(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516659
(P2025-516659A)
(43)公表日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*15/11 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/11	ＺＺＮＡ	４Ｂ０６３
Ｃ１２Ｑ	*1/6811(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6811	Ｚ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/712 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/712		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/7115(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7115		
Ａ６１Ｋ	*31/7125(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7125		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全921頁）　最終頁に続く

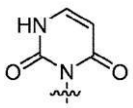
(21)出願番号　特願2024-566662(P2024-566662)
(86)(22)出願日　令和5年5月12日(2023.5.12)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月9日(2025.1.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/022142
(87)国際公開番号　WO2023/220440
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　63/341,407
(32)優先日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　516212924
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド
ＷＡＶＥ ＬＩＦＥ ＳＣＩＥＮＣＥＳ ＬＴＤ．
シンガポール ０１８９３６ シンガポール，＃１２－００ マリナ ワン イースト タワー，７ ストライツ ビュー
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　オリゴヌクレオチド組成物及びその方法

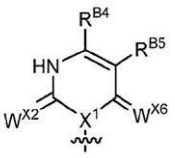
(57)【要約】
とりわけ、本開示は、アデノシン修飾に有用なオリゴヌクレオチド、組成物及びその方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン修飾から利益を得る可能性がある様々な状態、障害、又は疾患を処置するための方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
第１のドメインの長さが約１０個以上の核酸塩基である、第１のドメイン；
第２のドメインの長さが約１０個以上の核酸塩基である、第２のドメイン；及び
２’－Ｆ修飾糖；
を含み、
前記第１のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第１の部分と相補的であり；
前記第２のドメインの塩基配列が、標的ＲＮＡ核酸の塩基配列の第２の部分と相補的であり；
前記標的ＲＮＡ核酸の前記塩基配列の前記第１の部分と前記第２の部分が、前記標的核酸において約又は少なくとも約５０、１００、２００、５００、又は１０００個の核酸塩基のギャップによって分離されており、
オリゴヌクレオチドの長さが、約２５～５０個の核酸塩基である、
オリゴヌクレオチド。
【請求項２】
第１のドメイン；及び
第２のドメイン
を含み、
前記第１のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第１の部分と相補的であり；
前記第２のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第２の部分に相補的であり；
前記標的核酸の塩基配列の前記第１の部分と前記第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチド。
【請求項３】
第１のドメイン；及び
第２のドメイン
を含み、
前記第１のドメインが、標的核酸の第１の部分と二重鎖を形成できることを特徴とし；
前記第２のドメインが、標的核酸の第２の部分と二重鎖を形成できることを特徴とし；
前記標的核酸の塩基配列の前記第１の部分と前記第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチド。
【請求項４】
前記オリゴヌクレオチドが、５’－$N_{1}N_{0}N_{-1}$－３’（式中、N_{-1}、N_{0}、及びN_{1}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドであり、N_{0}の前記核酸塩基はＢＡであり、ＢＡは、
【化１】



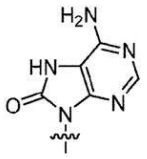
である）
を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項５】
前記オリゴヌクレオチドが、５’－$N_{1}N_{0}N_{-1}$－３’を含み、N_{-1}、N_{0}、及びN_{1}のそれぞれが、独立してヌクレオシドであり；N_{0}の核酸塩基が、ＢＡであり、ＢＡが、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：

【化２】



ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ
（式中、
Ｘ^{1}は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり；
Ｗ^{Ｘ２}及びＷ^{Ｘ６}は、それぞれ独立してＯ、Ｓ又はＳｅであり；
Ｒ^{Ｂ４}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、又は－Ｌ^{Ｂ４}－Ｒ^{Ｂ４１}（式中、Ｒ^{Ｂ４１}は、Ｒ’である）であり；
Ｒ^{Ｂ５}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、又は－Ｌ^{Ｂ５}－Ｒ^{Ｂ５１}（式中、Ｒ^{Ｂ５１}は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である）であり、
Ｌ^{Ｂ４}及びＬ^{Ｂ５}のそれぞれは、独立して、Ｌ^{Ｂ}であり；
各Ｌ^{Ｂ}は、独立して、共有結合、又は０～６個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価Ｃ$_{1～10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に且つ独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられ；
各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環であり；
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、又は－ＳＯ$_{2}$Ｒであり；
各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～20}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：
２つのＲ基を、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は：
同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する）の構造を有する、
請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６】
Ｎ$_{0}$の前記糖が、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、請求項４又は５に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７】
前記オリゴヌクレオチドが、５’－Ｎ$_{-1}$Ｎ$_{0}$Ｎ$_{1}$－３’（式中、Ｎ$_{-1}$、Ｎ$_{0}$、及びＮ$_{1}$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドであり、Ｎ$_{0}$の前記核酸塩基はＢＡであり、ＢＡは、

【化３】

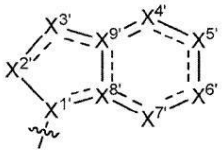


である）を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項８】

前記オリゴヌクレオチドが、５’－$N_{-1}N_0N_{-1}$－３’を含み、N_{-1}、N_0、及びN_1のそれぞれが、独立してヌクレオシドであり；N_0の核酸塩基が、ＢＡであり、ＢＡが、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡが、式ＢＡ－ＶＩ：

【化４】



ＢＡ－ＶＩ

（式中、

各

【化５】

==

は、独立して、単結合又は二重結合であり；

$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり；

$X^{2'}$は、－Ｃ（$W^{X2'}$）－、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－CH_2－（式中、$R^{B2'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B2'}$－Ｒ’であり、且つ$W^{X2'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）＝、－Ｎ＝、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、$R^{B3'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B3'}$－Ｒ’であり；

$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X4'}$）－、－Ｃ（＝$NR^{B4'}$）－、－Ｎ（$R^{B4'}$）－、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－ＮＨ－若しくは－CH^2－（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B41'}$は、独立して、－Ｒ’である）を形成し、且つ$W^{X4'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）$_2$－、－Ｎ（$R^{B5'}$）－、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝、－Ｃ（$W^{X5'}$）－、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－、若しくは－ＣＨ＝（式中、各$R^{B5'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B5'}$－$R^{B51'}$（式中、$R^{B51'}$は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である）であり、且つ$W^{X5'}$は、Ｏ、Ｓ、又はＳｅである）であり；

$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B6'}$）＝、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X6'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝（式中、各$R^{B6'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ

$_2$、若しくは－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B6'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B61'}$は、独立して、Ｒ’である）を形成し、且つ$W^{X6'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝、－Ｃ（Ｏ$R^{B7'}$）＝、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X7'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝、－Ｎ（$R^{B7'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝（式中、各$R^{B7'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、若しくは－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B7'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B71'}$は、独立して、Ｒ’である）を形成し、且つ$W^{X7'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{8'}$及び$X^{9'}$の各々は、独立して、Ｃ又はＮであり；

$L^{B2'}$、$L^{B3'}$、$L^{B4'}$、$L^{B5'}$、$L^{B6'}$及び$L^{B7'}$の各々は、独立して、L^Bであり；

各L^Bは、独立して、共有結合、又は０～６個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価$C_{1～10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に且つ独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられ；

各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環であり；

各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、又は－SO_2Ｒであり；

各Ｒは、独立して、－Ｈ、又は$C_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～20}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：

２つのＲ基を、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する）の構造を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項９】

前記第１のドメインの長さが、約１０～３０個の核酸塩基である、請求項１～８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１０】

前記第２のドメインの長さが、約１０～３０個の核酸塩基である、請求項１～９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１１】

前記ギャップの長さが、約又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００個の核酸塩基である、請求項１～１０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項１２】

前記第１のドメインが、リンカーを介して前記第２のドメインに接続され、任意選択的に、前記リンカーが、オリゴヌクレオチドであるか又はそれを含む（「リンカーオリゴヌクレオチド」）、請求項１～１１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１３】
前記リンカーオリゴヌクレオチドの前記標的核酸中の前記ギャップとの相補性が、約３０％、２５％、２０％、１０％、又は５％以下である、請求項１～１２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１４】
前記リンカーが、ポリビニルエーテル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、又はそれらの共重合体を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１５】
前記標的核酸が、ｍＲＮＡである、請求項１～１４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１６】
前記オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合に、前記標的核酸中の標的アデノシンが修飾される、請求項１～１５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１７】
標的アデノシンが、グアニンからの変異である、請求項１～１６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１８】
前記オリゴヌクレオチドが、約１０～２００個（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０個等）の核酸塩基の長さを有する、請求項１～１７のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１９】
前記オリゴヌクレオチドが、約３０～４０個の核酸塩基の長さを有する、請求項１～１８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２０】
前記第１のドメインが、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、請求項１～１９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２１】
前記第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、

２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、請求項１～２０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２２】

前記第２のドメインが、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、請求項１～２１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２３】

前記オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、前記第２のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎ対を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２４】

前記オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、前記第２のドメインが、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

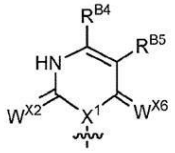
【請求項２５】

前記オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、前記第１及び第２のドメインが、それぞれ独立して、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む、請求項９５に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２６】

前記第１及び第２のドメインが、それぞれ独立して、標的アデノシンの反対側の核酸塩基を含み、各反対側の核酸塩基が、核酸塩基ＢＡを含み、ＢＡが、環ＢＡ若しくはその互変異性体であるか又はそれを含み、環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：

【化６】



ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ

（式中、

X^1は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり；

W^{X2}及びW^{X6}のそれぞれは、独立してＯ、Ｓ又はＳｅであり；

R^{B4}は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、又は$-L^{B4}-R^{B41}$（式中、R^{B41}は、Ｒ’である）であり；

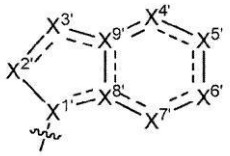
R^{B5}は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、又は$-L^{B5}-R^{B51}$（式中、R^{B51}は、－Ｒ’、$-N(R')_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である）であり、

L^{B4}及びL^{B5}のそれぞれは、独立して、Ｌであり；

各L^{B}は、独立して、共有結合、又は０～６個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に且つ独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられ；

各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３

～２０員の単環式、二環式、又は多環式環であり；
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、又は－ＳＯ$_2$Ｒであり；
各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～20}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：
２つのＲ基を、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は：
同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する）の構造を有する、請求項２５に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２７】
前記第１及び第２のドメインが、それぞれ独立して、標的アデノシンの反対側の核酸塩基を含み、各反対側の核酸塩基が、核酸塩基ＢＡを含み、ＢＡが、環ＢＡ若しくはその互変異性体であるか又はそれを含み、環ＢＡが、式ＢＡ－ＶＩ：
【化７】



ＢＡ－ＶＩ
（式中、
各
【化８】
═══

は、独立して、単結合又は二重結合であり；
$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり；
$X^{2'}$は、－Ｃ（$W^{X2'}$）－、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－ＣＨ$_2$－（式中、$R^{B2'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、又は－$L^{B2'}$－Ｒ’であり、且つ$W^{X2'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；
$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）＝、－Ｎ＝、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、$R^{B3'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、又は－$L^{B3'}$－Ｒ’であり；
$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X4'}$）－、－Ｃ（＝Ｎ$R^{B4'}$）－、－Ｎ（$R^{B4'}$）－、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－ＮＨ－若しくは－ＣＨ^2－（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、又は－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B41'}$は、独立して、－Ｒ’である）を形成し、且つ$W^{X4'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；
$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）$_2$－、－Ｎ（$R^{B5'}$）－、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝、－Ｃ（$W^{X5'}$

）－、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$－、若しくは－ＣＨ＝（式中、各Ｒ^{Ｂ５}’は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、又は－Ｌ^{Ｂ５}’－Ｒ^{Ｂ５１}’（式中、Ｒ^{Ｂ５１}’は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である）であり、且つＷ^{Ｘ５}’は、Ｏ、Ｓ、又はＳｅである）であり；

Ｘ^{６}’は、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ６}’）＝、－Ｃ（ＯＲ^{Ｂ６}’）＝、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ６}’）$_2$－、－Ｃ（Ｗ^{Ｘ６}’）－、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ^{Ｂ６}’）$_2$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$－若しくは－ＣＨ＝（式中、各Ｒ^{Ｂ６}’は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、若しくは－Ｌ^{Ｂ６}’－Ｒ^{Ｂ６１}’であるか、又は同じ原子上の２つのＲ^{Ｂ６}’を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－Ｌ^{Ｂ６}’－Ｒ^{Ｂ６１}’）$_2$、＝Ｎ－Ｌ^{Ｂ６}’－Ｒ^{Ｂ６１}’、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨ（式中、各Ｒ^{Ｂ６１}’は、独立して、Ｒ’である）を形成し、且つＷ^{Ｘ６}’は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

Ｘ^{７}’は、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ７}’）＝、－Ｃ（ＯＲ^{Ｂ７}’）＝、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ７}’）$_2$－、－Ｃ（Ｗ^{Ｘ７}’）－、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ^{Ｂ７}’）$_2$）＝、－Ｎ（Ｒ^{Ｂ７}’）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$－若しくは－ＣＨ＝（式中、各Ｒ^{Ｂ７}’は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、若しくは－Ｌ^{Ｂ７}’－Ｒ^{Ｂ７１}’であるか、又は同じ原子上の２つのＲ^{Ｂ７}’を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－Ｌ^{Ｂ７}’－Ｒ^{Ｂ７１}’）$_2$、＝Ｎ－Ｌ^{Ｂ７}’－Ｒ^{Ｂ７１}’、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨ（式中、各Ｒ^{Ｂ７１}’は、独立して、Ｒ’である）を形成し、且つＷ^{Ｘ７}’は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

Ｘ^{８}’及びＸ^{９}’の各々は、独立して、Ｃ又はＮであり；

Ｌ^{Ｂ２}’、Ｌ^{Ｂ３}’、Ｌ^{Ｂ４}’、Ｌ^{Ｂ５}’、Ｌ^{Ｂ６}’及びＬ^{Ｂ７}’の各々は、独立して、Ｌ^{Ｂ}であり；

各Ｌ^{Ｂ}は、独立して、共有結合、又は０～６個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価Ｃ$_{１～１０}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に且つ独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられ；

各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環であり；

各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、又は－ＳＯ$_2$Ｒであり；

各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{１～２０}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{１～２０}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{６～２０}$アリール、Ｃ$_{６～２０}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{６～２０}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：

２つのＲ基を、任意選択的に且つ独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に且つ独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する）の構造を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

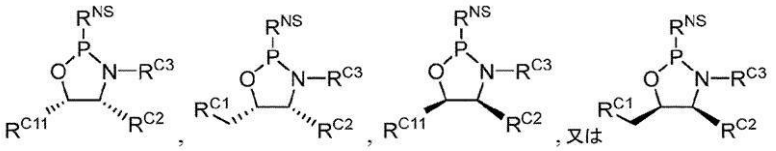
【請求項２８】

前記反対側の核酸塩基を含む前記ヌクレオシドの前記糖が、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{１～６}$脂肪族である）を含む、実施形態１～２６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２９】

前記反対側の核酸塩基を含む前記ヌクレオシドの前記糖が、天然のＤＮＡ糖を含む、請

求項１～２６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３０】
ホスホラミダイトであって、前記ホスホラミダイトの核酸塩基が、請求項１～２８のいずれか１つの核酸塩基又はその互変異性体であり、前記核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護される、ホスホラミダイト。
【請求項３１】
前記ホスホラミダイトが、
【化９】



又はその塩の構造を有する、請求項３０に記載のホスホラミダイト。
【請求項３２】
オリゴヌクレオチド又は組成物を調製するための方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの－ＯＨ基を、請求項３０又は３１に記載のホスホラミダイトとカップリングさせることを含む、方法。
【請求項３３】
標的核酸における標的アデノシンを脱アミノ化するための方法であって、前記標的核酸と、請求項１～３２のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を接触させることを含み、前記オリゴヌクレオチドが、前記標的アデノシンを標的とする、方法。
【請求項３４】
特定の核酸又はその産物を生成するか、そのレベルを回復させるか若しくは増大させるための方法であって、標的核酸を請求項１～３３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、前記標的核酸が、標的アデノシンを含み、前記特定の核酸が、前記標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有するという点で前記標的核酸と異なる、方法。
【請求項３５】
請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触させることを含む方法であって、
オリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、標的核酸のものと実質的に相補的であり；
標的核酸が、標的アデノシンを含み；
標的アデノシンが修飾される、方法。
【請求項３６】
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；
標的アデノシンの前記第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、前記参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、前記標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、前記参照オリゴヌクレオチド組成物が、前記標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；
前記第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；
前記参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まない（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物である）、方法。

【請求項３７】
ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患を予防する方法であって、それになりやすい対象に、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド若しくは組成物の有効量を投与するか若しくは送達することを含み、前記オリゴヌクレオチドが、編集のためにＧからＡへの変異を標的とする、方法。
【請求項３８】
ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患を処置する方法であって、それに罹患している対象に、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド若しくは組成物の有効量を投与するか若しくは送達することを含み、前記オリゴヌクレオチドが、編集のためにＧからＡへの変異を標的とする、方法。
【請求項３９】
本明細書又は例示の実施形態１～２３４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、組成物、ホスホラミダイト、使用、又は方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２２年５月１２日に出願された米国仮特許出願第６３／３４１，４０７号に対する優先権を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
背景
オリゴヌクレオチドは、様々な適用（例えば、治療、診断、及び／又は研究への適用）に有用である。例えば、様々な遺伝子を標的化するオリゴヌクレオチドは、そのような標的遺伝子に関連する状態、障害、又は疾患の処置に有用であり得る。
【０００３】
概要
様々な用途に使用される場合、オリゴヌクレオチドは、典型的には、標的核酸内の連続した核酸塩基の単一のストレッチに相補的な塩基配列を有するように調製される。例えば、ＡＤＡＲによる標的アデノシン編集の場合、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、典型的には、標的アデノシンを含む標的核酸の一部の塩基配列と相補的である。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
驚くべきことに、本発明は、とりわけ、オリゴヌクレオチドが２つ以上のドメインを有し、各ドメインが独立して、標的核酸の一部と相補的な塩基配列を有し、標的核酸の２つ以上の部分が独立してギャップによって分離されていることを実証する。本明細書で実証されているように、このようなオリゴヌクレオチドは、驚くべきことに、様々な生物学的活性を提供することができ、様々な用途、例えば、ＡＤＡＲによる標的アデノシン編集に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、
第１のドメイン；及び
第２のドメイン
を含み、
第１のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第１の部分と相補的であり；
第２のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第２の部分に相補的であり；
標的核酸の塩基配列の第１の部分と第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチドを提供する。
【０００５】
提供される技術、例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等は、様々な利点を提供することができる。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、オリゴヌクレ

オチドの塩基配列に関して大幅に拡大された選択肢を提供する。例えば、標的アデノシン編集の場合、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的アデノシンから一定範囲内の標的核酸の一部（例えば、標的アデノシンを含む約２５～５０個以上の連続したヌクレオシド）と相補的である必要はない。オリゴヌクレオチドの一部、例えば、第１の部分は、標的核酸の標的アデノシンからの遠位部分に相補的な塩基配列を有し得る。或いは又は加えて、標的アデノシンの周囲のより短い部分を標的としてもよい。いくつかの実施形態では、このようなより短い部分は、標的アデノシンに近い（例えば、標的アデノシンから約５、１０、１５、２０、３０、４０、又は５０ヌクレオシド以内）１つ以上の機能的要素、例えば、スプライシング、調節等に重要なモチーフの破壊を回避する。或いは又は加えて、提供される技術は、標的アデノシンから離れた部分に相補的な配列を利用するオプションを提供することにより、様々な特性及び／又は活性、例えば、安定性、細胞取り込み、非特異的相互作用、編集効率等を改善することができる。或いは又は加えて、提供される技術は、複雑な構造、例えば、複雑な二次ＲＮＡ構造における標的アデノシンの編集を可能にするか、又は改善する。或いは又は加えて、提供される技術は、異なるオン／オフ率を提供できる。いくつかの実施形態では、比較のための参照オリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的核酸の１つの部分のみの塩基配列に相補的な配列であるか又はそれを含み、その部分は、標的アデノシンを含み、約２５～１００、３０～８０、３０～７０、３０～６０、３０～５０、２５～５０、又は２５～４０個の核酸塩基の長さである。

【０００６】

いくつかの実施形態では、本開示は、設計されたオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの修飾（例えば、核酸塩基糖、及び／又はヌクレオチド間結合に対する修飾、並びにそのパターン）を含む。いくつかの実施形態では、本開示（例えば、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド組成物、方法等）の技術（化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）、組成物、方法等）は、核酸の編集（例えば、核酸における部位特異的編集（例えば、標的アデノシンの編集））に特に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸編集（例えば、ＡからＩへの変換等の１つ以上のＡ残基の修飾）の効率を著しく改善させ得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ＲＮＡにおける編集（例えば、Ａ残基を修飾する、例えば、ＡからＩに変換する）ための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、転写物（例えば、ｍＲＮＡ）において編集する（例えば、Ａ残基を修飾する、例えば、ＡからＩに変換する）ための技術を提供する。特に、提供される技術は、核酸を編集するための（例えば、Ａを修飾する（例えば、ＧからＡへの変異の結果として）ための）ＡＤＡＲ（ＲＮＡに作用するアデノシンデアミナーゼ）タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１及び／又はＡＤＡＲ２）等の内在性タンパク質の利用の利益を提供する。当業者は、内在性タンパク質のそのような利用が、いくつかの課題を回避し得、及び／又は外来成分（例えば、タンパク質（例えば、所望の活性をもたらすオリゴヌクレオチド（及び／又はそれと標的核酸との二重鎖）に結合するように操作されたもの）、タンパク質をコードする核酸、ウイルス等）の送達を必要とするこれらの技術と比較して様々な利益を提供し得ることを理解することになる。

【０００７】

特に、いくつかの実施形態では、提供される技術のオリゴヌクレオチドは、有用な糖修飾及び／又はそのパターン（例えば、ある特定の修飾の存在及び／又は非存在）、核酸塩基修飾及び／又はそのパターン（例えば、ある特定の修飾の存在及び／又は非存在）、ヌクレオチド間結合修飾及び／又は立体化学及び／又はそのパターン［例えば、キラル結合リンの型、修飾、及び／又は配置（Ｒｐ若しくはＳｐ）等］等を含み、本明細書で説明されている１つ又は複数の他の構造的要素（例えば、追加の化学的部分）と合わされた場合には、高い活性及び／又は様々な所望の特性（例えば、核酸編集の高い効率、高い選択性、高い安定性、高い細胞取込み、低い免疫刺激、低い毒性、改善された分布、改善された親和性等）を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、アデノシン編集のために利用される天然のＲＮＡ糖の高いパーセンテージを有す

るオリゴヌクレオチドと比較して、高い安定性を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、高い活性（例えば、アデノシン編集活性）を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、高い選択性を提供し、例えば、いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸における標的アデノシンを同じ標的核酸における他のアデノシンより選択的に修飾すること（例えば、標的核酸における別のアデノシン、又は他の全てのアデノシンと比べて標的アデノシンで２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０倍、又はより多くの修飾）を提供する。

【０００８】

特に、本開示は、参照オリゴヌクレオチド及び組成物（例えば、本明細書で説明されているか又は当技術分野で報告されているもの）と比較して特性及び／又は活性が改善された、設計されたオリゴヌクレオチド及び組成物を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、改善された安定性、薬物動態特性、薬力学的特性、及び／又は改善された活性（例えば、ＡからＩへの編集に関するもの）を提供し得る。本明細書では、様々な設計されたオリゴヌクレオチド及び組成物が説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、そのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を提供し、このオリゴヌクレオチドは、５’及び３’末端で糖修飾（例えば、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等））を独立して含むいくつか（例えば、１、２、３、４、又は５個以上；いくつかの実施形態では、３個以上）のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個以上；いくつかの実施形態では、３個以上）のヌクレオシド、及び／又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個以上；いくつかの実施形態では、３個以上）のヌクレオシドは、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、最初の３個以上及び最後の３個以上のヌクレオシドは、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオシドに結合した１つ又は複数のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１の様なホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、最初及び最後の両方のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、最初及び最後の両方のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、最初及び最後の両方のヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これらは両方ともキラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ヌクレオシドＮ$_0$を含み、このヌクレオシドは、天然のＤＮＡ（２つの２’－Ｈ）、天然のＲＮＡ糖、又は２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、オリゴヌクレオチドがアデノシン編集に利用される場合には、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$（「＋」又は数字の前に何もないことは、５’方向への計数を示す（５’．．．$_{+1}$ＮＮ$_0$Ｎ$_{-1}$．．．３’））の糖は、２’－修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の糖は、ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$（「－」は、３’方向への計数を示す（５’．．．$_{+1}$ＮＮ$_0$Ｎ$_{-1}$．．．３’））の糖は、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$の糖は、ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-3}$の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_2$と、その５’末端との間では、オリゴヌクレオチドは、複数の２’－Ｆ修飾された糖と、複数の２’－修飾された糖（例えば、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである）、二環式糖、例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）とを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Ｎ$_2$からその５’末端に、１つ又は複数（例えば、１～２０、１～１５、１～１０、２～１５、２～１０、又は１、２、３、４、５、６、７、８

、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）の２’－Ｆブロックと、１つ又は複数（例えば、１～２０、１～１５、１～１０、２～１５、２～１０、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、若しくはより多く）の分離ブロックとを含み（例えば、第１のサブドメインがN_2で終わり、N_2を含む場合には、第１のドメイン、及び第２のドメインの第１のサブドメインが結合する）、２’－Ｆブロック中のそれぞれのヌクレオシドは、独立して、２’－Ｆ修飾を含み、分離ブロック中のそれぞれのヌクレオシドは、独立して、２’－Ｆ修飾を含まず、それぞれのブロックは、独立して、１つ又は複数（例えば、１～２０、１～１５、１～１０、２～１５、２～１０、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、若しくはより多く）のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、２つ以上のそのような２’－Ｆブロック、及び２つ以上のそのような分離ブロックが存在している。いくつかの実施形態では、１つ、又は複数、又は全てのそのような分離ブロックは、独立して、２つの２’－Ｆブロックに結合している。いくつかの実施形態では、１つ、又は複数、又は全ての分離ブロック中のそれぞれのヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルであるか、又は二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である）を含む。いくつかの実施形態では、１つ、又は複数、又は全ての分離ブロック中のそれぞれのヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルである）を含む。いくつかの実施形態では、１つ、又は複数、又は全ての分離ブロック中のそれぞれのヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾を含む。いくつかの実施形態では、そのような２’－Ｆブロック及び分離ブロックのそれぞれは、独立して、１、２、３、４、又は５個のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、N_0付近のヌクレオシド（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）は、２’－ＭＯＥ等の大きな２’－修飾を含有しない。いくつかの実施形態では、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、及びN_{-2}の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾された糖、又は２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、N_{-1}の糖は、それぞれ、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。

【０００９】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾を含み、第２ドメインは、２’－Ｆ修飾を有しない１つ以上の糖を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラル修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－Ｆ修飾を含む少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上の糖と、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは－Ｈではない）（例えば、２－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）をそれぞれ独立して含む１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上の糖とを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは－Ｈではない）（例えば、２－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）をそれぞれ独立して含む１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上の糖を含む。

【００１０】

いくつかの実施形態では、第１ドメインの全糖の約２０％～８０％（例えば、約２５％～８０％、３０％～８０％、３５％～８０％、４０％～８０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５０％～８０％、５０％～７５％、５０％～６０％、５５％～８０％、６０～８０％、又は約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、若しくは８０％）が２’－Ｆ修飾を含む。いくつかの実施形態では、第１ドメインの全糖の約２０％～７０％

（例えば、約２０％～６０％、２０％～５０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～５０％、又は約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、又は６０％）が、独立して、Ｒが－Ｈではない２’－ＯＲ修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－Ｏ－ＬＢ－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）等）を含む。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾を含まない少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上の修飾された糖を含むか、又は第２のドメインの全ての糖の少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％は、２’－Ｆ修飾を含まない。

【００１１】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインを含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）等）をそれぞれ独立して含む１つ又は複数（例えば、１～１０、１～５、１～３、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中には、２’－Ｆ修飾された糖と比べて多くのそのような糖が存在している。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の糖はいずれも、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－L^B－４’を全く含有しない。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、又は２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又は２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中には、３つのヌクレオシドが存在している。いくつかの実施形態では、標的に結合する場合には、第２のヌクレオシドのこれら３つは、標的アデノシンの反対である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオシドの糖は、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を全く含有しない。いくつかの実施形態では、そのような糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、それぞれ独立して２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）等）を含む１つ又は複数（例えば、１～１０、１～５、１～３、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中には、２’－Ｆ修飾された糖と比べて多くのそのような糖が存在している。

【００１２】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－ＯＲ修飾を独立して含む少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個以上の修飾された糖を含むか、又は第２のドメインの全ての糖の少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％は、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。本明細書で説明されている通り、他の糖修飾もまた、任意選択的に、本明細書で説明されている塩基修飾及び／又はヌクレオチド間結合修飾と共に、本開示に従って利用され得る。

【００１３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－第１のドメイン－第２のドメ

インー３’構造を含むか、又はそれである。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、５’ー第１のサブドメインー第２のサブドメインー第３のサブドメインー３’構造を含むか、又はそれである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’ー第１のドメインー第１のサブドメインー第２のサブドメインー第３のサブドメインー３’構造を含むか、又はそれである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の部分（例えば、本明細書で説明されている通りの様々な追加の化学的部分）にコンジュゲートしている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の部分（例えば、本明細書で説明されている通りの追加の部分）を含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、小分子部分、炭水化物部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ部分）、核酸部分（例えば、１種若しくは複数種の特性及び／又は活性を提供し得る及び／又は調節し得るオリゴヌクレオチド部分、核酸部分等（例えば、ＲＮアーゼＨ依存性オリゴヌクレオチド、ＲＮＡｉオリゴヌクレオチド、アプタマー、ｇＲＮＡ等の部分））、及び／又はペプチド部分であるか、又はそれを含む。

【００１４】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的アデノシンを含む標的核酸の塩基配列と実質的に相補的である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸とアラインメントされる場合には、１つ以上のミスマッチ（非ワトソンークリック塩基対）を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸とアラインメントされる場合には、１つ以上のゆらぎ（例えば、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、Ｉ－Ｃ等）を含む。いくつかの実施形態では、ミスマッチ及び／又はゆらぎは、提供されるオリゴヌクレオチド及び標的核酸によって形成される二重鎖を認識する１つ以上のタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）を助け得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、そのような二重鎖を認識して結合する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、例えば、５’側に５～５０個のヌクレオシド、及び３’側上に１～５０個のヌクレオシドを伴って、提供されるオリゴヌクレオチドの中程に位置する。いくつかの実施形態では、５’側は、３’側と比べて多くのヌクレオシドを有する。いくつかの実施形態では、５’側は、３’側と比べて少ないヌクレオシドを有する。いくつかの実施形態では、５’側は、３’側と同じ数のヌクレオシドを有する。

【００１５】

いくつかの実施形態では、同一性、例えば、２つの核酸配列の同一性は、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、それは、約又は少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、それは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、それは、約又は少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、それは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、それは、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約１００％である。

【００１６】

いくつかの実施形態では、様々な構造的要素（例えば、様々な修飾、立体化学、及びそのパターン）の利用により、本開示は、短いオリゴヌクレオチド（例えば、約２０～４０、２５～４０、２５～３５、２６～３２、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５個の核酸塩基長のもの）で所望の特性及び高い活性を達成し得る。

【００１７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、標的アデノシンの修飾を促進する。いくつかの実施形態では、標的アデニンの反対側にある核酸塩基は、Ｕが存在する場合と比較して、酵素（例えば、ＡＤＡＲ）との相互作用を維持する一方で、Ｕと比べて小さい強さで標的アデニンと相互作用する（例えば、より少ない水素結合を形成する）。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基及び／又はその関連する糖は、酵素（例えば、Ａ

ＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）による標的アデノシンの能力改変に対するある程度の柔軟性を提供する（例えば、Ｕと比較して）。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基（標的アデニンに対して；例えば、Ｉ及びその誘導体）のすぐ隣の５’又は３’にある核酸塩基は、標的アデニンの修飾を促進する。特に、本開示は、そのような核酸塩基が、提供されるオリゴヌクレオチド及びその標的核酸の二重鎖が修飾酵素（例えば、ＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２）と相互作用する場合に、Ｇより少ない立体障害をもたらし得ることを認める。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、立体障害が低減され得るか又は除去され得るように（例えば、標的Ａの反対側のヌクレオシドの隣はＧではない）、選択され（例えば、複数のアデノシン残基が好適な標的である場合）及び／又は設計される（例えば、本明細書で説明されている様々な核酸塩基の利用を介して）。

【００１８】

様々なヌクレオチド間結合が、本開示に従って提供されるオリゴヌクレオチド中で利用され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の型のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２つ以上の型のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３つの型のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、結合は、酸素原子が骨格糖に結合しないか又はその一部ではない酸素原子に結合された結合リン原子（「ＰＯ結合」、例えば、天然のリン酸結合）を含有する。いくつかの実施形態では、結合は、硫黄原子が骨格糖に結合しないか又はその一部ではない硫黄原子に結合された結合リン原子（「ＰＳ結合」、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含有する。いくつかの実施形態では、結合は、窒素原子が骨格糖に結合しないか又はその一部ではない窒素原子に結合された結合リン原子（「ＰＮ結合」、例えば、ｎ００１）を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ及び１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ及び１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ、１つ以上のＰＮ及び１つ以上のＰＯ結合を含む。

【００１９】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上のＰＯ結合、１つ以上のＰＳ結合及び１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合、１つ以上のＰＳ結合及び／又は１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのヌクレオシドに結合された各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのヌクレオシドに結合された各ヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＳ又はＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合、１つ以上のＰＳ結合及び／又は１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＳ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合、１つ以上のＰＳ結合及び１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン又はオリゴヌクレオチドの第１のヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン又はオリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、天然のＤＮＡ糖は、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、天然の

ＤＮＡ糖は、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）におけるそれぞれの天然のＤＮＡ糖は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のＤＮＡ糖は、独立して、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、天然のＲＮＡ糖は、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、天然のＲＮＡ糖は、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）におけるそれぞれの天然のＲＮＡ糖は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のＲＮＡ糖は、独立して、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）におけるそれぞれの２’－Ｆ修飾された糖は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－Ｆ修飾された糖は、独立して、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、それぞれのＰＯ結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのＰＳ結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＰＮ結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＰＮ結合は、独立して、天然のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＰＮ結合は、独立して、ホスホリルグアニジン結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのＰＮ結合は、独立して、ホスホリルグアニジン結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のＰＮ結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれのＰＮ結合は、独立して、ｎ００１である。

【００２１】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間結合（即ち、天然のリン酸結合ではないヌクレオチド間結合）を提供する。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、キラルヌクレオチド間結合）の結合リンは、キラルであり、異なる配置（Ｒｐ及びＲｓ）で存在し得る。いくつかの実施形態では、特に結合リンの中心の立体化学の制御による（立体的に不規則なオリゴヌクレオチド調製物と比較して、そのような制御された中心で一方の配置が濃縮される）修飾されたヌクレオチド間結合の組み込みは、特性（例えば、安定性）及び／又は活性（例えば、アデノシン修飾活性（例えば、アデノシンからイノシンに変換する））を著しく改善させ得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、立体的に不規則な調製物と比べて著しく高い立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、キラル制御される。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、結合リンがキラルである１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個、又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～

９５％、８５～９５％、９０～９５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％等）、又は全てのヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの中性のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００２である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００６である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ０２０である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００４である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００８である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ０２５である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ０２６である。本明細書では、様々な修飾されたヌクレオチド間結合が説明されている。結合リンは、Ｒｐ又はＳｐのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの結合リンは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのキラルヌクレオチド間結合の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個、又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、８５～９５％、９０～９５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％等）、又は全てのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個、又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、

８５～９５％、９０～９５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％等）、又は全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも６０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも７０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも７５％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも８０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも８５％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９５％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９６％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９７％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９８％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、４個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、６個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、７個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、８個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、９個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、１０個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、糖の大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超、若しくはより高い）又は全てが天然のＤＮＡ、及び／又はＲＮＡ、及び／又は２’－Ｆ修飾された糖である部分では利用されない。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が利用される場合には、そのようなヌクレオチド間結合の１つ以上又は大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超、若しくはより高い）、又は全ては、独立して、安定性を改善させ得る糖に結合している。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が利用される場合には、そのようなヌクレオチド間結合の１つ以上又は大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超、若しくはより高い）、又は全ては、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）に結合している。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が利用される場合には、そのようなヌクレオチド間結合の１つ以上又は大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超、若しくはより高い）、又は全ては、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）に結合している。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖、又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの１つ以上のキラル結合リンの立体化学は、組成物中で制御される。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列、及び１個以上（例えば、全てのキラルヌクレオチド間結合の約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、若しくは２５個以上、又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での独立した結合リンの同じ配置（例えば、キラル結合リンに関して全てがＲｐであるか又は全てがＳｐである）を共有する。いくつかの実施形態では、これらは、それぞれのキラル結合リンで同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオチド間結合を除いて構造的に同一である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、この複数のオリゴヌクレオチドの骨格のキラル中心のパターンを共有する。いくつかの実施形態では、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、複数のオリゴヌクレオチドである。

【００２４】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は同じ塩基配列のオリゴヌクレオチドを有する全てのオリゴヌクレオチド、又は同じ塩基配列及び糖及び塩基修飾を有する全てのオリゴヌクレオチド、又は同じ構成の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、このオリゴヌクレオチドとの１個以上（例えば、全てのキラルヌクレオチド間結合の約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、若しくは２５個以上、又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％）のキラルヌクレオチド間結合で独立して同じ配置の結合リンを共有する（例えば、キラル結合リンに関して全てがＲｐであるか、又は全てがＳｐである）。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は同じ塩基配列のオリゴヌクレオチドを有する全てのオリゴヌクレオチド、又は同じ塩基配列及び糖及び塩基修飾を有する全てのオリゴヌクレオチド、又は同じ構成の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、１つ以上の形態のオリゴヌクレオチド（例えば、酸形態、塩形態（例えば、薬学的に許容される塩形態；当業者に理解される通り、オリゴヌクレオチドが塩である場合、対応する酸形態又は塩基形態のオリゴヌクレオチドの他の塩形態）等）である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物と比較して、いくつかの利点（例えば、より高い安定性、活性等）を提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＡＤＡＲタンパク質の様々なアイソフォーム（例えば、ＡＤＡＲ１のｐ１５０及びｐ１１０形態）で高いレベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換

）活性を提供する一方で、対応する立体的に不規則な組成物は、ＡＤＡＲタンパク質のある特定のアイソフォーム（例えば、ＡＤＡＲ１のｐ１５０アイソフォーム）のみで高いレベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換）活性を提供する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、追加の部分（例えば、標的化部分、炭水化物部分等）を含む。いくつかの実施形態では、追加の部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の部分は、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか、又はそれを含む。特に、追加の部分は、ある特定の標的部位（例えば、細胞、組織、器官等（例えば、追加の部分と相互作用する受容体を含む部位））への送達を促進し得る。いくつかの実施形態では、追加の部分は、肝臓への送達を促進する。

【００２７】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物（特に、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を調製するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、高純度のものである。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の結合リンで少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、立体選択的に調製され、立体異性体を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、キラル結合リンの立体化学の同じパターンの同じ塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む（例えば、それぞれのキラル結合リンが独立してＲｐ又はＳｐであるＲｐ及び／又はＳｐの１つ以上を含む）提供される組成物において、この複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％は、キラル結合リンの立体化学の同じパターンを共有するか、又はこの複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、キラル結合リンの立体化学の同じパターンの同じ塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む提供される組成物において、この複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％は、キラル結合リンの立体化学の同じパターンを共有するか、又はこの複数のオリゴヌクレオチドである。

【００２８】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物を評価するための有用な技術を説明する。例えば、本開示の様々な技術は、アデノシン修飾を評価するのに有用である。当業者に理解される通り、いくつかの実施形態では、アデノシンの修飾／編集は、任意選択的に、修飾系（例えば、インビトロ系、エクスビボ系、細胞、組織、器官、生物体、対象等）における他の構成要素（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の存在を鑑みて、配列決定、質量分析、修飾された核酸（例えば、標的核酸のアデノシンはイノシンに変換される）の産物（例えば、ＲＮＡ、タンパク質等）の評価（例えば、レベル、活性等）を介して評価され得る。当業者は、標的核酸のアデノシン修飾をもたらすオリゴヌクレオチドが、修飾された核酸（例えば、標的アデノシンはＩに変換される）及び１つ以上のその産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）も提供し得ることを理解するであろう。ある特定の有用な技術が、実施例で説明されている。

【００２９】

本明細書で説明されている通り、本開示のオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な形態で提供／利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの１つ以上の形態（例えば、酸形態（例えば、天然のリン酸結合は、－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－として存在し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－として存在する）、塩基形態、塩形態（例えば、天然のリン酸結合は、塩形態（例えば、ナトリウム塩（－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）－Ｏ－）として存在し、ホスホロ

チオエートヌクレオチド間結合は、塩形態（例えば、ナトリウム塩（－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（Ｓ－）Ｎａ＋）－Ｏ－）等）として存在する））を含む組成物を提供する。当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩を含む様々な塩形態、及び溶液（例えば、様々な水性緩衝系）中に存在し得、カチオンは、アニオンから解離し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及び／又は１つ以上のその薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【００３０】

提供される技術は、様々な目的のために利用され得る。例えば、当業者は、提供される技術が、アデノシンの修飾、例えば、ＧからＡへの変異の補正、ある特定の核酸及び／又はそれによってコードされる産物のレベルの調節（例えば、ＡからＧ／Ｉへの修飾を導入することによるタンパク質のレベルの低減）、スプライシングの調節、翻訳の調節（例えば、ＡからＧ／Ｉへの修飾を導入することによる翻訳開始及び／又は終止部位の調節）等を含む多くの目的に有用であることを理解するであろう。

【００３１】

いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン修飾（例えば、ＡからＩ又はＧへの変換）に影響を受けやすい状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術を提供する。当業者に理解される通り、Ｉは、例えば、塩基対形成、翻訳等におけるＧの１つ又は複数の機能を果たし得る。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異は、Ｇ型の核酸の１つ又は複数の産物（例えば、タンパク質）が生成され得るようにＡからＩへの変換を介して補正され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物が変異を編集し得る、技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための技術であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物がＡを修飾し得る、技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物（例えば、ＲＮＡ転写物）中のＡを修飾する。いくつかの実施形態では、ＡはＩに変換される。いくつかの実施形態では、翻訳の間、タンパク質合成機構は、ＩをＧとして読む。いくつかの実施形態では、Ｇ／Ｉ型は、その対応するＡ型及び／又はそれによってコードされる１つ以上のタンパク質と比較して、１つ以上のより高い所望の活性及び／又は１つ以上のより良好な所望の特性を有する１つ以上のタンパク質を有するか、又はそれをコードする。いくつかの実施形態では、Ｇ／Ｉ型は、その対応するＡ型と比較して、１つ以上のより高い所望の活性及び／又は１つ以上のより良好な所望の特性を有するより高レベルの１つ以上のタンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、Ｇ／Ｉ型によってコードされる産物は、その対応するＡ型によってコードされるものと構造的に異なる（例えば、より長い、いくつかの実施形態では、全長タンパク質）。いくつかの実施形態では、Ｇ／Ｉ型は、対応するＡ型と比較して構造的に同一な産物（例えば、タンパク質）を提供するが、Ｇ／Ｉ型は、より望ましいレベルでそのような産物を提供する。

【００３２】

当業者が理解する通り、多くの状態、障害、又は疾患は、提供される技術によって改変され得る変異と関連し、提供される技術を使用して予防され得る、及び／又は治療され得る。例えば、２０，０００種を超える状態、障害、又は疾患が、ＧからＡへの変異と関連しており、ＡからＩへの編集から利益を得ることができることが報告されている。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

図面の簡単な説明

【図１－１】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が

様々な長さのギャップ（いくつかの実施形態では、１、３、５、１０、３０、６０、１３７、２００、又は２０６個の核酸塩基）によって分離された第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。（Ａ）及び（Ｂ）に示すように、様々なオリゴヌクレオチドが標的アデノシンの編集を提供できる。オリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲ－１１０（Ａ）又はＡＤＡＲ－１５０（Ｂ）を発現する２９３Ｔ細胞にトランスフェクトされた。

【図１－２】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップ（いくつかの実施形態では、１、３、５、１０、３０、６０、１３７、２００、又は２０６個の核酸塩基）によって分離された第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。（Ａ）及び（Ｂ）に示すように、様々なオリゴヌクレオチドが標的アデノシンの編集を提供できる。オリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲ－１１０（Ａ）又はＡＤＡＲ－１５０（Ｂ）を発現する２９３Ｔ細胞にトランスフェクトされた。

【図２】提供される技術は、編集を提供し得る。ＮＲＦ２転写物中の対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。様々なオリゴヌクレオチドが、ＮＲＦ２転写物内の標的アデノシンの編集を提供できる。オリゴヌクレオチドは、内因性ＡＤＡＲを発現するヒト初代星状細胞にトランスフェクトされた。ギャップ長は、括弧内に示される。標準＝ギャップなし。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図３】提供される技術は、編集を提供し得る。第１の標的アデノシンに相補的な第１のドメイン及び第２の標的アデノシンに相補的な第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドが、ＮＲＦ２転写物中の標的アデノシンの編集を提供できる。オリゴヌクレオチドは、内因性ＡＤＡＲを発現するヒト初代星状細胞にトランスフェクトされた。標的アデノシンは、関連するアミノ酸コドンによって参照される（例えば、Ｑ２６は、ＮＲＦ２タンパク質の位置２６に対応するグルタミンコドン内のアデノシンの編集を示す）。標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置を括弧内に示す（例えば、Ｐ１０は、５’から３’まで数える場合、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド１０を示す）。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図４】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。様々なオリゴヌクレオチドが、Ｍａｌａｔ１転写物内の標的アデノシンの編集を提供できる。外因性ＡＤＡＲ発現のために、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミドをＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。オリゴヌクレオチドは、２４時間後に２５ｎＭの用量で細胞にトランスフェクトされた。ギャップ長は、括弧内に示される。標準＝ギャップなし。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図５－１】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。（Ａ）、（Ｂ）、及び（Ｃ）に示すように、様々なオリゴヌクレオチドが、ＭＥＣＰ２転写物内の標的アデノシンの編集を提供できる。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、外因性ＡＤＡＲ発現用のＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミド、及び外因性ＭＥＣＰ２発現用のＭＥＣＰ２をコードするプラスミドをトランスフェクトした。オリゴヌクレオチドは、２４時間後に２５ｎＭの用量で細胞にトランスフェクトされた。ギャップ長は、括弧内に示される。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図５－２】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。（Ａ）、（Ｂ）、及び（Ｃ）に示すように、様々なオリゴヌクレオチドが、ＭＥＣＰ２転写物内の標的アデノシンの編集を提供できる。ＨＥ

Ｋ２９３Ｔ細胞に、外因性ＡＤＡＲ発現用のＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミド、及び外因性ＭＥＣＰ２発現用のＭＥＣＰ２をコードするプラスミドをトランスフェクトした。オリゴヌクレオチドは、２４時間後に２５ｎＭの用量で細胞にトランスフェクトされた。ギャップ長は、括弧内に示される。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図５－３】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。（Ａ）、（Ｂ）、及び（Ｃ）に示すように、様々なオリゴヌクレオチドが、ＭＥＣＰ２転写物内の標的アデノシンの編集を提供できる。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、外因性ＡＤＡＲ発現用のＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミド、及び外因性ＭＥＣＰ２発現用のＭＥＣＰ２をコードするプラスミドをトランスフェクトした。オリゴヌクレオチドは、２４時間後に２５ｎＭの用量で細胞にトランスフェクトされた。ギャップ長は、括弧内に示される。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図６】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。様々なリンカー（例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、［Ｓｐ１２］）を含むオリゴヌクレオチドが、ＭＥＣＰ２転写物中の標的アデノシンの編集を提供できる。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、外因性ＡＤＡＲ発現用のＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミド、及び外因性ＭＥＣＰ２発現用のＭＥＣＰ２をコードするプラスミドをトランスフェクトした。オリゴヌクレオチドは、２４時間後に２５ｎＭの用量で細胞にトランスフェクトされた。オリゴヌクレオチドのギャップ長は、下部に示される。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【図７】提供される技術は、編集を提供し得る。対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、様々なオリゴヌクレオチドを評価した。様々なリンカー（例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、［Ｓｐ１２］）を含むオリゴヌクレオチドが、Ｍａｌａｔ１転写物中の標的アデノシンの編集を提供できる。外因性ＡＤＡＲ発現のために、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミドをＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。オリゴヌクレオチドは、２４時間後に２５ｎＭの用量で細胞にトランスフェクトされた。オリゴヌクレオチドのギャップ長は、下部に示される。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表し、Ｎ＝２である。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

特定の実施形態の詳細な説明

本開示の技術は、以下の特定の実施形態の詳細な説明を参照することによって、より容易に理解され得る。

【００３５】

定義

本明細書で使用する場合、別段の指示がない限り、下記の定義が適用されるものとする。本開示のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics,75th Edの元素周期表、ＣＡＳ方式に従って特定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999及び“March’s Advanced Organic Chemistry”,5th Ed.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley & Sons,New York:2001に記載される。

【００３６】

本開示において本明細書で使用する場合、文脈から明らかでない限り、（ｉ）用語「１つ（ａ）」又は「１つ（ａｎ）」は、「少なくとも１つ」を意味すると理解されてもよく；（ｉｉ）用語「又は」は、「及び／又は」を意味すると理解されてもよく；（ｉｉｉ）用

語「含む（comprising）」、「含む（comprise）」、「含む（including）」（「～に限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず）、及び「含む（include）」（「～に限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず）は、それら自体によって提示されるか又は１つ以上の追加の構成要素若しくは工程と共に提示されるかにかかわらず項目分けされた構成要素又は工程を包含すると理解されてもよく；（ｉｖ）用語「別の」は、少なくとも追加の／第２の１つ以上を意味すると理解されてもよく；（ｖ）用語「約」及び「およそ」は、当業者によって理解されるような標準的な変動を許容すると理解されてもよく；（ｖｉ）範囲が与えられる場合、端点が含まれる。

【００３７】

別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド及びその要素（例えば、塩基配列、糖修飾、ヌクレオチド間結合、結合リンの立体化学、そのパターンなど）の説明は、５’から３’の方向である。当業者が理解するように、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態、特に薬学的に許容される塩形態、例えばナトリウム塩として提供され得、及び／又は利用され得る。当業者がまた理解するように、いくつかの実施形態では、組成物内の個々のオリゴヌクレオチドは、たとえそのような組成物（例えば、液体組成物）内であっても同じ構成及び／又は構造であるとみなされてもよく、特定のそのようなオリゴヌクレオチドは、特定の瞬間に異なる塩形態である可能性がある（及び溶解されていてもよいし、オリゴヌクレオチド鎖が、例えば液体組成物中にあるときにアニオン形態として存在してもよい）。例えば、当業者は、所定のｐＨにおいて、オリゴヌクレオチド鎖に沿った個々のヌクレオチド間結合が、酸（Ｈ）形態又は複数の可能な塩形態の１つ（例えば、ナトリウム塩、又は調製物若しくは組成物中に存在し得るイオンに応じて異なるカチオンの塩）であり得ることを理解し、及びそれらの酸形態（例えば、存在する場合には全てのカチオンをH^+で置き換える）が同じ構成及び／又は構造である限り、そのような個々のオリゴヌクレオチドは、適宜同じ構成及び／又は構造であるとみなされ得ることを理解するであろう。

【００３８】

脂肪族：本明細書で使用する場合、「脂肪族」は、完全に飽和であるか又は不飽和（ただし、芳香族ではない）の１つ以上の単位を含有する直鎖状（すなわち非分岐状）又は分岐状の置換若しくは非置換炭化水素鎖、又は完全に飽和であるか又は不飽和（ただし、芳香族ではない）の１つ以上の単位を含有する置換又は非置換の単環式、二環式、若しくは多環式炭化水素環、又はこれらの組み合わせを意味する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～５０個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～２０個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～９個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～７個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含む。更なる他の実施形態では、脂肪族基は、１～５個の脂肪族炭素原子を含有し、更に他の実施形態では、脂肪族基は、１、２、３、又は４個の脂肪族炭素原子を含有する。好適な脂肪族基として、直鎖状又は分岐状の置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、及びこれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、又は（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】

アルケニル：本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、１つ以上の二重結合を有する、本明細書で定義される通りの脂肪族基を指す。

【００４０】

アルキル：本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、当技術分野におけるその通常の意味を有し、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは、１～１００個の炭素原子を有する。ある

特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格において約１～２０個の炭素原子（例えば、直鎖に関してC_1～C_{20}、分岐鎖に関してC_2～C_{20}）を有するか、或いは約１～１０個を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造において約３～１０個の炭素原子を有し、そのような環は、単環式、二環式、又は多環式であるか、或いは環構造において約５、６又は７個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は低級アルキル基であり得、ここで、低級アルキル基は１～４個の炭素原子を含む（例えば、直鎖低級アルキルについてC_1～C_4）。

【００４１】

アルキニル：本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、１つ以上の三重結合を有する、本明細書で定義される通りの脂肪族基を指す。

【００４２】

類似体：用語「類似体」は、基準となる化学的部分又は部分のクラスと構造的に異なるが、そのような基準となる化学的部分又は部分のクラスの少なくとも１つの機能を果たすことができる任意の化学的部分を含む。非限定的な例として、ヌクレオチド類似体は、ヌクレオチドと構造的に異なるが、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たし、核酸塩基類似体は、核酸塩基と構造的に異なるが、核酸塩基の少なくとも１つの機能を果たすなどがある。

【００４３】

動物：本明細書で使用する場合、用語「動物」は、動物界の任意のメンバーを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発生段階のヒトを指す。いくつかの実施形態では、「動物」は、任意の発生段階の非ヒト動物を指す。ある特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／又はブタ）である。いくつかの実施形態では、動物として、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類及び／又は寄生虫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物及び／又はクローンであってもよい。

【００４４】

アリール：単独で又は「アラルキル」、「アラルコキシ」、若しくは「アリールオキシアルキル」のより大きい部分の一部として使用される用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、合計で５～３０個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、これらの系における少なくとも１つの環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、合計で５～１４個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系であり、これらの系における少なくとも１つの環は芳香族であり、これらの系における各環は、３～７個の環員を含有する。いくつかの実施形態では、各単環式環単位は、芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基はビアリール基である。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。本開示のある特定の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシル等を含むがこれらに限定されない芳香環系を指し、１つ以上の置換基を有し得る。本明細書で使用する場合、芳香環が、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル等の１つ以上の非芳香環に融合される基も用語「アリール」の範囲内に含まれる。

【００４５】

特徴的な部分：本明細書で使用する場合、用語「特徴的な部分」は、最も広い意味において、その存在（又は欠如）が物質の特定の特徴、属性、又は活性の存在（又は欠如）と相関する物質の部分を指す。いくつかの実施形態では、物質の特徴的な部分は、物質、及び特定の特徴、属性、又は活性を共有する関連物質において見出されるが、特定の特徴、属性、又は活性を共有しないものにおいて見出されない部分である。特定の実施形態では、特徴的な部分は、インタクトな物質と少なくとも１つの機能的特徴を共有する。例えば、いくつかの実施形態では、タンパク質又はポリペプチドの「特徴的な部分」は、合わせてタンパク質又はポリペプチドの特徴である連続したアミノ酸のストレッチ、又は連続し

たアミノ酸のストレッチの集合を含有するものである。いくつかの実施形態では、そのような連続したストレッチのそれぞれは、一般に、少なくとも２、５、１０、１５、２０、５０個又はそれ以上のアミノ酸を含有する。一般に、物質の（例えば、タンパク質、抗体などの）特徴的な部分は、上で指定された配列及び／又は構造的同一性に加えて、関連するインタクトな物質と少なくとも１つの機能的特徴を共有するものである。いくつかの実施形態では、特徴的な部分は、生物学的に活性であり得る。

【００４６】

キラル制御：本明細書で使用する場合、「キラル制御」は、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合におけるキラル結合リンの立体化学的指定の制御を指す。本明細書で使用する場合、キラルヌクレオチド間結合は、結合リンがキラルであるヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチドの糖及び塩基部分に存在しないキラル元素により達成され、例えば、いくつかの実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチド調製の間の１種以上の不斉補助剤の使用により達成され、不斉補助剤は、オリゴヌクレオチド調製の間に使用されるキラルホスホラミダイトの一部である場合が多い。キラル制御とは対照的に、当業者は、不斉補助剤を使用しない従来のオリゴヌクレオチド合成が、そのような従来のオリゴヌクレオチド合成を使用してキラルヌクレオチド間結合を形成する場合、キラルヌクレオチド間結合で立体化学を制御し得ないことを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド内の各キラルヌクレオチド間結合における各キラル結合リンの立体化学的指定が制御される。

【００４７】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：用語「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」等は、本明細書で使用する場合、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含む組成物を指し、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する（キラル制御されたか又は立体的に規制されたヌクレオチド間結合、組成物中のキラル結合リンがＲｐ又はＳｐであり（「立体的に規制された」）、キラル制御されていないヌクレオチド間結合としての不規則なＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１）共通の塩基配列、２）骨格結合の共通のパターン、及び３）骨格リン修飾の共通のパターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含み、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する（キラル制御されたか又は立体的に規制されたヌクレオチド間結合、そのキラル結合リンは、組成物中でＲｐ又はＳｐであり（「立体的に規制された」）、キラル制御されていないヌクレオチド間結合としての不規則なＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物における不規則なレベルと比較して、予め規定され／制御されるか又は高められる（例えば、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を立体選択的に形成するキラル制御されたオリゴヌクレオチド調製による）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、共通の骨格結合のパターン、及び共通の骨格リン修飾パターンを共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１

００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、レベルは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの（例えば、複数のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド型の）、又は共通の塩基配列、共通の骨格結合のパターン、及び共通の骨格リン修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列、共通の塩基修飾パターン、共通の糖修飾パターン、共通のヌクレオチド間結合型パターン、及び／又は共通のヌクレオチド間結合修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、約１～５０個（例えば、約１～１０、１～２０、５～１０、５～２０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個）のキラルヌクレオチド間結合で同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％）で同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、いずれにおいても同じパターンの糖及び／又は核酸塩基修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、様々な形態の同じオリゴヌクレオチド（例えば、同じオリゴヌクレオチドの酸及び／又は様々な塩）である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ構成のものである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）と同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド（又は核酸）の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％）である。いくつかの実施形態では

、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、キラル制御ヌクレオチド間結合は、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％、典型的には少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御ヌクレオチド間結合は、少なくとも９５％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御ヌクレオチド間結合は、少なくとも９６％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御ヌクレオチド間結合は、少なくとも９７％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御ヌクレオチド間結合は、少なくとも９８％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御ヌクレオチド間結合は、少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、本開示で説明されている通りのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個以上）である。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９５％～１００％である。例えば、ＤＳが９９％であり及びｎｃが１０であるとき、パーセンテージは、９０％であるか又は少なくとも９０％である（（９９％）^{10}　０．９０＝９０％）。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御ヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の生成物として表される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）における２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、ここで、二量体は、同等の条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙの間の結合．．．ＮｘＮｙ．．．．．では、二量体はＮｘＮｙである）。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御ヌクレオチド間結合というわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、ステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物（例えば、当業者に理解される通り、従来のオリゴヌクレオチド合成、例えば、ホスホロアミダイト法からのもの）において通常観察される通り、約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％未満の又は約５０％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ型のものである。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、不規則ではないか又は制御されたレベルの個々のオリゴヌクレオチド又は核酸型を含む。例えば、いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つのみのオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２つ以上のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの組成物であり、この組成物は、そのオリゴヌクレオチド型の不規則ではないか又は制御された

レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【００４８】
同等：用語「同等」は、本明細書では、得られる結果又は観察される事象の比較を可能にするのに互いに十分に類似している条件又は状況の２つ（以上）のセットを説明するために使用される。いくつかの実施形態では、条件又は状況の比較可能なセットは、複数の実質的に同等の特徴及び１つ又は少数の変動する特徴によって特徴付けられる。当業者は、異なるセットの条件又は状況下で得られた結果又は観察された事象の相違が、変えられたそれらの特徴の変化に起因するか又はそれを意味するという合理的な結論を保証する、十分な数及び種類の実質的に同一の特徴によって特徴付けられる場合、条件のセットが互いに比較可能であると理解するであろう。
【００４９】
脂環式：用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式基」、及び「炭素環式環」は、互換的に使用され、本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、３～３０個の環員を有する、本明細書で説明されている通りの飽和又は部分不飽和であるが非芳香族の環式脂肪族単環式、二環式、又は多環式環系を指す。脂環式基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂環式基は、３～６個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、脂環式基は、飽和であり及びシクロアルキルである。用語「脂環式」は、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチル等の、１つ以上の芳香環又は非芳香環に融合された脂環式環も含み得る。いくつかの実施形態では、脂環式基は、二環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は、三環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は、多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」は、完全飽和であるか又は１つ以上の単位の不飽和を含有するが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有するC_3～C_6単環式炭化水素、若しくはC_8～C_{10}二環式若しくは多環式炭化水素、又は完全飽和であるか又は１つ以上の単位の不飽和を含有するが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有するC_9～C_{16}多環式炭化水素を指す。
【００５０】
ヘテロ脂肪族：用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書で使用する場合、当技術分野におけるその通常の意味を有し、１つ以上の炭素原子が、独立して、１つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置き換えられている、本明細書で説明されている通りの脂肪族基を指す。いくつかの実施形態では、Ｃ、ＣＨ、CH_2、及びCH_3から選択される１つ以上の単位は、独立して、１つ以上のヘテロ原子（その酸化及び／又は置換形態を含む）によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルケニルである。
【００５１】
ヘテロアルキル：用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、当技術分野におけるその通常の意味を有し、１つ以上の炭素原子が、独立して、１つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置き換えられている、本明細書で説明されている通りのアルキル基を指す。ヘテロアルキルの例として、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）－、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。
【００５２】
ヘテロアリール：単独で又より大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、本明細書で使用する場合、合計で５～３０個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、系における少なくとも１つの環は、芳香族であり、少なくとも１つの芳香環原子は、ヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、５～１０個の環原子（すなわち、単環式、二環式、又は多環式）、いくつかの実施形態では、

５、６、９、又は１０個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、各単環式環単位は、芳香族である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状の配列において共有される６、１０、又は１４個のπ電子を有しており、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基として、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ビピリジル等のヘテロビアリール基である。用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、本明細書で使用する場合、ヘテロ芳香環が１つ以上のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環に縮合され、結合の基又は点がヘテロ芳香環上にある基も含む。非限定的な例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、又は多環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」と互換的に使用され得、これらの用語のいずれも、任意選択的に置換された環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、アルキル及びヘテロアリール部分は、独立して、任意選択的に置換される。

【００５３】

ヘテロ原子：用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用する場合、炭素又は水素ではない原子を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の酸化形態；窒素（例えば、四級化形態、イミニウム基のような形態等）、リン、硫黄、酸素の荷電形態等を含む）である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ケイ素、リン、酸素、硫黄、又は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ケイ素、酸素、硫黄、又は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、又は窒素である。

【００５４】

複素環：本明細書で使用する場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式基」、及び「複素環式環」は、本明細書で使用する場合、互換的に使用され、飽和又は部分不飽和であり、１つ以上のヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式、又は多環式環部分（例えば、３～３０員）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、飽和又は部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、１つ又は複数の、好ましくは１～４個の上で定義される通りのヘテロ原子を有する安定な５～７員単環式又は７～１０員二環式複素環式部分である。ヘテロ環の環原子に関連して使用されるとき、用語「窒素」には、置換窒素が含まれる。一例として、飽和、又は酸素、硫黄、及び窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する部分不飽和環において、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルの場合のように）、ＮＨ（ピロリジニルの場合のように）、又は$^{+}$ＮＲ（Ｎ置換ピロリジニルの場合のように）であり得る。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合し得、環原子のいずれかは任意選択的に置換され得る。そのような飽和又は部分不飽和複素環式基の例として、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式基」は、本明細書では互換的に使用され、ヘテロシク

リル環が１つ以上のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環、例えば、インドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルに融合される基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、又は多環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、アルキル及びヘテロシクリル部分は、独立して、任意選択的に置換される。

【００５５】

同一性：本明細書で使用する場合、用語「同一性」は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ等）間及び／又はポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％同一である場合、互いに「実質的に同一」であるとみなされる。２つの核酸又はポリペプチド配列の同一性パーセントの計算は、例えば、最適な比較目的のために２つの配列をアラインさせることによって実施し得る（例えば、最適なアラインメントのために第１及び第２の配列の一方又は両方にギャップを導入し得、同一ではない配列を、比較目的のために無視し得る）。ある特定の実施形態では、比較のためにアラインメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は実質的に１００％である。次に、対応する位置のヌクレオチドが比較される。第１の配列における位置が、第２の配列における対応する位置と同じ残基（例えば、ヌクレオチド又はアミノ酸）により占有される場合、その分子は、その位置で同一である。２つの配列間の同一性パーセントは、この２つの配列の最適アラインメントのために導入する必要があるギャップ数及び各ギャップの長さを考慮した、これらの配列により共有される同一である位置の数の関数である。２つの配列間での配列比較及び同一性パーセントの決定は、数理的アルゴリズムを使用して達成され得る。例えば、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントを、ALIGNプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているMeyers and Miller（CABIOS,1989,4:11-17）のアルゴリズムを使用して求め得る。いくつかの例示的な実施形態では、ALIGNプログラムでなされる核酸配列比較は、ＰＡＭ１２０重量残基表、１２のギャップ長ペナルティー、及び４のギャップペナルティーを使用する。或いは、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、NWSgapdna.CMPマトリックスを使用するＧＣＧソフトフェアパッケージにおけるＧＡＰプログラムを使用して決定され得る。

【００５６】

ヌクレオチド間結合：本明細書で使用する場合、語句「ヌクレオチド間結合」は一般に、オリゴヌクレオチド又は核酸のヌクレオシド単位を連結する結合を指す。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡ分子に広範囲に見出されるホスホジエステル結合（天然のホスフェート結合（－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－）、当業者によって理解される通り、塩形態として存在し得る）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合（天然のホスフェート結合ではない）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、「修飾されたヌクレオチド間結合」であり、ホスホジエステル結合の少なくとも１つの酸素原子又は－ＯＨが、異なる有機又は無機部分に置き換えられている。いくつかの実施形態では、そのような有機又は無機部分は、＝Ｓ、＝Ｓｅ、＝ＮＲ’、－ＳＲ’、－ＳｅＲ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｂ（Ｒ’）$_3$、－Ｓ－、－Ｓｅ－、及び－Ｎ（Ｒ’）－から選択され、各Ｒ’は、独立して、本開示で定義され及び説明されている通りである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホトリエステル結合、ホスホロチオエート結合（又はホスホロチオエートジエステル結合、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－、当業者によって理解される通り、塩形態として存在し得る）又はホスホロチオエートトリエステル結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、例えば、ＰＮＡ（ペプチド核酸）又はＰＭ

Ｏ（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）結合のうちの１つである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ある特定の提供されるオリゴヌクレオチドにおけるｎ００１）である。ヌクレオチド間結合が、この結合中の酸又は塩基部分の存在により所与のｐＨでアニオン又はカチオンとして存在し得ることは、当業者には理解される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されている通り、ｓ、ｓ１、ｓ２、ｓ３、ｓ４、ｓ５、ｓ６、ｓ７、ｓ８、ｓ９、ｓ１０、ｓ１１、ｓ１２、ｓ１３、ｓ１４、ｓ１５、ｓ１６、ｓ１７、及びｓ１８と命名される修飾されたヌクレオチド間結合である。

【００５７】

インビトロ：本明細書で使用する場合、用語「インビトロ」は、生物（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内ではなく、人工環境において、例えば試験管又は反応容器、細胞培養物などにおいて起こる事象を指す。

【００５８】

インビボ：本明細書で使用する場合、用語「インビボ」は、生物（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内で起こる事象を指す。

【００５９】

結合リン：本明細書で定義される通り、語句「結合リン」は、参照される特定のリン原子がヌクレオチド間結合中に存在するリン原子であることを示すために使用され、このリン原子は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡに存在するホスホジエステルヌクレオチド間結合のリン原子に対応する。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、修飾ヌクレオチド間結合中に存在しており、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子は、任意選択的に及び独立して、有機又は無機部分によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、キラル（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の場合）である。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、（例えば、天然のホスフェート結合のように）アキラルである。

【００６０】

修飾核酸塩基：「修飾核酸塩基」、「修飾塩基」などの用語は、核酸塩基と化学的に異なるが核酸塩基の少なくとも１つの機能を果たし得る化学的部分を指す。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、修飾を含む核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、核酸塩基の少なくとも１つの機能、例えば、少なくとも塩基の相補配列を含む核酸と塩基対合可能なポリマー中の部分を形成する機能を果たすことができる。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの文脈における修飾核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵではない核酸塩基を指す。

【００６１】

修飾ヌクレオシド：用語「修飾ヌクレオシド」は、天然のヌクレオシドから誘導されるか又はそれと化学的に類似するが、天然のヌクレオシドからそれを区別する化学修飾を含む部分を指す。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、塩基及び／又は糖で修飾を含むものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、糖で２’修飾を有するものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としてはまた、脱塩基ヌクレオシド（核酸塩基を欠く）が挙げられる。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも１つの機能、例えば、少なくとも塩基の相補配列を含む核酸と塩基対合可能なポリマー中の部分を形成する機能を果たすことができる。

【００６２】

修飾ヌクレオチド：用語「修飾ヌクレオチド」は、天然のヌクレオチドと構造的に異なるが、天然のヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たし得る任意の化学的部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、糖、塩基、及び／又はヌクレオチド間

結合で修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、修飾された糖、修飾核酸塩基、及び／又は修飾ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチドは、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能、例えば、少なくとも塩基の相補配列を含む核酸と塩基対合可能なポリマー中のサブユニットを形成する機能を果たすことができる。

【００６３】

修飾糖：用語「修飾糖」は、糖を置き換え得る部分を指す。修飾糖は、糖の空間配置、電気的特性又はいくつかの他の物理化学的特性を模倣する。いくつかの実施形態では、本開示で説明されている通り、修飾糖は、置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。有用な２’－修飾の例は、当技術分野で広く利用されており、本明細書で説明されている。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～１０脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、修飾糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ、ＢＮＡなどで使用される糖）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの文脈において、修飾糖は、典型的には天然のＲＮＡ又はＤＮＡにおいて見出されるリボース又はデオキシリボースではない糖である。

【００６４】

核酸：用語「核酸」は、本明細書で使用する場合、任意のヌクレオチド及びそのポリマーを含む。用語「ポリヌクレオチド」は、本明細書で使用する場合、リボヌクレオチド（ＲＮＡ）若しくはデオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）又はこれらの組み合わせの任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。これらの用語は、分子の一次構造を指し、したがって二本鎖及び一本鎖ＤＮＡ並びに二本鎖及び一本鎖ＲＮＡを含む。これらの用語は、等価物として、以下に限定はされないが、メチル化、保護された、及び／又はキャップされたヌクレオチド又はポリヌクレオチドを介するなどの修飾ヌクレオチド及び／又は修飾ポリヌクレオチドを含むＲＮＡ又はＤＮＡの類似体を含む。これらの用語は、ポリ－又はオリゴ－リボヌクレオチド（ＲＮＡ）、及びポリ－又はオリゴ－デオキシリボヌクレオチド（ＤＮＡ）；核酸塩基及び／又は修飾核酸塩基のＮ－グリコシド又はＣ－グリコシドから誘導されるＲＮＡ又はＤＮＡ；糖及び／又は修飾糖から誘導される核酸；並びにホスフェート架橋及び／又は修飾ヌクレオチド間結合から誘導される核酸を包含する。この用語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖、修飾糖、ホスフェート架橋又は修飾ヌクレオチド間結合の任意の組み合わせを含有する核酸を包含する。例として、リボース部分を含有する核酸、デオキシ－リボースを含有する核酸、リボース部分及びデオキシリボース部分の両方を含有する核酸、リボース部分及び修飾リボース部分を含有する核酸が挙げられるが、これらに限定されない。別段の指定がない限り、接頭辞のポリ－は、２～約１０，０００個のヌクレオチド単量体単位を含有する核酸を指し、接頭辞のオリゴ－は、２～約２００個のヌクレオチド単量体単位を含有する核酸を指す。

【００６５】

核酸塩基：用語「核酸塩基」は、配列特異的な様式で一方の核酸鎖をもう一方の相補鎖に結合する水素結合に関与する核酸の部分を指す。最も一般的な天然に存在する核酸塩基は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（Ｔ）である。いくつかの実施形態では、天然に存在する核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン又はチミンである。いくつかの実施形態では、天然に存在する核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン又はチミンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロアリール環（ここで、環原子は窒素である）を含み、ヌクレオシドでは、窒素が糖部分に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、複素環（ここで、環原子は窒素である）を含み、ヌクレオシドでは、窒素が糖部分に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、「修飾核酸塩基」、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）、及びチミン（

Ｔ）以外の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン又はチミンである。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、核酸塩基の空間配置、電子的特性又はいくつかの他の物理化学的特性を模倣し、配列特異的な様式で一方の核酸鎖をもう一方のものに結合する水素結合の特性を保持する。いくつかの実施形態では、修飾核酸塩基は、オリゴヌクレオチド二重鎖の細胞内酵素又は活性による融解挙動、認識に実質的に影響を及ぼすことなく５種の天然に存在する塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン又はグアニン）の全てと対合し得る。本明細書で使用する場合、用語「核酸塩基」はまた、修飾核酸塩基及び核酸塩基類似体などの天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの任意選択的に置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、「核酸塩基」は、オリゴヌクレオチド又は核酸における核酸塩基単位（例えば、オリゴヌクレオチド又は核酸の場合のようなＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ）を指す。

【００６６】

ヌクレオシド：用語「ヌクレオシド」は、核酸塩基又は修飾核酸塩基が糖又は修飾糖に共有結合している部分を指す。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、天然のヌクレオシド、例えばアデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン又はデオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド、例えばアデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン及びデオキシシチジンから選択される置換された天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド、例えばアデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン及びデオキシシチジンから選択される天然のヌクレオシドの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、「ヌクレオシド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸におけるヌクレオシド単位を指す。

【００６７】

ヌクレオチド：用語「ヌクレオチド」は、本明細書で使用する場合、核酸塩基、糖、及び１つ以上のヌクレオチド間結合（例えば、天然のＤＮＡ及びＲＮＡにおけるリン酸結合）からなるポリヌクレオチドの単量体単位を指す。天然に存在する塩基［グアニン、（Ｇ）、アデニン、（Ａ）、シトシン、（Ｃ）、チミン、（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）］は、プリン又はピリミジンの誘導体であるが、天然に存在する塩基類似体も天然に存在しない塩基類似体も含まれると理解されるべきである。天然に存在する糖は、ペントース（五炭糖）デオキシリボース（ＤＮＡを形成する）又はリボース（ＲＮＡを形成する）であるが、天然に存在する糖類似体も天然に存在しない糖類似体も含まれると理解されるべきである。ヌクレオチドは、ヌクレオチド間結合を介して連結されて、核酸又はポリヌクレオチドを形成する。多くのヌクレオチド間結合が当技術分野で知られている（例えば、限定はされないが、ホスフェート、ホスホロチオエート、ボラノホスフェートなど）。人工核酸として、ＰＮＡ（ペプチド核酸）、ホスホトリエステル、ホスホロチオエート、Ｈ－ホスホネート、ホスホロアミダート、ボラノホスフェート、メチルホスホネート、ホスホノアセテート、チオホスホノアセテート、及び本明細書で説明されているものなどの天然の核酸のホスフェート骨格の他のバリアントが挙げられる。いくつかの実施形態では、天然のヌクレオチドは、天然に存在する塩基、糖、及びヌクレオチド間結合を含む。本明細書で使用する場合、用語「ヌクレオチド」はまた、修飾ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体などの天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、「ヌクレオチド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸におけるヌクレオチド単位を指す。

【００６８】

オリゴヌクレオチド：用語「オリゴヌクレオチド」は、ヌクレオチドのポリマー又はオリゴマーを指し、天然の及び非天然の核酸塩基、糖、及びヌクレオチド間結合の任意の組み合わせを含有し得る。

【００６９】

オリゴヌクレオチドは、一本鎖又は二本鎖であり得る。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域（一本鎖オリゴヌクレオチドの２つの部分によって形成される）を有し得、２本のオリゴヌクレオチド鎖を含む二本鎖オリゴヌクレオチドは、例えば、２本のオリゴヌクレオチド鎖が互いに相補的ではない領域で一本鎖領域を有し得る。オリゴヌクレオチドの例としては、構造遺伝子、制御及び終結領域を含む遺伝子、ウイルス又はプラスミドＤＮＡなどの自己複製系、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡｉ剤並びに他のＲＮＡ干渉試薬（ＲＮＡｉ剤又はｉＲＮＡ剤）、ｓｈＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、マイクロＲＮＡ、マイクロＲＮＡ模倣体、スーパーｍｉｒ、アプタマー、アンチｍｉｒ、アンタゴｍｉｒ、Ｕｌアダプター、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、Ｇ－四重鎖オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ活性化因子、免疫刺激性オリゴヌクレオチド、及びデコイオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７０】

本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであり得る。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオシド長の範囲であり得る。様々な関連する実施形態では、オリゴヌクレオチドの一本鎖、二本鎖又は三本鎖は、約４～約１０ヌクレオシド、約１０～約５０ヌクレオシド、約２０～約５０ヌクレオシド、約１５～約３０ヌクレオシド、約２０～約３０ヌクレオシド長の長さの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約９～約３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２６～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２７～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２８～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２９～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３０～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３１～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３２～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約６０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約５０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３０～約４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、

オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド長において計数される各ヌクレオシドは、独立して、少なくとも１つの窒素環原子を有する環を含む核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド長において計数される各ヌクレオシドは、独立して、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択的に置換された互変異性体を含む。

【００７１】

オリゴヌクレオチド型：本明細書で使用する場合、語句「オリゴヌクレオチド型」は、特定の塩基配列、骨格結合のパターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、ホスフェート、ホスホロチオエート、ホスホロチオエートトリエステル等）、骨格のキラル中心のパターン［すなわち、結合リンの立体化学（Ｒｐ／Ｓｐ）のパターン］、及び骨格リンの修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドを定義するために使用される。いくつかの実施形態では、一般的に命名される「型」のオリゴヌクレオチドは、互いに構造的に同一である。

【００７２】

当業者は、本開示の合成方法が、オリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が、結合リンでの特定の立体化学及び／又は結合リンでの特定の修飾、及び／又は特定の塩基、及

び／又は特定の糖を有するように先行して設計及び／又は選択され得るように、オリゴヌクレオチド鎖の合成中にある程度の制御をもたらすことを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの立体中心を有するように先行して設計及び／又は選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンで特定の組み合わせの修飾を有するように設計及び／又は決定される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの塩基を有するように設計及び／又は選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、上記の構造的特徴の１つ以上の特定の組み合わせを有するように設計さ及び／又は選択される。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含むか又はそれらからなる組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を提供する。いくつかの実施形態では、全てのそのような分子は、同じ型である（すなわち、互いに構造的に同一である）。しかしながら、いくつかの実施形態では、提供される組成物は、典型的には既定の相対量で異なる型の複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【００７３】

任意選択的に置換された：本明細書で説明されている通り、本開示の化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、任意選択的に置換された部分及び／又は置換された部分を含有し得る。一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択的に」が先行するかどうかに関わらず、指定された部分の１つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、この基の各々の置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における複数２つ以上の位置が、指定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるか又は異なり得る。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換された基は、置換されていない。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用する場合、用語「安定な」は、それらの生成、検出、並びにある特定の実施形態ではそれらの採取、精製、及び本明細書で開示されている目的の１つ又は複数のための使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変化しない化合物を指す。特定の置換基を、下記で説明する。

【００７４】

置換可能な原子、例えば、適切な炭素原子上の、適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0～4}$R°；－（CH_2）$_{0～4}$OR°；－O（CH_2）$_{0～4}$R°、－O－（CH_2）$_{0～4}$C（O）OR°；－（CH_2）$_{0～4}$CH（OR°）$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$Ph（R°で置換されていてもよい）；－（CH_2）$_{0～4}$O（CH_2）$_{0～1}$Ph（R°で置換されていてもよい）；－CH＝CHPh（R°で置換されていてもよい）；－（CH_2）$_{0～4}$O（CH_2）$_{0～1}$－ピリジル（R°で置換されていてもよい）；－NO_2；－CN；－N_3；－（CH_2）$_{0～4}$N（R°）$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$N（R°）C（O）R°；－N（R°）C（S）R°；－（CH_2）$_{0～4}$N（R°）C（O）NR°$_2$；－N（R°）C（S）NR°$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$N（R°）C（O）OR°；－N（R°）N（R°）C（O）R°；－N（R°）N（R°）C（O）NR°$_2$；－N（R°）N（R°）C（O）OR°；－（CH_2）$_{0～4}$C（O）R°；－C（S）R°；－（CH_2）$_{0～4}$C（O）OR°；－（CH_2）$_{0～4}$C（O）SR°；－（CH_2）$_{0～4}$C（O）OSiR°$_3$；－（CH_2）$_{0～4}$OC（O）R°；－OC（O）（CH_2）$_{0～4}$SR°，－SC（S）SR°；－（CH_2）$_{0～4}$SC（O）R°；－（CH_2）$_{0～4}$C（O）NR°$_2$；－C（S）NR°$_2$；－C（S）SR°；－（CH_2）$_{0～4}$OC（O）NR°$_2$；－C（O）N（OR°）R°；－C（O）C（O）R°；－C（O）CH_2C（O）R°；－C（NOR°）R°；－（CH_2）$_{0－4}$SSR°；－（CH_2）$_{0～4}$S（O）$_2$R°；－（CH_2）$_{0～4}$S（O）$_2$OR°；－（CH_2）$_{0～4}$OS（O）$_2$R°；－S（O）$_2$NR°$_2$；－（CH_2）$_{0－4}$S（O）R°；－N（R°）S（O）$_2$NR°$_2$；－N（R°）S（O）$_2$R°；－N（OR°）R°；－C（NH）NR°$_2$；－Si（R°）$_3$；－OSi（R°）$_3$；－B（R°）$_2$；－OB（R°）$_2$；－OB（OR°）$_2$；－P（R°）$_2$；－P（OR°）$_2$；－P（R°）（OR°

