース、D - グルコ-

ス、L-グルコース、D-ガラクトース、L-ガラクトース、-D-マンノフラノース、-D-マンノフラノース、-D-マンノピラノース、-D-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-チオリボースのなかから選択される、態様47~50のいずれか一に記載の化合物。

[態様52]各リガンドがN-アセチルガラクトサミンである、態様51に記載の化合物。

[態様53]前記共役基が、

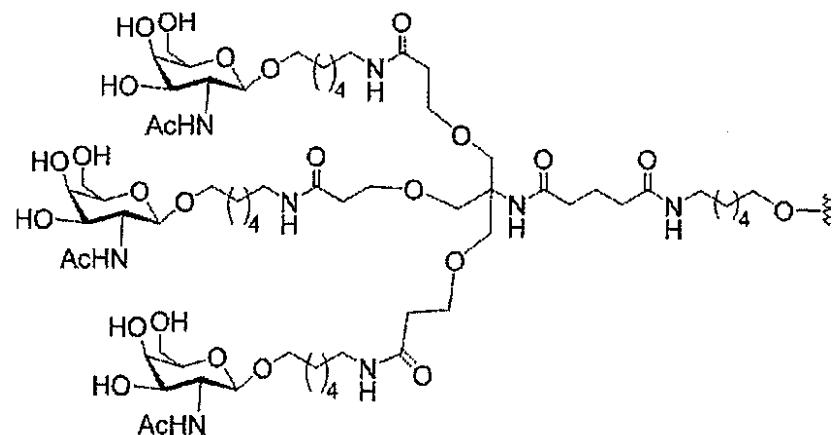
【化275】



を含む、態様1~46のいずれか一に記載の化合物。

[態様54]前記共役基が

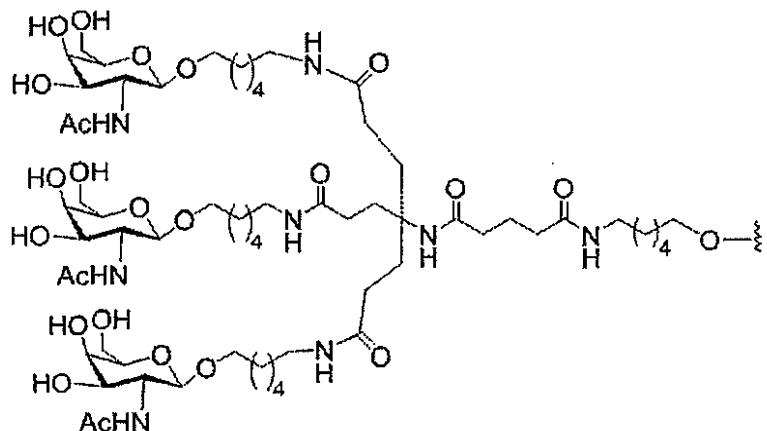
【化276】



を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 5 5 ] 前記共役基が

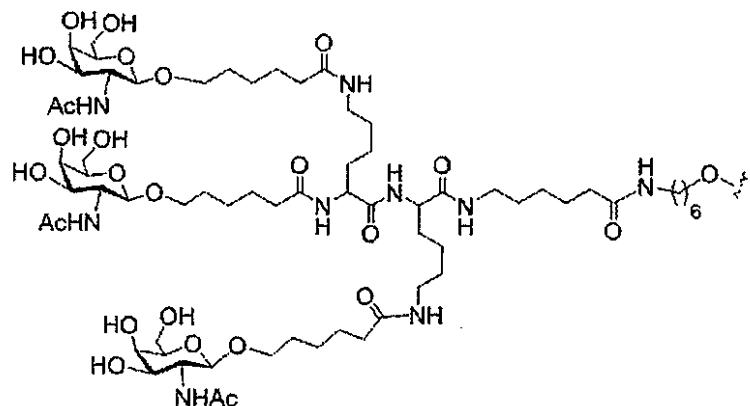
【化 2 7 7】



を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 5 6 ] 前記共役基が

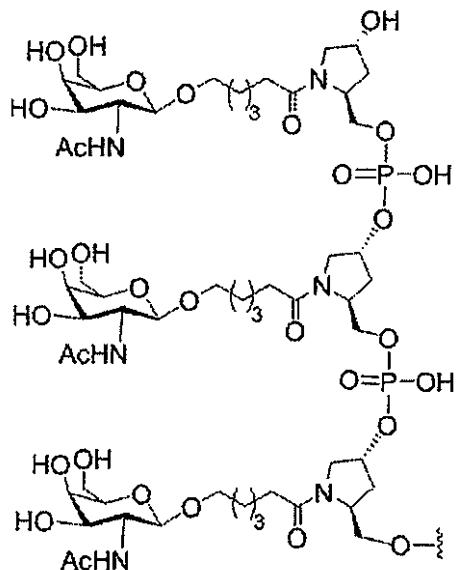
【化 2 7 8】



を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 5 7 ] 前記共役基が

【化 2 7 9】

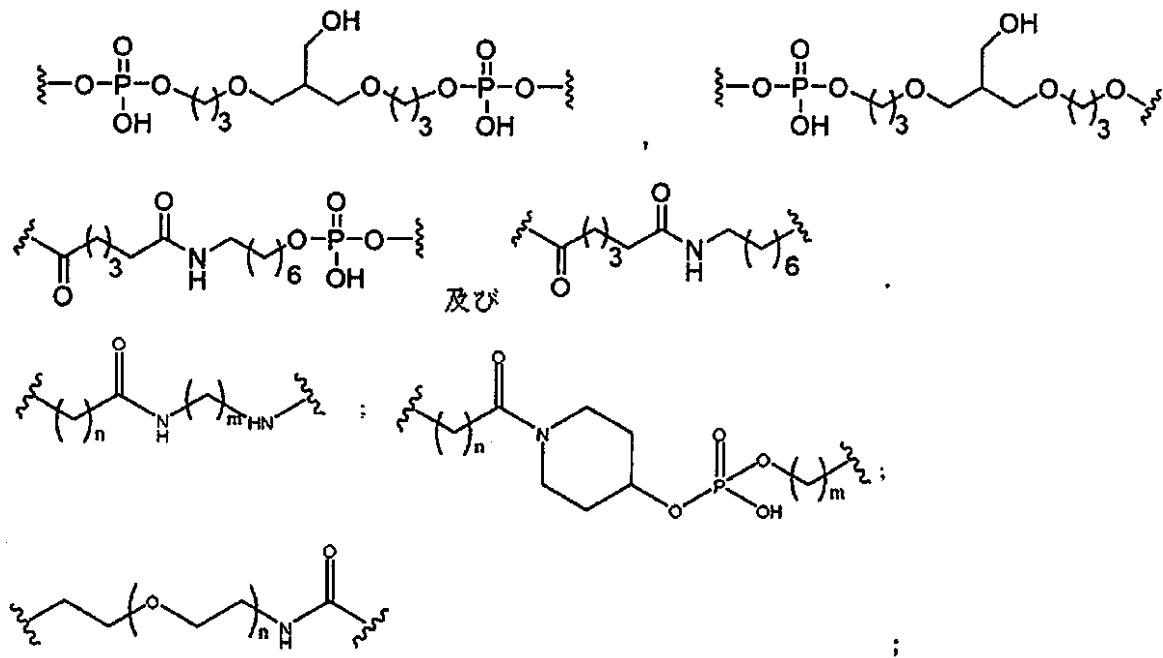


を含む、態様 1 ~ 4 6 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様様 5 8 ] 前記共役基が少なくとも 1 つのリン連結基または中性連結基を含む、様様 4 6 ~ 5 2 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様様 5 9 ] 前記共役基が

【化 2 8 0】



[ 式中、

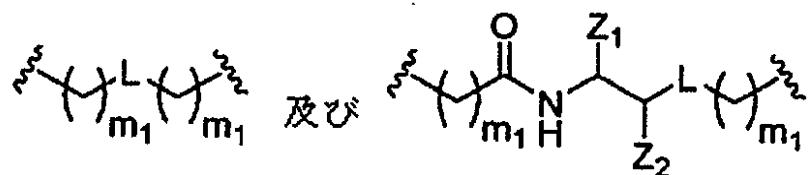
n は 1 ~ 1 2 であり、かつ

m は 1 ~ 1 2 である ]

のなかから選択される構造を含む、様様 1 ~ 5 2 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様様 6 0 ] 前記共役基が

【化 2 8 1】



[ 式中、

L は、リン連結基または中性連結基のどちらかであり、

Z<sub>1</sub> は、C(=O)O-R<sub>2</sub> であり、

Z<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキであり、

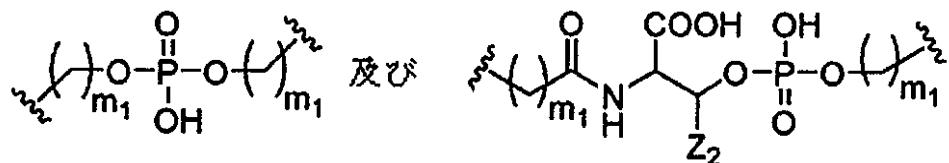
R<sub>2</sub> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキであり、かつ

各m<sub>1</sub> は、独立して、0 ~ 2 0 であって、各テザーにつき少なくとも 1 つのm<sub>1</sub> は 0 より大きい ]

のなかから選択される構造を有するテザーを有する、様様 1 ~ 5 2 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様様 6 1 ] 前記共役基が、

## 【化282】



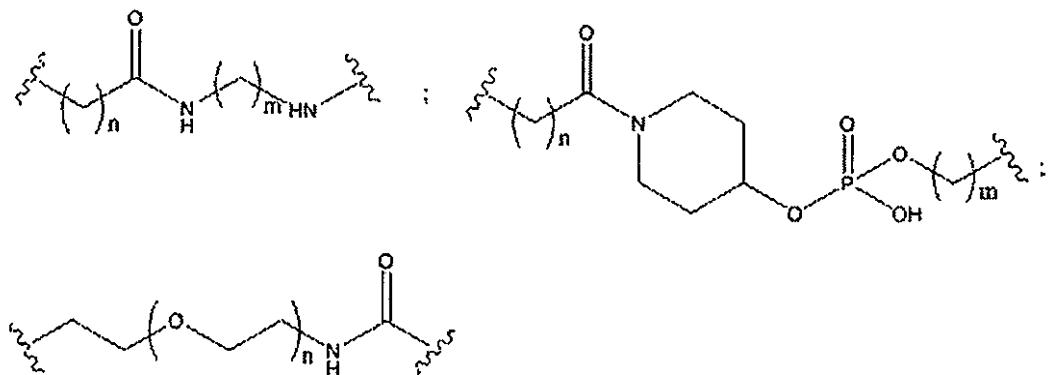
[式中、

 $Z_2$  は、H または  $C_2H_5$  であり、かつ各  $m_1$  は、独立して、0 ~ 20 であって、各テザーにつき少なくとも 1 つの  $m_1$  は 0 より大きい】

のなかから選択される構造を有するテザーを有する、態様 60 に記載の化合物。

[態様 62] 前記共役基が

## 【化283】



[式中、

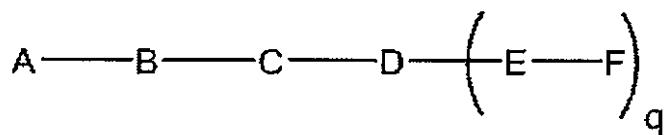
 $n$  は 1 ~ 12 であり、かつ $m$  は 1 ~ 12 である】

のなかから選択される構造を有するテザーを有する、態様 45 ~ 52 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 63] 前記共役基が、前記修飾オリゴヌクレオチドに共有結合で取り付けられている、態様 1 ~ 62 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 64] 式：

## 【化284】



[式中、

A は前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

B は前記切断可能部分であり、

C は前記共役リンカーであり、

D は前記分岐基であり、

各 E はテザーであり、

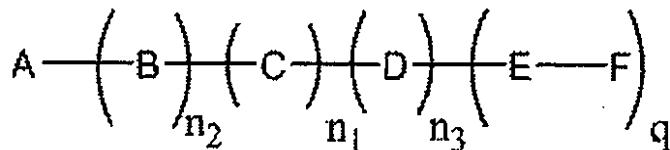
各 F はリガンドであり、かつ

 $q$  は 1 と 5 の間の整数である】

によって表される構造を有する、態様 1 ~ 63 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 65] 式：

## 【化285】



[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bは前記切断可能部分であり、

Cは前記共役リンカーであり、

Dは前記分岐基であり、

各Eはテザーであり、

各Fはリガンドであり、

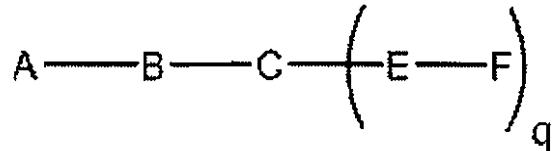
各nは独立して0または1であり、かつ

$q$ は1と5の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

[態様66]式：

## 【化286】



[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bは前記切断可能部分であり、

Cは前記共役リンカーであり、

各Eはテザーであり、

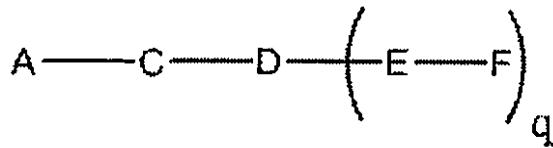
各Fはリガンドであり、かつ

$q$ は1と5の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

[態様67]式：

## 【化287】



[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Cは前記共役リンカーであり、

Dは前記分岐基であり、

各Eはテザーであり、

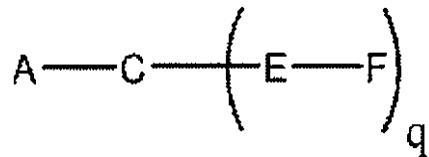
各Fはリガンドであり、かつ

$q$ は1と5の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

[態様68]式：

## 【化 2 8 8】



[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Cは前記共役リンカーであり、

各Eはテザーであり、

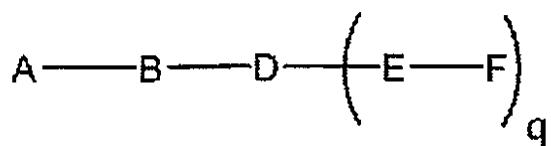
各Fはリガンドであり、かつ

qは1と5の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

[態様69]式：

## 【化 2 8 9】



[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bは前記切断可能部分であり、

Dは前記分岐基であり、

各Eはテザーであり、

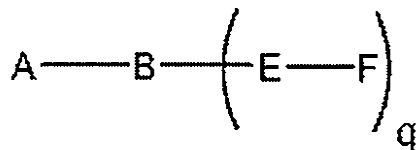
各Fはリガンドであり、かつ

qは1と5の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

[態様70]式：

## 【化 2 9 0】



[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

Bは前記切断可能部分であり、

各Eはテザーであり、

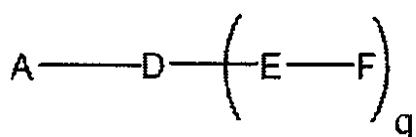
各Fはリガンドであり、かつ

qは1と5の間の整数である]