）；－ＯＰ（Ｒ°）$_2$；－ＯＰ（ＯＲ°）$_2$；－ＯＰ（Ｒ°）（ＯＲ°）；－Ｐ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）（ＳＲ°）；－ＳＰ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｐ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｐ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－Ｐ（Ｒ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－Ｐ（ＯＲ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－ＯＰ（Ｒ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－ＯＰ（ＯＲ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分岐アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$；又は－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分岐アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$であり、ここで、各Ｒ°は、本明細書で定義されるように置換されていてもよく、独立して水素、Ｃ$_{1～20}$脂肪族、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、－ＣＨ$_2$－（Ｃ$_{6～14}$アリール）、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$（Ｃ$_{6～14}$アリール）、－ＣＨ$_2$－（５～１４員ヘテロアリール環）、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５～２０員環の単環式、二環式又は多環式の飽和、部分不飽和又はアリール環であるか、又は、上記の定義にかかわらず、Ｒ°の２つの独立した出現が、それらの介在原子と一緒になって、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員の単環式、二環式又は多環式の飽和、部分不飽和又はアリール環（以下に定義されるように置換されていてもよい）を形成する。

【００７５】

Ｒ°（又はＲ°の２つの独立した出現とそれらの介在原子が一緒なって形成する環）上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$；－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＳＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＮＨＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0～2}$ＮＲ●$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分岐アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、又は－ＳＳＲ●であり、ここで、各Ｒ●は、置換されていないか、又は「ハロ」が先行する場合は１つ以上のハロゲンでのみ置換されており、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、又はアリール環から独立して選択される。Ｒの飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、＝Ｏ及び＝Ｓを含む。

【００７６】

例えば、好適な炭素原子上の好適な二価置換基は、独立して、下記：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2～3}$Ｏ－又は－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2～3}$Ｓ－であり、ここで、Ｒ＊のそれぞれの独立した存在は、水素、下記で定義する通りに置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和環、部分不飽和環又はアリール環から選択される。「任意選択的に置換された」基の近接する置換可能な炭素に結合する好適な二価置換基としては、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2～3}$Ｏ－が挙げられ、ここで、Ｒ＊のそれぞれの独立した存在は、水素、下記で定義する通りに置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和環、部分不飽和環、並びにアリール環から選択される。

【００７７】

Ｒ＊の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$又は－ＮＯ$_2$であり、ここで、各Ｒ●は、非置換であるか又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和若しくはア

リール環である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、置換可能な窒素上の好適な置換基は、独立して、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$又は－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†であり、ここで、各Ｒ†は、独立して、水素、下記で定義する通りに置換され得るＣ$_{1～6}$脂肪族、非置換－ＯＰｈ、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員の飽和環、部分不飽和環若しくはアリール環であるか、或いは上記の定義にもかかわらず、Ｒ†の２つの独立した存在が、それらの介在原子と合わせて、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～１２員の飽和、部分不飽和又はアリールの単環式環又は二環式環を形成する。

【００７９】

Ｒ†の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$又は－ＮＯ$_2$であり、ここで、各Ｒ●は、非置換であるか又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和若しくはアリール環である。

【００８０】

Ｐ－修飾：本明細書で使用する場合、用語「Ｐ－修飾」は、立体化学修飾以外の結合リンでの任意の修飾を指す。いくつかの実施形態では、Ｐ－修飾は、結合リンに共有結合したペンダント部分の付加、置換、又は除去を含む。

【００８１】

部分不飽和：本明細書で使用する場合、用語「部分不飽和」は、少なくとも１つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。用語「部分不飽和」は、複数の部位の不飽和を有する環を包含することが意図されるが、本明細書で定義される通りのアリール又はヘテロアリール部分を含むことは意図されない。

【００８２】

医薬組成物：本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、１つ以上の薬学的に許容される担体とともに製剤化された活性薬剤を指す。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、適切な集団に投与されたときに所定の治療効果を達成する統計的に有意な可能性を示す治療レジメンにおける投与に適した単位用量で存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、下記に適合するものを含む、固体又は液体の形態で投与するために特別に製剤化することができる：経口投与、例えば、水薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば頬側、舌下及び全身性吸収を標的にするもの、ボーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤；例えば、無菌溶液若しくは懸濁液又は徐放製剤として、例えば皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与；例えば、皮膚、肺又は口腔に適用されるクリーム剤、軟膏剤又は制御放出パッチ若しくは噴霧剤としての局所適用；例えば、腟坐薬、クリーム剤又はフォーム剤として腟内又は直腸内；舌下；眼球；経皮；或いは経鼻、肺及び他の粘膜表面への適用。

【００８３】

薬学的に許容される：本明細書で使用する場合、語句「薬学的に許容される」は、適切な医学的判断の範囲内において、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を起こさず、合理的なベネフィット／リスク比に対応した化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【００８４】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、ある器官又は身体の部分から別の器官又は身体の部分に対象化合物を運ぶか又は輸送

することに関与する液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤又は材料を被包する溶媒などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相溶性があり及び患者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖；コーンスターチ及びジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬ワックス等の賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油等の油；プロピレングリコール等のグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ無水物；並びに医薬製剤に利用される他の無毒性で適合性のある物質が挙げられる。

【００８５】

薬学的に許容される塩：用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用する場合、医薬の文脈における使用に適切なそのような化合物の塩、すなわち、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応などを起こさず、合理的なベネフィット／リスク比に対応した、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適した塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、S.M.Bergeらは、薬学的に許容される塩について、J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)で詳細に説明している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸により形成されるか、或いはイオン交換などの当技術分野において使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である無毒性の酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、１つ以上の酸性基を含み（例えばオリゴヌクレオチド）、薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩（例えば、Ｎ（Ｒ）$_3$のアンモニウム塩、ここで、各Ｒは、独立して定義され、本開示で説明されている）である。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カルシウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩等の、対イオンを使用して形成される無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、２つ以上の酸基

を含み、例えば、オリゴヌクレオチドは、２つ以上の酸性基（例えば、天然のホスフェート結合、及び／又は修飾ヌクレオチド間結合において）を含み得る。いくつかの実施形態では、そのような化合物の薬学的に許容される塩又は一般に塩は、同じであるか又は異なり得る２つ以上のカチオンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩（又は一般に塩）において、酸性基中の全てのイオン化可能な水素（例えば、約１１、１０、９、８、７、６、５、４、３又は２以下、いくつかの実施形態では、約７以下；いくつかの実施形態では、約６以下；いくつかの実施形態では、約５以下；いくつかの実施形態では、約４以下；いくつかの実施形態では、約３以下のｐＫａを有する水溶液中）は、カチオンに置き換えられている。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエート及びリン酸基は、独立して、その塩形態（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）で存在する。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエート及びホスフェートヌクレオチド間結合は、独立して、その塩形態（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）で存在する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、各酸性リン酸基及び修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート、ホスフェートなど）は、もし存在すれば、塩形態として存在する（全てがナトリウム塩）。

【００８６】

既定：既定（predetermined）（又は既定（pre-determined））は、例えば、不規則に起こるか、不規則であるか、又は制御を伴わずに達成されたものとは対照的に、計画的に選択されたか又は非ランダムか又は制御されていることを意味する。本明細書を読む当業者は、本開示が、オリゴヌクレオチド組成物に組み込まれることになる特定の化学及び／又は立体化学の特徴の選択を可能にし、さらにそのような化学及び／又は立体化学の特徴を有するオリゴヌクレオチド組成物の制御された調製を可能にする技術を提供することを理解するであろう。そのように提供される組成物は、本明細書で説明されている通り「既定の」ものである。特定の化学及び／又は立体化学の特徴を意図的に生成するように制御されていないプロセスを通じて偶然生成されたため、ある特定のオリゴヌクレオチドを含有する可能性がある組成物は、「既定の」組成物ではない。いくつかの実施形態では、既定の組成物は、意図的に再現され得るものである（例えば、制御されたプロセスの反復による）。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの既定のレベルは、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの絶対量、及び／又は相対量（比、パーセンテージ等）が制御されることを意味する。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの既定のレベルは、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの調製により達成される。

【００８７】

保護基：用語「保護基」は、本明細書で使用する場合、当技術分野でよく知られており、全体が参照により本明細書に組み込まれるOrganic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley & Sons,1999のProtecting Groupsで詳細に説明されているものを含む。チャプター２の全体が参照により本明細書に組み込まれるSerge L.Beaucageらによって編集されたCurrent Protocols in Nucleic Acid Chemistry 06/2012に記載されるヌクレオシド及びヌクレオチド化学に特別に適合されたそれらの保護基も含まれる。好適なアミノ－保護基として、カルバミン酸メチル、カルバミン酸（carbamante）エチル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸９－（２－スルホ）フルオレニルメチル、カルバミン酸９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチル、カルバミン酸２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチル（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、カルバミン酸４－メトキシフェナシル（Ｐｈｅｎｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸２－フェニルエチル（ｈＺ）、カルバミン酸１－（１－ア

ダマンチル）－１－メチルエチル（Ａｄｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－ハロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチル（Ｂｐｏｃ）、カルバミン酸１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチル（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、カルバミン酸２－（２’－及び４’－ピリジル）エチル（Ｐｙｏｃ）、カルバミン酸２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、カルバミン酸ｔ－ブチル（ＢＯＣ）、カルバミン酸１－アダマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、カルバミン酸１－イソプロピルアリル（Ｉｐａｏｃ）、カルバミン酸シンナミル（Ｃｏｃ）、カルバミン酸４－ニトロシンナミル（Ｎｏｃ）、カルバミン酸８－キノリル、カルバミン酸Ｎ－ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、カルバミン酸ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｚ）、カルバミン酸ｐ－ニトベンジル（nitobenzyl）、カルバミン酸ｐ－ブロモベンジル、カルバミン酸ｐ－クロロベンジル、カルバミン酸２，４－ジクロロベンジル、カルバミン酸４－メチルスルフィニルベンジル（Ｍｓｚ）、カルバミン酸９－アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸２－メチルチオエチル、カルバミン酸２－メチルスルホニルエチル、カルバミン酸２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、カルバミン酸［２－（１，３－ジチアニル）］メチル（Ｄｍｏｃ）、カルバミン酸４－メチルチオフェニル（Ｍｔｐｃ）、カルバミン酸２，４－ジメチルチオフェニル（Ｂｍｐｃ）、カルバミン酸２－ホスホニオエチル（Ｐｅｏｃ）、カルバミン酸２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（Ｐｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－シアノエチル、カルバミン酸ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジル、カルバミン酸ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジル、カルバミン酸５－ベンゾイソオキサゾリルメチル、カルバミン酸２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチル（Ｔｃｒｏｃ）、カルバミン酸ｍ－ニトロフェニル、カルバミン酸３，５－ジメトキシベンジル、カルバミン酸ｏ－ニトロベンジル、カルバミン酸３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、カルバミン酸ｔ－アミル、チオカルバミン酸Ｓ－ベンジル、カルバミン酸ｐ－シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸ｐ－デシルオキシベンジル、カルバミン酸２，２－ジメトキシカルボニルビニル、カルバミン酸ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、カルバミン酸１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピル、カルバミン酸１，１－ジメチルプロピニル、カルバミン酸ジ（２－ピリジル）メチル、カルバミン酸２－フラニルメチル、カルバミン酸２－ヨードエチル、カルバミン酸イソボルニル（isobornyl）、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸１－メチルシクロブチル、カルバミン酸１－メチルシクロヘキシル、カルバミン酸１－メチル－１－シクロプロピルメチル、カルバミン酸１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－フェニルエチル、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、カルバミン酸４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリメチルベンジル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド，（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェ

ニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンアミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロオリン（ｐｙｒｏｏｌｉｎ）－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリシリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリシリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロム－又はタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート化合物、Ｎ－亜鉛キレート化合物、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミド酸、ホスホロアミド酸ジベンジル、ホスホロアミド酸ジフェニル、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【００８８】

好適に保護されたカルボン酸として、シリル－、アルキル－、アルケニル－、アリール－、及びアリールアルキル保護されたカルボン酸がさらに挙げられるが、これらに限定されない。好適なシリル基の例として、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。好適なアルキル基の例として、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジ

メトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルが挙げられる。好適なアルケニル基の例として、アリルが挙げられる。好適なアリール基の例として、任意選択的に置換されたフェニル、ビフェニル、又はナフチルが挙げられる。好適なアリールアルキル基の例として、任意選択的に置換されたベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）、並びに２－及び４－ピコリルが挙げられる。

【００８９】

好適なヒドロキシル保護基として、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル，（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ギ酸塩、ベンゾイルギ酸塩、酢酸塩、クロロ酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、フェノキシ酢酸塩、ｐ－クロロフェノキシ酢酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、４－オキソペンタン酸塩（レブリナート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタン酸塩（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロアート、アダマノアート、クロトナート、４－メトキシクロトナート、安息香酸塩、ｐ－フ

ェニル安息香酸塩、２，４，６－トリメチル安息香酸塩（メシトアート）、炭酸アルキルメチル、炭酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、炭酸アルキルエチル、炭酸アルキル２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、炭酸２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＭＳＥＣ）、炭酸２－（フェニルスルホニル）エチル（Ｐｓｅｃ）、炭酸２－（トリフェニルホスホニオ）エチル（Ｐｅｏｃ）、炭酸アルキルイソブチル、炭酸アルキルビニル、炭酸アルキルアリル、炭酸アルキルｐ－ニトロフェニル、炭酸アルキルベンジル、炭酸アルキルｐ－メトキシベンジル、炭酸アルキル３，４－ジメトキシベンジル、炭酸アルキルｏ－ニトロベンジル、炭酸アルキルｐ－ニトロベンジル、チオ炭酸アルキルＳ－ベンジル、炭酸４－エトキシ－１－ナフトチル、ジチオ炭酸メチル、２－ヨードベンゾアート、４－アジドブチラート、４－ニトロ－４－メチルペンタノアート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾアート、２－ホルミルベンゼンスルホナート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチラート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾアート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセタート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセタート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシナート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノアート、ｏ－（メトキシカルボニル）ベンゾアート、α－ナフトアート、ニトラート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミダート、Ｎ－フェニルカルバミン酸アルキル、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、２，４－ジニトロフェニルスルフェン酸アルキル、スルファート、メタンスルホン酸塩（メシラート）、ベンジルスルホナート、トシラート（Ｔｓ）が挙げられる。１，２－又は１，３－ジオールを保護するために、保護基として、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリデンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキシジシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環式カルボナート、環式ボロナート、ボロン酸エチル、及びボロン酸フェニルが挙げられる。

【００９０】

いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、ｔ－ブチル、ｔブトキシメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、２－トリメチルシリルエチル、ｐ－クロロフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ベンゾイル、ｐ－フェニルベンゾイル、２，６－ジクロロベンジル、ジフェニルメチル、ｐ－ニトロベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、４，４’－ジメトキシトリチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ベンゾイルギ酸、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフィウオロアセチル（trifiuoroacetyl）、ピバロイル、炭酸９－フルオレニルメチル、メシラート、トシラート、トリフラート、トリチル、モノメトキシトリチル（ＭＭＴｒ）、４，４’－ジメトキシトリチル、（ＤＭＴｒ）及び４，４’，４’’－トリメトキシトリチル（ＴＭＴｒ）、２－シアノエチル（ＣＥ又はＣｎｅ）、２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＳＥ）、２－（２－ニトロフェニル）エチル、２－（４－シアノフェニル）エチル２－（４－ニトロフェ

ニル）エチル（ＮＰＥ）、２－（４－ニトロフェニルスルホニル）エチル、３，５－ジクロロフェニル、２，４－ジメチルフェニル、２－ニトロフェニル、４－ニトロフェニル、２，４，６－トリメチルフェニル、２－（２－ニトロフェニル）エチル、ブチルチオカルボニル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシ）トリチル、ジフェニルカルバモイル、レブリニル、２－（ジブロモメチル）ベンゾイル（Ｄｂｍｂ）、２－（イソプロピルチオメトキシメチル）ベンゾイル（Ｐｔｍｔ）、９－フェニルキサンテン－９－イル（ピクシル）、又は９－（ｐ－メトキシフェニル）キサンチン－９－イル（ＭＯＸ）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基の各々は、独立して、アセチル、ベンジル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、及び４，４’－ジメトキシトリチルから選択される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基は、トリチル、モノメトキシトリチル、及び４，４’－ジメトキシトリチル基からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リン結合保護基は、オリゴヌクレオチド合成全体にわたってリン結合（例えば、ヌクレオチド間結合）に結合する基である。いくつかの実施形態では、保護基は、ホスホロチオエート基の硫黄原子に結合する。いくつかの実施形態では、保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート結合の酸素原子に結合する。いくつかの実施形態では、保護基は、ヌクレオチド間リン酸結合の酸素原子に結合する。いくつかの実施形態では、保護基は、２－シアノエチル（ＣＥ若しくはＣｎｅ）、２－トリメチルシリルエチル、２－ニトロエチル、２－スルホニルエチル、メチル、ベンジル、ｏ－ニトロベンジル、２－（ｐ－ニトロフェニル）エチル（ＮＰＥ若しくはＮｐｅ）、２－フェニルエチル、３－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボキサミド）－１－プロピル、４－オキソペンチル、４－メチルチオ－ｌ－ブチル、２－シアノ－１，１－ジメチルエチル、４－Ｎ－メチルアミノブチル、３－（２－ピリジル）－１－プロピル、２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）］アミノエチル、２－（Ｎ－ホルミル，Ｎ－メチル）アミノエチル、又は４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ブチルである。

【００９１】

対象：本明細書で使用する場合、用語「対象」又は「試験対象」は、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）又は組成物が、本開示に従って、例えば、実験、診断、予防、及び／又は治療のために投与される任意の生物体を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類及びヒトなどの哺乳動物；昆虫；寄生虫など）、及び植物が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害及び／又は病態に罹患している及び／又はなりやすい可能性がある。

【００９２】

実質的に：本明細書で使用する場合、用語「実質的に」は、目的の特性又は特徴の全体的な又はほぼ全体的な範囲又は程度を示す定性的条件を指す。第２の配列と実質的に同一であるか又は相補的な塩基配列は、第２の配列と完全に同一ではないか又は相補的ではないが、第２の配列と大部分又はほぼ同一であるか又は相補的である。いくつかの実施形態では、別のオリゴヌクレオチド又は核酸と実質的に相補的な配列を有するオリゴヌクレオチドは、完全に相補的な配列を有するオリゴヌクレオチドと同様の様式でオリゴヌクレオチド又は核酸と二重鎖を形成する。加えて、生物学及び／又は化学分野の当業者は、生物学的及び化学的現象が完了に到り及び／又は完全になるまで進行するか又は絶対的な結果を達成若しくは回避することが、たとえあったとしても稀であることを理解するであろう。したがって、本明細書で使用される用語「実質的に」は、多くの生物学的及び／又は化学的現象に固有の完全性の潜在的欠如をとらえるために使用される。

【００９３】

糖：用語「糖」は、閉鎖型及び／又は開放型の単糖又は多糖を指す。いくつかの実施形態では、糖は、単糖類である。いくつかの実施形態では、糖は、多糖類である。糖としては、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース、及びヘキソピラノース部分が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、用語「糖」はまた、グリコール、核酸類似体の骨格を形成するポリマー、グリコール核酸（「Ｇ

ＮＡ」）などの、従来の糖分子の代わりに使用される構造的類似体を包含する。本明細書で使用する場合、用語「糖」はまた、修飾糖及びヌクレオチド糖などの、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体を包含する。いくつかの実施形態では、糖は、ＲＮＡ又はＤＮＡ糖（リボース又はデオキシリボース）である。いくつかの実施形態では、糖は、修飾されたリボース又はデオキシリボース糖（例えば、２’－修飾、５’－修飾など）である。本明細書に記載される通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸において使用されるとき、修飾糖は、１つ以上の所望の特性、活性などを提供し得る。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、「糖」は、オリゴヌクレオチド又は核酸における糖単位を指す。

【００９４】

なりやすい：疾患、障害、及び／又は病態に「なりやすい」個体は、一般の個体よりも疾患、障害、及び／又は病態を発症するリスクが高い個体である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は病態を有する素因を有する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は病態と診断されていない場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は病態の症状を示す場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は病態の症状を示さない場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は病態を発症することになる。いくつかの実施形態では、疾患、障害、及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害、及び／又は病態を発症しないことになる。

【００９５】

治療剤：本明細書で使用する場合、用語「治療剤」は一般に、対象に投与された場合に所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的又は薬理学的効果）を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態では、薬剤は、それが適切な集団全体にわたって統計的に有意な効果を示す場合には、治療剤であるとみなされる。いくつかの実施形態では、適切な集団は、疾患、障害又は病態に罹患している及び／又はそれになりやすい対象の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、モデル生物の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、療法を受ける前に、年齢群、性別、遺伝的背景、既存の臨床状態などの１つ以上の判断基準によって定義され得る。いくつかの実施形態では、治療剤は、有効量で対象に投与された場合に、対象の疾患、障害、及び／又は病態の１つ以上の症状又は特徴を軽減し、改善し、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を減少させる物質である。いくつかの実施形態では、「治療剤」は、それがヒトへの投与のために上市され得る前に政府機関によって承認されているか又は承認されることが要求される薬剤である。いくつかの実施形態では、「治療剤」は、処方箋がヒトへの投与のために要求される薬剤である。いくつかの実施形態では、治療剤は、提供される化合物、例えば提供されるオリゴヌクレオチドである。

【００９６】

治療有効量：本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、治療レジメンの一部として投与された場合に所望の生物学的応答を誘発する物質（例えば、治療剤、組成物、及び／又は製剤）の量を意味する。いくつかの実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／又は病態に罹患しているか又はそれになりやすい対象に投与された場合に、疾患、障害、及び／又は病態を治療し、診断し、予防し、及び／又はその発症を遅らせるのに十分な量である。当業者によって理解される通り、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、標的細胞又は組織などのような要因に応じて変動し得る。例えば、疾患、障害、及び／又は病態を治療するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害、及び／又は病態の１つ以上の症状又は特徴を軽減し、改善し、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を減少させる量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単一用量で投与され：いくつかの

実施形態では、複数回の単位用量が治療有効量を送達するために必要となる。
【００９７】
治療する：本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療」又は「治療すること」という用語は、疾患、障害及び／又は状態の１つ以上の症状又は特徴を部分的に又は完全に軽減し、改善し、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低減するために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害及び／又は状態の徴候を示さない対象に対して施され得る。いくつかの実施形態では、治療は、例えば、疾患、障害及び／又は状態と関連する病変を発症するリスクを減少させるために、疾患、障害及び／又は状態の初期の徴候のみを示す対象に施され得る。
【００９８】
不飽和：用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、部分が１つ又は複数単位の不飽和を有することを意味する。
【００９９】
野生型：本明細書で使用する場合、用語「野生型」は、その当技術分野で理解される意味を有し、「正常な」（変異体、病気、変化などとは対照的な）状態又は状況で天然に見出される通りの構造及び／又は活性を有する実体を指す。当業者は、野生型の遺伝子及びポリペプチドが、複数の異なる形態（例えば、対立遺伝子）で存在する場合が多いことを理解するであろう。
【０１００】
当業者が理解する通り、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）に関連する本明細書で説明されている方法及び組成物は一般に、そのような化合物の薬学的に許容される塩にも適用される。
【０１０１】
特定の実施形態の説明
オリゴヌクレオチドは、様々な治療、診断、及び研究適用に有用である。天然に存在する核酸の使用は、例えば、エンド－及びエキソ－ヌクレアーゼに対するそれらの感受性によって限定される。そのため、様々な合成対応物が、これらの欠点を回避し及び／又は様々な特性及び活性をさらに改善するために開発されている。これらには、とりわけ、これらの分子の分解に対する感受性を少なくし、他の特性及び／又は活性を改善する化学修飾、例えば塩基修飾、糖修飾、骨格修飾などを含有する合成オリゴヌクレオチドが含まれる。
【０１０２】
構造的な観点から、ヌクレオチド間結合に対する修飾は、キラリティーを導入し得、ある特定の特性及び活性は、オリゴヌクレオチドの結合リン原子の配置によって影響され得る。例えば、結合親和性、相補的ＲＮＡに対する配列特異的結合、ヌクレアーゼに対する安定性、活性、送達、薬物動態等は、とりわけ骨格結合リン原子のキラリティーによって影響され得る。
【０１０３】
特に、本開示は、様々な構造的要素（例えば、糖修飾及びそのパターン、核酸塩基修飾及びそのパターン、修飾されたヌクレオチド間結合及びそのパターン、結合リンの立体化学及びそのパターン、追加の化学的部分（通常、オリゴヌクレオチド鎖中にない部分）及びそのパターン等）を制御するための技術を利用する。オリゴヌクレオチドの構造的要素を完全に制御する能力により、本開示は、例えば、治療剤、プローブ等としての様々な適用のために改善された及び／又は新規の特性及び／又は活性を有するオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、標的核酸中の標的アデノシンを編集して、いくつかの実施形態では、ＡをＩに変換することによってＧからＡへの変異を補正するのに特に強力である。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、核酸（例えば、ＤＮＡ、プレｍＲＮＡ、ｍＲＮＡ等）の４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１

６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個、典型的には１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個、又はより多くの連続した塩基と同一であるか又は完全に若しくは実質的に相補的である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、１つ以上の標的アデノシンを含む標的核酸である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、１つ以下の標的アデノシンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸とハイブリダイズし得る。いくつかの実施形態では、そのようなハイブリダイゼーションは、核酸又はその産物において、例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等によるＡの修飾（例えば、ＡからＩへの変換）を促進する。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、

第１のドメイン；及び

第２のドメイン

を含み、

第１のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第１の部分と相補的であり；

第２のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第２の部分に相補的であり；

標的核酸の塩基配列の第１の部分と第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチドを提供する。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、標的核酸の第１の部分とハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、標的核酸の第２の部分とハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、第１の部分と第２の部分はギャップによって分離される。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、

第１のドメイン；及び

第２のドメイン

を含み、

第１のドメインは、標的核酸の第１の部分と二重鎖を形成できることを特徴とし；

第２のドメインは、標的核酸の第２の部分と二重鎖を形成できることを特徴とし；

標的核酸の塩基配列の第１の部分と第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチドを提供する。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、第１のドメインの長さは、約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの長さは、約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも

約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約２～１００，０００、２～５０，０００、２～１０，０００、２～５，０００、３～１００，０００、３～５０，０００、３～１０，０００、３～５，０００、４～１００，０００、４～５０，０００、４～１０，０００、４～５，０００、５～１００，０００、５～５０，０００、５～１０，０００、５～５，０００、１０～１００，０００、１０～５０，０００、１０～１０，０００、１０～５，０００、２０～１００，０００、２０～５０，０００、２０～１０，０００、２０～５，０００、５０～１００，０００、５０～５０，０００、５０～１０，０００、５０～５，０００、１００～１００，０００、１００～５０，０００、１００～１０，０００、又は１００～５，０００個の核酸塩基である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、表に開示されているオリゴヌクレオチド又は核酸の約１０～４０、約１５～４０、約２０～４０、又は少なくとも約２７、少なくとも約２８、少なくとも約２９、少なくとも約３０、少なくとも約３１、少なくとも約３２、少なくとも約３３、少なくとも約３４個の連続した塩基であるか若しくはそれを含む塩基配列、又は本明細書で開示されている標的ＲＮＡ配列遺伝子、転写物等と相補的な配列を有しており、各Ｔは、任意選択的に及び独立して、Ｕで置き換えられ得、逆もまた同じである。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている通りの（例えば、表中の）オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの第１のドメインと約５０％～１００％、例えば、約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％の同一性を共有する配列であるか又はそれを含む。或いは又は加えて、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの第２のドメインと約５０％～１００％、例えば、約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％の同一性を共有する配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドと約５０％～１００％、例えば、約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％の同一性を共有する配列であるか又はそれを含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸（例えば、ＲＮＡ）中のヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチドである。

【０１１０】

本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（非天然のリン酸結合）を含有し得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、結合リンがキラルであるキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の負に荷電したヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、天然のリン酸結合等）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合を含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラルに純粋（又は「立体的に純粋」、「立体化学的に純粋」）であり、オリゴヌクレオチドは、単一の立体異性形態として存在する（多くの場合、複数のキラル中心がオリゴヌクレオチド中で、例えば、結合リン、糖、炭素等で存

在し得るため、単一のジアステレオ異性（又は「ジアステレオマーの」）形態）。当業者に理解されるように、キラル的に純粋なオリゴヌクレオチドは、その他の立体異性形態から分離される（化学的及び生物学的プロセス、選択性及び／又は精製などは、たとえあったとしても、絶対的に完全であることは稀であるため、いくらかの不純物が存在し得る程度まで分離される）。キラル的に純粋なオリゴヌクレオチドにおいて、各キラル中心は、独立して、その配置に関して定義される（キラル的に純粋なオリゴヌクレオチドに関して、各ヌクレオチド間結合は、独立して、立体的に規制されるか又はキラル制御される）。立体的に規制された結合リンを含むキラル制御され及びキラル的に純粋なオリゴヌクレオチドとは対照的に、例えば、従来の硫化（ステレオランダムなホスホロチオエートヌクレオチド間結合を生成する）と組み合わせたカップリング工程の間に立体化学的制御を伴わない従来のホスホラミダイトオリゴヌクレオチド合成に由来するキラル結合リンを含むラセミ（又は「ステレオランダムな」、「キラル制御されていない」）オリゴヌクレオチドは、様々な立体異性体の不規則な混合物を指す（典型的には、複数のキラル中心がオリゴヌクレオチド中にあるため、ジアステレオ異性体（又は「ジアステレオマー」）；例えば、ヌクレオチド及び結合リンにおけるもの以外にキラル元素を含有しない試薬を使用する従来のオリゴヌクレオチド調製に由来する）。例えば、Ａ＊Ａ＊Ａに関して（ここで、＊は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合（キラル結合リンを含む）である）、ラセミオリゴヌクレオチドの調製は、４種のジアステレオマー［2^2＝４、２つのキラル結合リンを考慮して、そのそれぞれは、２種の配置（Ｓｐ又はＲｐ）のいずれかにおいて存在し得る］：Ａ＊ＳＡ＊ＳＡ、Ａ＊ＳＡ＊ＲＡ、Ａ＊ＲＡ＊ＳＡ、及びＡ＊ＲＡ＊ＲＡ（＊は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表し、＊Ｒは、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を表す）を含む。キラル的に純粋なオリゴヌクレオチド（例えば、Ａ＊ＳＡ＊ＳＡ）に関して、このオリゴヌクレオチドは、単一の立体異性形態で存在し、このオリゴヌクレオチドは、他の立体異性体（例えば、ジアステレオマーＡ＊ＳＡ＊ＲＡ、Ａ＊ＲＡ＊ＳＡ、及びＡ＊ＲＡ＊ＲＡ）から分離される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はより多くの立体的に不規則なヌクレオチド間結合（ヌクレオチド間結合でのＲｐ及びＳｐ結合リンの混合物、例えば、従来のキラル制御されないオリゴヌクレオチド合成に由来する）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個、又はより多く）のキラル制御されたヌクレオチド間結合（ヌクレオチド間結合でのＲｐ又はＳｐ結合リン、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に由来する）を含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ステレオランダムなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０１１３】

特に、本開示は、キラル制御された（いくつかの実施形態では、立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチドを調製するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、又は約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％

、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％、又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％が立体化学的に純粋である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本開示は、様々なオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に不規則であるか又はキラル制御されない。いくつかの実施形態では、提供される組成物のオリゴヌクレオチドにおいてキラル制御されたヌクレオチド間結合はない。いくつかの実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合は、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチド中の１つ以上のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、１つ以上のヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である（キラル制御されない）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含み、オリゴヌクレオチド中のキラル結合リンを含む各ヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列、並びに同じ塩基及び糖修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列、並びに同じ塩基、糖、及びヌクレオチド間結合修飾を共有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のオリゴヌクレオチドを含み、１つ以上のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、１つ以上のヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である（キラル制御されない）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のオリゴヌクレオチドを含み、キラル結合リンを含む各ヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物を調製し、評価し、及び／又は利用するための技術を提供する。

【０１１７】

本開示において使用される通り、いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１～２００、１～１５０、１～１００、１～９０、１～８０、１～７０、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０であるか、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、若しくは６０である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、２である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、３である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、４である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、５である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、６である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、７である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、８である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、９である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１０である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも１である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも２である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも３である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも４である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも５である。いくつかの実

施形態では、「１つ以上」は、少なくとも６である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも７である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも８である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも９である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも１０である。

【０１１８】

本開示において使用される通り、いくつかの実施形態では、「少なくとも１」は、１つ以上である。

【０１１９】

例として、変数（例えば、Ｒ、R^{L}、Ｌ等）に関して、様々な実施形態が説明されている。変数（例えばＲ）に関して説明されている実施形態は、一般に、そのような変数であり得る全ての変数（例えば、Ｒ’、Ｒ’’、R^{L}、RR^{L1}等）に適用可能である。

【０１２０】

オリゴヌクレオチド

特に、本開示は、様々な設計のオリゴヌクレオチドを提供し、これらは、本開示で説明されている通りの様々な核酸塩基及びそのパターン、糖及びそのパターン、ヌクレオチド間結合及びそのパターン、及び／又は追加の化学的部分及びそのパターンを含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸においてＡからＩへの編集を誘導し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列中のアデノシンの部位特異的編集（ＡからＩへの変換）の能力がある一本鎖オリゴヌクレオチドである。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、好適な長さ及び標的核酸と特異的にハイブリダイズするのに相補的な配列のものである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、十分な長さであり、オフターゲット効果を減少させるために他の核酸から標的核酸を区別するために標的核酸と十分に相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、送達を容易にし、製造の複雑さ及び／又はコストを低減するために十分に短く、所望の特性及び活性（例えば、アデノシンの編集）を維持する。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約１０～２００個（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０個等）の長さの核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、約１０～６０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約１５～５０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約１５～約３５の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２５～約３４の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２６～約３５の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２７～約３２の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２９～約３５の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、又は６０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３５の核酸塩基長であるか又は少なくとも３５の核酸塩基長である。いくつかの実

施形態では、塩基配列は、３４の核酸塩基長であるか又は少なくとも３４の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３３の核酸塩基長であるか又は少なくとも３３の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３２の核酸塩基長であるか又は少なくとも３２の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３１の核酸塩基長であるか又は少なくとも３１の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３０の核酸塩基長であるか又は少なくとも３０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、２９の核酸塩基長であるか又は少なくとも２９の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、２８の核酸塩基長であるか又は少なくとも２８の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、２７の核酸塩基長であるか又は少なくとも２７の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、２６の核酸塩基長であるか又は少なくとも２６の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、二重鎖中の相補的部分の塩基配列は、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、１６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５以上の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１１の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１２の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１３の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１４の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１６の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１６の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１７の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１８の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１９の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２１の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２２の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２３の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２４の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５の核酸塩基長である。特に、本開示は、以前に報告されたアデノシン編集オリゴヌクレオチドと比較して、同等の若しくはより良好な特性及び／又は同等の若しくはより高い活性であるがより短い長さのオリゴヌクレオチドを提供する。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその断片の塩基配列（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）は、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のワトソン－クリック塩基対（ＡＴ、ＡＵ及びＣＧ）ではないミスマッチを伴って標的核酸又はその断片の塩基配列（例えば、第１の部分、第２の部分等）と相補的である。いくつかの実施形態では、ミスマッチはない。いくつかの実施形態では、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、相補性（例えば、オリゴヌクレオチド又はその断片と標的核酸又はその断片の間（例えば、第１のドメインと第１の部分の間、第２のドメインと第２の部分の間等）の相補性）は、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８

０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、１００％である。いくつかの実施形態では、相補性は、オリゴヌクレオチドの長さ全体にわたり標的ヌクレオシド（例えば、アデノシン）と反対側のヌクレオシドを除いて１００％である。通常、相補性は、ワトソン－クリック塩基対ＡＴ、ＡＵ、及びＣＧに基づく。当業者は、異なる長さの２つの配列（例えば、提供されるオリゴヌクレオチド及び標的核酸）の相補性を評価するとき、相補性は、２つの配列間のより短い配列の長さ及び／又は最大の相補性に適切に基づき得ることを理解するであろう。多くの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び標的核酸は、修飾が標的アデノシン部位に選択的に向けられるように十分な相補性のものである。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、１個又は複数のミスマッチは、独立して、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、各ミスマッチは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。いくつかの実施形態では、ゆらぎは、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｔ、Ａ－Ａ、又は逆向きのＡ－Ｔである。いくつかの実施形態では、ゆらぎは、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、又はＩ－Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｉ－Ｃは、Ｉが標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドであるとき、マッチであると考えられ得る。いくつかの実施形態では、ゆらぎ対を形成する塩基（例えば、Ｇ－Ｕゆらぎを形成し得るＵ）は、マッチ対（例えば、Ｇとマッチする Ｃ）を形成する塩基を置き換え得、編集活性を有するオリゴヌクレオチドを提供し得る。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び標的核酸の二重鎖は、各々がゆらぎではない１個又は複数のミスマッチを独立して含む１個又は複数のバルジを含む。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。

【０１２６】
いくつかの実施形態では、２つのミスマッチ、ミスマッチ及びオリゴヌクレオチドの一方若しくは両方の端（又はその部分、例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン）、及び／又はミスマッチ及び標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの間の距離は、独立して、０～５０、０～４０、０～３０、０～２５、０～２０、０～１５、０～１０（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、又は３５個の核酸塩基（ミスマッチ、末端ヌクレオシド、及び標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含まない）であり得る。いくつかの実施形態では、この数は、０～３０である。いくつかの実施形態では、この数は、０～２０である。いくつかの実施形態では、この数は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０である。いくつかの実施形態では、２つのミスマッチ間の距離は、０～２０である。いくつかの実施形態では、２つのミスマッチ間の距離は、１～１０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチとオリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオシドとの間の距離は、０～２０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチとオリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオシドとの間の距離は、５～２０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチとオリゴヌクレオチドの３’末端ヌクレオシドとの間の距離は、０～４０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチとオリゴヌクレオチドの３’末端ヌクレオシドとの間の距離は、５～２０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチと標的アデノシンの反対側のヌクレオシドとの間の距離は、０～２０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチと標的アデノシンの反対側のヌクレオシドとの間の距離は、１～１０である。いくつかの実施形態では、距離に関する核酸塩基の数は、０である。いくつかの実施形態では、これは、１である。いくつかの実施形態では、これは、２である。いくつかの実施形態では、これは、３である。いくつかの実施形態では、これは、４である。いくつかの実施形態では、これは、５である。いくつかの実施形態では、これは、６である。いくつかの実施形態では、これは、７である。いくつかの実施形態では、これは、８である。いくつかの実施形態では、これは、９である。いくつかの実施形態では、これは、１０である。いくつかの実施形態では、これは、１１である。いくつかの実施形態では、これは、１２である。いくつかの実施形態では、これは、１３である。いくつかの実施形態では、これは、１４である。いくつかの実施形態では、これは、１５である。いくつかの実施形態では、これは、１６である。いくつかの実施形態では、これは、１７である。いくつかの実施形態では、これは、１８である。いくつかの実施形態では、これは、１９である。いくつかの実施形態では、これは、２０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチは、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、又は第３のサブドメインの末端（例えば、５’－末端又は３’－末端）にある。いくつかの実施形態では、ミスマッチは、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドにある。

【０１２７】
いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸においてアデノシン編集（例えば、ＡからＩへの変換）を誘導し得、本明細書で開示されているオリゴヌクレオチドの塩基配列の部分（例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９個、又はより多くの連続した塩基）からなるか、それを含むか、又はそれを含む塩基配列を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得、逆もまた同じであり、オリゴヌクレオチドは、塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合の少なくとも１つの天然に存在しない修飾を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の炭水化物部分を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＧａｌＮＡｃ部分を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の標的化部分を含む。オリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされ得るそのような追加の化学的部分の非限定的な例は、本明細書で説明されている。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的配列又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異の補正は、ＡからＩへの変換であるか、又はそれを含み、これは翻訳又は他の生物学的プロセスの間にＧとして読まれ得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化を介して標的配列又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、内在性ＡＤＡＲをリクルートし（例えば、標的細胞において）、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化を促進することによって、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化を介して標的配列又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。しかしながら、それにもかかわらず、本開示は、いずれかの特定の機構に限定はされない。いくつかの実施形態では、本開示は、二本鎖ＲＮＡ干渉、一本鎖ＲＮＡ干渉、ＲＮＡ分解酵素Ｈに媒介されるノックダウン、翻訳の立体障害、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化、又は２つ以上のそのような機構の組み合わせを介して操作可能なオリゴヌクレオチド、組成物、方法等を提供する。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている（例えば、表における）構造的要素又はその部分を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基配列（又はその部分）を含む塩基配列を有しており、各Ｔは、独立して、Ｕ、本明細書で開示されている（例えば、表若しくは図面における）か又はそれ以外で本明細書に開示されている化学修飾（又はその部分）のパターン、及び／又はオリゴヌクレオチドの形式で置換され得る。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、標的配列、又はその産物におけるＧからＡへの変異の補正を誘導し得る。

【０１３１】

特に、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的核酸（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等）にハイブリダイズし得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、プレｍＲＮＡ又は成熟ｍＲＮＡを含むがこれらに限定されないＲＮＡプロセシングのいずれかの段階において標的ＲＮＡ配列の核酸にハイブリダイズし得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、プロモーター領域、エンハンサー領域、転写終止領域、翻訳開始シグナル、翻訳終止シグナル、コード領域、非コード領域、エクソン、イントロン、イントロン／エクソン若しくはエクソン／イントロンジャンクション、５’ＵＴＲ、又は３’ＵＴＲを含むが、これらに限定されない、オリゴヌクレオチド核酸又はその相補体の任意の要素とハイブリダイズすることができる。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的部位（例えば、標的配列）のセンス鎖に由来する転写物の２つ以上のバリアントにハイブリダイズする。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、増加したレベルの１種以上の同位体を含有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、１種以上の元素（例えば、水素、炭素、窒素等）の１種以上の同位体によって標識される。いくつかの実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、組成物の複数のオリゴヌクレオチド）は、塩基修飾、糖修飾、及び／又はヌクレオチド間結合修飾を含み、オリゴヌクレオチドは、濃縮されたレベルの重水素を含有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の位置で重水素によって（$-^{1}$Ｈを$-^{2}$Ｈに置き換えて）標識される。いくつかの実施形態では、オリ

ゴヌクレオチド鎖又はオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされた任意の部分（例えば、標的化部分等）の１つ又は複数の^{1}Ｈが、^{2}Ｈで置換されている。このようなオリゴヌクレオチドを、本明細書で説明されている組成物及び方法において使用し得る。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通り、１つ以上の修飾された核酸塩基、１つ以上の修飾された糖、及び／又は１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、それぞれオリゴヌクレオチド内の全ての核酸塩基、糖、及びヌクレオチド間結合の約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等のある特定のレベルの修飾された核酸塩基、修飾された糖、及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合を含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾を有する、約２～５０個（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、２～４０、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、２～１０、３～４０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～４０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、６～４０、６～３０、６～２５、６～２０、６～１５、６～１０、７～４０、７～３０、７～２５、７～２０、７～１５、７～１０、８～４０、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、８～１０、９～４０、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、９～１０、１０～４０、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の連続した修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３個の連続した２’－Ｆ修飾

された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、６個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、７個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、８個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、９個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１０個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以上の２’－Ｆ修飾された糖ブロックを含み、２’－Ｆ修飾された糖ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆ修飾された糖ブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の連続した、本明細書で説明されている通りの２’－Ｆ修飾された糖を含むか、又はからなる。いくつかの実施形態では、２個の連続した２’－Ｆ修飾された糖ブロックは、独立して、分離ブロックにより分離されており、分離ブロックは、独立して２’－Ｆ修飾された糖ではない１つ以上の糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン２’－Ｆブロックに結合した各第１のドメインブロックは、分離ブロックである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン分離ブロックに結合した各第１のドメインブロックは、第１のドメイン２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はより多く）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）、及び／又は１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等））を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、２個以上の２’－Ｆ修飾されていない糖は、連続的である。いくつかの実施形態では、２個以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）は、連続的である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はより多く）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はより多く）の連続した２’－ＯＲＦ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾さ

れた糖は、独立して、２’－ＯＭｅ糖又は２’－ＭＯＥ糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の２’－Ｆ修飾された糖は、互いに隣接していない。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－Ｆ修飾された糖を含まない。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－ＯＭｅ糖及び２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２、３、４、又は５個のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２、又は３個のヌクレオシドを含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、及び二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）から独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテ

ージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－Ｆ修飾された糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、及び２’－ＭＯＥ修飾された糖から独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－Ｆ修飾された糖及び２’－ＯＭｅ修飾された糖から独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージ

は、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、１０個以上（例えば、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、若しくは３０個、又はより多く、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２５、１５～５０、１５～４０、１５～３０、１５～２５、２０～５０、２０～４０、２０～３０、２０～２５個等）の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以上（例えば、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、３～１０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個）の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以上（例えば、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、３～１０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個）の連続した２’－Ｆ修飾された糖をそれぞれ独立して含む１個以上の２’－Ｆブロックを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの１個以上の分離ブロックにより分離された、本明細書で説明されている通りの２個以上の２’－Ｆブロックを含む。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２

’－Ｆブロックは、独立して、１０個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、９個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、８個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、７個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、６個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、５個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、４個以下の２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、２’－Ｆ修飾された糖を含まないブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、中性ＤＮＡ若しくはＲＮＡ糖、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は二環式糖を含むブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、中性ＤＮＡ若しくはＲＮＡ糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖、又は二環式糖を含むブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、中性ＤＮＡ若しくはＲＮＡ糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖を含むブロックである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第１のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第１のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第１のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第２のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第２のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第２のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８

０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～

８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、最初（５’末端）の１つ又はいくつかの（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、若しくは１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、２～４、２～３、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、３～５、３～４個等）のヌクレオシド、及び／又は最後（３’末端）の１つ又はいくつかの（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、若しくは１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３、２～１０、２～９、２～８、２～７、２～６、２～５、２～４、２～３、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、３～５、３～４個等）のヌクレオシドの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の１つ又はいくつかの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の１つ又はいくつかの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の１つ又はいくつかの糖、及び最後の１つ又はいくつかの糖の両方は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない糖（例えば、二環式糖）、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない（例えば、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族））。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖、及び２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は本明細書で説明されている通りの二環式糖（例えば、ＬＮＡ、ｃＥｔ等）を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾された糖及び１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は本明細書で説明されている通りの二環式糖（例えば、ＬＮＡ、ｃＥｔ等）を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾された糖及び１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等

）の連続した２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した修飾された糖を含み、各修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した修飾された糖を含み、各修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖、又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、３個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、４個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、５個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、６個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）の連続した２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、最初のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖のうちの１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖のうちの１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）、及び二環式糖（例えば、２’－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－４’（式中、－ＣＨ$_{2}$－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば（Ｓ）－ｃＥＴ））からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のうちの２個以上は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のうちの３個以上は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のうちの４個以上は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上の糖は、連続している。いくつかの実施形態では、最初の１、２、３、又は４個の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の２個の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の３個の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の４個の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの二環式糖は、独立して、ＬＮＡ糖又はｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、最初の

いくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の１、２、３、４個、又はより多くの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の２個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の３個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の４個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の１、２、３、４個、又はより多くの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の２個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の３個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の４個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、そのような修飾された糖のそれぞれは、独立して、核酸塩基が任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体であるヌクレオシドの糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ＰＮ結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又はｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ＰＳ結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のそのような糖は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、ＰＳ結合、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、最初のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、最初のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合を除いて、最初のいくつかのうちの１つ以上、又は最初のいくつかの修飾された糖を含むヌクレオシドに結合されるそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＳ結合、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、最初のヌクレオシドは、その５’末端炭を介して（いくつかの実施形態では、リン酸基を介して）、任意選択的にリンカー（例えば、Ｌ００１）を介して、追加の部分（例えば、Ｍｏｄ００１）に連結されている。いくつかの実施形態では、最初のいくつかは、最初の３、４、５、

６個等である。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、最後のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖のうちの１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖のうちの１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、及び二環式糖（例えば、２’－Ｏ－ＣＨ$_2$－４’（式中、－ＣＨ$_2$－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば（Ｓ）－ｃＥＴ））からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のうちの２個以上は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のうちの３個以上は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のうちの４個以上は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上の糖は、連続している。いくつかの実施形態では、最後の１、２、３、又は４個の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の２個の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の３個の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の４個の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの二環式糖は、独立して、ＬＮＡ糖又はｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のうちの１個以上（１、２、３、４、若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４、若しくは５個）の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の１、２、３、４個、又はより多くの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の２個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の３個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の４個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の１、２、３、４個、又はより多くの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の２個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の３個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態

では、最後の４個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、そのような修飾された糖のそれぞれは、独立して、核酸塩基が任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体であるヌクレオシドの糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ＰＮ結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又はｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ＰＳ結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のそのような糖は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、ＰＳ結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この糖は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合を除いて、最後のいくつかのうちの１つ以上又は最後のいくつかの修飾された糖を含むヌクレオシドに結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、最後のいくつかは、最後の３、４、５個等である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、＋１位での糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、＋１位での糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、０位での糖は、天然のＤＮＡ糖である（０位でのヌクレオシドは、アラインメントされた場合には、標的アデノシンの反対側である）。いくつかの実施形態では、－１位での糖は、ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、－２位での糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）、又は二環式糖（例えば、２’－Ｏ－CH_2－４’（式中、－CH_2－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば、（Ｓ）－ｃＥｔ））である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、二環式糖である。いくつかの実施形態では、これは、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、ｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、－３位での糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、－３位より後ろ（例えば、－４、－５、－６位等）のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）、又は二環式糖（例えば、２’－Ｏ－CH_2－４’（式中、－CH_2－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば、（Ｓ）－ｃＥｔ））である。いくつかの実施形態では、それぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、それぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれは、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、

それぞれは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖であり、１つ以上は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、－１位でのヌクレオシドと－２位でのヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、－２位でのヌクレオシドと－３位でのヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側に対するヌクレオシド間のそれぞれのヌクレオチド間結合は、－１位のヌクレオシドと－２位のヌクレオチドとの間、－２位のヌクレオシドと－３位のヌクレオシドとの間、及び最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のものを除いて、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれは、Ｓｐである。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、最初及び／又は最後の１つ又はいくつかの糖は、修飾された糖であり、例えば、二環式糖、及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ修飾され糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖等）である。いくつかの実施形態では、そのような糖は、オリゴヌクレオチドの安定性、親和性、及び／又は活性を増加させ得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の化学的部分にコンジュゲートした場合には、オリゴヌクレオチドの５’末端及び／又は３’末端の糖は、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）ではない。いくつかの実施形態では、５’末端の糖は、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、そのような５’末端の糖は、追加の化学的に部分に連結されていない。いくつかの実施形態では、５’末端の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、５’末端の糖は、追加の化学的部分にコンジュゲートした２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、３’末端の糖は、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、そのような３’末端の糖は、追加の化学的に部分に連結されていない。いくつかの実施形態では、３’末端の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、３’末端の糖は、追加の化学的部分にコンジュゲートした２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対する３’側の糖（例えば、Ｎ$_{-1}$、Ｎ$_{-2}$等の３’側のヌクレオシドの糖）である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、又は２つ以上の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含み、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドの糖は、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪

族である）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖又は２’－ＭＯＥ修飾された糖であり、いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾された糖であり、いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、又は２つ以上の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含み、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドの糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、又は２つ以上の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含み、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドの糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖、又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、又は２つ以上の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含み、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドの糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖、又は３’側の糖は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、又は２つ以上の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含み、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドの糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側の２つ以下のヌクレオシドは、独立して、２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、これらは、－４位及び－５位で存在している。いくつかの実施形態では、これらは、オリゴヌクレオチドの最後から２番目及び３番目のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側の１つ以下のヌクレオシドは、２’－Ｆ修飾された糖を有する。いくつかの実施形態では、これは、－３位で存在している。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの最後から４番目のヌクレオシドである。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）は、２’－Ｆ修飾されている１個以上（例えば、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、２～３０、２～２５、２～２０、２～２５、２～１０個、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、若しくはより多く）の糖を含む領域中に存在している。いくつかの実施形態では、そのような領域中の本明細書で説明されている通りの糖の大部分は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２つ以上の２’－Ｆ修飾された糖は、連続している。いくつかの実施形態では、領域は、第１のドメインである。いくつかの実施形態では、二環式糖が、そのような領域中に存在している。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）が、そのような領域中に存在している。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖が、そのような領域中に存在している。いくつかの実施形態では、２’－ＭＯＥ修飾された糖が、そのような領域中に存在している。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、－５、－４、－３、＋１、＋２、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位での１つ以上の糖（０位は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置であり；「＋」は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端に進み、「－」は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端に進み；例えば、５’－N$_1$N$_0$N$_{-1}$－３’では、N$_0$は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである場合には、０位に存在しており、Ｎ$_1$は、＋１位で存在しており、Ｎ$_{-1}$は、－１位で存在している）は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、＋１位での糖、並びに－５、－４、－３、＋２、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位での１つ以上の糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、＋１位での糖、並びに－５、－４、－３、＋２、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位での１つの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はより多く、２～１０、３～１０、２～５、２～４、２～３、３～５、３～４個等）の天然のＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の天然のＤＮＡ糖は、編集領域（例えば、＋１、０、及び／又は－１位）で存在している。いくつかの実施形態では、天然のＤＮＡ糖は、オリゴヌクレオチドの最初のいくつかのヌクレオシド（例えば、最初の１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個のヌクレオシド）内で存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１、第２、及び／又は第３のヌクレオシドは、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、天然のＤＮＡ糖は、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合、ｎ００１、又はホスホロチオエートヌクレオチド間結合（様々な実施形態では、Ｓｐ））に結合している。

【０１５１】

オリゴヌクレオチドは、様々な型のヌクレオチド間結合を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルなヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の天然リン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、天然リン酸結合は、安定性（例えば、ヌクレアーゼに対する抵抗性）を改善し得る修飾された糖を含むヌクレオシドに結合する。いくつかの実施形態では、天然リン酸結合は、二環式糖に結合する。いくつかの実施形態では、天然リン酸結合は、２’－修飾された糖に結合する。いくつかの実施形態では、天然リン酸結合は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）に結合する。いくつかの実施形態では、天然リン酸結合は、２’－ＯＭｅ修飾された糖に結合する。いくつかの実施形態では、天然リン酸結合は、２’－ＭＯＥ修飾された糖に結合する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、非負電荷ヌクレオチド間結合と、天然リン酸結合とを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、中性ヌクレオチド間結合と、天然リン酸結合とを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合と、天然リン酸結合とを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合と、ｎ００１と、天然リン酸結合とを含む。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、大部分の又は各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又は各負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又は各負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｓｐである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び非負電荷ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び中性ヌクレオチド間結合を含む。い

くつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びｎ００１を含む。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、大部分の又は各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、１、２、３、４、又は５個）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又は各負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又は各負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合を含まない。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は中性に荷電したヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又はｎ００１ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合であるか、又は中性ヌクレオチド間結合であるか、又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合であるか、又はｎ００１である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の修飾された核酸塩基を含む。様々な修飾が、本開示に従って糖及び／又は核酸塩基に導入され得る。例えば、いくつかの実施形態では、修飾は、米国特許第９００６１９８号に記載されている修飾である。いくつかの実施形態では、修飾は、各々の糖、塩基、及びヌクレオチド間結合が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている修飾である。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、ヌクレオシド中の核酸塩基は、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ、又は環ＢＡの互変異性体であるか、又はそれを含み、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、糖は、２’－修飾、例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された脂肪族である）、又は二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む修飾された糖である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のドメインを含み、その各々は独立して、本明細書で説明されている通りのある特定の長さ、修飾、結合リンの立体化学等を有する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾された糖、及び／又は１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドは、各々が独立して１つ以上の核酸塩基を含む第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの１つ以上のドメイン及び／又はサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第１のドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第１のサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第２のサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第３のサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、それぞれが独立して本明細書で説明されている通りである第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインからそれぞれ独立して選択される１つ以上の領域を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、リンカーを介して第２のドメインに連結される。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、リンカーに直接連結される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルの修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、非環式糖（例えば、対応する環状糖のＣ２－Ｃ３結合を切断することによる）である。いくつかの実施形態では、修飾糖は、５’－修飾を含む。通常、本開示のオリゴヌクレオチドは、例えば文脈による別段の指定がない限り、その５’末端で遊離５’－ＯＨを有しており、その３’末端で遊離３’－ＯＨを有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’末端糖は、修飾された５’－ＯＨを含み得る。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全ての糖の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。い

くつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、大部分とは、少なくとも５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はそれより多い。いくつかの実施形態では、大部分とは、約５０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約５０％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約５５％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約６０％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約６５％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約７０％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約７５％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約８０％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約８５％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約９０％のことである。いくつかの実施形態では、大部分とは、約又は少なくとも約９５％のことである。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルの修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルのキラルヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくと

も約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００

％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。多くの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はそのある特定の部分における高いパーセンテージ（例えば、Ｒｐのヌクレオチド間結合及び／又は天然のリン酸結合と比較して）のＳｐのヌクレオチド間結合は、改善された特性及び／又は活性（例えば、高い安定性及び／又は高いアデノシン編集活性）をもたらし得る。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、ある特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのヌクレオチド間結合の約、

例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその一部中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下

である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。

【０１６４】

特定の理論に縛られることを望むものではないが、いくつかの例では、ヌクレオチド間結合のＲｐ及びＳｐ配置は、オリゴヌクレオチド及びＲＮＡ等の標的核酸によって形成される二本鎖複合体のらせん形構造の構造的変化に影響を及ぼす可能性があり、ＡＤＡＲタンパク質は、複数のドメインを介して様々な標的（例えば、オリゴヌクレオチド及びＲＮＡ等の標的核酸によって形成される二本鎖複合体）を認識し及びそれと相互作用する可能性がある。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、オリゴヌクレオチド、標的核酸、及び／又はＡＤＡＲタンパク質の相互作用プロファイルを促進し及び／又は増強して、様々な修飾及び／又は立体化学の制御の組み込みを介してＡＤＡＲタンパク質による効率的なアデノシン修飾をもたらす。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基配列；ヌクレオチド間結合、塩基修飾、糖修飾、追加の化学的部分、若しくはそのパターン；及び／又は本明細書で説明されている（例えば表における）任意の他の構造的要素を有し得るか、又は含み得る。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物は、それが系（例えば、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化系）中で標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合に、標的アデノシンの修飾（例えば、標的Ａの脱アミノ化）は、参照条件（例えば、組成物の非存在、参照オリゴヌクレオチド又は組成物の存在、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される）下で観察されるものと比較して改善されるという点で特徴付けられる。いくつかの実施形態では、修飾（例えば、ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化（例えば、内在性ＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化））は、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、又は２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８，１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００倍、又はより多く増加する。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態として提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩形態として存在する負に荷電したヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、天然のリン酸結合等）を含む塩として提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩として提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、金属塩として提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩として提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アンモニウム塩として提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、金属塩（例えばナトリウム塩）として提供され、それぞれの負に荷電したヌクレオチド間結合は、独立して、塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の場合は－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－、天然のリン酸結合の場合は－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮ

ａ）－Ｏ－等）。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラル制御され、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、他の立体異性体から立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。
【０１６９】
本明細書で説明されている通り、本開示のオリゴヌクレオチドを、高純度（例えば、５０％～１００％）で提供し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、高い立体化学的純度（例えば、５０％～１００％）のものである。いくつかの実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、高い立体化学的純度（例えば、同じオリゴヌクレオチドの他の立体異性体と比較して高いパーセンテージ（例えば、５０％～１００％）の立体異性体）のものである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約９５％である。
【０１７０】
第１のドメイン
本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインからなる。例として、ある特定の実施形態を下記で説明する。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、第１のドメインの長さは、約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約２～５０個、例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個以上の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約５～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約１０～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約５～２０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約７～１６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１

のドメインは、１６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２１個以上の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第１の部分と同じ長さを有する。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、第１のドメインの約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの各核酸塩基は、独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１０～３０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１０～２５個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１１個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１２個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１３個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１４個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１５個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１６個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１７個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１８個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約１９個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約２０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの約２１個以上の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ

、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、このような核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、このような核酸塩基は、それぞれ独立して、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。

【０１７３】

第１のドメインの塩基配列は、典型的には、第１の部分に対して十分な相補性を有するため、第１のドメインは、標的核酸の第１の部分と二重鎖を形成できる。いくつかの実施形態では、第１のドメインの塩基配列は、第１の部分の塩基配列と約７０％～１００％、例えば、約又は少なくとも約７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は約１００％相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、約７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約８５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約９０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約９５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約１００％である。いくつかの実施形態では、１つ以上のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１つ以上のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１つ以上のバルジがある。いくつかの実施形態では、第１のドメインの５’末端からの第１の核酸塩基は、第１の部分の核酸塩基と相補的である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの３’末端からの第１の核酸塩基は、第１の部分の核酸塩基と相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが第１の部分を含む標的核酸又はその断片を含む系に投与又は送達されると、第１のドメインは、第１の部分と選択的に二重鎖を形成することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが一部を含む標的核酸又はその断片を発現する系に投与又は送達されると、第１のドメインは、第１の部分と選択的に二重鎖を形成することができる。いくつかの実施形態では、第１の部分の塩基配列は、第１の部分を標的核酸の残りの部分から区別する。いくつかの実施形態では、第１の部分の塩基配列は、第１の部分を系内の他の転写物から区別する。いくつかの実施形態では、第１の部分の塩基配列は、第１の部分を系内の他のＲＮＡから区別する。いくつかの実施形態では、第１の部分の塩基配列は、第１の部分を系内の他の核酸塩基から区別する。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、オリゴヌクレオチドの約又は少なくとも約５～９５％、１０％～９０％、２０％～８０％、３０％～７０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％～６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％である。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、

９、又は１０個等）のミスマッチが第１のドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎが第１のドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン領域中のオリゴヌクレオチド及び標的核酸の二重鎖は、各々がゆらぎではない１つ以上のミスマッチを独立して含む１つ以上のバルジを含む。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－ＯＨを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、非環式糖（例えば、対応する環状糖のＣ２－Ｃ３結合を切断することによる）である。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約

１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－Ｆ修飾を有する、約２～５０個（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、２～４０、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、２～１０、３～４０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～４０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、６～４０、６～３０、６～２５、６～２０、６～１５、６～１０、７～４０、７～３０、７～２５、７～２０、７～１５、７～１０、８～４０、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、８～１０、９～４０、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、９～１０、１０～４０、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の連続した修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、３個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、４個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、５個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、６個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、７個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、８個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、９個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１０個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２個以上の２’－Ｆ修飾された糖ブロックを含み、２’－Ｆ修飾された糖ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆ修飾された糖ブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の、本明細書で説明されている通りの連続した２’－Ｆ修飾された糖を含むか、又はからなる。いくつかの実施形態では、２個の連続した２’－Ｆ修飾された糖ブロックは、独立して、分離ブロックにより分離されており、分離ブロックは、独立して２’－Ｆ修飾された糖ではない１つ以上の糖を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はより多く）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）、及び／又は１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等））を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、２個以上の２’－Ｆ修飾されていない糖は、連続的である。いくつかの実施形態では、２個以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）は、連続的である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はより多く）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、

分離ブロックは、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又はより多く）の連続した２’－ＯＲＦ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ糖又は２’－ＭＯＥ糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の２’－Ｆ修飾された糖は、互いに隣接していない。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－Ｆ修飾された糖を含まない。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－ＯＭｅ糖及び２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２、３、４、又は５個のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２、又は３個のヌクレオシドを含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。い

くつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７０％又は約７０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％又は約８０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％又は約９０％以下である。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは－Ｈではない）を含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、２’－Ｆ修飾された糖のレベルと比較し相対的に低い。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、約１０％～８０％（例えば、約１０％～７５％、１０～７０％、１０％～６５％、１０％～６０％、１０％～５０％、約２０％～６０％、約３０％～６０％、約２０％～５０％、約３０％～５０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、又は６０％等）である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、存在する場合には、合わされた２’－ＯＭｅ及び２’－ＭＯＥ修飾された糖）のレベルは、約１０％～７０％（例えば、約１０％～６０％、１０～５０％、約２０～６０％、約３０～６０％、約２０～５０％、約３０～５０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、又は６０％等）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＭｅを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＭｅを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約３０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２５％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。い

くつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約１０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥ又は２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のいくつかの５’末端糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のいくつか（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はより多く）の５’末端糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの５’末端から最初の約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最初の１個は、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の２個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の３個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の４個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の５個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、ドメイン（例えば、第１のドメイン）、サブドメイン（例えば、第１のサブドメイン）、又はオリゴヌクレオチド中の全ての２’－ＯＲ修飾は、同じである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＭｅを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥ又は２’－ＯＭｅを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のそれぞれの糖は、２’－Ｆを含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０～７０％（例えば、約４０％～７０％、４０％～６０％、５０％～７０％、５０％～６０％等、又は約４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％等）は２’－Ｆ修飾されており、第１のドメイン中の糖の約１０％～６０％（例えば、約１０％～５０％、２０％～６０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～５０％等、又は約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、又は６０％）は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２０％～６

０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２５％～６０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約３０％～６０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約３５％～６０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０％～６０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約５０％～６０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約５０％～７０％は、２’－Ｆ修飾されている。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２０％～６０％は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約３０％～６０％は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０％～６０％は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約３０％～５０％は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０％～５０％は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、独立して２’－Ｒ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か又は二環式糖である、第１のドメイン中の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である。いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、$C_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式、Ｒは、$C_{1～6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの５’側に存在し、第１のドメインの５’末端から最初の１個以上の糖（例えば、１～５、１～３、１、２、３、４、５個等）は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖又は二環式糖であり、Ｒは、－Ｈではない（例えば、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル）。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの５’側に存在し、第１のドメインの５’末端から最初の３つの糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖又は二環式糖であり、Ｒは、－Ｈではない（例えば、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキル）。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５

％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、

２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつかの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの

第１のドメインヌクレオシドを連結するそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインのヌクレオチド間結合は、第１のドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオシド及び第２のドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第１のドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオシド及び第２のドメイン中のヌクレオ

シドに結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され；いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり；いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。多くの実施形態では、高いパーセンテージ（例えば、Ｒｐのヌクレオチド間結合及び／又は天然のリン酸結合と比較して）のＳｐのヌクレオチド間結合は、改善された特性及び／又は活性（例えば、高い安定性及び／又は高いアデノシン編集活性）をもたらす。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ある特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～

８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、ある特定の例に示される通り、第１のドメインは、１つ又は複数の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、この各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では

、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０である。いくつかの実施形態では、それは約１である。いくつかの実施形態では、それは約２である。いくつかの実施形態では、それは約３である。いくつかの実施形態では、それは約４である。いくつかの実施形態では、それは約５である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は２つ以上の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、第１のドメインの５’末端にある。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の最初の２つのヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの最初の２つのヌクレオシドである。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の１個以上（例えば、第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の１つ以上のブロック及びキラル制御されていないヌクレオチド間結合の１つ以上のブロックを含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合のそれぞれのブロックにおいて、約１～２０個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５

、１６、１７、１８、１９又は２０個のキラルヌクレオチド間結合が存在し、それぞれは、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合のそれぞれのブロックにおいて、約１～２０個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個のキラルヌクレオチド間結合が存在し、それぞれは、独立して、キラル制御されない。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、天然のリン酸結合を含有しない。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の、２つの２’－ＯＲ修飾された糖に結合したヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の、２つの２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖に結合したヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）中において、２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合されるそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、これは、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、これは、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又はＲｐのｎ００１のようなＲｐのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合したそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）等のタンパク質をリクルートするか、このリクルートメントを促進す

るか、又はそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、又はこのタンパク質との相互作用を促進するか、若しくはそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ＡＤＡＲの第２のＲＢＤドメインと実質的に接触しない。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと実質的に接触しない。いくつかの実施形態では、様々な核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の１つ以上の残基と相互作用し得る。

【０１９５】

第２のドメイン

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインからなる。例として、第２のドメインのある特定の実施形態を下記で説明する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、修飾される（例えば、Ｉへの変換）ことになる標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、第２のドメインの長さは、約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約２～５０個、例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個以上の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約５～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１０～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約５～２０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約７～１６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２１個以上の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、第２の部分と同じ長さを有する。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、第２のドメインの約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３

０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの各核酸塩基は、独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１０～３０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１０～２５個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１１個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１２個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１３個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１４個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１５個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１６個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１７個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１８個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約１９個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約２０個の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの約２１個以上の核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択で置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、このような核酸塩基は、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、このような核酸塩基は、それぞれ独立して、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、オリゴヌクレオチドの約又は少なくとも約５～９５％、１０％～９０％、２０％～８０％、３０％～７０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％～６０％である。いくつかの実施形態では、パーセン

テージは、約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％である。

【０１９９】

第２のドメインの塩基配列は、典型的には、第２の部分に対して十分な相補性を有するため、第２のドメインは、標的核酸の第２の部分と二重鎖を形成できる。いくつかの実施形態では、第２のドメインの塩基配列は、第２の部分の塩基配列と約７０％～１００％、例えば、約又は少なくとも約７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は約１００％相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、約７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約８５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約９０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約９５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、約１００％である。いくつかの実施形態では、相補性は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（N_0）を除き、約１００％である。いくつかの実施形態では、１つ以上のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１つ以上のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１つ以上のバルジがある。いくつかの実施形態では、第２のドメインの５’末端からの第２の核酸塩基は、第２の部分の核酸塩基と相補的である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの３’末端からの第２の核酸塩基は、第２の部分の核酸塩基と相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが第２の部分を含む標的核酸又はその断片を含む系に投与又は送達されると、第２のドメインは、第２の部分と選択的に二重鎖を形成することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが標的核酸又はその一部を含む断片を発現する系に投与又は送達されると、第２のドメインは、第２の部分と選択的に二重鎖を形成することができる。いくつかの実施形態では、第２の部分の塩基配列は、第２の部分を標的核酸の残りの部分から区別する。いくつかの実施形態では、第２の部分の塩基配列は、第２の部分を系内の他の転写物から区別する。いくつかの実施形態では、第２の部分の塩基配列は、第２の部分を系内の他のＲＮＡから区別する。いくつかの実施形態では、第２の部分の塩基配列は、第２の部分を系内の他の核酸から区別する。

【０２００】

本明細書で説明される通り、いくつかの実施形態では、系は、インビトロでの系である。いくつかの実施形態では、系は、インビボでの系である。いくつかの実施形態では、系は、エクスビボでの系である。いくつかの実施形態では、系は、細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、細胞の集団であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、組織であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、器官であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、試料であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、生物であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、動物である。いくつかの実施形態では、系は、対象である。いくつかの実施形態では、系は、ヒトである。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチが第２のドメイン中に存在する。いくつかの実施形態で

は、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎが第２のドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、第２のドメイン領域中のオリゴヌクレオチド及び標的核酸の二重鎖は、各々がゆらぎではない１つ以上のミスマッチを独立して含む１つ以上のバルジを含む。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、例えば、オリゴヌクレオチドが標的核酸と二重鎖を形成する場合には、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＵであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＵの互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｕである。

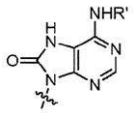
【０２０７】

いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｕと比較して、標的アデノシンの標的アデニンと弱い水素結合を有する。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｕと比較して、標的アデノシンの標的アデニンと少ない水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、タンパク質、例えば、ＡＤＡＲの１つ以上のアミノ酸残基と１つ以上の水素結合を形成し、これらの残基は、標的アデノシンと反対側のＵと１つ以上の水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、標的アデノシンと反対側のＵと１つ以上の水素結合を形成するＡＤＡＲの各アミノ酸残基と１つ以上の水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、標的Ａとの水素結合を弱めることにより、及び／又はＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のタンパク質との相互作用を維持するか若しくは増強することにより、ある特定の反対側の核酸塩基は、例えば、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２等のＡＤＡＲタンパク質によりアデノシン修飾を容易にし、及び／又は促進する。

【０２０８】
いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣの互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡであるか、又は任意選択的に置換された若しくは保護されたＡの互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基であるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基の互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、シュードイソシトシンの核酸塩基である。
【０２０９】
いくつかの実施形態では、ヌクレオシド（例えば、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド）（「反対側のヌクレオシド」ともの称され得る）は、本明細書で説明されている通り脱塩基である（例えば、Ｌ０１０、Ｌ０１２、Ｌ０２８等の構造を有する）。
【０２１０】
例えば、反対側の核酸塩基に関する修飾された核酸塩基の多くの有用な実施形態もまた、下記で説明する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り（例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて）、本開示は、例えば、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、ｚｄｎｐ又は表ＢＡ－１に記載される核酸塩基であるか又はそれを含む、Ａ（N_0）、N_1、N_{-1}等の標的ヌクレオシドと反対側のヌクレオシドの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り（例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて）、本開示は、例えば、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、及びｚｄｎｐであるか又はそれを含む、Ａ等の標的ヌクレオシドと反対側のヌクレオシドの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り（例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて）、本開示は、例えば、Ｃ、Ａ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００３Ｕ、ｂ００２Ｃ、ｂ００４Ｕ、ｂ００３Ｃ、ｂ００５Ｕ、ｂ００２Ｉ、ｂ００６Ｕ、ｂ００３Ｉ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００１Ｇ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、又はｚｄｎｐであるか又はそれを含む、Ａ等の標的ヌクレオシドと反対側のヌクレオシドの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｉである。いくつ

かの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００５Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００６Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００９Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００５Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００６Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００７Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００７Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎＴ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｅ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｆｌ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｃ７Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｚ５Ｃ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、表ＢＡ－１から選択される。いくつかの実施形態では、そのような核酸塩基は、N_0である。いくつかの実施形態では、そのような核酸塩基は、N_1である。いくつかの実施形態では、そのような核酸塩基は、N_{-1}である。いくつかの実施形態では、当業者が理解する通り、核酸塩基は、例えば、オリゴヌクレオチド合成のために保護される。例えば、いくつかの実施形態では、核酸塩基は、

【化１】



（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する保護されたｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｐｈである。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、様々な修飾された核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）は、（例えば、同一又は同等のアッセイ等で評価される他の点では同一のオリゴヌクレオチドを含む同等の条件下で）参照核酸塩基と比較した場合に、アデノシン編集効率

を改善し得る。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｃである。

【０２１２】

ある特定の修飾された核酸塩基

いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体であるか、又はそれを含み、環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式、又は多環式環である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式ｍ又は多環式であるか、又はそれを含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１つ以上の不飽和を含む。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、芳香族である。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡであるか、又はそれを含み、環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式、又は多環式環である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式、又は多環式であるか、又はそれを含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１つ以上の不飽和を含む。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、芳香族である。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡの互変異性体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡの互変異性体である。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、本開示の構造は、１つ以上の任意選択的に置換された環（例えば、Ｒ基と合わせて形成される環ＢＡ、－Ｃｙ－、環$ＢＡ^{Ａ}$、Ｒ等）を含有する。いくつかの実施形態では、環は、０～１０個（例えば、１～１０、１～５、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個等）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された$Ｃ_{3}$～３０、$Ｃ_{3}$～２０、$Ｃ_{3}$～１５、$Ｃ_{3}$～１０、$Ｃ_{3}$～９、$Ｃ_{3}$～８、$Ｃ_{3}$～７、$Ｃ_{3}$～６、$Ｃ_{5}$～５０、$Ｃ_{5}$～２０、$Ｃ_{5}$～１５、$Ｃ_{5}$～１０、$Ｃ_{5}$～９、$Ｃ_{5}$～８、$Ｃ_{5}$～７、$Ｃ_{5}$～６、又は３～３０（例えば、３～３０、３～２０、３～１５、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、５～５０、５～２０、５～１５、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０等）員単環式、二環式、又は多環式環である。いくつかの実施形態では、環は、０～３個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１０員単環式又は二環式の飽和、部分飽和、又は芳香環である。いくつかの実施形態では、環は、置換されている。いくつかの実施形態では、環は、置換されていない。いくつかの実施形態では、環は、３、４、５、６、７、８、９、又は１０員である。いくつかの実施形態では、環は、５、６、又は７員である。いくつかの実施形態では、環は、５員である。いくつかの実施形態では、環は、６員である。いくつかの実施形態では、環は、７員である。いくつかの実施形態では、環は、単環式である。いくつかの実施形態では、環は、二環式である。いくつかの実施形態では、環は、多環式である。いくつかの実施形態では、環は、飽和である。いくつかの実施形態では、環は、少なくとも１つの不飽和を含有する。いくつかの実施形態では、環は、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、環は、０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、１～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、１つ以上のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、１個

のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、３個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、４個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態では、環は、置換されており、例えば、１つ以上のアルキル基、及び本明細書で説明されている通りの任意選択的な、１つ以上の他の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、置換基は、メチルである。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、本開示の単環式、二環式、又は多環式環（例えば、Ｒ基と合わせて形成される環ＢＡ、－Ｃｙ－、環$ＢＡ^{Ａ}$、Ｒ等）のそれぞれの単環式環単位は、独立して、０～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～７員、飽和、部分不飽和、又は芳香環である。いくつかの実施形態では、１つ以上の単環式単位は、独立して、１つ以上の不飽和を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の単環式単位は、飽和である。いくつかの実施形態では、１つ以上の単環式単位は、部分飽和である。いくつかの実施形態では、１つ以上の単環式単位は、芳香族である。いくつかの実施形態では、１つ以上の単環式単位は、独立して、１～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、１つ以上の単環式単位は、独立して、少なくとも１個の窒素原子を有する。いくつかの実施形態では、各単環式単位は、独立して、５又は６員である。いくつかの実施形態では、単環式単位は、５員である。いくつかの実施形態では、単環式単位は、５員であり及び１～２個の窒素原子を有する。いくつかの実施形態では、単環式単位は、６員である。いくつかの実施形態では、単環式単位は、６員であり及び１～２個の窒素原子を有する。環及びその単環式単位は、別段の指定がない限り、任意選択的に置換されている。

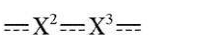
【０２１７】

いずれかの特定の理論により限定されることを意図するものではないが、本開示は、いくつかの実施形態では、核酸塩基（例えば、ＢＡ）の構造が、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のＡＤＡＲタンパク質）との相互作用に影響し得ることが認められる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、酵素（例えば、ＡＤＡＲ１）とオリゴヌクレオチドとの相互作用を促進し得る核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基対形成の強度を低減し得る（例えば、Ａ－Ｔ／Ｕ又はＣ－Ｇと比較して）核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１のような酵素）と第１の核酸塩基との相互作用（例えば、水素結合）を維持し及び／又は増強し、及び／又は二重鎖の他の鎖上の対応する核酸塩基（例えば、Ａ）と第１の核酸塩基との相互作用（例えば、水素結合）を低減することによって、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１のような酵素）による対応する核酸塩基の修飾が著しく改善され得ることが認められる。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような第１の核酸塩基（例えば、本明細書で説明されているＢＡの様々な実施形態）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。そのような第１の核酸塩基の例示的な実施形態は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、そのような第１の核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドが、最大の相補性に関して別の核酸とアラインメントされる場合には、第１の核酸塩基は、Ａの反対側にある。いくつかの実施形態では、本開示の多くの実施形態に例示される通りの第１の核酸塩基の反対側のそのようなＡを、本開示の技術を使用して効率的に修飾し得る。

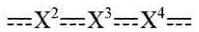
【０２１８】

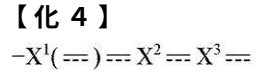
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分

【化２】

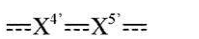


を含み、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分

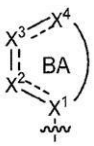
【化３】


を含み、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分
【化４】


を含み、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分
【化５】


を含み、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｘ^{1}は、糖に結合される。いくつかの実施形態では、Ｘ^{1}は、－Ｎ（－）－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{1}は、－Ｃ（＝）－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{3}は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{4}は、－Ｃ（Ｏ）－ではない。いくつかの実施形態では、Ｘ^{4}は、－Ｃ（Ｏ）－であり、例えば、同じヌクレオチド単位の一部と（例えば、同じＢＡ単位内（例えば、Ｘ^{5}の水素結合ドナー（例えば、－ＯＨ、ＳＨ等）と））分子内水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、Ｘ^{4}は、－Ｃ（＝ＮＨ）－である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分
【化６】


を含み、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｘ$^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｘ$^{5'}$は、－ＮＨ－である。
【０２１９】
いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣ又はその互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は任意選択的に保護されたＣである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は任意選択的に保護されたＣの互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、Ｃである、いくつかの実施形態では、ＢＡは、置換されたＣである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、保護されたＣである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、置換されたＣの互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、保護されたＣの互変異性体である。
【０２２０】
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－Ｉ：
【化７】