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

[態様71]式：

## 【化 2 9 1】



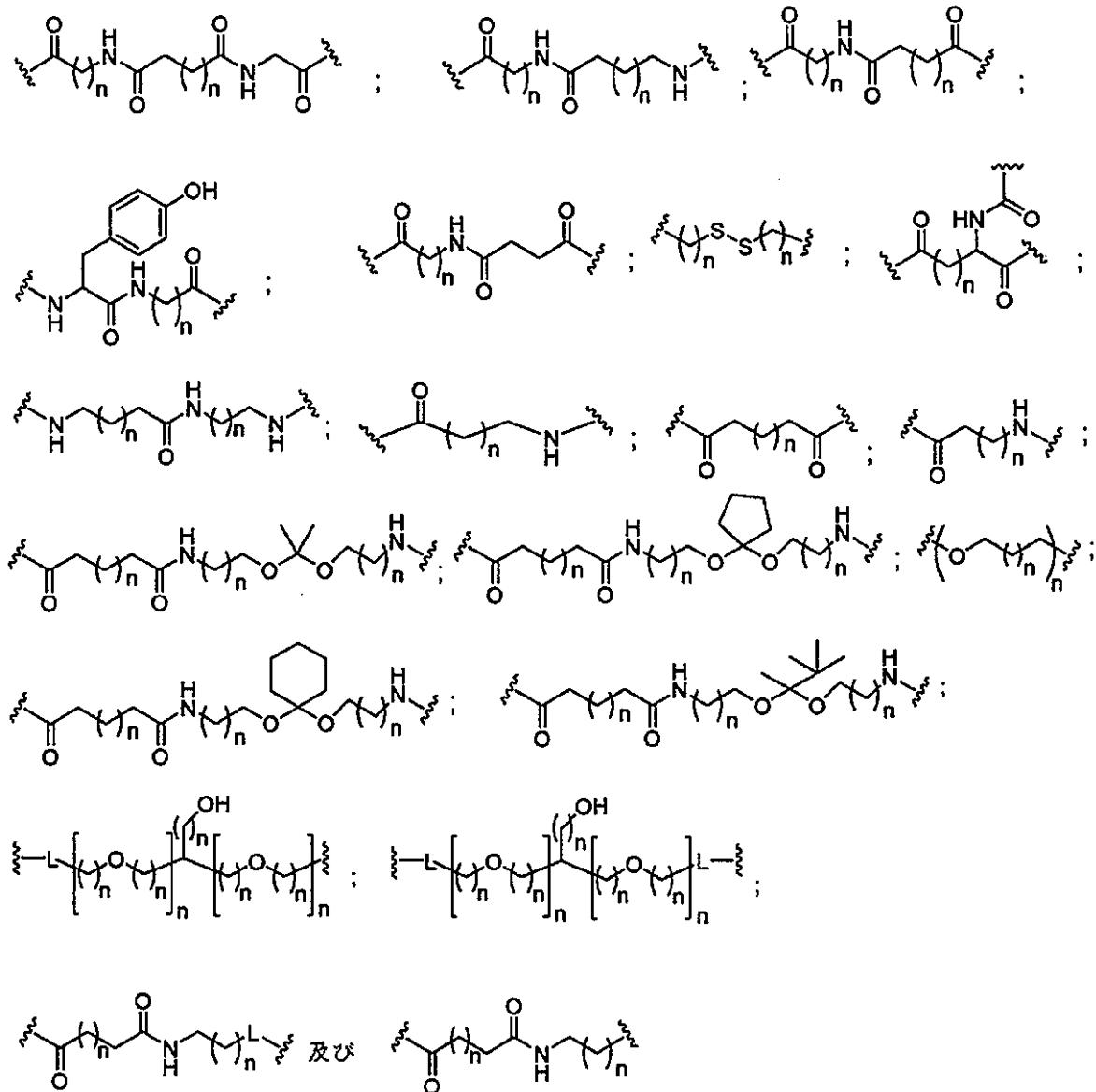
[式中、

Aは前記修飾オリゴヌクレオチドであり、  
Dは前記分岐基であり、  
各Eはテザーであり、  
各Fはリガンドであり、かつ  
qは1と5の間の整数である】

によって表される構造を有する、態様1～63のいずれか一に記載の化合物。

【態様72】前記共役リンカーが

【化292】



。【式中、

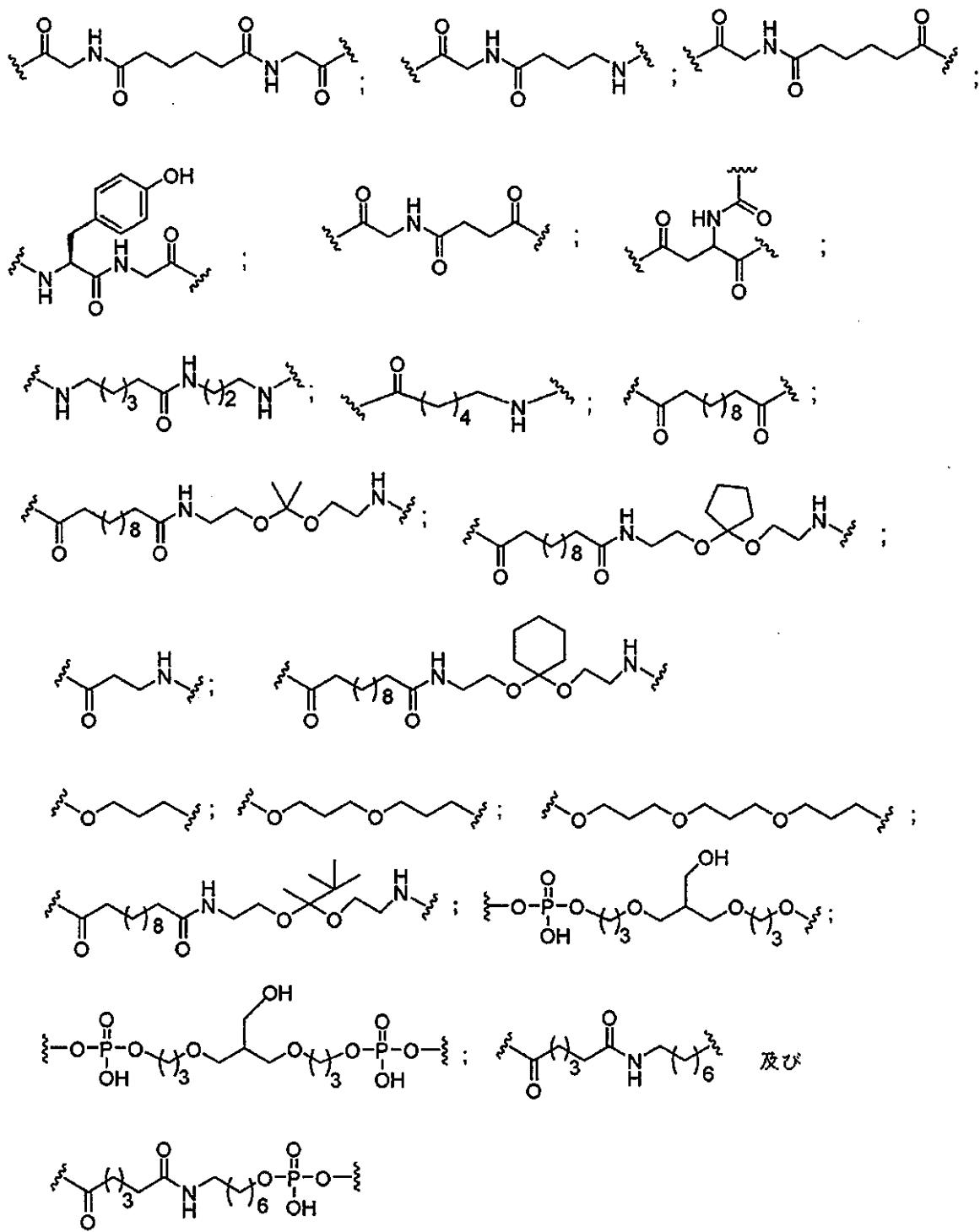
各Lは、独立して、リン連結基または中性連結基であり、かつ

各nは、独立して、1～20である】

のなかから選択される構造を有する、態様64～71のいずれか一に記載の化合物。

【態様73】前記共役リンカーが

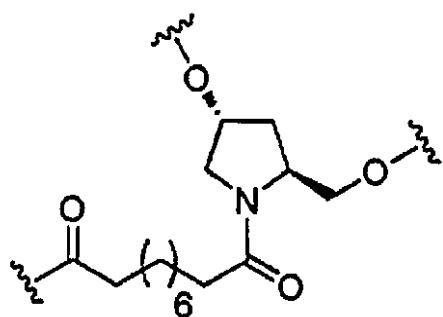
【化 2 9 3】



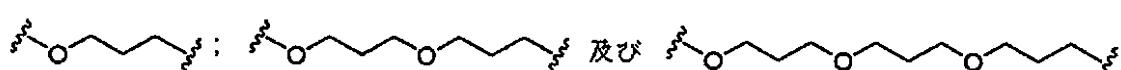
のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 72 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 74 ] 前記共役リンカーが以下の構造を有する、態様 64～72 のいずれか一に記載の化合物：

【化294】



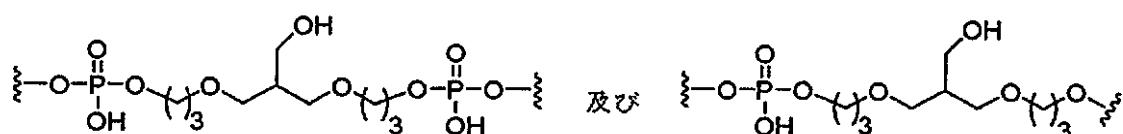
。 [ 態様 75 ] 前記共役リンカーが  
【化295】



のなかから選択される構造を有する、態様 64～72 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 76 ] 前記共役リンカーが

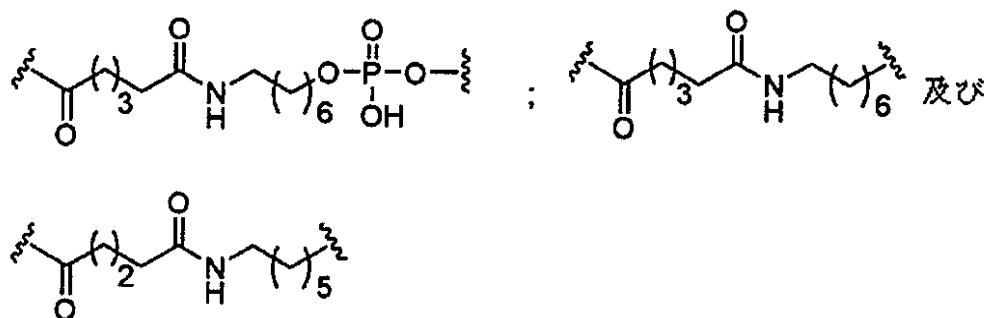
【化296】



のなかから選択される構造を有する、態様 64～72 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 77 ] 前記共役リンカーが

【化297】



のなかから選択される構造を有する、態様 64～72 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 78 ] 前記共役リンカーがピロリジンを含む、態様 64～77 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 79 ] 前記共役リンカーがピロリジンを含まない、態様 64～77 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 80 ] 前記共役リンカーがPEGを含む、態様 64～79 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 81 ] 前記共役リンカーがアミドを含む、態様 64～80 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 82 ] 前記共役リンカーが少なくとも 2 つのアミドを含む、態様 64～80 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 83 ] 前記共役リンカーがアミドを含まない、態様 64～80 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 84 ] 前記共役リンカーがポリアミドを含む、態様 64～83 のいずれか一に記載

の化合物。

[ 態様 8 5 ] 前記共役リンカーがアミンを含む、態様 6 4 ~ 8 4 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 8 6 ] 前記共役リンカーが 1 つ以上のジスルフィド結合を含む、態様 6 4 ~ 8 5 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 8 7 ] 前記共役リンカーがタンパク質結合部分を含む、態様 6 4 ~ 8 6 のいずれか一に記載の化合物。

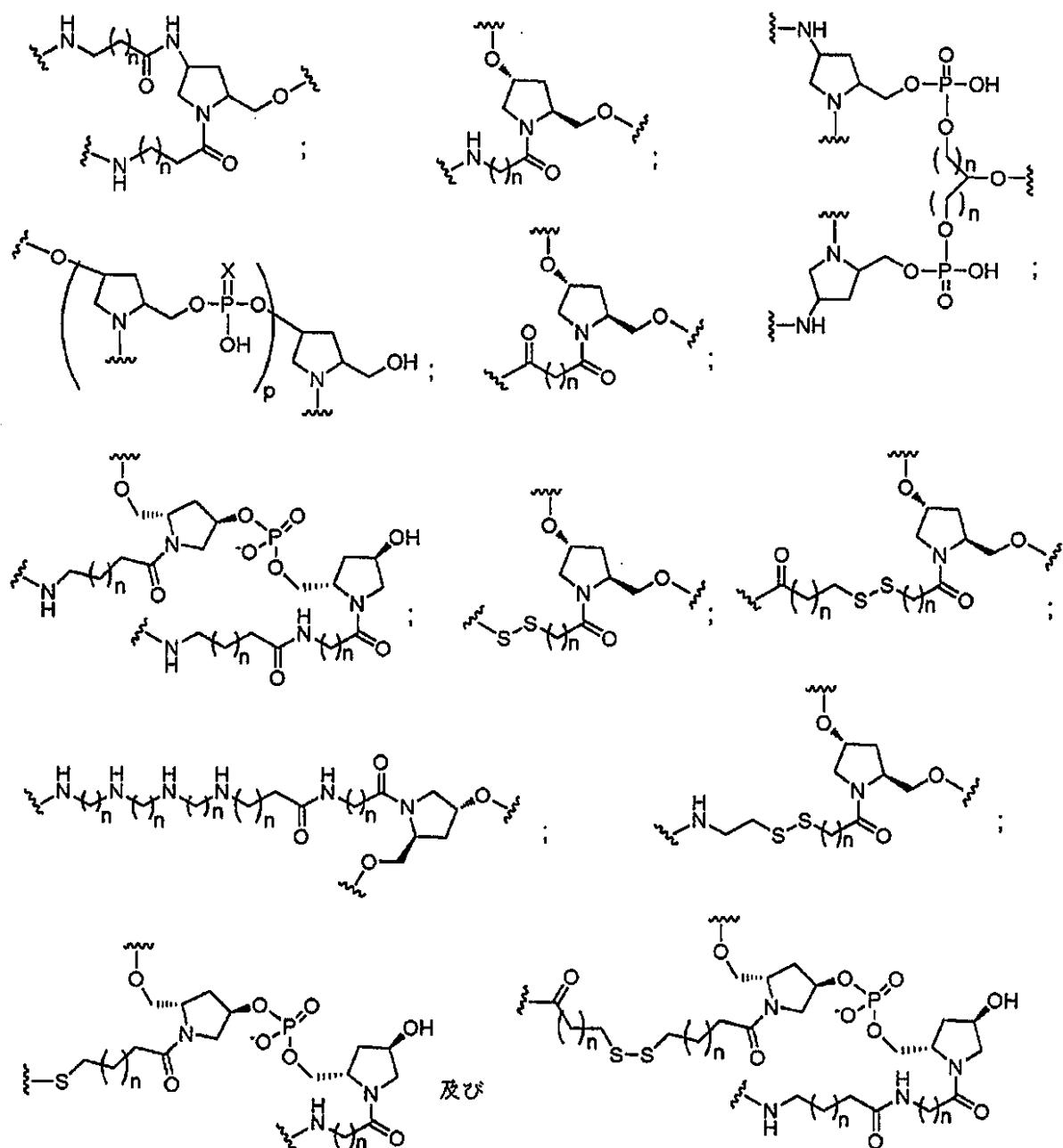
[ 態様 8 8 ] 前記タンパク質結合部分が脂質を含む、態様 8 7 に記載の化合物。

[ 態様 8 9 ] 前記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 ( 例えは葉酸、ビタミン A 、ビタミン E 、ビオチン、ピリドキサール ) 、ペプチド、炭水化物 ( 例えは单糖、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 ( 例えはウバオール、ヘシゲニン ( h e c i g e n i n ) 、ジオスゲニン ) 、テルペン ( 例えはトリテルペン、例えはサルササポゲニン、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なかから選択される、態様 8 7 に記載の化合物。

[ 態様 9 0 ] 前記タンパク質結合部分が、C 1 6 ~ C 2 2 長鎖飽和または不飽和脂肪酸、コレステロール、コール酸、ビタミン E 、アダマンタンまたは 1 - ペンタフルオロプロピルのなかから選択される、態様 8 7 に記載の化合物。

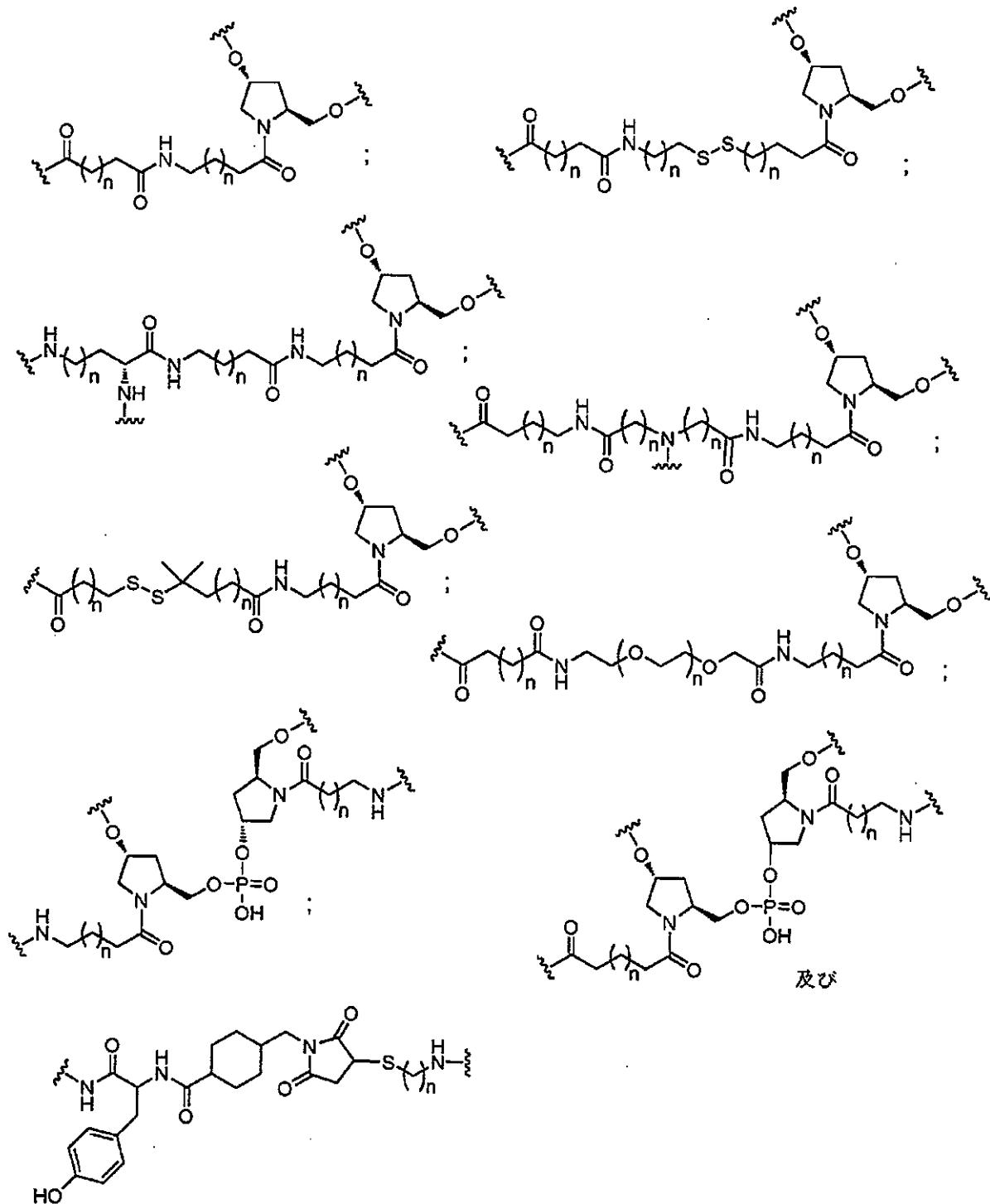
[ 態様 9 1 ] 前記共役リンカーが

【化 2 9 8】



[態様92]前記共役リンカーが

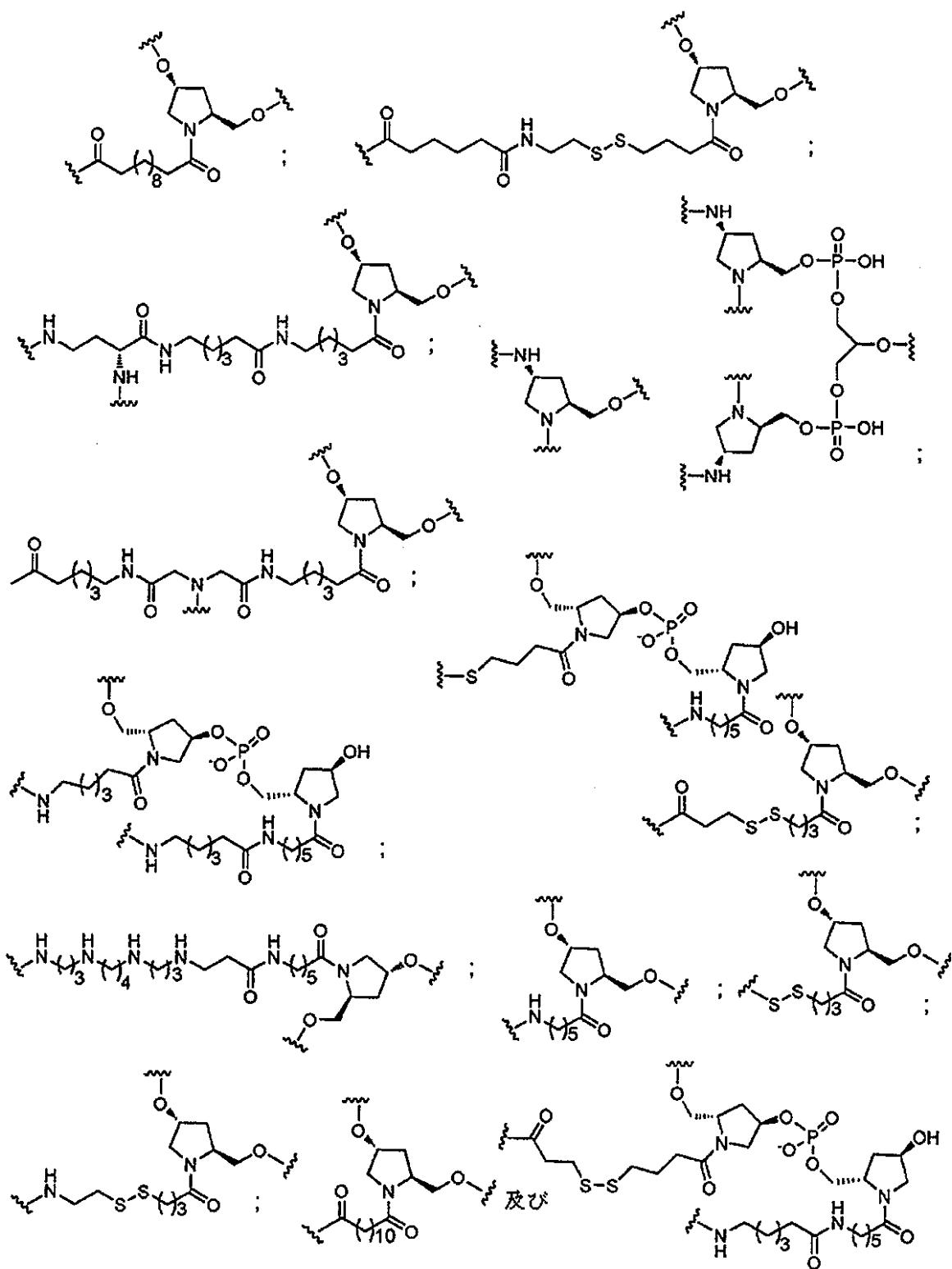
【化 2 9 9】

[ 式中、各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である ]

のなかから選択される構造を有する、態様 64 ~ 91 のいずれか一に記載の化合物。

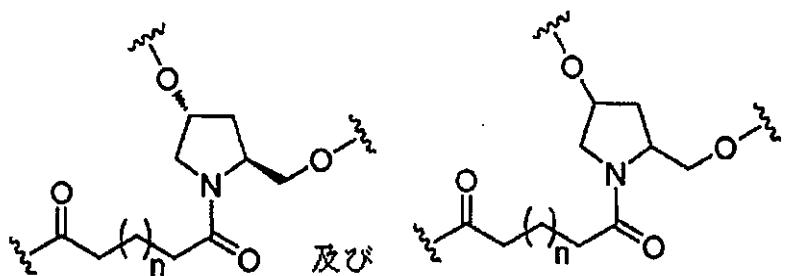
[ 態様 93 ] 前記共役リンカーが

【化 3 0 0】



のなかから選択される構造を有する、態様 6 4 ~ 9 2 のいずれか一に記載の化合物。  
[ 態様 9 4 ] 前記共役リンカーが

## 【化 3 0 1】

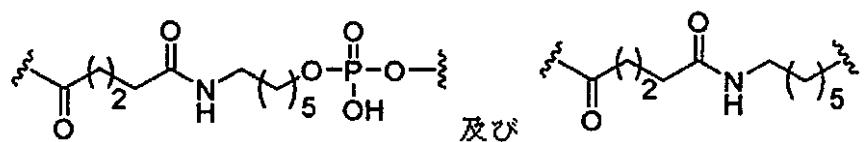


[式中、nは1～20である]

のなかから選択される構造を有する、態様64～92のいずれか一に記載の化合物。

[態様95]前記共役リンカーが

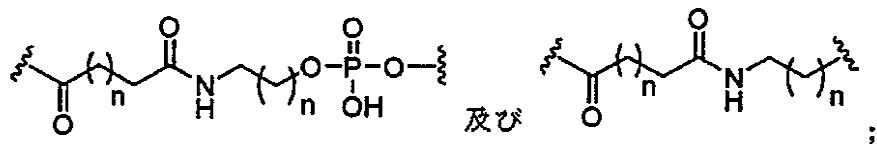
## 【化 3 0 2】



のなかから選択される構造を有する、態様64～92のいずれか一に記載の化合物。

[態様96]前記共役リンカーが

## 【化 3 0 3】

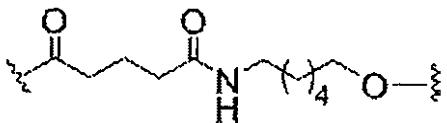


[式中、各nは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である]

のなかから選択される構造を有する、態様64～92のいずれか一に記載の化合物。

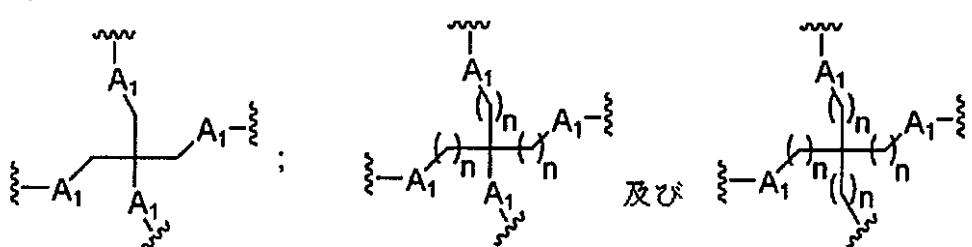
[態様97]前記共役リンカーが以下の構造を有する、態様64～92のいずれか一に記載の化合物：

## 【化 3 0 4】



。 [態様98]前記分岐基が以下の構造のうちの一つを有する、態様64～97のいずれか一に記載の化合物：

## 【化 3 0 5】



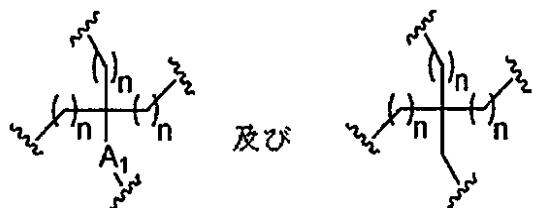
[式中、

各A<sub>1</sub>は、独立して、O、S、C=OまたはNHであり、かつ

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である]。

[ 態様 99 ] 前記分岐基が以下の構造のうちの一つを有する、態様 64 ~ 97 のいずれか一に記載の化合物：

【化 306】



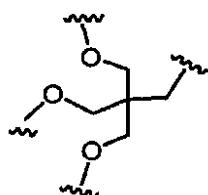
[ 式中、

各  $A_1$  は、独立して、O、S、C=O または NH であり、かつ

各  $n$  は、独立して、1 ~ 20 である]。

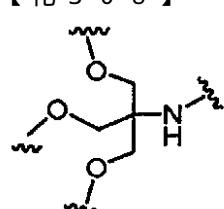
[ 態様 100 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれか一に記載の化合物：

【化 307】



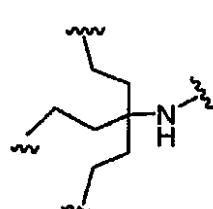
。 [ 態様 101 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれか一に記載の化合物：

【化 308】



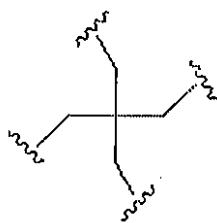
。 [ 態様 102 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれか一に記載の化合物：

【化 309】



。 [ 態様 103 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれか一に記載の化合物：

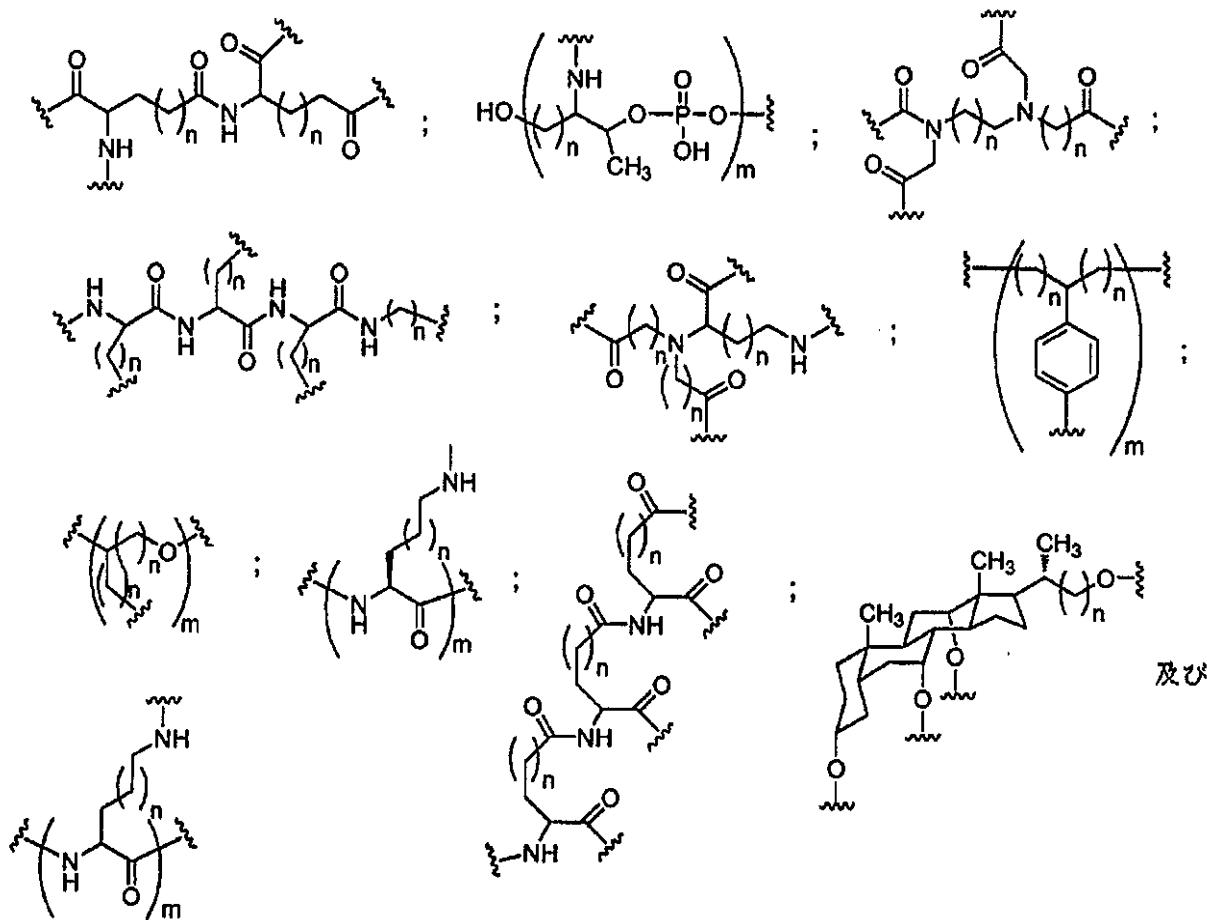
## 【化 3 1 0】



。 [ 態様 1 0 4 ] 前記分岐基がエーテルを含む、態様 6 4 ~ 9 7 のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 1 0 5 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 6 4 ~ 9 7 のいずれか一に記載の化合物：

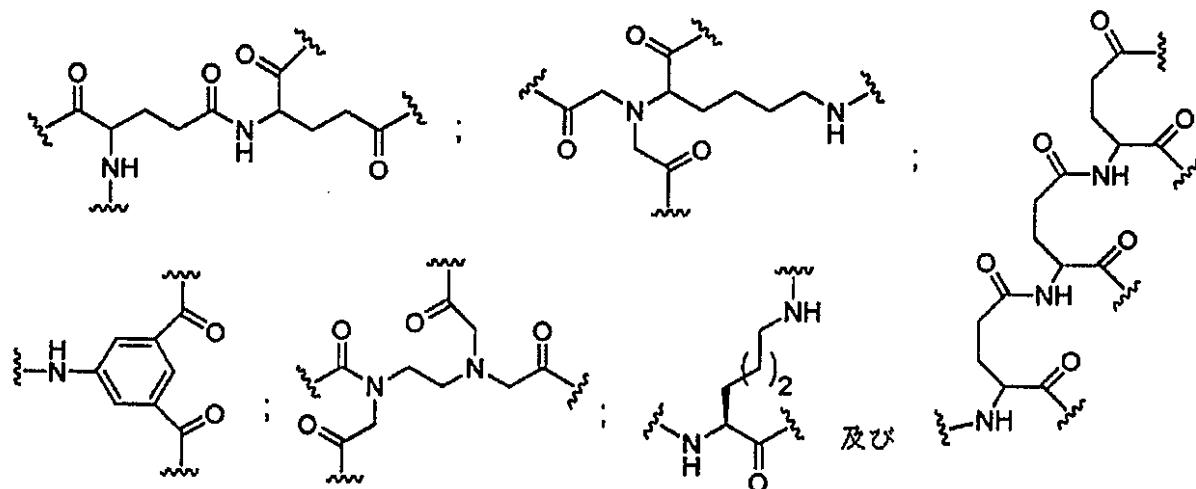
## 【化 3 1 1】



[ 各  $n$  は、独立して、1 ~ 2 0 であり、かつ  $m$  は 2 ~ 6 である ]。

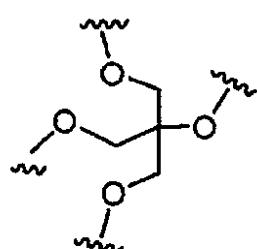
[ 態様 1 0 6 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 6 4 ~ 9 7 のいずれか一に記載の化合物：

【化 3 1 2】



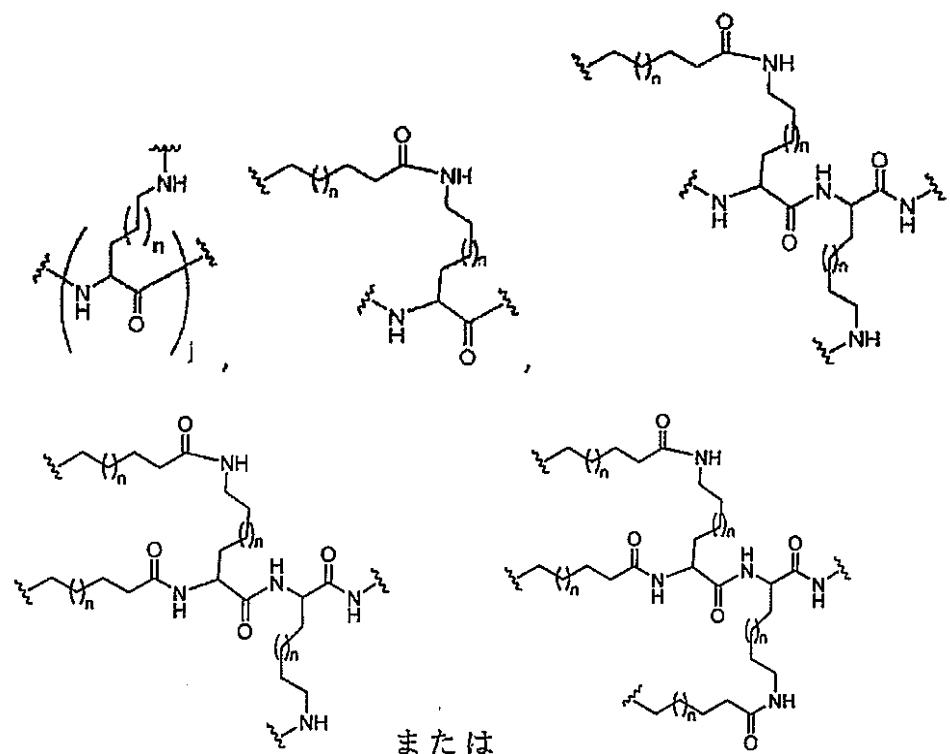
。 [ 態様 107 ] 前記分岐基が以下の構造を有する、態様 64 ~ 97 のいずれか一に記載の化合物：

【化 3 1 3】



。 [ 態様 108 ] 前記分岐基が

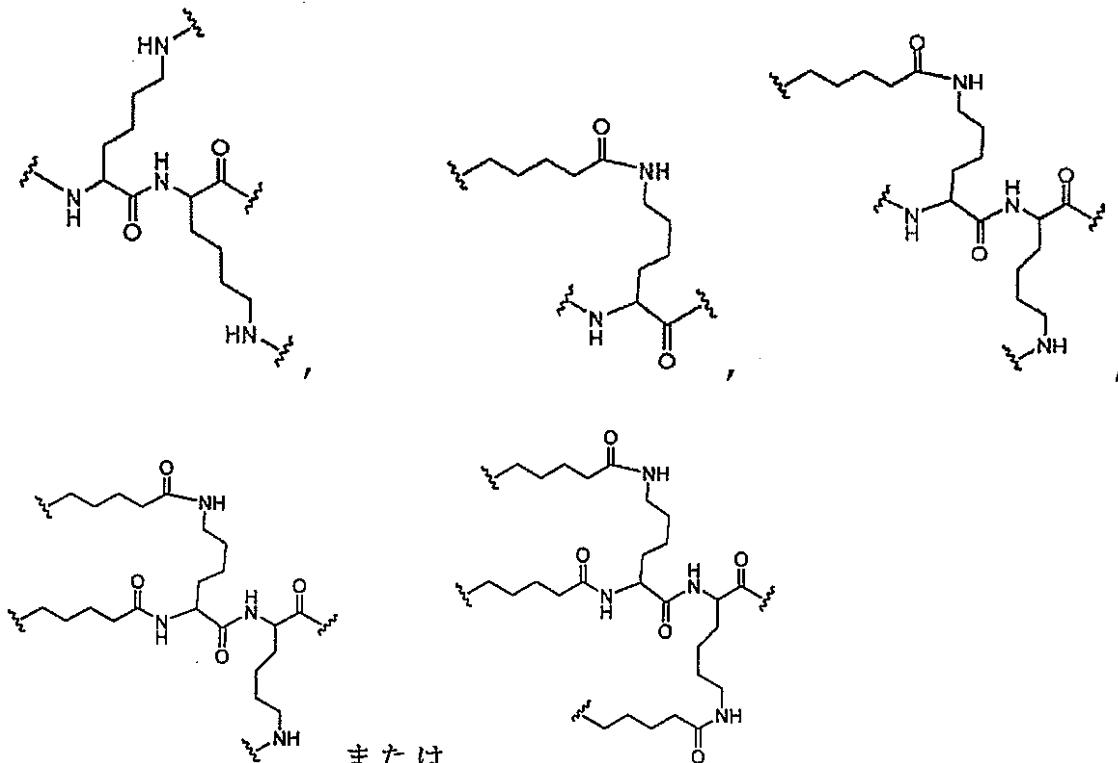
【化 3 1 4】



[式中、各jは1～3の整数であり、かつ各nは1～20の整数である]  
を含む、態様64～97のいずれか一に記載の化合物。

[態様109]前記分岐基が

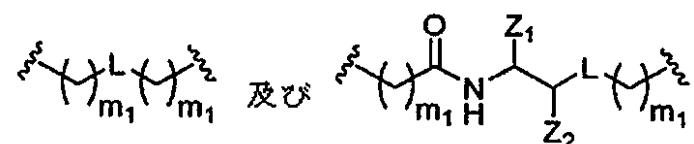
【化315】



を含む、態様64～97のいずれか一に記載の化合物。

[態様110]各テザーが

【化316】



[式中、

Lは、リン連結基及び中性連結基から選択され、

Z<sub>1</sub>は、C(=O)O-R<sub>2</sub>であり、

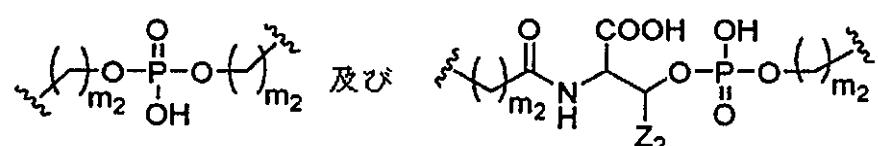
Z<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキであり、

R<sub>2</sub>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキであり、かつ各m<sub>1</sub>は、独立して、0～20であって、各テザーにつき少なくとも1つのm<sub>1</sub>は0より大きい]

のなかから選択される、態様64～109のいずれか一に記載の化合物。

[態様111]各テザーが

【化317】



[式中、

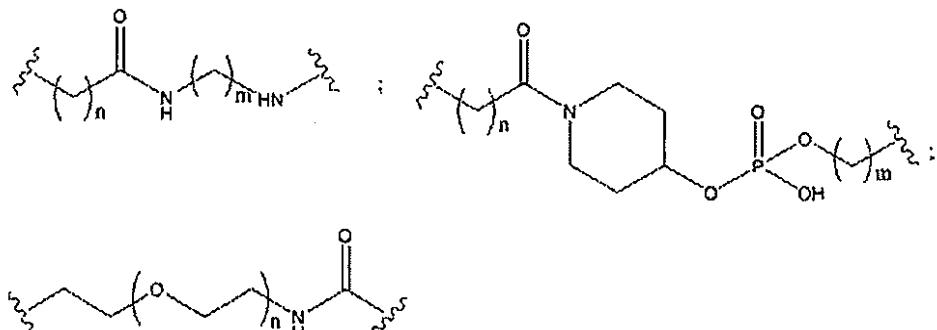
Z<sub>2</sub>は、HまたはCH<sub>3</sub>であり、

各  $m_2$  は、独立して、0 ~ 20 であって、各テザーにつき少なくとも1つの  $m_2$  は0より大きい】

のなかから選択される、態様64~109のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 112 ] 各テザーが

【化318】



[ 式中、

n は 1 ~ 12 であり、かつ

m は 1 ~ 12 である ]

のなかから選択される、態様64~109のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 113 ] 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64~109のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 114 ] 少なくとも1つのテザーがアミドを含む、態様64~109または111のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 115 ] 少なくとも1つのテザーがポリアミドを含む、態様64~109または111のいずれか一に記載の化合物。