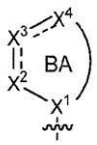
ＢＡ－Ｉ
の構造を有し、式中、
環ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式、又は多環式の飽和、部分飽和又は芳香環であり；
各

【化８】

は、独立して、単結合又は二重結合であり；
　X^1は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり；
　X^2は、－Ｃ（W^{X2}）－、－Ｃ（R^{B2}）＝、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝（式中、R^{B2}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－L^{B2}－Ｒ’であり、W^{X2}は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；
　X^3は、－Ｃ（R^{B3}）＝、－Ｎ（R^{B3}）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、R^{B3}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－L^{B3}－Ｒ’であり；
　X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－、－Ｃ（W^{X4}）－、－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－CH_2－（式中、各R^{B4}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、若しくは－L^{B4}－R^{B41}であるか、又は同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$、＝Ｎ－L^{B4}－R^{B41}、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各R^{B41}は、独立して、Ｒ’である）を形成し、W^{X4}は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；
　L^{B2}、L^{B3}、及びL^{B4}の各々は、独立して、L^Bであり；
　各L^Bは、独立して、共有結合、又は０～６個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価$C_{1～10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられ；
　各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環であり；
　各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、又は－SO_2Ｒであり；
　各Ｒは、独立して、－Ｈ、又は$C_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～20}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員のヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は：
　２つのＲ基を、任意選択的に及び独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に及び独立して、原子と合わせて、原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、若しくは多環式環を形成するか；又は
　２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基を、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する。

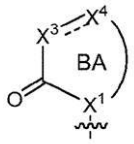
【０２２１】
　いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉの１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ａ：

【化９】

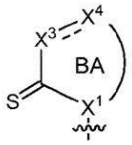


ＢＡ－Ｉ－ａ

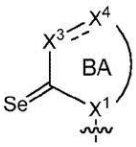
の構造を有する。
【０２２２】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ｂ：
【化１０】



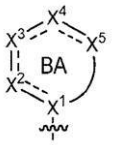
ＢＡ－Ｉ－ｂ
の構造を有する。
【０２２３】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ｃ：
【化１１】



ＢＡ－Ｉ－ｃ
の構造を有する。
【０２２４】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ｄ：
【化１２】

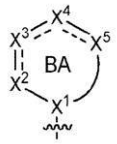


式ＢＡ－Ｉ－ｄ
の構造を有する。
【０２２５】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉの１つ）は、式ＢＡ－ＩＩ：
【化１３】

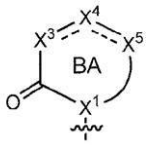


ＢＡ－ＩＩ
の構造を有し、式中、
X^5は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－、－Ｎ（R^{B5}）－、－Ｃ（R^{B5}）＝、－Ｃ（W^{X5}）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝（式中、各R^{B5}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、又は－L^{B5}－R^{B51}であり、R^{B51}は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’であり、W^{X5}は、Ｏ、Ｓ、又はＳｅである）であり；
L^{B5}は、L^Bであり；

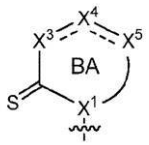
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。
【０２２６】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩ－ａ：
【化１４】



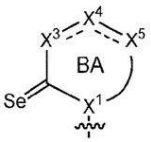
ＢＡ－ＩＩ－ａ
の構造を有する。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩ－ｂ：
【化１５】



ＢＡ－ＩＩ－ｂ
の構造を有する。
【０２２８】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩ－ｂ：
【化１６】

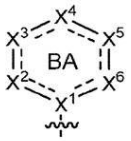


ＢＡ－ＩＩ－ｂ
の構造を有する。
【０２２９】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩ－ｂ：
【化１７】



ＢＡ－ＩＩ－ｄ
の構造を有する。
【０２３０】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－ＩＩ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩＩ：

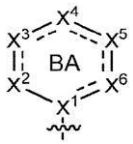
【化１８】



ＢＡ－ＩＩＩ
の構造を有し、式中、
Ｘ^{Ｂ６}は、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ６}）＝、－Ｃ（ＯＲ^{Ｂ６}）＝、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ６}）$_{２}$－、－Ｃ（Ｗ^{Ｘ６}）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－ＣＨ$_{２}$－（式中、各Ｒ^{Ｂ６}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{２}$、若しくは－Ｌ^{Ｂ６}－Ｒ^{Ｂ６１}であるか、又は同じ原子上の２つのＲ^{Ｂ６}を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－Ｌ^{Ｂ６}－Ｒ^{Ｂ６１}）$_{２}$、＝Ｎ－Ｌ^{Ｂ６}－Ｒ^{Ｂ６１}、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_{２}$若しくは＝ＮＨ（式中、各Ｒ^{Ｂ６１}は、独立して、Ｒ’である）を形成し、Ｗ^{Ｘ６}は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；
Ｌ^{Ｂ６}は、Ｌ^{Ｂ}であり；
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。

【０２３１】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩＩ－ａ：

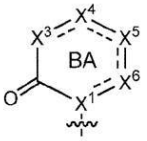
【化１９】



ＢＡ－ＩＩＩ－ａ
の構造を有する。

【０２３２】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ：

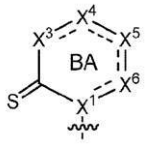
【化２０】



ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ
の構造を有する。

【０２３３】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ：

【化２１】



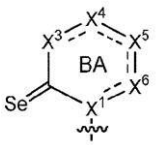
ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ

の構造を有する。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ：

【化２２】



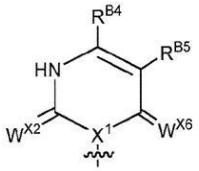
ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ

の構造を有する。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：

【化２３】



ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ

の構造を有する。

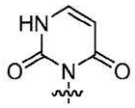
【０２３６】

いくつかの実施形態では、X^1はＮであり、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｈでない。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim4}$脂

肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1\sim2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}はメチルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈでない。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1\sim2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim6}$（例えば、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつ

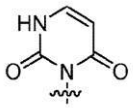
かの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1\sim2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}はメチルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－C≡CHである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－C≡CHCH$_3$である。いくつかの実施形態では、W^{X2}及びW^{X6}はそれぞれ、Oである。いくつかの実施形態では、環BAは、任意選択的に置換された

【化２４】



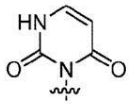
である。いくつかの実施形態では、環BAは、置換された

【化２５】



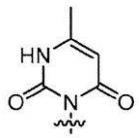
である。いくつかの実施形態では、環BAは、

【化２６】



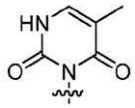
である。いくつかの実施形態では、環BAは、

【化２７】



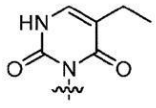
である。いくつかの実施形態では、環BAは、

【化２８】



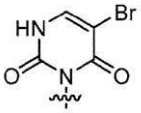
である。いくつかの実施形態では、環BAは、

【化２９】

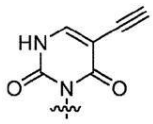


である。いくつかの実施形態では、環BAは、

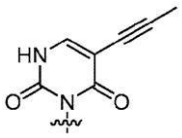
【化３０】



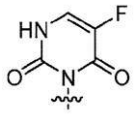
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化３１】



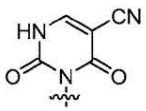
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化３２】



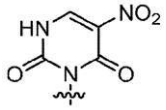
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化３３】



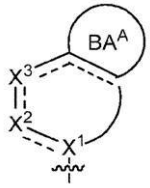
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化３４】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化３５】

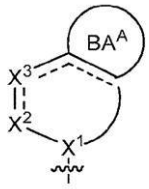


である。
【０２３７】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－ＩＩ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＶ：
【化３６】

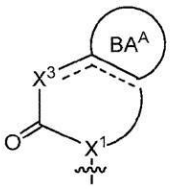


ＢＡ－ＩＶ
の構造を有し、式中、
環ＢＡ^{A}は、０～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～１４員の単環式、二環式、又は多環式環であり；
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。
【０２３８】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ、

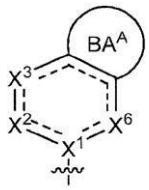
ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＶ－ａ：
【化３７】



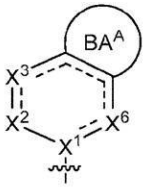
ＢＡ－ＩＶ－ａ
の構造を有する。
【０２３９】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＶ－ｂ：
【化３８】



ＢＡ－ＩＶ－ｂ
の構造を有する。
【０２４０】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＶ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｖ：
【化３９】



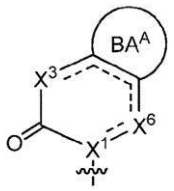
ＢＡ－Ｖ
の構造を有する。
【０２４１】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－Ｖ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｖ－ａ：
【化４０】



ＢＡ－Ｖ－ａ
の構造を有する。
【０２４２】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－

ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｖ－ａ：

【化４１】



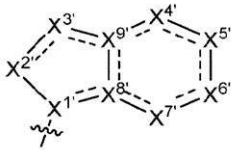
ＢＡ－Ｖ－ａ

の構造を有する。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩ：

【化４２】



ＢＡ－ＶＩ

の構造を有し、式中、

各

【化４３】

==

は、独立して、単結合又は二重結合であり；

$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり；

$X^{2'}$は、－Ｃ（$W^{X2'}$）－、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－CH_2－（式中、$R^{B2'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B2'}$－Ｒ’であり、$W^{X2'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）＝、－Ｎ＝、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、$R^{B3'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B3'}$－Ｒ’であり；

$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X4'}$）－、－Ｃ（＝$NR^{B4'}$）－、－Ｎ（$R^{B4'}$）－、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－ＮＨ－若しくは－CH^2－（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B41'}$は、独立して、－Ｒ’である）を形成し、$W^{X4'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）$_2$－、－Ｎ（$R^{B5'}$）－、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝、－Ｃ（$W^{X5'}$）－、－Ｎ＝、又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－、若しくは－ＣＨ＝（式中、各$R^{B5'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－$L^{B5'}$－$R^{B51'}$（式中、$R^{B51'}$は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である）であり、$W^{X5'}$は、Ｏ、Ｓ、又はＳｅである）であり；

$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B6'}$）＝、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X6'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝（式中、各$R^{B6'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ

$_2$、若しくは－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B6'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B61'}$は、独立して、Ｒ’である）を形成し、$W^{X6'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝、－Ｃ（Ｏ$R^{B7'}$）＝、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X7'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝、－Ｎ（$R^{B7'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝（式中、各$R^{B7'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、若しくは－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B7'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨ（式中、各$R^{B71'}$は、独立して、Ｒ’である）を形成し、$W^{X7'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅである）であり；

$X^{8'}$及び$X^{9'}$の各々は、独立して、Ｃ又はＮであり；

$L^{B2'}$、$L^{B3'}$、$L^{B4'}$、$L^{B5'}$、$L^{B6'}$及び$L^{B7'}$の各々は、独立して、L^{B}であり；

それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、

【化４４】

は、単結合である。いくつかの実施形態では、

【化４５】

は、二重結合である。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、X^1は、－（Ｎ－）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝である。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、W^{X2}は、Ｏである、いくつかの実施形態では、W^{X2}は、Ｓである。いくつかの実施形態では、W^{X2}は、Ｓｅである。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（R^{B2}）＝である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝（式中、R^{B2}は、－L^{B2}－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、X^2は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^2は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（R^{B2}）＝（式中、R^{B2}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、又は－L^{B2}－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝（式中、R^{B2}は、－L^{B2}－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、X^2は、－Ｎ＝である。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、L^{B2}は、共有結合である。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、R^{B2}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－

ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－ＮＯ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－L^{B2}－Ｒ’である。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｃ（R^{B2}）＝である。いくつかの実施形態では、X^3は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^3は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－（式中、R^{B3}は、－L^{B3}－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－（式中、R^{B3}は、－L^{B3}－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、X^3は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^3は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｎ＝である。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、L^{B3}は、共有結合である。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、R^{B3}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ酸保護基（例えば、Ｂｚ）である。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－ＮＯ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－L^{B3}－Ｒ’である。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｒ）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（ＯR^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝（式中、各R^{B4}は、独立して、－L^{B4}－R^{B41}－である）である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－ＮＨR^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、任意選択的に置換された－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^4は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－（式中、Ｏは、分子内水素結合を形成する）である。いくつかの実施形態では、Ｏは、同じＢＡのX^5の水素結合ドナーと水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（（＝ＮR^{B4}）－（式中、Ｎは、分子内水素結合を形成する）である。いくつかの実施形態では、Ｎは、同じＢＡのX^5の水素結合ドナーと水素結合を形成する。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－L^{B4}－R^{B41}である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$、＝Ｎ－L^{B4}－R^{B41}、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨを形成する。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝Ｏを形成する。い

くつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$を形成する。いくつかの実施形態では、＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$は、＝ＣＨ－L^{B4}－R^{B41}である。いくつかの実施形態では、＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$は、＝ＣＨＲ’である。いくつかの実施形態では、＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$は、＝ＣＨＲである。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝Ｎ－L^{B4}－R^{B41}を形成する。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－L^{B4}－R^{B41}は、＝Ｎ－Ｒである。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝ＣＨ$_2$を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}を合わせて、＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、形成された基は、オリゴヌクレオチド合成のための好適な保護基（例えば、アミノ保護基）である。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、X^{4}は、－Ｃ（－Ｎ＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、X^{4}は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨ－L^{B4}－R^{B41}）＝である。いくつかの実施形態では、X^{4}は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）＝である。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、X^4（例えば、－Ｃ（＝Ｎ－Ｒ）－、＝Ｃ（Ｒ）－等）のRを、例えば、X^{5}の別のRと任意選択的に合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、R^{B4}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－ＮＯ$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－L^{B4}－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ又はヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（４－ニトロフェニル）である。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、L^{B4}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^{B4}は、共有結合ではない。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－ＮＨ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、L^{B4}は、任意選択的に置換された－Ｎ＝ＣＨ－であるか、又はそれを含む。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、R^{B41}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B41}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B41}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、X^{5}は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、－ＣＨR^{B5}－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、－Ｎ（R^{B5}）－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^{5}は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施

形態では、X^5は、－Ｃ（Ｒ）＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-L^{B5}-R^{B51}$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-L^{B5}-R^{B51}$（式中、R^{B51}は、Ｒ’、－ＮＨＲ’、－ＯＨ、又は－ＳＨである）である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-L^{B5}-R^{B51}$（式中、R^{B51}は、－ＮＨＲ、－ＯＨ、又は－ＳＨである）である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-L^{B5}-R^{B51}$（式中、R^{B51}は、$-NH_2$、－ＯＨ、又は－ＳＨである）である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）－R^{B51}である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-CH_2OH$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-L^{B5}-R$’である。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、X^4が－Ｃ（Ｏ）－である場合には、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－、－Ｃ（R^{B5}）＝、又は－Ｎ（R^{B5}）－（式中、R^{B5}は、$-L^{B5}-R^{B51}$であり、R^{B51}は、－ＮＨＲ’、－ＯＨ、又は－ＳＨである）である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－であり、R^{B51}は、X^4のＯと水素結合を形成する水素結合ドナーであるか、又はそれを含む。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、L^{B5}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－Ｏ－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－ＯＣ（Ｏ）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、$-CH_2OC$（Ｏ）－であるか、又はそれを含む。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＮＨＲである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＯＲ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＯＲである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＳＲ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＳＲである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＳＨである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）－R^{B51}である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_2Ｐｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＰｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－ＯＣ（Ｏ）－R^{B51}である。いく

つかの実施形態では、R^{B5}は、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－ＯＣ（Ｏ）CH_3である。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、X^5は、X^1に直接的に結合され、環ＢＡは、５員である。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（R^{B6}）＝である。いくつかの実施形態では、X^6は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^6は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（ＯR^{B6}）＝である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（R^{B6}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^6は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｎ＝である。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－L^{B6}－R^{B61}である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B6}を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－L^{B6}－R^{B61}）$_2$、＝Ｎ－L^{B6}－R^{B61}、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B6}を合わせて、＝Ｏを形成する。いくつかの実施形態では、L^{B6}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｈである。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、R^{B6}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ又はヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－L^{B6}－Ｒ’である。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、L^{B6}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^{B6}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^{B6}は、－CH_2CH_2－である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－CH_2CH_2－（４－ニトロフェニル）である。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、R^{B61}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B61}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B61}は、－Ｈである。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、環BA^Aは、単環式である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、５員である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、６員である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、二環式である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、９員である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、１０員である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、３個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、４個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、X^1’は、－Ｎ（－）－である。いくつかの実施形態では、X^1’は、－Ｃ（－）＝である。

【０２７４】
いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝（式中、$R^{B2'}$は、－$L^{B2'}$－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、－Ｎ＝である。

【０２７５】
いくつかの実施形態では、$L^{B2'}$は、共有結合である。

【０２７６】
いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、$R^{B2'}$は、－$L^{B2'}$－Ｒ’である。

【０２７７】
いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）－である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）－（式中、$R^{B3'}$は、－$L^{B3'}$－Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝である。

【０２７８】
いくつかの実施形態では、$L^{B3'}$は、共有結合である。

【０２７９】
いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、$R^{B3'}$は、－$L^{B3'}$－Ｒ’である。

【０２８０】
いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝（式中、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である）である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ$R^{B4'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－Ｃ（－NH_2）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－NH_2）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ’）＝

である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された２－ナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、２’－ナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＥｔ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ（ｉ－Ｐｒ））＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｐｈ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＰｈ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（２－ナフチル））＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（＝Ｎ$R^{B4'}$）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｎ（$R^{B4'}$）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｎ＝である。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-L^{B4'}-R^{B41'}$である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（$-L^{B4'}-R^{B41'}$）$_2$、＝Ｎ$-L^{B4'}-R^{B41'}$、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｏを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｃ（$-L^{B4'}-R^{B41'}$）$_2$を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝Ｎ$-L^{B4'}-R^{B41'}$を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝ＣＨ$_2$を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$を合わせて、＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、形成された基は、オリゴヌクレオチド合成のための好適な保護基（例えば、アミノ保護基）である。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ＝Ｃ（$-L^{B4'}-R^{B41'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨ$-L^{B4'}-R^{B41'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨ－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）＝である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｂｒである、いくつかの実施

形態では、$R^{B4'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-L^{B4'}-R'$である。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ又はヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-CH_2CH_2-$（４－ニトロフェニル）である。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、$L^{B4'}$は、共有結合である。いくつかの実施形態では、$L^{B4'}$は、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、$L^{B4'}$は、$-CH_2CH_2-$である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、$R^{B41'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B41'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B41'}$は、－Ｈである。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、$-C(R^{B5'})_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、$-N(R^{B5'})-$である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、$-C(R^{B5'})=$である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－Ｎ＝である。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、$L^{B5'}$は、共有結合である。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－Ｈではない。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、$R^{B5'}$は、$-L^{B5'}-R'$である。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、$-C(R^{B6'})=$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、$-C(OR^{B6'})=$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、$-C(OR^{B6'})=$（式中、$R^{B6'}$は、$-L^{B6'}-R^{B61'}$である）である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、$-C(R^{B6'})_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は

、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B6'}$は、独立して、－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$－である）である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｎ＝である。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B6'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$、又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B6'}$を合わせて、＝Ｏを形成する。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、$L^{B6'}$は、共有結合である。いくつかの実施形態では、$L^{B6'}$は、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、$L^{B6'}$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ又はヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（４－ニトロフェニル）である。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、$R^{B61'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B61'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B61'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B61'}$は、－Ｈではない。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－ＮＯ$_2$である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－$L^{B6'}$－Ｒ’である。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（Ｏ$R^{B7'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（Ｏ$R^{B7'}$）＝（式中、$R^{B7'}$は、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である）である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B7'}$は、独立して、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$－である）である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｎ（$R^{B7'}$）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－Ｎ＝である。

【０２９８】
いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、$-L^{B7'}-R^{B71'}$である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B7'}$を合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（$-L^{B7'}-R^{B71'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B7'}-R^{B71'}$、又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B7'}$を合わせて、＝Ｏを形成する。いくつかの実施形態では、$L^{B7'}$は、共有結合である。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－Ｂｒである、いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、$R^{B7'}$は、$-L^{B7'}-R'$である。

【０２９９】
いくつかの実施形態では、$L^{B7'}$は、共有結合である。いくつかの実施形態では、$L^{B7'}$は、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、$L^{B7'}$は、$-CH_2CH_2-$である。

【０３００】
いくつかの実施形態では、$R^{B71'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B71'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B71'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B71'}$は、－Ｈではない。

【０３０１】
いくつかの実施形態では、L^Bは、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^Bは、任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和又は部分不飽和脂肪族鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、L^Bは、１～６個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和又は部分不飽和ヘテロ脂肪族鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくともメチレン単位は置き換えられている。いくつかの実施形態では、L^Bは、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^Bは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^Bは、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^Bは、$-CH_2CH_2-$である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－ＮＨ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃｙ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、L^Bは、任意選択的に置換された－Ｎ＝ＣＨ－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^Bは、－Ｃ（Ｏ）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^Bは、－Ｏ－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^Bは、－ＯＣ（Ｏ）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^Bは、$-CH_2OC(O)-$であるか、又はそれを含む。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式の飽和、部分飽和、又は芳香族環である。－Ｃｙ－の好適な単環式単位は、本明細書で説明されている。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、単環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、二環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、多環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、０～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価３～１０員単環式の飽和又は部分不飽和環である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、０～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された二価５～１０員芳香環である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換されるフェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、フェニレンである。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－ＳＯ$_2$Ｒである。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、様々な構造におけるＲ’は、保護基（例えば、アミノ、ヒドロキシル等）であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なものである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、４－ニトロフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（４－ニトロフェニル）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＮＰｈ$_2$である。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～10}$脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～14}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する５～１４員ヘテロアリール、及び１～５個のヘテロ原子を有する３～１０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基であるか、又は

２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、この原子と合わせて、この原子に加えて０～１０個（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１５員の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は：

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１５員の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～30}$アリール、Ｃ$_{6～30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ、又はＣ$_{1～10}$脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～14}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する５～１４員ヘテロアリール、及び１～５個のヘテロ原子を有する３～１０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて、共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、同一原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合

わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式、又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つの基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～３０員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、単環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、多環式である。いくつかの実施形態では、それぞれの単環式環単位は、独立して、３～１０（例えば、３～８、３～７、３～６、５～１０、５～８、５～７、５～６、３、４、５、６、７、８、９、又は１０等）員であり、独立して、飽和、部分飽和、又は芳香族であり、独立して、０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、飽和である。いくつかの実施形態では、環は、部分飽和である。いくつかの実施形態では、環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、形成される環は、１～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、形成される環は、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、形成される環は、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim20}$、$C_{1\sim15}$、$C_{1\sim10}$、$C_{1\sim8}$、$C_{1\sim6}$、$C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、又は$C_{1\sim2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された脂環族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるシクロアルキルである。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された$C_{1\sim20}$ヘテロ脂肪族である。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されている$C_{6\sim20}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{6\sim20}$アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{6\sim20}$アリールアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された$C_{6\sim20}$アリールヘテロ脂肪族である。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に

置換された３～２０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１０員環ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～６員環ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、部分飽和である。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ホウ素、窒素、酸素、硫黄、ケイ素、及びリンから選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、及びケイ素から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、硫黄である。

【０３１４】

本明細書で説明されている通り、様々な基は、任意選択的に置換され得る。置換基は、様々な治療薬の開発を含む化学の分野で日常的に利用されている。本開示では、多くの置換基を利用することができる。いくつかの実施形態では、置換基は、炭化水素基である。いくつかの実施形態では、置換基は、ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、複数のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、置換基中の各原子は、水素、炭素、ハロゲン、窒素、酸素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換基中の各原子は、水素、炭素、ハロゲン、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換基中の各原子は、水素、炭素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換基中の炭素及び非ハロゲンヘテロ原子の総数は約１又は約１以下であり、いくつかの実施形態では約２以下であり、いくつかの実施形態では約３以下であり、いくつかの実施形態では約４以下であり、いくつかの実施形態では約５以下であり、いくつかの実施形態では約６以下であり、いくつかの実施形態では約７以下であり、いくつかの実施形態では約８以下であり、いくつかの実施形態では約９以下であり、いくつかの実施形態では約１０以下であり、いくつかの実施形態では約１１以下であり、いくつかの実施形態では約１２以下であり、いくつかの実施形態では約１３以下であり、いくつかの実施形態では約１４以下であり、いくつかの実施形態では約１５以下である。

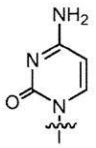
【０３１５】

当業者によって理解される通り、可変要素に関して説明されている実施形態は、様々な構造を提供するために容易に組み合わせられ得る。当業者はまた、可変要素に関して説明されている実施形態は、当該可変要素、例えば、Ｒ’　R^{B2}、R^{B3}、R^{B4}、R^{B5}、R^{B6}、$R^{B2'}$、$R^{B3'}$、$R^{B4'}$、$R^{B5'}$、$R^{B6'}$等に関するＲの実施形態；L^{B2}、L^{B3}、L^{B4}、L^{B5}、L^{B6}、$L^{B2'}$、$L^{B3'}$、$L^{B4'}$、$L^{B5'}$、$L^{B6'}$等に関するL^{B}の実施形態であり得る他の可変要素のために容易に利用され得ることを理解する。例示的な実施形態及びその組み合わせとして、本明細書で例示されている構造が挙げられるが、これに限定されない。ある特定の例を、下記で説明する。

【０３１６】

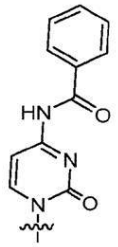
例えば、いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化４６】



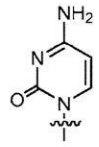
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化４７】



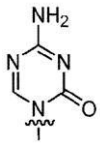
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化４８】



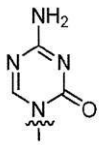
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化４９】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５０】

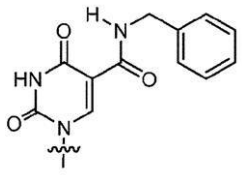


である。

【０３１７】

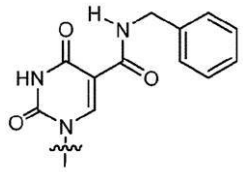
いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^4の－Ｃ（Ｏ）－におけるＯは、R^5の－Ｈ、例えば、－ＮＨＲ’における－Ｈ、$R^{5'}$の－ＯＨ又は－ＳＨと水素結合を形成し得る。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^5は、－Ｃ（R^5）＝である。いくつかの実施形態では、$R^{5'}$は、－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、R^5は、－L^{B5}－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、メチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－に置き換えられている。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－CH_2Ｐｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、メチルである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５１】



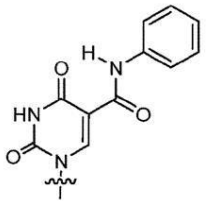
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５２】



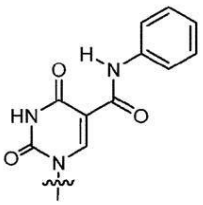
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５３】



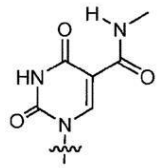
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５４】



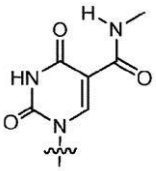
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５５】



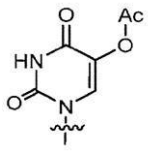
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５６】



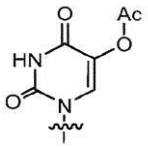
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５７】



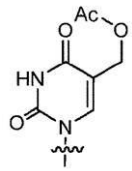
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５８】



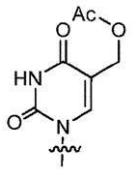
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５９】



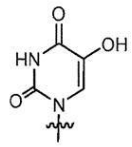
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６０】



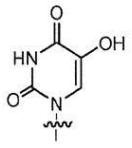
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化６１】



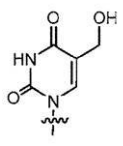
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６２】



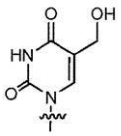
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化６３】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６４】

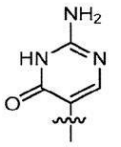


である。

【０３１８】

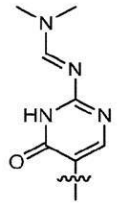
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^4は、＝Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）－である。いくつかの実施形態では、同じ原子（例えば、窒素原子）上の２つのＲ基を合わせて、任意選択的に置換された＝CH_2又は＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子（例えば、窒素原子）上の２つのＲ基を合わせて、任意選択的に置換された＝Ｃ（－L^{B4}－Ｒ）$_2$、＝Ｎ－L^{B4}－Ｒを形成する。いくつかの実施形態では、形成される基は、＝ＣＨＮ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、形成される基は、＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$である。いくつかの実施形態では、X^4は、＝Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$）－である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（R^{B4}）$_2$は、－ＮR^{B4}である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化６５】



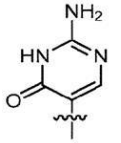
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６６】



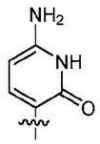
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６７】



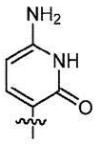
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化６８】



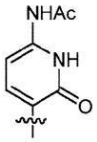
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化６９】



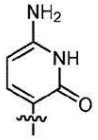
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７０】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７１】



である。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７２】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７３】

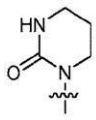


である。

【０３２０】

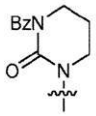
いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、X^4は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、X^5は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７４】



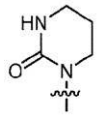
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７５】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７６】

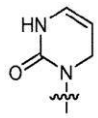


である。

【０３２１】

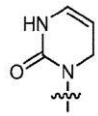
いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７７】



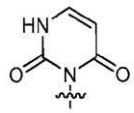
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７８】



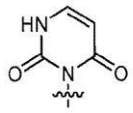
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７９】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化８０】



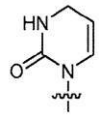
である。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝で

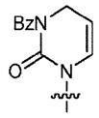
ある。いくつかの実施形態では、X^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８１】



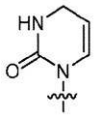
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化８２】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化８３】

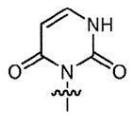


である。

【０３２３】

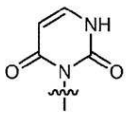
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝であり、X^6は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝であり、X^6は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、R^{B3}、R^{B4}、及びR^{B5}の各々は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８４】



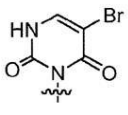
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化８５】



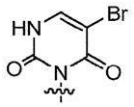
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８６】



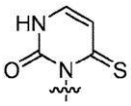
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化８７】



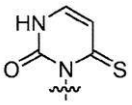
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８８】



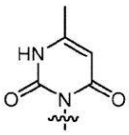
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化８９】



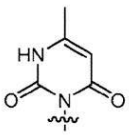
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９０】



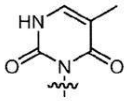
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９１】



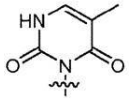
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９２】



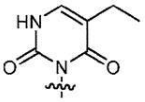
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９３】



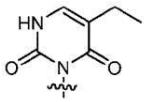
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９４】



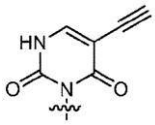
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９５】



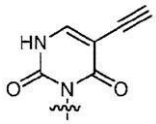
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９６】



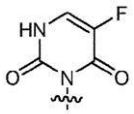
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９７】



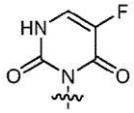
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９８】



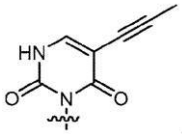
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９９】



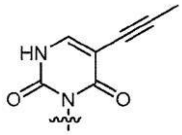
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１００】



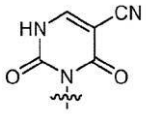
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化１０１】



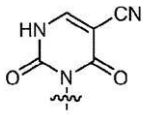
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０２】



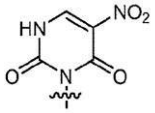
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化１０３】



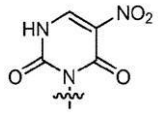
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０４】



である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化１０５】

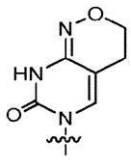


である。

【０３２４】

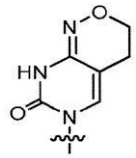
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－（式中、２つのR^{B4}を合わせて、＝Ｏを形成する）、又は＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$、＝Ｎ－L^{B4}－R^{B41}である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、R^{B41}又はR^{B4}及びR^{B5}は、Ｒであり、それらの介在原子と合わせて、本明細書で説明されている通り任意選択的に置換された環を形成する。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０６】



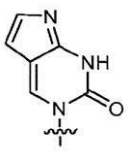
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１０７】



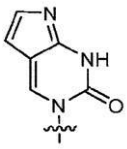
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０８】



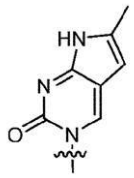
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１０９】



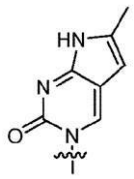
である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－ＮＨR^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、１つのR^{B4}及びR^{B5}を合わせて、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、窒素原子を有する任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１１０】



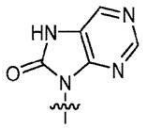
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１１１】



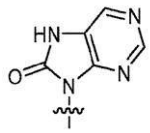
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１１２】



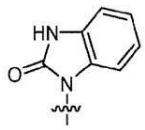
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１１３】



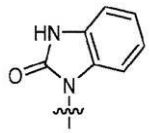
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１１４】



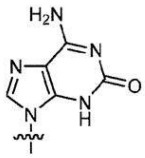
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１１５】



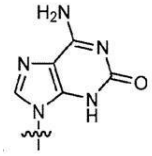
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１１６】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１１７】

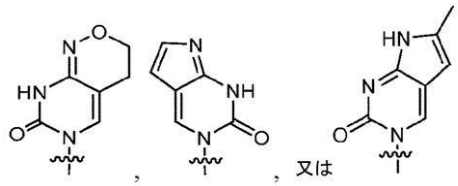


である。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＶ又はＢＡ－Ｖの構造を有する。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ＝であり、X^6は、－Ｃ（R^{B6}）＝である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、５～６員である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、単環式である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、芳香族である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、０～２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、１～２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１１８】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１１９】

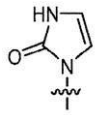


である。

【０３２６】

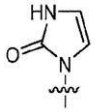
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、X^1は、X^5に結合している。いくつかの実施形態では、X^4及びX^5の各々は、独立して、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－ＮＨ－であり、X^4は、－ＣＨ＝であり、X^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２０】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２１】

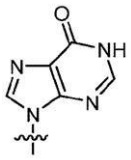


である。

【０３２７】

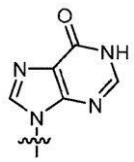
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、$X^{3'}$は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、$X^{3'}$は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、$X^{4'}$は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、$X^{5'}$は、－Ｎ＝であり、$X^{6'}$は、－Ｃ（R^{B6}）＝であり、$X^{7'}$は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、$X^{3'}$は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、$X^{4'}$は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、$X^{5'}$は、－Ｃ（R^{B5}）＝であり、$X^{6'}$は、－Ｃ（R^{B6}）＝であり、$X^{7'}$は、－Ｃ（R^{B7}）＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２２】



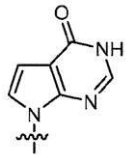
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２３】



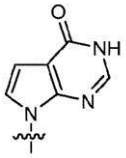
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２４】



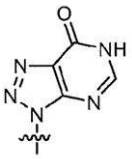
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２５】



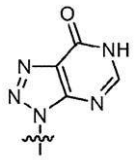
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２６】



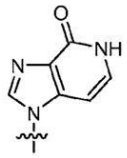
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２７】



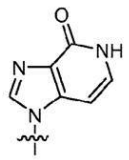
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２８】



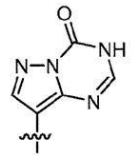
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２９】



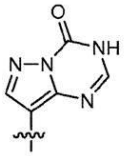
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３０】



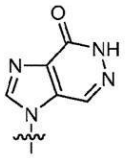
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３１】



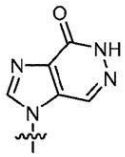
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３２】



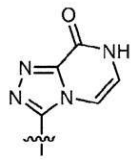
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３３】



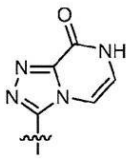
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３４】



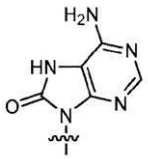
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３５】



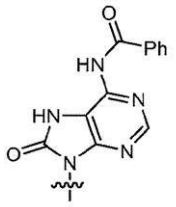
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３６】



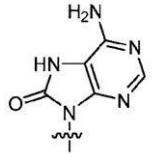
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３７】



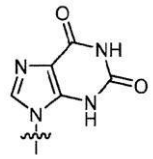
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３８】



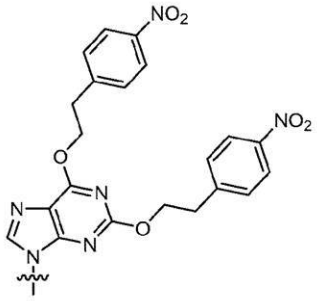
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３９】



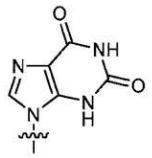
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１４０】



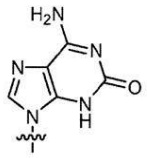
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１４１】

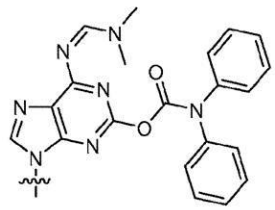


である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

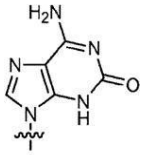
【化１４２】



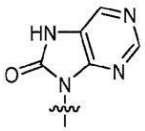
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４３】



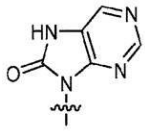
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４４】



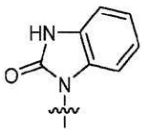
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１４５】



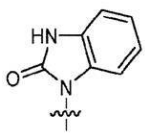
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４６】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１４７】

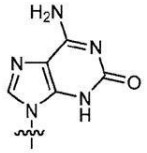


である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４８】

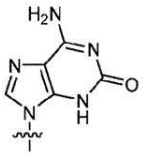


である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝であり、$X^{3'}$は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝であり、$X^{3'}$は、－Ｎ＝であり、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、$X^{5'}$は、－Ｎ＝であり、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、$X^{7'}$は、－Ｎ（$R^{B7'}$）－である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に

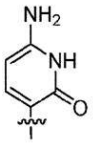
置換されたか又は保護された
【化１４９】



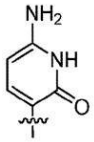
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１５０】



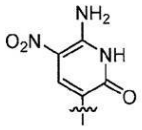
である。
【０３２８】
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、X^6は、－Ｃ（R^{B6}）＝である。いくつかの実施形態では、R^{B3}、R^{B4}、及びR^{B6}の各々は、独立して、－Ｈである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１５１】



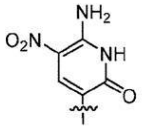
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１５２】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１５３】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１５４】

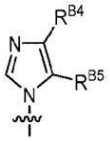


である。

【０３２９】

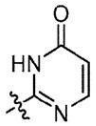
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５５】



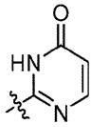
である。いくつかの実施形態で、R^{B4}は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態で、R^{B4}は、任意選択的に置換された

【化１５６】



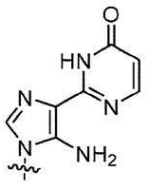
である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、

【化１５７】



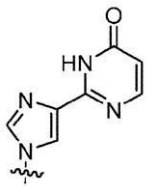
である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１５８】



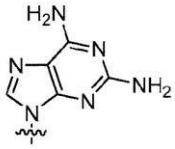
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５９】



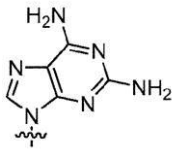
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６０】



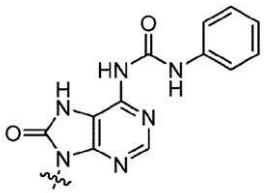
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６１】



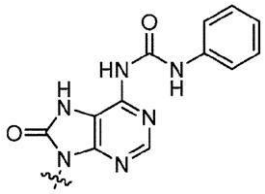
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６２】



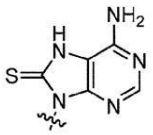
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６３】



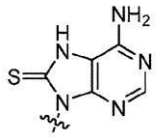
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６４】



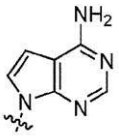
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６５】



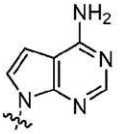
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６６】



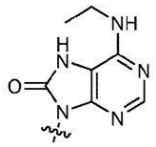
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６７】



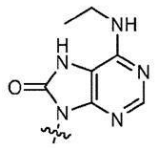
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６８】



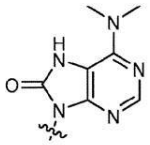
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６９】



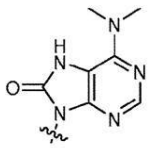
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７０】



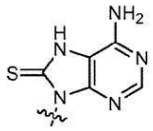
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７１】



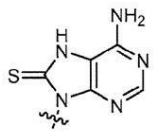
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７２】



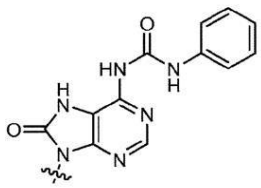
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７３】



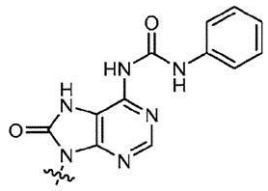
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７４】



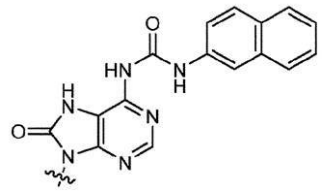
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７５】



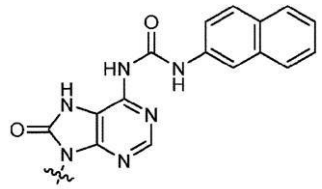
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７６】



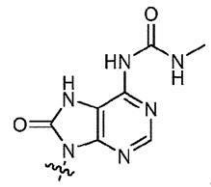
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７７】



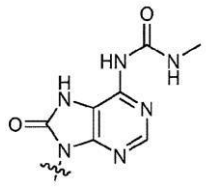
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７８】



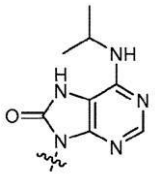
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７９】



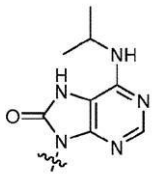
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８０】



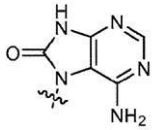
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８１】



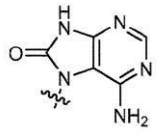
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８２】



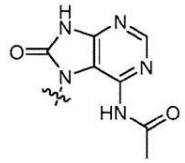
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８３】



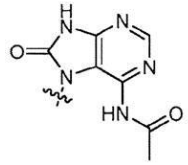
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８４】



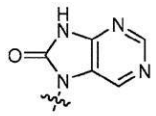
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８５】



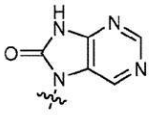
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８６】



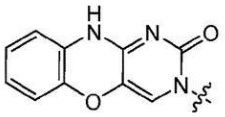
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８７】



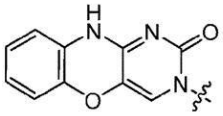
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８８】



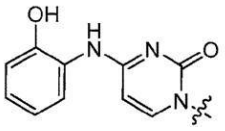
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８９】



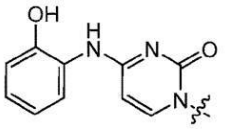
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１９０】



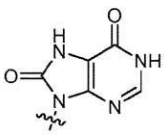
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１９１】



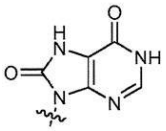
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１９２】



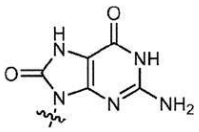
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１９３】



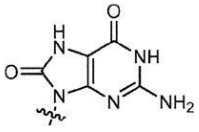
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１９４】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１９５】



である。

【０３３０】

本明細書で説明されている通り、環ＢＡは、任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である場合には、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＣＨ＝、－CH_2－、又は－ＮＨ－である場合には、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＣＨ＝である場合には、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$の各々は、これが－CH_2－である場合には、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＮＨ－である場合には、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^3は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^4は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^5は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^6は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、$X^{8'}$は、Ｃである。いくつかの実施形態では、$X^{8'}$は、Ｎである。いくつかの実施形態では、$X^{9'}$は、Ｃである。いくつかの実施形態では、$X^{9'}$は、Ｎである。いくつかの実施形態では、$X^{8'}$はＣであり及び$X^{9'}$はＣである。いくつかの実施形態では、$X^{8'}$はＣであり及び$X^{9'}$はＮである。いくつかの実施形態では、$X^{8'}$はＮであり及び$X^{9'}$はＣである。いくつかの実施形態では、$X^{8'}$はＮであり及び$X^{9'}$はＮである。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、環ＢＡは、芳香族である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、芳香族であり及び１個以上、例えば、１～５個の窒素環原子を有する。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１個以上、例えば、１～５個の窒素環原子を有する任意選択的に置換された芳香環を含む。

【０３３３】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のある特定の核酸塩基（例えば、ｂ

００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ、Ｃ、Ａ等）を含む提供されるオリゴヌクレオチドは、特に、改善された編集効率（例えば、Ｕ等の参照核酸塩基と比較して）を提供し得る。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、その３’側においてＩに連結される。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの環ＢＡである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの１つ以上の環ＢＡを含む。

【０３３５】

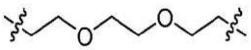
いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、脱塩基であり、例えば、Ｌ０１０（

【化１９６】



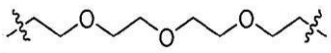
）、Ｌ０１２（

【化１９７】



）、又はＬ０２８（

【化１９８】



）の構造を有する。脱塩基ヌクレオシドはまた、オリゴヌクレオチドの他の部分において利用されてもよく、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、又はそれより多い）の任意選択的で連続的な脱塩基ヌクレオシドを含んでもよい。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の任意選択的で連続的な脱塩基ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以下の脱塩基ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、それぞれの脱塩基ヌクレオシドは、独立して、第１のドメイン又は第２のドメインの第１のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、それぞれの脱塩基ヌクレオシドは、独立して、第１のドメイン中にある。いくつかの実施形態では、それぞれの脱塩基ヌクレオシドは、独立して、第２のドメインの第１のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、脱塩基ヌクレオシドは、標的アデノシンの反対側にある。いくつかの実施形態では、単一の脱塩基ヌクレオシドは、各々が参照オリゴヌクレオチド中に核酸塩基を独立して含む１つ以上のヌクレオシドを置き換えてもよく、例えば、Ｌ０１０は、核酸塩基を含む１つのヌクレオシドを置き換えるために利用されてもよく、Ｌ０１２は、各々が核酸塩基を独立して含む１、２、又は３つのヌクレオシドを置き換えるために利用されてもよく、Ｌ０２８は、各々が核酸塩基を独立して含む１、２、又は３つのヌクレオシドを置き換えるために利用されてもよい。いくつかの実施形態では、塩基ヌクレオシドは、立体的に不規則な結合（例えば、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（任意選択的に脱塩基である）に連結されている。いくつかの実施形態では、それぞれの塩基ヌクレオシドは、独立して、立体的に不規則な結合（例えば、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（任意選択的に脱塩基である）に連結されている。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、標的アデニンの反対側の修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を著しく改善させ得る。いくつかの実施形態では、反対側

の位置の修飾された核酸塩基は、その隣（例えば、３’側）にＧがあるときでさえ、高い活性を提供し得、及び／又は他の核酸塩基（例えば、Ｃ）は、はるかに低い活性を提供するか、又は実質的に活性（activites）を検出しない。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－ＯＨを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、非環式糖（例えば、対応する環状糖のＣ２－Ｃ３結合を切断することによる）である。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の、独立して二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の、独立して２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。いくつかの実施形態では、この数は、６である。いくつかの実施形態では、この数は、７である。いくつかの実施形態では、この数は、８である。いくつかの実施形態では、この数は、９である。いくつかの実施形態では、この数は、１０である。いくつかの実施形態では、この数は、１１である。いくつかの実施形態では、この数は、１２である。いくつかの実施形態では、この数は、１３である。いくつかの実施形態では、この数は、１４である。いくつかの実施形態では、この数は、１５である。いくつかの実施形態では、この数は、１６である。いくつかの実施形態では、この数は、１７である。いくつかの実施形態では、この数は、１８である。いくつかの実施形態では、この数は、１９である。いくつかの実施形態では、この数は、２０である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～

８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつ

かの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの修飾された糖は、それぞれ独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－Ｆ修飾された糖を含まない。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、２’－Ｆ修飾された糖のレベルと比較して相対的に高い。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を含む修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の、２’－NH_2修飾を含む修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）

は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４

０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、こ

の数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつかの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第２のドメインヌクレオシドを連結するそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインのヌクレオチド間結合は、第２のドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオシド及び第２のドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第２のドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形

態では、高いパーセンテージ（例えば、Ｒｐのヌクレオチド間結合及び／又は天然のリン酸結合と比較して）のＳｐのヌクレオチド間結合は、改善された特性及び／又は活性（例えば、高い安定性及び／又は高いアデノシン編集活性）をもたらす。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、ある特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態

では、レベルは、第２のドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。い

くつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。
【０３４５】
いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個））は、Ｒｐである。
【０３４６】
いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個））は、Ｒｐである。
【０３４７】
いくつかの実施形態では、ある特定の例に示される通り、第２のドメインは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、その各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０である。いくつかの実施形態では、それは約１である。いくつかの実施形態では、それは約２である。いくつかの実施形態では、それは約３である。いくつかの実施形態では、それは約４である。いくつかの実施形態では、それは約５である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は２つ以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、第２のドメインの３’末端にある。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。
【０３４８】
いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のド

メインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの最後の２つのヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合である。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の１個以上（例えば、第２のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％）は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の１つ以上のブロック及びキラル制御されていないヌクレオチド間結合の１つ以上のブロックを含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合のそれぞれのブロックにおいて、約１～２０個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個のキラルヌクレオチド間結合が存在し、それぞれは、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合のそれぞれのブロックにおいて、約１～２０個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個のキラルヌクレオチド間結合が存在し、それぞれは、独立して、キラル制御されない。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、天然のリン酸結合を含有しない。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの５’側にある。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの３’側にある。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、そのリクルートメントを促進するか、又はそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、又はこのタンパク質との相互作用を促進するか、若しくはそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと接触する。いくつかの実施形態では、様々な核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合が、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の１つ以上の残基と相互作用し得る。いかなる理論によっても制限される意図はないが、いくつかの実施形態で

は、第１の部分と第２の部分は、核酸塩基配列のギャップによって分離されているが、例えば、ｍＲＮＡなどの標的核酸の折り畳まれた構造又は二次構造において、空間的に近接していてもよい。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸の２つの部分と二重鎖を形成するドメインを有し、ｍＲＮＡなどの標的核酸の特定の空間構造を可能にし、促進し、助長し、又は安定化する。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第１のサブドメインを含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第２のサブドメインを含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第３のサブドメインを含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、５’から３’に、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインを含むか、又はそれらからなる。そのようなサブドメインのある特定の実施形態を、下記で説明する。

【０３５４】

第１のサブドメイン

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’から３’に、第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、５’から３’に、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインを含むか、又はそれらからなる。第１のサブドメインのある特定の実施形態を、例として下記で説明する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、修飾される（例えば、Ｉへの変換）ことになる標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約５～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１０～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１０～２０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約５～１５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１３～１６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約６～１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約６～９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１０個の核酸塩基の長さを有する。いく

つかの実施形態では、第１のサブドメインは、１１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１５個の核酸塩基の長さを有する。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、第２のドメインの約、又は少なくとも約５～９５％、１０％～９０％、２０％～８０％、３０％～７０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％～６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％である。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチが第１のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎが第１のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン領域中のオリゴヌクレオチド及び標的核酸の二重鎖は、各々がゆらぎではない１つ以上のミスマッチを独立して含む１つ以上のバルジを含む。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～

６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。

【０３６２】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、例えば、オリゴヌクレオチドが標的核酸と二重鎖を形成する場合には、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。反対側のヌクレオシド中の修飾された核酸塩基を含む好適な核酸塩基は、本明細書で説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｃ、Ｃの互変異性体、Ｕ、Ｕの互変異性体、Ａ、Ａの互変異性体、及びＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ、又は環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含む核酸塩基から選択される任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、非環式糖（例えば、対応する環状糖のＣ２－Ｃ３結合を切断することによる）である。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の、独立して二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１

～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の、独立して２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。いくつかの実施形態では、この数は、６である。いくつかの実施形態では、この数は、７である。いくつかの実施形態では、この数は、８である。いくつかの実施形態では、この数は、９である。いくつかの実施形態では、この数は、１０である。いくつかの実施形態では、この数は、１１である。いくつかの実施形態では、この数は、１２である。いくつかの実施形態では、この数は、１３である。いくつかの実施形態では、この数は、１４である。いくつかの実施形態では、この数は、１５である。いくつかの実施形態では、この数は、１６である。いくつかの実施形態では、この数は、１７である。いくつかの実施形態では、この数は、１８である。いくつかの実施形態では、この数は、１９である。いくつかの実施形態では、この数は、２０である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３６５】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０

％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの修飾された糖は、それぞれ独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R）2修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択により置換されたＣ1～6脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。

【０３６７】
いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。

【０３６８】
いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む。

【０３６９】
いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－Ｆ修飾された糖を含まない。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の二環式糖、及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－ＯＨである）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７

、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、２’－Ｆ修飾された糖のレベルと比較して相対的に高い。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を含む修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－Ｆ修飾された糖と比べて多くの２’－ＯＲ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖又は２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、３つのヌクレオシドのみを含み、これらの２つは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖であり、１つは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾されたヌクレオシドは、第１のサブドメインの３’末端に存在しており、第２のサブドメインと連結している。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ある糖は、２’－ＯＭｅ修飾されており、ある糖は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、３つのヌクレオシドのみを含み、これらのヌクレオシドは、Ｎ$_2$、Ｎ$_3$、及びＮ$_4$である。

【０３７２】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、

１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％

、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつ

かの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第１のサブドメインヌクレオシドを連結するそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインのヌクレオチド間結合は、第１のサブドメイ

ンの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のヌクレオシド及び第２のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第１のサブドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のヌクレオシド及び第２のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され；いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり；いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ある特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のサブドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの

実施形態では、レベルは、第１のサブドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のサブドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約

９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個））は、Ｒｐである。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、ある特定の例に示される通り、第１のサブドメインは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、この各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０である。いくつかの実施形態では、それは約１である。いくつかの実施形態では、それは約２である。いくつかの実施形態では、それは約３である。いくつかの実施形態では、それは約４である。いくつかの実施形態では、それは約５である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は２個以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、第１のサブドメインの３’末端にある。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最初の２つのヌクレ

オシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合である。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、天然のリン酸結合を含有しない。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の、２つの２’－ＯＲ修飾された糖に結合したヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％、又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％、又はより多く）の、２つの２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖に結合したヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０３７７】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、５’末端部分、例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の核酸塩基の長さを有するものを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、約３～６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、長さは、１個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、第１のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２’－ＯＨを有

する１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の糖の１個以上（例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０３７９】

いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３８０】

いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のゆらぎを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、標

的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、３’末端部分、例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、１～５、１～３、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個の核酸塩基の長さを有するものを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、約１～３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、長さは、１個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、第１のサブドメインの３’末端核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、５’末端部分及び３’末端部分を含むか、又はそれらからなる。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２’－ＯＨを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の糖の１個以上（例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾され

た糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）の２’－Ｆ修飾された糖及び／又は２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、及び／又はより低いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）の他の種類の修飾された糖（例えば、二環式糖、及び／又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である））を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より高いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より高いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より低いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、及び／又はより高いレベルの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より低いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、及び／又はより高いレベルの２’－ＯＭｅ修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より高いレベルの天然のＤＮＡ糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ1～６脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分と比較して、３’末端部分は、より高いレベルの天然のＤＮＡ糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、若しくは１０％以下、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個以下）の、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有しない。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾された糖は、独立して、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、どの修飾された糖も、２’－ＯＭｅ又は他の２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）を含まない。いくつかの実施形態では、３’末端部分のそれぞれの糖は、独立して、２つの２’－Ｈ又は２’－Ｆ修飾を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１～３個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の天然のＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１～３個の天然のＤＮＡ糖を含む。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分の

１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３’－末端部分は、５’末端部分と比較して高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）のＲｐのヌクレオチド間結合及び／又は天然のリン酸結合を含有する。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のゆらぎを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２）等のタンパク質をリクルートするか、そのリクルートメントを促進するか、又はそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、又はそれとの相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの様々な核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の１つ以上の残基と相互作用し得る。

【０３９０】

第２のサブドメイン

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’から３’に、第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、５’から３’に、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインを含むか、又はそれらからなる。第２のサブドメインのある特定の実施形態を、例として下記で説明する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、修飾される（例えば、Ｉへの変換）ことになる標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、標的アデノシンの反対側に１つ以下のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの標的アデノシンの反対側のそれぞれのヌクレオシドは、第２のサブドメインである。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～１０、１～５、１～３個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の全てのヌクレオシドは、５’－N_1N_0N－

１－３’である。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチが第２のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１個以下のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２個以下のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２個以下のミスマッチを含み、１個のミスマッチは、標的アデノシンとその反対側のヌクレオシドとの間にあり、及び／又は１個のミスマッチは、標的アデノシンの隣のヌクレオシドとオリゴヌクレオチド中のその対応するヌクレオシドとの間にある。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの隣のヌクレオシドとオリゴヌクレオチド中のその対応するヌクレオシドとの間のミスマッチは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、ゆらぎは、Ｉ－Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｃは、標的アデノシンの隣にあり、例えば、その３’側のすぐ隣にある。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎが第２のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン領域中のオリゴヌクレオチド及び標的核酸の二重鎖は、各々がゆらぎではない１つ以上のミスマッチを独立して含む１つ以上のバルジを含む。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。

【０３９６】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０３９７】

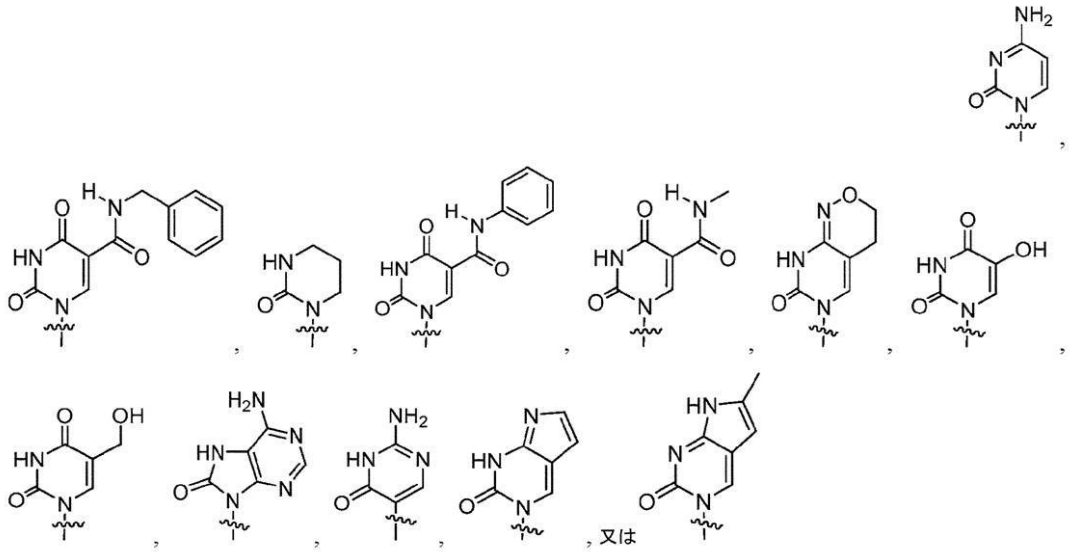
いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。

【０３９８】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、例えば、オリゴヌクレオチドが標的

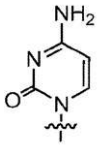
核酸と二重鎖を形成する場合には、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。反対側のヌクレオシド中の修飾された核酸塩基を含む好適な核酸塩基は、本明細書で説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｃ、Ｃの互変異性体、Ｕ、Ｕの互変異性体、Ａ、Ａの互変異性体、及びＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ、又は環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含む核酸塩基から選択される任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。例えば、いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化１９９】



から選択される。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２００】



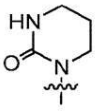
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０１】



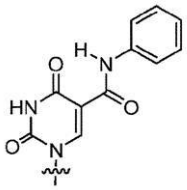
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０２】



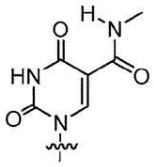
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０３】



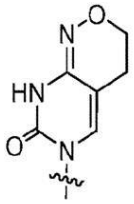
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０４】



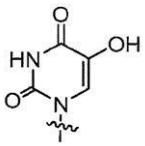
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０５】



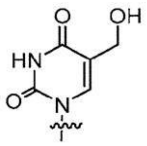
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０６】



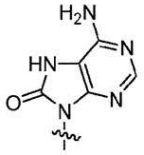
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０７】



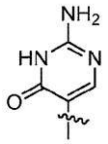
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０８】



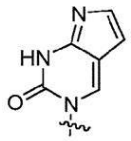
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０９】



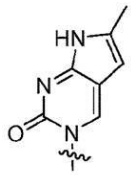
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２１０】



である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２１１】

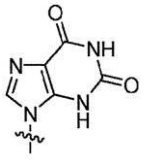


である。

【０３９９】

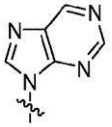
いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、反対側の核酸塩基の隣に修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、これは、５’側にある。いくつかの実施形態では、これは、３’側にある。いくつかの実施形態では、それぞれの側に、独立して、修飾された核酸塩基がある。特に、本開示は、反対側の核酸塩基に隣接する（例えば、その隣にある）核酸塩基が、標的核酸、オリゴヌクレオチド、及び／又はその二重鎖の認識、結合、相互作用、及び／又は修飾に対する破壊（例えば、立体障害）を引き起こす可能性があることを認める。いくつかの実施形態では、破壊は、隣接するＧと関連する。いくつかの実施形態では、本開示は、Ｇを置き換え得、Ｇと比較して改善された安定性及び／又は活性をもたらし得る核酸塩基を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、隣接する核酸塩基（例えば、反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシド）は、ヒポキサンチンである（破壊（例えば、立体障害）及び／又はＣとのゆらぎの塩基対形成の形成を低減するためにＧを置き換える）。いくつかの実施形態では、隣接する核酸塩基は、ヒポキサンチンの誘導体である。いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、隣接する核酸塩基は、

【化２１２】



である。いくつかの実施形態では、隣接する核酸塩基は、

【化２１３】



である。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドで利用できる核酸塩基について、柔軟性を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、反対のヌクレオシドで利用することができ、編集レベルを大幅に低下させることなく、反対のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドでＧ（例えば、Ｃの反対側）の利用を可能にすることができる、様々な修飾された核酸塩基を提供する。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書に記載の式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅの構造を有するＢＡである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書に記載の式ＢＡ－ＶＩの構造を有するＢＡである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ヒポキサンチンを含む。隣接する位置にある特定の有用な修飾された核酸塩基、例えば、N_{-1}、及びその用途は、国際公開第２０２１／０７１８５８号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４００】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ以上の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、非環式糖（例えば、対応する環状糖のＣ２－Ｃ３結合を切断することによる）である。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、ＵＮＡ糖等の非環式糖を含む。いくつかの実施形態では、そのような非環式糖は、タンパク質が標的アデノシン上で修飾を行うための柔軟性を提供する。

【０４０１】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から独立して選択される約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、若しくは１０％以下、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個以下）の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－L^B－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－L^B－４’修飾（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）を含有しない。いく

つかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含有しない。

【０４０３】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の高いレベル（例えば、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、若しくは９５％、９９％超、又は１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個超）の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む。

【０４０４】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。

【０４０５】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、又は２’－ＯＨを含む糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖及び天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、レベルは、１００％である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１、２、３、４、又は５個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１、２、３、４、又は５個の糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１、２、３、４、又は５個の天然のＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１、２、３、４、又は５個の糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１、２、３、４、又は５個の天然のＲＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、数は、１である。いくつかの実施形態では、数は、２である。いくつかの実施形態では、数は、３である。いくつかの実施形態では、数は、４である。いくつかの実施形態では、数は、５である。

【０４０６】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、若しくは１０％以下、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個以下）の糖は、独立して、２’－Ｆ修飾を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆを含有しない。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆを含有しない。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの糖（「反対側の糖」）、反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（「５’側の隣の糖」）、及び／又は反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（「３’側の隣の糖」）は、独立して及び任意選択的に、２’－Ｆ修飾された糖、２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、又は２’－ＯＨを含む糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、反対側の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態で

は、反対側の糖は、２つの２’－Ｈを含む糖である。いくつかの実施形態では、反対側の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、反対側の糖は、２’－ＯＨを含む糖である。いくつかの実施形態では、反対側の糖は、天然のＲＮＡ糖である。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の５’側の隣の糖、反対側の糖、及び３’側の隣の糖の各々は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’側の隣の糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、反対側の糖及び３’側の隣の糖の各々は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。

【０４０８】

いくつかの実施形態では、５’側の隣の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、５’側の隣の糖は、２つの２’－Ｈを含む糖である。いくつかの実施形態では、５’側の隣の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’側の隣の糖は、２’－ＯＨを含む糖である。いくつかの実施形態では、５’側の隣の糖は、天然のＲＮＡ糖である。

【０４０９】

いくつかの実施形態では、３’側の隣の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、３’側の隣の糖は、２つの２’－Ｈを含む糖である。いくつかの実施形態では、３’側の隣の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、３’側の隣の糖は、２’－ＯＨを含む糖である。いくつかの実施形態では、３’側の隣の糖は、天然のＲＮＡ糖である。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。

【０４１１】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、

独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の少なくとも約１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の少なくとも約１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の少なくとも約１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％

～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第２のサブドメインヌクレオシドを連結するそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのヌクレオチド間結合は、第２のサブドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のヌクレオシド及び第１又は第３のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第２のサブドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のヌクレオシド及び第１又は第３のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され；いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり；いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０４１２】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、ある特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のサブドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のサブドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約

、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のサブドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、他の部分（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン全体、第１の

サブドメイン、第３のサブドメイン、又はこれらの一部）と比較してより高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、Ｓｐのヌクレオチド間結合より高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。

【０４１３】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個））は、Ｒｐである。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の天然のＤＮＡ若しくはＲＮＡ又は２’－修飾された糖に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又はｎ００１ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、２つの第２のサブドメインヌクレオシドに結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、２つの第２のサブドメインヌクレオシドに結合しているそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインヌクレオシドに結合している１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、N_{-1}及びN_{-2}に結合しているヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ヒポキサンチンを含み、いくつかの実施形態では、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシド（例えば、デオキシイノシン）の３’位に結合しているそのようなＳｐのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのｎ００１）を含むオリゴヌクレオチドは、様々な利益（例えば、より高い活性、より良好な特性、より低い製造コスト、及び／又はより容易に利用可能な原料等）を提供する。

【０４１５】

いくつかの実施形態では、ある特定の例に示されている通り、第２のサブドメインは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、この各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電してい

ないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～５、又は約１、２、３、４、若しくは５である。いくつかの実施形態では、それは約１である。いくつかの実施形態では、それは約２である。いくつかの実施形態では、それは約３である。いくつかの実施形態では、それは約４である。いくつかの実施形態では、それは約５である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は２個以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、第２のサブドメインの３’末端にある。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合である。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、天然のリン酸結合を含有しない。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、少なくとも１つの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、少なくとも２つの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、少なくとも３つの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、少なくとも４つの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、少なくとも５つの天然のリン酸結合を含む。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、天然のリン酸結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、天然のリン酸結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、天然のリン酸結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（反対側のヌクレオシドに対して－１位）に連結される。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御されない。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドに対して－１位のヌクレオシド及び反対側のヌクレオシドに対して－２位のヌクレオシド（例えば、５’－．．．N_0 N_{-1} N_{-2}．．．３’において、N_0が反対側のヌクレオシドである場合には、N_{-1}は、－１位にあり、N_{-2}は－２位にある）は、天然のリン酸結合を介して連結される。いくつかの実施形態では、これらは、修飾されたヌクレオチド間結合を介して連結される。いくつかの

実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御されない。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのヌクレオシド及び第３のサブドメインのヌクレオシドは、天然のリン酸結合を介して連結される。いくつかの実施形態では、これらは、修飾されたヌクレオチド間結合を介して連結される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御されない。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’を含み、N_1、N_0、及びN_{-1}の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、N_1及びN_0は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合しており、N_{-1}及びN_0は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合しており、N_0は、標的アデノシンの反対側である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、又は２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’修飾された糖であり、N_0及びN_{-1}の各々の糖は

、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、もしあれば独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_{1}に結合している５’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{1}及びN_{0}に結合しているヌクレオチド間結合（すなわち、N_{1}に結合している３’ヌクレオチド間結合）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}及びN_{0}に結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している３’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{0}に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{0}又はN_{1}に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{0}又はN_{-1}に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{1}に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲｐのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。

【０４２２】

いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{1}）の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、及び２’－Ｆ修飾された糖（例えば、R^{2s}は、－Ｆである）から選択される。いくつかの実施形態では、反対のヌクレオシド（例えば、N_{0}）の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される。いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド、反対側のヌクレオシド、及び３’側のすぐ隣のヌクレオシドの糖は、それぞれ独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド、反対側のヌクレオシド、及び３’側のすぐ隣のヌクレオシドの糖は、それぞれ天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、及び天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド、反対側のヌクレオシド、及び３’側のすぐ隣のヌクレオシドの糖は、それぞれ２’－Ｆ修飾された糖、天然のＲＮＡ糖、及び天然のＤＮＡ糖である。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドの糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、そのような反対側のヌクレオシドは、３’側のすぐ隣のＩヌクレオシド（アラインメントされる場合には、標的核酸中のＣに対して任意選択的に相補的である）と共に利用される。いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）とその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-2}）との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、Ｓｐである。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）及びその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、５’－$N_{1}N_{0}N_{-1}N_{-2}$－３’におけるN_{-2}）に結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では

、これは、立体的に不規則である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則な負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則なｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｉである。いくつかの実施形態では、例えば、標的核酸が５’－ＣＡ－３’（式中、Ａは、標的アデノシンである）を含む場合には、Ｉを利用してＧを置き換える。いくつかの実施形態では、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、５’－N_1N_0Ｉ－３’である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ、Ｃ、Ａ、又はＵである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ、Ｃ、又はＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ、又はｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｕである。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のある特定の核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ、Ｃ、Ａ等）を含む提供されるオリゴヌクレオチドは、特に、改善された編集効率（例えば、Ｕ等の参照核酸塩基と比較して）を提供し得る。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、その３’側においてＩに連結される。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、本明細書で説明されている通りの編集領域を含む。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、５’末端部分、例えば、約１～５、１～３、又は約１、２、３、４、若しくは５個の核酸塩基の長さを有するものを含む。いくつかの実施形態では、長さは、１個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。

【０４２９】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２’－ＯＨを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の糖の１個以上（例えば、約１～５、１～３個、又は約１、２、３、４、若しくは５個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０

％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）２修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０４３０】

いくつかの実施形態では、５’末端部分中の低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、若しくは１０％以下、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個以下）の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含有しない。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含有しない。

【０４３１】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。

【０４３２】

いくつかの実施形態では、５’末端中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、又は２’－ＯＨを含む糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、及び天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、レベルは、１００％である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の糖は、２つの２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２つの２’－Ｈを含む１、２、３、４、又は５個の糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の天然のＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２’－ＯＨを含む１、２、３、４、又は５個の糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の天然のＲＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、数は、１である。いくつかの実施形態では、数は、２である。いくつかの実施形態では、数は、３である。いくつかの実施形態では、数は、４である。いくつかの実施形態では、数は、５である。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施

形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０４３４】

いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。

【０４３５】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のゆらぎを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、反対側のヌクレオシドの５’側の隣にヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドは、本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含む。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、３’末端部分（例えば、約１～５、１～３個、又は約１、２、３、４、若しくは５個の核酸塩基の長さを有するもの）を含む。いくつかの実施形態では、長さは、１個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、５’末端部分及び３’末端部分からなる。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、２’－ＯＨを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の糖の１個以上（例えば、約１～５、１～３個、又は約１、２、３、４、若しくは５個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％

、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、３’末端部分中の低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、若しくは１０％以下、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個以下）の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）を含有しない。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含有しない。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含む。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、３’末端中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、又は２’－ＯＨを含む糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の高いレベル（例えば、約６０～１００％、又は約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以上、若しくは１００％）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、及び天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、レベルは、１００％である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の糖は、２つの２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、２つの２’－Ｈを含む１、２、３、４又は５個の糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の天然のＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、２’－ＯＨを含む１、２、３、４、又は５個の糖を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の天然のＲＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、数は、１である。いくつかの実施形態では、数は、２である。いくつかの実施形態では、数は、３である。いくつかの実施形態では、数は、４である。いくつかの実施形態では、数は、５である。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば

、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０４４３】

いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１、２、３、４、又は５個）のゆらぎを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０４４５】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、反対側のヌクレオシドの３’側の隣にヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドは、本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドは、標的核酸における対応するヌクレオシドとゆらぎの対を形成する。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの核酸塩基は、ヒポキサンチンであり；いくつかの実施形態では、これは、ヒポキサンチンの誘導体である。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２）等のタンパク質をリクルートするか、そのリクルートメントを促進するか、又はそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、又はそれとの相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの様々な核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合が、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の１つ以上の残基と相互作用し得る。

【０４４７】

第３のサブドメイン

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’から３’に、第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、５’から３’に、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインを含むか、又はそれらからなる。第３のサブドメインのある特定の実施形態を

、例として下記で説明する。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約５～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１０～３０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１０～２０個の長さの核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約５～１５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１３～１６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約６～１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約６～９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第１のサブドメインより短い。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第１のドメインより短い。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第２のドメインの３’末端核酸塩基を含む。

【０４４９】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第２のドメインの約、又は少なくとも約５～９５％、１０％～９０％、２０％～８０％、３０％～７０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％～６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６５％である。いくつかの

実施形態では、パーセンテージは、約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの５’末端ヌクレオシドは、N_{-2}である。いくつかの実施形態では、N_{-2}から３’末端までの全てのヌクレオシドは、第３のサブドメイン中に存在する。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチが、第３のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎが、第３のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン領域中のオリゴヌクレオチド及び標的核酸の二重鎖は、各々がゆらぎではない１つ以上のミスマッチを独立して含む１つ以上のバルジを含む。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、第３のドメインは、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（反対側のヌクレオシド）を含む。いくつかの実施形態では、第３のドメインは、反対側のヌクレオシドの３’側の隣にヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、第３のドメインは、反対側のヌクレオシドの５’側の隣にヌクレオシドを含む。糖及びその核酸塩基を含む様々な好適な反対側のヌクレオシドが、本明細書で説明されている。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、例えば、オリゴヌクレオチドが標的核酸と二重鎖を形成する場合には、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。反対側のヌクレオシド中に修飾された核酸塩基を含む好適な核酸塩基は、本明細書で説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｃ、Ｃの互変異性体、Ｕ、Ｕの互変異性体、Ａ、Ａの互変異性体、及びＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ、又は環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含む核酸塩基から選択される任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、非環式糖（例えば、対応する環状糖のＣ２－Ｃ３結合を切断することによる）である。

【０４５８】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の、独立して二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の、独立して２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。いくつかの実施形態では、この数は、６である。いくつかの実施形態では、この数は、７である。いくつかの実施形態では、この数は、８である。いくつかの実施

形態では、この数は、９である。いくつかの実施形態では、この数は、１０である。いくつかの実施形態では、この数は、１１である。いくつかの実施形態では、この数は、１２である。いくつかの実施形態では、この数は、１３である。いくつかの実施形態では、この数は、１４である。いくつかの実施形態では、この数は、１５である。いくつかの実施形態では、この数は、１６である。いくつかの実施形態では、この数は、１７である。いくつかの実施形態では、この数は、１８である。いくつかの実施形態では、この数は、１９である。いくつかの実施形態では、この数は、２０である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０４５９】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＲＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＤＮＡ糖を含む。

【０４６０】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０

％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、N_{-2}は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、N_{-3}は、２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、N_{-3}の後のそれぞれのヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、N_{-3}は、２’－Ｆ修飾された糖を含み、第３のサブドメイン中のそれぞれの他のヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＦ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの

実施形態では、第３のサブドメインの糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの修飾された糖は、それぞれ独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾を有する糖（式中、各Ｒは独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。

【０４６３】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む。

【０４６４】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２’－Ｆ修飾された糖を含まない。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、２’－Ｆ修飾された糖のレベルと比較して相対的に高い。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｎ（Ｒ）$_{2}$修飾を含む修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２’－ＮＨ$_{2}$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。

【０４６６】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％

～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾された又はキラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。い

くつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつかの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくと

も約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第３のサブドメインヌクレオシドを連結するそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では

、第３のサブドメインのヌクレオチド間結合は、第３のサブドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のヌクレオシド及び第２のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第３のサブドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のヌクレオシド及び第２のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合であり；いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され；いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり；いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０４６７】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、ある特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第３のサブドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第３のサブドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％

、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第３のサブドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個））は、Ｒｐである。

【０４６９】
いくつかの実施形態では、ある特定の例に示される通り、第３のサブドメインは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、その各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０である。いくつかの実施形態では、それは約１である。いくつかの実施形態では、それは約２である。いくつかの実施形態では、それは約３である。いくつかの実施形態では、それは約４である。いくつかの実施形態では、それは約５である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は２個以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、第３のサブドメインの３’末端にある。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドは、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の最後の２つのヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの最後の２つのヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチ

ド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最後の及び／又は最後から２番目のヌクレオチド間結合は、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合等の負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、Ｒｐである。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、天然のリン酸結合を含有しない。いくつかの実施形態では、N_{-2}及びN_{-3}に結合しているヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、N_{-3}の糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、N_{-2}の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖）である。いくつかの実施形態では、第３サブドメインの２つのヌクレオシドに結合している全てのヌクレオチド間結合の中でも、１つは、天然のリン酸結合（例えば、本明細書で説明されている通りのN_{-2}とN_{-3}との間）であり、１つは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合ｎ００１等のＲｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、オリゴヌクレオチドの最後の又は最後から２番目のヌクレオチド間結合）であり、他は全て、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０４７１】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、５’末端部分を含み、例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、１～８、１～５、１～３、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の核酸塩基の長さを有するものを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、約１～３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、長さは、１個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、第３のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、３’末端部分及び５’末端部分を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、第３のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの５’末端部分は、第２のサブドメインに結合している。

【０４７２】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２’－ＯＨを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の糖の１個以上（例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％

、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０４７３】

いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、５’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）の２’－Ｆ修飾された糖、及び／又は２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、及び／又はより低いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）の他の種類の修飾された糖（例えば、二環式糖）、及び／又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの天然のＤＮＡ糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの天然のＤＮＡ糖、及び／又はより低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％、若しくは１０％以下、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個以下）の、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有しない。

【０４７５】

いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾された糖は、独立して、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、どの修飾された糖も、２’－ＯＭｅ又は他の２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含まない。いくつかの実施形態では、５’末端部分のそれぞれの糖は、独立して、２つの２’－Ｈ又は２’－Ｆ修飾を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１～３個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１、２、３、４、又は５個の天然のＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１～３個の天然のＤＮＡ糖を含む。

【０４７６】
いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、５’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、５’－末端部分は、３’末端部分と比較してより高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）のＲｐのヌクレオチド間結合、及び／又は天然のリン酸結合を含有する。

【０４７７】
いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のゆらぎを含む。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０４７８】
いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、３’末端部分を含み、例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、１～８、１～４、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の核酸塩基の長さを有するものを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、約３～６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、長さは、１個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、第３のサブドメイン３’末端核酸塩基を含む。

【０４７９】
いくつかの実施形態では、３’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、２’－ＯＨを有する１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の糖の１個以上（例えば、約１～２０、１～１５、１～１０、３～８個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８

５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖のうちの１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、３’末端部分中の１つ以上の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、３’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分の１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３’末端部分のそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のミスマッチを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上（例えば、約１～１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８

、９、若しくは１０個）のゆらぎを含む。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２）等のタンパク質をリクルートするか、そのリクルートメントを促進するか、又はそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、又はそれとの相互作用を促進するか、若しくはそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの様々な核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の１つ以上の残基と相互作用し得る。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合の結合リンのキラル制御は、様々な特性及び／又は活性を提供するためにオリゴヌクレオチドにおいて利用され得る。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）、Ｓｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）、又はキラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある（「＋」は、ヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端への計数であり、＋１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その５’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合であり（例えば、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’炭素に結合するヌクレオチド間結合であるか、又は５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’のN_1とN_0の間である（本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである））、「－」は、このヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端への計数であり、－１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その３’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合である（例えば、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’炭素に結合するヌクレオチド間結合であるか、又は５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’のN_{-1}とN_0の間である（本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである））。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－２、－１、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－２、－１、＋３、＋４、

＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－２、－１、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋８位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋７位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－６位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋５位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋４位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋３位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋２位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、＋１位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－１位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－２位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－３位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－４位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－５位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－６位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－７位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、－８位にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐは、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の配置である。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋８位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋７位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－６位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋５位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋４位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋３位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋２位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、＋１位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－１位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－２位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－３位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－４位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－５位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－６位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－７位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、－８位にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐは、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の配置である。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋８位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－６位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋４位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋３位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋２位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、＋１位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－１位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－２位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－３位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－４位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－５位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－６位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－７位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、－８位にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５

、６、７、８、９、又は１０個）のＲｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のＳｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオチド間結合の少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全ては、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全ては、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のＲｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のＳｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のヌクレオチド間結合の少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全ては、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全ては、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のＲｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のＳｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、第１のサブドメインの３’末端部分にある。

【０４８８】

いくつかの実施形態では、１つ以上の天然のリン酸結合が、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物において利用される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、１個以上（例えば、約、又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、若しくは５０個、又はより多く）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、２つ以上（例えば、約、又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、若しくは５

０個、又はより多く）の連続した天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下の連続した天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）中の約又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）中の約又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合ではない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）中の約又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのヌクレオチド間結合は、連続した天然のリン酸結合ではない。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部は、１つ以上の天然のリン酸結合、及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部は、１つ以上の天然のリン酸結合、及び１つ以上のキラル制御された修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、各々が独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであるが、－Ｈではない）を含まない２つの糖に結合する約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、各々が独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであるが、－Ｈではない）を含まない２つの糖に結合する２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下の連続した天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、各々が独立して、２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合する約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレ

オチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、各々が独立して２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合する２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下の連続した天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであるが、－Ｈではない）を含まない２つの糖に結合する約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下、例えば、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下等のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合する約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下、例えば、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下等のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであるが、－Ｈではない）を含まない２つの糖に結合するヌクレオチド間結合の約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％以下、例えば、１０％以下、１５％以下、２０％以下、２５％以下、約３０％以下、約４０％以下、５０％以下等は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合するヌクレオチド間結合の約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％以下、例えば、１０％以下、１５％以下、２０％以下、２５％以下、約３０％以下、約４０％以下、５０％以下等は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであるが、－Ｈではない）を含まない２つの糖に結合する約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下、例えば、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下等の連続したヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２つの２’－Ｆ修飾された糖に結合する約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、又は５０個以下、例えば、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下等の連続したヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結

合は、－１及び＋１位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－１及び＋１位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－１位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋１位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋８位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－６位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋４位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋３位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋２位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－２位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－３位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－４位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－５位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－６位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－７位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－８位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、－１位にあり、修飾されたヌクレオチド間結合は、＋１位にある。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、＋１位にあり、修飾されたヌクレオチド間結合は、－１位にある。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル制御されたＳｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２つ以下の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以下の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、単一の天然のリン酸結合は、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）の様々な位置で利用され得る。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、特定の種類の糖が、オリゴヌクレオチド又はその一部の特定の位置で利用される。例えば、いくつかの実施形態では、第１のドメインは、いくつかの２’－Ｆ修飾された糖（及び任意選択的に、いくつかの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）、いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖よりも低いレベルで）を含み、第１のサブドメインは、いくつかの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖；及び任意選択的に、いくつかの２’－Ｆ糖、いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）より低いレベルで）を含み、第２のドメインは、１つ以上の天然のＤＮＡ糖（２’位置で置換がない）及び／又は１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖を含み、及び／又は第３のサブドメインは、いくつかの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖；及び任意選択的に、いくつかの２’－Ｆ糖、いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）より低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、０、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び＋８位の１つ以上にある（「＋」は、このヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端方向への計数であり、「－」は、このヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端方向への計数であり、０位は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置であり、例えば：５’－．．．$N_{+2}$$N_{+1}$$N_{0}$$N_{-1}$$N_{-2}$．．．．３’）。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、－５、－４、－３、－２、－１、０、＋１、＋２、＋３、＋４、及び＋５位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、－３、－２、－１、０、＋１、＋２、及び＋３位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、

－２、－１、０、＋１、及び＋２位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、－１、０、及び＋１位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋８にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋６位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋４位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋３位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋２位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、＋１位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、０位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－８位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－７位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－６位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－５位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－４位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－３位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－２位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、－１位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖（２’－炭素で２つの２’－Ｈ）、２’－ＯＭｅ修飾された糖、及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される糖である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖（２’－炭素で２つの２’－Ｈ）、及び２’－ＯＭｅ修飾された糖から選択される糖である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、独立して、例えば、０、－１、及び／又は＋１位での糖に関して、天然のＤＮＡ糖（２’－炭素で２つの２’－Ｈ）、及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される糖である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－１、０、又は＋１位で、天然のＤＮＡ糖（２’－炭素での２つの２’－Ｈ）である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、０、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び／又は＋８位で、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び／又は＋８位で、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、－２位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、－３位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、－４位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋２位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋３位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋４位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋６位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖は、＋８位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、０、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び／又は＋８位で、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７、及び／又は＋８位で、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、－２位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、－３位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、－４位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋２位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋３位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋４位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋６位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾された糖は、＋８位にある。いくつかの実施形態では、０位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、０位での糖は、天然のＤＮＡ糖（２’－炭素で２つの２’－Ｈ）である。いくつかの実施形態では、０位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、－

１位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、－２位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、－３位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、及び任意選択的な２’－ＯＲ修飾された糖（いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－ＯＲ修飾された糖（いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１、２、３若しくは４個又は１個以下、２個以下、３個以下若しくは４個以下の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインの第１、第２、第３、及び／又は第４の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲを含む糖は、連続している。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、その５’末端で２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の連続した糖を含む（それぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）を含む）。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）、及び任意選択的な２’－Ｆ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）、及び任意選択的な２’－Ｆ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）、及び任意選択的な２’－Ｆ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで；いくつかの実施形態では、より高いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約、又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約、又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、独立して、２’－Ｆ修飾を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン（５’から３’）中の最初の２’－Ｆ修飾された糖は、第３のサブドメイン中の最初の糖ではない。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の最初の２’－Ｆ修飾された糖は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して－３位にある。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、修飾された糖であり、修飾は、２’－Ｆ及び２’－ＯＲ（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－Ｆ及び２’－ＯＭｅから選択される。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の１つ以上の修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖であり、第３のサブドメイン中の１つ以上の修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のそれぞれの修飾された糖は、独立して、第３のサブドメインの最初の糖を除いて、２’－Ｆ修飾された糖であり、この最初糖は、いくつかの実施形態では、２’－Ｏ

Ｍｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）、及び任意選択的な２’－Ｆ修飾された糖（いくつかの実施形態では、より低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－

ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。

【０４９２】

編集領域

いくつかの実施形態では、本開示は、編集領域（例えば、本明細書で説明されている通りの５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’を含むか又はからなる領域）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、編集領域は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（典型的には、オリゴヌクレオチドの塩基配列が、最大の相補性に関して標的配列とアラインメントされた場合、及び／又はオリゴヌクレオチドが標的核酸とハイブリダイズする場合）、並びにこのヌクレオシドに隣接するヌクレオシドであるか、又はこれらを含む。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つの核酸塩基であるか、又はこれらの核酸塩基を含み、中央の核酸塩基は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、本明細書で説明されている通りのN_0である。いくつかの実施形態では、編集領域は、第２のサブドメインであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、編集領域であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つ及び３つ以下のヌクレオシドを含み、その中央のヌクレオシドは、編集に利用されるとき、標的アデノシンの反対側にあり、このような編集領域は、様々な報告において、中央トリプレットと称され得る。編集領域に有用な特定の糖、核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド間結合等は、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／０５０３０６号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１号、同第２０１９／１５８４７５号、同第２０１９／２１９５８１号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５７００８号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、又は同第２０２２／０２６９２８号に記載されており、本開示に従って利用することができる。編集領域に有用な特定の糖、核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド間結合等は、国際公開第２０２１／０７１８５８号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（例えば、いくつかの実施形態では、N_0）の核酸塩基（BA_0と称され得る）は、Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基、例えば、BA_0は、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ、又は環ＢＡの互変異性体であるか、又はそれを含み、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選

択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、Ｔ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、及びｚｄｎｐの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体である。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、ｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体であり、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、ｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体であり、N_0の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、ｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体であり、N_0の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、ｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体であり、N_0の糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、ｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体であり、N_0の糖は、６員間、例えば、ｓｍ１９を含む糖である。いくつかの実施形態では、BA_0は、Ｃである。いくつかの

実施形態では、BA_0は、Ｔである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、BA_0は、Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００５Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００６Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００７Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００７Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００５Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００６Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００９Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ｇである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎＴ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｅ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｆｌＵ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｃ７Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｚ５Ｃ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、Ａと塩基対を形成しない。いくつかの実施形態では、BA_0は、グアニン（Ｇ）又はイノシン（Ｉ）と塩基対を形成する。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖、又は置換された天然のＤＮＡ糖（この２’－Ｈの一方は、－ＯＨ又は－Ｆで置換されており、他方の２’－Ｈは、置換されていない）である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、非環式糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ０４である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｒｓｍ１３である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｒｓｍ１４である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１６である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１７である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１９である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ＦＡＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、（Ｓ

）－ｃＥｔ糖である。例えば、様々な報告では、Ｎ$_0$で２’－ＯＭｅ修飾された糖は編集をブロックすると主張されているが、本明細書に記載の様々な塩基修飾、例えば、ｂ００８Ｕなどの式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅの修飾は、Ｎ$_0$で２’－ＯＭｅ修飾された糖とともに利用して、場合によっては、天然のＤＮＡ糖などの他の糖と比較して、少なくとも同等のレベルで、編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$、Ｎ$_0$、又はＮ$_{-1}$の１つ、２つ、又

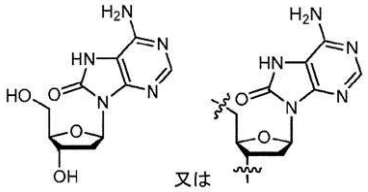
は３つの糖は、独立して修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$及びＮ$_0$の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$及びＮ$_0$の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$及びＮ$_{-1}$の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$、Ｎ$_0$及びＮ$_{-1}$の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、本明細書に記載の２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ$^{a\,k}$修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。特に、本開示から、オリゴヌクレオチド中のＮ$_0$で、様々な修飾された核酸塩基及び／又は様々な糖を利用して、アデノシン編集活性を提供し得ることが確認された。いくつかの実施形態では、ＢＡ$_0$としてのｂ００１Ａは、（例えば、他の点では同一のオリゴヌクレオチドを含む同等の条件下で、同一の又は同等のアッセイ等で評価して）参照核酸塩基と比較してアデノシン編集効率の改善を提供し得る。いくつかの実施形態では、ＢＡ$_0$としてのｂ００８Ｕは、アデノシン編集効率の改善を提供し得る。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の糖がある特定の６員環を含む場合に、例えば、Ｎ$_0$の糖がｓｍ１９である場合に、編集活性は、参照糖、例えば、天然のＤＮＡ糖に対して改善され得る。いくつかの実施形態では、ＬＮＡ糖が、Ｎ$_0$又は隣接するヌクレオシドにおいて利用され得る。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド、例えばＮ$_0$を含み、その核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基であり、その糖は、本明細書で説明されている通りの糖である。例えば、いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、天然ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、天然ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、

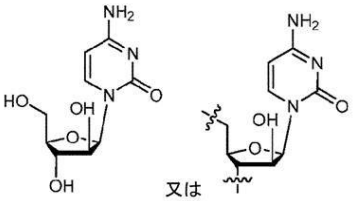
糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側の核酸塩基（例えば、Ｎ$_{0}$）は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｒＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｆＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｄＴである。いくつかの実施形態では、これは、ｒＴである。いくつかの実施形態では、これは、ｆＴである。いくつかの実施形態では、これは、ｄＵである。いくつかの実施形態では、これは、ｒＵである。いくつかの実施形態では、これは、ｆＵである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ａ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１４】



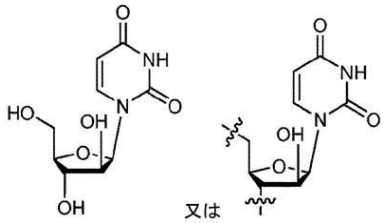
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１５（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１５】



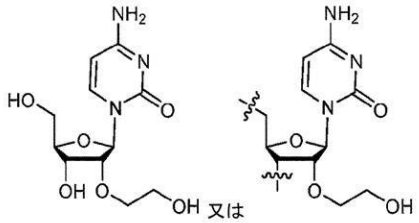
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｕｓｍ１５（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１６】



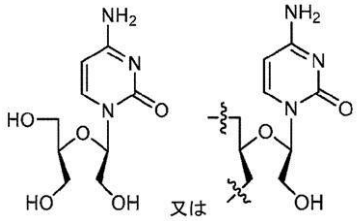
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｒＣｓｍ１３（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１７】



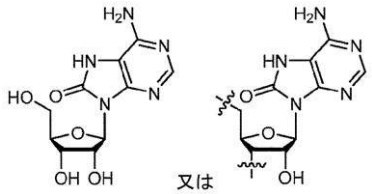
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ０４（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１８】



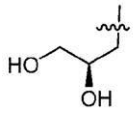
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１ｒＡ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１９】



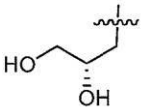
を指す）である。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｒ）－ＧＮＡ糖

【化２２０】



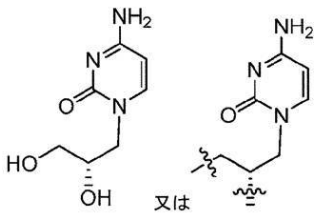
である。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｓ）－ＧＮＡ糖

【化２２１】



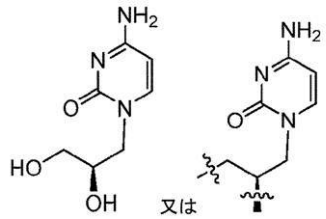
である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓ－ＧＮＡ　Ｃであり、本明細書ではＣｓｍ１１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２２】



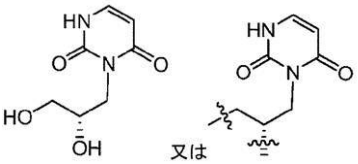
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒ－ＧＮＡ　Ｃであり、本明細書ではＣｓｍ１２（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２３】



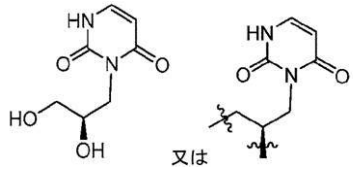
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓ－ＧＮＡ　ｂ００８Ｕであり、本明細書ではｂ００８Ｕｓｍ１１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２４】



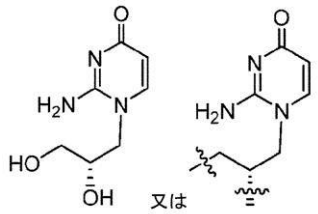
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒ－ＧＮＡ　ｂ００８Ｕであり、本明細書ではｂ００８Ｕｓｍ１２（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２５】



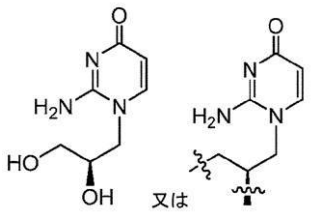
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓ－ＧＮＡ　イソＣであり、本明細書ではｂ００９Ｃｓｍ１１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２６】



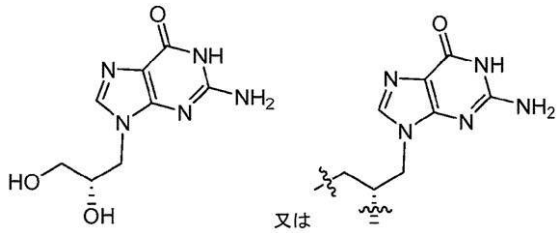
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒ－ＧＮＡ　イソＣであり、本明細書ではｂ００９Ｃｓｍ１２（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２７】

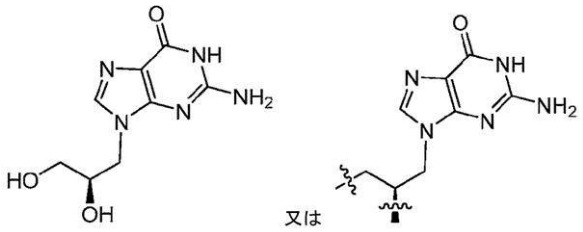


を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓ－ＧＮＡ　Ｇであり、本明細書ではＧｓｍ１１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリ

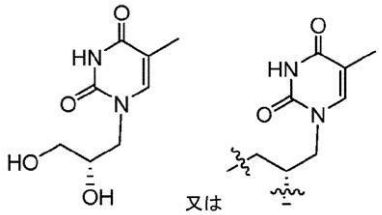
ゴヌクレオチド鎖中の
【化２２８】



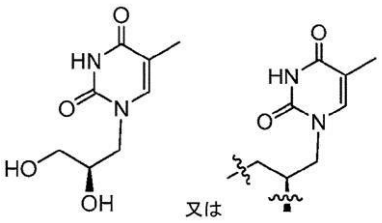
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒ－ＧＮＡ　Ｇであり、本明細書ではＧｓｍ１２（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の
【化２２９】



を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓ－ＧＮＡ　Ｔであり、本明細書ではＴｓｍ１１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の
【化２３０】

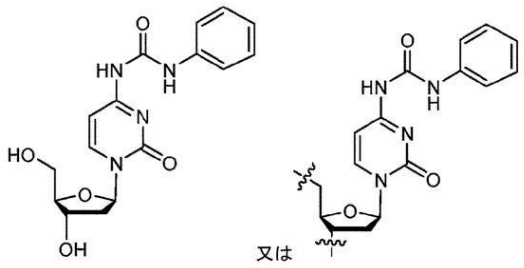


を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒ－ＧＮＡ　Ｔであり、本明細書ではＴｓｍ１２（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の
【化２３１】



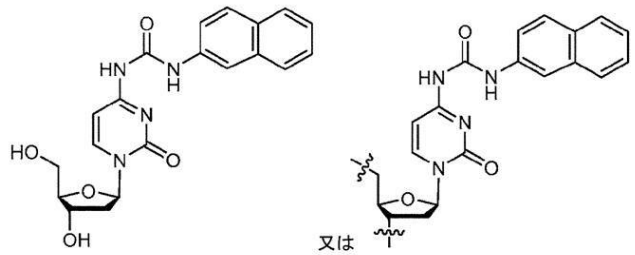
を指す）とも称される。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｃ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３２】



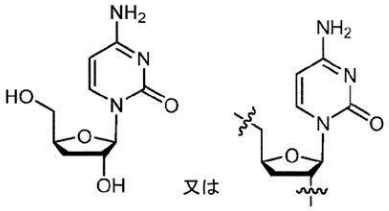
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｃ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３３】



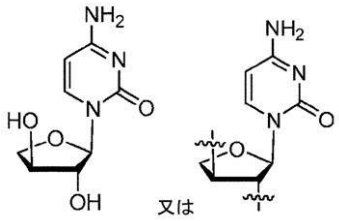
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１６（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３４】



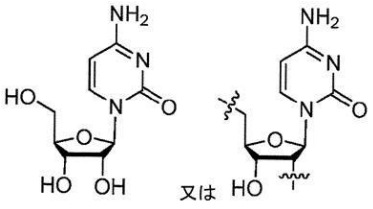
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１７（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３５】



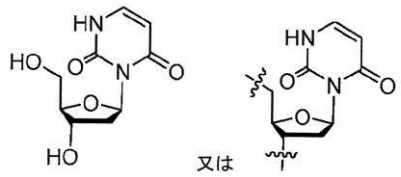
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｒＣｓｍ１４（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３６】



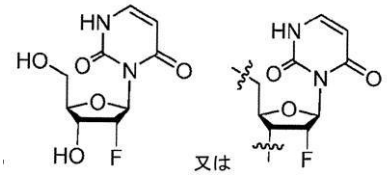
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３７】



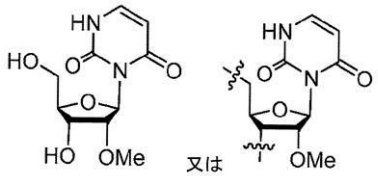
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｆｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３８】



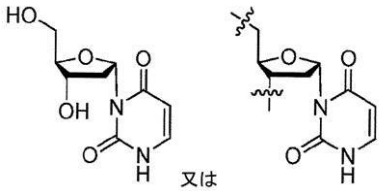
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｍｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３９】



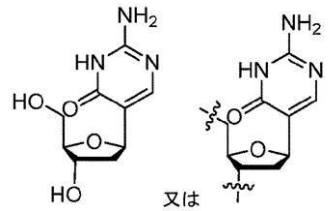
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１０Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４０】



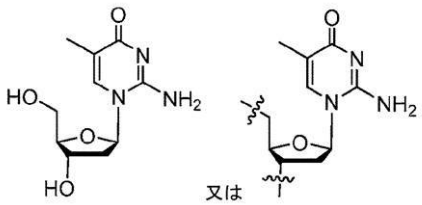
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｃ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４１】



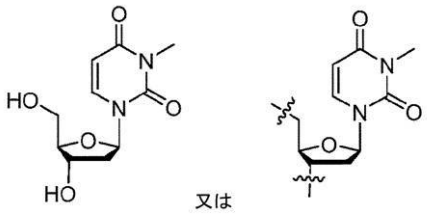
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｃ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４２】



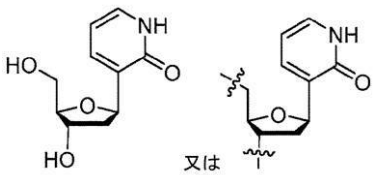
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１１Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４３】



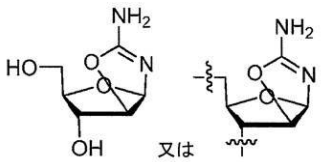
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１２Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４４】



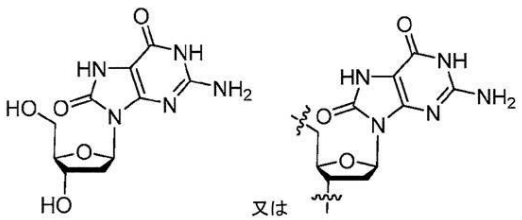
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、脱塩基である。いくつかの実施形態では、これは、Ｌ０１０である。いくつかの実施形態では、これは、Ｌ０３４（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４５】



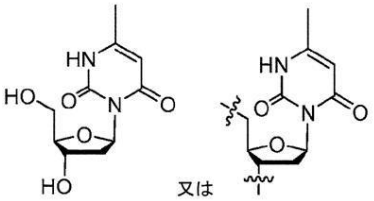
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｇ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４６】



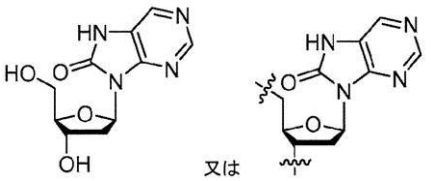
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１３Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４７】



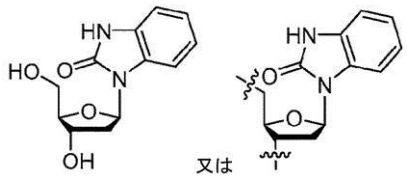
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ａ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４８】



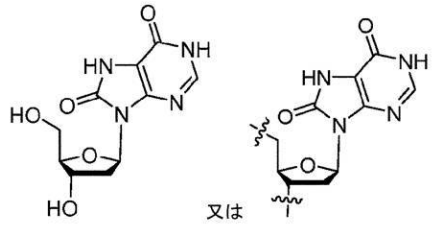
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ａ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４９】



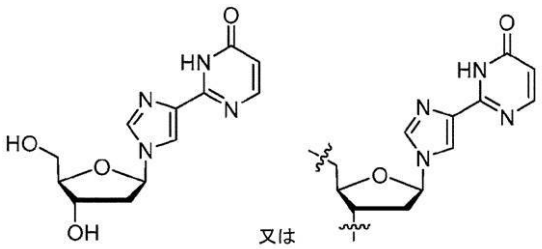
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｉ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５０】



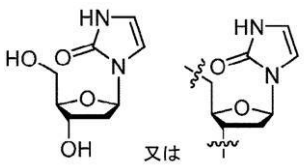
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｉ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５１】



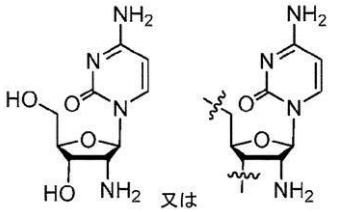
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００９Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５２】



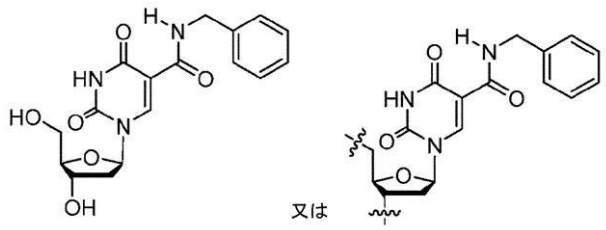
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ａＣ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５３】



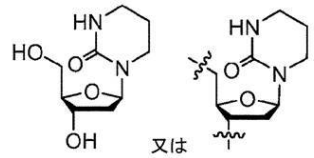
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５４】



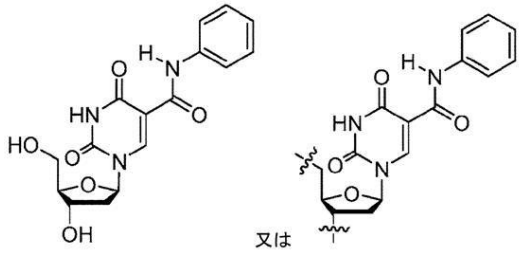
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５５】



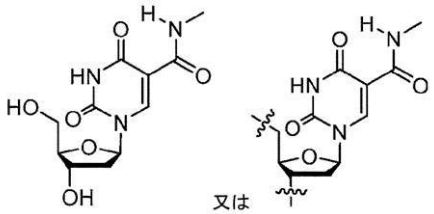
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５６】



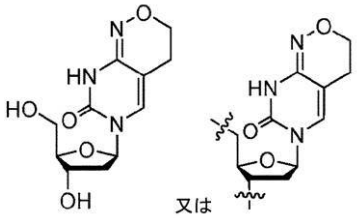
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５７】



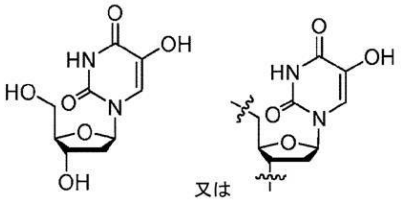
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００５Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５８】



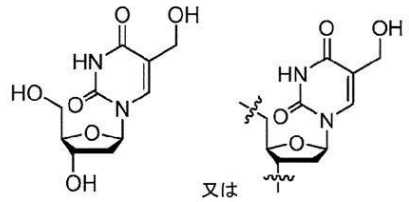
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００６Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５９】



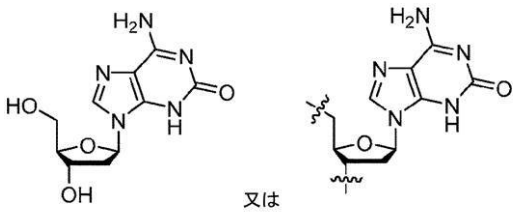
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６０】



を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｇ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

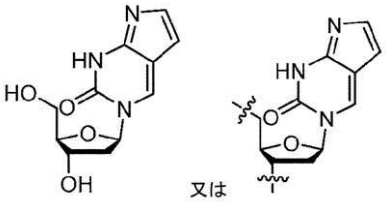
【化２６１】



を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｃ（ヌクレオシドに利用さ

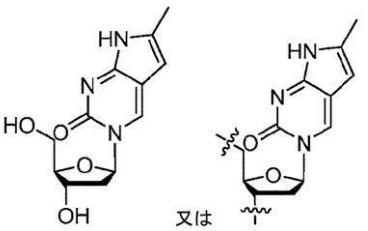
れる場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６２】



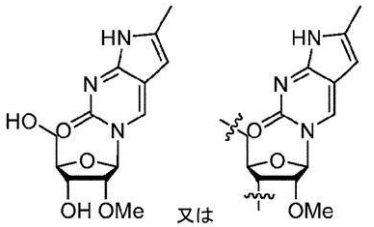
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ｃ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６３】



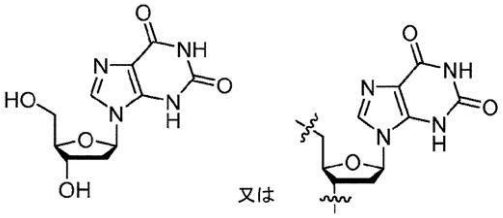
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３ｍＣ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６４】



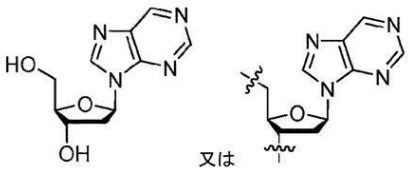
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｉ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６５】



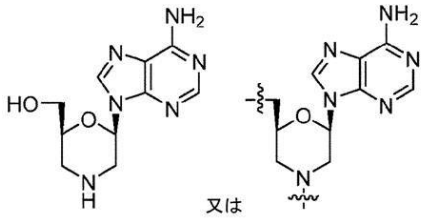
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ｉ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６６】



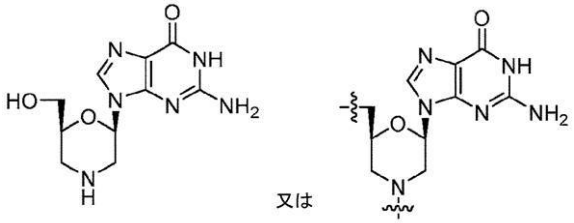
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ａｓｍ０１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６７】



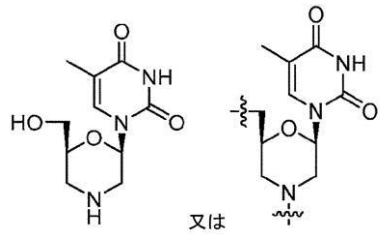
を指しており；いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合している）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｇｓｍ０１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６８】



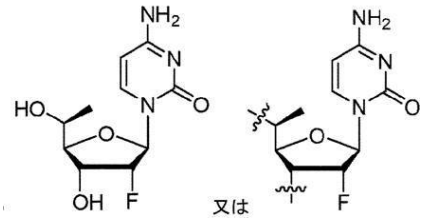
を指しており；いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合している）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｔｓｍ０１（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６９】



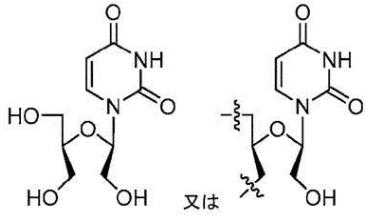
を指しており；いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合している）である。いくつかの実施形態では、これは、５ＭｓｆＣ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７０】



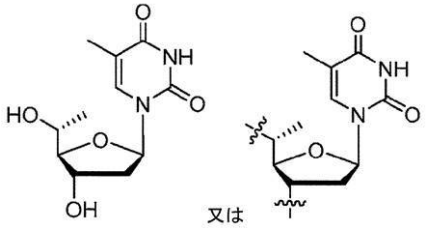
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｕｓｍ０４（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７１】



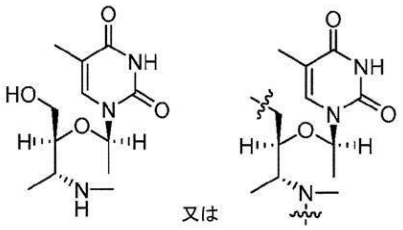
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、５ＭＲｄＴ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７２】



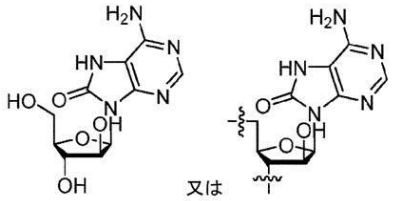
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｔｓｍ１８（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７３】



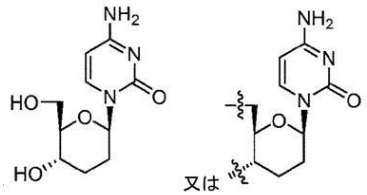
を指しており；いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合している）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ａｓｍ１５（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７４】



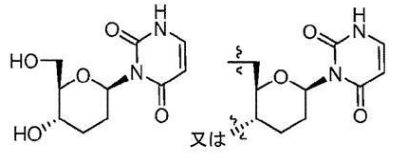
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１９（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７５】



を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕｓｍ１９（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７６】

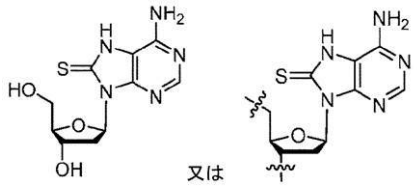


を指す）である。

【０４９５】

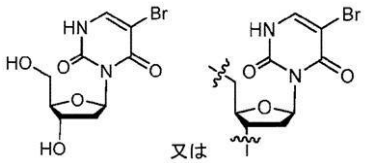
いくつかの実施形態では、これは、ｂ００６Ａ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７７】



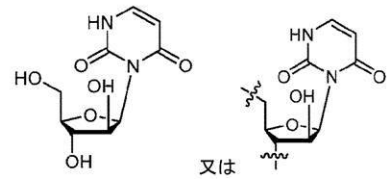
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７８】



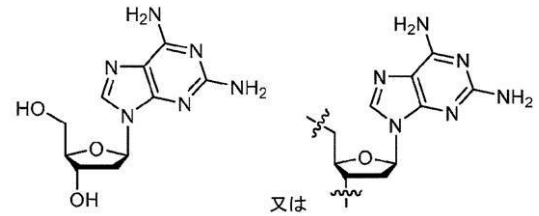
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕｓｍ１５（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７９】



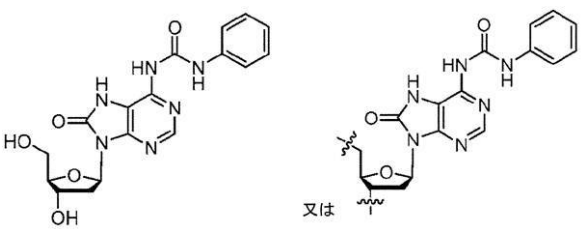
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ａ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２８０】



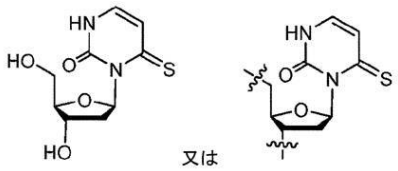
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００５Ａ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２８１】



を指す）である。

【０４９６】
いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１５Ｕ（ヌクレオシドに利用される場合には、別途指定されない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の
【化２８２】



を指す）である。いくつかの実施形態では、N_0は、脱塩基である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｌ０１０である。
【０４９７】
いくつかの実施形態では、ある特定の修飾されたヌクレオシド又は核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）は、例えば、標的アデノシンの反対の位置でｄＣと比較した場合には、編集の改善を提供し得る。いくつかの実施形態では、ある特定のヌクレオシド（例えば、ｄＣ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１Ｃ等）は、（例えば、他の点では同一のオリゴヌクレオチドを含む同等の条件下で、同一の又は同等のアッセイ等で評価して）参照ヌクレオシドと比較して、N_0で利用された場合にアデノシン編集効率の改善を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕｓｍ１９である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ０４である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１９である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｇｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｇｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｔｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｔｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、参照ヌクレオシドは、ｒＵである。いくつかの実施形態では、参照ヌクレオシドは、ｄＵである。いくつかの実施形態では、参照ヌクレオシドは、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_0位では、核酸塩基が存在していない。いくつかの実施形態では、N_0では、これは、Ｌ０１０である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１５である。
【０４９８】
いくつかの実施形態では、－１位でグアニンをヒポキサンチンに置き換えることにより（例えば、ｄＧをｄＩに置き換えることにより）、編集の改善を提供し得る。
【０４９９】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’（式中、

N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_2 $N_1N_0N_{-1}N_{-2}$－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、及びN_{-2}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$－３’（式中、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、及び$N_{-3}$のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}$－３’（式中、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、及び$N_{-4}$のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_5N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}$－３’（式中、$N_5$、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$、及び$N_{-5}$のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_6N_5N_4N_3N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}N_{-6}$－３’（式中、$N_6$、$N_5$、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$、$N_{-5}$、及び$N_{-6}$のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、N_n（式中、ｎは、正数である）（例えば、N_1）はまた、N_{+n}、例えば、N_1につきN_{+1}とも称され得る。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、核酸（例えば、ＲＮＡ核酸）と二重鎖を形成し得、N_0の反対側の標的アデノシンを編集し得る。いくつかの実施形態では、N_{-6}は、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドである（５’末端からの計数）。

【０５００】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、及びN_{-2}は、独立して、ヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、及びN_{-2}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、及びN_{-2}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドであり、N_0は、標的アデノシンの反対側であり、隣同士のN_2、N_1、N_0、N_{-1}、及びN_{-2}のそれぞれ２つは、当業者が理解するように、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合している）を含む。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}の１つ以上又は全ては、独立して、天然のＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}の１つ以上又は全ては、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、又は２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’修飾された糖であり、N_0及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’修飾された糖であり、N_0及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－Ｆ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－Ｆ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＲＮ

Ａ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、２’－修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、２’－Ｆ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ修飾された糖を有しており、N_0及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ修飾された糖を有しており、N_0及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びＮ－１の２つは、独立して、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びＮ－１の２つは、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1及びN_0のそれぞれは、独立して、２’－Ｆ修飾された糖を有しており、N_{-1}は、天然のＤＮＡ糖である。

【０５０１】

いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、もしあれば独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_1に結合している５’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_1及びN_0に結合しているヌクレオチド間結合（すなわち、N_1に結合している３’ヌクレオチド間結合）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１及びN_0に結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している３’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_0に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_0又はN_1に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_0又はＮ－１に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_1に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのＲｐのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_0N_{-1}間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_0N_{-1}間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、$N_{-1}N_{-2}$間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、$N_{-1}N_{-2}$間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びＮ－１に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_1、N_0、及びＮ－１に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_2、N_1、N_0、Ｎ－１、及びＮ－２に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_2、N_1、N_0、Ｎ－１、及びＮ－２に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_1に結

合している両方のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐ（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、N_1とN_0との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐ（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_0との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐ（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジン結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_2は、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、N_{-2}は、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、N_2及びN_{-2}のそれぞれは、独立して、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖であり、例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等である。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側（例えば、N_0）に、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９個、又はより多くのヌクレオシド（例えば、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、２～２０、３～２０、４～２０、５～２０、２～１５、３～１５、４～１５、５～１５、２～１０、３～１０、４～１０、５～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個等、「３’側ヌクレオシド」）が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも３個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシドが存在する（例えば、５’－$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}$－３’（式中、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$、及び$N_{-5}$は、独立して、ヌクレオシドである）を含むオリゴヌクレオチド）。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシドが存在する（例えば、５’－$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}N_{-6}$－３’（式中、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$、$N_{-5}$、及び$N_{-6}$は、独立して、ヌクレオシドである）を含むオリゴヌクレオチド）。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、３個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、４個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、５個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、６個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、７個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、８個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、９個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１０個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側（例えば、N_0）に、少なくとも

１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、若しくは３０個、又はより多くのヌクレオシド（例えば、１５～５０、２０～５０、２１～５０、２２～５０、２３～５０、２４～５０、２５～５０、２６～５０、２７～５０、２８～５０、２９～５０、３０～５０、１５～４０、２０～４０、２１～４０、２２～４０、２３～４０、２４～４０、２５～４０、２６～４０、２７～４０、２８～４０、２９～４０、３０～４０、１５～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、２９～３０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個等）が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも３０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、３０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在

する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側及び／又は３’側のある特定の有用な長さ及び／又は位置決めは、国際公開第２０２１／０７１８５８号及び／又は国際公開第２０２２／０９９１５９号に記載される。

【０５０３】

本明細書で説明されている通り、糖修飾、核酸塩基修飾等の修飾が、N_1に利用され得る。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のＤＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のＲＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_1は、本明細書で説明されている通りの修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾された糖

（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＵＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の糖は、ｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖）又はＤＮＡ糖は、参照糖（例えば、天然のＲＮＡ糖、異なる修飾された糖等）と比較して、系（例えば、細胞、組織、生物等）に投与された場合に、高い編集効率をもたらす。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、天然の核酸塩基（例えば、Ｕ）を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、又はｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、修飾されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ、ｆＩ、ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ、及びＴｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ、又はｆＩである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、又はｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｆＵである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、ｂ００８Ｃである。

いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｇｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｇｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｇｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｃｓｍ１７である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_1は、脱塩基である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｌ０１０である。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態でのN_1位では、オリゴヌクレオチドが核酸（例えば、アデノシン編集のための標的転写物）と二重鎖を形成する場合には、これは一致する。いくつかの実施形態では、これは、ミスマッチである。いくつかの実施形態では、これは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_1は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、様々な実施形態では、立体化学が規定されている。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のリン酸結合及び修飾されたヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_1は、２つの天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_1は、２つの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、これらのそれぞれは、独立して及び任意選択的に立体制御され得、Ｒｐ又はＳｐであり得る。

【０５０４】

本明細書で説明されている通り、糖修飾、核酸塩基修飾等の修飾は、N_{-1}に利用され得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のＤＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のＲＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、本明細書で説明されている通りの修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{-1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＵＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、ｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖）又はＤＮＡ糖は、参照糖（例えば、天然のＲＮＡ糖、異なる修飾された糖等）と比較して、系（例えば、細胞、組織、生物等）に投与された場合に、高い編集効率をもたらす。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然の核酸塩基（例えば、Ｕ）を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５

Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、又はｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、これは、Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００９Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎＴ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｅ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｆｌ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｃｎ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｎａｔｈｐ６０８Ａ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｃ７Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｚ５Ｃ］である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の技術の高い柔軟性及び効率性により、様々な核酸塩基及び糖をN_{-1}で利用して、編集を提供することができる。例えば、様々な核酸塩基、例えば、Ｇ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ等、及び／又は様々な糖、例えば、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２等を、Ｃの反対側にあるＮ－１で利用して、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して、より高い編集レベルで編集を提供することができ；様々な核酸塩基、例えば、Ｃ、ｂ００８Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００５Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基等、及び／又は様々な糖、例えば、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５等を、Ｇの反対側にあるＮ－１で利用して、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して、より高い編集レベルで編集を提供することができ；様々な核酸塩基、例えば、Ａ、ｂ００４Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００６Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基等、及び／又は様々な糖、例えば、天然ＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５等を、Ｕ／Ｔの反対側にあるＮ－１で利用して、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して、より高い編集レベルで編集を提供することができ；様々な核酸塩基、例えば、Ｕ、Ｔ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、脱塩基等、及び様々な糖、例えば、天然ＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７等を、Ａの反対側にあるＮ－１で利用して、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して、より高い編集レベルで編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、例えば、N_{0}の核酸塩基がｂ００８Ｕである場合、核酸塩基ＧをN_{-1}のＣと反対側に利用して効果的な編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、N_{0}は、ｂ００８Ｕであり、N_{-1}は、Ｇである。いくつかの実

施形態では、標的アデノシンの隣接ヌクレオシド（例えば、５’側）がＡである場合、Ｎ－１の位置（５’隣接アデノシンの反対側）の特定の核酸塩基、糖等は、他のものと比較して、より高い編集効率及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、Ｎ０の特定の核酸塩基、例えばｂ００８Ｕは、他の核酸塩基、例えばＣと比較して、隣接するＡ（例えば５’側のＡ）に対してより高い選択性で標的アデノシン編集を提供する。いくつかの実施形態では、編集効率及び選択性を提供するためには、Ｎ０は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、修飾されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ、ｆＩ、ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ、及びＴｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ、又はｆＩである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、又はｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｄＩである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｒＩである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００７Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｆＵである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００２Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００３Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００５Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００６Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００１Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００３Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００４Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００５Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００６Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００７Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００２Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００３Ｉである。

いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｇｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｔｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は

、ｂ００９Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｇｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｔｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｇｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｔｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｃｓｍ１７である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｔｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、脱塩基である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、Ｌ０１０である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、ｂ０１４Ｉである。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態でのＮ－１位では、オリゴヌクレオチドが核酸（例えば、アデノシン編集のための標的転写物）と二重鎖を形成する場合には、これは一致する。いくつかの実施形態では、これは、ミスマッチである。いくつかの実施形態では、これは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、様々な実施形態では、立体化学が規定されている。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、天然のリン酸結合及び修飾されたヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、２つの天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、２つの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、これらのそれぞれは、独立して及び任意選択的に立体制御され得、Ｒｐ又はＳｐであり得る。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_2$は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_2$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$とＮ$_2$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_3$は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_3$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_2$とＮ$_3$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結

合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_4は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_4の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５０９】

いくつかの実施形態では、N_3とN_4との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、N_5は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_5の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、N_6は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N

$_6$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_5$とＮ$_6$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５１４】

本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）は、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）のブロックを含み得るか、又はそれからなり得、これらのそれぞれは、独立して、１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２４、１～２３、１～２２、１～２１、１～２０、１～１０、１～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個等）の糖を含み、ブロック中のそれぞれの糖は、同一の構造を共有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）は、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）のブロックを含み得るか、又はそれからなり得、これらのそれぞれは、独立して、１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２４、１～２３、１～２２、１～２１、１～２０、１～１０、１～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個等）の糖を含み、ブロック中のそれぞれの糖は、同一の修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれのブロックは、独立して、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖を含有する。いくつかの実施形態では、それぞれのブロックは、独立して、１～５個の糖を含有する。いくつかの実施形態では、それぞれのブロックは、独立して、１、２、又は３個の糖を含有する。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のブロックは、独立して、２又は３個以上の糖を含有する。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のブロックは、独立して、２又は３個の糖を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部中の約又は少なくとも約３０％、４０％、又は５０％のブロックは、独立して、２個以上（例えば、２又は３個）の糖を含有する。

いくつかの実施形態では、第１のドメインのオリゴヌクレオチド中の約５０％のブロックは、独立して、２個以上（例えば、２又は３個）の糖を含有する。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－Ｆブロックであり、このブロック中のそれぞれの糖は、２’－Ｆ修飾されたブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）であり、このブロック中のそれぞれの糖は、同一の２’－ＯＲ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、二環式糖ブロックであり、このブロック中のそれぞれの糖は、同一の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ等）である。いくつかの実施形態では、２個の以上のブロックは、２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、全ての他のブロックは、２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－Ｆブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、５個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、４個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、３個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部中の全ての２つの２’－Ｆブロックの間には、少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は１つの二環式糖ブロックが存在している。いくつかの実施形態では、一部中の全ての２つの２’－Ｆブロックの間には、少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は１つの二環式糖ブロックが存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全ての２つの２’－Ｆブロックの間には、少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）が存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての２つの２’－Ｆブロックの間には、少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）が存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての２つの２’－Ｆブロックの間には、少なくとも１つの２’－ＯＭｅブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロックの間には、２’－ＯＭｅブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロックの間には、２’－ＭＯＥブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロックの間には、２’－ＭＯＥブロック及び２’－ＯＭｅブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロックの間には、２’－ＭＯＥブロック及び２’－ＯＭｅブロックが存在しており、２’－Ｆブロックは存在していない。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－Ｆブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックに結合している。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－Ｆブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族である）に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックが結合するそれぞれのブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックが結合するそれぞれのブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックが結合する第１のドメイン中のそれぞれのブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックが結合する第１のドメイン中のそれぞれのブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックが結合する第１のドメイン中のそれぞれのブロックは、独立して、別の２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックの２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロ

ック（式中、Ｒは、Ｃ１～６脂肪族である）が結合する第１のドメイン中のそれぞれのブロックは、独立して、別の２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ1～６脂肪族である）の２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロックは、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロックは、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのブロックは、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、約又は少なくとも約２、３、４、又は５個のブロックは、独立して、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのブロックは、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、約又は少なくとも約２、３、４、又は５個のブロックは、独立して、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロックが存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－Ｆブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロックが存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の２’－Ｆブロックが存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中において、２’－Ｆ修飾された糖のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％であり、２’－ＯＲ修飾された糖（これらのそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である）のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中において、２’－Ｆ修飾された糖のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％であり、２’－ＯＲ修飾された糖（これらのそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である）のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７

０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％である。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖のパーセンテージと、２’－ＯＲ修飾された糖（これらのそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）であ

る）のパーセンテージとの差違は、約５０％、４０％、３０％、２０％、又は１０％未満（これら２つのパーセンテージの大きい方からこれら２つのパーセンテージの小さい方を減算することにより算出される）である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５１５】

例えば、いくつかの実施形態では、N_2、N_5、及びN_6のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖であり、N_3及びN_4のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、N_2、N_5、及びN_6のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖であり、N_3及びN_4のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_2、N_5、及びN_6のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖であり、N_3及びN_4のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_2、N_5、及びN_6のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖であり、N_3及びN_4のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_3の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_3の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_4の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_3及びN_4の両方の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_2は、２’－Ｆブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N_3及びN_4は、２’－ＯＭｅブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N_3及びN_4は、２’－ＭＯＥブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N_5、N_6、及び／又はN_7は、２’－Ｆブロックを形成する。いくつかの実施形態では、様々な位置で、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖等）を含むオリゴヌクレオチドは、特に、高レベルのアデノシン編集を提供し得る。例えば、２’－ＭＯＥ修飾された糖が様々な位置に組み込まれて、アデノシン編集可能なオリゴヌクレオチドが提供され得；いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_2の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_3の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_4の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_5の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_6の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_7の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_8の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_{-2}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_{-3}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_{-4}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_{-5}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖であり；いくつかの実施形態では、N_{-6}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５１６】

本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）では、様々なヌクレオチド間結合が利用され得る。例えば、第１のドメインでは、様々な結合が利用され得る。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド

間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約１～５個（例えば、１、２、３、４、又は５個）の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、そのような負に荷電していないヌクレオチド間結合のそれぞれは、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これらの１つ以上は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、Ｒｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である１つ以上の糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＭｅ糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＭＯＥ糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン、第２のドメイン中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン、第２のドメイン中の約又は少なくとも約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＭＯＥ修飾された糖は、独立して、天然の

リン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖に結合している１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖に結合しているそれぞれの天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖に結合している１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）の天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾された糖に結合しているそれぞれの天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖に結合している。

【０５１７】

特に、本明細書で説明されている通りの様々なブロック及びパターン、例えば、２’－Ｆブロック、２’－ＯＭｅブロック、２’－ＭＯＥブロック等、及び／又は本明細書で説明されている通りの様々なヌクレオチド間結合及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、比較可能な参照オリゴヌクレオチド、例えば、国際公開第２０１６／０９７２１２号、国際公開第２０１７／２２０７５１号、国際公開第２０１８／０４１９７３号、国際公開第２０１８／１３４３０１Ａ１号、国際公開第２０１９／１５８４７５号、国際公開第２０１９／２１９５８１号、国際公開第２０２０／１５７００８号、国際公開第２０２０／１６５０７７号、国際公開第２０２０／２０１４０６号、国際公開第２０２０／２５２３７６号、国際公開第２０２１／１３０３１３号、国際公開第２０２１／２３１６９１号、国際公開第２０２１／２３１６９２号、国際公開第２０２１／２３１６７３号、国際公開第２０２１／２３１６７５号、国際公開第２０２１／２３１６７９号、国際公開第２０２１／２３１６８０号、国際公開第２０２１／２３１６９８号、国際公開第２０２１／２３１６８５号、国際公開第２０２１／２３１８３０号、国際公開第２０２１／２４３０２３号、国際公開第２０２２／０１８２０７号、国際公開第２０２２／０２６９２８号、又は国際公開第２０２２／０９０２５６号において以前に報告されたものと比較して、改善された薬力学、薬物動態、及び／又はアデノシン編集レベル等を提供し得る。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号に報告されているオリゴヌクレオチドである。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－2}$は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－2}$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－1}$とＮ$_{－2}$との間のヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１で

ある。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｄＩであり、N_{-1}とN_{-2}との間の結合は、Ｓｐのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｄＩであり、N_{-1}とN_{-2}との間の結合は、Ｓｐのｎ００１である。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、N_{-3}は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-3}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５２１】

いくつかの実施形態では、N_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、N_{-4}は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-4}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５２３】

いくつかの実施形態では、N_{-3}とN_{-4}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、N_{-5}は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-5}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いく

つかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５２５】

いくつかの実施形態では、Ｎ－４とＮ－５との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、Ｎ－６は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ－６の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、Ｎ－５とＮ－６との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、Ｎ－１、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の少なくとも１つの糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の少なくとも１つの糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の少なくとも１つの糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の少なくとも１つの糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の少なくとも１つの糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の少なくとも１つの糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の１つの糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、他の糖のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖、２’－ＭＯＥ修飾された糖等）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－２、Ｎ－３、Ｎ－４、Ｎ－５、及びＮ－６の１つの糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、他の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族

である）である。いくつかの実施形態では、N－2、N－3、N－4、N－5、及びN－6の１つの糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、他の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N－2、N－3、N－4、N－5、及びN－6の１つの糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、他の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N－3の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N－1の糖は、ＤＮＡ糖であり、N－3の糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、N－2、N－4、N－5、及びN－6のそれぞれの糖は、独立して、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ1～6脂肪族である）又は二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ＥＮＡ糖等）である。いくつかの実施形態では、N－1の糖は、ＤＮＡ糖であり、N－3の糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、N－2、N－4、N－5、及びN－6のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ1～6脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、N－1の糖は、ＤＮＡ糖であり、N－3の糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、N－2、N－4、N－5、及びN－6のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N－1の糖は、ＤＮＡ糖であり、N－3の糖は、２’－Ｆ修飾された糖であり、N－2、N－4、N－5、及びN－6のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N－2は、２’－ＯＭｅブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N－3は、２’－Ｆブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N－4、N－5、及びN－6は、２’－ＯＭｅブロックを形成する。

【０５２９】

いくつかの実施形態では、N－2、N－3、N－4、N－5、及びN－6の少なくとも１つは、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N－2とN－3との間の結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、N－2は、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、N－3、N－4、N－5、及びN－6の少なくとも１つは、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、N－5とN－6との間の結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N－3、N－4、N－5、及びN－6の少なくとも１つは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、N－3、N－4、及びN－5のそれぞれは、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N－2とｖ－３との間の結合は、天然のリン酸結合であり、N－3とN－4との間の結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、N－4とN－5との間の結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、N－5とN－6との間の結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのｎ００１等のＲｐのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、少なくとも１つの修飾された糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、少なくとも１つの２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、Ｃ1～6脂肪族である）又は二環式糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＯＭｅ修飾された糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＭＯＥ修飾された糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合に結合している両方の糖は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾された糖である。

【０５３０】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの第１のドメイン（例えば、糖の複数、又は大部分、又は全てが２’－Ｆ修飾された糖である第１のドメイン）及び本明細書で説明されている通りの第２のドメイン（例えば、糖の複数、又は大部分、又は全てが非２’－Ｆ修飾された糖（例えば、２’－ＯＭｅ修飾された糖）である第２のドメイン）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの５’側に存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの３’側に存在している。いくつかの実施形態では、第１のドメインが第２のドメインの３’側に存在している場合には、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上（例えば、１～２０、２～２０、３～２０、４～２０、５～２０、６～２０、７～２０、７～１１個等）の５’側のヌクレオシドが存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも３個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも４個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも５個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも６個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも７個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも８個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも９個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個が存在している。いくつかの実施形態では、３個が存在している。いくつかの実施形態では、４個が存在している。いくつかの実施形態では、５個が存在している。いくつかの実施形態では、６個が存在している。いくつかの実施形態では、７個が存在している。いくつかの実施形態では、８個が存在している。いくつかの実施形態では、９個が存在している。いくつかの実施形態では、１０個が存在している。いくつかの実施形態では、１１個が存在している。いくつかの実施形態では、７～１１個が存在している。いくつかの実施形態では、９～１１個が存在している。いくつかの実施形態では、１０又は１１個が存在している。いくつかの実施形態では、加えて又は或いは、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く（例えば、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１８～２５、１８～２２個等）の５’側のヌクレオシドが存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも１５個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも１６個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも１７個が存在している。いくつかの実施形態では、少なくとも１８個が存在している。いくつかの実施形態では、上記で説明されている通り、少なくとも約５個（例えば、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、５～１０、５～９、５、６、７、８、９、又は１０個等）の３’側のヌクレオシド及び少なくとも約１５個（例えば、１５～５０、１５～４０、１５～３０、１５～２０、２０～３０、２０～２５、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個等）の５’側のヌクレオシドが存在している。いくつかの実施形態では、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の二環式又は２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、編集領域（例えば、$N_1N_0N_{-1}$）の５’側、又は３’側、又は両側上に存在しており、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、編集領域の５’側、又は３’側、又は両側上に存在しており、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－ＯＭｅ修飾された糖は、独立して、編集領域の５’側、又は３’側、又は両側上に存在している。いくつかの実施形態では、これらは、５’側上に存在している。いくつかの実施形態では、これらは、３’側上に存在している。いくつかの実施形態では、これらは、両側上に存在している。いくつかの実施形態では、編集領域（例えば、$N_1N_0N_{-1}$）を囲んで、両側上に、二環式又は２’－ＯＲ修飾された糖（例えば、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、

８、９、又は１０個））が存在しており、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族であることが有益である。いくつかの実施形態では、編集領域（例えば、Ｎ$_{1}$Ｎ$_{0}$Ｎ$_{-1}$）を囲んで、両側上に、２’－ＯＲ修飾された糖（例えば、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個））が存在しており、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族であることが有益である。いくつかの実施形態では、両側上に、少なくとも２個が存在している。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０５３１】

提供される技術の多くの利点の１つは、従来の他の技術と比較してはるかに短いオリゴヌクレオチドが、同等か又はより高いレベルのアデノシン編集を提供し得ることである。本開示を読む当業者は、本開示のオリゴヌクレオチドの１つ以上の構造要素（例えば、糖修飾、核酸塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学、及び／又はこれらのパターン）が組み込まれた、より長いオリゴヌクレオチド（例えば、標的アデノシン５’側、３’側、又は両側で伸長している）はまた、例えば、本明細書で説明されている様々な用途（例えば、アデニン編集、並びに標的アデノシンの編集に利益をもたらし得る状態、障害、又は疾患の予防及び／又は治療）にも有用であることを理解するだろう。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１　ｐ１５０は　ＡＤＡＲ１　ｐ１１０と比べて、５’側及び／又は３’側の長さの変動、及び／又は標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置決めの変動を許容し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、編集（例えば、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及び／又はＡＤＡＲ１　ｐ１５０による）に特に有用な５’側及び／又は３’側の長さ及び／又は標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置決めを提供する。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの５’側及び／又は３’側のある特定の有用な長さ及び／又は位置決めは、ＡＤＡＲ１、例えば、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及び／又はｐ１５０を発現する細胞における編集に有用である。

【０５３３】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに結合しているそれぞれのホスホロチオエートは、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$とＮ$_{-1}$との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$とＮ$_{-2}$との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０５３４】

いくつかの実施形態では、本開示は、高い編集効率を提供し得る編集領域を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、提供される編集領域は、本明細書で説明されている通りの５’－Ｎ$_{1}$Ｎ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’であるか、又はそれを含む。

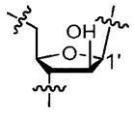
【０５３５】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの５’－Ｎ$_{1}$Ｎ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、本明細書で説明されている通りの糖及び核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、天然のＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖）を有する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側の核酸塩基、又はＮ$_{0}$の糖は、アラビノフラノースである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側の核酸塩基、又はＮ$_{0}$の糖は、

【化２８３】



（式中、Ｃ１’は、本明細書で説明されている通りの核酸塩基に結合する）である。いくつかの実施形態では、N_0は、天然の核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、シチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、２’－Ｆ　Ｃ（シチジンの２’－ＯＨは、－Ｆで置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、ＴでもＵでもない。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、Ｔではない。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、Ｕではない。いくつかの実施形態では、N_0は、Ａと一致しない。

【０５３７】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｔであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、チミジンであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３９】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、

ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－Ｎ$_1$Ｎ$_0$Ｎ$_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４０】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、グアニンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシグアノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－Ｎ$_1$Ｎ$_0$Ｎ$_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の３’側に、６又は少なくとも６個のヌクレオシドが存在している（例えば、６個が存在する場合には、Ｎ$_{-1}$～Ｎ$_{-6}$）。

【０５４１】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、グアニンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシグアノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－Ｎ$_1$Ｎ$_0$Ｎ$_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の３’側に、６又は少なくとも６個のヌクレオシドが存在している（例えば、６個が存在する場合には、Ｎ$_{-1}$～Ｎ$_{-6}$）。

【０５４２】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－ＦＵであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$は、２’－ＦＧであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－Ｎ$_1$Ｎ$_0$Ｎ$_{-1}$－３’は、標的

アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４３】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、チミンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４４】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４５】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いく

つかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４６】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４７】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は

、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４８】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４９】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５０】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５１】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５２】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであ

り、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５３】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５４】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５５】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５６】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５７】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２

’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ－１は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－ＮＮ１Ｎ０Ｎ－１－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５８】

いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ－１の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ－１は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ－１の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ－１は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ－１の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ　Ｇであり、Ｎ－１は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ－１の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ－１は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ－１の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ－１は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ａであり、Ｎ－１の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ　Ａであり、Ｎ－１は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ０は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－ＮＮ１Ｎ０Ｎ－１－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５５９】

いくつかの実施形態では、編集レベルを低下させることなく、核酸塩基ＵをＴで置き換え得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基ＵをＴで置き換えて、編集レベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ　Ｕを、チミジンで置き換え得る。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、チミジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、チミジンであり、Ｎ０は、本明細書で説明されている通り（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、チミジンであり、Ｎ０、本明細書で説明されている通り（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）であり、Ｎ－１は、Ｉである。

【０５６０】

いくつかの実施形態では、標的配列にアラインメントされた場合、及び／又は標的核酸にハイブリダイズされた場合には、Ｎ０は、Ａに対するゆらぎ又はミスマッチである。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１は、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１、Ｎ０、及びＮ１の２つは、独立して、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、Ｎ０及びＮ１は、独立して、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、Ｎ０及びＮ－１は、独立して、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施隊では、これは、一致しない場合にはゆらぎである。いくつかの実施隊では、これは、一致しない場合にはミスマッチである。いくつかの実施形態では、Ｎ１の核酸塩基は、Ｃであり、その反対側の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ０の３’側に対するよりヌクレオシドが多いほど（例えば、６個以上）、５’－ＮＮ１Ｎ０Ｎ－１－３’の多くのミスマッチ／ゆらぎが許容される。

【０５６１】

いくつかの実施形態では、Ｎ０に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ１に結合しているそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエ

ートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}（例えば、その３’位）に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}（例えば、その３’位）に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御され、Ｓｐである（例えば、いくつかの実施形態は、N_{-1}がｄＩである場合）。

【０５６２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の標的アデノシンを標的として編集するために、本明細書で説明される通り、それぞれ独立して、複数の編集領域を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、複数の標的アデノシンを標的として編集するために、本明細書で説明される通り、それぞれ独立して、複数の５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’を含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第１の標的アデノシンを標的とする編集領域を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、第２の標的アデノシンを標的とする編集領域を含む。いくつかの実施形態では、各編集領域は、独立して、本明細書で説明されている通りの５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’であるか、又はそれを独立して含む。いくつかの実施形態では、各５’－NN_0N_{-1}－３’のN_0、N_1、及びN_{-1}は、独立して、本明細書で説明される通りである。いくつかの実施形態では、各５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’の隣接配列は、独立して、本明細書で説明される通りである。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、本明細書で説明されている通りのサブドメインであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び／又は第３のサブドメインであるか、又はそれらを含み、それらのそれぞれは、独立して、本明細書で説明される通りである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１の標的アデノシンを編集することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第２の標的アデノシンを編集することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、同じ核酸、例えば、ｍＲＮＡ上に、第１の標的アデノシン及び第２の標的アデノシンを配置することができる。いくつかの実施形態では、第１の標的アデノシンと第２の標的アデノシンは、例えば、ｍＲＮＡなどの転写物の、同じ配列内にある。いくつかの実施形態では、それらは、本明細書に記載のギャップ、例えば、約又は少なくとも約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、５００、１０００、２～１００，０００、２～５０，０００、２～１０，０００、２～５，０００、３～１００，０００、３～５０，０００、３～１０，０００、３～５，０００、４～１００，０００、４～５０，０００、４～１０，０００、４～５，０００、５～１００，０００、５～５０，０００、５～１０，０００、５～５，０００、１０～１００，０００、１０～５０，０００、１０～１０，０００、１０～５，０００、２０～１００，０００、２０～５０，０００、２０～１０，０００、２０～５，０００、５０～１００，０００、５０～５０，０００、５０～１０，０００、５０～５，０００、１００～１００，０００、１００～５０，０００、１００～１０，０００、又は１００～５，０００個の核酸塩基のギャップによって分離されている。

【０５６３】

リンカー

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインに直接連結される。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、リンカーを介して第２のドメインに連結される

。

【０５６４】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ＬＦＳ（これは共有結合である）、又はＣ１～５０（例えば、Ｃ１～１０、Ｃ１～２０、Ｃ１～３０、Ｃ１～４０、又は約Ｃ１０、Ｃ２０、Ｃ３０、Ｃ４０、Ｃ１～５０等）脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～５０ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の任意選択的に置換された直鎖状又は分岐状の基を介して、第２のドメインに接続され、ここで、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ１～６アルキレン、Ｃ１－６アルケニレン、

【化２８４】

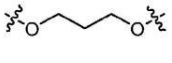
—C≡C—

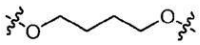
、１～５個のヘテロ原子を有する２価のＣ１～Ｃ６ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）２－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ３］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’３］Ｏ－、ヌクレオチド、アミノ酸、及び－［Ｃ（Ｒ’）２Ｃ（Ｒ’）２Ｏ］ｎ－（式中、ｎは、１～５０）から選択される任意選択的に置換された基で置換されており、ここで、１つ以上の窒素原子又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、ＣｙＬで置換され、各変数は、独立して、本明細書に説明される通りである。

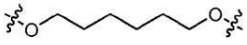
【０５６５】

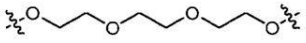
いくつかの実施形態では、リンカーは、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］であるか、又はそれから構成される。いくつかの実施形態では、リンカーは、［ＳｐＣ３］であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、［ｏＣ４ｏ］であるか又はそれから構成される。いくつかの実施形態では、リンカーは、［ｏＣ６ｏ］であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、［Ｓｐ９］であるか又はそれから構成される。いくつかの実施形態では、リンカーは、［Ｓｐ１２］であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（ＣＨ２）ｎ－であり、式中、ｎは１～５０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－Ｏ（ＣＨ２）ｎＯ－であり、式中、ｎは１～５０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２－であり、式中、ｎは１～５０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－Ｏ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＨ２ＣＨ２Ｏ－であり、式中、ｎは１～５０である。いくつかの実施形態では、ｎは、約１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０等である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。いくつかの実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、７である。いくつかの実施形態では、ｎは、８である。いくつかの実施形態では、ｎは、９である。いくつかの実施形態では、ｎは、１０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１１である。いくつかの実施形態では、ｎは、１２である。いくつかの実施形態では、リンカーは、

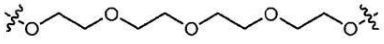
【化２８５】

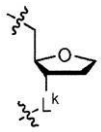


であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、
【化２８６】


であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、
【化２８７】


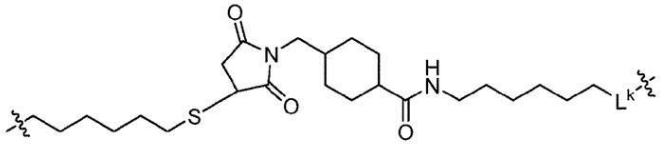
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、
【化２８８】


であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、
【化２８９】


であるか、又はそれを含む。
【０５６６】
いくつかの実施形態では、リンカーは、ヌクレオシドであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、オリゴヌクレオチド（「リンカーオリゴヌクレオチド」）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチドの長さは、約又は少なくとも約２～１００、２～９０、２～８０、２～７０、２～６０、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性は、約９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５０％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１０％、又は５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約８５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約８０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約７５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約７０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約６５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約６０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約５５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約５０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約４０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約３５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約３０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約２５％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約２０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約１０％以下である。いくつかの実施形態では、これは、約５％以下である。いくつかの実施形態では、リンカーは、ポリビニルエーテル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、若しくはそれらの共重合体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、
【化２９０】


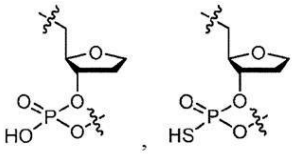
、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｌ^k－、及び－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｌ^k－（式中、各ｎは、独立して、約１～１００、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１０、１～５、２～１００、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２～５、３～１００、３～５０、３～４０、３～３０、３～２０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０であり、各Ｌ^{k}は、独立して、ヌクレオチド間結合の構造を有する）からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含むか、又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、リンカーは、

【化２９１】



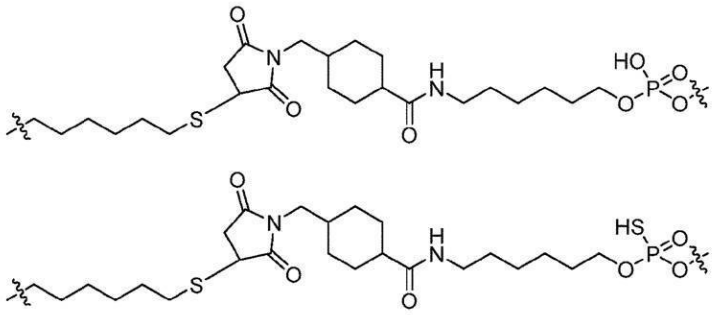
からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含む。いくつかの実施形態では、各Ｌ^{k}は、独立して、ＰＯ、ＰＳ、又はＰＮ結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、各Ｌ^{k}は、独立して、ＰＯ、ＰＳ、又はホスホリルグアニジン結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＬ^{k}は、天然のリン酸結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＬ^{k}は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＬ^{k}は、ＰＮ結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＬ^{k}は、ホスホリルグアニジン結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのＬ^{k}は、ｎ００１の構造を有する。いくつかの実施形態では、各Ｌ^{k}は、独立して、天然リン酸結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、各Ｌ^{k}は、独立して、天然リン酸結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又はｎ００１の構造を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、

【化２９２】



－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－、及び－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－（式中、各ｎは独立して約１～１００、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１０、１～５、２～１００、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２～５、３～１００、３～５０、３～４０、３～３０、３～２０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０である）からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、ｎは、約１～２０である。いくつかの実施形態では、ｎは、約３～１０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。いくつかの実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、７である。いくつかの実施形態では、ｎは、８である。いくつかの実施形態では、ｎは、９である。いくつかの実施形態では、ｎは、１０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、

【化２９３】



又は

からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含む。いくつかの実施形態では、１単位につき、L^k、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分は、第１のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される。いくつかの実施形態では、１単位につき、L^k、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分は、第１のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される。いくつかの実施形態では、１単位につき、L^k、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分は、第２のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される。いくつかの実施形態では、１単位につき、L^k、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分は、第２のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される。いくつかの実施形態では、１単位につき、$-CH_2-$が、Ｌｋを介して、第１のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される。いくつかの実施形態では、$-CH_2-$が、Ｌｋを介して、第１のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される。いくつかの実施形態では、１単位につき、$-CH_2-$が、Ｌｋを介して、第２のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される。いくつかの実施形態では、１単位につき、$-CH_2-$が、Ｌｋを介して、第２のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される。いくつかの実施形態では、L^kは、ＰＯ結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、L^kは、天然のリン酸結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、L^kは、ＰＳ結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、L^kは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、L^kは、ＰＮ結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、L^kは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合の構造を有する。いくつかの実施形態では、L^kは、ｎ００１の構造を有する。

【０５６７】

いくつかの実施形態では、リンカー、官能基、及び反応基（例えば、第１のドメイン及び第２のドメインなどの実体を結合するためのもの）は、例えば、サイズ、溶解度（例えば、水溶液中）、生体適合性、反応性、結合のための反応条件、結合のための試薬／触媒等、様々な因子に基づいて選択される。

【０５６８】

様々なリンカーが、本開示に従う使用に適している。いくつかの実施形態では、リンカーは、ポリビニルエーテル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、及びそれらの共重合体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、有用な官能基／反応基は、アミン、スルフヒドリル、カルボキシル、ヒドロキシル、アルケン（例えば、末端アルケン）、又はアジド基である。様々な多官能性（例えば、二官能性）リンカーも当技術分野で一般的に知られており、本開示に従って利用することができ、ヘテロ官能性又はホモ官能性のいずれかであり得、任意の適切な官能基、例えば、イソチオシアネート、イソシアネート、アシルアジド、ＮＨＳエステル、塩化スルホニル、トシルエステル、トレシルエステル、アルデヒド、アミン、エポキシド、カーボネート（例えば、ビス（ｐ－ニトロフェニル）カーボネート）、アリールハライド、アルキルハライド、イミドエステル、カルボキシレート、アルキルホスフェート、無水物、フルオロフェニルエステル

、ＨＯＢｔエステル、ヒドロキシメチルホスフィン、Ｏ－メチルイソウレア、ＤＳＣ、ＮＨＳカルバメート、グルタルアルデヒド、活性化二重結合、環状ヘミアセタール、ＮＨＳカーボネート、イミダゾールカルバメート、アシルイミダゾール、メチルピリジニウムエーテル、アズラクトン、シアネートエステル、環状イミドカーボネート、クロロトリアジン、デヒドロアゼピン、６－スルホシトシン誘導体、マレイミド、アジリジン、ＴＮＢチオール、エルマン試薬、過酸化物、ビニルスルホン、フェニルチオエステル、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル、エポキシド、ジアゾニウム、ベンゾフェノン、アントラキノン、ジアゾ誘導体、ジアジリン誘導体、ソラレン誘導体、アルケン、フェニルボロン酸等を含み得る。

【０５６９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換アルキル、置換アルケニル、置換アルキニル、繰り返しエチレングリコール基、エーテル、チオエーテル、ウレア、カーボネート、アミン、アミド、マレイミド－チオエーテル、ジスルフィド、ホスホジエステル、スルホンアミド結合、クリック反応の生成物（例えば、アジド－アルキン環化付加からのトリアゾール）、及び／又はカルバメートであるか、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカー、例えば、酸化還元切断可能なリンカー（還元切断可能なリンカー；例えば、ジスルフィド基など）、酸切断可能なリンカー（例えば、ヒドラゾン基、エステル基、アセタール基、及び／又はケタール基）、エステラーゼ切断可能なリンカー（例えば、エステル基）、ホスファターゼ切断可能なリンカー（例えば、リン酸基）、又はペプチダーゼ切断可能なリンカー（例えば、ペプチド結合）、生体切断可能なリンカー（例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ジスルフィド、アミド、ガラクトサミンの官能化単糖又はオリゴ糖を含む）であり得る。

【０５７０】

いくつかの実施形態では、リンカーは、マレイミドの代わりに、例えば、ブロモアセトアミドチオール反応性化学（例えば、ブロモアセトアミド－ＰＥＧ２－ＮＨＳエステル）などの１つ以上のアセトアミド結合を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、例えば、ディールス・アルダー；逆求電子型ディールス・アルダー；銅触媒（ＣｕＡＡＣ）ヒュスゲン・アジド－アルキン１，３－双極子環化付加；銅を含まない歪んだアルキン－アジド（ＳＰＡＡＣ）；シュタウディンガーライゲーション；ＮＨＳ、ＯＰｆｐ、ＯＴｆｐエステルを含む活性エステル；天然化学ライゲーション；化学酵素ライゲーションなどの、結合部分（例えば、バイオコンジュゲーション）に適用される、当業者によって容易に理解される他の化学的特性を利用してもよい。

【０５７１】

いくつかの実施形態では、リンカーは、任意選択的に置換された１Ｈ－１，２，３－トリアゾール環を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、アジド及びアルキンから形成された、任意選択的に置換された１Ｈ－１，２，３－トリアゾール環を含む。

【０５７２】

いくつかの実施形態では、１つ以上の単位は、独立して、塩形態である。

【０５７３】

いくつかの実施形態では、リンカーは、第１ドメイン及び第２ドメイン以外の実体、例えば追加の化学部分及びオリゴヌクレオチド鎖を結合するのに有用である。

【０５７４】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、ＲＮＡである。いくつかの実施形態では、標的核酸は、転写物である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、標的核酸は、ＧからＡへの変異である標的アデノシンを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンがイノシンに編集されると、産生核酸は、１つ以上の改善された及び／又は新しい所望の特性及び／又は活性を提供し、／又は１つ以上の望ましくない特性及び／又は活性を低減又は除去する。例えば、いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、状態、障害又は疾患と関連しており、イノシンへの変換後、産生核酸及び／又はその産物は、状態、障害又は疾患との関連がより小さいか、又は関連していない

。

【０５７５】

塩基配列

当業者によって理解される通り、核酸塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学等の本開示の構造的特徴、及びその組み合わせは、所望の特性及び／又は活性を有するオリゴヌクレオチド及び組成物を提供するために、様々な好適な塩基配列と共に利用され得る。例えば、アデノシン修飾（例えば、ＡＤＡＲタンパク質の存在下でのＩへの変換）のためのオリゴヌクレオチドは通常、標的アデノシンを含む標的核酸の配列と十分に相補的な配列を有する。標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの様々な位置で存在し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第１のドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第２のドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第１のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第２のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第３のサブドメイン中にある。本開示のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の標的アデノシンを標的化し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドは、それぞれ独立して、第２のサブドメインの構造的特徴を有する部分において存在し、各々が独立して、本明細書で説明されている通りの反対側のヌクレオシドの１つ以上又は全ての構造的特徴を有する。多くの実施形態では、例えば、ＧからＡへの変異を標的化するために、オリゴヌクレオチドは、例えば、Ｉに変換するＡＤＡＲによって、修飾のために１つのみの標的アデノシンを選択的に標的化し得る。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの５’末端より３’末端に近い。

【０５７６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、０～５個（例えば、０、１、２、３、４、又は５個）のミスマッチを有する、本明細書で説明されている（例えば、表における）塩基配列又はその一部（例えば、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０個の範囲、又は１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又は少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも２５個の連続した核酸塩基）を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得、その逆もあり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている塩基配列、又はその一部を含み、一部は、少なくとも１０個の連続した核酸塩基の範囲、又は０～５個のミスマッチを有する少なくとも１５個の連続した核酸塩基の範囲である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている塩基配列、又はその一部を有しており、一部は、少なくとも１０個の連続した核酸塩基の範囲、又は１～５個のミスマッチを有する少なくとも１０個の連続した核酸塩基の範囲であり、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得、その逆もあり得る。

【０５７７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、１０～６０個（例えば、約又は少なくとも１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、５５、６０個；いくつかの実施形態では、少なくとも１５個；いくつかの実施形態では、少なくとも１６個；いくつかの実施形態では、少なくとも１７個；いくつかの実施形態では、少なくとも１８個；いくつかの実施形態では、少なくとも１９個；いくつかの実施形態では、少なくとも２０個；いくつかの実施形態では、少なくとも２１個；いくつかの実施形態では、少なくとも２２個；いくつかの実施形態では、少なくとも２３個；いくつかの実施形態では、少なくとも２４個；いくつかの実施形態では、少なくとも２５個；いくつかの実施形態では、少なくとも２６個；いくつかの実施形態では、少なくとも２７個；いくつかの実施形態では、少なくとも２８個；いくつかの実施形態では、少なくとも２９個；いくつかの実施形態では

、少なくとも３０個；いくつかの実施形態では、少なくとも３１個；いくつかの実施形態では、少なくとも３２個；いくつかの実施形態では、少なくとも３３個；いくつかの実施形態では、少なくとも３４個；いくつかの実施形態では、少なくとも３５個）の塩基、任意選択的に連続した、核酸（例えば、遺伝子又はその転写物（例えば、ｍＲＮＡ））の塩基配列と同一であるか又は相補的な塩基配列を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、遺伝子又はその転写物中の標的配列と相補的な配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、配列は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、５５、６０個、又はより多くの核酸塩基長である。

【０５７８】

いくつかの実施形態では、標的配列は、関連する生物において他よりも核酸配列を規定するという点で、核酸配列の（例えば、遺伝子又はその転写物の）特徴的な配列であるか、又はそれを含み；例えば、特徴的な配列は、関連する生物における他のゲノム核酸配列（例えば、遺伝子）又はその転写物中にないか、又は少なくとも様々なミスマッチを有する。いくつかの実施形態では、転写物の特徴的な配列は、関連する生物における他の転写物よりもその転写物を規定し；例えば、いくつかの実施形態では、特徴的な配列は、異なる核酸配列（例えば、異なる遺伝子）から転写される転写物中にない。いくつかの実施形態では、核酸配列からの転写物バリアント（例えば、遺伝子のｍＲＮＡバリアント）は、例えば、他の遺伝子の転写物からそれらを規定する共通の特徴的な配列を共有し得る。いくつかの実施形態では、特徴的な配列は、標的アデノシンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的アデノシンを含む核酸と選択的に二重鎖を形成し、標的アデノシンは、二重鎖領域内にあり、ＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２等のタンパク質によって修飾され得る。

【０５７９】

当業者によって理解される通り、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は通常、例えば、標的アデノシンの部位特異的編集のために、十分な長さ及びそれらの標的核酸（例えば、ＲＮＡ転写物（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等））との相補性を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ配列の一部と相補的である（当業者によって理解される通り、多くの場合において、標的核酸は、本開示のオリゴヌクレオチドより長く、相補性は、２つのオリゴヌクレオチドのより短い方に基づいて適切に評価され得る）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列と９０％以上の同一性を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得、その逆もあり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列と９５％以上の同一性を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得、その逆もあり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０個、又はより多くの塩基の連続した範囲を含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得、その逆もあり得、この範囲内の１つ以上の塩基が脱塩基（例えば、核酸塩基は、ヌクレオチドを欠損している）であることを除く。

【０５８０】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列を含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。

【０５８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列である塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。