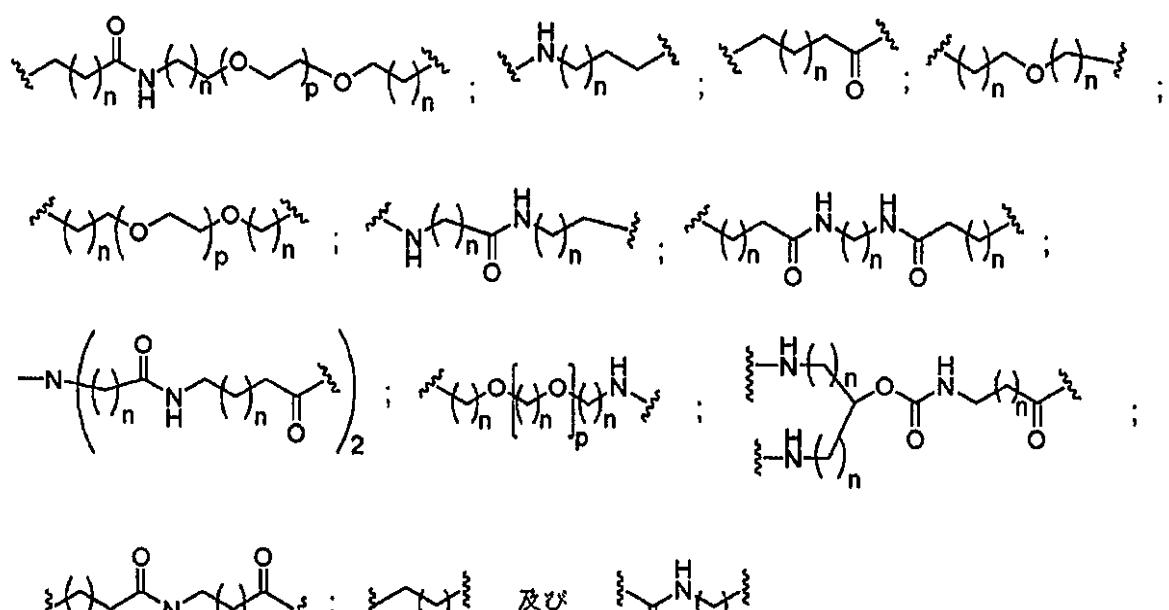
[ 態様 116 ] 少なくとも1つのテザーがアミンを含む、態様64~109または111のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 117 ] 少なくとも2つのテザーが互いに異なる、態様64~109または111のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 118 ] すべての前記テザーが互いに同じである、態様64~109または111のいずれか一に記載の化合物。

[ 態様 119 ] 各テザーが

【化319】



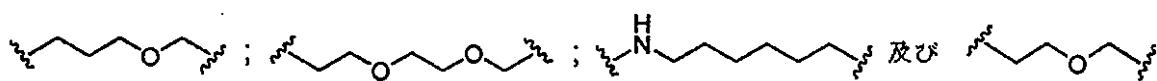
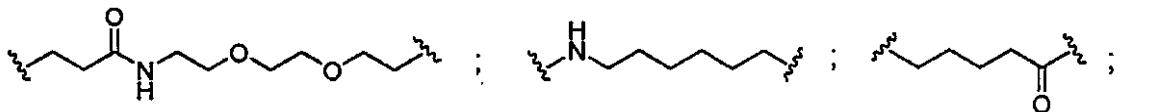
[ 式中、

各  $n$  は、独立して、1～20であり、かつ  
各  $p$  は1～約6である】

のなかから選択される、態様64～109のいずれか一に記載の化合物。

【態様120】各テザーが

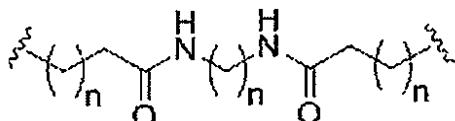
【化320】



のなかから選択される、態様64～109のいずれか一に記載の化合物。

【態様121】各テザーが以下の構造を有する、態様64～109のいずれか一に記載の化合物：

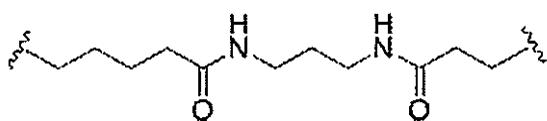
【化321】



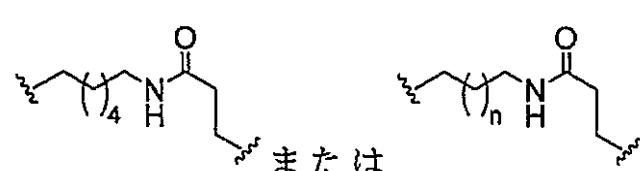
【式中、各  $n$  は、独立して、1～20である】。

【態様122】各テザーが以下の構造を有する、態様64～109のいずれか一に記載の化合物：

【化322】



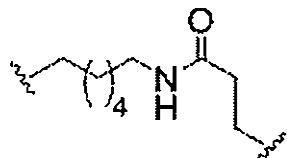
。 【態様123】前記テザーが、  
【化323】



【式中、各  $n$  は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、または7である】  
のなかから選択される構造を有する、態様64～109のいずれか一に記載の化合物。

【態様124】前記テザーが：

【化324】

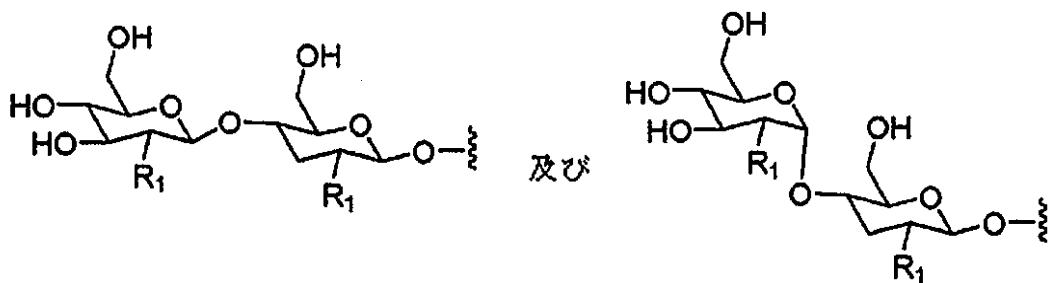


から選択される構造を有する、態様64～109のいずれか一に記載の化合物。

【態様125】前記リガンドがガラクトースである、態様121～124のいずれか一に記載の化合物。

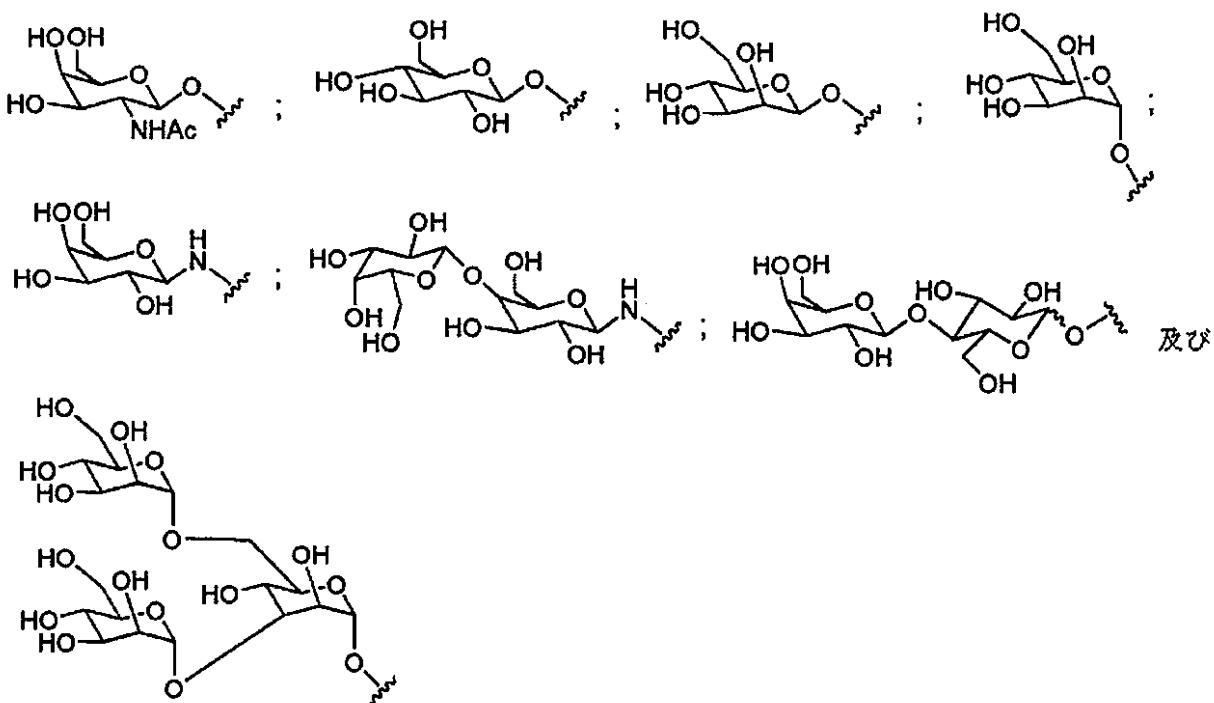
【態様126】前記リガンドがマンノース-6-ホスフェートである、態様121～124のいずれか一に記載の化合物。

[ 様 1 2 7 ] 各リガンドが、  
【化 3 2 5】



[ 式中、各  $R_1$  は  $\text{OH}$  及び  $\text{NHCOOH}$  から選択される ]  
のなかから選択される、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれか一に記載の化合物。

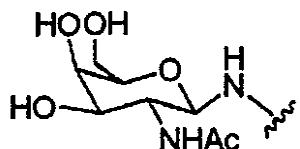
[ 様 1 2 8 ] 各リガンドが、  
【化 3 2 6】



のなかから選択される、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれか一に記載の化合物。

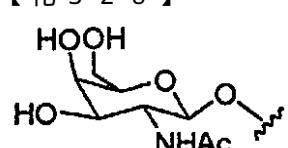
[ 様 1 2 9 ] 各リガンドが以下の構造を有する、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれか一に記載の化合物：

【化 3 2 7】



。 [ 様 1 3 0 ] 各リガンドが以下の構造を有する、態様 1 2 1 ~ 1 2 4 のいずれか一に記載の共役アンチセンス化合物：

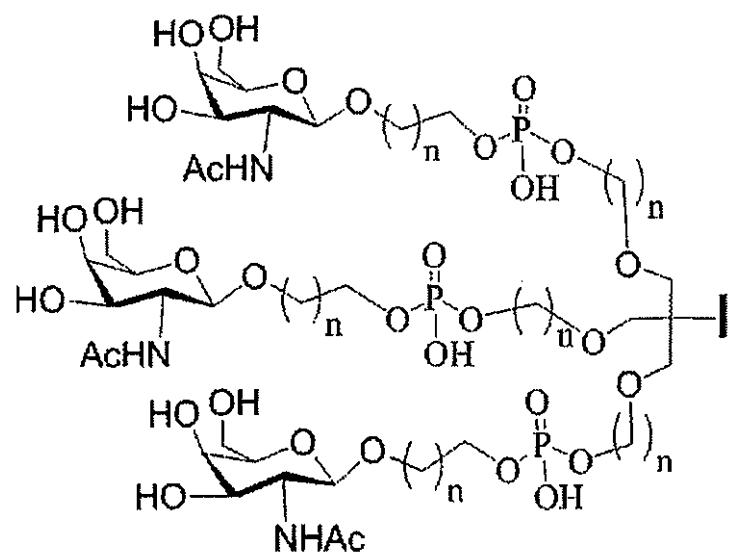
【化 3 2 8】



。 [ 様 131 ] 前記共役基が細胞ターゲティング部分を含む、様 1～130 のいずれか一に記載の化合物。

[ 様 132 ] 前記共役基が以下の構造を有する細胞ターゲティング部分を含む、様 131 に記載の化合物：

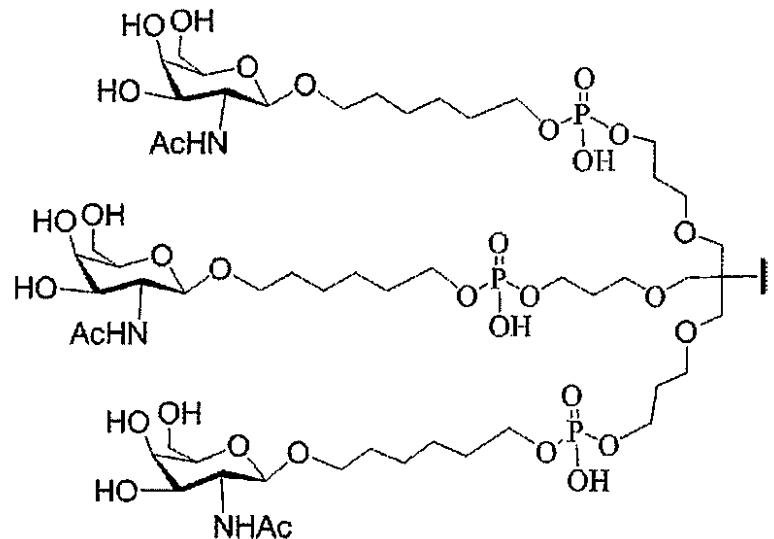
【化 329】



[ 式中、各  $n$  は、独立して、1～20 である ] 。

[ 様 133 ] 前記細胞ターゲティング部分が

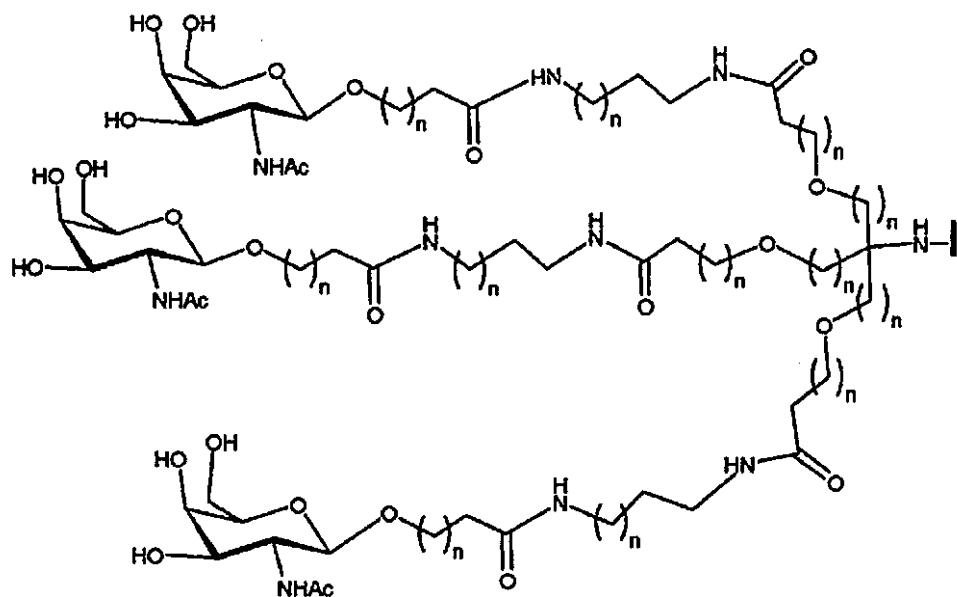
【化 330】



を含む、様 131 に記載の化合物。

[ 様 134 ] 前記細胞ターゲティング部分が

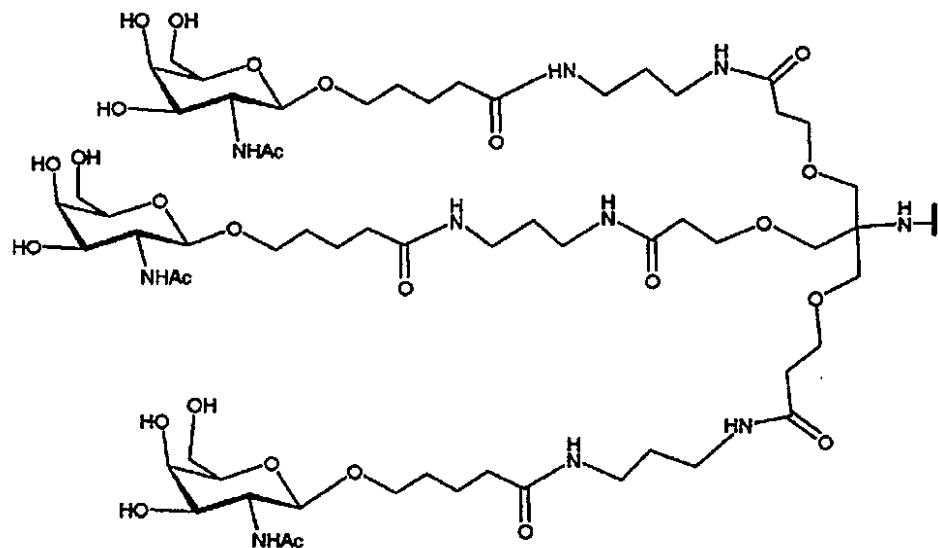
【化331】



[式中、各nは、独立して、1～20である]を含む、態様131に記載の化合物。

[態様135]前記細胞ターゲティング部分が

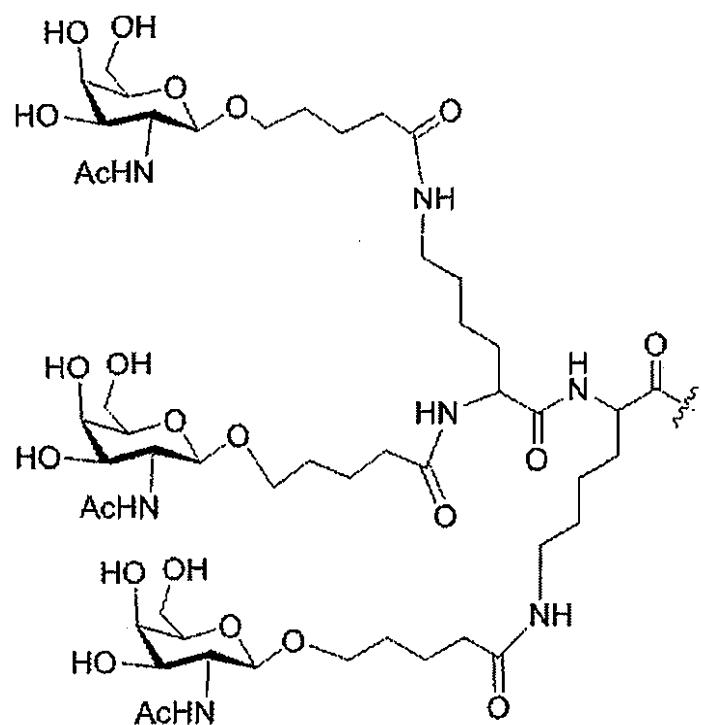
【化332】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様136]前記細胞ターゲティング部分が

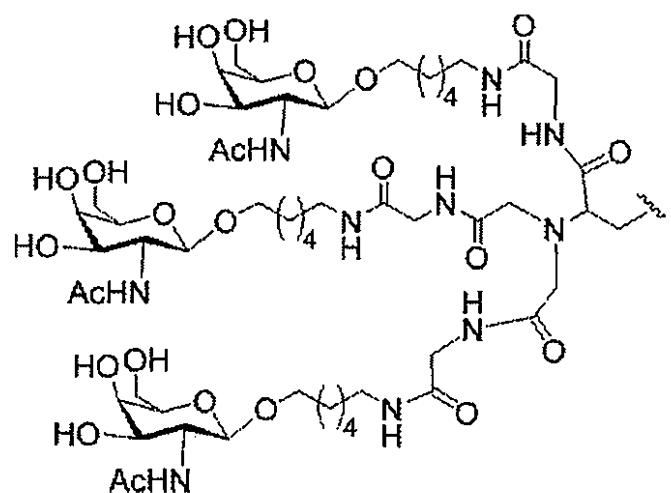
【化333】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様137]前記細胞ターゲティング部分が