【０５８２】
いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の少なくとも１５個の連続した塩基を含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。
【０５８３】
いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列と少なくとも９０％同一である塩基配列を有するオリゴヌクレオチド（ここで、各Ｔは独立してＵによって置き換えられ得、その逆もまた同様である）に関する。
【０５８４】
いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列と少なくとも９５％同一である塩基配列を有するオリゴヌクレオチド（ここで、各Ｔは独立してＵによって置き換えられ得、その逆もまた同様である）に関する。
【０５８５】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書で説明されている任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の１０～４０個（例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０個）の連続した塩基であるか、それらを含むか、又はそれらを含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。
【０５８６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書の表に示されるオリゴヌクレオチドである。
【０５８７】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的核酸（例えば、標的アデノシンを含む部分）のものと相補的である。
【０５８８】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に記載されたオリゴヌクレオチドの第１のドメインと約７０％～１００％（例えば、約５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％）の同一性を共有する塩基配列を有するドメインを含み、ここで、各Ｔは、独立してＵに置き換えられてもよく、逆も同様である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に記載されたオリゴヌクレオチドの第２のドメインと約７０％～１００％（例えば、約５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％）の同一性を共有する配列を有するドメインを含み、ここで、各Ｔは、独立してＵに置き換えられてもよく、逆も同様である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に記載されたオリゴヌクレオチドと約７０％～１００％（例えば、約５０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％）の同一性を共有し、ここで、各Ｔは、独立してＵに置き換えられてもよく、逆も同様である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの第１のドメインの約１０～２０個（例えば、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）の連続する核酸塩基を含み、ここで、各Ｔは、独立してＵに置き換えられてもよく、逆も同様である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの第２のドメインの約１０～２０個（例えば、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）の連続する核酸塩基を含み、ここで、各Ｔは、独立してＵに置き換えられてもよく、逆も同様である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの約１０～２０個（例えば、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）の連続する核酸塩基を含み、ここで、各Ｔは、独立してＵに置き換えられてもよく、逆も同様である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの第１のドメインの塩基配列を含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置換されていてもよく、その逆であってもよい。いくつかの実

施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの第２のドメインの塩基配列を含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置換されていてもよく、その逆であってもよい。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表中のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか又はそれを含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置換されていてもよく、その逆であってもよい。

【０５８９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、表のいずれかに記載される塩基配列又はその一部（例えば、１０～４０個、例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０個の核酸塩基を含む一部）を含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよく、及び／又は表のいずれかに記載される糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合修飾及び／又は立体化学、及び／又はそのパターン、及び／又は表のいずれかに記載される追加の化学的部分（オリゴヌクレオチド鎖に加えて、例えば、標的部分、脂質部分、炭水化物部分等）を含む。

【０５９０】

いくつかの実施形態では、用語「相補的な」、「完全に相補的な」、及び「実質的に相補的な」は、それらの使用の文脈から当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドと標的配列の間で一致する塩基に関して使用され得る。ＴをＵに置換しても、又はその逆でも、概して相補性の量を変化させないことに留意されたい。本明細書で使用する場合、標的配列と「実質的に相補的な」オリゴヌクレオチドは、大部分又はほとんど相補的であるが、必ずしも１００％相補的ではない。いくつかの実施形態では、実質的に相補的な配列（例えば、オリゴヌクレオチド）は、その標的配列と最大限にアラインメントされる場合には、１個以上（例えば、１、２、３、４、又は５個）のミスマッチを有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸の標的配列と実質的に相補的な塩基配列を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で開示されるオリゴヌクレオチドの配列の相補体と実質的に相補的な塩基配列を有する。当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、オリゴヌクレオチドがそれらの機能（例えば、核酸におけるＡからＩへの変換）を果たすためにそれらの標的と１００％相補的である必要はない。いくつかの実施形態では、ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの５’及び／又は３’末端又は中程で十分に許容される。いくつかの実施形態では、１つ以上のミスマッチは、アデノシン修飾のために好ましい。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸との相補性のための部分、及び任意選択的な、主として標的核酸との相補性のためのものではない部分を含み；例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、タンパク質結合のための部分を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、それらの標的配列と完全に相補的である（Ａ－Ｔ／Ｕ及びＣ－Ｇ塩基対形成）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的ヌクレオシド（例えば、アデノシン）の反対側のヌクレオシドを除いて、それらの標的配列と完全に相補的である（Ａ－Ｔ／Ｕ及びＣ－Ｇ塩基対形成）。

【０５９１】

いくつかの実施形態では、本開示は、表に記載されるオリゴヌクレオチドに見出される配列を含むオリゴヌクレオチドを提供し、１つ以上のＵは、独立して及び任意選択的に、Ｔで置き換えられており、その逆でもある。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのＴ及び／又は少なくとも１つのＵを含み得る。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書の表に記載されるオリゴヌクレオチドに見出される配列を含むオリゴヌクレオチドを提供し、前記配列は、表に記載されるオリゴヌクレオチドの配列と５０％を超える同一性を有する。いくつかの実施形態では、本開示は、塩基配列が表で開示されるオリゴヌクレオチドの配列であるオリゴヌクレオチドを提供し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。いくつかの実施形態では、本開示は、表のオリゴヌクレオチドに見出される配列を含むオリゴヌクレオチドを提供し

、オリゴヌクレオチドは、本明細書の表の同じオリゴヌクレオチド又は別のオリゴヌクレオチドの骨格結合のパターン、骨格のキラル中心のパターン、及び／又は骨格のリン修飾のパターンを有する。

【０５９２】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される（例えば、表における）オリゴヌクレオチドの塩基配列の一部であるか、それを含むか、又はそれを含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを提供し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよく、オリゴヌクレオチドは任意選択的にさらに、本明細書で説明されている化学修飾、立体化学、形式、追加の化学的部分（例えば、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分等）、及び／又は別の構造的特徴を含む。

【０５９３】

いくつかの実施形態では、「一部」（例えば、塩基配列又は修飾若しくは他の構造的要素のパターン）は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個の単量体単位長である。

【０５９４】

本開示に関する当業者は、本明細書の技術が、編集するために標的アデノシンを含む様々な標的核酸を標的化するために利用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、標的核酸は、ＰｉＺＺアレルの転写物である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、．．．ａｔｃｇａｃＡａｇａａａｇｇｇａｃｔｇａａｇｃ．．．である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、編集のために標的アデノシンを含む転写物の一部と二重鎖を選択的に形成するのに十分な相補性を有するように、好適な塩基配列を有する。

【０５９５】

本明細書で説明されている通り、標的ヌクレオシド（例えば、Ａ）の反対側のヌクレオシドは、様々な位置に位置し得る。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から３位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から４位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から５位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から６位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から７位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から８位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から９位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から１０位以上にある。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの３’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から３位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から４位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から５位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から６位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から７位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から８位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から９位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から１０位以上にある。いくつかの実施形態では、５’末端及び／又は３’末端から１位にある核酸塩基は、最大の相補性に関してアラインメントされる場合には、標的配列中の対応する核酸塩基と相補的である。いくつかの実施形態では、ある特定の位置（例えば、６、７、又は８位）は、より高い編集効率を

もたらし得る。

【０５９６】

例として、ある特定の例の塩基配列、核酸塩基修飾及びそのパターン、糖修飾及びそのパターン、ヌクレオチド間結合及びそのパターン、結合リンの立体化学及びそのパターン、リンカー、及び／又は追加の化学的部分等を含むある特定のオリゴヌクレオチドを、下の表１に示す。特に、これらのオリゴヌクレオチドは、遺伝子又は遺伝子産物におけるＧからＡへの変異を補正する（例えば、ＡからＩに変換することによって）ために利用され得る。いくつかの実施形態では、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物が表に列挙される。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０５９７】

いくつかの実施形態では、塩基配列は、特定の配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、特定の配列と相補的な塩基配列であるか又はそれを含む塩基配列と相補的である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、１、２、３、４、又は５位以内で、特定の配列と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、１、２、３、４、又は５位以内で、特定の配列の約１５～３０個（例えば、１５～２５、１５～２０、２０～３０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個）の連続した核酸塩基と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、１位以内で、特定の配列と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、２位以内で、特定の配列と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３位以内で、特定の配列と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、４位以内で、特定の配列と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、５位以内で、特定の配列と異なる配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の５～３０、１０～３０、１５～３０、２０～３０、又は２５～３０個（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個）の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１０個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１１個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１２個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１３個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１４個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１５個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１６個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１７個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１８個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１９個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２０個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２１個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２２個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２３個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２４個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２５個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２６個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２７個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２８個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２９個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の３０個の連続した塩基であるか、又はそれを含む。

【０５９８】

ギャップ

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインの塩基配列は、標的核酸の第１の部分の塩基配列と相補的であり、オリゴヌクレオチドの第２のドメインの塩基配列は、標的核酸の第２の部分の塩基配列と相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインは、標的核酸の第１の部分にハイブリダイズすることができ、オリゴヌクレオチドの第２のドメインは、標的核酸の第２の部分にハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、第１の部分と第２の部分は塩基配列のギャップによって分離される。

【０５９９】

いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約２～１００，０００、２～５０，０００、２～１０，０００、２～５，０００、３～１００，０００、３～５０，０００、３～１０，０００、３～５，０００、４～１００，０００、４～５０，０００、４～１０，０００、４～５，０００、５～１００，０００、５～５０，０００、５～１０，０００、５～５，０００、１０～１００，０００、１０～５０，０００、１０～１０，０００、１０～５，０００、２０～１００，０００、２０～５０，０００、２０～１０，０００、２０～５，０００、５０～１００，０００、５０～５０，０００、５０～１０，０００、５０～５，０００、１００～１００，０００、１００～５０，０００、１００～１０，０００、又は１００～５，０００個の核酸塩基である。とりわけ、本開示は、驚くべきことに、大きなギャップ、例えば、いくつかの実施形態では、約１０個以上の核酸塩基、いくつかの実施形態では、約２０個以上の核酸塩基以上、いくつかの実施形態では、約５０個以上の核酸塩基、いくつかの実施形態では、約１００個以上の核酸塩基によって分離された、第１と第２の部分に対する相補的な塩基配列を有する、第１及び第２のドメインを独立して含むオリゴヌクレオチドが、標的アデノシン編集を含む様々な活性を提供できることを実証する。

【０６００】

いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、１個の核酸塩基以上である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１１個の核

酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１２個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１３個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約２０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約２５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約３０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約４０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約５０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約６０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約７０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約８０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約９０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１２０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１３０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１４０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１５０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約２００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約３００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約４００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約５００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約６００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約７００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約８００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約９００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１０００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１５００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約２０００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約３０００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約４０００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約５０００個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ギャップの長さは、約又は少なくとも約１００００個の核酸塩基である。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、ギャップ内の各核酸塩基は、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの互変異性体である。いくつかの実施形態では、ギャップ内の各核酸塩基は、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、ギャップ内の各核酸塩基は、独立して、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。

【０６０２】

【表１】

表1. オリゴヌクレオチド及び/又は組成物の例。

ID	説明	塩基配列
ADR-0104859	mC[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]mU[n001R]mC	CGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0105002	[fl2rA[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	ACUCCCAGGGAGACCAAAGCAAUGCCAUCACC
ADR-0105003	[fl2rG[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	GUGUGCACUUUUAUUCAAGCAAUGCCAUCACC
ADR-0105004	[fl2rU[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	UUUAAGGUGUGCACUUAAGCAAUGCCAUCACC
ADR-0105007	[fl2rU[n001R][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	UGCAUUACAUAAUUUAAAGCAAUGCCAUCACCU
ADR-0105008	[fl2rA[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	AAUUUUGCAUUACAUAAAGCAAUGCCAUCACCU
ADR-0105009	[fl2rA[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	AUUAAGGCGAAGAUUAAAGCAAUGCCAUCACCU
ADR-0105010	[fl2rU[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	UCAUUCAAAAUAAACAAGCAAUGCCAUCACCU
ADR-	[fl2rA[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	ACUCCCAGGGA

【０６０３】

【表２】

0105011	Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp][mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[Ssp]mC[Ssp]mU[n001R]mC	GACCAAAGCAA UGCCAUCACCU C
ADR-0105012	[fl2rG[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[Ssp]mC[Ssp]mU[n001R]mC	GUGUGCACUUU UAUUCAAGCAA UGCCAUCACCU C
ADR-0105013	[fl2rU[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[Ssp]mC[Ssp]mU[n001R]mC	UUUAAGGUGUG CACUUAAGCAA UGCCAUCACCU C
ADR-0105014	[fl2rU[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UUACAUAAUUU ACACGUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105015	[fl2rC[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	CAUUACAUAAU UUACAUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105016	[fl2rU[n001R][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UGCAUUACAUA AUUUAUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105017	[fl2rA[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	AAUUUUGCAUU ACAUAUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105018	[fl2rA[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	AUUAAGGCGAA GAUUAUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105020	[fl2rA[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	ACUCCCCAGGGA GACCAUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-	[fl2rG[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[	GUGUGCACUUU

【０６０４】

【表３】

0105021	Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp]mC[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UAUUCUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105022	[fl2rU[n001R][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UUUAAGGUGUG CACUUUAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0105023	[fl2rU[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UUACAUAAUUU ACACGUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105024	[fl2rC[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	CAUUACAUAAU UUACAUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105025	[fl2rU[n001R][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UGCAUUACAUA AUUUAUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105026	[fl2rA[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	AAUUUUGCAUU ACAUAUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105028	[fl2rU[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp]mC[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UCAUUCAAAAU AAAACUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105029	[fl2rA[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	ACUCCCAGGGA GACCAUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105030	[fl2rG[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp]mC[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	GUGUGCACUUU UAUUCUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-	[fl2rU[n001R][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[	UUUAAGGUGUG

【０６０５】

【表４】

0105031	Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	CACUUUUAAGC AAUGCCAUCAC
ADR-0105032	[fl2r]C[n001R][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	CAUUACAUAAU UUACAAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105033	[fl2r]U[n001R][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UGCAUUACACUA AUUUAAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105034	[fl2r]A[n001R][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	AAUUUUGCAUU ACAUAAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105035	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	AUUAAGGCGAA GAUUAAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105036	[fl2r]U[n001R][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UCAUUCAAAAU AAAACAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105037	[fl2r]A[n001R][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	ACUCCCAGGGA GACCAAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105038	[fl2r]G[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	GUGUGCACUUU UAUUCAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105039	[fl2r]U[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	UUUAAGGUGUG CACUUAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-	[fl2r]U[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[	UUACAUAAUUU

【０６０６】

【表５】

0105040	Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	ACACGAAGCAA UGCCAUCACC
ADR-0105041	[fl2r]C[n001R][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	CAUUACAUAAU UUACAAAGCAA UGCCAUCACC
ADR-0105042	[fl2r]U[n001R][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	UGCAUUACACUA AUUUAAAGCAA UGCCAUCACC
ADR-0105043	[fl2r]A[n001R][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	AAUUUUGCAUU ACAUAAAGCAA UGCCAUCACC
ADR-0105044	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	AUUAAGGCGAA GAUUAAAGCAA UGCCAUCACC
ADR-0105045	[fl2r]U[n001R][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	UCAUUCAAAAU AAAACAAGCAA UGCCAUCACC
ADR-0105046	[fl2r]U[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mA[Ssp]mC[n001R]mC	UUACAUAAUUU ACACGAAGCAA UGCCAUCAC
ADR-0105461	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]G[Ssp]mG[n001R]mC	CUGCCUCAAUG CCUACCGCACA GC[3nU]CGGGC
ADR-0105462	mA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]G[Ssp]mG[n001R]mC	AUGACCCUACU GAAGCCGCACA GC[3nU]CGGGC
ADR-	mC[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	CAAUUUUCUUU

【０６０７】

【表６】

0105463	U[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2rU][Ssp]mC[n001R]mC	UAAAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0105464	mU[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2rU][Ssp]mC[n001R]mC	UAGUCCUUUCU CUCAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0105465	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2rU][Ssp]mC[n001R]mC	CUCUGUAGUCC UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0105466	mA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2rU][Ssp]mC[n001R]mC	AAUCUUUCCAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0105467	mU[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2rU][Ssp]mC[n001R]mC	UAUCUUCCAAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0105488	mU[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mUp[fl2rC[Ssp]mU[n001R]mU	UAUCUUCCAAU UUUCUCAAACU UC[3nU]AUCUU
ADR-0105489	mU[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mUp[fl2rA[Ssp]mC[n001R]mC	UCUUCCAGUUU UCCACUUCAAA CT[3nU]CUAUC
ADR-0105490	mU[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mUp[fl2rA[Ssp]mC[n001R]mC	UAUCUUCCAAU UUUCCUUCAAA CT[3nU]CUAUC
ADR-0105525	mG[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]A[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rA[Ssp]mG[n001R]mA	GCACUUAUCCC UAACAUGCAAU AC[3nU]GCAGA
ADR-	mA[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]	AGGAGAAAGUG

【０６０８】

【表７】

0105526	U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rA[Ssp]mG[n001R]mA	CCAUAUGCAAUAC[3nU]GCAGA
ADR-0105552	mU[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	UUGGGCUUCUUAGGUUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105553	mA[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	AUUUGGGCUUCUUAGUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105554	mA[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	AGAUUUGGGCUUCUUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105555	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	GGAGAUUUGGGCUUCUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105556	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	UGGGAGAUUUGGCUUCUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105557	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	UUUGGGAGAUUUGGGCUUCUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105558	mG[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	GCUUUGGGAGAUUUGGGCUUCUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-0105559	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[n001R]mG	GAGCUUUGGGAGAUUUUCUGCUC[3nU]CGCCG
ADR-	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]	UGGAGCUUUGG

【０６０９】

【表８】

01105560	G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GAGAUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105561	mC[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	CCUGGAGCUUU GGGAUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105562	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	UUCCUGGAGCU UUGGUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105563	mA[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	AGUUCCUGGAG CUUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105564	mC[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	CCAGUUCCUGG AGCUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105565	mU[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	UGCCAGUUCCU GGAGUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105566	mU[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	UCUGCCAGUUC CUGGUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105567	mC[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	CCUCUGCCAGU UCCUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-01105568	mG[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GGCCUCUGCCA GUUCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-	mC[n001R]mC[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	CCGGCCUCUGC

【０６１０】

【表９】

0105569	G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG		CAGUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105570	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105571	mG[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GUCCCCGGCCU CUGCUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105572	mG[n001R]mC[Ssp]mG[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	CUCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105573	mG[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GGGCGUCCCCCG GCCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105574	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [n001R]mG	UGGGGCGUCCC CGGCUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105575	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [n001R]mG	UUUGGGGCGUC CCCGUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105576	mC[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [n001R]mG	CCUUUGGGGCG UCCCUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105577	mG[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GGUGCCGCUCC CUUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]		UGGGUCUCCGUG

【０６１１】

【表１０】

0105578	U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GUGCUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105579	mG[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	GUGGCCGCCUU GGGUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105580	mA[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	ACCCUCUGACG UGGCUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105581	mU[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [n001R]mG	UCACCUGCACA CCCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105582	mA[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[n001R]mG	AGGACCCUUUU CACCUUUCUGC UC[3nU]CGCCG
ADR-0105583	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl 2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	UGGGCUUCUUA GGUGGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105584	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl 2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	UUUGGGCUUCU UAGGUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105585	mG[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl 2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	GAUUUGGGCUU CUUAGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105587	mG[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl 2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	GGGAGAUUUGG GCUUCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-	mU[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	UUGGGAGAUUU

【０６１２】

【表１１】

0105588	U[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	GGGCUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105589	mC[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	CUUUGGGAGAU UUGGGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105590	mA[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	AGCUUUGGGAG AUUUGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105591	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	GGAGCUUUGGG AGAUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105592	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	CUGGAGCUUUG GGAGAUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105593	mU[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	UCCUGGAGCUU UGGGAUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105594	mG[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU]U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r]G[Ssp]f[fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	GUUCCUGGAGC UUUGGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105595	mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU]C[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	CAGUUCCUGGA GCUUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105596	mG[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]mC[n001R]mG	GCCAGUUCCUG GAGCUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]A[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]	CUGCCAGUUCC

【０６１３】

【表１２】

0105597	C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	UGGAGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105598	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	CUCUGCCAGUU CCUGGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105599	mG[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	GCCUCUGCCAG UUCCUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105600	mC[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	CGGCCUCUGCC AGUUCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105601	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	CCCGGCCUCUG CCAGUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105602	mU[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	UCCCCCGGCCUC UGCCAUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105603	mC[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	CGUCCCCGGCC UCUGCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105604	mG[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	GGCGUCCCCGG CCUCUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105605	mG[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mG	GGGGCGUCCCCC GGCCUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-	mU[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	UUGGGGCGUCC

【０６１４】

【表１３】

0105606	C[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	CCGGCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105608	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	CCCUUUGGGGC GUCCCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105609	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	UGGUGCCGCUC CCUUUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105610	mU[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	UUGGGUCUCGU GGUGCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105611	mC[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	CGUGGCCGCCU UGGGUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105612	mC[n001R]mA[Ssp]mC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	CACCCUCUGAC GUGGCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105613	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	UUCACCUGCAC ACCCUUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105614	mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mGp]fl 2rC[Ssp]mC[n001R]mG	CAGGACCCUUU UCACCUUUCUG CUC[3nU]CGCCG
ADR-0105615	mG[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GGGCUUCUUAG GUGGUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-	mU[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]	UUGGGCUUCUU

【０６１５】

【表１４】

01056616	U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	AGGUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056617	mA[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	AUUUGGGCUUC UUAGUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056618	mA[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	AGAUUUGGGCU UCUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056619	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GGAGAUUUGGG CUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056620	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	UGGGAGAUUUG GGCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056621	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	UUUGGGAGAUU UGGGUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056622	mG[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GCUUUGGGAGA UUUGUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056623	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GAGCUUUGGGA GAUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01056624	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2] r[C][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	UGGAGCUUUGG GAGAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-	mA[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]	AGUUCCUGGAG

【０６１６】

【表１５】

0105627	A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	CUUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105628	mC[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	CCAGUUCCUGG AGCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105629	mU[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	UGCCAGUUCCU GGAGUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105630	mU[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	UCUGCCAGUUC CUGGUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105631	mC[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	CCUCUGCCAGU UCCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105632	mG[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GGCCUCUGCCA GUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105633	mC[n001R]mC[Ssp]mG[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	CCGGCCUCUGC CAGUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105634	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0105635	mG[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]d[3nU]||Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GUCCCCGGCCU CUGCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-	mG[n001R]mC[Ssp]mG[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]	GCGUCCCCCGGC

【０６１７】

【表１６】

01105636	G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	CUCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105637	mG[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GGGCGUCCCCCG GCCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105638	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r JC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [Ssp]mG[n001R]mG	UGGGGCGUCCC CGGCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105640	mC[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r JC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [Ssp]mG[n001R]mG	CCUUUGGGGCG UCCCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105641	mG[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GGUGCCGCUCC CUUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105642	mU[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	UGGGUCUCGUG GUGCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105643	mG[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	GUGGCCGCCUU GGGUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105644	mA[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG	ACCCUCUGACG UGGCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-01105645	mU[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r JC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2r]C[Ssp]mC [Ssp]mG[n001R]mG	UCACCUGCACA CCCUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-	mA[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	AGGACCCUUUU

【０６１８】

【表１７】

0105646	U[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC][Ssp]m C[Ssp]mG[n001R]mG		CACCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106651	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	CUCGACUUACU CCAAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106652	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	UUCUCGACUUA CUCCUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106653	mA[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n00R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	ACUUCUCGACU UACUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106654	mA[n001R]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r] G[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n00R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	AUACUUCUCGA CUUAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106655	mA[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n00R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	AAAUACUUCUC GACUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106656	mU[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n00R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	UCAAAUACUUC UCGAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106657	mA[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	AGUCAAAUACU UCUCUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106658	mG[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n00R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	GAAGUCAAAUA CUUCUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2r]		CUGAAGUCAAA

【０６１９】

【表１８】

01106659	A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	UACUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106660	mG[n001R]mA|Ssp|mC[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	GACUGAAGUCA AAUAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106661	mC[n001R]mU|Ssp|mG[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	CUGACUGAAGU CAAAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106662	mC[n001R]mG|Ssp|mC[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	CGCUGACUGAA GUCAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106663	mG[n001R]mU|Ssp|mC[Ssp]|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	GUCGCUGACUG AAGUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106664	mC[n001R]mC|Ssp|mG[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A[Ssp]|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	CCGUCGCUGAC UGAAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106665	mU[n001R]mU|Ssp|mC[Ssp]|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	UUCCGUCGCUG ACUGUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106666	mC[n001R]mU|Ssp|mU[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	CUUUCCGUCGC UGACUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-01106667	mC[n001R]mU|Ssp|mC[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]G[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]m U[n001R]mC	CUCUUUCCGUC GCUGUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-	mU[n001R]mA|Ssp|mC[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U[Ssp]|[fl2r]C[Ssp]|[fl2r]	UACUCUUUCCG

【０６２０】

【表１９】

0106668	C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	UCGCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106669	mC[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	CAUACUCUUUCCGUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106670	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	CUCAUACUCUUUCCGUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106671	mA[n001R]mG[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	AGCUCAUACUCUUUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106672	mC[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	CCAGCUCAUACUCUUUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106673	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	UUCCAGCUCAUACUCUUUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106674	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	UUUUCCAGCUCAUACUCUUUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106675	mG[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	GUUUUUCCAGCUCAUACUCUUUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0106676	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	CUGUUUUUCCAGCUCUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	UUCUGUUUUUC

【０６２１】

【表２０】

0106677	U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	CAGCUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106678	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	UUUUCUGUUUU UCCAUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106679	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	UUUUUUCUGUU UUUCUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106680	mA[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	AGUUUUUUUCUG UUUUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106681	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] A[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	UUCCUUUUCAA GUUUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106682	mG[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	GUUCUUGUCUU UCCUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106683	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	UUUUGGAGUUG UUCUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106684	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2r] C[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	CUCUUGCUCCU UUUGUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-0106685	mA[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC[Ssp]m U[n001R]mC	AAAAGGCUUUC UCUUUCUAUAU CT[3nU]GCCUC
ADR-	mG[n001R]mG[Ssp]mG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]d[3n	GGGAGAAAU[3n

【０６２２】

【表２１】

0106704	U|Ssp|dC|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dG[n001R]mCp[fl2r]C|Ssp|mU[n001R]mC	U|CACCUGUCU AUAUCT|3nU|GC CUC
ADR-0106705	mG[n001R]mG|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dA|Ssp|d[3nU]|Ssp|dC[n001R]mUp[fl2r]U|Ssp|mG[n001R]mC	GGGAGAAAU|3n U|CACCUGAGA UCUAUA|3nU|C UUGC
ADR-0106706	mG[n001R]mG|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dA|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mUp[fl2r]C|Ssp|mU[n001R]mU	GGGAGAAAU|3n U|CACCUGCAA GAUCUA|3nU|A UCUU
ADR-0106831	mU[n001R]mA|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mCp[fl2r]U|Ssp|mC[n001R]mC	UAGUCCUUUCU CUCAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106832	mU[n001R]mA|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]A|Ssp|oC4o|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mCp[fl2r]U|Ssp|mC[n001R]mC	UAGUCCUUUCU CUCAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106833	mU[n001R]mA|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]A|Ssp|oC6o|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mCp[fl2r]U|Ssp|mC[n001R]mC	UAGUCCUUUCU CUCAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106834	mU[n001R]mA|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]A|Ssp|Sp9|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mCp[fl2r]U|Ssp|mC[n001R]mC	UAGUCCUUUCU CUCAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106835	mU[n001R]mA|Ssp|mG|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]A|Ssp|Sp12|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mCp[fl2r]U|Ssp|mC[n001R]mC	UAGUCCUUUCU CUCAUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106836	mC[n001R]mU|Ssp|mC|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|SpC3|Ssp|[fl2r]C|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]U|Ssp|dT|Ssp|d[3nU]|Ssp|dA[n001R]mCp[fl2r]U|Ssp|mC[n001R]mC	CUCUGUAGUCC UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-	mC[n001R]mU|Ssp|mC|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]A|Ssp|[fl2r]G|Ssp|[fl2r]U|Ssp|[fl2r]	CUCUGUAGUCC

【０６２３】

【表２２】

0106837	C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][oC4o][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106838	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][oC6o][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	CUCUGUAGUCC UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106839	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][Sp9][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	CUCUGUAGUCC UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106840	mC[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][Sp12][sp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	CUCUGUAGUCC UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106841	mA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][SpC3][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	AAUCUUUCCAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106842	mA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][oC4o][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	AAUCUUUCCAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106843	mA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][oC6o][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	AAUCUUUCCAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106844	mA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][Sp9][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	AAUCUUUCCAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-0106845	mA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][Sp12][sp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mCp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	AAUCUUUCCAU UUUCUACAUUU UT[3nU]ACUCC
ADR-	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]	GGAGAUUUGGG

【０６２４】

【表２３】

0106846	G[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][Ssp][SpC3][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	CUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106847	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][oC4o][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GGAGAUUUGGG CUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106848	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][oC6o][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GGAGAUUUGGG CUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106849	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][Sp9][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GGAGAUUUGGG CUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106850	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][Sp12][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GGAGAUUUGGG CUUCUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106851	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][SpC3][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GAGCUUUGGGA GAUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106852	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][oC4o][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GAGCUUUGGGA GAUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106853	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][oC6o][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GAGCUUUGGGA GAUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-0106854	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][Sp9][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp]dC[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mC[Ssp]mG[n001R]mG	GAGCUUUGGGA GAUUUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG
ADR-	mG[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2r]	GAGCUUUGGGA

【０６２５】

【表２４】

0106855	G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][Sp12][sp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]	GAUUUUUCUGC	
ADR-0106856	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][SpC3][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][dC][n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG	
ADR-0106857	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][oC4o][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][dC][n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG	
ADR-0106858	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][oC6o][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][dC][n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG	
ADR-0106859	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][Sp9][Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][dC][n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG	
ADR-0106860	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][Sp12][sp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][dC][n001R]mG	CCCCGGCCUCU GCCAUUUCUGC UC[3nU]CGCCGG	
ADR-0107290	[Ir]G[n001R][Ir]A[Ssp][Ir]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][f l2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp] [fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	GAAGUCAAAUA CUUCUCUAUAU CT[3nU]GCCUC	
ADR-0107291	mG[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r] U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2 r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp][Ir]T[n001R][Ir][m5C]	GAAGUCAAAUA CUUCUCUAUAU CT[3nU]GCCT[m5 C]	
ADR-0107292	[Ir]G[n001R][Ir]A[Ssp][Ir]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][f l2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp] [fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp][Ir]T[n001R][Ir][m5C]	GAAGUCAAAUA CUUCUCUAUAU CT[3nU]GCCT[m5 C]	
ADR-	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]	CUGAAGUCAAA	

【０６２６】

【表２５】

0107293	A[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[n001R]mC	[Ir][m5C][n001R][Ir]TT[Ssp][Ir]G[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mC	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[n001R]mC	[m5C]TGAAGUCAAAUACUUCUCUAUUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0107294	[Ir][m5C][n001R][Ir]TT[Ssp][Ir]G[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mC	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[n001R]mC	[m5C]TGAAGUCAAAUACUUCUCUAUUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0107295	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mC	[Ir][m5C][n001R][Ir]TT[Ssp][Ir]G[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R][Ir][Ir][m5C]	mU[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[Ssp]mC[n001R]mC	UGAAGUCAAAUACUUCUCUAUUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0107297	mU[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[Ssp]mC[n001R]mC	mU[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[Ssp]mC[n001R]mC	UGAAGUCAAAUACUUCUCUAUUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0107298	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mA	mC[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mA	CUGAAGUCAAAUACUUCUCUAUUAUAUCT[3nU]GCCUCCA
ADR-0107299	mA[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mA	mA[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mA	ACUGAAGUCAAAUACUUCUCUAUUAUAUCT[3nU]GCCUCCAA
ADR-0107300	[Ir]Tn001R][Ir]T[Ssp][Ir][m5C][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp]mU[n001R]mC	TT[m5C]CGUCGCUGACUGUCUAUAUCT[3nU]GCCUC
ADR-0107301	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2rC][Ssp][Ir][T]n001R][Ir][m5C]	UUCCGUCGCUGACUGUCUAUAUCT[3nU]GCCT[m5C]
ADR-	[Ir]T[n001R][Ir]T[Ssp][Ir][m5C][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC][Ssp]	TT[m5C]CGUCG

【０６２７】

【表２６】

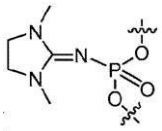
0107302	p][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp][lr]T[n001R][lr][m5C]	CUGACUGUCUA UAUCT[3nU]GCC T[m5C]
ADR-0107303	mC[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	CUUUCCGUCGC UGACUGUCUAU AUCT[3nU]GCCU C
ADR-0107304	[lr][m5C][n001R][lr][T][Ssp][lr]TTSsp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]p][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mC	[m5C]TTUCCGU CGCUGACUGUC UAUAUCT[3nU] GCCUC
ADR-0107305	mC[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp][lr]T[n001R][lr][m5C]	CUUUCCGUCGC UGACUGUCUAU AUCT[3nU]GCCT [m5C]
ADR-0107306	[lr][m5C][n001R][lr][T][Ssp][lr]TTSsp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]p][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp][lr]T[n001R][lr][m5C]	[m5C]TTUCCGU CGCUGACUGUC UAUAUCT[3nU] GCCT[m5C]
ADR-0107307	mU[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mU[Ssp]mC[n001R]mC	UUUCCGUCGCU GACUGUCUAUA UCT[3nU]GCCUC C
ADR-0107308	mC[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA	CUUUCCGUCGC UGACUGUCUAU AUCT[3nU]GCCU CCA
ADR-0107309	mU[n001R]mC[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mA	UCUUUCCGUCG CUGACUGUCUA UAUCT[3nU]GCC UCCAA

【０６２８】

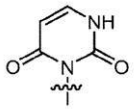
注記：

説明、塩基配列及び立体化学／結合は、それらの長さに起因して、表１において複数の系列に分類され得る。別段の指定がない限り、表１の全てのオリゴヌクレオチドは、一本鎖である。当業者によって理解される通り、ヌクレオシド単位は、別段の指示がない限り（例えば、ｒ、ｍ、ｍ５、ｅｏ等）、修飾されず、修飾されていない核酸塩基及び２’－デオキシ糖を含有し；結合は、別段の指示がない限り、天然のリン酸結合であり；酸性／塩基性基は、独立して、それらの塩形態で存在し得る。糖が指定されない場合、糖は、天然のＤＮＡ糖であり；及びヌクレオチド間結合が指定されない場合、ヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。天然のＤＮＡ糖はまた、ｄＧ、ｄＡ、ｄＣ、及びｄＴの場合のように「ｄ」と共に示されてもよく、天然のリン酸結合は、表１において「ｐ」と共

に示されてもよい。
【０６２９】
部分及び修飾：
ｍ：２’－ＯＭｅ；
ｆ又は［ｆｌ２ｒ］：２’－Ｆ；
ｍ５：Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）；
［ｍ５Ｃ］：塩基が５－メチルシトシンであるヌクレオシド；
＊、ＰＳ、又は［ｓｐ］：ホスホロチオエート。これは、末端基（これが末端基、例えば、５’末端基である場合には、これは、説明において示され、通常は立体化学／結合において示されない）、又は結合、例えば、リンカーとオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、ヌクレオチド間結合（ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等であり得る；
［Ｓｓｐ］：Ｓｐ配置のホスホロチオエート；
［ｎ００１Ｒ］：Ｒｐ配置のｎ００１（
【化２９４】



）；
ｂ００８Ｕ又は［３ｎＵ］：塩基が
【化２９５】



であり；
［ｌｒ］：糖がＬＮＡ糖であるヌクレオシド；
［ＳｐＣ３］：構造が－（ＣＨ$_2$）$_3$－であるリンカー；
［ｏＣ４ｏ］：構造が－（ＣＨ$_2$）$_4$－であるリンカー；
［ｏＣ６ｏ］：構造が－（ＣＨ$_2$）$_6$－であるリンカー；
［Ｓｐ９］：構造が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であるリンカー；及び
［Ｓｐ１２］：構造が－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であるリンカー。
【０６３０】
オリゴヌクレオチド組成物
特に、本開示は、様々なオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、本開示で説明されている複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されない（立体的に不規則）。
【０６３１】
天然のホスフェート結合の結合リンは、アキラルである。多くの修飾されたヌクレオチド間結合、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の結合リンは、キラルである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物の調製の間（例えば、従来のホスホラミダイトオリゴヌクレオチド合成において）、キラル結合リンの配置は、意図的に設計されないか又は制御されず、様々な立体異性体（ジアステレオ異性体）の複雑で不規則な混合物であるキラル制御されていない（立体的に不規則な）オリゴヌクレオチド組成物

（実質的にラセミ調製物）をもたらし、ｎ個のキラルヌクレオチド間結合（結合リンがキラルである）を有するオリゴヌクレオチドに関して、通常２ｎ個の立体異性体（例えば、ｎが１０である場合には、２＾１０＝１，０３２；ｎが２０である場合には、２＾２０＝１，０４８，５７６）がある。これらの立体異性体は、同じ構成を有するが、これらの結合リンの立体化学のパターンに関して異なる。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、ステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物は、特定の目的及び／又は適用のために十分な特性及び／又は活性を有する。いくつかの実施形態では、ステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物より安価に、容易に、及び／又は単純に生成され得る。しかしながら、ステレオランダムな組成物内の立体異性体は、様々な特性、活性、及び／又は毒性を有する場合があり、特に、同じ構成のオリゴヌクレオチドの特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比較して、ステレオランダムな組成物によって一貫性のない治療効果及び／又は意図しない副作用がもたらされる。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を設計して調製するための技術を包含する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、表１においてそれらの立体化学／結合にＳ及び／又はＲを含有する多くのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、制御された／既定の（立体的に不規則な組成物のように不規則ではない）レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含み、これらのオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、これらのオリゴヌクレオチドは、骨格のキラル中心（結合リンの立体化学）の同じパターンを共有する。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。

【０６３４】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列、及び

２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学

を共有する。

【０６３５】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列、及び

２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学

を共有し；

この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列を共有する

オリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。
【０６３６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列、
骨格結合の共通のパターン、及び
１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物と比較して高純度化されている。
【０６３７】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列、
骨格結合の共通のパターン、及び
骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＳｐを含む）
を共有し、
この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物と比較して高純度化されている。
【０６３８】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列、
骨格結合の共通のパターン、及び
骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＲｐを含む）
を共有し、
この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物と比較して高純度化されている。
【０６３９】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、
１）共通の構成を共有し、
２）１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、
この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の構成のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。
【０６４０】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオ

チド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％）である。
【０６４１】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列、
骨格結合の共通のパターン、及び
１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％）である。
【０６４２】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、
１）共通の構成を共有し、
２）１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、
それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％）である。
【０６４３】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リン

の立体化学
を共有し；
共通の塩基配列が、標的アデノシンを含む、核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
【０６４４】
いくつかの実施形態では、本開示は、１個以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドは、独立して、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
それぞれの複数の共通の塩基配列が、独立して、標的アデノシンを含む核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
【０６４５】
いくつかの実施形態では、本開示は、
ａ）共通の塩基配列；
ｂ）骨格結合の共通のパターン；
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン；
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって；
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン、及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮されるという点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドであるという点でキラル制御され；
共通の塩基配列が、標的アデノシンを含む、核酸の一部の塩基配列と相補的である、組成物を提供する。
【０６４６】
いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、一部は、約又は少なくとも約１０～４０、１５～４０、２０～４０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個以上の核酸塩基長であり得る。いくつかの実施形態では、一部は、核酸の約若しくは少なくとも約１％～５０％又は約１％～５０％以下である。いくつかの実施形態では、一部は、核酸の全長である。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列は、本明細書で説明されている通りの核酸の一部の塩基配列と相補的である。いくつかの実施形態では、これは、標的アデノシンの反対側の核酸塩基を除いて、その長さ全体にわたって完全に相補的である。いくつかの実施形態では、これは、その長さ全体にわたって完全に相補的である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、状態、障害、又は疾患と関連する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、状態、障害、又は疾患と関連するＧからＡへの変異である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物によってＩに編集される。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、編集は、転写物又はその産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）の発現、レベル、及び／又は活性を増大させる。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、編集は、転写物又はその産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）の発現、レベル、及び／又は活性を低減する。

【０６４７】
いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ核酸塩基修飾及び／又は糖修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じヌクレオチド間結合修飾（ヌクレオチド間結合は、様々な酸、塩基、及び／又は塩形態で存在し得る）を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、もしあれば、同じ核酸塩基修飾、糖修飾、及びヌクレオチド間結合修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ形態（例えば、酸形態、塩基形態、又は特に塩形態（例えば、薬学的に許容される塩形態、例えば、塩形態））のものである。いくつかの実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の形態（例えば、酸形態、塩基形態、及び／又は１つ以上の塩形態）として存在し得る。いくつかの実施形態では、水溶液中で（例えば、ＰＢＳのような緩衝液中で溶解される場合）、アニオン及びカチオンは、解離し得る。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成のものである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、共通の構成のものであり、１個以上（例えば、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個、又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の構成のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６４８】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数は、少なくとも３である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１１である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１２である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１３である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１４である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３０である。

【０６４９】
いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５

％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。

【０６５０】

いくつかの実施形態では、１～１０個以下、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、１個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、２個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、３個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、４個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、５個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合の数は、１である。いくつかの実施形態では、これは、２である。いくつかの実施形態では、これは、３である。いくつかの実施形態では、これは、４である。いくつかの実施形態では、これは、５である。

【０６５１】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、そのような組成物は、特定のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。当業者によって理解される通り、複数のオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列である共通の配列を共有する。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチ

ドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチドは、本明細書で例示されるオリゴヌクレオチド（例えば、表１又は別の表のオリゴヌクレオチド）である。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、実質的にラセミの調製物と比較した濃縮とは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％

～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％）が複数のオリゴヌクレオチドであるということである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。

【０６５３】

いくつかの実施形態では、複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。

【０６５４】
キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、制御される。対照的に、キラル制御されていない（又は立体的に不規則な、ラセミの）オリゴヌクレオチド組成物（又は調製物）において、オリゴヌクレオチドのレベルは、不規則であり及び制御されない。いくつかの実施形態では、実質的にラセミの調製物と比較した濃縮は、本明細書で説明されているレベルである。
【０６５５】
いくつかの実施形態では、パーセンテージとしてのレベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳ（個々のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度）は、９０％～１００％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、又はより多い）である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、ｎｃは、キラルヌクレオチド間結合の数である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９０％又は少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９１％又は少なくとも９１％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９２％又は少なくとも９２％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９３％又は少なくとも９３％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９４％又は少なくとも９４％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９５％又は少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９６％又は少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９７％又は少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９８％又は少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９９％又は少なくとも９９％である。いくつかの実施形態では、レベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのパーセンテージであり、パーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}である。例えば、ＤＳは、９９％であり、ｎｃは、１０であり、パーセンテージは、９０％又は少なくとも９０％である（（９９％）^{10}　０．９０＝９０％）。当業者によって理解される通り、立体的に不規則な調製物において、パーセンテージは通常、約１／２^{nc}である（ｎｃが１０である倍には、パーセンテージは、約１／２^{10}　０．００１＝０．１％である）。いくつかの実施形態では、濃縮（例えば、実質的にラセミの調製物と比較して）、レベル等とは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約（ＤＳ）^{nc}が複数のオリゴヌクレオチドであるということである。いくつかの実施形態では、これは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、これは、複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、これは、複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの様々な形態（例えば、様々な塩形態）は、同じ構成を有すると適切にみなされ得る。
【０６５６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、この結合リンのジアステレオマー過剰（ｄ．ｅ．）は、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、キラル結合リンを含む全てのキラルヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実

施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラル結合リンを含む各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９８％である。

【０６５７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（オリゴヌクレオチド組成物とも称される）は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、オリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列、

骨格結合の共通のパターン、及び

１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学

を共有し、

共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド内の複数のオリゴヌクレオチドのパーセンテージは、少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９０％～１００％であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。

【０６５８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（オリゴヌクレオチド組成物とも称される）は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、オリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列、

骨格結合の共通のパターン、及び

骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＳｐを含む）

を共有し、

共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド内の複数のオリゴヌクレオチドのパーセンテージは、少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９０％～１００％であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。

【０６５９】

いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度のレベルを、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の生成物として決定し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）において２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、この二量体は、比較可能な条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．に関して、この二量体は、ＮｘＮｙである）。

【０６６０】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含み、それぞれの複数のものは、独立して、複数の本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドである（例えば、様々なキラル制御されたオリゴヌ

クレオチド組成物において）。例えば、いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、共通の塩基配列、及び１つ以上のキラルヌクレオチド間結合での同じ結合リンの立体化学を共有し、それぞれの複数のものは、独立して、その複数のものの立体的に不規則な調製物と比較して濃縮されるか又はそれぞれの複数のものは、独立して、本明細書で説明されている通りのレベルのものである。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、異なるアデノシンを標的化する。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、同じ又は異なる核酸の異なる転写物を標的化する。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、異なる遺伝子の転写物を標的化する。特に、そのような組成物を利用して、２種以上の標的を、いくつかの実施形態では同時に及び同じ系において、標的化し得る。

【０６６１】

いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御されたヌクレオチド間結合であるというわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【０６６２】

オリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心の様々なパターン（キラル結合リンの立体化学のパターン）を含むか又はそれからなり得る。骨格キラル中心の特定の有用なパターンは、本開示に記載されている。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドが、本開示に記載されるパターンであるか又はそれを含む、骨格キラル中心の共通パターンを共有する。

【０６６３】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラルに純粋（又は立体的に純粋、立体化学的に純粋）なオリゴヌクレオチド組成物であり、このオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含み、これらのオリゴヌクレオチドは、同一であり［（それぞれのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドのそれぞれのキラル要素が独立して規定される（立体的に規制される）ことを含む］、この組成物は、他の立体異性体を含有しない。オリゴヌクレオチド立体異性体のキラルに純粋（又は立体的に純粋、立体化学的に純粋）なオリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含有しない（当業者によって理解される通り、１種以上の意図されない立体異性体が不純物として存在する場合がある）。

【０６６４】

キラル制御されたオリゴヌクレオチドの組成物は、ステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物を超える多くの利点を示し得る。特に、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、オリゴヌクレオチド構造に関して、対応するステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物より均一である。立体化学を制御することによって、個々の立体異性体の組成物を調製して評価し得、その結果、所望の特性及び／又は活性を有する立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を開発し得る。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、例えば、対応するステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物と比較して、より良好な送達、安定性、クリアランス、活性、選択性、及び／又は毒性プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、より良好な有効性、より少ない副作用、及び／又はより簡便で及び効果的な投薬レジメンを提供する。特に、本明細書で説明されている他の構造的特徴（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等の修飾）と任意選択的に組み合わせた本明細書で説明されている通りの骨格のキラル中心のパターンを利用して、高い効率で一定方向のアデノシン編集をもたらし得る。

【０６６５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に制御されている（キ

ラル制御されている；いくつかの実施形態では、立体的に純粋な）１つ以上のヌクレオチド間結合、及び立体的に不規則な１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に制御されている（キラル制御されている；いくつかの実施形態では、立体的に純粋な）１つ又は複数のヌクレオチド間結合、及び立体的に不規則な１つ又は複数のヌクレオチド間結合を含む。

【０６６６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に制御されている（例えば、キラル制御されているか又は立体的に純粋な）１つ又は複数のヌクレオチド間結合、及び立体的に不規則な１つ又は複数のヌクレオチド間結合を含む。そのようなオリゴヌクレオチドは、様々な核酸を標的化する場合があり、様々な塩基配列を有する場合があり、効率的なアデノシン編集（例えば、ＡからＩへの変換）をもたらす場合がある。

【０６６７】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成の複数のオリゴヌクレオチドを含み、１つ以上のヌクレオチド間結合を有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において、表１（及び／又はその様々な塩形態のうちの１つ以上）から選択される複数のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合において少なくとも１つのＲｐ又はＳｐの結合リンを含む。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において、表１（及び／又はその様々な塩形態のうちの１つ以上）から選択される複数のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチド中のそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される（それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐ又はＳｐである）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（例えば、オリゴヌクレオチド組成物）は、単一のオリゴヌクレオチドではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、いくつかの場合には、ある特定の精製手順の後の単一のオリゴヌクレオチドの調製プロセスに由来する不純物であるという点で、単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。いくつかの実施形態では、単一のオリゴヌクレオチドは、表１のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドの各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されている（例えば、「立体化学／結合」においてＸではなくＳ又はＲとして示される）。

【０６６８】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応するステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物と比較して、活性及び／又は安定性の増大、送達の増加、及び／又は補体、ＴＬＲ９活性化などの有害作用を誘発する能力の低減を有し得る。いくつかの実施形態では、ステレオランダムな（キラル制御されていない）オリゴヌクレオチド組成物は、その対応する複数のオリゴヌクレオチドが、いかなるキラル制御されたヌクレオチド間結合も含有しないが、ステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物が、その他の点でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一であるという点で、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と異なる。

【０６６９】

いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現を調節し得るキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に関する。いくつかの実施形態では、参照条件（例えば、本開示のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物の非存在下、及び／又は参照オリゴヌクレオチド、及び／又はオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ塩基配列であるが修飾が異なるオリゴヌクレオチド、同等の構造（例えば、塩基配列、修飾等）のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な組成物の存在下であるが立体化学的制御を欠く等）と比較して、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現は、増大され（例えば、正しいＧからＡへの変異を元に戻すためのＡからＩへの変換によって、タンパク質翻訳レベルを増大させ、特定のタンパク質アイソフォームの産生を増加させ、

特定のスプライシング産物及びそれによりコードされるタンパク質のレベルを増大させるためにスプライシングを調節する等）、いくつかの実施形態では、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現は、低減される（例えば、終止コドンを作製し及び／又はコドンを変化させるためのＡからＩへの変換によって、タンパク質翻訳レベルを低減し、特定のタンパク質アイソフォームの産生を減少させ、特定のスプライシング産物及びそれによりコードされるタンパク質のレベルを低減するためにスプライシングを調節する等）。

【０６７０】

いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現を増大させることができ、本明細書で説明されている共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性、又は発現を低減させることができ、本明細書で説明されている共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０６７１】

いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラルに純粋（又は「立体化学的に純粋」）なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、本開示は、表１のオリゴヌクレオチドのキラルに純粋なオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される（Ｒｐ又はＳｐ、例えば、「立体化学／結合」においてＲ又はＳから決定され得るがＸからは決定され得ない）。当業者が理解するように、化学的選択性が完全になることは（絶対１００％）、ほとんどない。いくつかの実施形態では、キラルに純粋なオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含み、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一であり及び全てが同じ構造を有し（同じ立体異性形態；オリゴヌクレオチドの文脈において、典型的にはオリゴヌクレオチド中に複数のキラル中心が存在するために、典型的には同じジアステレオ異性形態）、キラルに純粋なオリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含有しない（オリゴヌクレオチドの文脈において、典型的にはオリゴヌクレオチド中に複数のキラル中心が存在するために、典型的にはジアステレオマー；例えば、立体選択的調製によって達成可能な程度まで）。当業者によって理解される通り、ステレオランダムな（又は「ラセミの」、「キラル制御されていない」）オリゴヌクレオチド組成物は、多くの立体異性体（例えば、2^nのジアステレオ異性体（ここで、ｎは、他のキラル中心（例えば、糖における炭素キラル中心）がキラル制御され、それぞれ独立して１つの配置で存在しており、キラル結合リンの中心のみがキラル制御されていないオリゴヌクレオチドのキラル結合リンの数である）のランダムな混合物である。

【０６７２】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物（例えば、標的遺伝子及び／又はその産物のレベル、活性、及び／又は発現を調節する際のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）の特性及び／又は活性を示すある特定のデータは、例えば、本開示の実施例において示される。

【０６７３】

いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも１つのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも１つのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＲｐ配置を有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＳｐ配置を有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本

開示は、オリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＲｐ配置を有し、結合リンがＳｐ配置を有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御され、Ｒｐ及び／又はＳｐのヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【０６７４】

いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物と比較して、提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）は、驚くほど効果的である。いくつかの実施形態では、所望の生物学的効果（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等（そのレベルは増大の対象となっている）のレベルの増大（増大が望まれる場合）及び／又は低減（低減が望まれる場合）によって測定される通り）は、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、又は１００倍を超えて増強され得る（例えば、所望のｍＲＮＡ、タンパク質等のレベルによって測定される通り）。いくつかの実施形態では、変化は、参照条件と比較して、所望のｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルの増大、又は望まれないｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルの低減によって測定される。いくつかの実施形態では、変化は、参照条件と比較して、所望のｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルの増大によって測定される。いくつかの実施形態では、変化は、参照条件と比較して、望まれないｍＲＮＡ及び／又はレベルの低減によって測定される。いくつかの実施形態では、参照条件は、それぞれ提供されるオリゴヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド組成物の非存在、及び／又は参照オリゴヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド組成物の存在である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有するが、核酸塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、及び／又は結合リンの立体化学が異なる。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ塩基配列であるが、核酸塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、及び／又は結合リンの立体化学が異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物のための参照組成物は、同じ塩基配列、核酸塩基修飾、糖修飾、及び／又はヌクレオチド間結合修飾を有するか（ただし、結合リンの立体化学的制御の欠如及び／又は低いレベル）又は同じ構成を有するオリゴヌクレオチドの対応する立体的に不規則な組成物である。

【０６７５】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、キラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの大部分は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の（又は全てのキラルなヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の）約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％以上は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％以上は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下は、キラル制御されないか、又はキラル制御され及びＲｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以下は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態

では、これは、１個以下である。いくつかの実施形態では、これは、２個以下である。いくつかの実施形態では、これは、３個以下である。いくつかの実施形態では、これは、４個以下である。いくつかの実施形態では、これは、５個以下である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、キラルヌクレオチド間結合の大部分は、キラル制御され、これらの結合リンでＳｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、それぞれのキラル結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、例えば、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを含み、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを含む。

【０６７６】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも２つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、互いに対して異なる結合リンの立体化学及び／又は異なるＰ－修飾を有し、Ｐ－修飾は、結合リンでの修飾である。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも２つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、互いに対して異なる立体化学を有し、オリゴヌクレオチドの骨格のキラル中心のパターンは、交互の立体化学の反復パターンによって特徴付けられる。

【０６７７】

ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有する。ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然のリン酸結合を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然のリン酸結合及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然のリン酸結合及びホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。

【０６７８】
いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されているオリゴヌクレオチドの塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、立体的に不規則な組成物として提供されるか、投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、立体的に不規則な組成物は、ジアステレオマー、例えば、キラル結合リンの中心に関するジアステレオマーの混合物を含む。
【０６７９】
結合リンの立体化学及び骨格のキラル中心のパターン
特に、本開示は、様々なオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、本開示で説明されている複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されない（立体的に不規則）。
【０６８０】
天然のホスフェート結合とは対照的に、キラル修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）の結合リンは、キラルである。特に、本開示は、キラルヌクレオチド間結合中のキラル結合リンの立体化学の制御を含む技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法など）を提供する。いくつかの実施形態では、立体化学の制御は、所望の安定性、毒性の低減、標的核酸の修飾の改善、転写物及び／又はそれにコードされる産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）のレベルの調節の改善を含む、改善された特性及び／又は活性を提供し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及び／又はその領域に関する骨格のキラル中心の有用なパターンを提供し、パターンは、５’から３’へのキラル結合リンのそれぞれのキラル結合リン（Ｒｐ又はＳｐ）の立体化学、それぞれのアキラル結合リン（Ｏｐ、もしあれば）の表示等の組み合わせを含む。ある特定のパターンは、様々な表において提供される（例えば、例として立体化学／結合；そのようなパターンは、様々な塩基配列及び修飾（例えば、そのパターンを含む本明細書で説明されているもの）を有する様々なオリゴヌクレオチドに適用され得る。
【０６８１】
骨格のキラル中心（例えば、オリゴヌクレオチド、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等に関するもの）の有用なパターンは、本明細書で広範に説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその１つ以上の一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び／又は第３のサブドメイン、及び／又はその中の５’末端部分及び／又は３’末端部分）の高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合は、高い安定性及び／又は活性をもたらす。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する（天然のリン酸結合及び／又はＲｐのヌクレオチド間結合と比較して、数及び／又はパーセンテージにおいて）。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合は、様々な位置及び／又は部分において利用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の又は高いレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含有し、いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ以上の又は高いレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含有する。

【０６８２】
いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合におけるいくつかの結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも５個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも６個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも７個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも８個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも９個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１４個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１５個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個のヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御

されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、又は６０個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の１個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の２個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の３個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の４個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の５個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【０６８３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部におけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て、又は大部分は、１つ又は少数のヌクレオチド間結合（例えば、１、２、３、４、若しくは５個、及び／又はオリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、又は５％未満）がＲｐ配置にあることを除いて、Ｓｐの配置にある（例えば、オリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第１のドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て、又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第１のドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第１のドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、ドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て、又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、

第２のドメインのサブドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て、又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインの第１のサブドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第１のサブドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第１のサブドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第２のサブドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て、又は大部分は、１つ又は少数のヌクレオチド間結合がＲｐ配置であることを除いて、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインの第２のサブドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第２のサブドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第２のサブドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第３のサブドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て、又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインの第３のサブドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の、又は全てのキラルヌクレオチド間結合の、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％、又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第３のサブドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第３のサブドメインにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。

【０６８４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以下のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５個以上のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約５％～５０％は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約５％～４０％は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、ある特定の部分（例えば、ドメイン、サブドメイン等）、例えば、第２のサブドメインは、相対的に多くの（数及び／又はパーセンテージにおいて）Ｒｐのヌクレオチド間結合を含有し得る。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の位置（例えば、－１、－

２、＋１、＋２、＋７、＋８等）で、１つ以上のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、－１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１、－２、＋１、及び＋２位の２つ又は３つのヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１及び－２である。いくつかの実施形態では、この位置は、＋１及び＋２である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１及び＋１である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１、＋１、及び＋２である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１、－２、及び＋１である。いくつかの実施形態では、１つのみのヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つのみのヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、＋２、＋１、１、又は２位に存在する。いくつかの実施形態では、位置は、＋１である。いくつかの実施形態では、位置は、＋２である。いくつかの実施形態では、位置は、－１である。いくつかの実施形態では、位置は、－２である。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合の利用によって、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）及び／又はＡＤＡＲ２により編集効率が改善され得る。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）による編集の改善は、ＡＤＡＲ２によるもの（Ｒｐの非存在と比較して改善がないか若しくは低いか、又は編集が少ない）と比べて高い。

【０６８６】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、この組成物は、不規則ではないか又は制御されたレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含み、これら複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を共有し、独立して１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ配置の結合リンを共有する。

【０６８７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２～３０個のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、５～３０個のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１０～３０個のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。

【０６８８】

いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の約１～１００％は、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の約１～１００％は、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％～１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６５、９６％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０

％、９５％、９６５、９６％、９８％、又は９９％である。
【０６８９】
いくつかの実施形態では、Ｓｐ配置（Ｓｐの結合リンを有する）のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、アキラルなヌクレオチド間結合は、天然のホスフェート結合である。いくつかの実施形態では、Ｒｐ配置（Ｒｐの結合リンを有する）のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｓｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、アキラルな各ヌクレオチド間結合は、天然のホスフェート結合である。いくつかの実施形態では、Ｒｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｓｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、アキラルな各ヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合であり、Ｒｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。
【０６９０】
いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドはそれぞれ、異なる型のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個の天然のリン酸結合、及び少なくとも１個の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個の天然のリン酸結合、及び１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９又は４０個の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合であり、独立して、キラル制御される。
【０６９１】
いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、互いに異なる立体化学及び／又は異なるＰ－修飾を有する少なくとも２つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヌクレオチド間結合は、互いに対して異なる立体化学を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドはそれぞれ、交互の結合リンの立体化学を含む骨格のキラル中心のパターンを含む。
【０６９２】
いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、例えば、反応（例えば、オリゴヌクレオチド合成サイクルにおけるカップリング反応）の立体選択性を制御するために使用される不斉補助剤を含む。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、不斉補助剤を含まない。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、対象へのオリゴヌクレオチド組成物の投与まで及び／又はその間に意図的に維持される。
【０６９３】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、固体支持体に連結されている。いくつかの実施形態では、固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成のための支持体である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ガラスを含む。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ＣＰＧ（多孔性ガラス）である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ポリマーである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ポリスチレンである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、高度に架橋したポリスチレン（ＨＣＰ）である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、多孔性ガラス（ＣＰＧ）と高架橋ポリスチレン（ＨＣＰ）とのハイブリッド支持体である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、金属フォー

ムである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、樹脂である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、固体支持体から切断される。

【０６９４】

いくつかの実施形態では、キラル結合リンの中心ではないオリゴヌクレオチド中の全ての他のキラル中心が、立体的に規制されている（例えば、糖における炭素キラル中心、これが、例えば、オリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイトにおいて規定される）多くのオリゴヌクレオチド及びその組成物の純度、特に立体化学的純度、特にジアステレオマー純度は、キラルヌクレオチド間結合を形成するときのカップリング工程におけるキラル結合リンでの立体選択性（当業者に理解される通り、オリゴヌクレオチドが２つ以上のキラル中心を含むオリゴヌクレオチド合成の多くの場合におけるジアステレオ選択性）によって制御され得る。いくつかの実施形態では、カップリング工程は、結合リンで６０％の立体選択性（他のキラル中心がある場合にはジアステレオ選択性）を有する。このようなカップリング工程の後、形成された新たなヌクレオチド間結合は、６０％の立体化学的純度（オリゴヌクレオチドでは、通常、他のキラル中心の存在を考慮してジアステレオマー純度）を有すると言える。いくつかの実施形態では、それぞれのカップリング工程は、独立して、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％の立体選択性を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は通常、少なくとも８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％、又は実質的に１００％の立体選択性を有して形成される（いくつかの実施形態では、少なくとも８５％；いくつかの実施形態では、少なくとも８７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９０％；いくつかの実施形態では、少なくとも９５％；いくつかの実施形態では、少なくとも９６％；いくつかの実施形態では、少なくとも９７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９８％；いくつかの実施形態では、少なくとも９９％）。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、各カップリング工程は、独立して、実質的に１００％の立体選択性を有する。

【０６９５】

いくつかの実施形態では、組成物中のキラル中心（例えば、キラル結合リン）の立体純度は、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、実質的に１００％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、そのキラル結合リンで少なくとも８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％、又は実質的に１００％の立体化学的純度（複数のキラル中心を有するオリゴヌクレオチドに関しては典型的にはジアステレオマー純度）を有する（いくつかの実施形態では、少なくとも８５％；いくつかの実施形態では、少なくとも８７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９０％；いくつかの実施形態では、少なくとも９５％；いくつかの実施形態では、少なくとも９６％；いくつかの実施形態では、少なくとも９７％；いくつかの実施形態では、少なくとも９８％；いくつかの実施形態では、少なくとも９９％）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の大部分は、独立して、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立して、キラル制御されている。いくつ

かの実施形態では、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％、又は全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。

【０６９６】

立体選択性及び立体純度は、様々な技術によって評価され得る。いくつかの実施形態では、立体選択性及び／又は立体純度は、組成物が分析的方法（例えば、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ等）によって分析される場合に、実質的に全ての検出可能な立体異性体が意図される立体化学を有するという点で、実質的に１００％である。

【０６９７】

いくつかの実施形態では、単量体（当業者によって理解される通り、多くの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイト）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個のカップリングは、独立して、約６０％、７０％、８０％、８５％又は９０％未満の立体選択性［オリゴヌクレオチド合成では、通常、形成される結合リンのキラル中心に関してはジアステレオ選択性］を有する。

【０６９８】

いくつかの実施形態では、立体的に不規則な（又はラセミの）調製物（又は立体的に不規則な／キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物）において、オリゴヌクレオチドの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個のキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ヌクレオチド間結合のキラル結合リンに関して約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、又は８５％未満の立体化学的純度（複数のキラル中心を含むオリゴヌクレオチドに関して、典型的にはジアステレオマー純度）を有する。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約６０％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約６５％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約７０％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約７５％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約８０％未満である。

【０６９９】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、オリゴヌクレオチド、キラル補助基など）は、複数のキラル要素（例えば、複数の炭素及び／又はリン（例えば、キラルヌクレオチド間結合の結合リン）のキラル中心）を含む。いくつかの実施形態では、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９個、又はより多くのキラル元素は、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りのジアステレオマー純度を有する。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８６％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８８％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８９％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９１％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９２％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９３％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９４％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９８％であ

る。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９９％である。
【０７００】
当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、カップリングのジアステレオ選択性、又はキラル結合リンの中心のジアステレオマー純度は、二量体形成のジアステレオ選択性又は同一若しくは同等の条件下で調製される二量体のジアステレオマー純度によって評価され得、ここで、二量体は、同じ５’及び３’ヌクレオシド並びにヌクレオチド間結合を有する。
【０７０１】
キラル要素（例えば、キラル結合リンの配置）及び／又は骨格キラル中心のパターンの立体化学を識別又は確認するために、及び／又は立体選択性（例えば、オリゴヌクレオチド合成におけるカップリング工程のジアステレオ選択性）及び／又は立体化学的純度（例えば、ヌクレオチド間結合、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）などのジアステレオマー純度）を評価するために、様々な技術が利用され得る。技術の例としては、ＮＭＲ［例えば、１Ｄ（１次元）及び／又は２Ｄ（２次元）^{1}Ｈ－^{31}Ｐ　ＨＥＴＣＯＲ（異種核相関分光法）］、ＨＰＬＣ、ＲＰ－ＨＰＬＣ、質量分析、ＬＣ－ＭＳ、及び立体特異的ヌクレアーゼによるヌクレオチド間結合の切断などが挙げられ、これらは、個別に又は組み合わせて利用され得る。有用なヌクレアーゼの例としては、Ｒｐの結合リンを有する特定のヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエート結合）に特異的なベンゾナーゼ、ミクロコッカス・ヌクレアーゼ、及びｓｖＰＤＥ（ヘビ毒ホスホジエステラーゼ）；並びにＳｐの結合リンを有するヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエート結合）に特異的なヌクレアーゼＰ１、マング・ビーン・ヌクレアーゼ、及びヌクレアーゼＳ１が挙げられる。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、本開示は、少なくともいくつかの例では、特定のヌクレアーゼによるオリゴヌクレオチドの切断が、構造的要素、例えば、化学修飾（例えば、糖の２’－修飾）、塩基配列、又は立体化学的コンテクストによって影響される場合があることを認める。例えば、いくつかの場合には、Ｒｐの結合リンを有するヌクレオチド間結合に特異的なベンゾナーゼ及び小球菌ヌクレアーゼは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合に隣接する単離されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を切断し得なかった。
【０７０２】
いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン、及び骨格のキラル中心の共通のパターンを共有するオリゴヌクレオチドは、骨格のリン修飾の共通のパターン及び塩基修飾の共通のパターンを共有する。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン、及び骨格のキラル中心の共通のパターンを共有するオリゴヌクレオチド組成物は、骨格のリン修飾の共通のパターン及びヌクレオシド修飾の共通のパターンを共有する。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン、及び骨格のキラル中心の共通のパターンを共有するオリゴヌクレオチドは、同一の構造を有する。
【０７０３】
いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸における標的アデノシンの脱アミノ化を誘導し得る複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド型のものであり、この組成物は、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮されるという点で、キラル制御される。
【０７０４】
いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチド又は特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列；

骨格結合の共通のパターン；及び
１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学
を共有し、
この組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。
【０７０５】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列；
骨格結合の共通のパターン；及び
骨格のキラル中心の共通のパターン
を共有し、
この組成物は、この組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９３％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％が、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン、及び骨格のキラル中心の共通のパターンを有するという点で、単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。
【０７０６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物の型はさらに、４）追加の化学的部分（存在する場合）によってさらに定義される。
【０７０７】
いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９１％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９２％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９３％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９４％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９９％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は（ＤＳ）^{nc}より大きく、ＤＳ及びｎｃは、それぞれ独立して、本開示で説明されている通りである。
【０７０８】
いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同一（同じ立体異性体）である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、立体的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物であり、複数のオリゴヌクレオチドは、同一（同じ立体異性体）であり、この組成物は、いずれかの他の立体異性体を含有しない。当業者は、プロセス、選択性、精製等が完全ではない場合があるため、１つ又は複数の他の立体異性体が不純物として存在する可能性があることを理解するであろう。

【０７０９】
いくつかの実施形態では、提供される組成物は、それが標的核酸［例えば、転写物（例えば、組成物のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ、他の型のＲＮＡ等）］と接触する場合には、標的核酸及び／又はそれによってコードされる産物のレベルが、参照条件下で観察されるものと比較して低減されるという点で特徴付けられる。いくつかの実施形態では、核酸が標的核酸のＡからＩへの編集の産物である核酸及び／又はその産物のレベルは、増大される。いくつかの実施形態では、参照条件は、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、参照条件は、組成物の非存在である。いくつかの実施形態では、参照条件は、参照組成物の存在である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、オリゴヌクレオチドが標的核酸とハイブリダイズしない組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、オリゴヌクレオチドが標的核酸と十分に相補的な配列を含まない組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、オリゴヌクレオチドが同じ塩基配列を共有するが、同じ核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合修飾を共有しない組成物である。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、参照組成物は、他の点で同一であるがキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴヌクレオチドのラセミ調製物）である。
【０７１０】
いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸中の標的アデノシンの脱アミノ化を誘導し得る複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列、
骨格結合の共通のパターン、及び
１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学
を共有し、
この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物と比較して高純度化されており、
このオリゴヌクレオチド組成物は、それが標的配列と接触する場合には、標的核酸中の標的アデノシンの脱アミノ化が、組成物の非存在、参照組成物の存在、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較して改善されるという点で特徴付けられる。
【０７１１】
当業者によって理解される通り、標的アデノシンの脱アミノ化は、様々な技術を使用して評価され得る。いくつかの実施形態では、技術は、配列決定であり、脱アミノ化されたアデノシンは、Ｇ又はＩとして検出される。いくつかの実施形態では、脱アミノ化は、産物（例えば、ＲＮＡ、タンパク質（例えば、標的ＡがＩで置き換えられるが、他の点では標的核酸と同一である配列によってコードされる）等）のレベルによって評価される。
【０７１２】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のものであるが、立体異性体のものではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、いくつかの場合には、ある特定の精製手順の後の前記オリゴヌクレオチド立体異性体の調製プロセスに由来する不純物であるという点で、単一のオリゴヌクレオチド立体異性体の実質的に純粋な調製物である。
【０７１３】
いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されており、いくつかの実施形態では立体的に純粋である、オリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、提供される組成物は、不規則ではないか又は制御された

レベルの１つ以上の個々のオリゴヌクレオチド型を含有する。いくつかの実施形態では、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０７１４】

核酸塩基

様々な核酸塩基が、本開示に従って提供されるオリゴヌクレオチド中で利用され得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、天然の核酸塩基であり、最も一般的に存在するものは、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、それがＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵではないという点で、修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵ、例えば５ｍＣ、５－ヒドロキシメチルＣ等である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、アルキル置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、５ｍＣである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、置換は、核酸塩基中のある特定の官能基を保護して、オリゴヌクレオチド合成中の望ましくない反応を最小限にする。オリゴヌクレオチド合成における核酸塩基の保護のための好適な技術は、当技術分野で広く知られており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を改善する。例えば、多くの例で、５ｍＣは、ある特定の望ましくない生物学的作用、例えば免疫反応を調節するために、Ｃの代わりに利用され得る。いくつかの実施形態では、配列同一性を決定する場合に、同じ水素結合パターンを有する置換された核酸塩基は、置換されていない核酸塩基と同じものとして処理され、例えば、５ｍＣは、Ｃと同様に処理され得る［例えば、Ｃの代わりに５ｍＣを有するオリゴヌクレオチド（例えば、ＡＴ５ｍＣＧ）は、対応する位置にＣを有するオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列（例えば、ＡＴＣＧ）を有するとみなされる］。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、少なくとも１つの窒素原子を有する、任意選択的に置換された環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの環ＢＡを含み、環ＢＡの少なくとも１つの単環式環は、窒素環原子を含む。

【０７１５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の任意選択的に置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシチジン、５－ヒドロキシメチルシチジン、５－ホルミルシトシン、又は５－カルボキシルシトシンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシチジンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択的に置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵ、並びにＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵの任意選択的に置換される互変異性体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択的に保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択的に置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、及び５ｍＣからなる群から選択される。

【０７１６】

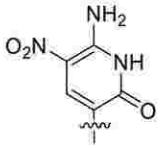
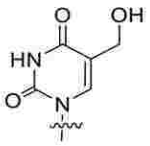
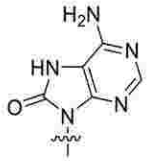
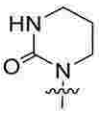
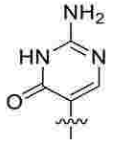
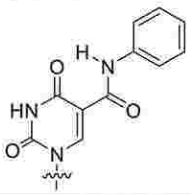
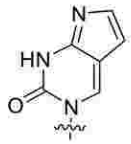
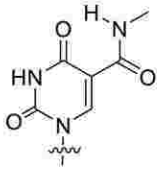
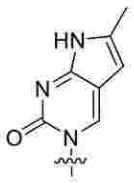
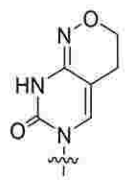
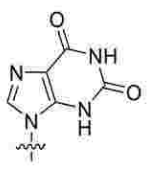
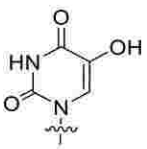
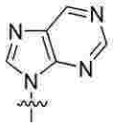
いくつかの実施形態では、ある特定の位置での（例えば、標的アデノシン及びその隣接するヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける）ある特定の核酸塩基の利用により、改善された特性及び／又は活性（例えば、Ｉへのアデノシン編集）を有するオリゴヌクレ

オチドを提供し得る。いくつかの実施形態では、有用な核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの環ＢＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオシド中の核酸塩基は、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ、又は環ＢＡの互変異性体であるか、又はそれを含み、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されているか若しくは保護されているか、又は下記の任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体である。

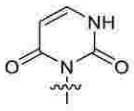
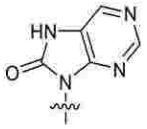
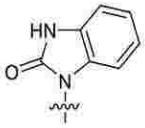
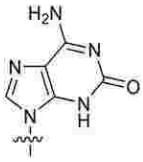
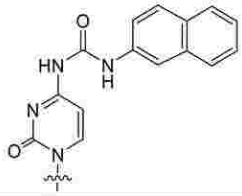
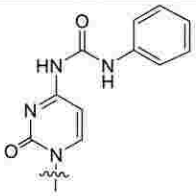
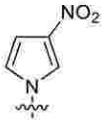
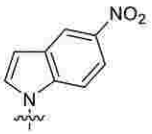
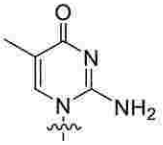
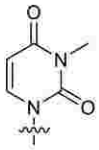
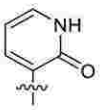
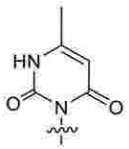
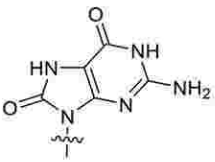
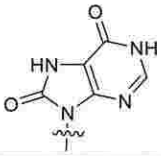
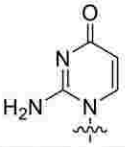
【０７１７】

【表２７】

表 BA-1. 特定の有用な核酸塩基。

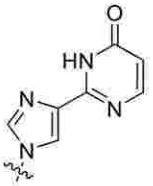
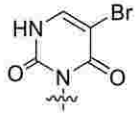
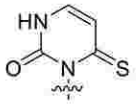
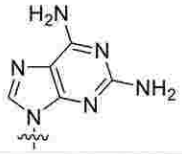
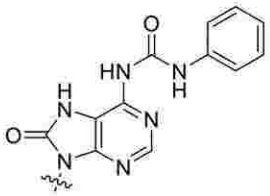
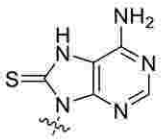
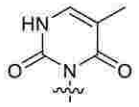
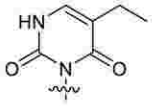
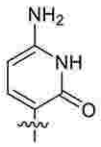
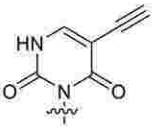
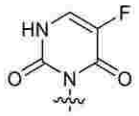
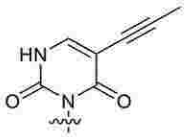
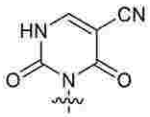
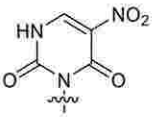
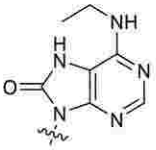
zdnp		b007U	
b001U		b001A 又は [o8A]	
b002U		b001C	
b003U 又は [phc5U]		b002C	
b004U 又は [nmc5U]		b003C 又は [m6pyrC]	
b005U 又は [dhpU]		b002I 又は [Xan]	
b006U		b003I 又は [プリン]	

【０７１８】
【表２８】

b008U 又は [3nU]		b009U 又は [im2o]	
b002A		b003A 又は [o2imbe]	
b001G 又は [isoG]		b007C	
b004C 又は [pamC]		b005C 又は [no3pyr]	
b006C 又は [no5ind]		b008C 又は [mi5C]	
b011U 又は [m3U]		b012U 又は [o2pyr]	
b013U 又は [3nm6U]		b002G	
b004I 又は [o68pur]		b009C 又は [isoC]	

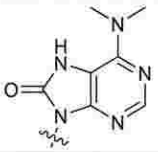
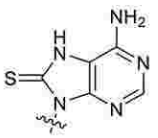
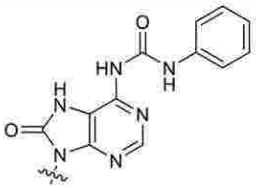
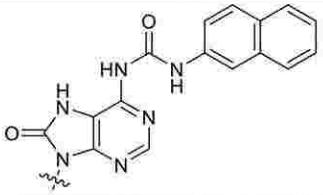
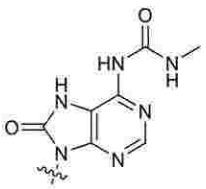
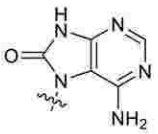
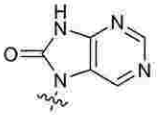
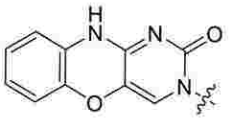
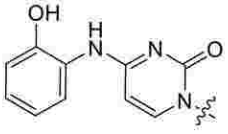
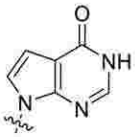
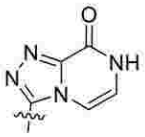
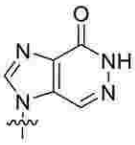
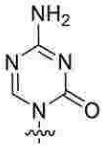
【０７１９】

【表２９】

b014I		b014U	
b015U		b004A 又は [n2A]	
b005A		b006A 又は [s8A]	
b007A 又は [c7A]		[3nT]	
[3ne5U]			
		[3nfl5U]	
[3npry5U]		[3ncn5U]	
			

【０７２０】

【表３０】

			
		[napth6o8A]	
		[ipr6o8A]	
			
			
[c7In]		[c39z48In]	
[z2c3In]		[z5C]	

【０７２１】

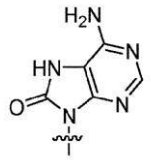
いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、又はｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上のそのような核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような核酸塩基を含む化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような核酸塩基を含む単量体（例えば、オリゴヌクレオチド合成に有用なもの）を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような核酸塩基を含むホスホラミダイトを提供する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

ＣＥＤホスホラミダイトである。いくつかの実施形態では、単量体は、本明細書で説明されている通りの補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合、Ｏ及びＳへの結合、Ｓ及びＳへの結合等を形成する）。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りの不斉補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合を形成する）。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、そのような核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために保護されている。

【０７２２】

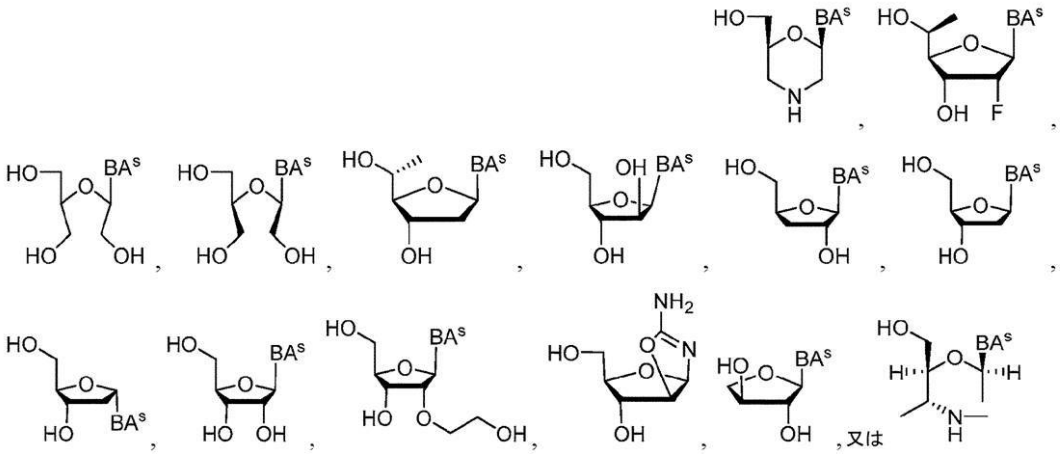
いくつかの実施形態では、本開示は、様々なヌクレオシドを提供する。いくつかの実施形態では、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ、又はｂ００７Ｃはまた、それぞれ、核酸塩基がｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ、又はｂ００７Ｃであるヌクレオシドも指し得る。例えば、ｂ００１Ａは、核酸塩基が