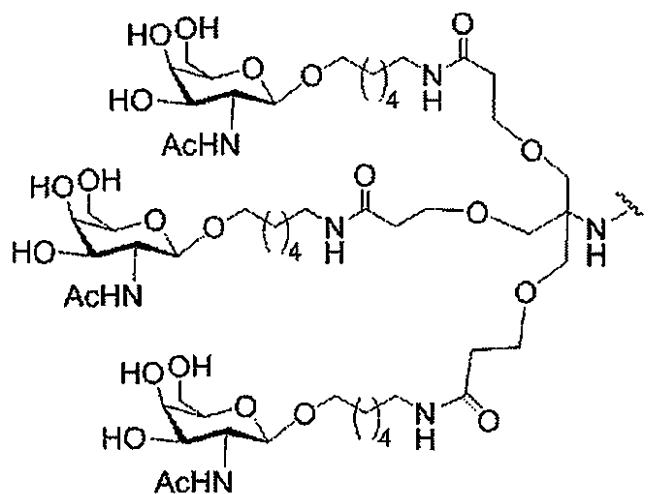
【化334】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様138]前記細胞ターゲティング部分が

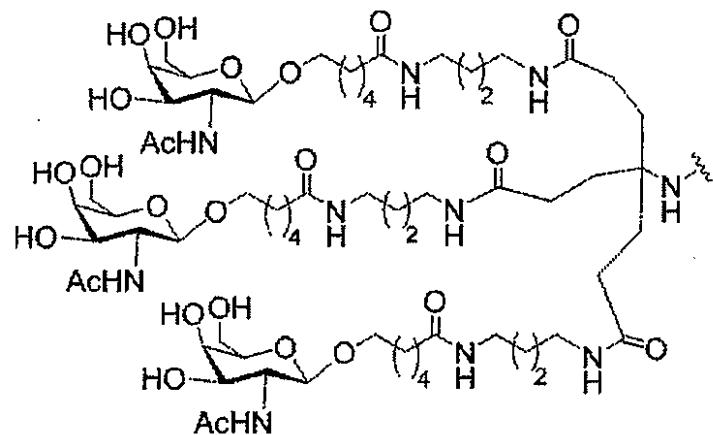
【化335】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様139]前記細胞ターゲティング部分が

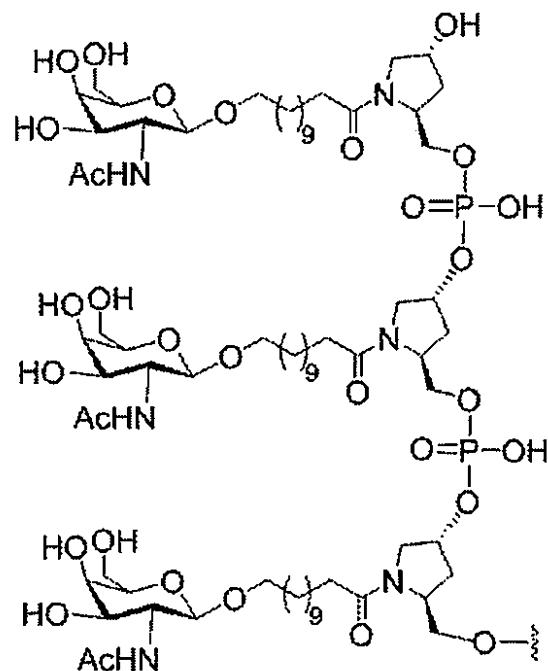
【化336】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様140]前記細胞ターゲティング部分が

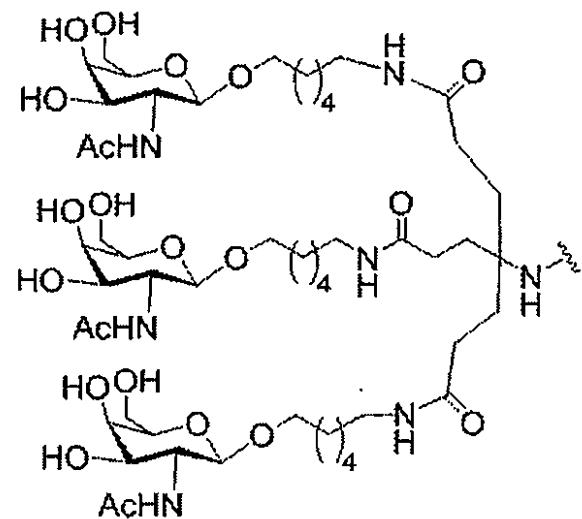
【化 3 3 7】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 4 1 ] 前記細胞ターゲティング部分が

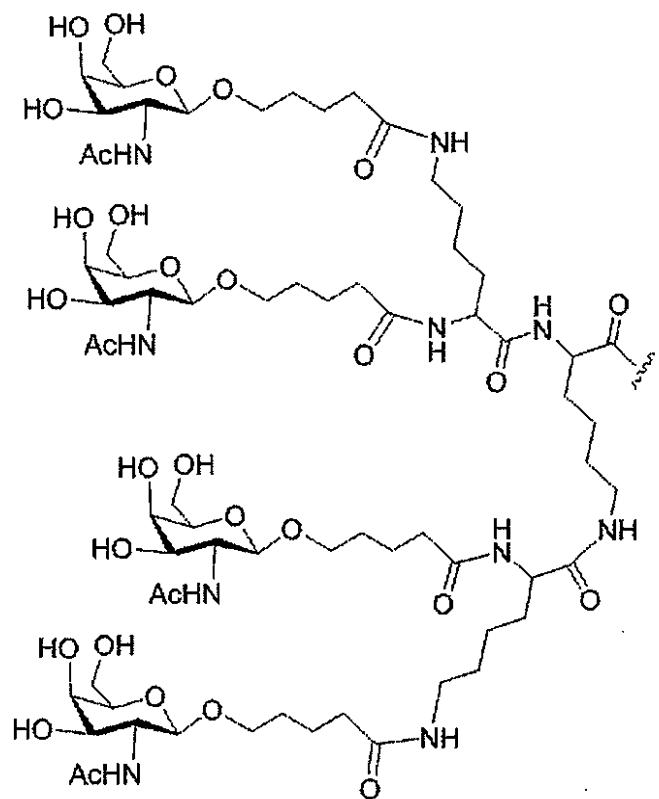
【化 3 3 8】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

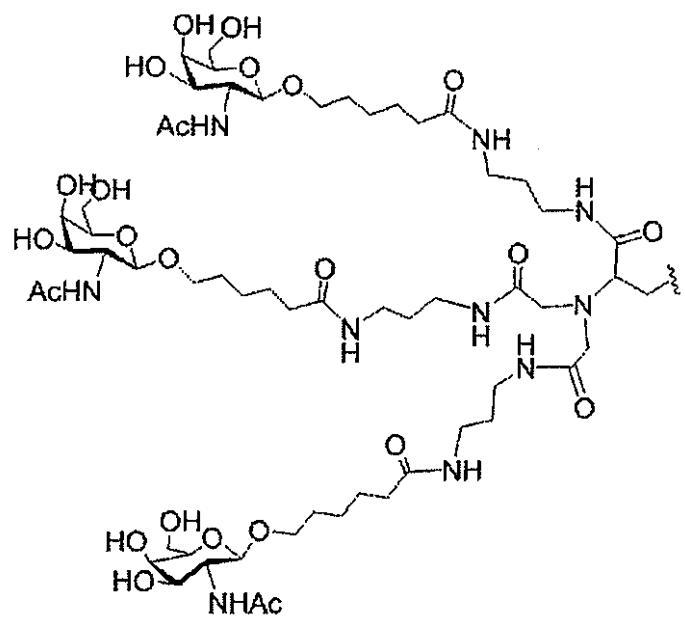
[ 態様 1 4 2 ] 前記細胞ターゲティング部分が

【化 3 3 9】



を含む、態様 131 に記載の化合物。

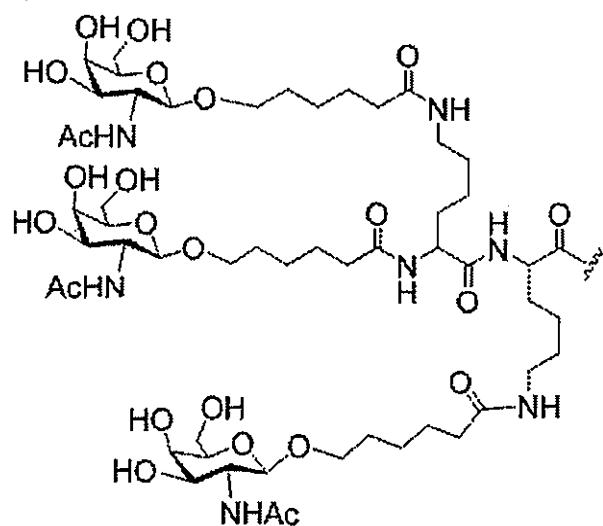
[ 態様 143 ] 前記細胞ターゲティング部分が  
【化 340】



を含む、態様 131 に記載の化合物。

[ 様 1 4 4 ] 前記細胞ターゲティング部分が

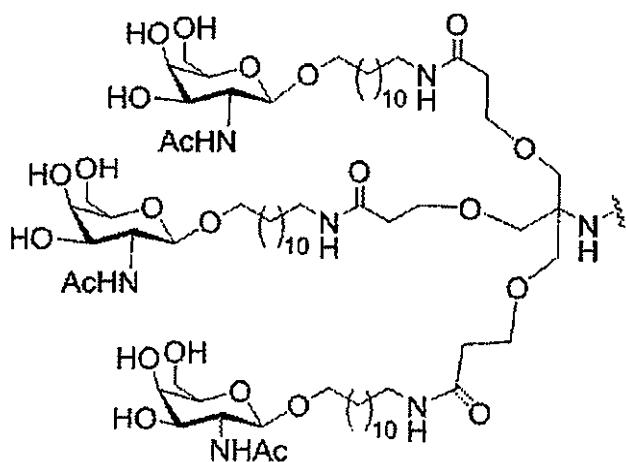
【化341】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様145] 前記細胞ターゲティング部分が

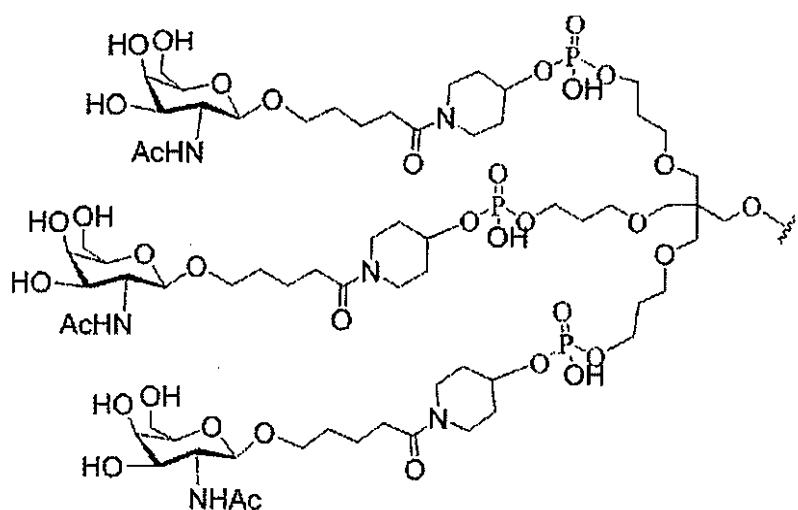
【化342】



を含む、態様131に記載の化合物。

前記細胞ターゲティング部分が

【化343】

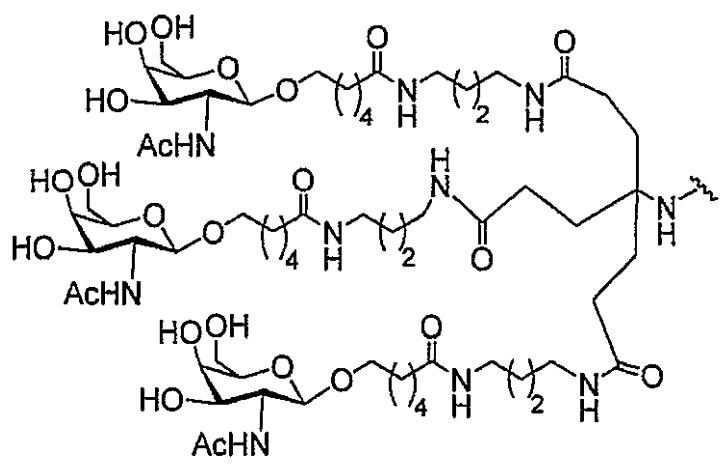


を含む、態様131に記載の化合物。

[態様146] 前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様131に記載の

化合物 :

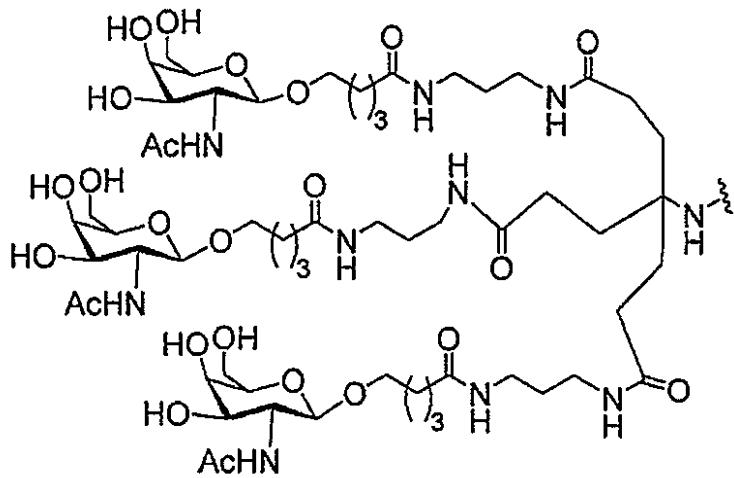
【化 3 4 4】



。

[ 態様 1 4 7 ] 前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様 1 3 1 に記載の化合物 :

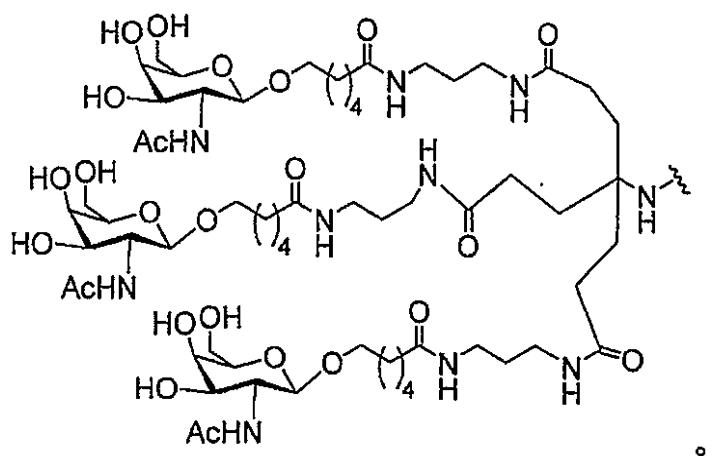
【化 3 4 5】



。

[ 態様 1 4 8 ] 前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様 1 3 1 に記載の化合物 :

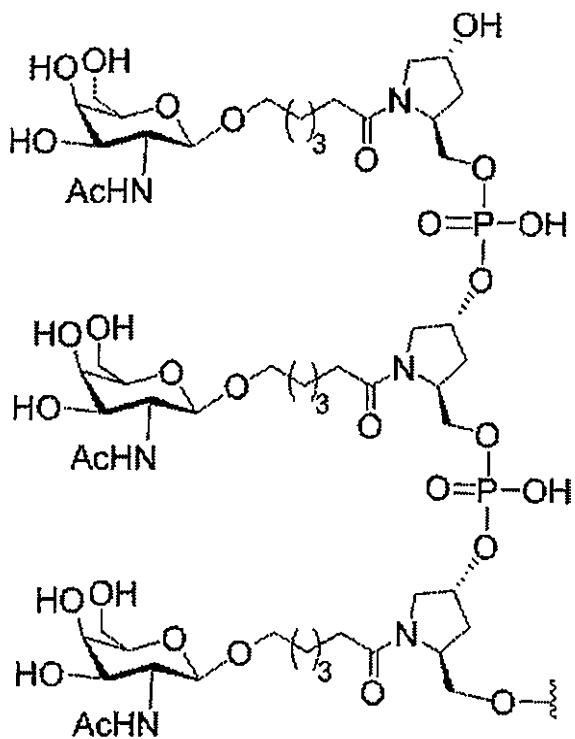
【化 3 4 6】



。

[ 態様 1 4 9 ] 前記細胞ターゲティング部分が

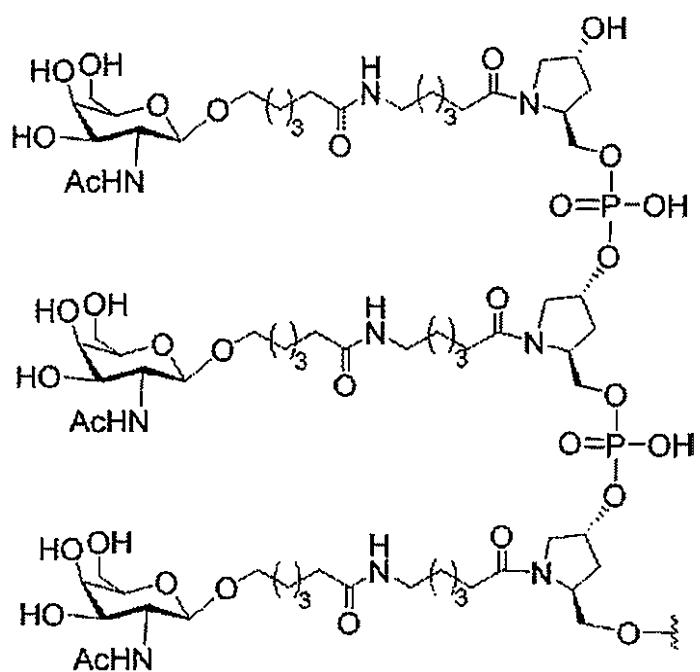
【化 3 4 7】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 0 ] 前記細胞ターゲティング部分が

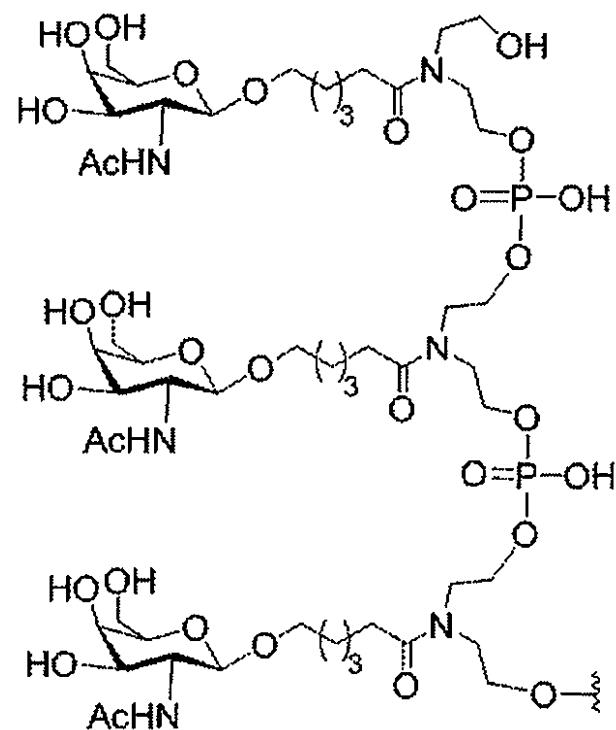
【化 3 4 8】



を含む、態様 1 3 1 に記載の化合物。

[ 態様 1 5 1 ] 前記細胞ターゲティング部分が

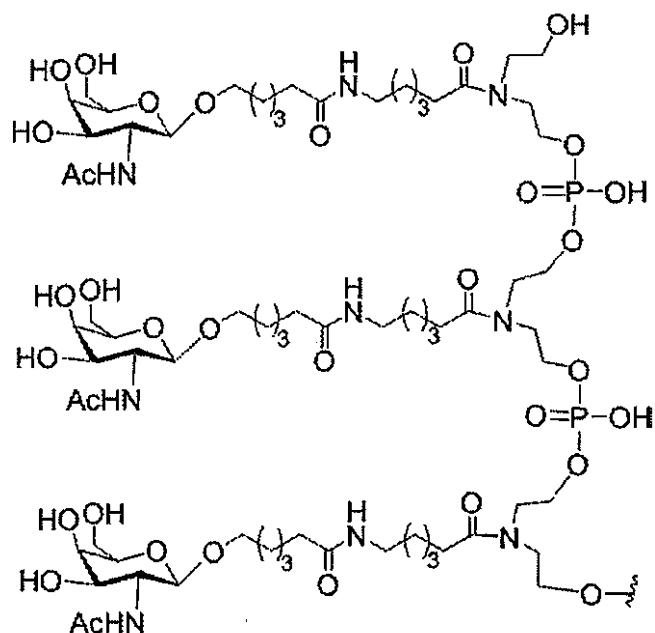
【化349】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様152]前記細胞ターゲティング部分が

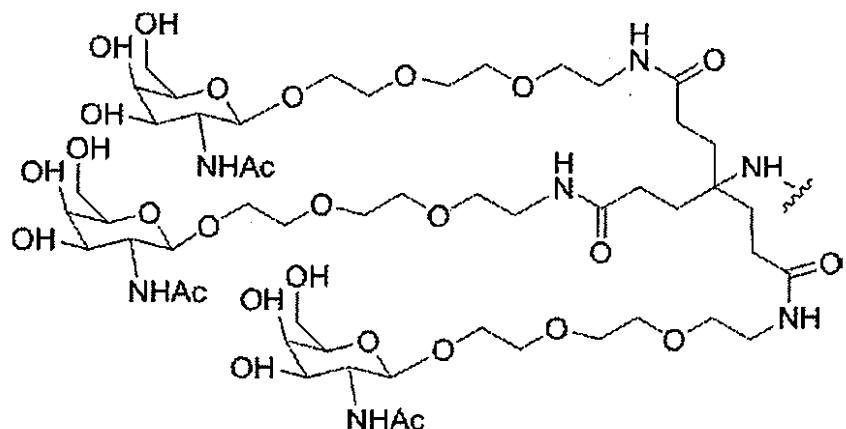
【化350】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様153]前記細胞ターゲティング部分が

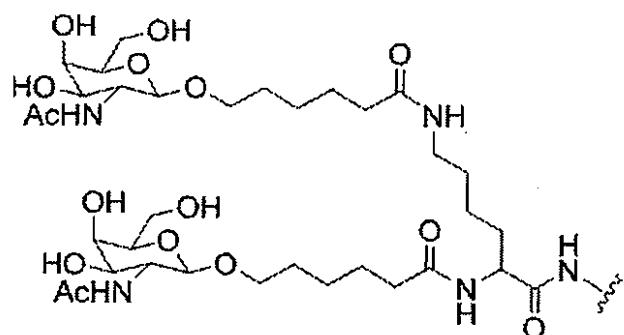
## 【化351】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様154] 前記細胞ターゲティング部分が

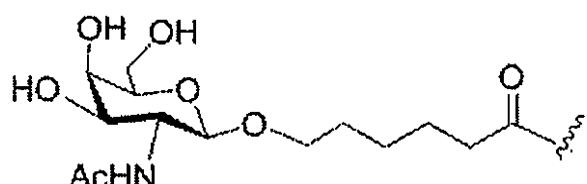
## 【化352】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様155] 前記細胞ターゲティング部分が

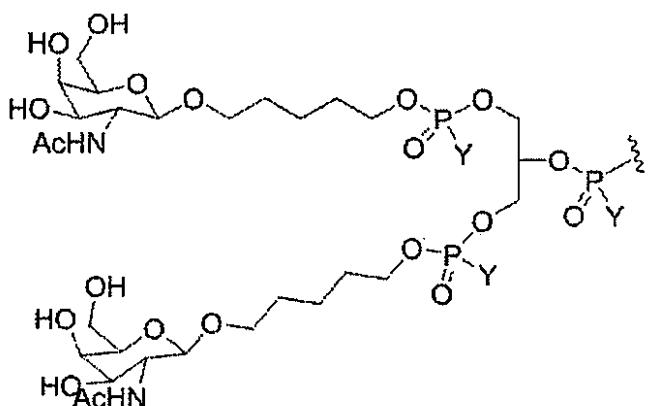
## 【化353】



を含む、態様131に記載の化合物。

[態様156] 前記細胞ターゲティング部分が

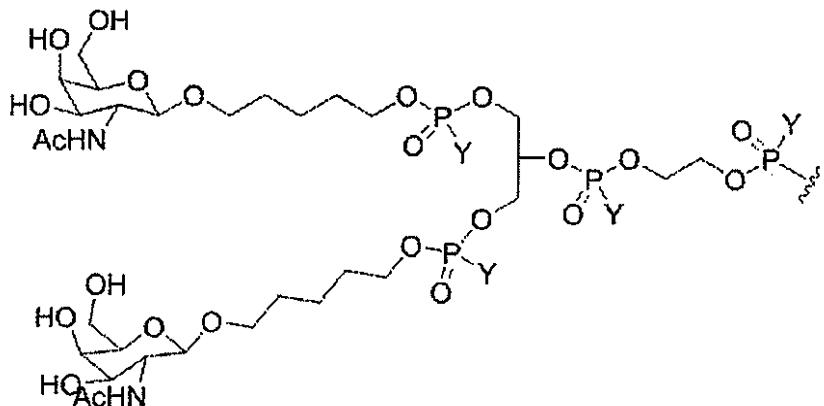
## 【化354】



[式中、各Yは、O、S、置換または無置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される]を含む、態様131に記載の化合物。

[態様157]前記共役基が

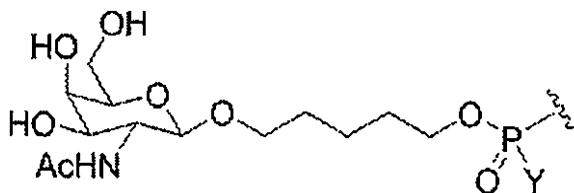
【化355】



[式中、各Yは、O、S、置換または無置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される]を含む、態様131に記載の化合物。

[態様158]前記細胞ターゲティング部分が以下の構造を有する、態様131に記載の化合物：

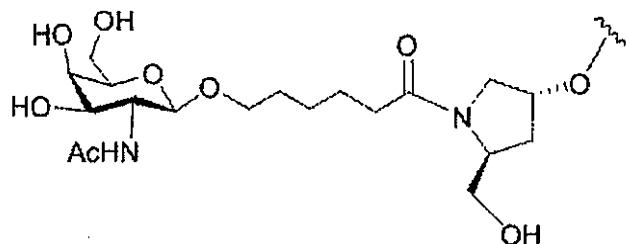
【化356】



[式中、各Yは、O、S、置換または無置換C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アミノ、置換アミノ、アジド、アルケニルまたはアルキニルから選択される]。

[態様159]前記共役基が

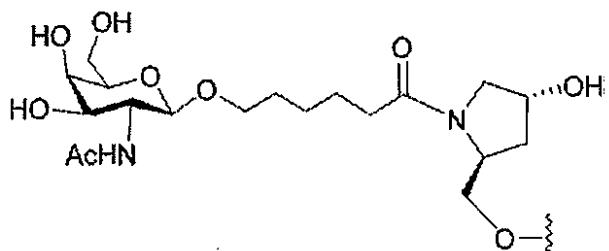
【化357】



を含む、態様1～158のいずれか一に記載の化合物。

[態様160]前記共役基が

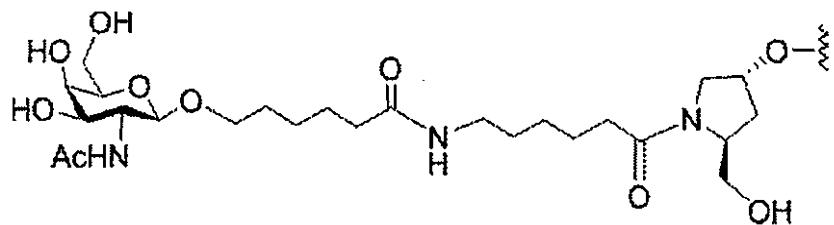
【化358】



を含む、態様1～159のいずれか一に記載の化合物。

[態様161]前記共役基が

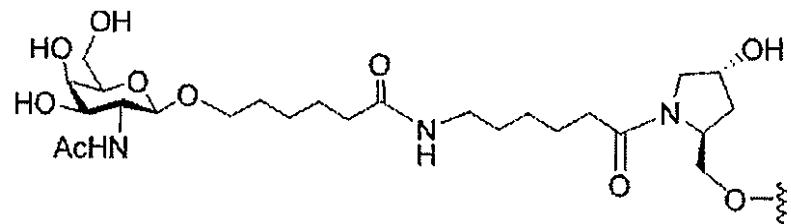
【化359】



を含む、態様1～160のいずれか一に記載の化合物。

[態様162]前記共役基が

【化360】



を含む、態様1～161のいずれか一に記載の化合物。

[態様163]前記共役基が、ホスホジエステル、アミド、またはエステルから選択される切斷可能部分を含む、態様1～162のいずれか一に記載の化合物。

[態様164]前記共役基がホスホジエステル切斷可能部分を含む、態様1～163のいずれか一に記載の化合物。

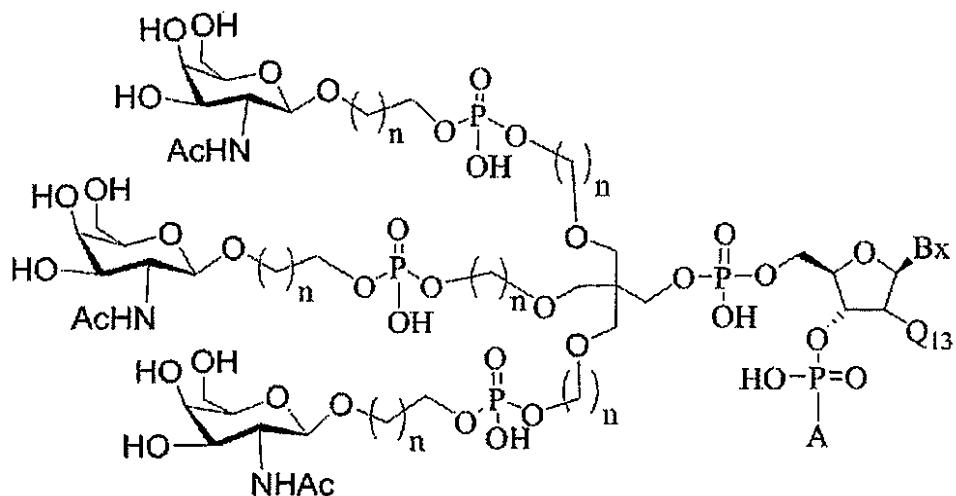
[態様165]前記共役基が切斷可能部分を含まず、かつ前記共役基が前記共役基と前記オリゴヌクレオチドとの間にホスホロチオエート連結部を含む、態様1～164のいずれか一に記載の化合物。

[態様166]前記共役基がアミド切斷可能部分を含む、態様1～165のいずれか一に記載の化合物。

[態様167]前記共役基がエステル切斷可能部分を含む、態様1～166のいずれか一に記載の化合物。

[態様168]以下の構造を有する、態様1～167のいずれか一に記載の化合物：

## 【化361】



[式中、

各nは、独立して、1～20であり、

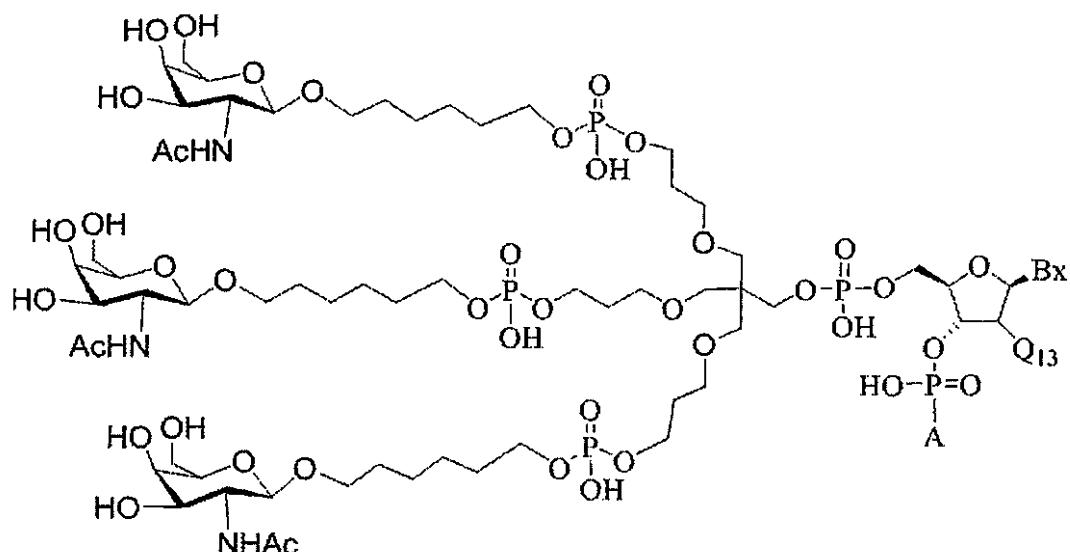
Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、

Aは、前記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]。

[態様169]以下の構造を有する、態様1～168のいずれか一に記載の化合物：

## 【化362】



[式中、

各nは、独立して、1～20であり、

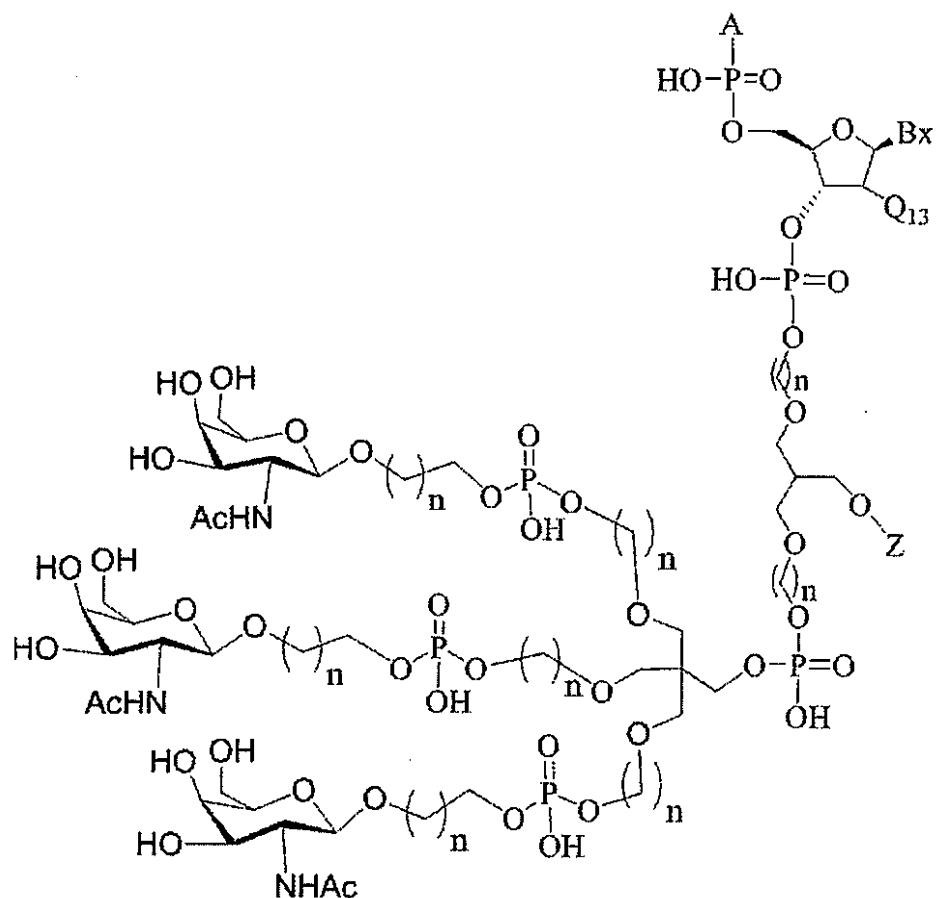
Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>であり、

Aは、前記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]。

[態様170]以下の構造を有する、態様1～169のいずれか一に記載の化合物：

【化363】



[式中、

各nは、独立して、1～20であり、

Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であり、

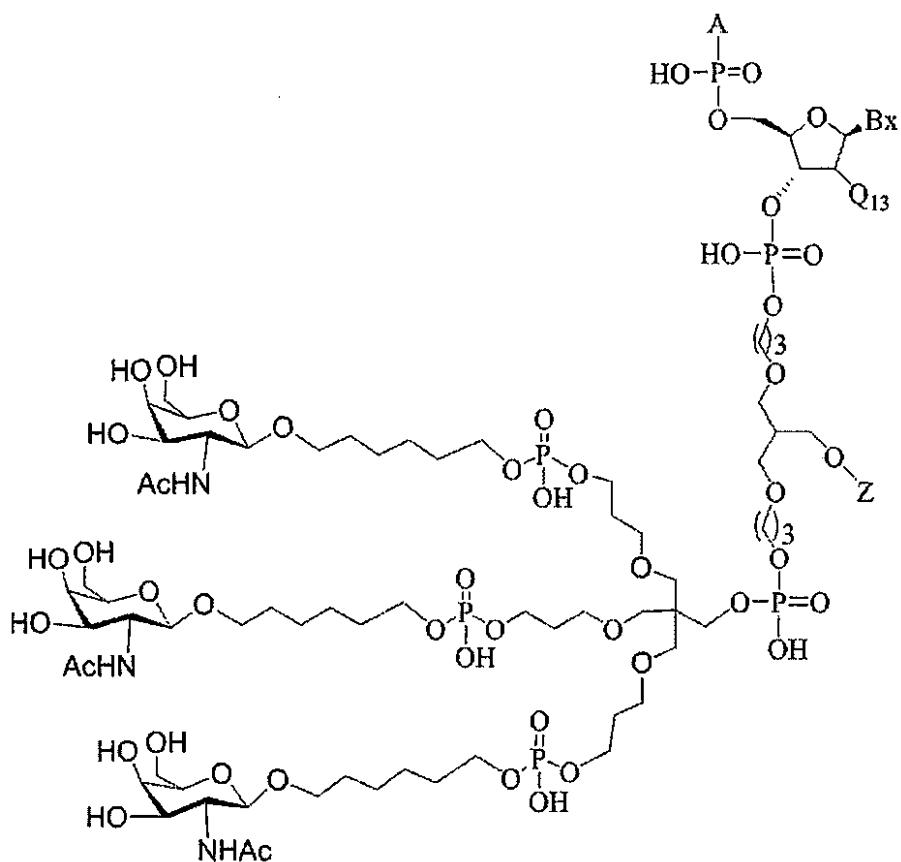
Aは、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

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]。

[態様171]以下の構造を有する、態様1～170のいずれか一に記載の化合物：

## 【化364】



[式中、

各nは、独立して、1～20であり、

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

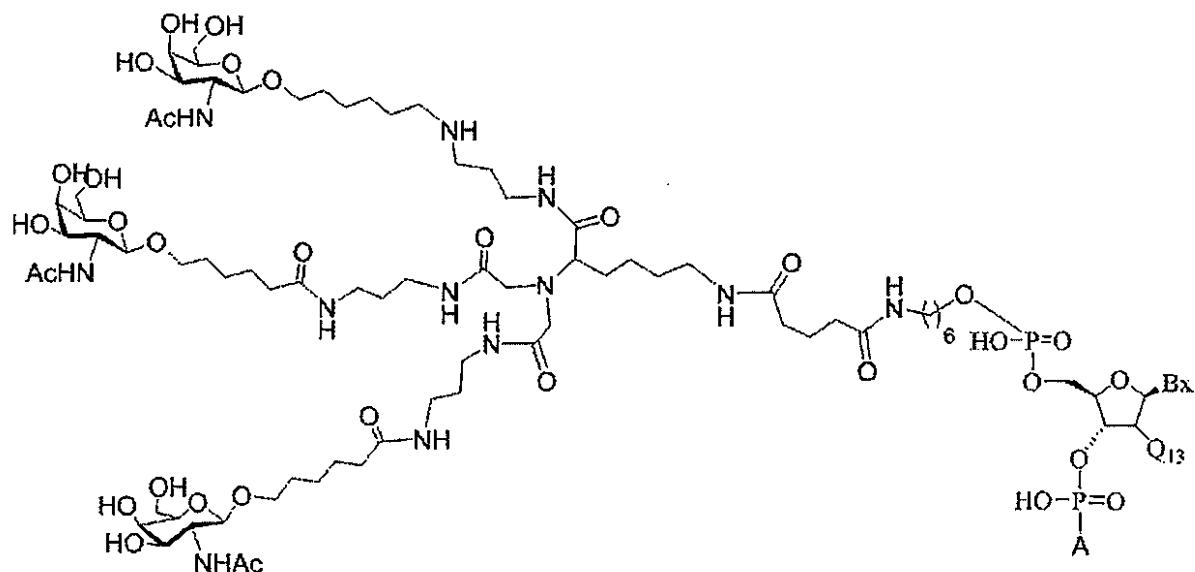
Aは、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、