【化２９６】



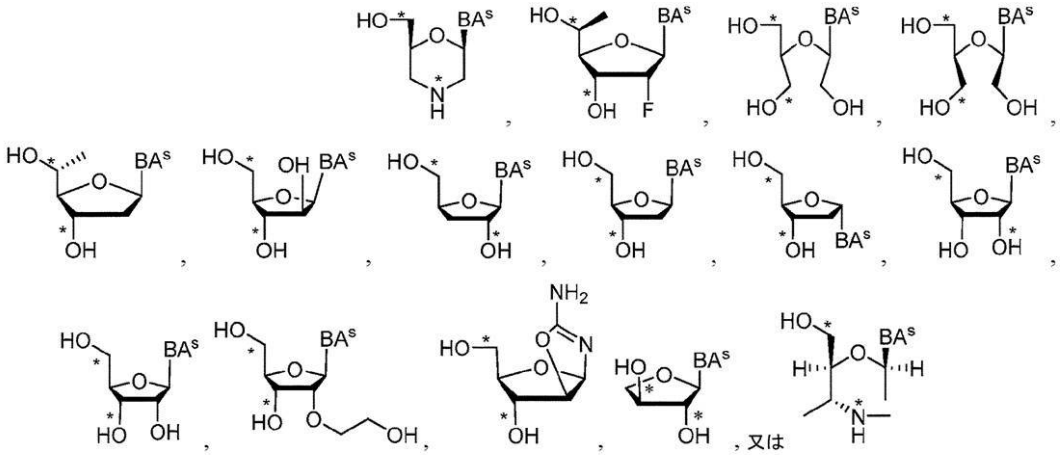
であり及び糖が天然のＤＮＡ糖であるヌクレオシドを指し得；糖修飾も示され得、例えば、ｂ００１ｒＡ中の「ｒ」は、糖（天然のＲＮＡ糖）上に２’－ＯＨが存在していることを示す。いくつかの実施形態では、本開示は、

【化２９７】



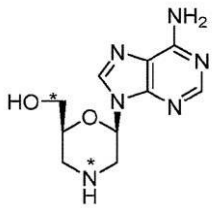
又はその塩（式中、BA^{s}は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、提供される化合物（例えば、ヌクレオシド）は、

【化２９８】



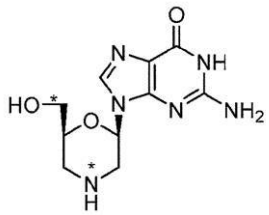
又はその塩の構造（式中、「＊」は、様々なオリゴヌクレオチド中の場合には、ヌクレオチド間連結への連結を示し、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）を有する。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{S}は、本明細書で説明されている通りの核酸塩基（例えば、ＢＡ）である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、オリゴヌクレオチド合成のために保護されている。いくつかの実施形態では、提供されるヌクレオシドは、Ａｓｍ０１（

【化２９９】



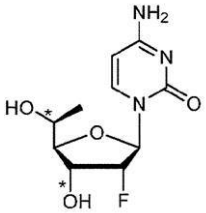
）、Ｇｓｍ０１（

【化３００】



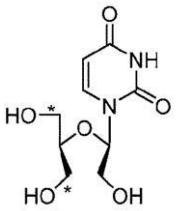
）、５ＭＳｆＣ（

【化３０１】



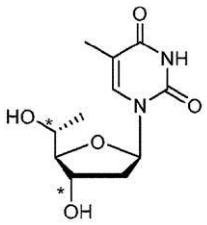
）、Ｕｓｍ０４（

【化３０２】



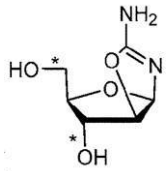
）、５ＭＲｄＴ（

【化３０３】



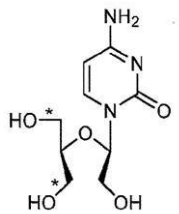
）、Ｌ０３４（

【化３０４】



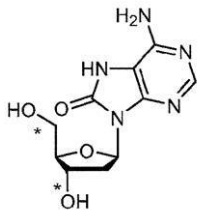
）、Ｃｓｍ０４（

【化３０５】



）、ｂ００１Ａ（

【化３０６】



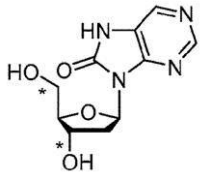
）、ｂ００１ｒＡ（

【化３０７】



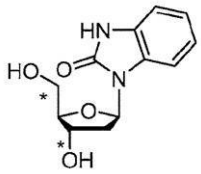
）、ｂ００２Ａ（

【化３０８】



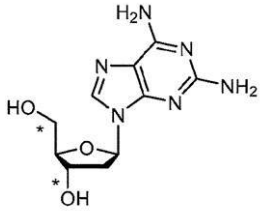
）、ｂ００３Ａ（

【化３０９】



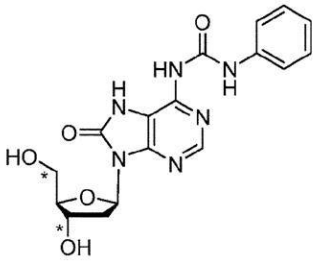
）、ｂ００４Ａ（

【化３１０】



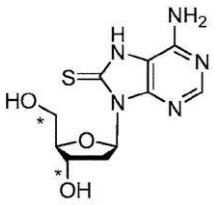
）、ｂ００５Ａ（

【化３１１】



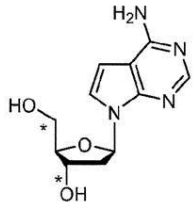
）、ｂ００６Ａ（

【化３１２】



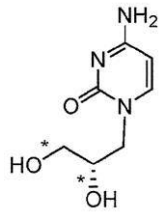
）、ｂ００７Ａ（

【化３１３】



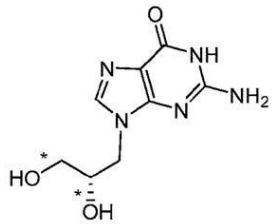
）、Ｃｓｍ１１（

【化３１４】



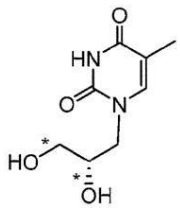
）、Ｇｓｍ１１（

【化３１５】



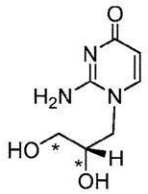
）、Ｔｓｍ１１（

【化３１６】



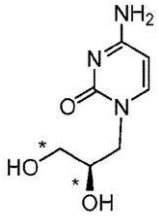
）、ｂ００９Ｃｓｍ１１（

【化３１７】



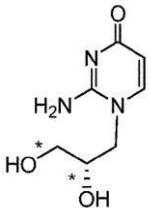
）、Ｃｓｍ１２（

【化３１８】



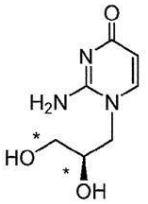
）、ｂ００９Ｃｓｍ１１（

【化３１９】



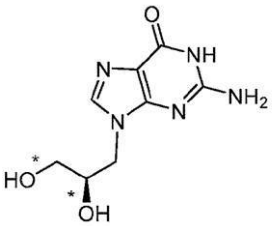
）、ｂ００９Ｃｓｍ１２（

【化３２０】



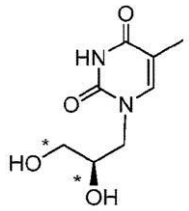
）、Ｇｓｍ１２（

【化３２１】



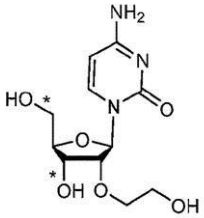
）、Ｔｓｍ１２（

【化３２２】



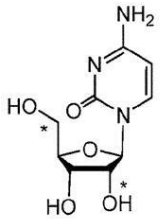
）、ｒＣｓｍ１３（

【化３２３】



）、ｒＣｓｍ１４（

【化３２４】



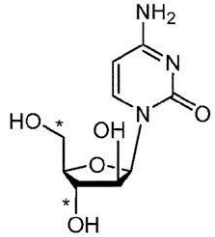
）、ｂ００１Ａｓｍ１５（

【化３２５】



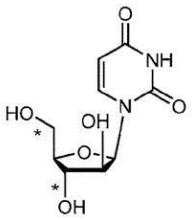
）、Ｃｓｍ１５（

【化３２６】



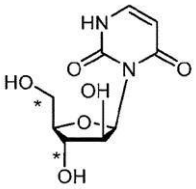
）、Ｕｓｍ１５（

【化３２７】



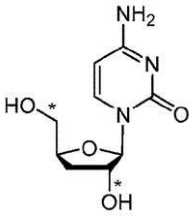
）、ｂ００８Ｕｓｍ１５（

【化３２８】



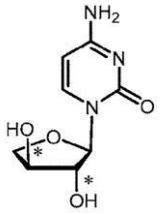
）、Ｃｓｍ１６（

【化３２９】



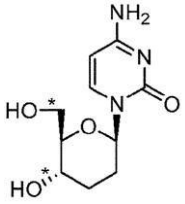
）、Ｃｓｍ１７（

【化３３０】



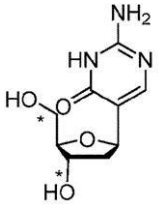
）、Ｃｓｍ１９（

【化３３１】



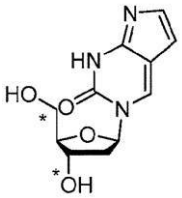
）、ｂ００１Ｃ（

【化３３２】



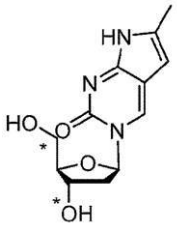
）、ｂ００２Ｃ（

【化３３３】



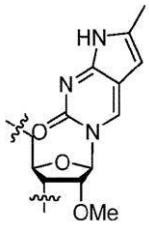
）、ｂ００３Ｃ（

【化３３４】



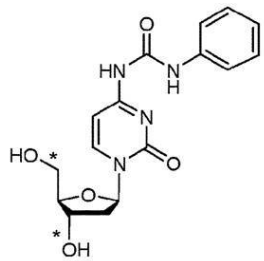
）、ｂ００３ｍＣ（

【化３３５】



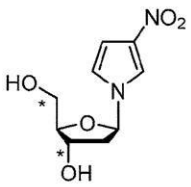
）、ｂ００４Ｃ（

【化３３６】



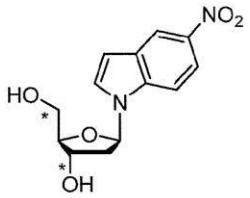
）、ｂ００５Ｃ（

【化３３７】



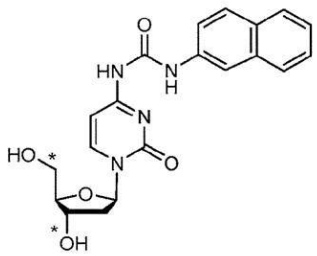
）、ｂ００６Ｃ（

【化３３８】



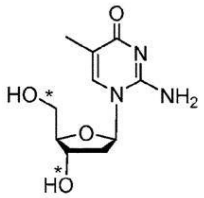
）、ｂ００７Ｃ（

【化３３９】



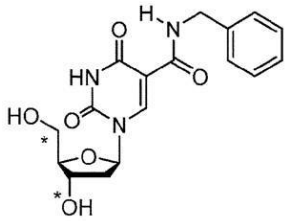
）、ｂ００８Ｃ（

【化３４０】



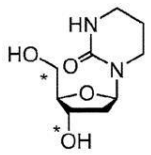
）、ｂ００１Ｕ（

【化３４１】



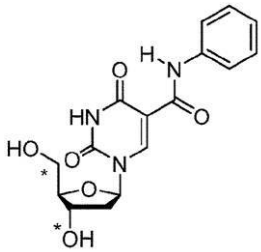
）、ｂ００２Ｕ（

【化３４２】



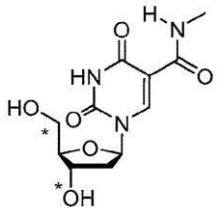
）、ｂ００３Ｕ（

【化３４３】



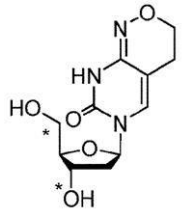
）、ｂ００４Ｕ（

【化３４４】



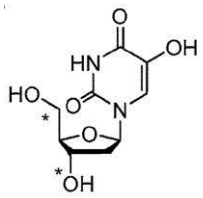
）、ｂ００５Ｕ（

【化３４５】



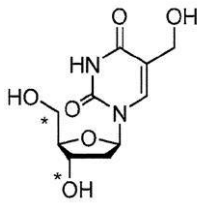
）、ｂ００６Ｕ（

【化３４６】



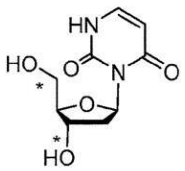
）、ｂ００７Ｕ（

【化３４７】



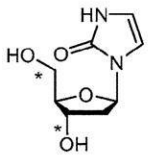
）、ｂ００８Ｕ（

【化３４８】



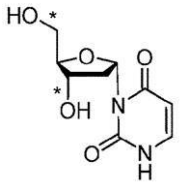
）、ｂ００９Ｕ（

【化３４９】



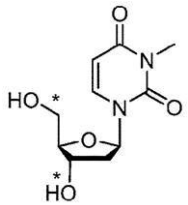
）、ｂ０１０Ｕ（

【化３５０】



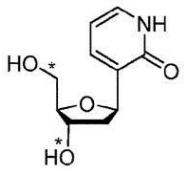
）、ｂ０１１Ｕ（

【化３５１】



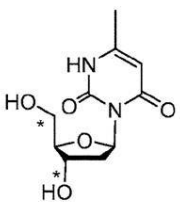
）、ｂ０１２Ｕ（

【化３５２】



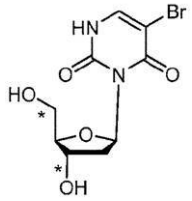
）、ｂ０１３Ｕ（

【化３５３】



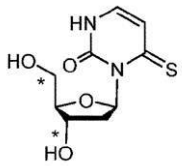
)、b014U(

【化354】



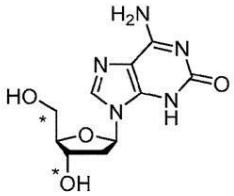
)、b015U(

【化355】



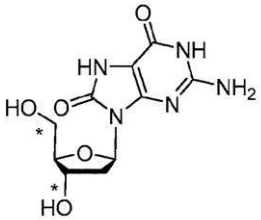
)、b001G(

【化356】



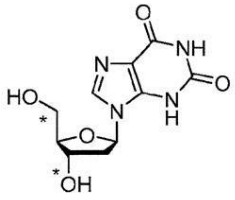
)、b002G(

【化357】



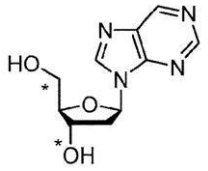
)、b002I(

【化358】



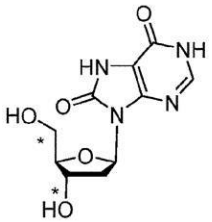
)、b003I(

【化359】



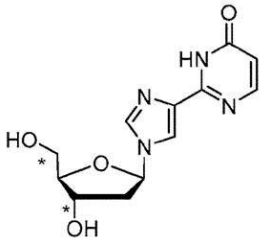
）、ｂ００４Ｉ（

【化３６０】



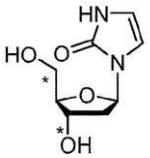
）、ｂ０１４Ｉ（

【化３６１】



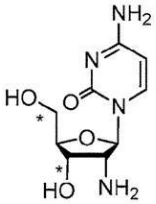
）、ｂ００９Ｕ（

【化３６２】



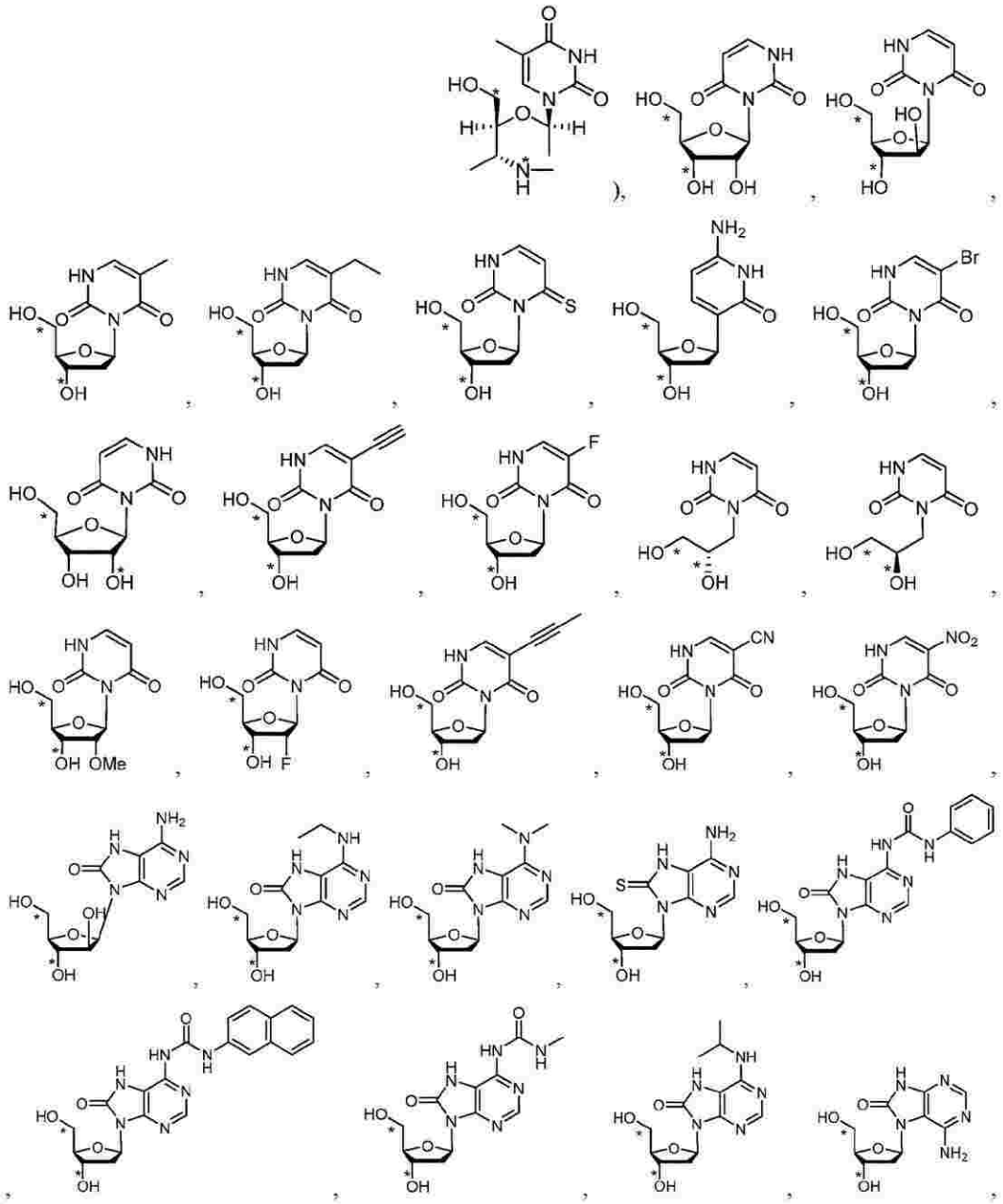
）、ａＣ（

【化３６３】

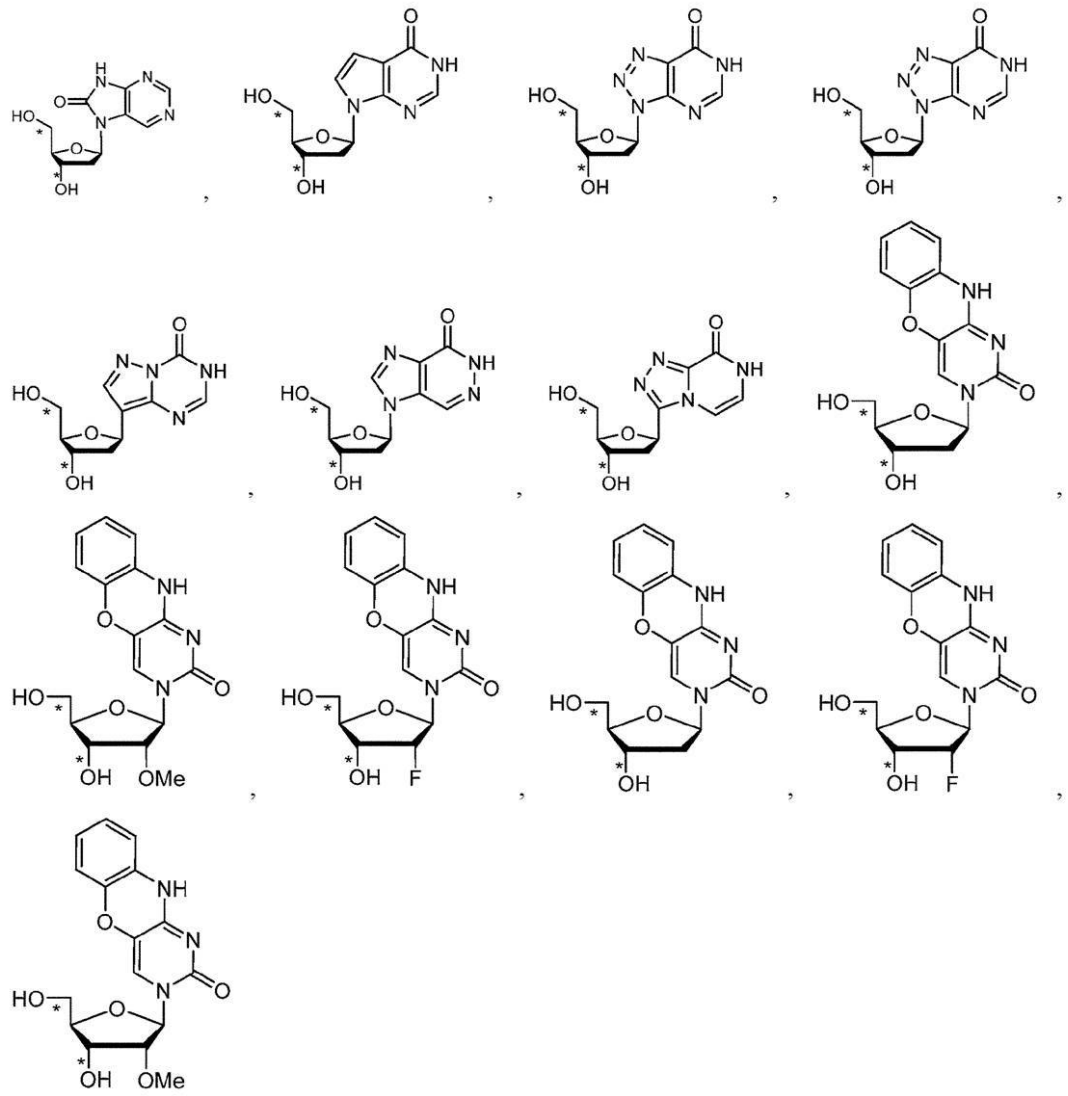


）、Ｔｓｍ１８（

【化３６４】



【化３６５】



又はその塩（式中、「＊」は、様々オリゴヌクレオチド中の場合には、ヌクレオチド間結合への連結を示す）から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されているヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、窒素原子（例えば、ｓｍ０１、ｓｍ１８等）を介してヌクレオチド間結合に連結されており、この窒素原子は、結合リン原子に直接連結されている。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りのヌクレオシド（例えば、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、Ｔｓｍ１８等）の単量体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドのホスホラミダイトを提供する。いくつかの実施形態では、そのような単量体又はホスホラミダイトは、保護されたヒドロキシル（例えば、ＤＭＴｒＯ－）、及び／又は保護された核酸塩基（例えば、オリゴヌクレオチド合成用）を含む。いくつかの実施形態では、そのような単量体又はホスホラミダイトは、保護されたヒドロキシル（例えば、ＤＭＴｒＯ－）、任意選択的に保護された核酸塩基（例えば、オリゴヌクレオチド合成に有用なものとして）、及び／又は不斉補助基を含む。様々なヌクレオシド及び／又は化合物のオリゴヌクレオチドへの組み込みに有用なある特定の試薬（例えば、様々なホスホラミダイト）、並びにオリゴヌクレオチド調製にそのような試薬を利用するためのある特定の技術（例えば、サイクル、条件等）は、実施例又は国際公開第２０２１／０７１８５８号、同２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている。修飾されたヌクレオシドを含むある特定のオリゴヌクレオチド、及びその組成物が、そのような試薬及び技術を利用して調製され

、例（例えば、表１中のもの等の様々な表中のもの）として本明細書で提示されている。

【０７２３】

いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含む化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含む単量体（例えば、オリゴヌクレオチド合成に有用なもの）を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含むホスホラミダイトを提供する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、ＣＥＤホスホラミダイトである。いくつかの実施形態では、単量体は、本明細書で説明されている通りの補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合、Ｏ及びＳへの結合、Ｓ及びＳへの結合等を形成する）。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りの不斉補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合を形成する）。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために保護される。

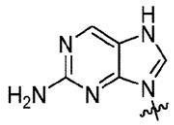
【０７２４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、シュードイソシチジン、Ｂｅｎｎｅｒ’ｓ塩基Ｚ、５－ヒドロキシＣ、５－アミノＣ、及び８－オキソＡから独立して選択される１つ以上の構造を含む。

【０７２５】

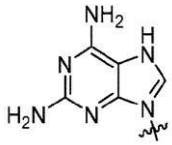
いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換された２ＡＰ（２－アミノプリン、

【化３６６】



）、又はＤＡＰ（２，６－ジアミノプリン、

【化３６７】



）である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換される２ＡＰである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるＤＡＰである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、２ＡＰである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ＤＡＰである。

【０７２６】

当業者によって理解される通り、様々な核酸塩基が当技術分野で知られおり、本開示に従って利用され得、例えば、各々の糖、塩基、及びヌクレオチド間結合修飾が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２

０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されており、オリゴヌクレオチド合成に有用である。

【０７２７】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、天然の核酸塩基、又は天然の核酸塩基から誘導される修飾された核酸塩基である。例として、アシル保護基によって保護されたそれぞれのアミノ基を任意選択的に有するウラシル、チミン、アデニン、シトシン、及びグアニン、２－フルオロフラシル、２－フルオロシトシン、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、２，６－ジアミノプリン、アザシトシン、シュードイソシトシン及びシュードウラシル等のピリミジン類似体、並びに８－置換プリン、キサンチン、又はヒポキサンチン（後の２つは天然の分解産物である）等の他の修飾された核酸塩基が挙げられる。修飾された核酸塩基の特定の例は、Chiu and Rana,RNA,2003,9,1034-1048,Limbach et al.Nucleic Acids Research,1994,22,2183-2196、及びRevankar and Rao,Comprehensive Natural Products Chemistry,vol.7,313に開示されている。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン、又はグアニンである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、水素結合、及び／又はウラシル、チミン、アデニン、シトシン若しくはグアニンの塩基対合に関する機能的置換である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシン、又はグアニンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシン、又はグアニンである。

【０７２８】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシトシンを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、塩基配列が本明細書、例えば表１に開示されているオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられていてもよいし、その逆であってもよく、各シトシンは、任意選択的に及び独立して、５－メチルシトシンで置き換えられるか、又はその逆である。当業者に理解される通り、いくつかの実施形態では、５ｍＣは、オリゴヌクレオチドの塩基配列に関してＣとして処理されてもよい（このようなオリゴヌクレオチドは、Ｃ位置で核酸塩基修飾を含む（例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい））。オリゴヌクレオチドの説明において、典型的には、別段の記載がない限り、核酸塩基、糖、及びヌクレオチド間結合は、修飾されていない。

【０７２９】

いくつかの実施形態では、修飾された塩基は、任意選択的に置換されるアデニン、シトシン、グアニン、チミン若しくはウラシル、又はこれらの互変異性体である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、以下：

核酸塩基が、アシル、ハロゲン、アミノ、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボキシル、ヒドロキシル、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、置換されたシリル、及びこれらの組み合わせから独立して選択される１つ以上の任意選択的に置換された基によって修飾されるか；

核酸塩基の１つ以上の原子が、独立して、炭素、窒素、及び硫黄から選択される異なる原子で置き換えられるか；

核酸塩基中の１つ以上の二重結合が、独立して、水素化されるか；又は

１つ以上のアリール又はヘテロアリール環が、独立して、核酸塩基に挿入される

ことによる、１つ以上の修飾によって修飾される、修飾されたアデニン、シトシン、グアニン、チミン又はウラシルである。

【０７３０】

いくつかの実施形態では、塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵであり、ここで、１つ以上の－ＮＨ$_2$は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$－で置き換えられており、１つ以上の－ＮＨ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－で置き換えられており、１つ以上の＝Ｎ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）－で置き換えられており、１つ以上の＝ＣＨ－は、独立して及び任意選択的に、＝Ｎ－で置き換えられており、１つ以上の＝Ｏは、独立して及び任意選択的に、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）、又は＝Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$で置き換えられておりこの場合、２つ以上の－Ｌ－Ｒ^{1}を、任意選択的に、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員の二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、修飾された塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵであり、ここで、１つ以上の－ＮＨ$_2$は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$で置き換えられており、１つ以上の－ＮＨ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－で置き換えられており、１つ以上の＝Ｎ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）－で置き換えられており、１つ以上の＝ＣＨ－は、独立して及び任意選択的に、＝Ｎ－で置き換えられており、及び１つ以上の＝Ｏは、独立して及び任意選択的に、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）、又は＝Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$で置き換えられており、式中、２つ以上の－Ｌ－Ｒ^{1}を、任意選択的に、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員環の二環式又は多環式環を形成し、ここで、修飾された塩基は、天然のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵと異なる。いくつかの実施形態では、塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである。いくつかの実施形態では、修飾された塩基は、置換されているＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵであり、ここで、修飾された塩基は、天然のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵと異なる。

【０７３１】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、当技術分野において（例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号）で既知の修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、フェニル環等の１つ又は複数のアリール及び／又はヘテロアリール環が付加された拡大したサイズの核酸塩基である。核酸塩基の置き換えを含む修飾された核酸塩基のある特定の例が、Glen Researchカタログ（Glen Research, Sterling,Virginia);Krueger AT et al.,Acc.Chem.Res.,2007,40,141-150;Kool,ET,Acc.Chem.Res.,2002,35,936-943;Benner S.A.,et al.,Nat.Rev.Genet.,2005,6,553-543;Romesberg,F.E.,et al.,Curr.Opin.Chem.Biol.,2003,7,723-733；又はHirao,I.,Curr.Opin.Chem.Biol.,2006,10,622-627で説明されている。いくつかの実施形態では、拡大したサイズの核酸塩基は、例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されている拡大したサイズの核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、コーリン又はポルフィリンに由来する環等の部分である。ある特定のポルフィリンに由来する塩基の置き換えは、例えば、Morales-Rojas,H and Kool,ET,Org.Lett.,2002,4,4377-4380で説明されている。いくつかの実施形態では、ポルフィリンに由来する環は、例えば、国際公開第２０１７／２１９６４７号で説明されているポルフィリンに由来する環である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、国際公開第２０１７／２１９６４７号で説明されている修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、蛍光性である。そのような蛍光性の修飾された核酸塩基の例として、フェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサンチン、イソザントプテリン（isozanthopterin）、テルフェニル、テルチオフェン、ベンゾテルチオフェン、クマリン、ルマジン、テザースチルベン、ベンゾ－ウラシル、ナフト－ウラシル等、及び例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されているものが挙げられる。いくつかの実施形態では、核酸塩基又は修飾された核酸塩基は、Ｃ５－プロピン　Ｔ、Ｃ５－プロピン　Ｃ、Ｃ５－チアゾール、フェノキサジン、２－チ

オ－チミン、５－トリアゾリルフェニル－チミン、ジアミノプリン、及びＮ２－アミノプロピルグアニンから選択される。

【０７３２】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、５－置換されたピリミジン、６－アザピリミジン、アルキル又はアルキニル置換されたピリミジン、アルキル置換されたプリン、並びにＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換されたプリンから選択される。特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、２－アミノプロピルアデニン、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_3$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザ及び他の８－置換されたプリン、５－ハロ、特に５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル、及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、雑多な塩基、サイズが拡大された塩基、並びにフッ化塩基から選択される。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン又は９－（２－アミノエトキシ）－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇ－クランプ）などの三環式ピリミジンである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、プリン又はピリミジン塩基が、他の複素環、例えば７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン又は２－ピリドンで置き換えられているものである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、米国特許第３６８７８０８号、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,Kroschwitz,J.I.,Ed.,John Wiley & Sons,1990,858-859;Englisch et al.,Angewandte Chemie,International Edition,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,Chapter 15,Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.and Lebleu,B.,Eds.,CRC Press,1993,273-288;又はChapters 6 and 15,Antisense Drug Technology,Crooke S.T.,Ed.,CRC Press,2008,163-166 and 442-443で説明されているものである。

【０７３３】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基及びその方法は、米国特許出願公開第２００３０１５８４０３号、米国特許第３６８７８０８号、同第４８４５２０５号、同第５１３０３０２号、同第５１３４０６６号、同第５１７５２７３号、同第５３６７０６６号、同第５４３２２７２号、同第５４３４２５７号、同第５４５７１８７号、同第５４５９２５５号、同第５４８４９０８号、同第５５０２１７７号、同第５５２５７１１号、同第５５５２５４０号、同第５５８７４６９号、同第５５９４１２１号、同第５５９６０９１号、同第５６１４６１７号、同第５６４５９８５号、同第５６８１９４１号、同第５７５０６９２号、同第５７６３５８８号、同第５８３０６５３号、又は同第６００５０９６号で説明されているものである。

【０７３４】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されている。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、ヘテロ原子、アルキル基、或いは蛍光部分、ビオチン若しくはアビジン部分、又は他のタンパク質若しくはペプチドに連結された連結部分を含有するように置換されている。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、最も古典的な意味での核酸塩基ではないが、核酸塩基と同様に機能する「ユニバーサル塩基」である。ユニバーサル塩基の一例は、３－ニトロピロールである。

【０７３５】

いくつかの実施形態では、提供される技術において利用され得るヌクレオシドは、修飾された核酸塩基及び／又は修飾された糖、例えば、４－アセチルシチジン；５－（カルボキシヒドロキシルメチル）ウリジン；２’－Ｏ－メチルシチジン；５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン；５－カルボキシメチルアミノメチルウリジン；ジヒドロウリジン；２’－Ｏ－メチルシュードウリジン；ベータ，Ｄ－ガラクトシルキューオシン；２’－Ｏ－メチルグアノシン；N^6－イソペンテニルアデノシン；１－メチルアデノシン；１－メチルシュードウリジン；１－メチルグアノシン；ｌ－メチルイノシン；２，２－ジメチルグアノシン；２－メチルアデノシン；２－メチルグアノシン；N^7－メチルグアノシン；３－メチル－シチジン；５－メチルシチジン；５－ヒドロキシメチルシチジン；５－ホルミルシトシン；５－カルボキシルシトシン；N^6－メチルアデノシン；７－メチルグアノシン；５－メチルアミノエチルウリジン；５－メトキシアミノメチル－２－チオウリジン；ベータ，Ｄ－マンノシルキューオシン；５－メトキシカルボニルメチルウリジン；５－メトキシウリジン；２－メチルチオ－N^6－イソペンテニルアデノシン；Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシル－２－メチルチオプリン－６－イル）カルバモイル）スレオニン；Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシルプリン－６－イル）－Ｎ－メチルカルバモイル）スレオニン；ウリジン－５－オキシ酢酸メチルエステル；ウリジン－５－オキシ酢酸（ｖ）；シュードウリジン；キューオシン；２－チオシチジン；５－メチル－２－チオウリジン；２－チオウリジン；４－チオウリジン；５－メチルウリジン；２’－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン；及び２’－Ｏ－メチルウリジンを含む。

【０７３６】

いくつかの実施形態では、核酸塩基（例えば、修飾された核酸塩基）は、例えば、抗体、抗体断片、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド、又はキレート化部分などの１つ以上の生体分子結合部分を含む。他の実施形態では、核酸塩基は、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、又は２，６－ジアミノプリンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、蛍光性又は生体分子結合部分との置換を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、蛍光性部分である。いくつかの実施形態では、置換基は、ビオチン又はアビジンである。

【０７３７】

核酸塩基及び関連する方法のある特定の例は、米国特許第３６８７８０８号、同第４８４５２０５号、同第５１３０３０号、同第５１３４０６６号、同第５１７５２７３号、同第５３６７０６６号、同第５４３２２７２号、同第５４５７１８７号、同第５４５７１９１号、同第５４５９２５５号、同第５４８４９０８号、同第５５０２１７７号、同第５５２５７１１号、同第５５５２５４０号、同第５５８７４６９号、同第５５９４１２１号、同第５５９６０９１号、同第５６１４６１７号、同第５６８１９４１号、同第５７５０６９２号、同第６０１５８８６号、同第６１４７２００号、同第６１６６１９７号、同第６２２２０２５号、同第６２３５８８７号、同第６３８０３６８号、同第６５２８６４０号、同第６６３９０６２号、同第６６１７４３８号、同第７０４５６１０号、同第７４２７６７２号、又は同第７４９５０８８号で説明されている。

【０７３８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Gryaznov,S;Chen,J.-K.J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143;Hendrix et al.1997 Chem.Eur.J.3:110;Hyrup et al.1996 Bioorg.Med.Chem.4:5;Jepsen et al.2004 Oligo.14:130-146;Jones et al.J.Org.Chem.1993,58,2983;Koizumi et al.2003 Nuc.Acids Res.12:3267-3273;Koshkin et al.1998 Tetrahedron 54:3607-3630;Kumar et al.1998 Bioo.Med.Chem.Let.8:2219-2222;Lauritsen et al.2002 Chem.Comm.5:530-531;Lauritsen et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13:253-256;Mesmaeker et al.Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226;Morita et al.2001 Nucl.Acids Res.Supp.1:241-242;Morita et al.2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12:73-76;Morita et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226;Nielsen et al.1997 Chem.Soc.Rev.73;Nielsen et al.1997 J.Chem.Soc.Perkins Transl.1:3423-3433;

Obika et al.1997 Tetrahedron Lett.38(50):8735-8;Obika et al.1998 Tetrahedron Lett.39:5401-5404;Pallan et al.2012 Chem.Comm.48:8195-8197;Petersen et al.2003 TRENDS Biotech.21:74-81;Rajwanshi et al.1999 Chem.Commun.1395-1396;Schultz et al.1996 Nucleic Acids Res.24:2966;Seth et al.2009 J.Med.Chem.52:10-13;Seth et al.2010 J.Med.Chem.53:8309-8318;Seth et al.2010 J.Org.Chem.75:1569-1581;Seth et al.2012 Bioo.Med.Chem.Lett.22:296-299;Seth et al.2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1,e47;Seth,Punit P;Siwkowski,Andrew;Allerson,Charles R;Vasquez,Guillermo;Lee,Sam;Prakash,Thazha P;Kinberger,Garth;Migawa,Michael T;Gaus,Hans;Bhat,Balkrishen;et al.From Nucleic Acids Symposium Series(2008),52(1),553-554;Singh et al.1998 Chem.Comm.1247-1248;Singh et al.1998 J.Org.Chem.63:10035-39;Singh et al.1998 J.Org.Chem.63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131;Ts’o et al.Ann.N.Y.Acad.Sci.1988,507,220;Van Aerschot et al.1995 Angew.Chem.Int.Ed.Engl.34:1338;Vasseur et al.J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006；国際公開第２００７０９００７１号；又は同第２０１６／０７９１８１号のいずれかで説明されている核酸塩基、糖、ヌクレオシド、及び／又はヌクレオチド間結合を含む。

【０７３９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Feldman et al.2017 J.Am.Chem.Soc.139:11427-11433,Feldman et al.2017 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 114:E6478-E6479,Hwang et al.2009 Nucl.Acids Res.37:4757-4763,Hwang et al.2008 J.Am.Chem.Soc.130:14872-14882,Lavergne et al.2012 Chem.Eur.J.18:1231-1239,Lavergne et al.2013 J.Am.Chem.Soc.135:5408-5419,Ledbetter et al.2018 J.Am.Chem.Soc.140:758-765,Malyshev et al.2009 J.Am.Chem.Soc.131:14620-14621,Seo et al.2009 Chem.Bio.Chem.10:2394-2400のいずれかで説明されている修飾された核酸塩基、ヌクレオシド、又はヌクレオチドを含み、例えば、ｄ３ＦＢ、ｄ２Ｐｙ類似体、ｄ２Ｐｙ、ｄ３ＭＰｙ、ｄ４ＭＰｙ、ｄ５ＭＰｙ、ｄ３４ＤＭＰｙ、ｄ３５ＤＭＰｙ、ｄ４５ＤＭＰｙ、ｄ５ＦＭ、ｄ５ＰｒＭ、ｄ５ＳＩＣＳ、ｄＦＥＭＯ、ｄＭＭＯ２、ｄＮａＭ、ｄＮＭ０１、ｄＴＰＴ３、２’－アジド、２’－クロロ、２’－アミノ又はアラビノース糖を有するヌクレオチド、イソカルボスチリル－、ナフチル－及びアザインドール－ヌクレオチド、並びにその修飾及び誘導体及び機能付加されたバージョン、例えば、糖が２’－修飾及び／又は他の修飾、並びにメター塩素、－臭素、－ヨウ素、－メチル、又は－プロピニル置換基を有するｄＭＭＯ２誘導体を含む。

【０７４０】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロ原子の環原子を含む少なくとも１つの任意選択的に置換された環を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、窒素環原子を含む少なくとも１つの任意選択的に置換された環を含む。いくつかの実施形態では、そのような環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロ原子を介して糖に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、窒素原子を介して糖に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、環窒素原子を介して糖に結合している。

【０７４１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、各々の塩基及び修飾された核酸塩基が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３

／０１８７４２号で説明されている通りの核酸塩基又は修飾された核酸塩基を含む。

【０７４２】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたプリン塩基残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたプリン塩基残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたアデニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたアデニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたグアニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたグアニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたシトシン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたシトシン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたチミン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたチミン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたウラシル残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたウラシル残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換された５－メチルシトシン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護された５－メチルシトシン残基である。

【０７４３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、米国特許第５５５２５４０号、同第６２２２０２５号、同第６５２８６４０号、同第４８４５２０５号、同第５６８１９４１号、同第５７５０６９２号、同第６０１５８８６号、同第５６１４６１７号、同第６１４７２００号、同第５４５７１８７号、同第６６３９０６２号、同第７４２７６７２号、同第５４５９２５５号、同第５４８４９０８号、同第７０４５６１０号、同第３６８７８０８号、同第５５０２１７７号、同第５５２５７１１号、同第６２３５８８７号、同第５１７５２７３号、同第６６１７４３８号、同第５５９４１２１号、同第６３８０３６８号、同第５３６７０６６号、同第５５８７４６９号、同第６１６６１９７号、同第５４３２２７２号、同第７４９５０８８号、同第５１３４０６６号、又は同第５５９６０９１号で説明されている修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、国際公開第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８号、又は同第２０２２／０９０２５６号で説明されており、本開示に従って利用され得る。

【０７４４】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、オリゴヌクレオチド調製において使用される通りの保護された塩基残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、各々の塩基残基が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２０１１／０２９４１２４号、同第２０１５／０２１１００６号、同第２０１５／０１９７５４０号、国際公開第２０１５／１０７４２５号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で示されている塩基残基である。

【０７４５】

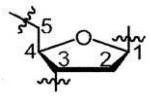
糖

本開示に従って、修飾された糖を含む様々な糖が利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドに組み込まれた場合に、改善された特性及び／又は活性を提供し得る他の構造的要素（例えば、ヌクレオチド間結合修飾及びそのパターン、その骨格キラル中心のパターン等）と任意選択的に組み合わされた糖修飾及びそのパターンを提供する。

【０７４６】

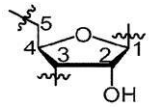
最も一般的な天然に存在するヌクレオシドは、核酸塩基アデノシン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、又はウラシル（Ｕ）に連結されたリボース糖（例えば、ＲＮＡにおいて）又はデオキシリボース糖（例えば、ＤＮＡにおいて）を含む。いくつかの実施形態では、糖、例えば、（別段の記載がない限り）表１中の多くのオリゴヌクレオチドにおける様々な糖は、

【化３６８】



の構造を有する天然のＤＮＡ糖（ＤＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにおいて）であり、核酸塩基は、１’位に結合しており、３’及び５’位は、ヌクレオチド間結合に連結されており（当業者によって理解される通り）、オリゴヌクレオチドの５’末端の場合には、５’位は、５’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、オリゴヌクレオチドの３’末端の場合には、３’位は、３’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３６９】



の構造を有する天然のＲＮＡ糖（ＲＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにおいて）であり、核酸塩基は、１’位に結合しており、３’及び５’位は、ヌクレオチド間結合に連結されており（当業者によって理解される通り）、オリゴヌクレオチドの５’末端の場合には、５’位は、５’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、オリゴヌクレオチドの３’末端の場合には、３’位は、３’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。いくつかの実施形態では、糖は、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖ではないという点で、修飾された糖である。特に、修飾された糖は、改善された安定性を提供し得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、１つ以上のハイブリダイゼーション特性を変化させ及び／又は最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、標的核酸認識を変化させ及び／又は最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、Ｔｍを最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、オリゴヌクレオチド活性を改善するために利用され得る。

【０７４７】

様々な非天然のＲＮＡ糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、様々な修飾された糖等）が、本開示に従って利用され得る。例えば、１つ以上の天然のＤＮＡ糖が、様々な位置で許容され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の天然のＤＮＡ糖の組み込みにより、編集レベルの上昇、又はＡＤＡＲ１（ｐ１１０、ｐ１５０、若しくは両方）、ＡＤＡＲ２、又は両方による編集レベルの上昇がもたらされる。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１による編集が改善される。いくつかの実施形態では、N_{-3}、N_{-1}、N_1、N_4、N_5、N_7、N_8、N_{10}、N_{12}、N_{13}、N_{14}、N_{15}、N_{16}、N_{17}、N_{18}、N_{20}、及びN_{21}の１つ以上の糖は、独立して、天然ＤＮＡ糖（－（例えば、N_{-1}）：Ｎ０からオリゴヌクレオチドの３’末端まで数え；＋又は単なる数字（例えば、N_1）：Ｎ０からオリゴヌクレオチドの５’末端まで数え；各N_Zは、独立してヌクレオシドであり、ＮＺは

、例えば、約－１００、－９０、－８０、－７０、－６０、－５０、－４０、－３０、－２０、－１０、－９、－８、－７、－６、－５、－４等の整数である。いくつかの実施形態では、N_{-3}、N_{-1}、N_0、N_1、N_4、N_5、N_7、N_8、N_{10}、N_{12}、N_{13}、N_{14}、N_{15}、N_{16}、N_{17}、N_{18}、N_{20}、及びN_{21}の１つ以上の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}、N_5、N_{11}、N_{12}、及びN_{20}の１つ以上の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_5の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{11}糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{12}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、１つ以上の位置で許容される。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖（例えば、２’－Ｆ及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖）は、１つ以上又は大部分の位置で利用され、式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分、又は全ての位置で利用される。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾された糖は、５’－$_1NN_0N_{-1}$－３’（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族（例えば、メチル）である）の１つ以上又は大部分、又は全ての位置で利用される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分、又は全ての位置で利用され、１つ以上の２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、及び／又は天然のＲＮＡ糖は、５’－$_1NN_0N_{-1}$－３’中で利用される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$_1NN_0N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分、又は全ての位置で利用され、５’－$_1NN_0N_{-1}$－３’のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分、又は全ての位置で利用され、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、又は天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分、又は全ての位置で利用され、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’のそれぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖（例えば、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）により、編集レベルの上昇、又はＡＤＡＲ１（ｐ１１０、ｐ１５０、若しくは両方）、ＡＤＡＲ２、又は両方による編集レベルの上昇がもたらされる。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ２による編集が改善される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である。いくつかの実施形態では、二環式糖は、１つ以上又は全ての位置で利用され得、２’－ＯＲ糖が利用され、式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、大部分とは、少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％（例えば、５５％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、８５～９５％、９０～９５％、５１％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は９９％等）のことである。

【０７４８】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は第１のドメインの（別途指定されない限り、５’末端から）最初のいくつか（例えば、１～１０、１、２、３、４、又は５個等）の糖の１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、又は５個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖のそれぞれは、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は第１のドメインの最初の１、２、又は３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態

では、最初の２つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

【０７４９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、又は第２のドメイン、又は第３のサブドメインの（別途指定されない限り、５’末端から）最後のいくつか（例えば、１～１０、１、２、３、４、又は５個等）の糖の１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、又は５個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖のそれぞれは、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、又は第２のドメイン、又は第３のサブドメインの最後の１、２、又は３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の２つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の４つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。

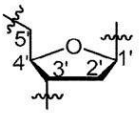
【０７５０】

糖は、様々な位置でヌクレオチド間結合に結合され得る。非限定的な例として、ヌクレオチド間結合は、糖の２’、３’、４’又は５’位に結合され得る。いくつかの実施形態では、別段の指示がない限り、天然の核酸において最も一般的であるように、ヌクレオチド間結合は、５’位で一方の糖と連結し、３’位でもう一方の糖と連結する。

【０７５１】

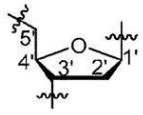
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化３７０】



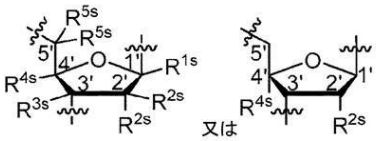
である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７１】



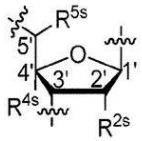
である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７２】



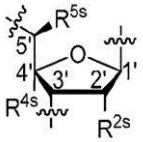
の構造を有し、式中、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}の各々は、独立して、－Ｈ、好適な置換基、又は好適な糖修飾（例えば、各々の置換基、糖修飾、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}、並びに修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されているもの）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}の各々は、独立して、Ｒ^{s}であり、各Ｒ^{s}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｌ^{s}－Ｒ’、－Ｌ^{s}－ＯＲ’、－Ｌ^{s}－ＳＲ’、－Ｌ^{s}－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ^{s}－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ^{s}－ＳＲ’、又は－Ｏ－Ｌ^{s}－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、各Ｌ^{s}は、独立して、共有結合、又は任意選択的に置換された二価Ｃ$_{1～6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族であるか、又は２つのＲ^{s}を合わせて、－Ｌ^{s}－架橋を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は任意選択的に置換されたＣ$_{1～10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７３】



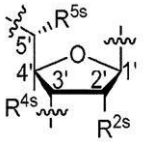
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７４】



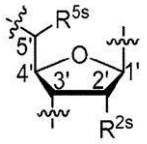
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７５】



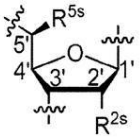
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７６】



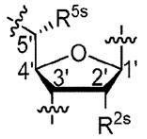
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７７】



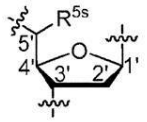
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７８】



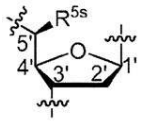
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３７９】



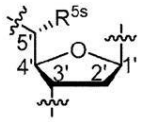
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８０】



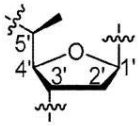
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８１】



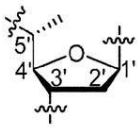
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、メチルである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８２】



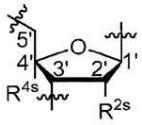
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８３】



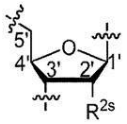
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８４】



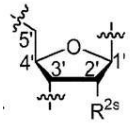
の構造を有する。様々なそのような糖が、表１で利用される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８５】



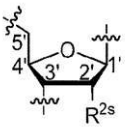
の構造を有する。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖は、

【化３８６】



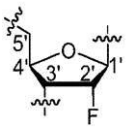
の構造を有し、式中、R^{2s}は、２’－修飾である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３８７】

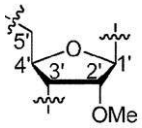


の構造を有し、式中、R^{2s}は、－Ｈ、ハロゲン、又は－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、ｍＡ、ｍＴ、ｍＣ、ｍ５ｍＣ、ｍＧ、ｍＵ等であり、R^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、$-OCH_2CH_2OMe$である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、Ａｅｏ、Ｔｅｏ、Ｃｅｏ、ｍ５Ｃｅｏ、Ｇｅｏ、Ｕｅｏ等であり、R^{2s}は、$-OCH_2CH_2OMe$である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、$-OCH_2CH_2$

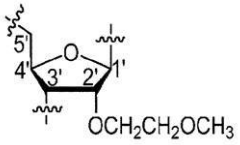
ＯＨである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化３８８】



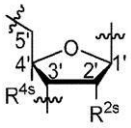
（例えば、ｆＡ、ｆＴ、ｆＣ、ｆ５ｍＣ、ｆＧ、ｆＵ等の場合）の構造を有する２’－Ｆ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化３８９】



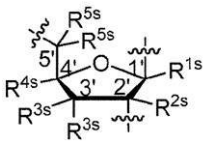
（例えば、ｍＡ、ｍＴ、ｍＣ、ｍ５ｍＣ、ｍＧ、ｍＵ等の場合）の構造を有する２’－ＯＭｅ修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化３９０】



（例えば、Ａｅｏ、Ｔｅｏ、Ｃｅｏ、ｍ５Ｃｅｏ、Ｇｅｏ、Ｕｅｏ等）の構造を有する２’－ＭＯＥ修飾された糖を含む。
【０７５２】
いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９１】

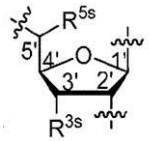


の構造を有し、式中、R^{2s}及びR^{4s}は、合わせて－L^s－を形成し、式中、L^sは、共有結合又は任意選択的に置換された二価$C_{1\sim6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から選択される）。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換されるＣ２－Ｏ－CH_2－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、L^sは、Ｃ２－Ｏ－CH_2－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、L^sは、Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨ（CH_2CH_3）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、L^sは、Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨ（CH_2CH_3）－Ｃ４である。
【０７５３】
いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９２】

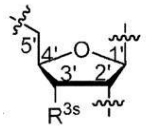


の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。

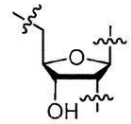
いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９３】



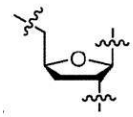
の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９４】



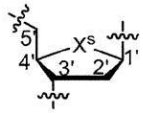
の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{3s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{3s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９５】



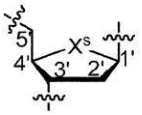
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９６】



である。
【０７５４】
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された
【化３９７】

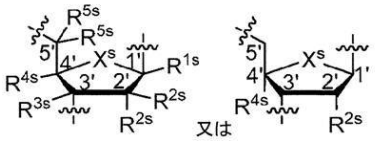


であり、式中、X^{s}は、－Ｓ－、－Ｓｅ－、又は任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、
【化３９８】



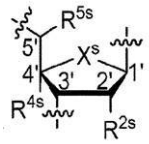
である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化３９９】



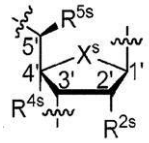
の構造を有し、式中、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}の各々は、独立して、－Ｈ、好適な置換基、又は好適な糖修飾（例えば、各々の置換基、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}、並びに修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されているもの）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}の各々は、独立して、Ｒ^{s}であり、各Ｒ^{s}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｌ^{s}－Ｒ’、－Ｌ^{s}－ＯＲ’、－Ｌ^{s}－ＳＲ’、－Ｌ^{s}－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－Ｌ^{s}－ＯＲ’、－Ｏ－Ｌ^{s}－ＳＲ’、又は－Ｏ－Ｌ^{s}－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、各Ｌ^{s}は、独立して、共有結合、又は任意選択的に置換された二価Ｃ$_{1～6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族であるか、又は２つのＲ^{s}を合わせて、－Ｌ^{s}－架橋を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は任意選択的に置換されたＣ$_{1～10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４００】



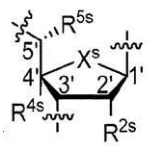
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０１】



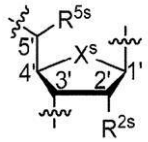
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０２】



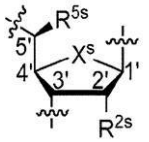
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０３】



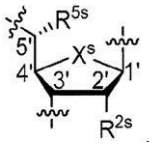
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０４】



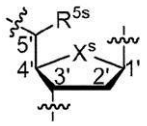
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０５】



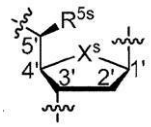
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０６】



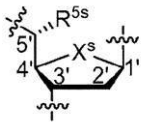
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０７】



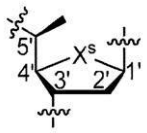
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０８】



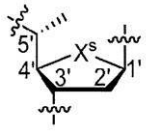
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたC$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたC$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、メチルである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４０９】



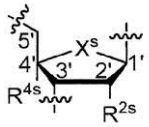
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４１０】



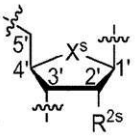
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４１１】



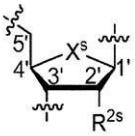
の構造を有する。様々なそのような糖が、表１で利用される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４１２】



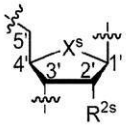
の構造を有する。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖は、

【化４１３】



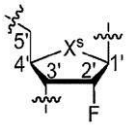
の構造を有し、式中、R^{2s}は、２’－修飾である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４１４】



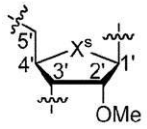
の構造を有し、式中、R^{2s}は、－Ｈ、ハロゲン、又は－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４１５】



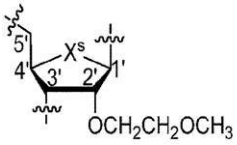
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４１６】



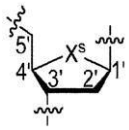
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４１７】



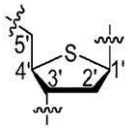
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４１８】



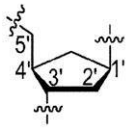
の構造を有する。いくつかの実施形態では、X^Sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^Sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^Sは、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４１９】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４２０】

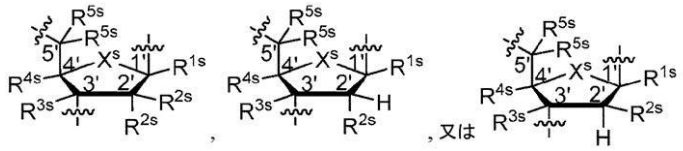


の構造を有する。

【０７５５】

いくつかの実施形態では、糖は、

【化４２１】

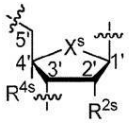


の構造を有し、式中、各Ｒ^{2s}は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＨ又は－ＯＲ^{ak}であり、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族であり、他の可変要素の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}、及びＲ^{5s}の各々は、独立して、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1s}、Ｒ^{3s}及びＲ^{4s}の各々、並びにＲ^{5s}の一方は、独立して、－Ｈであり、他方のＲ^{5s}は、独立して、Ｃ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5s}の存在は、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－－ＯＲ^{ak}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}の少なくとも１つの存在は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}の少なくとも１つの存在は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－ＣＨ$_2$－である。

【０７５６】

いくつかの実施形態では、糖は、

【化４２２】

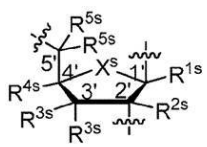


の構造を有し、式中、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}は、合わせて－Ｌ^{s}－を形成し、式中、Ｌ^{s}は、共有結合又は任意選択的に置換された二価Ｃ$_{1～6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から選択される）。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、任意選択的に置換されるＣ２－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、Ｃ２－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓｅ－である。

【０７５７】

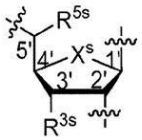
いくつかの実施形態では、糖は、

【化４２３】



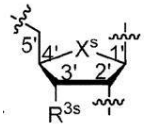
の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４２４】



の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４２５】

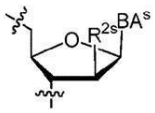


の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－ＣＨ$_2$－である。

【０７５８】

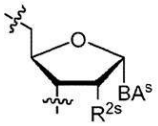
いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４２６】



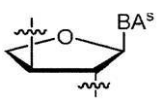
又はその塩形態の構造を有し、式中、ＢＡ^{s}は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたか若しくは保護された核酸塩基（例えば、ＢＡ）であり、Ｒ^{2s}は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、ＢＡである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４２７】



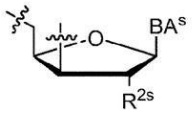
又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４２８】



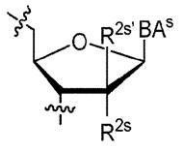
の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４２９】



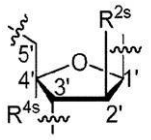
又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４３０】



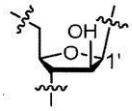
又はその塩形態の構造を有し、式中、$R^{2s'}$は、R^sであり、R^s、R^{2s}、及びＢＡ^{s}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{2s}及び$R^{2s'}$の各々は、独立して、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡ等の核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に置換されているか又は保護されている。糖及び核酸塩基を含むある特定のそのようなヌクレオシド、並びにその使用は、国際公開第２０２０／１５４３４２号で説明されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アラビノシド、２’－デオキシ－２’－フルオロ－アラビノシド、２’－ＯＲアラビノシド、アデオキシシチジン、ＤＮＡ－脱塩基、ＲＮＡ－脱塩基、又は２’－ＯＲ脱塩基を含み、式中、Ｒは、水素ではない（例えば、任意選択的に置換されたC_1～$_6$脂肪族）。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル－アラビノシチジン（ａｍＣ）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、単量体は、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、ホスホロアミダイトは、そのようなヌクレオシドを含む（いくつかの実施形態では、１つの連結部位（例えば、－CH_2－連結部位）は、任意選択的に置換された－ＯＨ（例えば、（－ＯＤＭＴｒ））に結合しており、１つの連結部位（例えば、環連結部位）は、ホスホロアミダイトのＰにも結合しているＯに結合している）。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_1）、反対側のヌクレオシド（N_0）、及び３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）の１つ以上又は各々は、独立して、そのようなヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’は、ａｍＣＣＡである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３１】



の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りであり、Ｃ１’は、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、糖は、アラビノースである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３２】

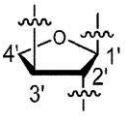


の構造を有し、式中、Ｃ１’は、核酸塩基に結合している。

【０７５９】

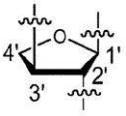
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化４３３】



であり、式中、核酸塩基は、１’位で結合している。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３４】

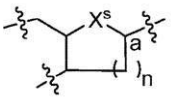


であり、式中、核酸塩基は、１’位で結合している。

【０７６０】

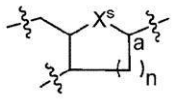
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化４３５】



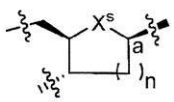
であり、式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３６】



である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

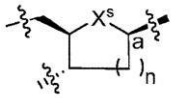
【化４３７】



であり、式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓｅ－

又は任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３８】

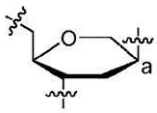


である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓｅ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０７６１】

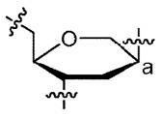
いくつかの実施形態では、修飾された糖は、０～１個の酸素原子を有する、任意選択的に置換された６員環を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、酸素原子を有する、任意選択的に置換された６員環を含む。例えば、いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

【化４３９】



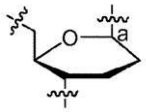
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４４０】



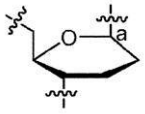
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

【化４４１】



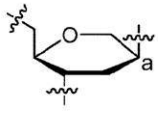
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４４２】



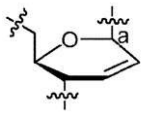
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４４３】



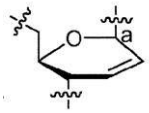
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

【化４４４】



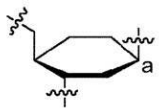
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４４５】



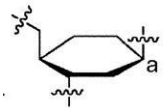
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

【化４４６】



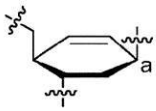
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４４７】



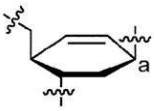
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

【化４４８】



の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４４９】

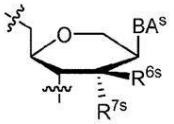


の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。

【０７６２】

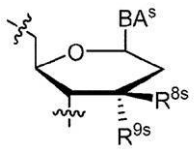
いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４５０】



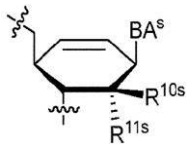
又はその塩形態の構造を有し、式中、R^{6s}及びR^{7s}の各々は、独立して、R^{s}であり、BA^{s}は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたか若しくは保護された核酸塩基（例えば、ＢＡ）であり、R^{s}は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{6s}は、－Ｈ、－ＯＨ、又はハロゲンであり、R^{7s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、ＢＡである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４５１】



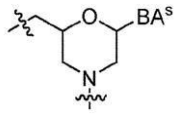
又はその塩形態の構造を有し、式中、R^{8s}及びR^{9s}の各々は、独立してR^{s}であり、R^{s}及びBA^{s}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{8s}は、－Ｈ又は－ハロゲンであり、R^{9s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４５２】



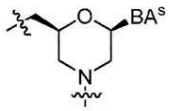
又はその塩形態の構造を有し、式中、R^{10s}及びR^{11s}の各々は、独立して、R^{s}であり、R^{s}及びBA^{s}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{10s}は、－Ｈ又は－ハロゲンであり、R^{11s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４５３】



又はその塩形態の構造を有し、式中、BA^{s}は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４５４】



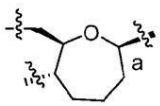
又はその塩形態の構造を有し、式中、BA^{s}は、本明細書で説明されている通りである。当業者は、いくつかの実施形態では、窒素が結合リンに直接的に結合され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、－Ｆである。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡ等の核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に置換されているか又は保護されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アルファ－ホモ－ＤＮＡ、ベーター－ホモ－ＤＮＡ部分を含む。いくつかの実施形態では

、オリゴヌクレオチドは、アルファ－又はベーター－ホモ－ＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アルファ－ホモ－ＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ベーター－ホモ－ＤＮＡ糖を含む。糖及び核酸塩基を含むある特定のそのようなヌクレオシド、並びにその使用は、国際公開第２０２０／１５４３４３号で説明されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、単量体は、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、ホスホロアミダイトは、そのようなヌクレオシドを含む（いくつかの実施形態では、１つの連結部位（例えば、－CH_2－連結部位）は、任意選択的に置換された－ＯＨ（例えば、－ＯＤＭＴｒ）に結合しており、１つの連結部位（例えば、環連結部位）は、ホスホロアミダイトのＰ（例えば、連結する環原子がＮである場合）又はホスホロアミダイトのＰにも結合しているＯ（例えば、連結する環原子がＣである場合）に結合している）。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_1）、反対側のヌクレオシド（N_0）、及び３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）の１つ以上又は各々は、独立して、そのようなヌクレオシドである。

【０７６３】

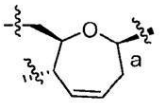
いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４５５】



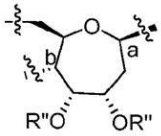
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４５６】



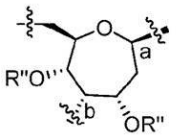
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合している。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４５７】



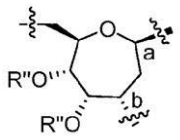
の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合し、位置ｂは、ヌクレオシド間結合に結合し、Ｒ’’は、－Ｈ又は任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４５８】



の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合し、位置ｂは、ヌクレオシド間結合に結合し、Ｒ’’は、－Ｈ又は$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４５９】

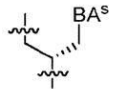


の構造を有し、式中、位置ａは、核酸塩基に結合し、位置ｂは、ヌクレオシド間結合に結合し、Ｒ’’は、－Ｈ又はＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、メチルである。

【０７６４】

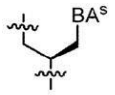
いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４６０】



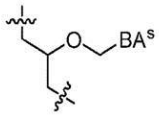
又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４６１】



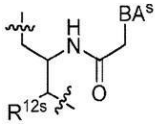
又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４６２】



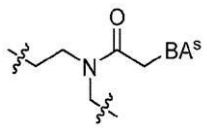
又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４６３】



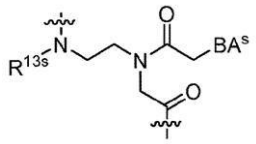
又はその塩形態の構造を有し、式中、Ｒ^{12s}は、Ｒ^{s}であり、Ｒ^{s}及びＢＡ^{s}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{12s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$ヘテロアルキル、又は任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルコキシである。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４６４】



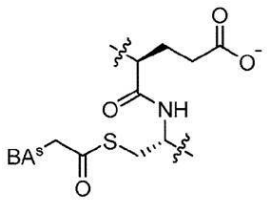
又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオチドは、

【化４６５】



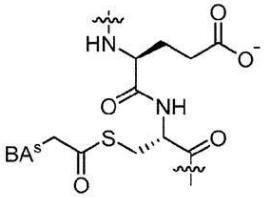
又はその塩形態の構造を有し、式中、Ｒ^{13s}は、Ｒ^{s}であり、Ｒ^{s}及びＢＡ^{s}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{13s}は、－Ｈ、又は任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４６６】



又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオチドは、

【化４６７】

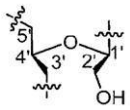


又はその塩形態の構造を有し、式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、結合は、アミド結合である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡ等の核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に置換されているか又は保護されている。糖及び核酸塩基を含むある特定のそのようなヌクレオシド及びヌクレオチド、並びにその使用は、国際公開第２０２０／１５４３４４号で説明されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む（いくつかの実施形態では、１つの連結部位（例えば、－ＣＨ$_{2}$－連結部位）は、任意選択的に置換された－ＯＨ（例えば、（－ＯＤＭＴｒ））に結合しており、１つの連結部位（例えば、環連結部位）は、ホスホロアミダイトのＰにも結合しているＯに結合している）。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、Ｎ$_{1}$）、反対側のヌクレオシド（Ｎ$_{0}$）、及び３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、Ｎ$_{-1}$）の１つ以上又は各々は、独立して、そのようなヌクレオシドである。

【０７６５】

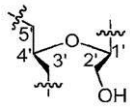
いくつかの実施形態では、糖は、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化４６８】



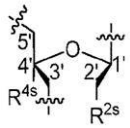
である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６９】



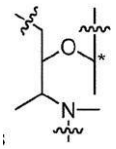
である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７０】



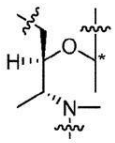
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７１】



であり、式中、「＊」は、核酸塩基に結合している炭素原子を示す。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７２】

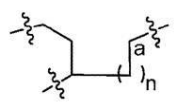


であり、式中、「＊」は、核酸塩基に結合している炭素原子を示す。いくつかの実施形態では、核酸塩基の窒素原子に結合している炭素原子は、Ｒ配置のものである（例えば、ｓｍ１８）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている糖を含む。

【０７６６】

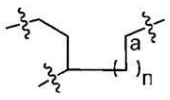
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化４７３】



であり、式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、X^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７４】



である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓｅ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０７６７】

いくつかの実施形態では、糖は、５’位及び３’位を介さずに連結されている。当業者は、そのような糖に関して、５’は、オリゴヌクレオチドの５’末端に向かう側／方向を指し得、３’は、オリゴヌクレオチドの３’末端に向かう側／方向を指し得ることを理解する。

【０７６８】

いくつかの実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}、及びR^{5s}の各々は、独立して、R^sであり、式中、R^sは、独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－L^s－Ｒ’、－L^s－Ｓｉ（Ｒ’）$_3$、－L^s－ＯＲ’、－L^s－ＳＲ’、－L^s－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－L^s－Ｒ’、－Ｏ－L^s－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－Ｏ－L^s－ＯＲ’、－Ｏ－L^s－ＳＲ’、又は－Ｏ－L^s－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、L^sは、本明細書で説明されている通りのL^Bであり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{1s}及びR^{2s}の各々は、独立して、R^sである。いくつかの実施形態では、R^sは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^sは、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、L^sは、共有結合である。いくつかの実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}の各々は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^{4s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}は、２’－Ｏ－L^s－を形成し、式中、L^sは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。

【０７６９】

いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim10}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim10}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim20}$アリール、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基である。

【０７７０】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim30}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは任意選択的に置換された$C_{1\sim20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim15}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル、又はメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは

、任意選択的に置換されるプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｎ－プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｓｅｃ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$である。

【０７７１】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。

【０７７２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、本開示で説明されている通りの２’－修飾であり、Ｒ^{4s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＲであり、式中、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、例えば、表１において利用される様々なＸｅｏ（Ｘは、ｍ５Ｃ、Ｔ、Ｇ、Ａ等である）において－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－Ｆ、及び－ＯＲから選択され、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－Ｆ、及び－ＯＭｅから選択される。

【０７７３】

いくつかの実施形態では、糖は、二環式糖であり、例えば、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}が合わせて、本開示で説明されている通りの任意選択的に置換された環を形成する糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＬＮＡ糖、ＢＮＡ糖、ｃＥｔ糖等から選択される。いくつかの実施形態では、架橋は、２’－炭素原子及び４’－炭素原子（これらの介在原子と一緒になって、本明細書に記載される通りの任意選択的に置換された環を形成するＲ^{2s}及びＲ^{4s}に対応する）の間にある。いくつかの実施形態では、架橋は、２’－Ｌ^{a}－Ｌ^{b}－４’であり、式中、Ｌ^{a}は、－Ｏ－、－Ｓ－、又はＮ（Ｒ）であり、Ｌ^{b}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim4}$二価脂肪族鎖、例えば、メチレンである。

【０７７４】

いくつかの実施形態では、糖は、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－Ｆ、ＬＮＡ（ロックド核酸）糖、ＥＮＡ（エチレン架橋核酸）糖、ＢＮＡ（ＮＭｅ）（メチルアミノ架橋核酸）糖、２’－Ｆ　ＡＮＡ（２’－Ｆアラビノース）、アルファ－ＤＮＡ（アルファ－Ｄ－リボース）、２’／５’ＯＤＮ（例えば、２’／５’結合オリゴヌクレオチド）、Ｉｎｖ（反転糖、例えば、反転デオキシリボース）、ＡｍＲ（アミノ－リボース）、チオＲ（チオ－リボース）、ＨＮＡ（ヘキソース核酸）、ＣｅＮＡ（シクロヘキセン核酸）、又はＭＯＲ（モルホリノ）糖である。

【０７７５】

本開示を読んだ後の当業者は、様々な型の糖修飾が既知であり、本開示に従って利用され得ることを理解することになる。いくつかの実施形態では、糖修飾は、２’－修飾（例えば、Ｒ^{2s}）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは水素ではない。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、糖部分の２’－炭素を糖部分の別の炭素に連結する－Ｏ－Ｌ^{b}－又は－Ｌ^{b}－Ｌ^{b}－である。いくつかの実施形態では、２’－修飾

は、糖部分の２’－炭素を糖部分の４’－炭素に連結する２’－Ｏ－Ｌ－Ｌ－４’又は２’－Ｌ－Ｌ－４’である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｓ－ｃＥｔである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、－Ｌ－は、－Ｃ（Ｒ）－である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－Ｃ（Ｒ）－Ｃ４）であり、式中、各Ｒは、独立して、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＬＮＡ糖修飾（Ｃ２－Ｏ－ＣＨ－Ｃ４）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、本開示で説明されている通りであり、水素ではない。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、本開示で説明されている通りであり、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、非置換Ｃ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、ここで、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、ここで、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨ（ＣＨ２ＣＨ３）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、２’で任意選択的に置換された天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、２’で置換された（２’－修飾）天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、２’で修飾された（２’－修飾）天然のＤＮＡ糖である。

【０７７６】

いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に修飾されたリボース又はデオキシリボースであり、リボース又はデオキシリボース部分の１つ以上のヒドロキシル基は、任意選択的に及び独立して、ハロゲン、Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’によって置き換えられ、式中、各Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、ハロゲン、Ｒ’、－Ｎ

（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、ハロゲンで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、１つ以上の－Ｆで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$脂肪族である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＭｅで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－Ｏ－メトキシエチルで任意選択的に置換される。

【０７７７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された糖、及び１つ以上の天然の糖を含む。

【０７７８】

二環式糖の例として、アルファ－Ｌ－メチレンオキシ（４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－２’）ＬＮＡ、ベータ－Ｄ－メチレンオキシ（４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－２’）ＬＮＡ、エチレンオキシ（４’－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－２’）ＬＮＡ、アミノオキシ（４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’）ＬＮＡ、及びオキシアミノ（４’－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’）ＬＮＡの糖が挙げられる。いくつかの実施形態では、二環式糖、例えばＬＮＡ又はＢＮＡ糖は、２つの糖炭素の間に少なくとも１つの架橋を有する糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシド中の二環式糖は、アルファ－Ｌ－リボフラノース又はベータ－Ｄ－リボフラノースの立体化学的配置を有し得る。

【０７７９】

いくつかの実施形態では、二環式糖は更に、異性体配置によって定義され得る。例えば、４’－（ＣＨ$_2$）－Ｏ－２’架橋を含む糖は、アルファ－Ｌ配置又はベータ－Ｄ配置で存在し得る。いくつかの実施形態では、４’～２’架橋は、－Ｌ－４’－（ＣＨ$_2$）－Ｏ－２’、ｂ－Ｄ－４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－２’、４’－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－２’、４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｎ（Ｒ’）－２’、４’－ＣＨＮ（Ｒ’）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（Ｒ’）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ$_2$－Ｓ－２’、４’－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ’）－２’、４’－ＣＨ－ＣＨ（Ｒ’）－２’、４’－ＣＨＣＨ（ＣＨ$_3$）－２’、及び４’－（ＣＨ$_2$）$_3$－２’であり、式中、各Ｒ’は、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈ、保護基、又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈ、又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルである。

【０７８０】

いくつかの実施形態では、二環式糖は、アルファ－Ｌ－メチレンオキシ（４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－２’）ＢＮＡ、ベータ－Ｄ－メチレンオキシ（４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－２’）ＢＮＡ、エチレンオキシ（４’－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－２’）ＢＮＡ、アミノオキシ（４’－ＣＨ$_2$－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、オキシアミノ（４’－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’）ＢＮＡ、メチル（メチレンオキシ）（４’－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－２’）ＢＮＡ（拘束エチル又はｃＥｔとも称される）、メチレン－チオ（４’－ＣＨ$_2$－Ｓ－２’）ＢＮＡ、メチレン－アミノ（４’－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、メチル炭素環式（４’－ＣＨ$_2$－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－２’）ＢＮＡ、プロピレン炭素環式（４’－（ＣＨ$_2$）$_3$－２’）ＢＮＡ、又はビニルＢＮ

Ａの糖である。

【０７８１】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、米国特許第９００６１９８号で説明されている修飾である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、米国特許第９００６１９８号で説明されている。いくつかの実施形態では、糖修飾は、各々の糖修飾及び修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている修飾である。

【０７８２】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、米国特許第５６５８８７３号、同第５１１８８００号、同第５３９３８７８号、同第５５１４７８５号、同第５６２７０５３号、同第７０３４１３３号；同第７０８４１２５号、同第７３９９８４５号、同第５３１９０８０号、同第５５９１７２２号、同第５５９７９０９号、同第５４６６７８６号、同第６２６８４９０号、同第６５２５１９１号、同第５５１９１３４号、同第５５７６４２７号、同第６７９４４９９号、同第６９９８４８４号、同第７０５３２０７号、同第４９８１９５７号、同第５３５９０４４号、同第６７７０７４８号、同第７４２７６７２号、同第５４４６１３７号、同第６６７０４６１号、同第７５６９６８６号、同第７７４１４５７号、同第８０２２１９３号、同第８０３０４６７号、同第８２７８４２５号、同第５６１０３００号、同第５６４６２６５号、同第８２７８４２６号、同第５５６７８１１号、同第５７００９２０号、同第８２７８２８３号、同第５６３９８７３号、同第５６７０６３３号、同第８３１４２２７号、米国特許出願公開第２００８／００３９６１８号、同第２００９／００１２２８１号、国際公開第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８号、又は同第２０２２／０９０２５６号で説明されているものである。

【０７８３】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－ＬＮＡ、２’－Ｆ、５’－ビニル、又はＳ－ｃＥｔである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、ＦＲＮＡ、ＦＡＮＡ、又はモルホリノの糖である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、核酸類似体、例えばＧＮＡ、ＬＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡ、Ｆ－ＨＮＡ（Ｆ－ＴＨＰ又は３’－フルオロテトラヒドロピラン）、ＭＮＡ（マンニトール核酸、例えば、Leumann 2002 Bioorg.Med.Chem.10:841-854）、ＡＮＡ（アニトール核酸）、若しくはモルホリノ、又はこれらの一部分を含む。いくつかの実施形態では、糖は、可動性の核酸又はセリノール核酸と同様である。いくつかの実施形態では、糖修飾は、天然の糖を別の環式又は非環式部分で置き換える。そのような部分の例は、例えば、モルホリノ、

グリコール核酸において使用されているもの等、当技術分野で広く知られており、本開示に従って利用され得る。当業者によって理解される通り、修飾された糖と共に利用される場合には、いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、例えば、モルホリノ、ＰＮＡ等のように修飾され得る。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｒ）－ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｓ）－ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ＧＮＡ糖を有するヌクレオシドは、N_{-1}、N_0、及び／又はN_1として利用される。いくつかの実施形態では、N_0は、ＧＮＡ糖を有するヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、非環式糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＵＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ＵＮＡ糖を有するヌクレオシドは、N_{-1}、N_0及び／又はN_1として利用される。いくつかの実施形態では、N_0は、ＵＮＡ糖を有するヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、脱塩基である。いくつかの実施形態では、脱塩基糖は、N_{-1}、N_0、及び／又はN_1として利用される。いくつかの実施形態では、N_0は、脱塩基糖を有するヌクレオシドである。