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]。

[態様172]以下の構造を有する、態様1～171のいずれか一に記載の化合物：

## 【化365】

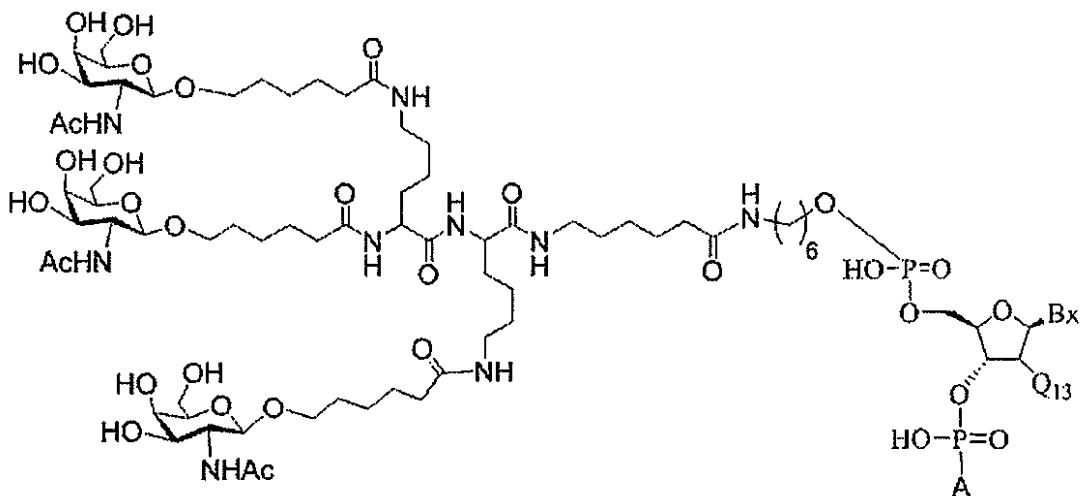


[式中、

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

Aは、前記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]。

[態様173]以下の構造を有する、態様1～172のいずれか一に記載の化合物：  
【化366】

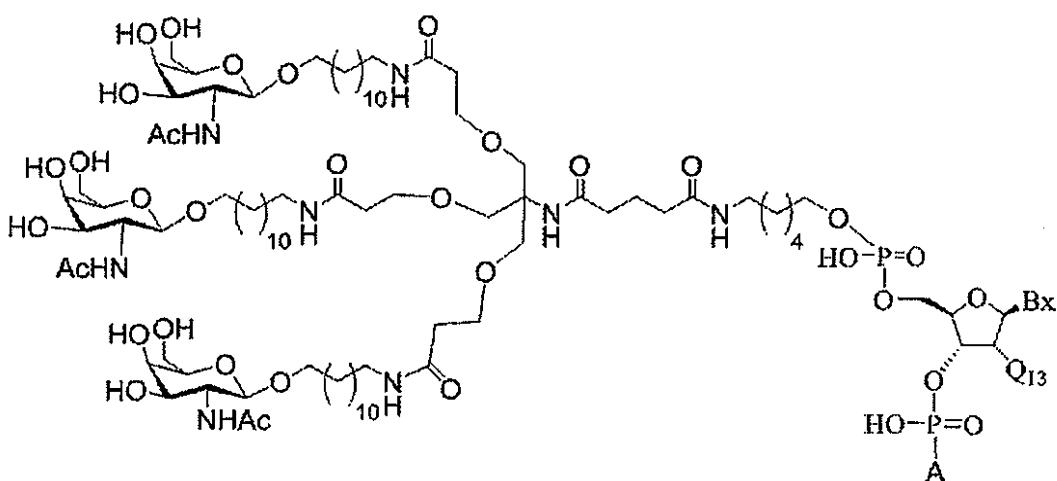


[式中、

Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、  
Aは、前記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]。

[態様174]以下の構造を有する、態様1～173のいずれか一に記載の化合物：

【化367】

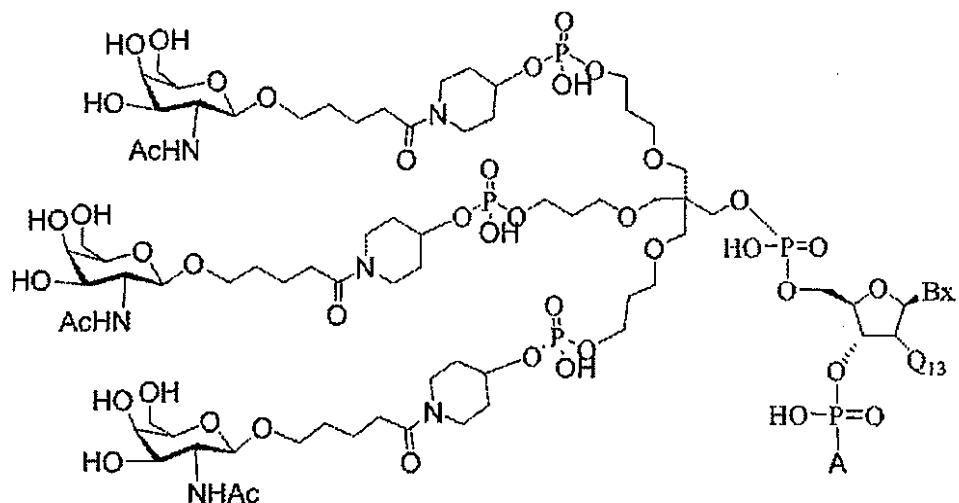


[式中、

Q<sub>13</sub>は、HまたはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、  
Aは、前記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]。

[態様175]以下の構造を有する、態様1～174のいずれか一に記載の化合物：

## 【化368】



[式中、

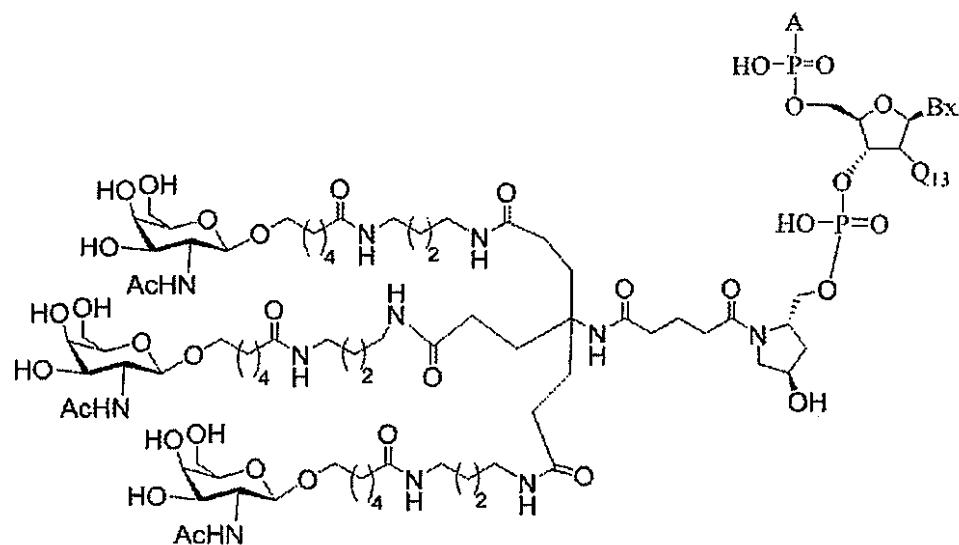
Q<sub>13</sub> は、H または O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記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]。

[態様176]以下の構造を有する、態様1～175のいずれか一に記載の化合物：

## 【化369】



[式中、

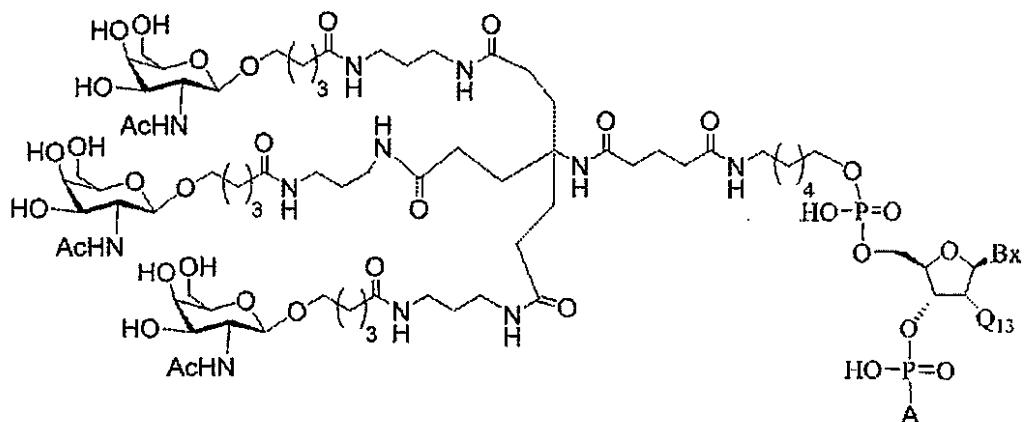
Q<sub>13</sub> は、H または O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記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]。

[態様177]以下の構造を有する、態様1～176のいずれか一に記載の化合物：

【化370】



[式中、

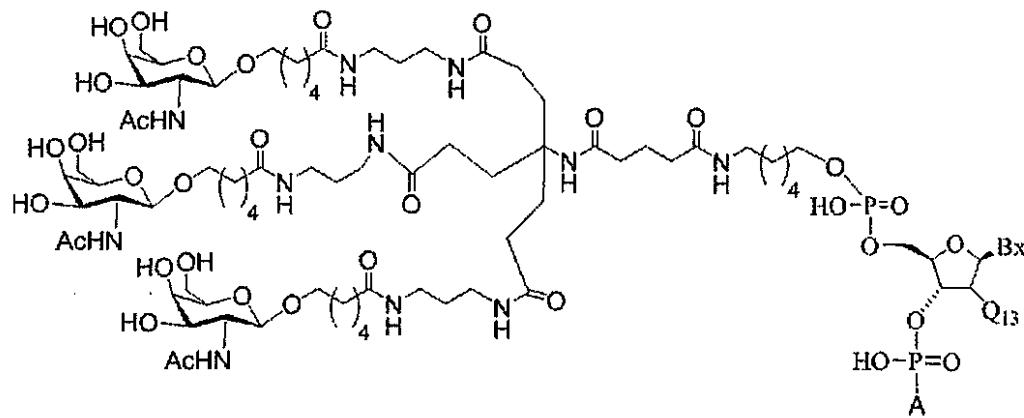
Q<sub>13</sub> は、H または O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴスクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である]。

[態様178]以下の構造を有する、態様1～177のいずれか一に記載の化合物：

【化371】



[式中、

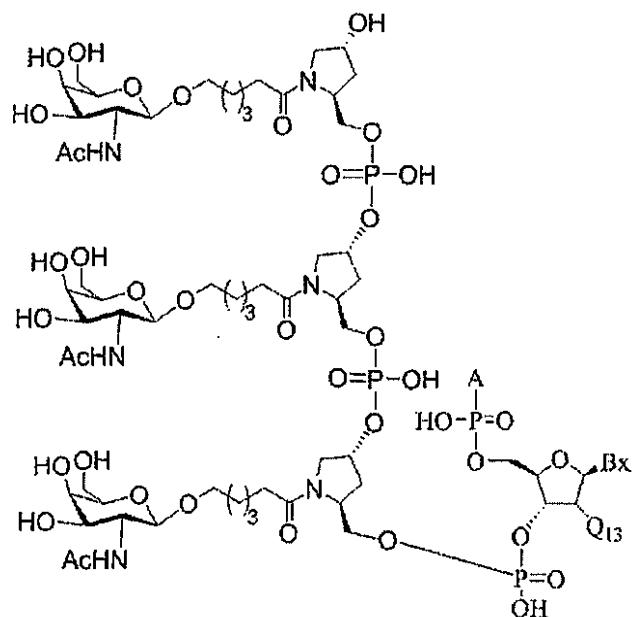
Q<sub>13</sub> は、H または O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、

A は、前記修飾オリゴスクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である]。

[態様179]以下の構造を有する、態様1～178のいずれか一に記載の化合物：

## 【化372】

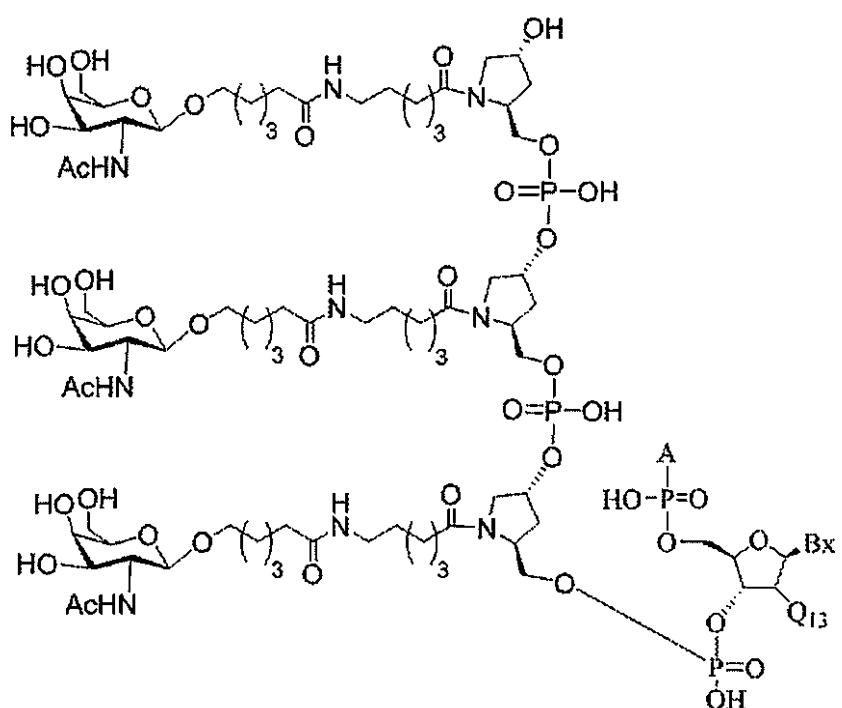


[式中、

$Q_{1\sim 3}$  は、H または  $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
A は、前記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]。

[態様180]以下の構造を有する、態様1～179のいずれか一に記載の化合物：

## 【化373】

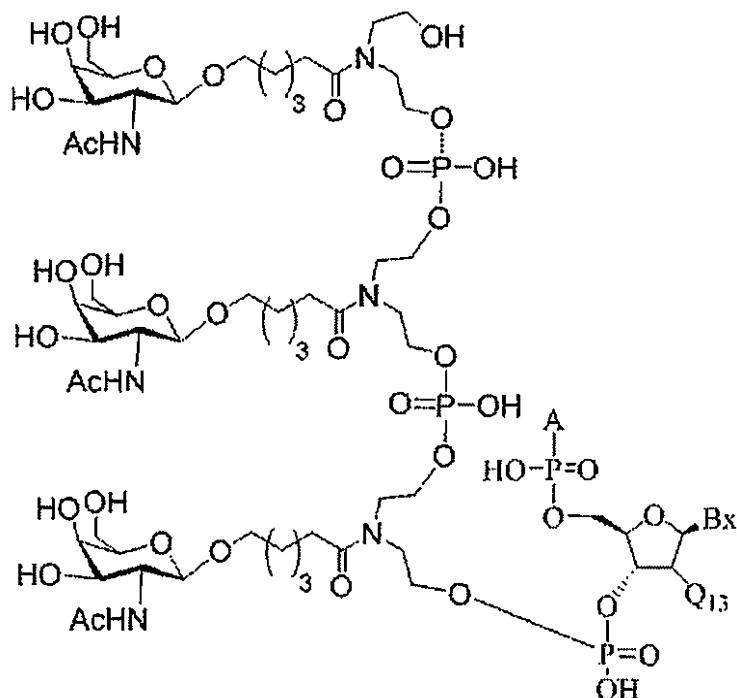


[式中、

$Q_{1\sim 3}$  は、H または  $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
A は、前記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]。

[態様181]以下の構造を有する、態様1～180のいずれか一に記載の化合物：

【化374】

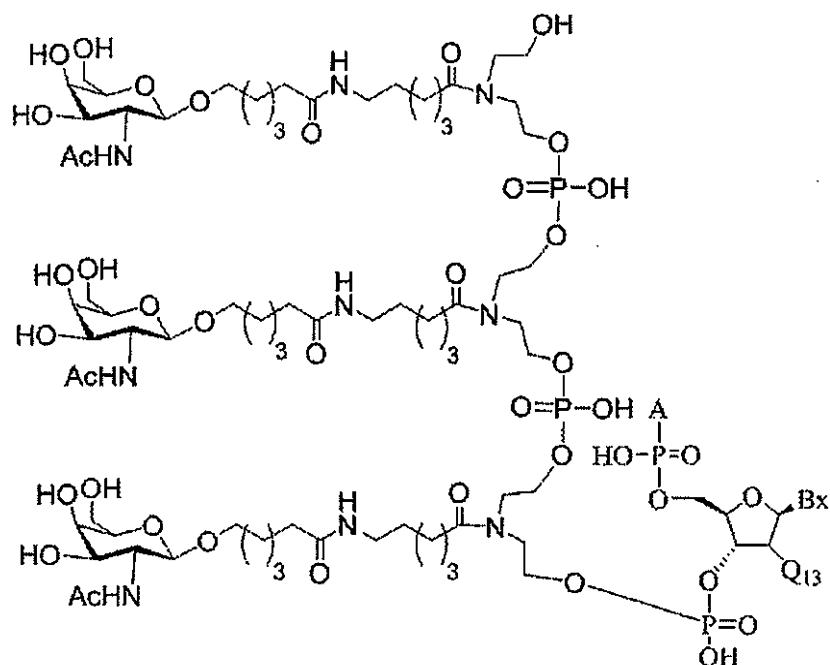


[式中、

$Q_{1-3}$  は、H または  $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
A は、前記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]。

[態様182]以下の構造を有する、態様1～181のいずれか一に記載の化合物：

【化375】

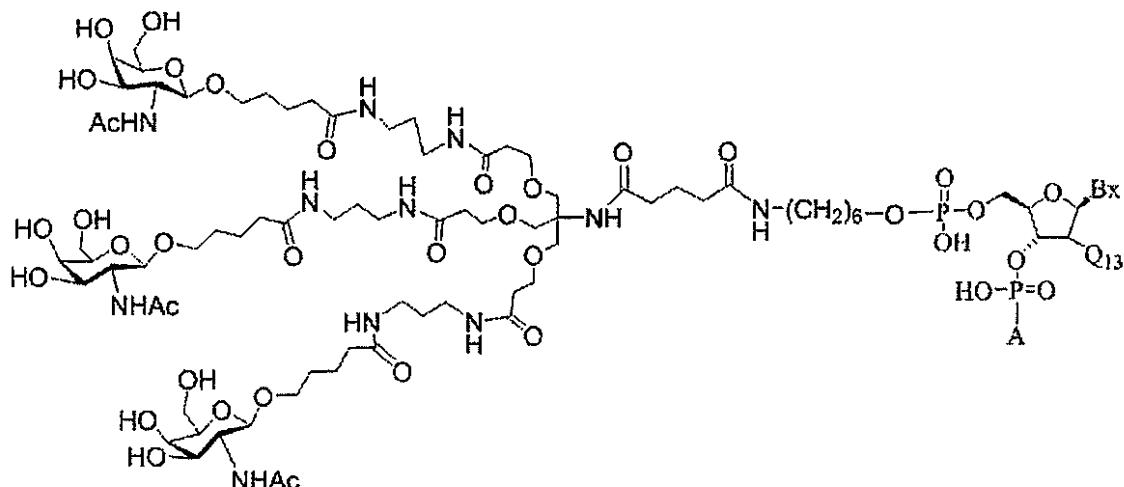


[式中、

$Q_{1-3}$  は、H または  $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
A は、前記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]。

[態様183]前記共役基が

## 【化376】



[式中、

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

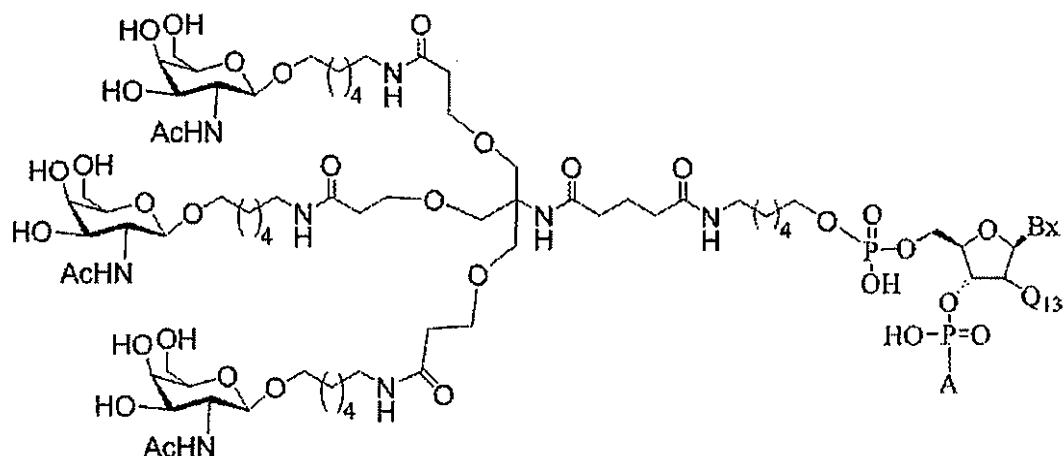
A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1～182 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 184] 前記共役基が

## 【化377】



[式中、

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

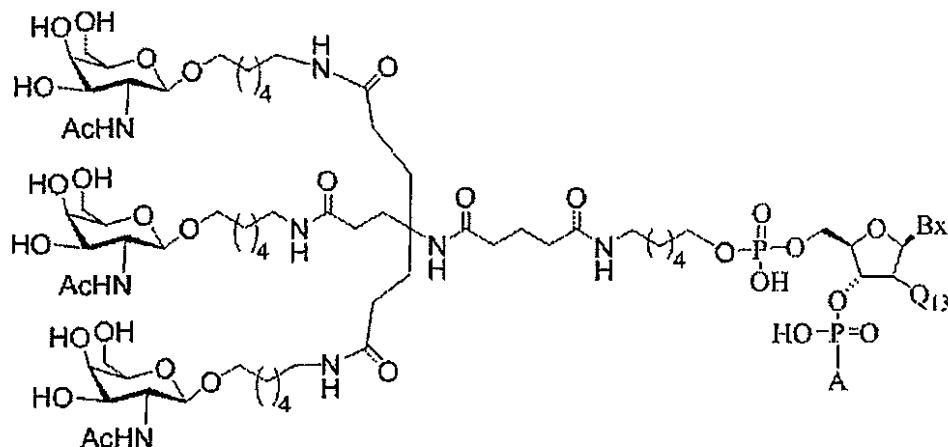
A は、前記修飾オリゴヌクレオチドであり、かつ

Bx は、複素環式塩基部分である]

を含む、態様 1～183 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 185] 前記共役基が

## 【化378】



[式中、

$Q_{13}$  は、H または  $O(CH_2)_2-OCH_3$ 、  
A は、前記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 ~ 184 のいずれか一に記載の化合物：

[態様 186]  $B_x$  が、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、またはシトシンもしくは 5 - メチルシトシンのなかから選択される、態様 1 ~ 185 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 187]  $B_x$  がアデニンである、態様 1 ~ 186 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 188]  $B_x$  がチミンである、態様 1 ~ 187 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 189]  $Q_{13}$  が  $O(CH_2)_2-OCH_3$  である、態様 1 ~ 188 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 190]  $Q_{13}$  が H である、態様 1 ~ 189 のいずれか一に記載の化合物。

[態様 191] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：  
:

mCes	mCes	Aes	mCes	mCes	Tds	Tds	Tds	Gds
Gds	Gds	Tds	Gds	AdS	AdS	Tes	Aes	Ges
Ae								

[式中、

A = アデニン、

mC = 5' - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

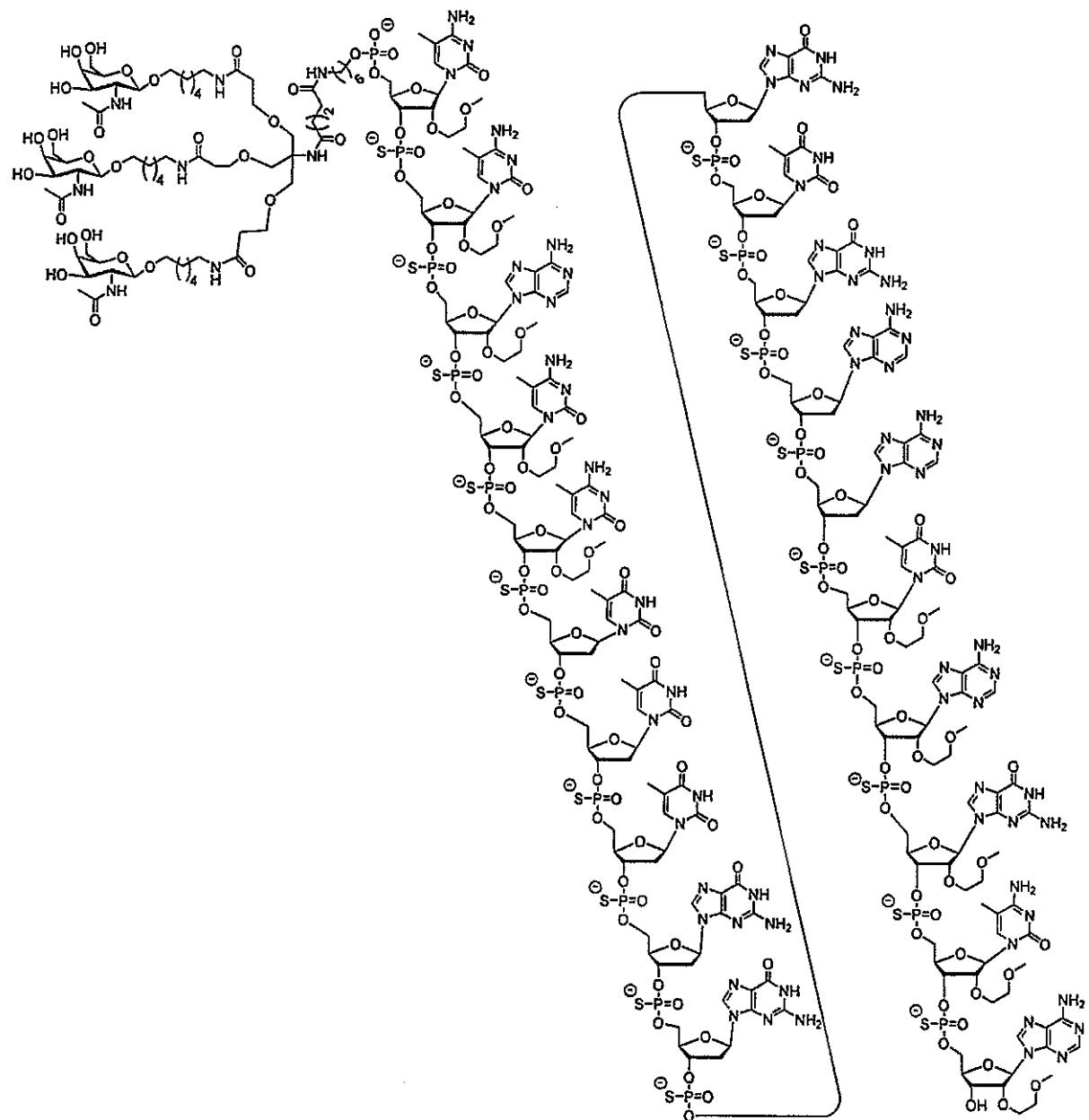
e = 2' - O - メトキシエチル修飾ヌクレオシド、

d = 2' - デオキシヌクレオシド、かつ

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間連結部]。

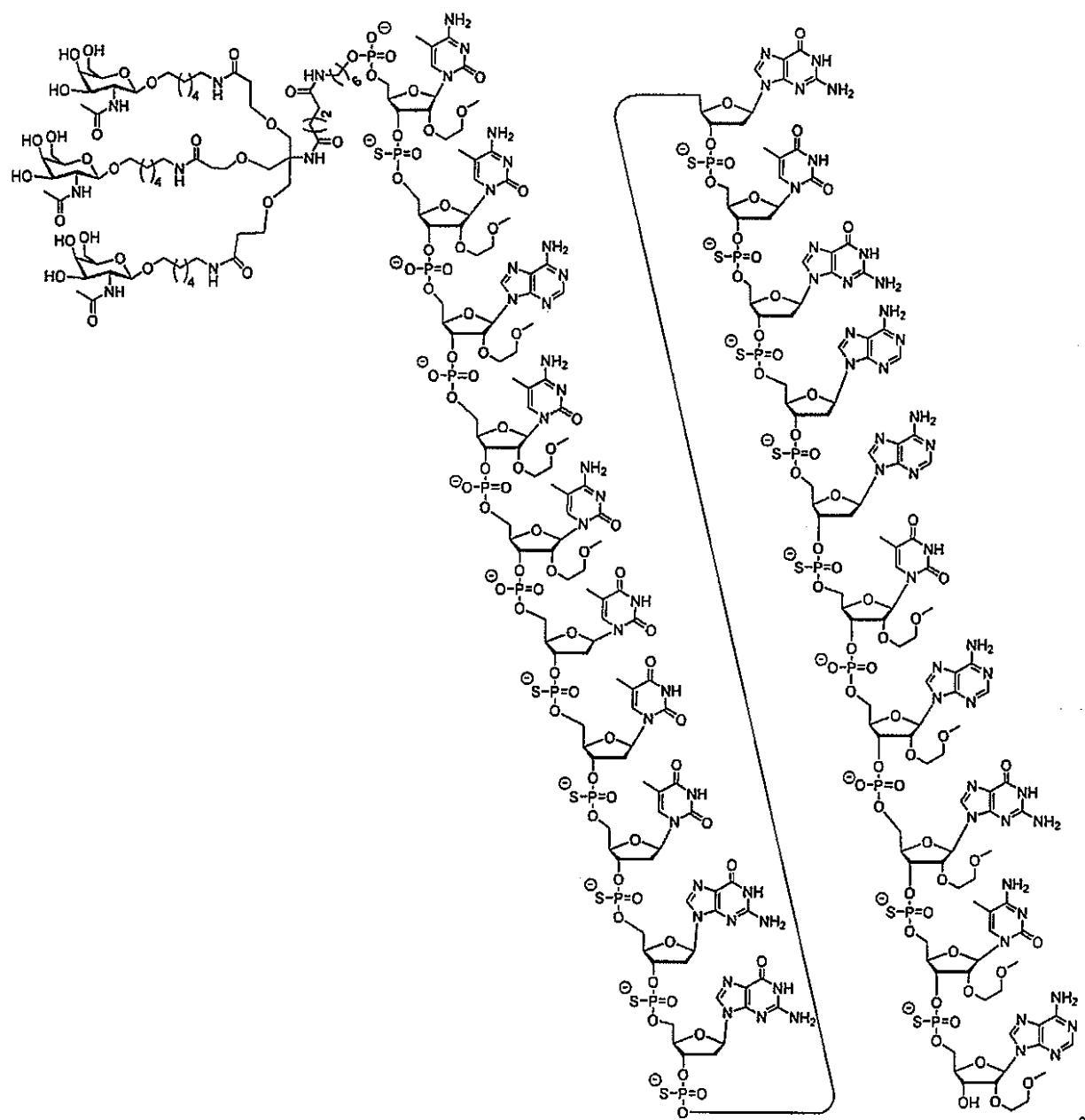
[態様 192] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

【化 3 7 9】



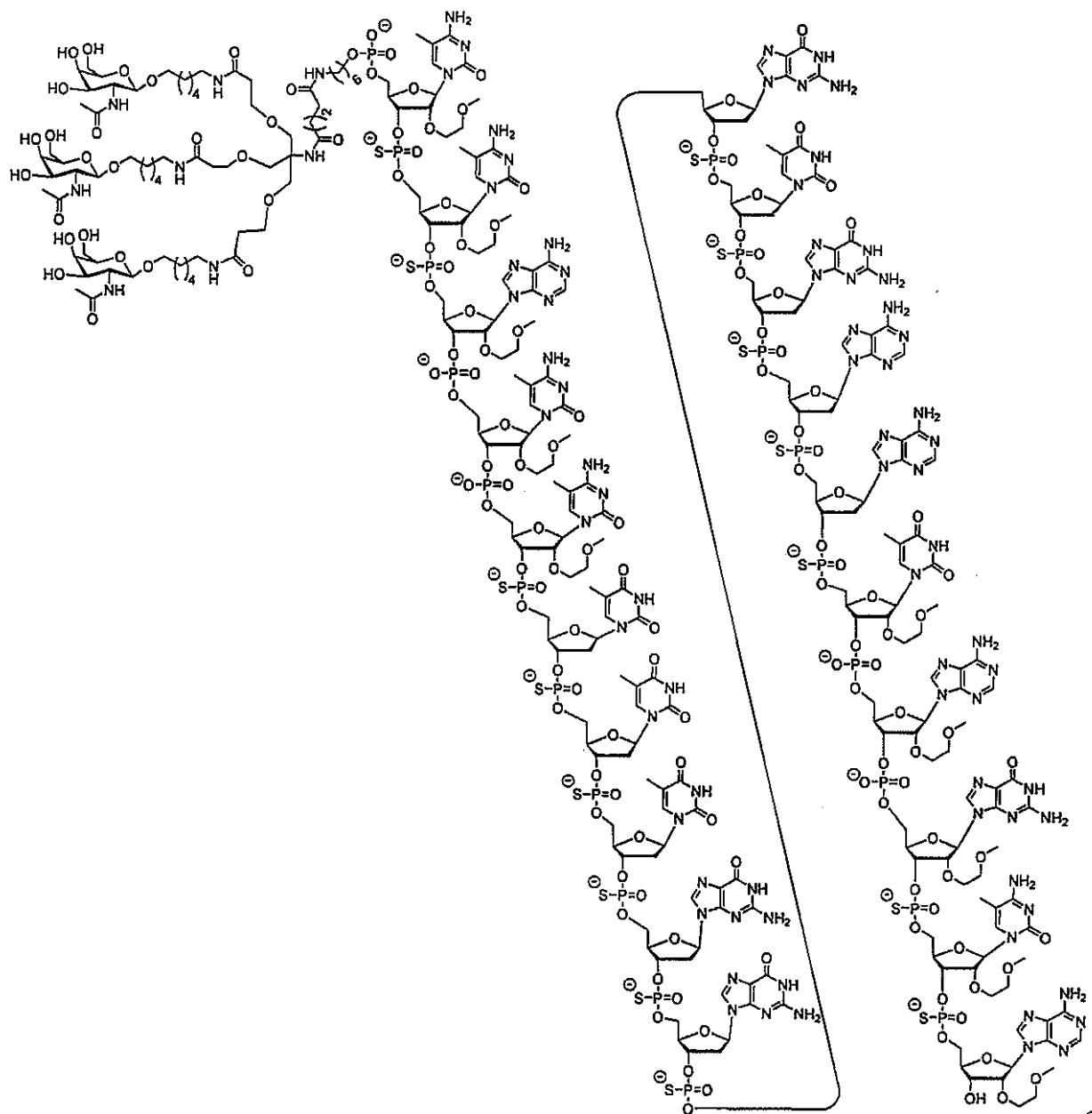
[ 様様 1 9 3 ] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

【化 3 8 0】



[ 様様 1 9 4 ] 以下の式に従った共役基と修飾オリゴヌクレオチドとからなる化合物：

【化 3 8 1】



[ 態様 195 ] 態様 1 ~ 194 のいずれか一に記載の化合物またはそれらの塩かつ少なくとも 1 つの薬剤的に許容される担体または希釈剤を含む組成物。

[ 態様 196 ] 態様 1 ~ 195 のいずれか一に記載の化合物を含むプロドラッグ。

[ 態様 197 ] 態様 1 ~ 196 のいずれか一に記載の化合物またはそれらの塩かつ少なくとも 1 つの薬剤的に許容される担体または希釈剤を含む組成物。

[ 態様 198 ] 態様 1 ~ 197 のいずれか一に記載の化合物または組成物を含むプロドラッグ。

[ 態様 199 ] 態様 1 ~ 198 のいずれか一に記載の化合物または組成物を動物に投与することを含む方法。

[ 態様 200 ] 前記動物はヒトである、態様 198 に記載の方法。

[ 態様 201 ] ヒトの過剰な成長ホルモンと関連する疾患の処置方法であつて、態様 1 ~ 200 のいずれか一に記載の化合物または組成物の治療的有効量を前記ヒトに投与し、それによって過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患を処置することを含む、前記処置方法。

[ 態様 202 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 200 に記載の方法。

[ 態様 203 ] 前記治療が IGF-1 レベルを低減させる、態様 200 に記載の方法。

[ 態様 204 ] ヒトの過剰な成長ホルモンと関連する疾患の防止方法であって、態様 1 ~ 203 のいずれか一に記載の化合物または組成物の治療的有効量を前記ヒトに投与し、それによって過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患を防止することを含む、前記防止方法。

[ 態様 205 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 203 に記載の方法。

[ 態様 206 ] 前記化合物または組成物及び第 2 薬剤を同時投与することを含む、態様 198 ~ 204 のいずれか一に記載の方法。

[ 態様 207 ] 前記化合物または組成物及び前記第 2 薬剤が同時に投与される、態様 205 に記載の方法。

[ 態様 208 ] ヒトの成長ホルモン受容体 (GHR) レベルを低減させる方法であって、態様 1 ~ 207 のいずれか一に記載の化合物または組成物の治療的有効量を前記ヒトに投与し、それによって前記ヒトの GHR レベルを低減させることを含む、前記方法。

[ 態様 209 ] 前記ヒトが過剰な成長ホルモンと関連する疾患有する、態様 207 に記載の方法。

[ 態様 210 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 207 に記載の方法。

[ 態様 211 ] 前記化合物または組成物及び第 2 薬剤を同時投与することを含む、態様 206 ~ 209 のいずれか一に記載の方法。

[ 態様 212 ] 前記化合物または組成物及び前記第 2 薬剤が同時に投与される、態様 200 に記載の方法。

[ 態様 213 ] 過剰な成長ホルモンと関連する疾患を処置し、防止し、または改善するための、態様 1 ~ 212 のいずれか一に記載の化合物または組成物の使用。

[ 態様 214 ] 過剰な成長ホルモンと関連する前記疾患が先端巨大症である、態様 212 に記載の使用。