【０７８４】

いくつかの実施形態では、糖は、６位に（Ｒ）又は（Ｓ）キラリティーを有する６’－修飾二環式糖であり、例えば、米国特許第７３９９８４５号に記載されているものである。いくつかの実施形態では、糖は、５位に（Ｒ）又は（Ｓ）キラリティーを有する５’－修飾二環式糖であり、例えば、米国特許出願公開第２００７／０２８７８３１号に記載されているものである。

【０７８５】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’位（典型的には１つの置換基であり、多くの場合、軸方向位置である）に、－Ｆ；－CF_3、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－ＯＲ’、－ＳＲ’、若しくは－Ｎ（R_2)(式中、各Ｒ’は、本開示において独立して説明される）；－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキル）、－Ｓ－（C_1～C_{10}アルキル）、－ＮＨ－（C_1～C_{10}アルキル）、若しくは－Ｎ（C_1～C_{10}アルキル）$_2$；－Ｏ－（C_2～C_{10}アルケニル）、－Ｓ－（C_2～C_{10}アルケニル）、－ＮＨ－（C_2～C_{10}アルケニル）、又は－Ｎ（C_2～C_{10}アルケニル）$_2$；－Ｏ－（C_2～C_{10}アルキニル）、－Ｓ－（C_2～C_{10}アルキニル）、－ＮＨ－（C_2～C_{10}アルキニル）、若しくは－Ｎ（C_2～C_{10}アルキニル）$_2$；又は－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキル）、－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_{10}アルキル）又は－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキレン）－ＮＨ（C_1～C_{10}アルキル）$_2$、－ＮＨ－（C_1～C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキル）、又は－Ｎ（C_1～C_{10}アルキル）－（C_1～C_{10}アルキレン）－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキル）から独立して選択される、１つ以上の置換基を含有し、ここで、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルは、それぞれ独立して、任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、置換基は、－Ｏ（CH_2）$_n$$OCH_3$、－Ｏ（$CH_2$）$_n$$NH_2$、ＭＯＥ、ＤＭＡＯＥ、又はＤＭＡＥＯＥ（式中、ｎは、１～約１０である）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、国際公開第２００１／０８８１９８号；及びMartin et al., Helv.Chim.Acta,1995,78,486-504に記載されているものである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、置換されたシリル基、ＲＮＡ切断基、レポーター基、蛍光標識、干渉物質、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基、又は同様の特性を有する他の置換基から選択される１つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、３’末端ヌクレオシドの糖の３’位又は５’末端ヌクレオシドの５’位を含む２’、３’、４’又は５’位の１つ以上でなされる。

【０７８６】

いくつかの実施形態では、リボースの２’－ＯＨは、－Ｈ、－Ｆ；－CF_3、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－ＯＲ’、－ＳＲ’、若しくは－Ｎ（R_2)(式中、各Ｒ’は、本開示において独立して説明される）；－Ｏ－（C_1～C_{10}アルキル）、－Ｓ－（C_1～C_{10}アルキル）、－ＮＨ－（C_1～C_{10}アルキル）、若しくは－Ｎ（C_1～C_{10}

アルキル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$；－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、若しくは－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$；又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）から選択される基で置換されており、ここで、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルは、それぞれ独立して、任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｈで置き換えられている（デオキシリボース）。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｆで置き換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＲ’で置き換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＭｅで置き換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅで置き換えられている。

【０７８７】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。一般的に使用される２’－修飾として、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、水素ではなく、本開示で説明されている通りである）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｓ－ｃＥｔである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＦＡＮＡである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＦＲＮＡである。いくつかの実施形態では、糖修飾は、５’－修飾、例えば５’－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、糖修飾は、糖環のサイズを変化させる。いくつかの実施形態では、糖修飾は、ＦＨＮＡにおける糖部分である。

【０７８８】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、糖部分を別の環式又は非環式部分で置き換える。このような部分の例は、当技術分野で広く知られており、モルホリノ（任意選択的に、そのホスホロジアミデート結合を伴う）、グリコール核酸等において使用されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７８９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの糖の１つ以上が修飾されている。いくつかの実施形態では、修飾糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、各修飾された糖は、独立して、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＬＮＡ糖修飾である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－修飾である。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、少なくとも１つは、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルであり、少なくとも１つは、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、少なくとも１つは、２’－Ｆであり、少なくとも１つは、２’

－ＯＲである。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルであり、少なくとも１つは、２’－Ｆであり、式中、少なくとも１つは、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、それぞれの糖修飾は、独立して、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、又はＬＮＡ糖である。

【０７９０】

修飾された糖は、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル又はシクロペンチル部分を含む。このような修飾された糖の代表的な例としては、米国特許第４，９８１，９５７号、同第５，１１８，８００号、同第５，３１９，０８０号、又は同第５，３５９，０４４号に記載されるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、リボース環内の酸素原子は、窒素、硫黄、セレン又は炭素で置き換えられている。いくつかの実施形態では、－Ｏ－は、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は－$C(R'_2)$－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、修飾されたリボースであり、リボース環内の酸素原子は、窒素で置き換えられており、窒素は、アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）で任意選択的に置換される。

【０７９１】

修飾された糖の非限定的な例は、例えば、Zhang,R et al.,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,5846-5847;Zhang L,et al.,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,4174-4175及びTsai CH et al.,PNAS,2007,14598-14603で説明されている通りのグリセロール核酸（ＧＮＡ）の一部であるグリセロールである。

【０７９２】

可動性の核酸（ＦＮＡ）は、例えば、Joyce GF et al.,PNAS,1987,84,4398-4402及びHeuberger BD and Switzer C,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,412-413で説明されている通りのホルミルグリセロールの混合型アセタールアミナールに基づく。

【０７９３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド、及び／又はその修飾されたヌクレオシドは、各々の糖及び修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている通りの糖又は修飾された糖を含む。

【０７９４】

いくつかの実施形態では、糖における１つ以上のヒドロキシル基は、任意選択的に及び独立して、ハロゲン、Ｒ’－Ｎ（Ｒ’）、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’で置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている。

【０７９５】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、各々の修飾されたヌクレオシドが独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２

６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている通りの修飾されたヌクレオシドを含む。

【０７９６】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、５’－ビニル（Ｒ又はＳ）、５’－メチル（Ｒ又はＳ）、２’－ＳＨ、２’－Ｆ、２’－Ｏ－ＣＨ３、２’－ＯＣＨ２ＣＨ３、２’－ＯＣＨ２ＣＨ２Ｆ、又は２’－Ｏ（ＣＨ２）２０ＣＨ３である。いくつかの実施形態では、２’位での置換基、例えば２’－修飾は、アリル、アミノ、アジド、チオ、Ｏ－アリル、Ｏ－Ｃ１～Ｃ１０アルキル、ＯＣＦ３、ＯＣＨ２Ｆ、Ｏ（ＣＨ２）２ＳＣＨ３、Ｏ（ＣＨ２）２－Ｏ－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）、Ｏ－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）、及びＯ－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ１）－（ＣＨ２）２－Ｎ（Ｒｍ）（Ｒｎ）であり、ここで、各アリル、アミノ、及びアルキルは、任意選択的に置換され、Ｒｌ、Ｒｍ、及びＲｎのそれぞれは、独立して、本開示で説明されている通りのＲ’である。いくつかの実施形態では、Ｒｌ、Ｒｍ、及びＲｎのそれぞれは、独立して、－Ｈ、又は任意選択的に置換されるＣ１～Ｃ１０アルキルである。

【０７９７】

いくつかの実施形態では、二環式糖は、２つの糖炭素の間（例えば、４’及び２’リボシル環炭素原子の間）に架橋を含み、例えば、－Ｌｂ－Ｌｂ－、－Ｌ－等を含む。いくつかの実施形態では、架橋は、４’－（ＣＨ２）－Ｏ－２’（例えば、ＬＮＡ糖）、４’－（ＣＨ２）－Ｓ－２’、４’－（ＣＨ２）２－Ｏ－２’（例えば、ＥＮＡ糖）、４’－ＣＨ（Ｒ’）－Ｏ－２’（例えば、４’－ＣＨ（ＣＨ３）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（ＣＨ２ＯＣＨ３）－Ｏ－２’、及び米国特許第７３９９８４５号における例等）、４’－ＣＨ（Ｒ’）－Ｏ－２’（例えば、４’－Ｃ（ＣＨ３）（ＣＨ３）－Ｏ－２’及び国際公開第２００９００６４７８号における例等）、４’－ＣＨ２－Ｎ（ＯＲ’）－２’（例えば、４’－ＣＨＮ（ＯＣＨ３）－２’、国際公開第２００８１５０７２９号における例等）、４’－ＣＨ２－Ｏ－Ｎ（Ｒ’）－２’（例えば、４’－ＣＨＯ－Ｎ（ＣＨ３）－２’、米国特許出願公開第２００４０１７１５７０号における例等）、４’－ＣＨ２－Ｎ（Ｒ’）－Ｏ－２’［例えば、Ｒは、－Ｈ、Ｃ１～Ｃ１２アルキル、又は保護基（例えば、米国特許第７４２７６７２号を参照のされたい）］、４’－Ｃ（Ｒ’）－Ｃ（Ｈ）（Ｒ’）－２’（例えば、４’－ＣＨＣ（Ｈ）（ＣＨ３）－２’、Chattopadhyaya et al.,J.Org.Chem.,2009,74,118-134における例等）、又は４’－Ｃ（Ｒ’）－Ｃ（＝Ｃ（Ｒ’）２）－２’（例えば、４’－ＣＨ２－Ｃ（＝ＣＨ２）－２’、国際公開第２００８１５４４０１号における例等）である。

【０７９８】

いくつかの実施形態では、糖は、テトラヒドロピラン又はＴＨＰ糖である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、典型的な天然のヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基に関して置換された６員テトラヒドロピラン糖を有するヌクレオシドであるテトラヒドロピランヌクレオシド又はＴＨＰヌクレオシドである。ＴＨＰ糖及び／又はヌクレオシドとして、ヘキシトール核酸（ＨＮＡ）、アニトール核酸（ＡＮＡ）、マンニトール核酸（ＭＮＡ）（例えば、Leumann,Bioorg.Med.Chem.,2002,10,841-854）、又はフルオロＨＮＡ（Ｆ－ＨＮＡ）において使用されるものが挙げられる。

【０７９９】

いくつかの実施形態では、糖は、５個超の原子及び／又は複数のヘテロ原子を有する環を含み、例えば、Braasch et al.,Biochemistry,2002,41,4503-4510；米国特許第５６９８６８５号；同第５１６６３１５号；同第５１８５４４４号；同第５０３４５０６号等で説明されているモルホリノ糖を含む。

【０８００】

当業者であれば理解するであろうように、糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合等の修飾は、オリゴヌクレオチドにおいて組み合わせて利用することができ、利用されることも多い。例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。

【０８０１】

いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、天然に存在するヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基の代わりに６員シクロヘキセニルを有する。シクロヘキセニルヌクレオシド並びにその調製及び使用の例は、例えば、国際公開第２０１００３６６９６号；Robeyns et al.,J.Am.Chem.Soc.,2008,130(6),1979-1984;Horvath et al.,Tetrahedron Letters,2007,48,3621-3623;Nauwelaerts et al.,J.Am.Chem.Soc.,2007,129(30),9340-9348;Gu et al.,Nucleosides,Nucleotides & Nucleic Acids,2005,24(5-7),993-998;Nauwelaerts et al.,Nucleic Acids Research,2005,33(8),2452-2463;Robeyns et al.,Acta Crystallographica,Section F:Structural Biology and Crystallization Communications,2005,F61(6),585-586;Gu et al.,Tetrahedron,2004,60(9),2111-2123;Gu et al.,Oligonucleotides,2003,13(6),479-489;Wang et al.,J.Org.Chem.,2003,68,4499-4505;Verbeure et al.,Nucleic Acids Research,2001,29(24),4941-4947;Wang et al.,J.Org.Chem.,2001,66,8478-82;Wang et al.,Nucleosides,Nucleotides & Nucleic Acids,2001,20(4-7),785-788;Wang et al.,J.Am.Chem.,2000,122,8595-8602；国際公開第２００６０４７８４２号；同第２００１０４９６８７号等で説明されている。

【０８０２】

多くの単環式、二環式、及び三環式の環系は、代用の糖（修飾された糖）として好適であり、本開示に従って利用され得る。例えば、Leumann,Christian J.Bioorg.& Med.Chem.,2002,10,841-854を参照されたい。そのような環系は、様々な追加の置換を経て、それらの特性及び／又は活性を更に増強し得る。

【０８０３】

いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、２’位で修飾されたフラノシル糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ハロゲン、－Ｒ’（式中、Ｒ’は－Ｈではない）、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は－Ｈではない）、－ＳＲ’、－Ｎ（R_2')任意選択的に置換されるＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、任意選択的に置換されるアルケニル、又は任意選択的に置換されるアルキニルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、－Ｏ［（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ］$_m$ＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｆ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$、及び－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＮ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$］$_2$（式中、各ｎ及びｍは、独立して、１～約１０である）から選択される。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、任意選択的に置換されるＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるアルカリール、任意選択的に置換されるアラルキル、任意選択的に置換される－Ｏ－アルカリール、任意選択的に置換される－Ｏ－アラルキル、－ＳＨ、－ＳＣＨ$_3$、－ＯＣＮ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＳＯＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＮＯ$_2$、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＮＨ$_2$、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されるヘテロシクロアルカリール、任意選択的に置換されるアミノアルキルアミノ、任意選択的に置換されるポリアルキルアミノ、置換されたシリル、レポーター基、干渉物質、薬物動態特性を改善するための基、薬力学的特性を改善するための基、及び他の置換基である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥ修飾である（例えば、Baker et al.,J.Biol.Chem.,1997,272,11944-12000を参照されたい）。いくつかの場合では、２’－ＭＯＥ修飾は、修飾されていない糖及び２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－プロピル、及び２’－Ｏ－アミノプロピル等のいくつかの他の修飾されたヌクレオシドと比較して、改善された結合親和性を有すると報告されている。２’－ＭＯＥ修飾を有するオリゴヌクレオチドはまた、インビボでの使用のための有望な特徴を有する遺伝子発現を阻害し得ると報告されている（例えば、Martin,Helv.Chim.Acta,1995,78,486-504;Altmann et al.,Chimia,1996,50,168-176;Altmann et al.,Biochem.Soc.Trans.,1996,24,630-637；及びAltmann et al.,Nucleosides Nucleotides,1997,16,917-926等を参照されたい）。

【０８０４】

いくつかの実施形態では、２’－修飾又は２’－置換の糖又はヌクレオシドは、－Ｈ（通常、置換基としてみなされない）又は－ＯＨ以外の糖の２’位での置換基を含む糖又はヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、１つが２’炭素である糖環の２つの炭素原子を連結する架橋を含む二環式糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、非架橋、例えば、アリル、アミノ、アジド、チオ、任意選択的に置換されるＯ－アリル、任意選択的に置換されるＯ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＯＣＦ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、２’－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＮ（Ｒ$_{m}$）（Ｒ$_{n}$）、又は－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{m}$）（Ｒ$_{n}$）（式中、各Ｒ$_{m}$及びＲ$_{n}$は、独立して、－Ｈ又は任意選択的に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルである）である。

【０８０５】

ある特定の修飾された糖、それらの調製及び使用は、米国特許第４９８１９５７号、同第５１１８８００号、同第５３１９０８０号、同第５３５９０４４号、同第５３９３８７８号、同第５４４６１３７号、同第５４６６７８６号、同第５５１４７８５号、同第５５１９１３４号、同第５５６７８１１号、同第５５７６４２７号、同第５５９１７２２号、同第５５９７９０９号、同第５６１０３００号、同第５６２７０５３号、同第５６３９８７３号、同第５６４６２６５号、同第５６７０６３３号、同第５７００９２０号、同第５７９２８４７号、同第６６０００３２号、及び国際公開第２００５１２１３７１号で説明されている。

【０８０６】

いくつかの実施形態では、糖は、Ｎ－メタノカルバ、ＬＮＡ、ｃＭＯＥ　ＢＮＡ、ｃＥｔ　ＢＮＡ、α－Ｌ－ＬＮＡ若しくは関連する類似体、ＨＮＡ、Ｍｅ－ＡＮＡ、ＭＯＥ－ＡＮＡ、Ａｒａ－ＦＨＮＡ、ＦＨＮＡ、Ｒ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、Ｓ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、ＥＮＡ、又はｃ－ＡＮＡの糖である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、Ｃ３－アミド（例えば、Ｃ３’に結合したアミド修飾を有する糖、Mutisya et al.2014 Nucleic Acids Res.2014 Jun 1;42(10):6542-6551）、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、ＭＭＩ［例えば、メチレン（メチルイミノ）、Peoc’h et al.2006 Nucleosides and Nucleotides 16(7-9)］、ＰＭＯ（ホスホロジアミデート結合モルホリノ）結合（２つの糖を連結する）、又はＰＮＡ（ペプチド核酸）結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合及び／又は糖の例は、Allerson et al.2005 J.Med.Chem.48:901-4;BMCL 2011 21:1122;BMCL 2011 21:588;BMCL 2012 22:296;Chattopadhyaya et al.2007 J.Am.Chem.Soc.129:8362;Chem.Bio.Chem.2013 14:58;Curr.Prot.Nucl.Acids Chem.2011 1.24.1;Egli et al.2011 J.Am.Chem.Soc.133:16642;Hendrix et al.1997 Chem.Eur.J.3:110;Hyrup et al.1996 Bioorg.Med.Chem.4:5;Imanishi 1997 Tet.Lett.38:8735;J.Am.Chem.Soc.1994,116,3143;J.Med.Chem.2009 52:10;J.Org.Chem.2010 75:1589;Jepsen et al.2004 Oligo.14:130-146;Jones et al.J.Org.Chem.1993,58,2983;Jung et al.2014 ACIEE 53:9893;Kodama et al.2014 AGDS;Koizumi 2003 BMC 11:2211;Koizumi et al.2003 Nuc.Acids Res.12:3267-3273;Koshkin et al.1998 Tetrahedron 54:3607-3630;Kumar et al.1998 Bioo.Med.Chem.Let.8:2219-2222;Lauritsen et al.2002 Chem.Comm.5:530-531;Lauritsen et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13:253-256;Lima et al.2012 Cell 150:883-894;Mesmaeker et al.Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.1994,33,226;Migawa et al.2013 Org.Lett.15:4316;Mol.Ther.Nucl.Acids 2012 1:e47;Morita et al.2001 Nucl.Acids Res.Supp.1:241-242;Morita et al.2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12:73-76;Morita et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226;Murray et al.2012 Nucl.Acids Res.40:6135;Nielsen et al.1997 Chem.Soc.Rev.73;Nielsen et al.1997 J.Chem.Soc.Perkins Transl.1:3423-3433;Obika et al.1997 Tetrahedron Lett.38(50):8735-8;Obika et al.1998 Tetrahedron Lett.39:5401-5404;Obika et al.2008 J.Am.Chem.Soc.130:4886;Obika et al.2011 Org.Lett.13:6050;Oestergaard et al.2014 JOC

79:8877;Pallan et al.2012 Biochem.51:7;Pallan et al.2012 Chem.Comm.48:8195-8197;Petersen et al.2003 TRENDS Biotech.21:74-81;Prakash et al.2010 J.Med.Chem.53:1636;Prakash et al.2015 Nucl.Acids Res.43:2993-3011;Prakash et al.2016 Bioorg.Med.Chem.Lett.26:2817-2820;Rajwanshi et al.1999 Chem.Commun.1395-1396;Schultz et al.1996 Nucleic Acids Res.24:2966;Seth et al.2008 Nucl.Acid Sym.Ser.52:553;Seth et al.2009 J.Med.Chem.52:10-13;Seth et al.2010 J.Am.Chem.Soc.132:14942;Seth et al.2010 J.Med.Chem.53:8309-8318;Seth et al.2010 J.Org.Chem.75:1569-1581;Seth et al.2011 BMCL 21:4690;Seth et al.2012 Bioo.Med.Chem.Lett.22:296-299;Seth et al.2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1,e47;Seth et al.,Nucleic Acids Symposium Series(2008),52(1),553-554;Singh et al.1998 Chem.Comm.1247-1248;Singh et al.1998 J.Org.Chem.63:10035-39;Singh et al.1998 J.Org.Chem.63:6078-6079;Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131;Starrup et al.2010 Nucl.Acids Res.38:7100;Swayze et al.2007 Nucl.Acids Res.35:687;Ts’o et al.Ann.N.Y.Acad.Sci.1988,507,220;Van Aerschot et al.1995 Angew.Chem.Int.Ed.Engl.34:1338;Vasseur et al.J.Am.Chem.Soc.1992,114,4006；国際公開第２００７０９００７１号；同第２０１６０７９１８１号；米国特許第６３２６１９９号；同第６０６６５００号、又は同第６４４０７３９号で説明されている。

【０８０７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）は、高いレベルの２’－Ｆ修飾された糖、例えば、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）における糖の約１０％～１００％（例えば、約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはそれ以上、又は約１００％）は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約５０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約６０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約７０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約８０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約９０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部はまた、２’－Ｆを含まない１つ以上の糖（例えば、修飾を含まない糖及び／又は他の修飾を含む糖）を含む。

【０８０８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）における糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約５０％以下は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部におけるどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における１、２、３、４、又は５個以下の糖は、２’－ＭＯＥを含む。

【０８０９】

オリゴヌクレオチド又はその類似体を調製するのに有用な様々な追加の糖は、当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得る。

【０８１０】

ヌクレオチド間結合

特に、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物を提供するために他の構造的要素（例えば、本明細書で説明されている通りの様々な糖）と共に利用され得る様々なヌクレ

オチド間結合（例えば、様々な修飾されたヌクレオチド間結合）を提供する。

【０８１１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、及び／又はヌクレオチド間結合修飾を含む。様々なヌクレオチド間結合を利用して、核酸塩基を含む単位（例えば、ヌクレオシド）を連結することができる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び１つ以上の天然のリン酸結合の両方を含む。当業者に広く知られている通り、天然のリン酸結合は、天然のＤＮＡ及びＲＮＡの分子に広く見出され、これらは、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－の構造を有し、ＤＮＡ及びＲＮＡ中のヌクレオシドにおける糖を連結し、例えば生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態で存在し得、天然のリン酸結合は、アニオンが－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$）Ｏ－である塩形態で主に存在する。修飾されたヌクレオチド間結合又は非天然のリン酸結合は、天然のリン酸結合又はその塩形態ではないヌクレオチド間結合である。修飾されたヌクレオチド間結合はまた、その構造に応じて、塩形態で存在し得る。例えば、当業者に理解される通り、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－の構造を有するホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、例えば生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態で存在し得、アニオンは－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ$^{-}$）Ｏ－である。

【０８１２】

オリゴヌクレオチドは、１つ以上の種類のヌクレオチド間結合を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ及び１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ及び１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＰＳ、１つ以上のＰＮ及び１つ以上のＰＯ結合を含む。ＰＯ結合は、天然のリン酸結合に関して本明細書で説明されているものを含む、様々な位置、及び／又は様々なパターンで利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ＰＳ結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ＰＳ結合である。いくつかの実施形態では、ＰＳ結合は、ホスホロチオエート結合である。ＰＳ結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に関して本明細書で説明されているものを含む、様々な位置、立体化学及び／又は様々なパターンで利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルＰＮ結合である。ＰＮ結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合及び／又はｎ００１に関して本明細書で説明されているものを含む、様々な位置、立体化学及び／又は様々なパターンで利用され得る。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、ホスホリルグアニジン結合である。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、ＰＮヌクレオチド間結合である。

【０８１３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間結合であるヌクレオチド間結合、例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、チオホスフェート、３’－チオホスフェート、又は５’－チオホスフェートを含む。

【０８１４】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合

は、非負帯電性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関してキラル制御されている。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関して立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の位置及び結合リン配置（Ｒｐ又はＳｐ）、並びにアキラルヌクレオチド間結合（例えば、天然のリン酸結合）の位置を含むか、又はそれらからなる。

【０８１５】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｐ－修飾を含み、Ｐ－修飾は、結合リンでの修飾である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、例えば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）の場合のように、リンを含まないが、それぞれ独立して核酸塩基を含む２つの糖又は２つの一部を連結するのに役立つ部分である。

【０８１６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間結合、例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、又はＩ－ｃの構造を有し及び本明細書及び／又は各々のヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃのもの等）が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されているものを含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルなヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０８１７】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負帯電性ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、正帯電性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の中性ヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、本明細書及び／又は各々の負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２のもの等、又はその好適な塩形態）が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又は

ＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている通りの式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２等の構造、又はその塩形態を有する。

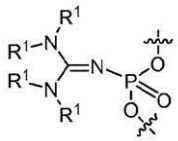
【０８１８】

いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、送達及び／又は活性（例えば、アデノシン編集活性）を改善し得る。

【０８１９】

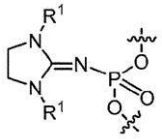
いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（例えば、非負帯電性ヌクレオチド結合）は、任意選択的に置換されるトリアゾリルを含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（例えば、非負帯電性ヌクレオチド結合）は、任意選択的に置換されるアルキニルを含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、置換されている。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分は、非置換である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換される環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、

【化４７５】



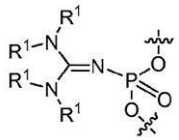
の構造を有し、任意選択的にキラル制御される（式中、R^1は、－Ｌ－Ｒ’であり、Ｌは、本明細書で説明されている通りのL^Bであり、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）。いくつかの実施形態では、各R^1は、独立して、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、２つのR^1及びＲが合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、２つの異なる窒素原子上の２つのR^1は、Ｒであり、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、R^1は、独立して、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^1は、メチルである。いくつかの実施形態では、同じ窒素原子上の２つのＲ’は、Ｒであり、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、

【化４７６】



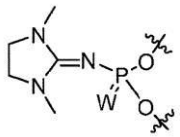
の構造を有し、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、

【化４７７】



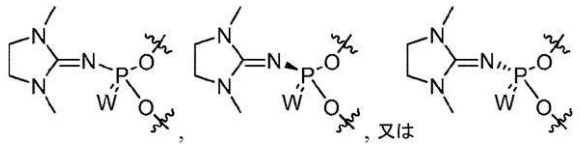
は、

【化４７８】



である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換された環式グアニジン部分を含み、

【化４７９】

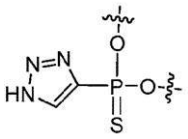


（式中、Ｗは、Ｏ又はＳである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、立体化学的に制御されている。

【０８２０】

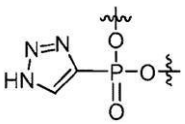
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合又は中性ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合又は非負帯電性ヌクレオチド結合は、任意選択的に置換されるトリアゾリル基を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分（例えば、任意選択的に置換されるトリアゾリル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化４８０】



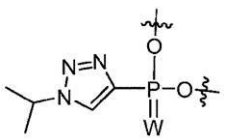
の構造を有する。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化４８１】



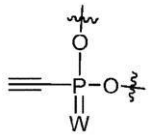
の構造を有する。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化４８２】



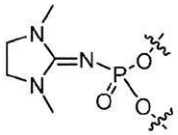
の式を有しており、Ｗは、Ｏ又はＳである。いくつかの実施形態では、アルキン部分（例えば、任意選択的に置換されたアルキニル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化４８３】



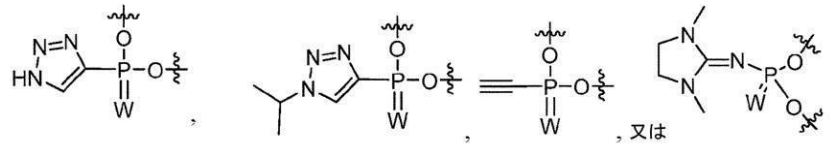
の式を有しており、Ｗは、Ｏ又はＳである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合）は、環式グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化４８４】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合又は中性ヌクレオチド間結合は、

【化４８５】

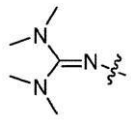


（式中、ＷはＯ又はＳである）の構造であるか又はそれを含む。

【０８２１】

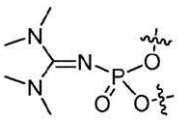
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基（

【化４８６】



）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基を含み、

【化４８７】



（「Ｔｍｇヌクレオチド間結合」）の構造を有する。いくつかの実施形態では、中性ヌクレオチド間結合には、ＰＮＡ及びＰＭＯのヌクレオチド間結合、並びにＴｍｇヌクレオチド間結合が含まれる。

【０８２２】

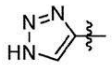
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２等の構造、又はその塩形態を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含み、少なくとも

１つのヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、５員環である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、６員環である。

【０８２３】

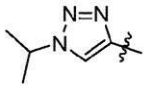
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員のヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～６員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員のヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、結合リンに直接結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたトリアゾリル基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、置換されていないトリアゾリル基、例えば、

【化４８８】



である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、置換されたトリアゾリル基、例えば、

【化４８９】



である。

【０８２４】

いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員のヘテロシクリル基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～６員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、結合リンに直接結合している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、リンカーを介して、例えば、ヘテロシクリル基が＝Ｎ－により結合リンに直接結合しているグアニジン部分の一部である場合、その＝Ｎ－を介して、結合リンに結合している。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、任意選択的に置換される

【化４９０】



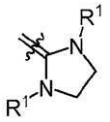
基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、置換された

【化４９１】



基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、

【化４９２】



基（式中、各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｌ－Ｒである）を含む。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、メチルである。

【０８２５】

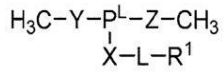
いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）は、各々が任意選択的に置換されているトリアゾール又はアルキン部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されていないトリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されたトリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、アルキル部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたアルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されていないアルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されたアルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、結合リンに直接的に結合している。

【０８２６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、異なる型のヌクレオチド間リン結合を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然のリン酸結合、及び少なくとも１つの修飾された（非天然）ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然のリン酸結合、及び少なくとも１つのホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然のリン酸結合、及び少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、及び少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、少なくとも１つの天然のリン酸結合、及び少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ある特定の数以下の負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、１個以下、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下、６個以下、７個以下、８個以下、９個以下、１０個以下、１１個以下、１２個以下、１３個以下、１４個以下、１５個以下、１６個以下、１７個以下、１８個以下、１９個以下、２０個以下、２１個以下、２２個以下、２３個以下、２４個以下、２５個以下、２６個以下、２７個以下、２８個以下、２９個以下、又は３０個以下の負に荷電していないヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、負に荷電していな

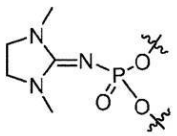
いヌクレオチド間結合を含まない。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、水溶液中において所与のｐＨにおいて負電荷塩形態で存在するヌクレオチド間結合が５０％、４０％、４０％、３０％、２０％、１０％、５％、又は１％未満である点で、負に荷電していない。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ７．４である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約４～９である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、１０％未満である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、５％未満である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、１％未満である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ヌクレオチド間結合の中性形態が、水中で約１、２、３、４、５、６、又は７以下のｐＫａを有しないという点で、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、７以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、６以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、５以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、４以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、３以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、２以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、１以下ではない。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合の中性形態のｐＫａは、CH_3－ヌクレオチド間結合－CH_3の構造を有する化合物の中性形態のｐＫａによって表され得る。例えば、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合の中性形態のｐＫａは、

【化４９３】



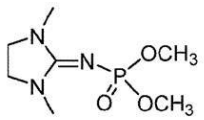
（式中、Ｘ、Ｙ、Ｚのそれぞれは、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－であり；Ｌは、L^Bであり、R^1は、－Ｌ－Ｒ’である）の構造を有する化合物の中性形態のｐＫａによって表され得、

【化４９４】



のｐＫａは、ｐＫａ

【化４９５】



によって表され得る。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、正に荷電したヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ヘテロアリール塩基部分を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、アルキニル部分を含む。

【０８２７】

いくつかの実施形態では、中性の又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、各々の中性の又は負に荷電していないヌクレオチド間結合が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１

６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、及び／又は同第２０２１／０１８７４２号のいずれかで説明されているいずれかの中性の又は負に荷電していないヌクレオチド間結合の構造を有する。

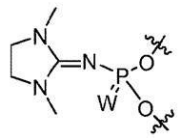
【０８２８】

いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されるＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{s}は、－Ｈである。

【０８２９】

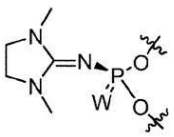
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化４９６】



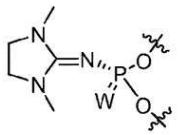
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化４９７】



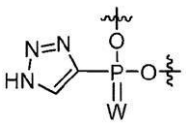
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化４９８】



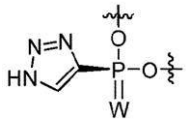
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化４９９】



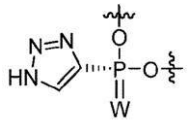
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５００】



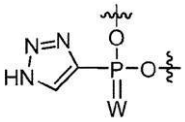
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０１】



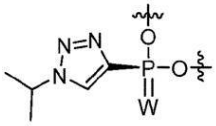
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０２】



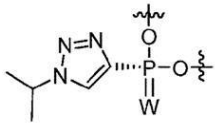
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０３】



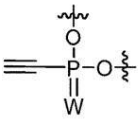
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０４】



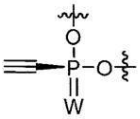
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０５】



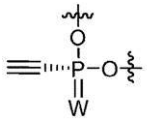
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０６】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、

【化５０７】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、上記の非負帯電性ヌクレオチド間結合である。

【０８３０】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、各々の式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１

、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、若しくはＩＩ－ｄ－２、又はその塩形態が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、又はＩＩ－ｄ－２の１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。

【０８３１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合、及びキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合、及び中性のヌクレオチド間結合ではないキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合、及びキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合、及び１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合、及び１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多いキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合、及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されていないキラルヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合、及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されていない負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む（いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、独立して、ｎ００１である）。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実

施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御された中性のヌクレオチド間結合、及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のキラル制御されていない中性のヌクレオチド間結合を含む（いくつかの実施形態では、これらのそれぞれは、独立して、ｎ００１である）。

【０８３２】

いずれかの特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本開示は、中性のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合より疎水的であり得るホスホロチオエートヌクレオチド間結合より疎水的であり得ることを認める。通常、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は天然のリン酸結合とは異なり、天然のヌクレオチド間結合は、より小さい電荷を有する。いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、オリゴヌクレオチドへの１つ以上の中性のヌクレオチド間結合の組み込みが、細胞によって取り込まれ及び／又はエンドソームから逃避するオリゴヌクレオチドの能力を増大させ得ることを認める。いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合の組み込みが、オリゴヌクレオチドとその標的核酸との間で形成される二重鎖の融解温度を調節するために利用され得ることを認める。

【０８３３】

いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、オリゴヌクレオチドへの１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、中性のヌクレオチド間結合）の組み込みが、標的アデノシン編集等の機能を媒介するオリゴヌクレオチドの能力を増大させ得ることを認める。

【０８３４】

当業者によって理解される通り、天然のリン酸結合及び式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２のもの、又はその塩形態等のヌクレオチド間結合は通常、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２、又はその塩形態の各々が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている通りの２つのヌクレオシド（天然のものであり得るか又は修飾され得る）を連結する。天然のＤＮＡ及びＲＮＡにおけるような一般的な連結では、ヌクレオチド間結合が、２つの糖（修飾されていない場合も本明細書で記載のように修飾されている場合もある）と結合を形成する。多くの実施形態では、本明細書に例示される通り、ヌクレオチド間結合は、５’炭素で１つの任意選択的に修飾されるリボース又はデオキシリボースと、また３’炭素で他の任意選択的に修飾されるリボース又はデオキシリボースと、酸素原子又はヘテロ原子（例えば、様々な式におけるＹ及びＺ）を介して結合を形成する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合によって連結されるそれぞれのヌクレオシド単位は、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換さ

れた互変異性体、又は少なくとも１つの窒素原子を有する任意選択的に置換されたヘテロシクリル及び／又はヘテロアリール環を含む核酸塩基である核酸塩基を、独立して含む。

【０８３５】

いくつかの実施形態では、結合は、－Ｙ－Ｐ^{Ｌ}（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－、又はその塩形態（式中、

Ｐ^{Ｌ}は、Ｐ、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ－＞Ｂ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）$_{3}$、又はＰ^{Ｎ}であり；

Ｗは、Ｏ、Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）、Ｓ、又はＳｅであり；

Ｐ^{Ｎ}は、Ｐ＝Ｎ－Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）（＝Ｌ^{Ｎ}－Ｒ’）、又はＰ＝Ｎ－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}であり；

Ｌ^{Ｎ}は、＝Ｎ－Ｌ^{Ｌ１}－、＝ＣＨ－Ｌ^{Ｌ１}－（式中、ＣＨは、任意選択的に置換される）、又は＝Ｎ$^{＋}$（Ｒ’）（Ｑ$^{－}$）－Ｌ^{Ｌ１}－であり；

Ｑ$^{－}$は、アニオンであり；

Ｘ、Ｙ及びＺのそれぞれは、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－、又はＬ^{Ｌ}であり；

各Ｒ^{Ｌ}は、独立して、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）$_{2}$、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、炭化水素、又は任意選択的にリンカーを介して連結される１つ以上の追加的な化学部分であり；

Ｌ^{Ｌ１}及びＬ^{Ｌ}のそれぞれは、独立して、Ｌであり；

－Ｃｙ^{ＩＬ}－は、－Ｃｙ－であり；

各Ｌは、独立して、共有結合、又はＣ$_{１～３０}$脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{１～３０}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換される直鎖状若しくは分岐状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ$_{１～６}$アルキレン、Ｃ$_{１～６}$アルケニレン、

【化５０８】



、１～５個のヘテロ原子を有する２価のＣ１～Ｃ６ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{２}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’）$_{3}$］Ｏ－、及び－［Ｃ（Ｒ’）$_{２}$Ｃ（Ｒ’）$_{２}$Ｏ］ｎ－（式中、ｎは、１～５０）から選択される、任意選択的に置換された基によって置換され、ここで、１つ以上の窒素原子又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、ＣｙＬで置換されており；

各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される二価の３～３０員の単環、二環又は多環であり；

各Ｃｙ^{Ｌ}は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される三価又は四価の３～３０員の単環、二環又は多環であり；

各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{２}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒであり；

各Ｒは、独立して、－Ｈ、若しくはＣ$_{１～３０}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{１～３０}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{６～３０}$アリール、Ｃ$_{６～３０}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{６～３０}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有す

る５～３０員ヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換される基であるか、又は
２つのＲ基が、任意選択的に及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は：
同じ原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択的に及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～３０員の単環、二環若しくは多環を形成するか；又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と一緒になって、０～１０個のヘテロ原子をその介在原子に加えて有する任意選択的に置換される３～３０員の単環、二環若しくは多環を形成する。

【０８３６】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ^{L}（－Ｘ－Ｒ^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（－Ｌ^{L}－Ｒ^{L}）－Ｒ^{L}］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨ－Ｌ^{L}－Ｒ^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＲ’）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{L}－Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_2$］$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。

【０８３７】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ^{L}（－Ｘ－Ｒ^{L}）－Ｚ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ^{L}（－Ｘ－Ｒ^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（－Ｌ^{L}－Ｒ^{L}）－Ｒ^{L}］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨ

－Ｌ^{L}－Ｒ^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＲ’）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{L}－Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_2$］$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合のＰは、糖のＮに結合している。

【０８３８】

いくつかの実施形態では、結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、結合は、チオ－ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。

【０８３９】

いくつかの実施形態では、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、本明細書で説明されている通りの部分と置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－ＳＯ$_2$－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｃ（Ｏ）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｗ）（Ｒ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｓ）（Ｒ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（Ｒ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｗ）（ＯＲ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｓ）（ＯＲ’）－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（ＯＲ’）－であるか、又はそれを含む。

【０８４０】

いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ^{L}である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{L}である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ’）Ｒ^{L}である。

【０８４１】

いくつかの実施形態では、結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又

は中性のヌクレオチド間結合）は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、若しくは－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、又はその塩形態（式中、

Ｗは、Ｏ又はＳであり；

各Ｒ”は、独立して、Ｒ’、－ＯＲ’、－Ｐ（＝Ｗ）（R_2’）$_2$又は－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり；

各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり；

各Ｒは、独立して、－Ｈ、若しくは$C_{1\sim30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim30}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim30}$アリール、$C_{6\sim30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6\sim30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール、及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換される基であるか、又は

２つのＲ基が、任意選択的に及び独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は：

同じ原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択的に及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～３０員の単環、二環若しくは多環を形成するか；又は

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基が、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と一緒になって、０～１０個のヘテロ原子をその介在原子に加えて有する任意選択的に置換される３～３０員の単環、二環若しくは多環を形成する。

【０８４２】

いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ

（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－の構造、又はその塩形態を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。

【０８４３】

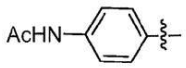
いくつかの実施形態では、ＷはＳである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、＊ｎ００１である。

【０８４４】

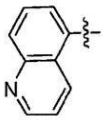
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）－のＲ’は、水素、又は任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、水素である。いくつかの実施形態では、例えば、－SO_2Ｒ”におけるＲ”は、本明細書で説明されている通りのＲ’である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）Ｏ－（式

中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ^L（式中、Ｒ’及びＲ^{L}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、Ｒ”である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、例えば、－ＳＯ$_2$Ｒ”におけるＲ”は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される任意選択的に置換される基である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_6$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖状のＣ$_{2～20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖状のＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｐ－メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、４－ジメチルアミノフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、３－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、

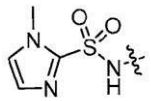
【化５０９】



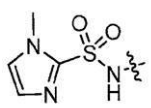
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、
【化５１０】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された１，３－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された１－メチル－２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、例えば、－ＳＯ$_2$Ｒ”におけるＲ”は、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ）Ｏ－（式中、Ｒは、本明細書に記載される通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、本明細書に記載される通りの任意選択により置換された直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、本明細書に記載される通りの直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$Ｐｈ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$（４－メチルフェニル））Ｏ－である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、
【化５１１】



である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^L）Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{L}は、
【化５１２】

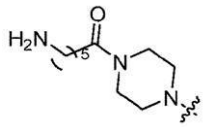


である）である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$））Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、ｎ００２である。いくつかの実施形態では、結合は、ｎ００６である。いくつかの実施形態では、結合は、ｎ０２０である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、ｎ００１の様な結合の代わりに利用され得る。

【０８４５】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）－のＲ’は、水素、又は任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、水素である。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｒ”におけるＲ”は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ－（式中、Ｒ^{L}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ”（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｒ”におけるＲ”は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される任意選択的に置換される基である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$

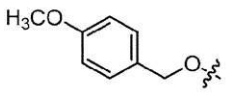
ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$（例えば、Ｃ$_{1～6}$、Ｃ$_{2～6}$、Ｃ$_{3～6}$、Ｃ$_{1～10}$、Ｃ$_{2～10}$、Ｃ$_{3～10}$、Ｃ$_{2～20}$、Ｃ$_{3～20}$、Ｃ$_{10～20}$、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等の）脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$（例えば、Ｃ$_{1～6}$、Ｃ$_{2～6}$、Ｃ$_{3～6}$、Ｃ$_{1～10}$、Ｃ$_{2～10}$、Ｃ$_{3～10}$、Ｃ$_{2～20}$、Ｃ$_{3～20}$、Ｃ$_{10～20}$、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等の）アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖Ｃ$_{2～20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖Ｃ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖状のＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$、又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｐ－メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された１，３－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された１－メチル－２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、－（ＣＨ$_2$）$_5$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、

【化５１３】



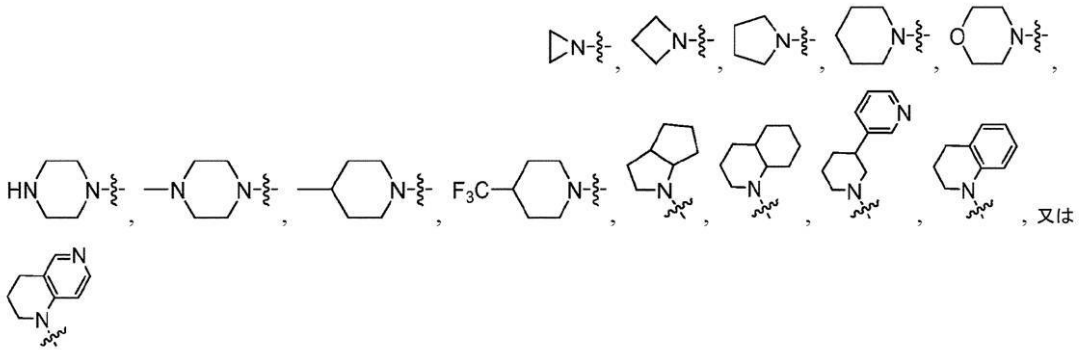
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、

【化５１４】



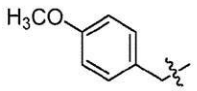
である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＮ（Ｒ^L）$_2$（式中、Ｒ’及びＲ^{L}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣＯＮ（Ｒ^L）$_2$（式中、Ｒ^{L}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、２つのＲ’又は２つのＲ^{L}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、本明細書で説明されている通りの環、例えば、任意選択的に置換された

【化５１５】



を形成する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｒ”におけるＲ”は、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{Ｌ}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、

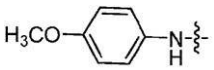
【化５１６】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）（ｐ－メチルフェニル））Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｒ^{Ｌ}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｒ^{Ｌ}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}の各々は、独立して、水素ではない）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ^{Ｌ}（式中、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、任意選択的に置換されるアリール又はヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$（式中、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、Ｒ^{Ｌ}（式中、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$（式中、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$（式中、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実

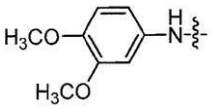
施形態では、－Ｎ（Ｒ’）$_2$中のＲ’は、いずれも水素ではない。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）$_2$（式中、各Ｒ’は、独立して、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｌ－Ｒ’（式中、Ｌ及びＲ’のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｌ－Ｒ（式中、Ｌ及びＲのそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｎ（Ｒ’）－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｏ－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－SO_2－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－SO_2－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換される二価のアリール基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換されるフェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換される１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（CH_3）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５１７】



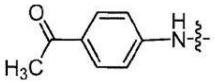
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５１８】



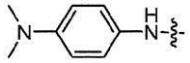
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５１９】



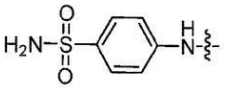
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２０】



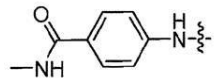
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２１】



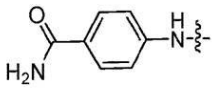
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２２】



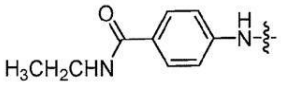
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２３】



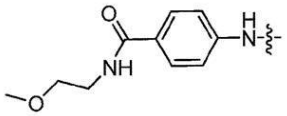
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２４】



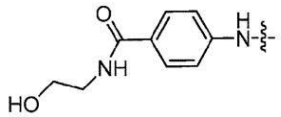
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２５】



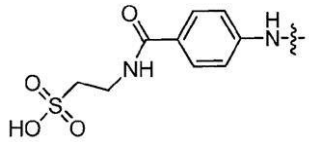
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２６】



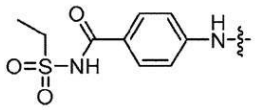
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２７】



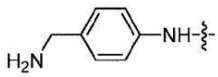
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２８】



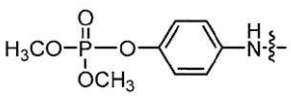
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５２９】



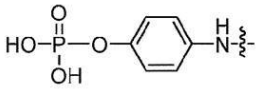
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５３０】

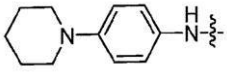


である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

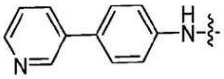
【化５３１】



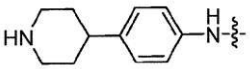
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化５３２】



である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化５３３】

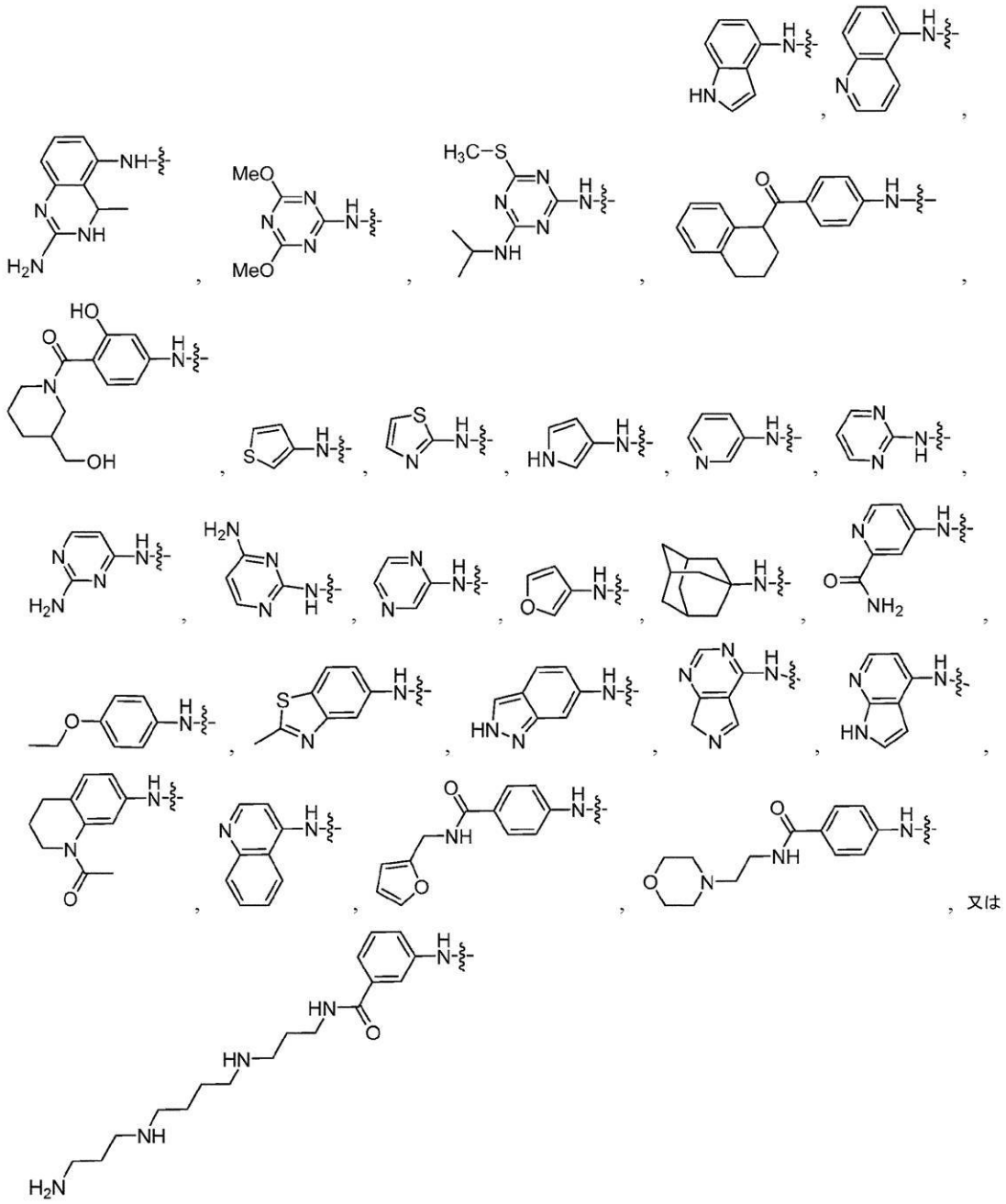


である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化５３４】



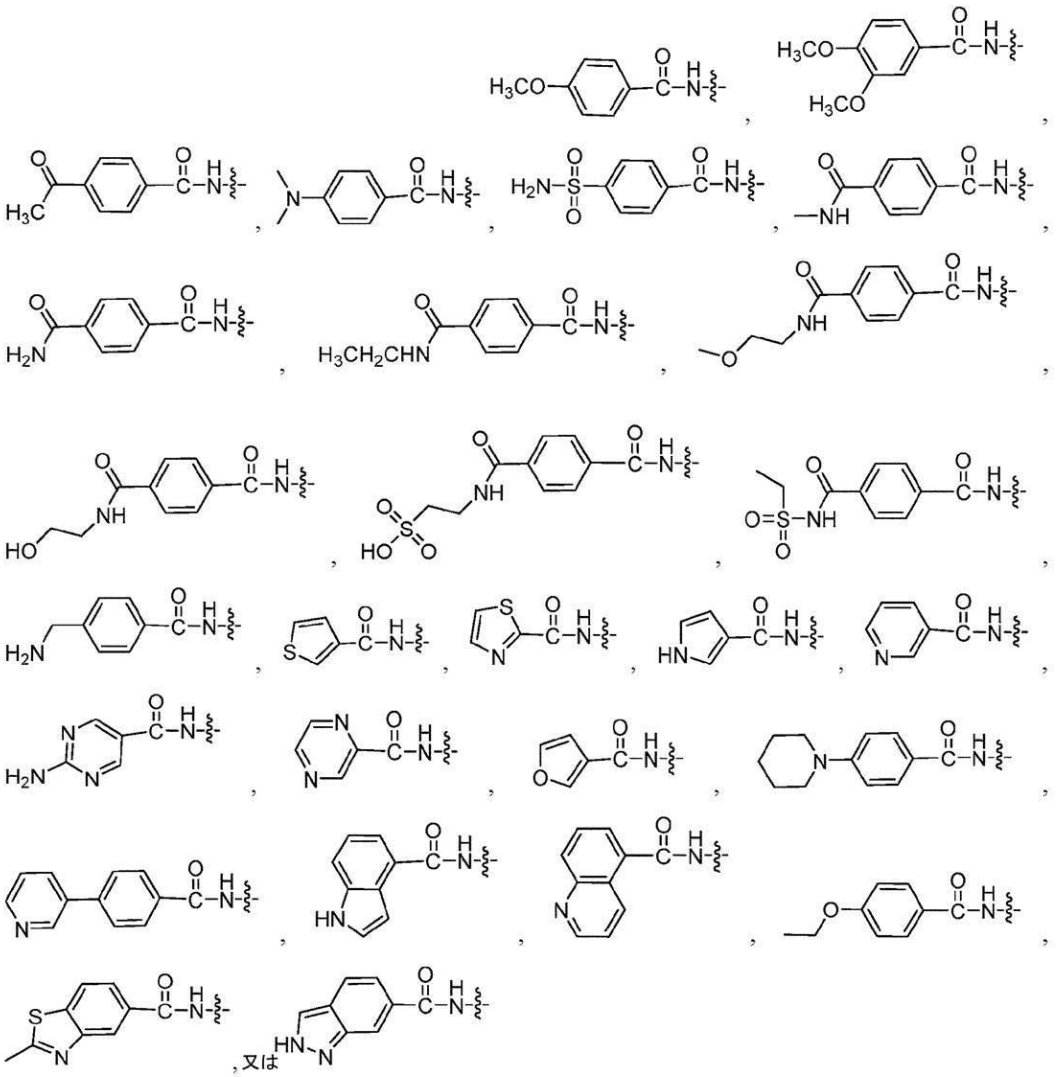
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５３５】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｒ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、Ｒ^{Ｌ}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｏ－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）－ＳＯ$_{2}$－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、

【化５３６】



である。

【０８４６】

本明細書に記載される通り、いくつかの実施形態では、Ｌ、又はＬを含むか若しくはＬである可変要素の１つ以上のメチレン単位は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－SO_2－、－SO_2Ｎ（Ｒ’）－又は－Ｃｙ－によって置換される。いくつかの実施形態では、メチレン単位は、－Ｃｙ－によって置換される。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換される二価のアリール基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換されるフェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換される１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される二価の５～２０（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）員ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、単環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、二環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、多環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－における各単環単位は、独立して、３～１０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、又は１０）員であり、独立して、飽和、部分飽和、又は芳香族である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換される３～２０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）員の単環式

、二環式、又は多環式の脂肪族基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～２０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）員の単環式、二環式、又は多環式のヘテロ脂肪族基である。

【０８４７】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）－のＲ’は、水素、又は任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、水素である。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$におけるＲ”は、本明細書で説明されている通りのＲ’である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$におけるＲ”の存在は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択される任意選択的に置換される基である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$（例えば、Ｃ$_{1～6}$、Ｃ$_{2～6}$、Ｃ$_{3～6}$、Ｃ$_{1～10}$、Ｃ$_{2～10}$、Ｃ$_{3～10}$、Ｃ$_{2～20}$、Ｃ$_{3～20}$、Ｃ$_{10～20}$、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、

１７、１８、１９、又は２０等の）脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～２０（例えば、Ｃ１～６、Ｃ２～６、Ｃ３～６、Ｃ１～１０、Ｃ２～１０、Ｃ３～１０、Ｃ２～２０、Ｃ３～２０、Ｃ１０～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等の）アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖Ｃ２～２０脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖Ｃ２～２０アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ２～２０アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたＣ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１、Ｃ１２、Ｃ１３、Ｃ１４、Ｃ１５、Ｃ１６、Ｃ１７、Ｃ１８、Ｃ１９、又はＣ２０脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１、Ｃ１２、Ｃ１３、Ｃ１４、Ｃ１５、Ｃ１６、Ｃ１７、Ｃ１８、Ｃ１９、又はＣ２０アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される直鎖状のＣ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１、Ｃ１２、Ｃ１３、Ｃ１４、Ｃ１５、Ｃ１６、Ｃ１７、Ｃ１８、Ｃ１９、又はＣ２０アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、Ｃ９、Ｃ１０、Ｃ１１、Ｃ１２、Ｃ１３、Ｃ１４、Ｃ１５、Ｃ１６、Ｃ１７、Ｃ１８、Ｃ１９、又はＣ２０アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りのＲであり、例えば、いくつかの実施形態では、各Ｒ”は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｐ－メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された１，３－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された１－メチル－２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒ”の存在は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ”（例えば、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$における）の存在は、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、各Ｒ”は、本明細書で説明されている通りの－ＯＲ’である。いくつかの実施形態では、各Ｒ”は、－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、各Ｒ”は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＰ（Ｏ）（ＯＣＨ$_3$）$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＰ（Ｏ）（ＣＨ$_3$）$_2$）Ｏ－である。

【０８４８】

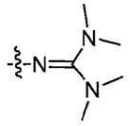
いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ”）$_2$は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ”）$_2$は、－ＮＨＲである。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ”）$_2$は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ”）$_2$は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲである。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ”）$_2$は、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒである。

【０８４９】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの－Ｘ－Ｒ^{L}である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^L－Ｒ^L）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ^L）$_2$］$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ＝Ｃ［ＮＲ’Ｒ^L］$_2$である。

いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_{2}$］$_{2}$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$］（ＣＨＲ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）（式中、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＨＲ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）（式中、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）（式中、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_{2}$］（ＣＨＲ’Ｒ^{Ｌ２}）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$］（Ｒ^{Ｌ}）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（Ｒ^{Ｌ}）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（Ｒ’）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_{2}$］（Ｒ’）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）（式中、各Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、独立して、Ｒ^{Ｌ}であり、各Ｒ’及びＲ^{Ｌ}は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）（式中、可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＣＨＲ’Ｒ^{Ｌ２}）（式中、可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（Ｒ’）（式中、可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５３７】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ’、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ^{Ｌ２}等から選択される２つの基（いくつかの実施形態では、同じ原子上（例えば、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、又は－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}、又は－Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）^{2}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}は、独立して、本明細書で説明されている通りのＲであり得る）等）、又は異なる原子上（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）又は－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）等における２つのＲ’）は、Ｒ、例えば、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ^{Ｌ２}等であり得る２つの他の可変要素でもあり得る））は、独立して、Ｒであり、それらの介在原子と合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上のＲ、Ｒ’、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}、又はＲ^{Ｌ２}（例えば、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}、－ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}等）のうちの２つを、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、２つの異なる原子上の２つのＲ’、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}、又はＲ^{Ｌ２}（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）等における２つのＲ’）を、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、０～５個の追加のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０（例えば、３～１５、３～１２、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、４～１５、４～１２、４～１０、４～９、４～８、４～７、４～６、５～１５、５～１２、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０等）単環式、二環式、又は三環式の環である。いくつかの実施形態では、形成される環は、本明細書で説明されている通りの単環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、任意選択的に置換された５～１０員単環式環である。いく

つかの実施形態では、形成される環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、多環式である。いくつかの実施形態では、Ｒであるか又はＲである場合がある２つの基（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L}）（ＣＲ’Ｒ^{L1}Ｒ^{L2}）又は－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L1}）（ＮＲ’Ｒ^{L2}）における２つのＲ’、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L}）（ＣＲ’Ｒ^{L1}Ｒ^{L2}）、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L1}）（ＮＲ’Ｒ^{L2}）における２つのＲ’など）は、一緒になって、任意選択的に置換される二価炭化水素鎖、例えば、任意選択的に置換されるＣ$_{1～20}$脂肪族鎖、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）ｎ－（式中、ｎは１～２０（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）である）を形成する。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、飽和である。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、不飽和である。いくつかの実施形態では、Ｒであるか又はＲである場合がある２つの基（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L}）（ＣＲ’Ｒ^{L1}Ｒ^{L2}）又は－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L1}）（ＮＲ’Ｒ^{L2}）における２つのＲ’、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L}）（ＣＲ’Ｒ^{L1}Ｒ^{L2}）、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{L1}）（ＮＲ’Ｒ^{L2}）における２つのＲ’など）は、一緒になって、任意選択的に置換される二価のヘテロ脂肪族鎖、例えば、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換されるＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族鎖を形成する。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族鎖は、飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族鎖は、部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族鎖は、不飽和である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）$_2$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）$_2$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）$_3$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）$_4$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される－（ＣＨ$_2$）$_5$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される（ＣＨ$_2$）$_6$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換されるＣＨ＝ＣＨ－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５３８】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５３９】



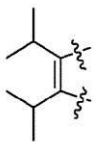
である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４０】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４１】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４２】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４３】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４４】



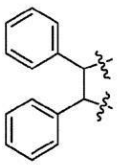
である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４５】



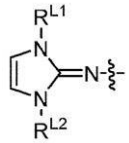
である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換される

【化５４６】



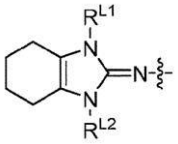
である。いくつかの実施形態では、異なる原子上のＲ、Ｒ’、R^{L}、R^{L1}、R^{L2}等のうちの２つを合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^{L}は、

【化５４７】



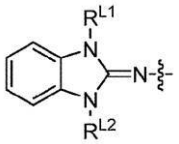
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^{L}は、

【化５４８】



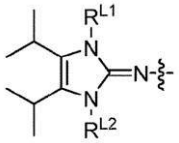
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^{L}は、

【化５４９】



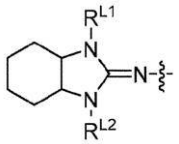
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５０】



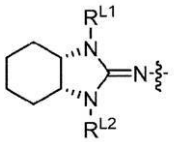
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５１】



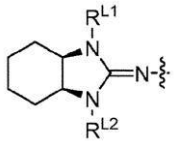
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５２】



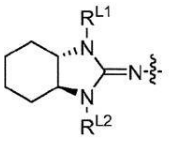
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５３】



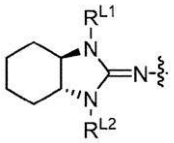
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５４】



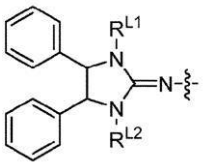
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５５】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化５５６】



である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_2$、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ1}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ2}、－ＮＲ^{Ｌ1}Ｒ^{Ｌ2}等は、形成された環である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５５７】



である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５５８】



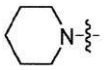
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５５９】



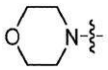
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６０】



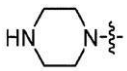
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６１】



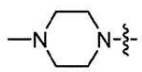
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６２】



である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６３】



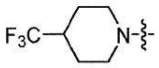
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６４】



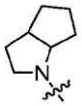
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６５】



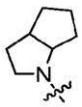
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６６】



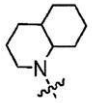
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６７】



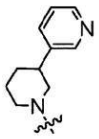
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６８】



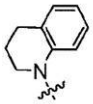
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５６９】



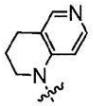
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５７０】



である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化５７１】



である。

【０８５０】

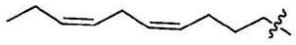
いくつかの実施形態では、R^{L1}及びR^{L2}は、同じである。いくつかの実施形態では、R^{L1}及びR^{L2}は、異なる。いくつかの実施形態では、R^{L1}及びR^{L2}の各々は、独立して、本明細書（例えば、下記）で説明されている通りのR^{L}である。

【０８５１】

いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換された$C_{1～30}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換された$C_{1～30}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、直鎖である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意

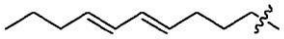
選択的に置換された直鎖Ｃ１～３０アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、任意選択的に置換されたＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、ｎ－プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、ｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、（Ｅ）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、（Ｚ）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、

【化５７２】



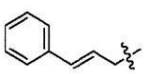
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、

【化５７３】



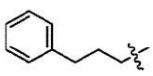
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、ＣＨ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｃ≡ＣＣ≡Ｃ（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、ＣＨ$_{3}$（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$Ｃ≡Ｃ－である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、１つ以上のハロゲンによって置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ’）、又は－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’によって任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｆ、－Ｎ（Ｍｅ）$_{2}$、又は－ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、－Ｌ^{L}－Ｒ’（式中、Ｌ^{L}は、任意選択的に置換されるＣ１～２０飽和、部分不飽和、又は不飽和の炭化水素鎖である）である。いくつかの実施形態では、このような炭化水素鎖は、直鎖状である。いくつかの実施形態では、このような炭化水素鎖は、非置換である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{L}は、（Ｅ）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ＝ＣＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{L}は、－ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{L}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{L}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{L}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０など）である）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されるヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、２’－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、３’－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、^{L}Ｒは、

【化５７４】



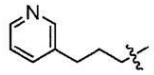
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、

【化５７５】



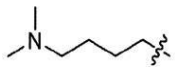
である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{L}は、

【化５７６】



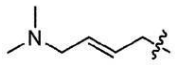
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-L^L-N(R')_2$（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$-N(R')_2$は、$-N(CH_3)_2$である。いくつかの実施形態では、$-N(R')_2$は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2)_n-N(R')_2$（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-N(R')_2$（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５７７】



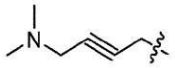
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５７８】



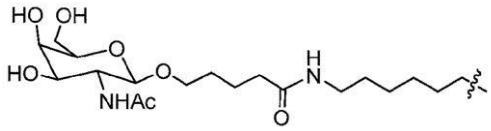
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５７９】



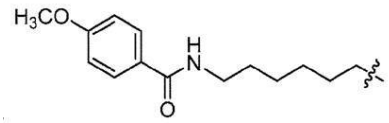
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2)_n-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-NH_2$である。いくつかの実施形態では、$R^L$は、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-R'$（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2CH_3$（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、炭水化物部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ）であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-L^L-GalNAc$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８０】



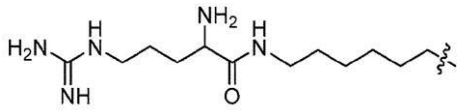
である。いくつかの実施形態では、L^Lの１つ以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－（例えば、任意選択的に置換された１，４－フェニレン、３～３０員の二価の任意選択的に置換された単環式、二環式、又は多環式の脂環式環等）、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－ＮＨ）、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）、－Ｃ（ＮＲ’）－（例えば、－Ｃ（ＮＨ）－）、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）（Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）（Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－）、－（CH_2CH_2O）$_n$－等で置き換えられている。例えば、いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８１】



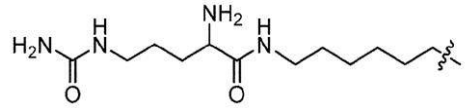
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８２】



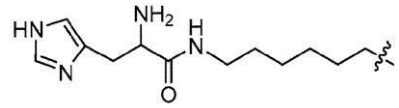
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８３】



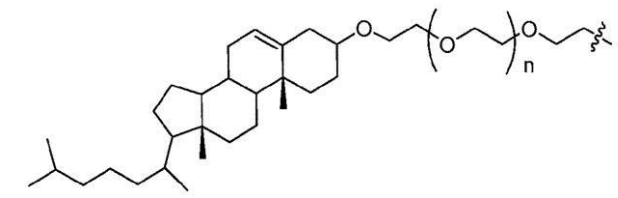
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８４】



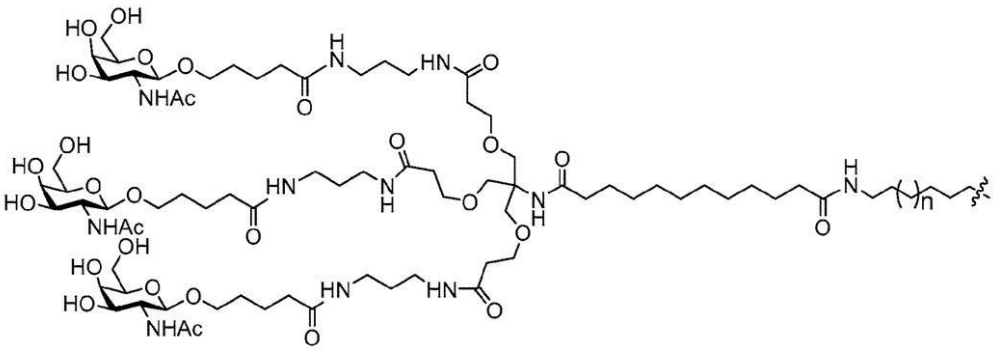
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８５】



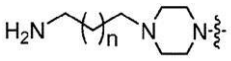
（式中、ｎは、０～２０である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、リンカー（二価又は多価であり得る）を介して連結される任意選択的に置換される１つ以上の追加の化学的部分（例えば、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分など）であるか、又はそれを含む。例えば、いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８６】



（式中、ｎは、０～２０である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８７】



（式中、ｎは、０～２０である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、本明細書で説明されている通りのＲ’である。本明細書で説明されている通り、多くの可変要素は、独立して、Ｒ’であり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。本明細書に記載される通り、様々な可変要素は、独立して、Ｒであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された脂環式である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子（例えば、そのうちの１個は窒素である）を有する任意選択により置換されたＣ$_{1～20}$ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５８８】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５８９】



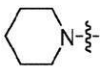
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９０】



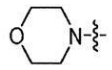
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９１】



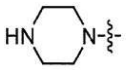
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９２】



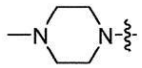
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９３】



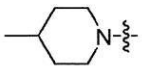
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９４】



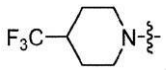
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９５】



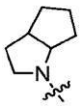
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９６】



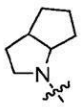
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９７】



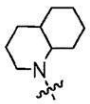
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９８】



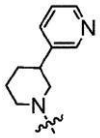
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化５９９】



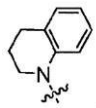
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化６００】



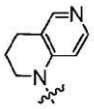
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化６０１】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される

【化６０２】

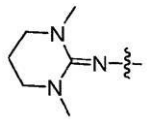


である。

【０８５２】

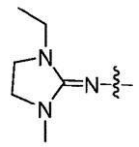
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０３】



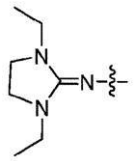
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０４】



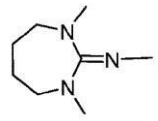
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０５】



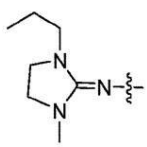
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０６】



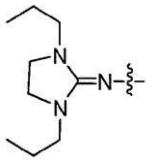
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０７】



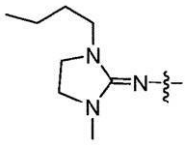
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０８】



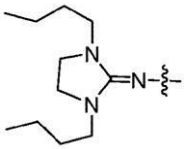
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０９】



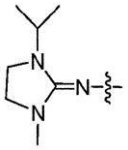
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１０】



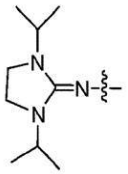
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１１】



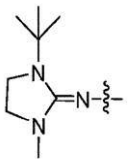
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１２】



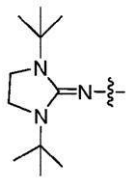
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１３】



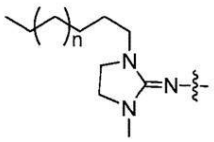
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１４】



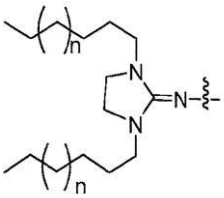
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１５】



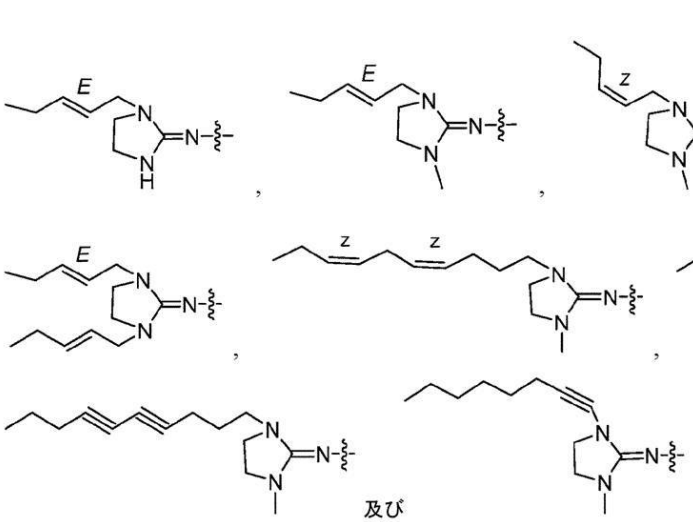
（式中、ｎは、１～２０である）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１６】



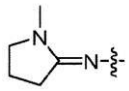
（式中、ｎは、１～２０である）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１７】



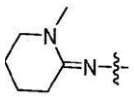
から選択される。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１８】



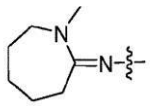
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１９】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２０】



である。

【０８５３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りのＲ”である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りのＲである。

【０８５４】

いくつかの実施形態では、Ｒ”又はＲ^{Ｌ}は、追加の化学的部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ”又はＲ^{Ｌ}は、追加の化学的部分であるか、又はそれを含み、この追加の化学的部分は、炭水化物部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ”又はＲ^{Ｌ}は、ＧａｌＮＡｃであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}又はＲ”は、追加の化学的部分と置き換えられるか、又はそれに連結するために利用される。

【０８５５】

いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｌ^{Ｌ}である。いくつかの実施形態では、Ｘは、共有結合である。

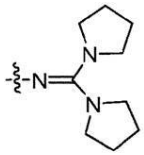
【０８５６】

いくつかの実施形態では、Ｙは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｙは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｚは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｚは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{１～６}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。

【０８５７】

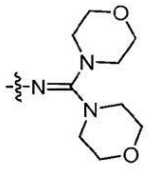
本明細書に記載される通り、本開示の構造中の様々な可変要素は、Ｒであるか又はＲを含み得る。Ｒについての好適な実施形態は、本開示において広範に説明されている。当業者に理解されるように、Ｒであり得る可変要素について説明されたＲの実施形態は、Ｒであり得る別の可変要素にも適用され得る。同様に、可変要素に関する成分／部分（例えば、Ｌ）について説明された実施形態は、その成分／部分であるか又はそれを含み得る他の可変要素にも適用され得る。

【０８５８】
いくつかの実施形態では、Ｒ”は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。
【０８５９】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＳＨである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＯＨである。
【０８６０】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、メチルである。
【０８６１】
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（（Ｎ（Ｒ’）$_2$）$_2$－Ｏ－の構造を有する。いくつかの実施形態では、一方のＮ（Ｒ’）$_2$のＲ’基は、Ｒであり、他方のＮ（Ｒ’）$_2$のＲ’基は、Ｒであり、２つのＲ基は、それらの介在原子と一緒になって、任意選択的に置換される環、例えば、ｎ００１におけるような５員環を形成する。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒであり、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。
【０８６２】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ1}－Ｌ^{Ｌ2}－Ｌ^{Ｌ3}－Ｒ’）$_2$であり、各Ｌ^{Ｌ1}、Ｌ^{Ｌ2}及びＬ^{Ｌ3}は、独立して、Ｌ”であり、各Ｌ”は、独立して、共有結合、又はＣ$_{1～10}$脂肪族基及び１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換される直鎖状若しくは分岐状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、
【化６２１】

、１～５個のヘテロ原子を有する二価Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_3$’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_3$’）］Ｏ－から選択される任意選択的に置換された基により置き換えられ、１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ2}は、－Ｃｙ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ1}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ3}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ1}－Ｃｙ－Ｌ^{Ｌ3}－Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６２２】


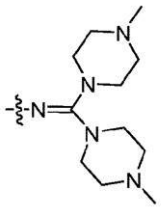
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２３】



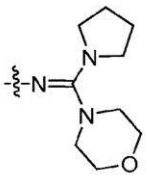
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２４】



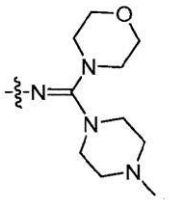
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２５】



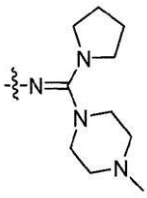
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２６】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２７】



である。

【０８６３】

いくつかの実施形態では、本開示において利用される通り、Ｌは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ$_{１～３０}$脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{１～３０}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖状又は分岐状基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ$_{１～６}$アルキレン、Ｃ$_{１～６}$アルケニレン、

【化６２８】

—C≡C—

、１～５個のヘテロ原子を有する二価Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_{3}$’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_{3}$’）］Ｏ－から選択される任意選択的に置換された基により置き換えられ、１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、Ｃｙ^{L}で置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ$_{1}$～$_{3}$$_{0}$脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1}$～$_{3}$$_{0}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖状又は分岐状基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、

【化６２９】

—C≡C—

、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_{3}$’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_{3}$’）］Ｏ－から選択される任意選択的に置換された基により置き換えられ、１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、Ｃｙ^{L}で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ$_{1}$～$_{1}$$_{0}$脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1}$～$_{1}$$_{0}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖状又は分岐状基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、

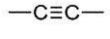
【化６３０】

—C≡C—

、－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_{3}$’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_{3}$’）］Ｏ－から選択さ

れる任意選択的に置換された基により置き換えられ、１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、Ｃｙ^{L}で置き換えられている。いくつかの実施形態では、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、

【化６３１】

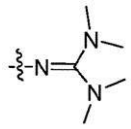


、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される任意選択的に置換された基により置き換えられている。

【０８６４】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_2$］$_2$である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６３２】

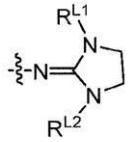


である。いくつかの実施形態では、窒素原子上の一方のＲ’は、他方の窒素上のＲ’と合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成している。

【０８６５】

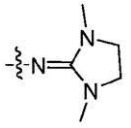
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６３３】



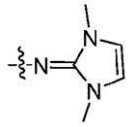
（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、独立して、Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６３４】



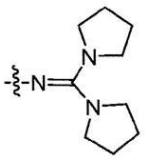
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６３５】



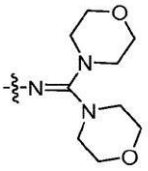
である。いくつかの実施形態では、同じ窒素上の２つのＲ’は、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成している。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６３６】



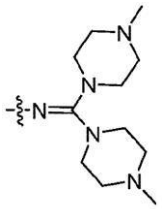
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６３７】



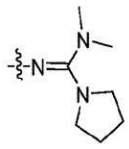
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６３８】



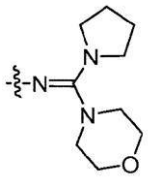
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６３９】



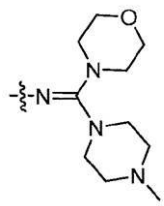
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６４０】



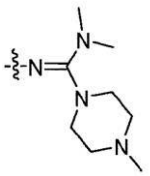
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６４１】



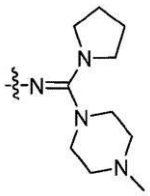
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６４２】



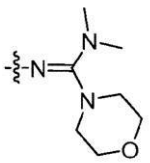
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６４３】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６４４】



である。

【０８６６】

いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{１～６}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{１～６}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０８６７】

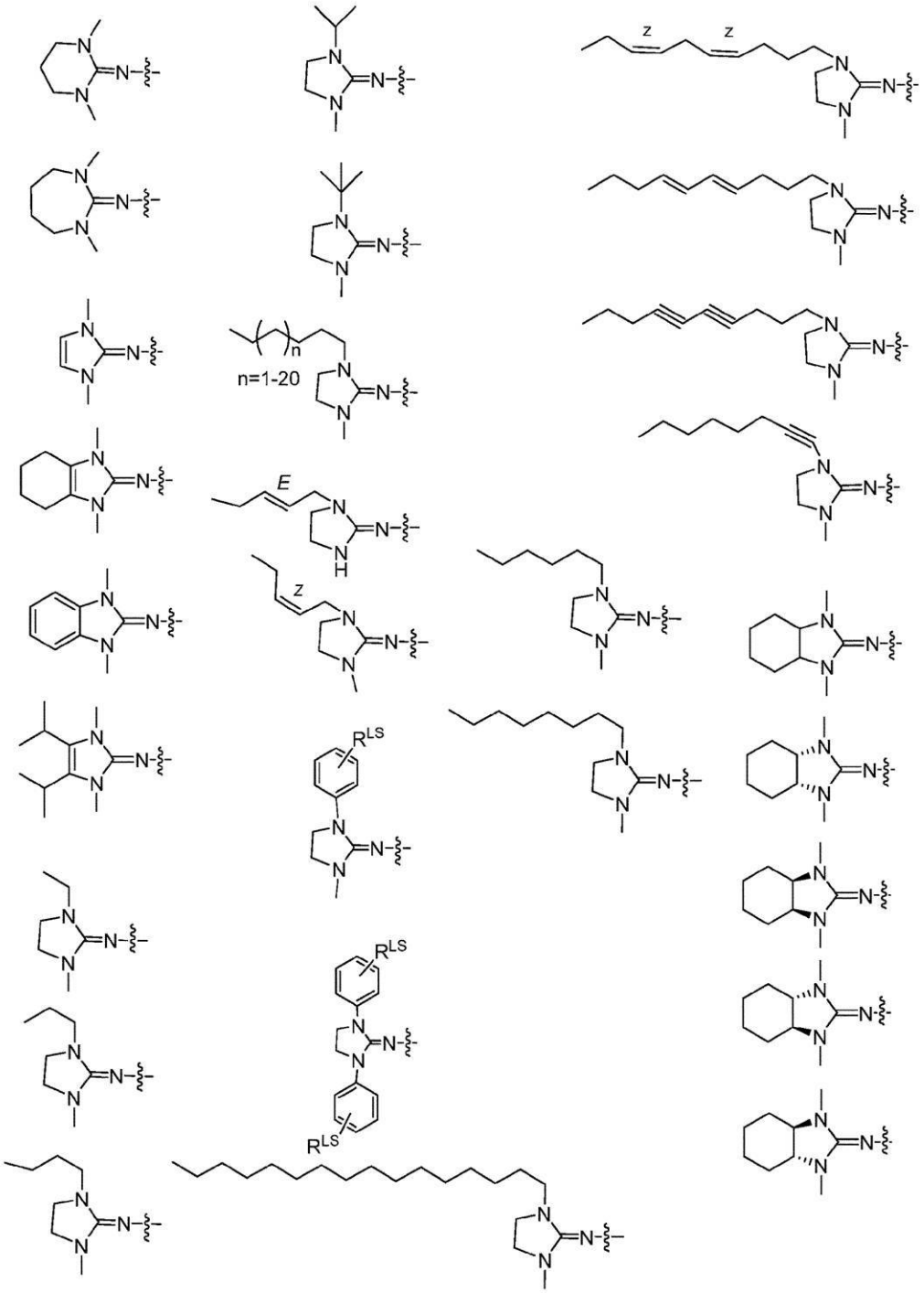
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される。いくつかの実施形態では、Ｘは、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｙ－Ｐ^{Ｌ}（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択され、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有するか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有するか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有するか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｐは

、窒素原子（例えば、ｓｍ０１、ｓｍ１８等における窒素原子）に結合している。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、下の表、ｎは、０～２０であるか又は本明細書に記載される通りである。当業者が理解する通り、結合は、塩形態で存在する場合がある。

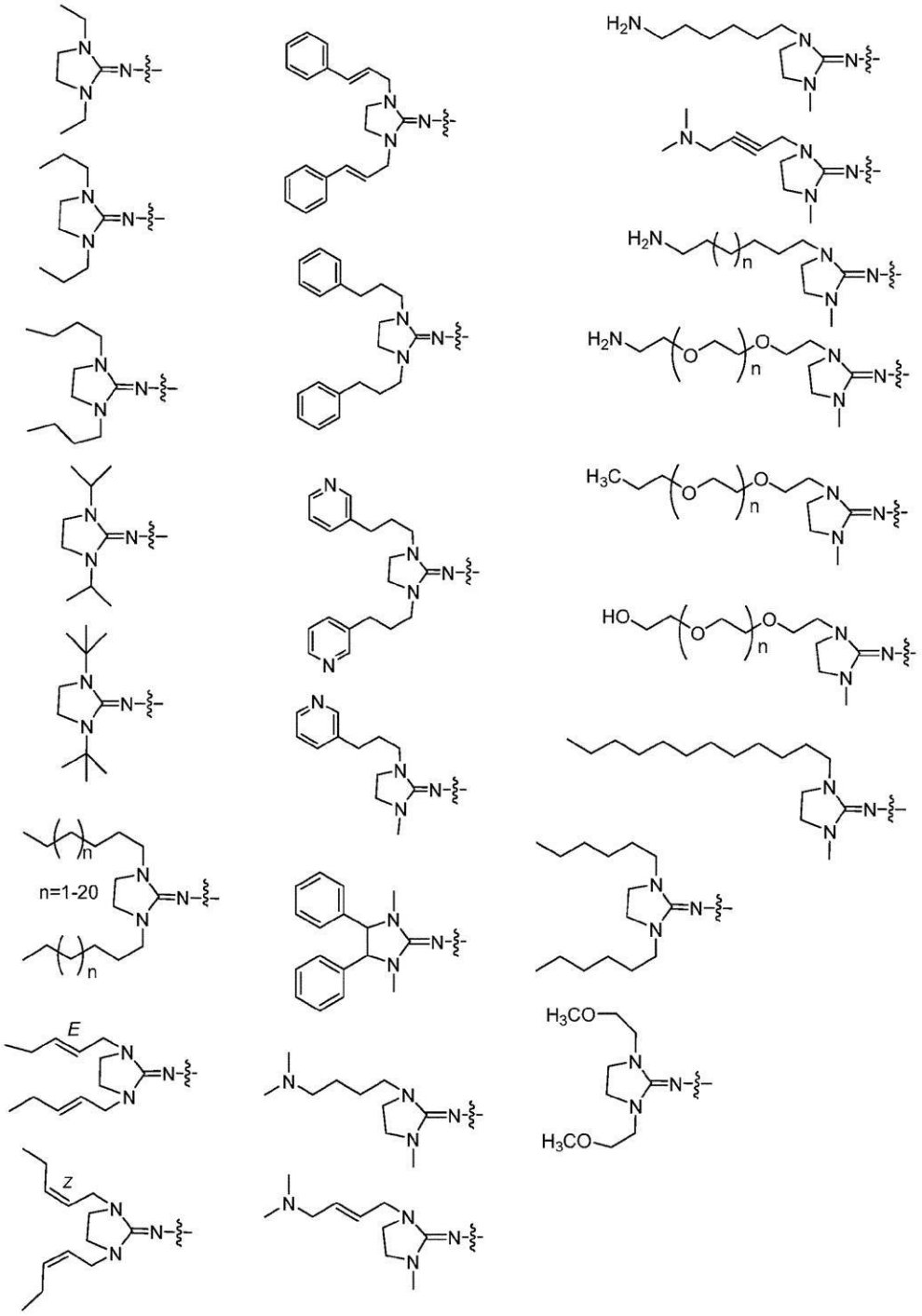
【０８６８】

表Ｌ－１．結合リンに結合しているある特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）。

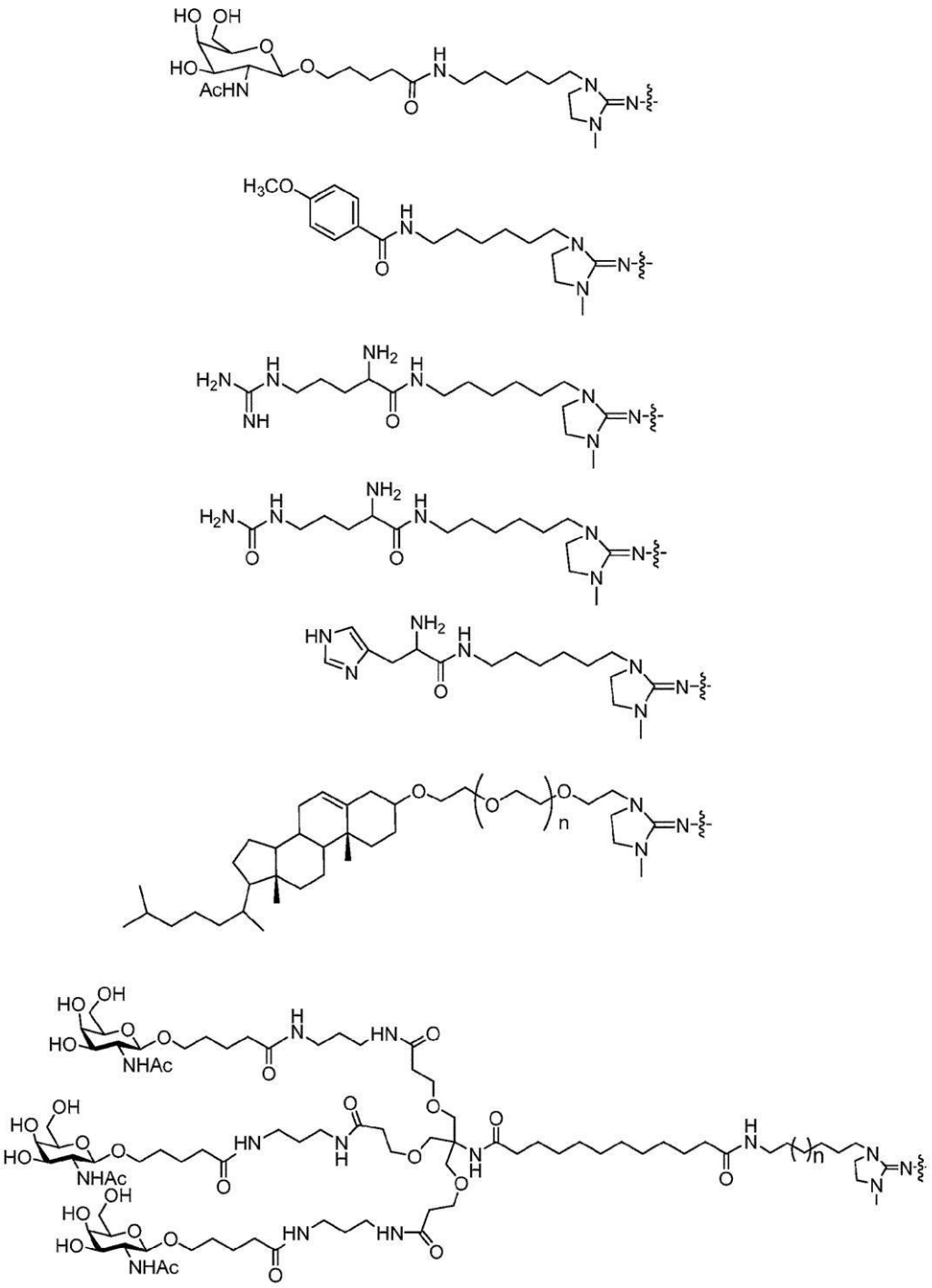
【化６４５】



【化６４６】



【化６４７】

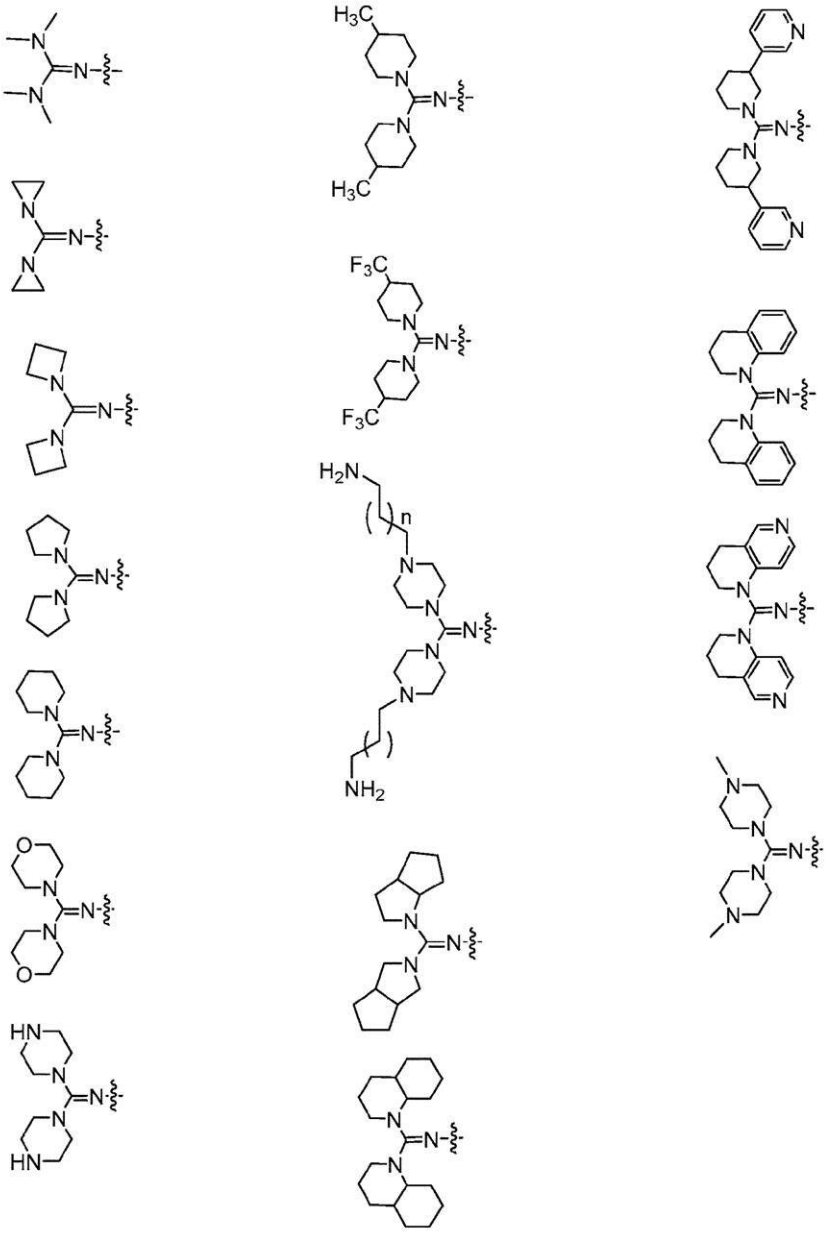


式中、各R^{LS}は、独立して、R^{s}である。いくつかの実施形態では、各R^{LS}は、独立して、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｆ、－Ｎ（Ｍｅ）$_2$、又は－ＮＨＣＯＣＨ$_3$である。

【０８６９】

表Ｌ－２．結合リンに結合しているある特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－R^{L}）。

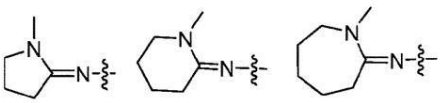
【化６４８】



【０８７０】

表Ｌ－３．結合リンに結合しているある特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{L}）。

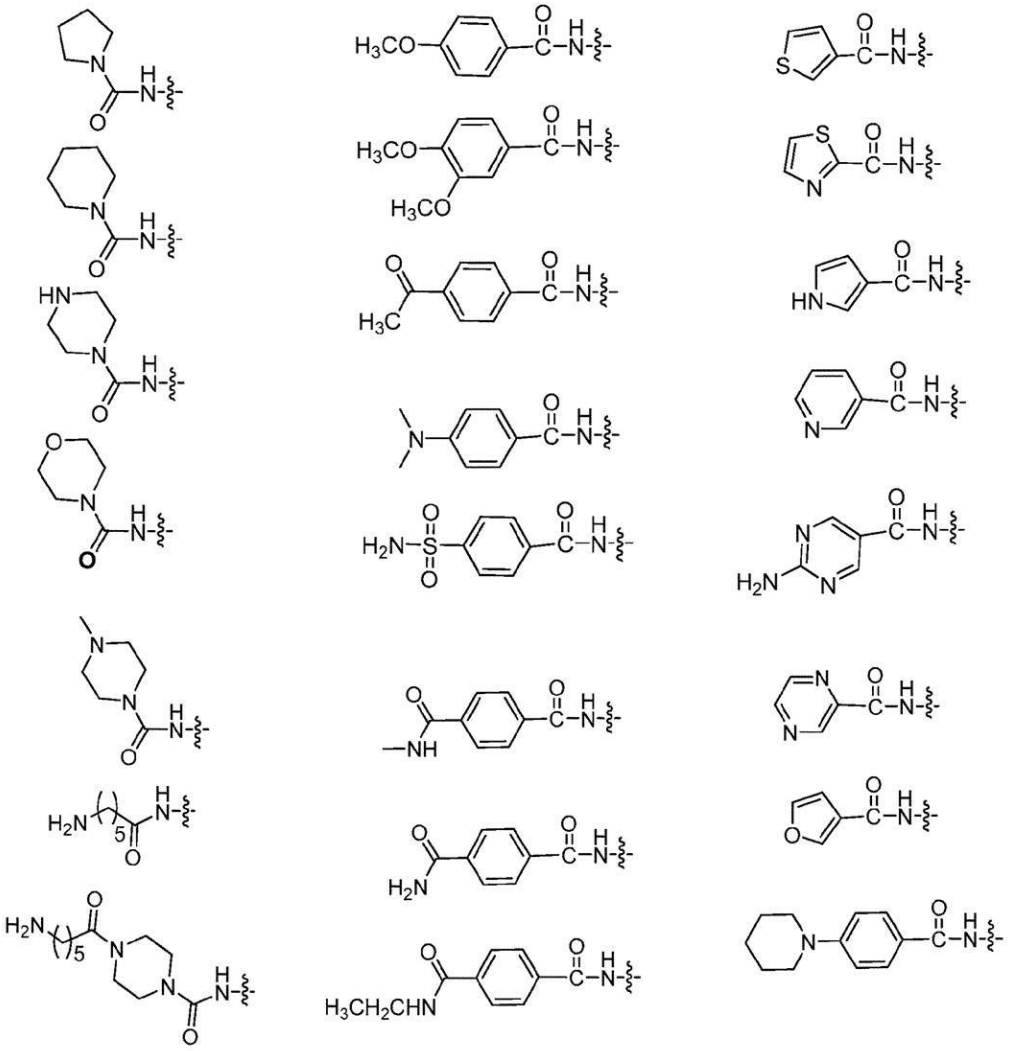
【化６４９】



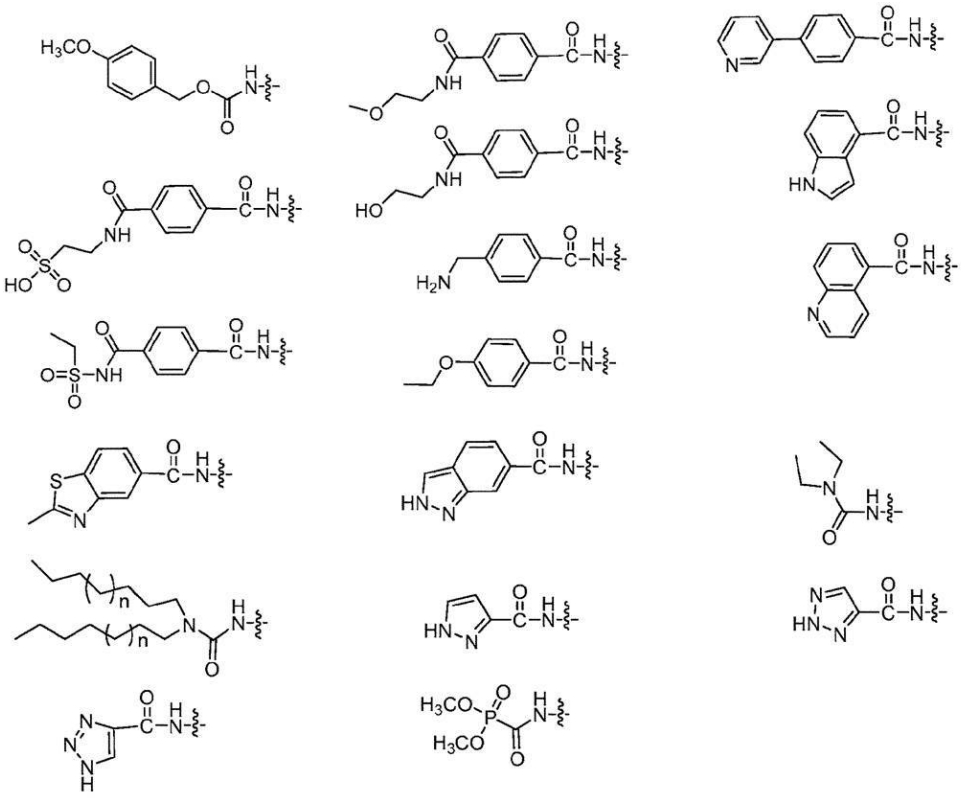
【０８７１】

表Ｌ－４．結合リンに結合しているある特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{L}）。

【化６５０】



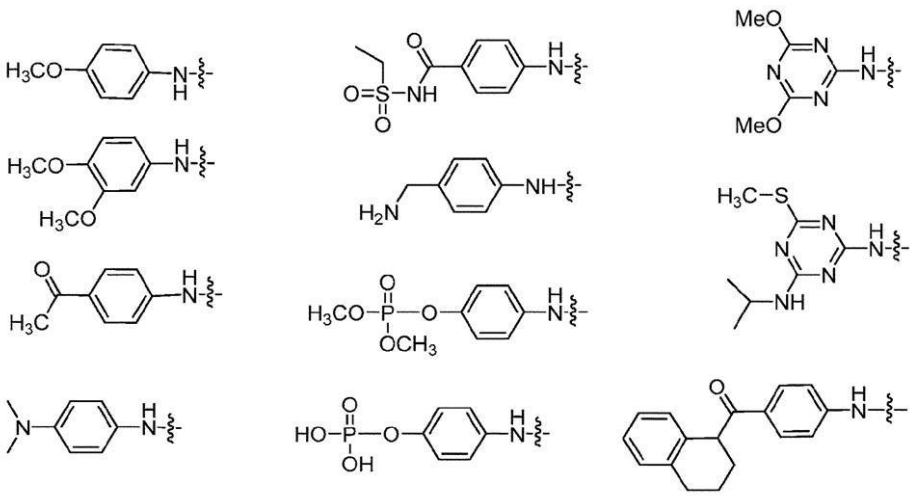
【化６５１】



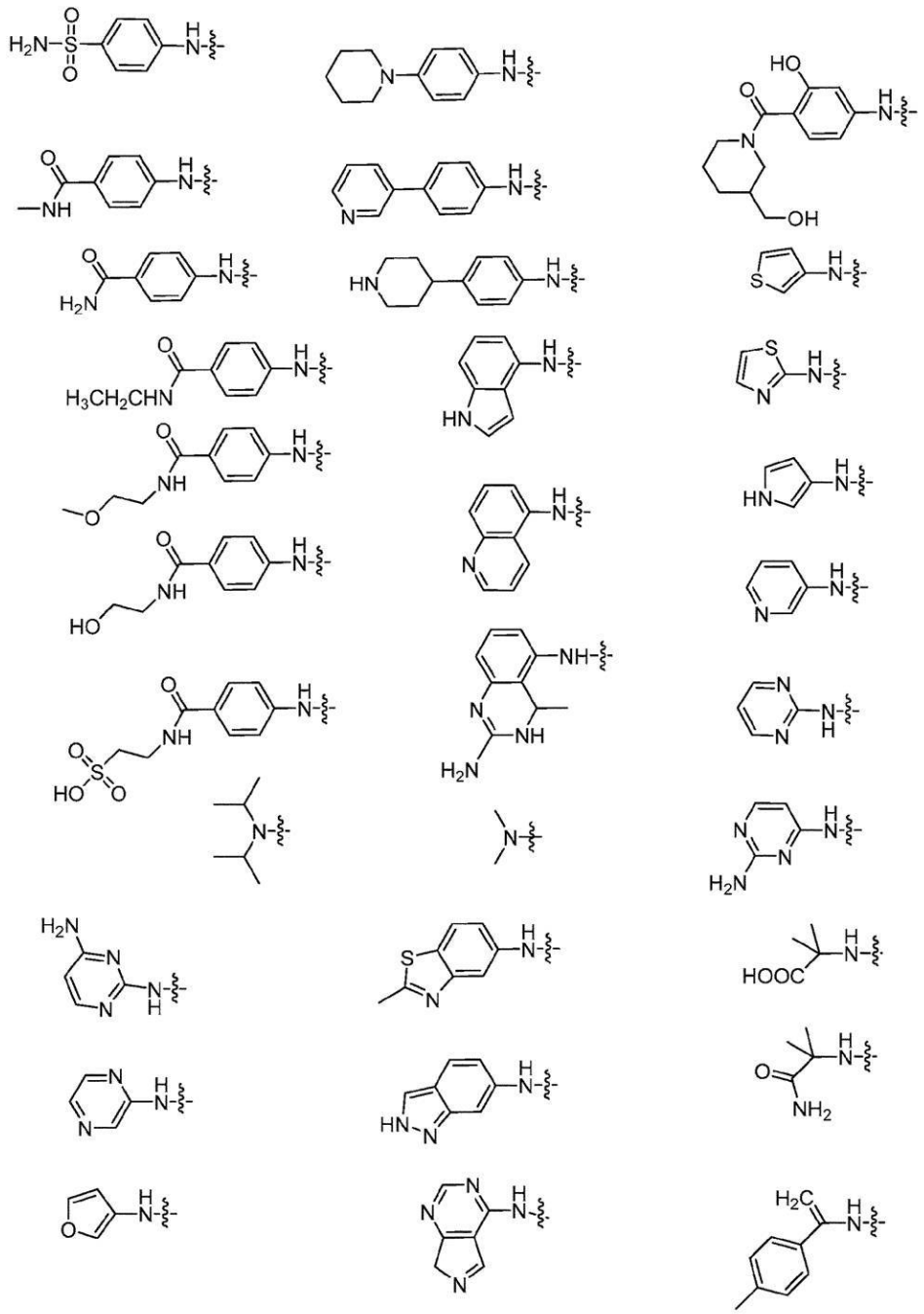
【０８７２】

表Ｌ－５．結合リンに結合しているある特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{L}）。

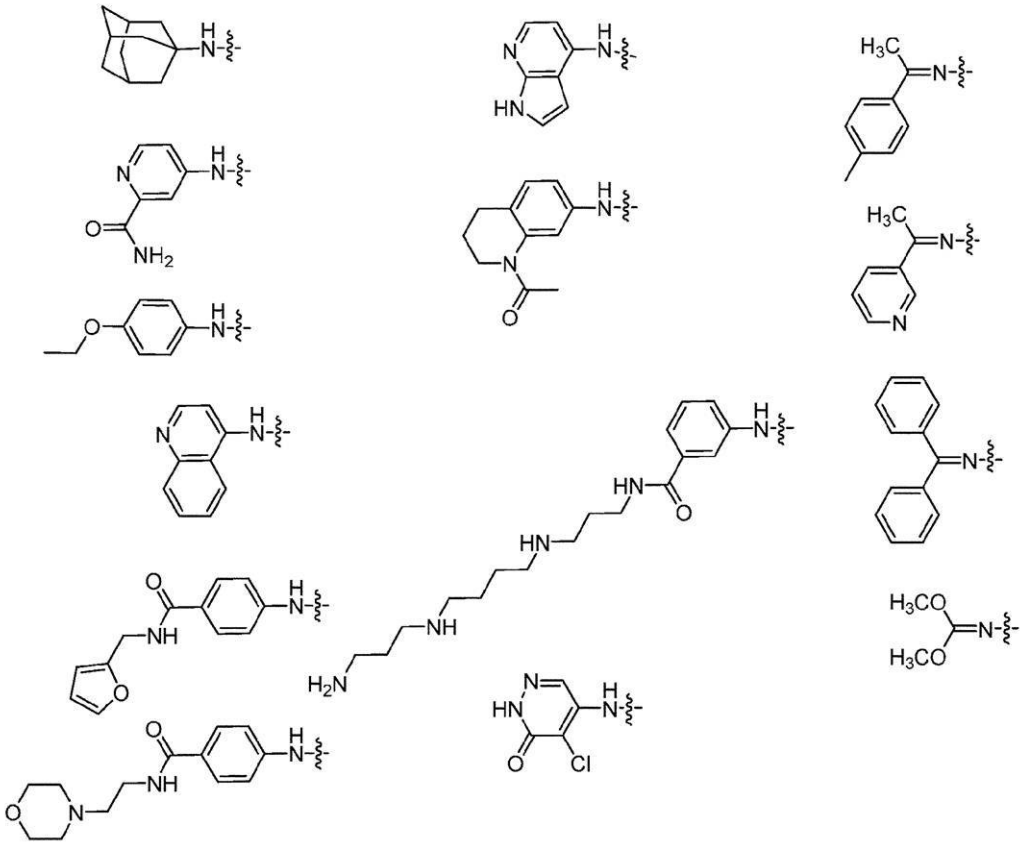
【化６５２】



【化６５３】



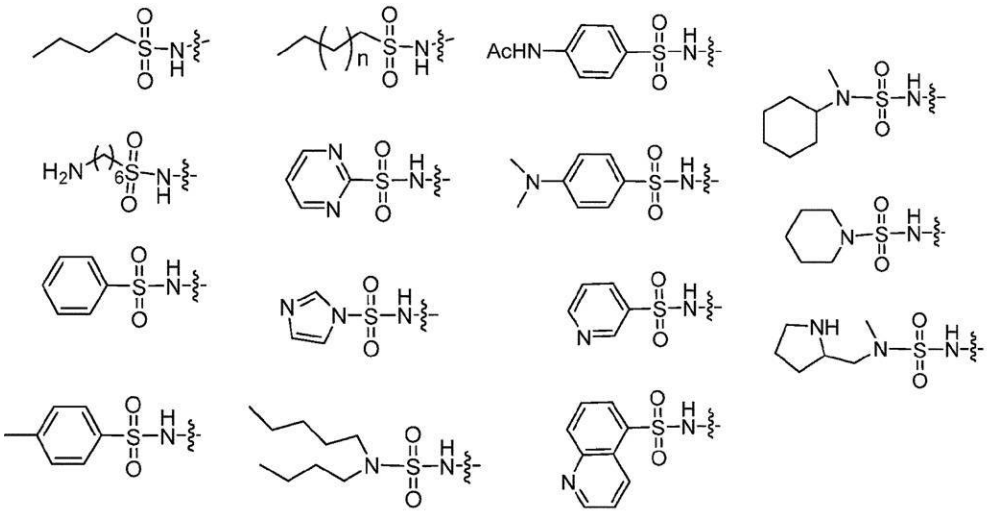
【化６５４】



【０８７３】

表Ｌ－６．結合リンに結合しているある特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）。

【化６５５】

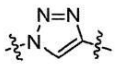


【０８７４】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合）は、－Ｌ^{Ｌ１}－Ｃｙ^{ＩＬ}－Ｌ^{Ｌ２}－の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ１}は、糖の３’－炭素に結合している。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、糖の５’－炭素に結合している。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ１}は、－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、糖の５’－炭素に結合し、５’－炭素は、＝Ｏで置換されている。いくつかの実施形態では、Ｃｙ^{ＩＬ}は、０

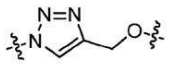
～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～１０員の飽和、部分不飽和、又は芳香族の環である。いくつかの実施形態では、Cy^{IL}は、任意選択的に置換されるトリアゾール環である。いくつかの実施形態では、Cy^{IL}は、

【化６５６】



である。いくつかの実施形態では、結合は、

【化６５７】



である。

【０８７５】

いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）－Ｏ－の構造を有する。

【０８７６】

いくつかの実施形態では、Ｒ’はＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒである。

【０８７７】

いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＲ’である。

【０８７８】

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、置換されたエチルである。

【０８７９】

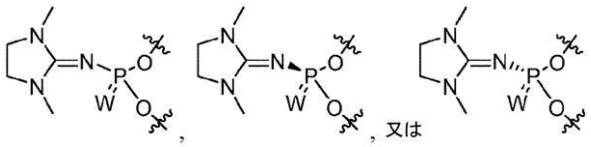
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される通り、非負帯電性ヌクレオチド結合は、中性ヌクレオチド間結合である。

【０８８０】

いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（例えば、非負帯電性ヌクレオチド結合）は、任意選択的に置換されるトリアゾリルを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるトリアゾリルであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合（例えば、非負帯電性ヌクレオチド結合）は、任意選択的に置換されるアルキニルを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるアルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換される三重結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されるトリアゾール又はアルキン部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、置換されている。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分は、非置換である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されるグアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換される環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’、R^L、又は－Ｘ－R^Lは、任意選択的に置換されるグアニジン部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’、R^L、又は－Ｘ－R^Lは、

任意選択的に置換される環状グアニジン部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’、Ｒ┗、又は－Ｘ－Ｒ┗は、任意選択的に置換される環状グアニジン部分を含み、ヌクレオチド間結合は、

【化６５８】

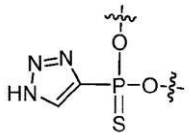


（式中、Ｗは、Ｏ又はＳである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、立体化学的に制御されている。

【０８８１】

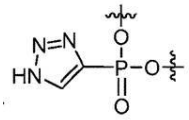
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合又は中性ヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合又は非負帯電性ヌクレオチド結合は、任意選択的に置換されるトリアゾリル基を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分（例えば、任意選択的に置換されるトリアゾリル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化６５９】



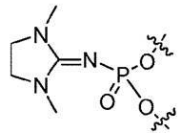
の構造を有する。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化６６０】



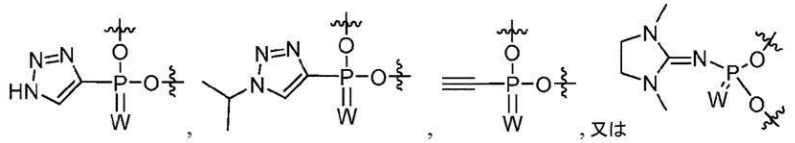
の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合、例えば非負帯電性ヌクレオチド間結合、中性ヌクレオチド間結合は、環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化６６１】



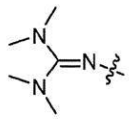
の構造を有する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合又は中性ヌクレオチド間結合は、

【化６６２】

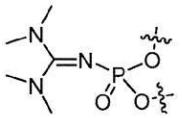


（式中、ＷはＯ又はＳである）の構造であるか又はそれを含む。

【０８８２】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基（
【化６６３】



）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基を含み、
【化６６４】



（「Ｔｍｇヌクレオチド間結合」）の構造を有する。いくつかの実施形態では、中性ヌクレオチド間結合には、ＰＮＡ及びＰＭＯのヌクレオチド間結合、並びにＴｍｇヌクレオチド間結合が含まれる。
【０８８３】
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～２０員のヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～２０員のヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、５員環である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、６員環である。
【０８８４】
いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員のヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～６員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員のヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、結合リンに直接結合している。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員のヘテロシクリル基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～６員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員のヘテロシクリル基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、結合リンに直接結合している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、リンカーを介して、例えば、ヘテロシクリル基が＝Ｎ－により結合リンに直接結合しているグアニジン部分の一部である場合、その＝Ｎ－を介して、結合リンに結合している。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、任意選択的に置換される

【化６６５】



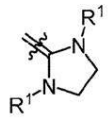
基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、置換された

【化６６６】



基を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、

【化６６７】



基を含む。いくつかの実施形態では、各R^1は、独立して、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各R^1は、独立して、メチルである。

【０８８５】

いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合、例えば中性ヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、キラル制御されており、その結合リンは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合は、キラル制御されており、その結合リンは、Ｓｐである。

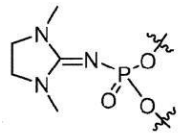
【０８８６】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、結合リンを含まない。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間連結は、－Ｃ（Ｏ）－（Ｏ）－又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）－（式中、Ｒ’は本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｃ（Ｏ）－（Ｏ）－の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）－（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。様々な実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、窒素に結合している。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、カルバメート部分の一部である－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間連結は、尿素部分の一部である－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－であるか、又はそれを含む。

【０８８７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個若しくはそれ以上の非負帯電性ヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個若しくはそれ以上の中性ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合、及び／又は中性ヌクレオチド間結合のそれぞれは、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各非負帯電性ヌクレオチド結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各中性ヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの非負帯電性ヌクレオチド結合／中性ヌクレオチド間結合は、

【化６６８】

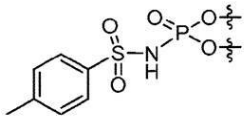


の構造を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、その結合リンがＲｐ配置である少なくとも１つの非負帯電性ヌクレオチド間結合と、その結合リンがＳｐ配置である少なくとも１つの非負帯電性ヌクレオチド間結合とを含む。

【０８８８】

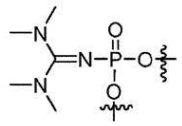
多くの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、２つ以上の異なるヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び非負帯電性ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、非負帯電性ヌクレオチド間結合、及び天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１、ｎ００２（

【化６６９】



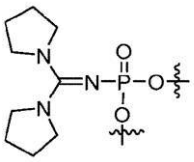
）、ｎ００３（

【化６７０】



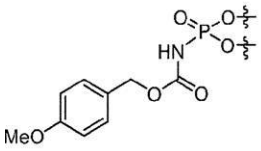
）、ｎ００４（

【化６７１】



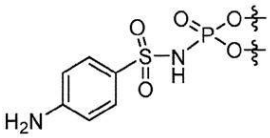
）、ｎ００５（

【化６７２】



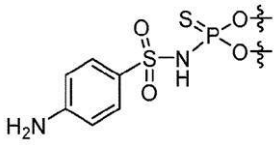
）、ｎ００６（

【化６７３】



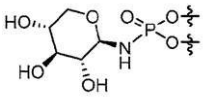
）、ｎ００６ｓｐ（

【化６７４】



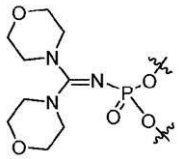
）、ｎ００７（

【化６７５】



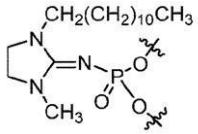
）、ｎ００８（

【化６７６】



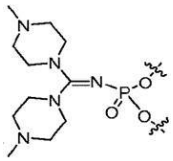
）、ｎ００９（

【化６７７】



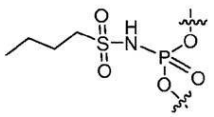
）、ｎ０１０（

【化６７８】



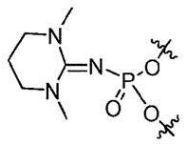
）、又はｎ０１３である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ０２０（

【化６７９】



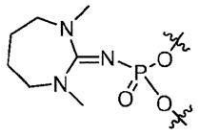
）、ｎ０２５（

【化６８０】



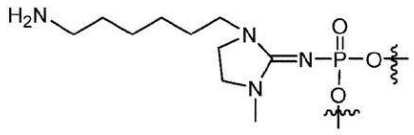
）、ｎ０２６（

【化６８１】



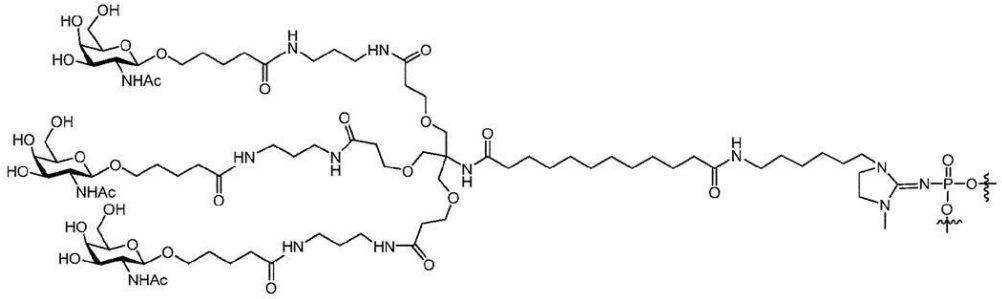
）、ｎ０５１（

【化６８２】



）、又はｎ０５７（

【化６８３】



）である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、各キラル修飾ヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、１つ以上の非負帯電性ヌクレオチド結合は、キラル制御されていない。

【０８８９】

天然のＤＮＡ及びＲＮＡにおけるような一般的な連結では、ヌクレオチド間結合が、２つの糖（修飾されていない場合も本明細書で記載のように修飾されている場合もある）と結合を形成する。多くの実施形態では、本明細書に例示される通り、ヌクレオチド間結合は、５’炭素で１つの任意選択的に修飾されるリボース又はデオキシリボースと、また３’炭素で他の任意選択的に修飾されるリボース又はデオキシリボースと、酸素原子又はヘテロ原子を介して結合を形成する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、リボース糖ではない糖、例えば、本明細書で説明されている通りのＮ環原子を含む糖及び非環状糖を連結している。

【０８９０】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合によって連結された各ヌクレオシド単位は、独立して、独立して任意選択的に置換されるＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択的に置換される互変異性である核酸塩基を含む。

【０８９１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９５９８４５８号、同第９９８２２５７号、同第１０１６０９６９号、同第１０４７９９９５号、米国特許出願公開第２０２０／００５６１７３号、同第２０１８／０２１６１０７号、同第２０１９／０１２７７３３号、同第１０４５０５６８号、同第２０１９／００７７８１７号、同第２０１９／０２４９１７３号、同第２０１９／０３７５７７４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されている通りの修飾ヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、又はＩ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２など、又はその塩形態の構造を有する修飾ヌクレオチド間結合）を含み、これらのそれぞれのヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、又はＩ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２などのもの）は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、非負帯電性ヌクレオチド結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の非負帯電性ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、正帯電性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の中性ヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合、又は中性ヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２などのもの）は、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９５９８４５８号、同第９９８２２５７号、同第１０１６０９６９号、同第１０４７９９９５号、米国特許出願公開第２０２０／００５６１７３号、同第２０１８／０２１６１０７号、同第２０１９／０１２７７３３号、米国特許第１０４５０５６８号、米国特許出願公開第２０１９／００７７８１７号、同第２０１９／０２４９１７３号、同第２０１９／０３７５７７４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド結合、又は中性ヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されている通りの式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２などのものであり、このようなこれらのそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。

【０８９２】

本明細書で説明されている通り、様々な可変要素は、Ｒ、例えばＲ’、R-などであり得る。Ｒに関する様々な実施形態は、本開示で説明されている（例えば、Ｒであり得る可変要素を説明する場合）。このような実施形態は、一般に、Ｒであり得る全ての可変要素に有用である。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ$_{1\sim30}$（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、

９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは任意選択的に置換されたＣ１～２０脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ１～１０脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ１～６アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるヘキシルである。

【０８９３】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される３～３０員（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）の脂環式である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、脂環式は、単環式、二環式、又は多環式であり、各単環単位は、独立して、飽和又は部分飽和である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたアダマンチルである。

【０８９４】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されたＣ１～３０（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されたＣ１～２０脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されたＣ１～１０脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されたＣ１～６脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたＣ１～６ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択により置換された３～３０員（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）ヘテロ脂環式である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換されたヘテロシクロアルキル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｏａｌｋｙｌ）である。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂環式は、単環式、二環式、又は多環式であり、それぞれの単環式単位は、独立して、飽和又は部分飽和である。

【０８９５】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択で置換されているＣ６～３０アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ６～１４アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される二環式アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される多環式アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるＣ６～

３０アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ６～３０アリールヘテロ脂肪族である。

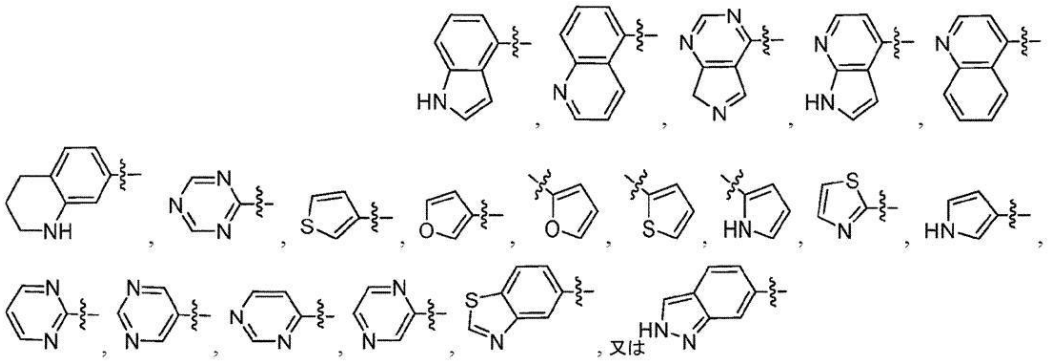
【０８９６】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～３０（５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される多環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。

【０８９７】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された２－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された３－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択により置換された４－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６８４】



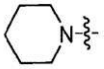
である。

【０８９８】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～３０（３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される４員ヘテロシクリルで

ある。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～２０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される多環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される飽和ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される部分的不飽和のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６８５】



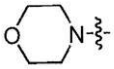
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６８６】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６８７】



である。

【０８９９】

いくつかの実施形態では、２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、一緒になって共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、その原子と一緒になって、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～３０員の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と一緒になって、それらの介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される３～３０員の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【０９００】

種々の可変要素は、任意選択的に置換された環を含み得るか、又はそれらの介在原子と合わせて環を形成し得る。いくつかの実施形態では、環は、３～３０（例えば、３、４、

５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）員である。いくつかの実施形態では、環は、３～２０員である。いくつかの実施形態では、環は、３～１５員である。いくつかの実施形態では、環は、３～１０員である。いくつかの実施形態では、環は、３～８員である。いくつかの実施形態では、環は、３～７員である。いくつかの実施形態では、環は、３～６員である。いくつかの実施形態では、環は、４～２０員である。いくつかの実施形態では、環は、５～２０員である。いくつかの実施形態では、環は、単環式である。いくつかの実施形態では、環は、二環式である。いくつかの実施形態では、環は、多環式である。いくつかの実施形態では、各単環式環、又は二環式若しくは多環式環における各単環式環単位は、独立して、飽和、部分飽和又は芳香族である。いくつかの実施形態では、各単環式環、又は二環式若しくは多環式環における各単環式環単位は、独立して、３～１０員であり、０～５個のヘテロ原子を有する。

【０９０１】

いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、及びリンから選択される。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素、硫黄、及びリンから選択される。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素、及び硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸化型である。

【０９０２】

当業者によって理解される通り、多くの他の型のヌクレオチド間結合、例えば、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，１７７，１９５号；同第５，０２３，２４３号；同第５，０３４，５０６号；同第５，１６６，３１５号；同第５，１８５，４４４号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２１４，１３４号；同第５，２１６，１４１号；同第５，２３５，０３３号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２６４，５６４号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３８号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４３４，２５７号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７０，９６７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，４８９，６７７号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３０７号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６１，２２５号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，５９６，０８６号；同第５，６０２，２４０号；同第５，６０８，０４６号；同第５，６１０，２８９号；同第５，６１８，７０４号；同第５，６２３，０７０号；同第５，６２５，０５０号；同第５，６３３，３６０号；同第５，６４，５６２号；同第５，６６３，３１２号；同第５，６７７，４３７号；同第５，６７７，４３９号；同第６，１６０，１０９号；同第６，２３９，２６５号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７，３２１，０２９号；又は米国再発行特許発明第３９４６４号で説明されているものが、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、各々の核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合、不斉補助剤／試薬、及びオリゴヌクレオチド合成のための技術（試薬、条件、サイクル等）が、独立して、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９５９８４５８号、同第９９８２２５７号、同第１０１６０９６９号、同第１０４７９９９５号、米国特許出願公開第２０２０／００５６１７３号、同第２０１８／０２１６１０７号、

同第２０１９／０１２７７３３号、米国特許第１０４５０５６８号、米国特許出願公開第２０１９／００７７８１７号、同第２０１９／０２４９１７３号、同第２０１９／０３７５７７４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されているものである。

【０９０３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合、及び負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１、ｎ００２、ｎ００３、ｎ００４、ｎ００５、ｎ００６、ｎ００７、ｎ００８、ｎ００９、ｎ０１０、ｎ０１３等）から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合、及び中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１、ｎ００２、ｎ００３、ｎ００４、ｎ００５、ｎ００６、ｎ００７、ｎ００８、ｎ００９、ｎ０１０、ｎ０１３等）から選択される。

【０９０４】

オリゴヌクレオチドは、様々な数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１０、１～５個、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、若しくはより多く）の天然のリン酸結合を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１０、１～５個、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、若しくはより多く）の天然のリン酸結合は、連続的である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合を含まない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１～３０個以上の天然のリン酸結合を含む。

【０９０５】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、非負帯電性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関してキラル制御されている。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関して立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の位置及び結合リン配置（Ｒｐ又はＳｐ）、並びにアキラルヌクレオチド間結合（例えば、天然のリン酸結合）の位置を含むか、又はそれらからなる。

【０９０６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の中性のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ又は複数のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの中性のヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの中性のヌクレオチド間結合及び負に荷電していないヌクレオチ

ド間結合は、独立して、ｎ００１である。
【０９０７】
いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合、及び天然のリン酸結合から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ｎ００１、及び天然のリン酸結合から選択される。
【０９０８】
様々な型のヌクレオチド間結合が、所望のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性を達成するために、他の構造的要素（例えば、糖）と組み合わせて利用され得る。例えば、本開示は、設計されるオリゴヌクレオチドにおいて、任意選択的に天然のリン酸結合及び天然の糖と共に、修飾されたヌクレオチド間結合及び修飾された糖を慣例的に利用する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾された糖を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾された糖、及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（これらの１つ以上は、天然のリン酸結合である）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。
【０９０９】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジン、ホスホリルアミジン、ホスホリルイソ尿素、ホスホリルイソチオ尿素、ホスホリルイミダート、又はホスホリルイミドチオエートヌクレオチド間結合（例えば、米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号で説明されている通りのもの）である。
【０９１０】
当業者によって理解される通り、多くの他の型のヌクレオチド間結合、例えば、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，１７７，１９５号；同第５，０２３，２４３号；同第５，０３４，５０６号；同第５，１６６，３１５号；同第５，１８５，４４４号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２１４，１３４号；同第５，２１６，１４１号；同第５，２３５，０３３号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２６４，５６４号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３８号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４３４，２５７号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７０，９６７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，４８９，６７７号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３０７号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６１，２２５号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，５９６，０８６号；同第５，６０２，２４０号；同第５，６０８，０４６号；同第５，６１０，２８９号；同第５，６１８，７０４号；同第５，６２３，０７０号；同第５，６２５，０５０号；同第５，６３３，３６０号；同第５，６４，５６２号；同第５，６６３，３１２号；同第５，６７７，４３７号；同第５，６７７，４３９号；同第６，１６０，１０９号；同第６，２３９，２６５号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７，３２１，０２９号；又は米国再発行特許発明第３９４６４号で説明されているものが、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、各々の核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合、不斉補助剤／試薬、及びオリゴヌクレオチド合成のための技術（試薬、条件、サイクル等）が、独立して、参照により本明細書に組み込まれる、米

国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、国際公開第２０１７１９２６６４号、同第２０１７０１５５７５号、同第２０１７０６２８６２号、同第２０１８０６７９７３号、同第２０１７１６０７４１号、同第２０１７１９２６７９号、同第２０１７２１０６４７号、同第２０１８０９８２６４号、同第２０１８２２３０５６号、同第２０１８２３７１９４号、又は同第２０１９０５５９５１号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０１９１１２４８５号、米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号、国際公開第２０１８１５６０５６号、同第２０１８０５６８７１号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８号、又は同第２０２２／０９０２５６号で説明されており、本開示に従って利用され得る。

【０９１１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合、及び負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、中性の天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合、及び中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）から選択される。

【０９１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ある特定の条件下で「自動的に遊離する」傾向があるリン修飾を独立して含む１つ以上のヌクレオチドを含む。すなわち、ある特定の条件下で、特定のリン修飾は、それがオリゴヌクレオチドから自己切断して、例えば、天然のリン酸結合をもたらすように設計される。いくつかの実施形態では、そのようなリン修飾は、－Ｏ－Ｌ－R^1（式中、Ｌは、本明細書で説明されている通りのL^Bであり、R^1は、本明細書で説明されている通りのＲ’である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、リン修飾は、－Ｓ－Ｌ－R^1（式中、それぞれのＬ及びR^1は、独立して、本開示で説明されている通りである）の構造を有する。このようなリン修飾基の特定の例は、米国特許第９９８２２５７号において見出され得る。いくつかの実施形態では、自動的に遊離する基は、モルホリノ基を含む。いくつかの実施形態では、自動的に遊離する基は、ヌクレオチド間リンリンカーに薬剤を送達する能力によって特徴付けられ、その薬剤は、例えば、脱硫化等のリン原子のさらなる修飾を促進する。いくつかの実施形態では、薬剤は、水であり、さらなる修飾は、天然のリン酸結合を形成する加水分解である。

【０９１３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドの１つ以上の医薬特性及び／又は活性を改善する１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。特定のオリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼによって急速に分解され、細胞質細胞膜を介する細胞への不十分な取り込みを示すことは、当技術分野でよく記述されている（Poijarvi-Virta et al.,Curr.Med.Chem.(2006),13(28);3441-65;Wagner et al.,Med.Res.Rev.(2000),20(6):417-51;Peyrottes et al.,Mini Rev.Med.Chem.(2004),4(4):395-408;Gosselin et al.,(1996),43(1):196-208;Bologna et al.,(2002),Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41）。Vives et al.(Nucleic Acids Research(1999),27(20):4071-76）は、ｔｅｒｔ－ブチルＳＡＴＥプロ－オリゴヌクレオチドが、特定の条件下で親オリゴヌクレオチドと比較して、細胞透過の顕

著な増加を示すことを報告した。

【０９１４】

オリゴヌクレオチドは、様々な数の天然のリン酸結合を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はより多くの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４、５、６、７、８、９、１０個、又はより多くの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、２である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、３である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、４である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、５である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、６である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、７である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、８である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の一部又は全ては、連続している。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのある特定の数以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である（例えば、１個以下、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下、６個以下、７個以下、８個以下、９個以下、１０個以下、１１個以下、１２個以下、１３個以下、１４個以下、１５個以下、１６個以下、１７個以下、１８個以下、１９個以下、２０個以下、２１個以下、２２個以下、２３個以下、２４個以下、２５個以下、２６個以下、２７個以下、２８個以下、２９個以下、又は３０個以下の天然のリン酸結合）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合を含まない。

【０９１５】

いくつかの実施形態では、とりわけ、５’及び／又は３’末端のＳｐのヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチド安定性を改善し得る。いくつかの実施形態では、とりわけ、天然のリン酸結合及び／又はＲｐのヌクレオチド間結合は、系からのオリゴヌクレオチドの除去を改善し得る。当業者が理解する通り、本開示に係るかかる特性の評価には、当技術分野において知られる様々なアッセイを利用することができる。

【０９１６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個））は、Ｒｐである。

【０９１７】

いくつかの実施形態では、ある特定の例に示される通り、オリゴヌクレオチド又はその一部は、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、その各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電

していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０である。いくつかの実施形態では、それは約１である。いくつかの実施形態では、それは約２である。いくつかの実施形態では、それは約３である。いくつかの実施形態では、それは約４である。いくつかの実施形態では、それは約５である。いくつかの実施形態では、それは約６である。いくつかの実施形態では、それは約７である。いくつかの実施形態では、それは約８である。いくつかの実施形態では、それは約９である。いくつかの実施形態では、それは約１０である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、又は２個以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチド又はその一部の３’末端にある。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つ、又は３つ、又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つ、又は３つ、又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０９１８】

いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御され、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御され、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初の２つのヌクレオシド間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、最後の２つのヌクレオシド間のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、両方が、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の追加のヌクレオチド間結合を含み、例えば、その１つは、標的ヌクレオシ

ド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドに対して－１及び－２位のヌクレオシド間にある（標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣の２つのヌクレオシド）（例えば、．．．$N_0N_{-1}N_{-2}$．．．において、N_0は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドであり、N_{-1}及びN_{-2}は、それぞれ－１及び－２位にある）。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。

【０９１９】

いくつかの実施形態では、ｎ００１等の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、改善された特性及び／又は活性を提供し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおいて、各々が独立して、本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含む２つのヌクレオシドに結合している５’末端ヌクレオチド間結合及び／又は３’末端ヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各々が独立して、第１のドメインにおける２つのヌクレオシドに結合している最初の１個以上（例えば、最初の１、２、及び／又は３個）、及び／又は最後の１個以上（例えば、最後の１、２、３、４、５、６又は７個）のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの２つのヌクレオシドに結合する最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各々が第２のドメインの２つのヌクレオシドに独立して結合する第２のドメインの中程におけるヌクレオチド間結合の１つ以上（例えば、４番目、５番目、及び６番目のヌクレオチド間結合の１つ以上）は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの２つのヌクレオシドに結合する１１番目のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに結合していないが、その３’側のすぐ隣のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、各々が第１のドメインの２つのヌクレオシドに独立して結合している第１のドメインの１つ以上のヌクレオチド間結合（例えば、４番目、５番目、６番目、７番目、及び８番目のヌクレオチド間結合の１つ以上）は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、各々が第１のドメインの２つのヌクレオシドに独立して結合している第２のドメインの１つ以上のヌクレオチド間結合（例えば、１番目、２番目、３番目、７番目、８番目、９番目、１２番目、及び１３番目のヌクレオチド間結合の１つ以上）は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、第２のドメインの２番目及び３番目のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではないヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態で

は、これは、Ｓｐのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。
【０９２０】
いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの＋１１、＋９、＋５、－２、及び－５位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である（「＋」は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端への計数であり、＋１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その５’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合であり（例えば、５’－$N_{+1}N_0N_{-1}$－３’のN_{+1}とN_0との間にあり、ここで、本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである）、「－」は、このヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端向への計数であり、－１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その３’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合である（例えば、５’－$N_{+1}N_0N_{-1}$－３’のN_{-1}とN_0との間にあり、ここで、本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである））。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋２１、＋２０、＋１８、＋１７、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４、及び－２位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド結合）である。いくつかの実施形態では、＋２４、＋２３、＋２２、＋１９、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４、－２、及び－５位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド結合）である。いくつかの実施形態では、＋２３、＋２２、＋１９、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４、及び－２位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド結合）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド結合）である。いくつかの実施形態では、最初及び最後のヌクレオチド間結合、並びに＋２３、＋２２、＋１９、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４、及び－２位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド結合）である。いくつかの実施形態では、最初及び最後のヌクレオチド間結合は、両方とも、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、－２位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－５位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１１位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－２及び－５位でのヌクレオチド間結合のそれぞれは、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５、－２、及び－５位でのヌクレオチド間結合のそれぞれは、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１１、＋９、－２、及び－５位でのヌクレオチド間結合のそれぞれは、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋

１１、＋９、＋５、－２、及び－５位でのヌクレオチド間結合のそれぞれは、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１番目、１４番目、１６番目、２０番目、２６番目、及び２９番目のヌクレオチド間結合（別途指定されない限り、５’末端から）の１つ以上又はそれぞれは、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの最初のヌクレオチド間結合が、任意選択的に負に荷電していないヌクレオチド間結合であり得ることを除いて、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側への負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、－２位を除いて、内部の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合の両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐ、Ｓｐ、又はキラル制御されていない。いくつかの実施形態では、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３’位でのイノシン、又はデオキシイノシン、又は２’－修飾されたイノシン（例えば、－Ｆ、－ＯＭｅ、－ＭＯＥ等の非－Ｈ部分で置き換えられた２’－ＯＨ）に結合しているヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御されていないか又はキラル制御されており、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御されており、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＳｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を含むオリゴヌクレオチド及びその組成物は、対応する立体的に不規則な又はＲｐのヌクレオチド間結合と比べて様々な利点（例えば、同一の又はより良好な特性及び／又は活性、製造効率の改善、及び／又は製造コストの低下等）を提供する。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＳｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を構築するプロセスは、より容易に（例えば、より高い試薬濃度、より小さい溶液量、より短い反応時間等）、及び／又はより低コストで（例えば、より容易に入手可能な材料）実施され得る。いくつかの実施形態では、ヒポキ

サンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド及びその組成物は、対応する立体的に不規則な又はＳｐのヌクレオチド間結合と比べて様々な利点（例えば、同一の又はより良好な特性及び／又は活性、製造効率の改善、及び／又は製造コストの低下等）を提供する。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を構築するプロセスは、より容易に（例えば、より高い試薬濃度、より小さい溶液量、より短い反応時間等）、及び／又はより低コストで（例えば、より容易に入手可能な材料）実施され得る。

【０９２１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個、又はより多く等）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合に結合しているヌクレオシドは両方とも、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の大部分（例えば、少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多く）に結合しているヌクレオシドは両方とも、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各天然のリン酸結合に結合しているヌクレオシドは両方とも、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾された糖は、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－修飾された糖は、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾された糖であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖、又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）と共に利用される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を交互に含む。

【０９２２】

いくつかの実施形態では、－１及び－２位での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－３、－２、－１、＋１、＋３、＋４、＋５、＋７、＋８、＋９、＋１０、＋１１、＋１２、＋１３、＋１６、＋１７、及び＋１８位での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－３位でのヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋３位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋４位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋７位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋８位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では

、＋１０位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１３位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１６位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１７位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１８位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個のみのＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、これは、２個以下を含む。いくつかの実施形態では、これは、３個以下を含む。いくつかの実施形態では、これは、４個以下を含む。いくつかの実施形態では、これは、５個以下を含む。

【０９２３】

いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合している負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合している負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているｎ００１のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれの中性のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれのｎ００１は、独立して、Ｓｐである。

【０９２４】

いくつかの実施形態では、組成物中の制御されたレベルのオリゴヌクレオチドは、所望のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列（例えば、目的のための所望の配列）を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのうち、又は組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのうち、所望のオリゴヌクレオチド（様々な形態（例えば、塩形態）で存在する場合があり及び典型的にはキラル制御されていないヌクレオチド間結合でのみ異なる（同じ立体異性体の様々な形態がこの目的のために同じであるとみなされ得る））のレベルは、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％、又は少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、

１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、又はより多い）である。いくつかの実施形態では、レベルは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９５％～１００％である。

【０９２５】

様々な型のヌクレオチド間結合が、所望のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性を達成するために、他の構造的要素（例えば、糖）と組み合わせて利用され得る。例えば、本開示は、オリゴヌクレオチドを設計する際、任意選択的に天然のリン酸結合及び天然の糖と共に、修飾されたヌクレオチド間結合及び修飾された糖を慣例的に利用する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾された糖を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾された糖、及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（これらの１つ以上は、天然のリン酸結合である）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【０９２６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、いくつかの天然のＲＮＡ糖を含む（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０以上、これらの２つ以上又は全ては、任意選択的に連続している）。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、一方又は両方の末端で、修飾された糖（例えば、２’修飾された糖（例えば、２’－Ｆ等）、及び／又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２－ＯＭｅ、２－ＭＯＥ等））を含み、及び／又は様々な修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合等）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端に、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）のそのような２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）が存在する。いくつかの実施形態では、３’末端に、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個以上）のそのような２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）が存在する。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲの各々は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。

【０９２７】

いくつかの実施形態では、様々なヌクレオチド間結合の安定性が評価される。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチド製造（例えば、固相オリゴヌクレオチド合成）に利用される様々な条件（例えば、試薬、溶媒、温度（いくつかの場合では、室温より高い温度）、切断条件、脱保護条件、精製条件等）に曝され、安定性が評価される。いくつかの実施形態では、安定なヌクレオチド間結合（例えば、１つ以上の条件及び／又はプロセスに曝されるとき、又は完全なオリゴヌクレオチド製造プロセスの後に１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％又は０．１％の分解を有するもの）は、様々なオリゴヌクレオチド組成物及び適用における利用のために選択される。

【０９２８】

追加の化学的部分

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の追加の化学的部分を含む。様々な追加の化学的部分（例えば、標的化部分、炭水化物部分、脂質部分等）は、当技術分野で知られており、提供されるオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性（例えば、安定性、半減期、活性、送達、薬力学特性、薬物動態特性等）を調節するために本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、中枢神

経系の細胞を含むがこれに限定されない所望の細胞、組織、及び／又は器官へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。いくつかの実施形態では、ある特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの内部移行を促進する。いくつかの実施形態では、特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの安定性を高める。いくつかの実施形態では、本開示は、様々な追加の化学的部分をオリゴヌクレオチドに組み込むための技術を提供する。

【０９２９】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、小分子部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、小分子は、タンパク質（例えば受容体）のリガンドである。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリペプチドに結合する。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリペプチドの阻害剤である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分はペプチド部分（例えば、抗体）であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、核酸部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、新規の特性及び／又は活性を提供する。いくつかの実施形態では、核酸部分は、元のオリゴヌクレオチド鎖（コンジュゲーション前）又はその一部と、二重鎖又は他の二次構造を形成する。いくつかの実施形態では、核酸は、同一の又は異なる標的を標的とするオリゴヌクレオチドであるか、又はそれを含み、同一の又は異なる機序を介して活性を発揮し得る。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡｉ剤であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ｍｉＲＮＡ剤であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡａｓｅＨ依存型であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ｇＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、アプタマーであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、本明細書で説明されている通りの炭水化物部分であるか、又はそれを含む。多くの有用な薬剤（例えば、小分子、ペプチド、炭水化物、核酸剤等）は、本開示に従って、本明細書のオリゴヌクレオチドとコンジュゲートされ得る。

【０９３０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチド（例えば、追加の化学的部分を有しないが、他の点では同一である参照オリゴヌクレオチド）と比較して、組織への送達及び／又は組織中での活性の増大をもたらし得る追加の化学的部分を含む。

【０９３１】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分の非限定的な例として、オリゴヌクレオチドに組み込まれた場合に１つ以上の特性を改善し得る炭水化物部分、標的化部分等が挙げられる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）、及びアニスアミド部分から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の追加の化学的部分を含み得、追加の化学的部分は、同一であるか若しくは同一ではないか、又は同じ分類（例えば、炭水化物部分、糖部分、標的化部分等）のものであるか若しくは同じ分類のものではない。

【０９３２】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、標的化部分である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、炭水化物部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、脂質部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、シグマ受容体、アシアロ糖タンパク質受容体等の細胞受容体のためのリガンド部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リガンド部分は、シグマ受容体のためのリガンド部分であり得るアニスアミド部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リガンド部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンド部分であり得るＧａｌＮＡｃであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、肝臓への送達を促進する。

【０９３３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリンカー及び追加の化学的部分（例えば、標的化部分）を含み得、及び／又はキラル制御され得るか、

若しくはキラル制御され得ず、及び／又は本明細書で説明されている通りの塩基配列及び／又は１つ以上の修飾及び／又は形式を有し得る。

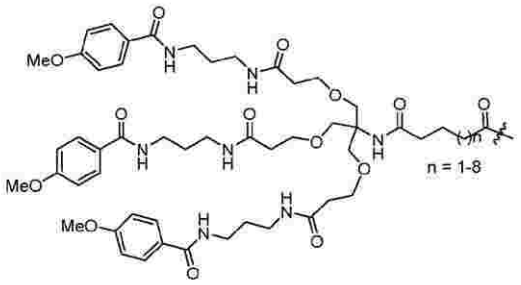
【０９３４】

当技術分野で知られる多くのものを含む様々なリンカー、炭水化物部分、及び標的化部分が、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、炭水化物部分は、標的化部分である。いくつかの実施形態では、標的化部分は、炭水化物部分である。

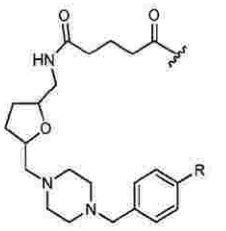
【０９３５】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達に好適な追加の化学的部分、例えば、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）、アニスアミド、又は

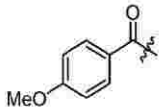
【化６８８】



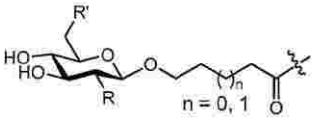
、

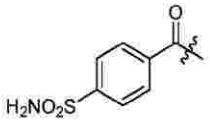


、

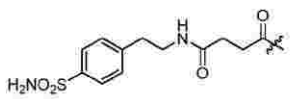


、





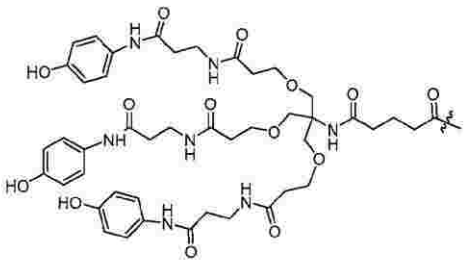
、



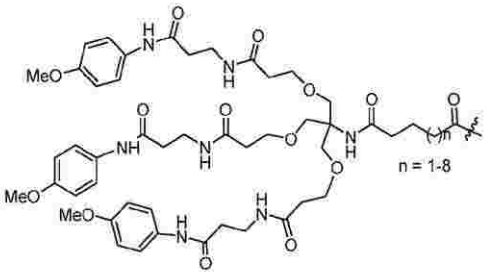
、

R=NHAc、R'=OH;R=NHCOC6H4OMe(p-アニソイル)、
R'=OH;
R=NHAc、R'=NHCOC6H4OMe(p-アニソイル);
R=OH;R'=NHCOC6H4OMe(p-アニソイル)

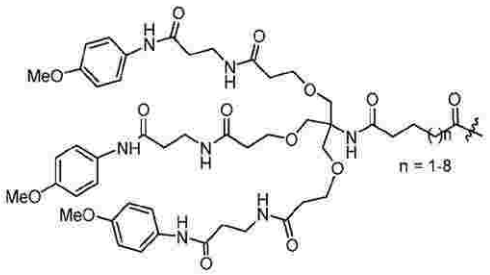
、



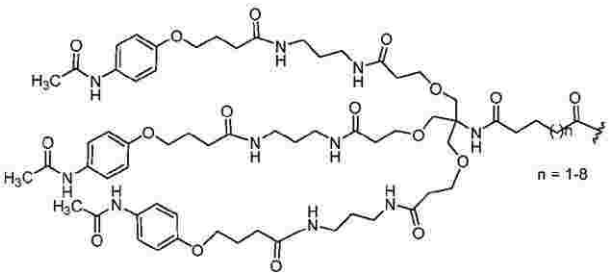
、



、



、及び



から選択される構造を含む。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。いくつかの実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、７である。いくつかの実施形態では、ｎは、８である。

【０９３６】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、様々なオリゴヌクレオチドに組み込まれる様々な追加の化学的部分の例を含む、実施例に記載されるもののいずれかである。

【０９３７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた追加の化学的部分は、中枢神経系の細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

【０９３８】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、細胞受容体リガンドを含むか、又はそれである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、タンパク質結合体（例えば、細胞表面タンパク質に結合するもの）を含むか、又はそれである。そのような部分は特に、対応する受容体又はタンパク質を発現する細胞へのオリゴヌクレオチドの標的化された送達に有用であり得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの追加の化学的部分は、アニスアミド、又はその誘導体若しくは類似体を含み、シグマ１受容体等の特定の受容体を発現する細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

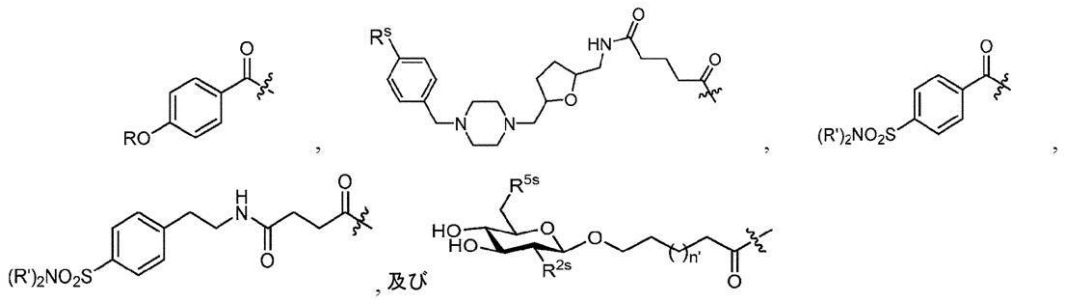
【０９３９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的を発現する体細胞及び／又は組織への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた追加の化学的部分は、細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

【０９４０】

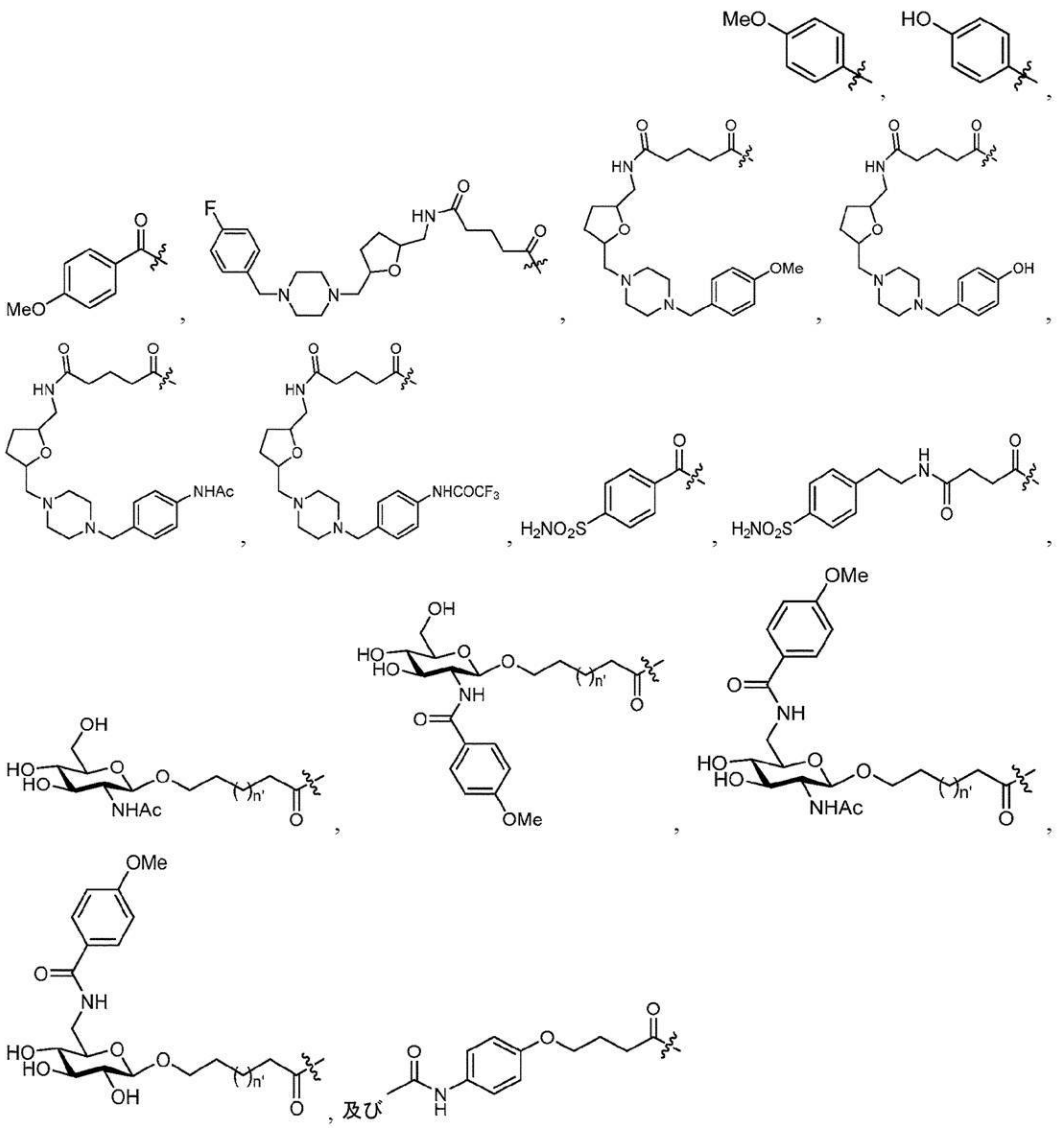
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、任意選択的に置換されたフェニル、

【化６８９】



（式中、ｎ’は、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０であり、他の各可変要素は、本開示に記載される通りである）から選択される。いくつかの実施形態では、R^sは、Ｆである。いくつかの実施形態では、R^sは、ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^sは、ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^sは、ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、R^sは、$NHCOCF_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、ＮＨＡｃであり、R^{5s}は、ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、ｐ－アニソイルであり、R^{5s}は、ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、ＮＨＡｃであり、R^{5s}は、ｐ－アニソイルである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、ＯＨであり、R^{5s}は、ｐ－アニソイルである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９０】



から選択される。いくつかの実施形態では、ｎ’は、１である。いくつかの実施形態では、ｎ’は、０である。いくつかの実施形態では、ｎ”は、１である。いくつかの実施形態では、ｎ”は、２である。

【０９４１】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）リガンドであるか、又はそれを含む。

【０９４２】

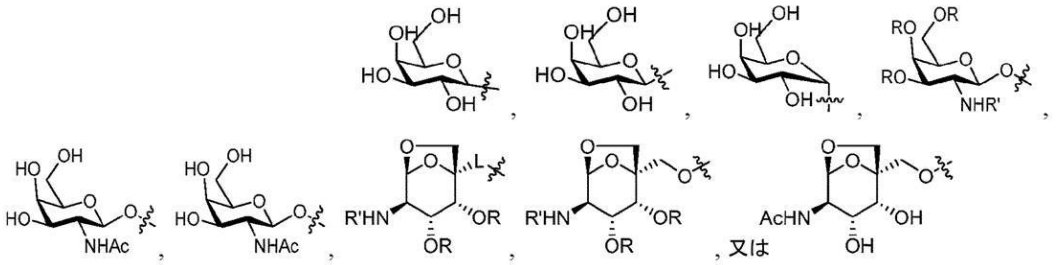
いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、本開示は、ＡＳＧＰＲ１もマウスの海馬領域及び／又は小脳プルキンエ細胞層において発現されることが報告されていることを認める。ｈｔｔｐ：／／ｍｏｕｓｅ．ｂｒａｉｎ－ｍａｐ．ｏｒｇ／ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔ／ｓｈｏｗ／２０４８

【０９４３】

様々な他のＡＳＧＰＲリガンドが、当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、炭水化物である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、ＧａｌＮａｃ又はその誘導体若しくは類似体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、Sanhueza et al.J.Am.Chem.Soc.,2017,139(9),pp 3528-3536に記載されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、Mamidyala et al.J.Am.Chem.Soc.,2012,134,pp 1978-1981に記載されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガ

ンドは、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号で開示されている置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号で開示されている置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、米国特許第８８７７９１７号、米国特許出願公開第２０１６０３７６５８５号、米国特許第１００８６０８１号、又は同第８１０６０２２号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、様々なＧａｌＮａｃ誘導体及びその使用は、国際公開第２０２２／０７６９２２号で説明されており、本開示に従って利用され得る。これらの文献に記載されるＡＳＧＰＲリガンドは、参照により本明細書に組み込まれる。当業者であれば、ＡＳＧＰＲへの化学的部分の結合を評価するための様々な技術が、これらの文献に記載されているものを含め、当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＳＧＰＲリガンドにコンジュゲートしている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＳＧＰＲリガンドを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ＡＳＧＰＲリガンド

【化６９１】

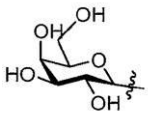


（式中、各可変要素は、独立して、本開示に記載される通りである）を含む。いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。

【０９４４】

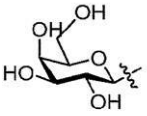
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９２】



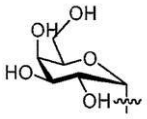
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９３】



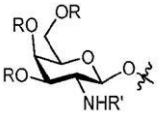
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９４】



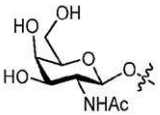
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９５】



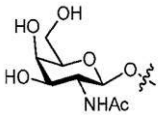
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、任意選択的に置換された

【化６９６】



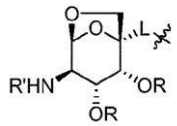
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９７】



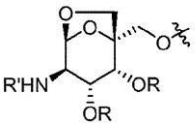
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９８】



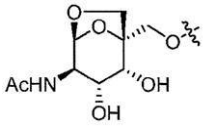
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化６９９】



であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７００】

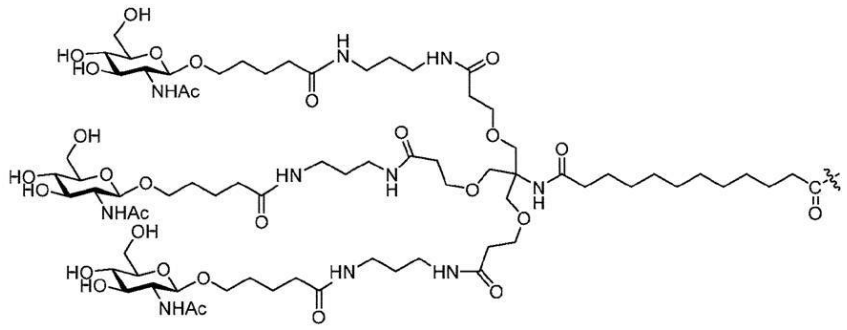


であるか又はそれを含む。

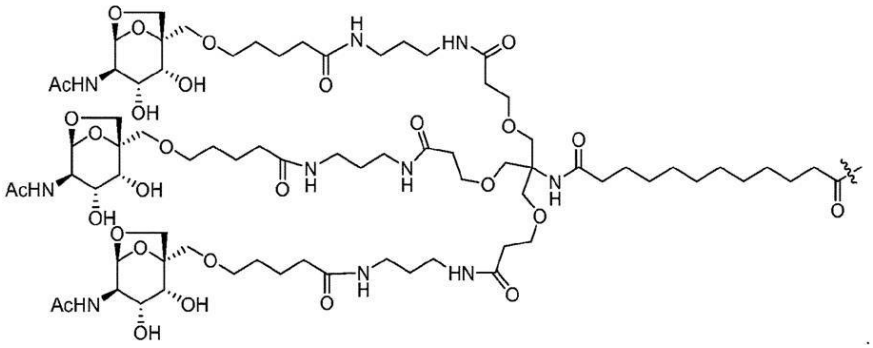
【０９４５】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、オリゴヌクレオチド標的細胞に結合し得る１つ以上の部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、１つ以上のタンパク質リガンド部分を含み、例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、各々が独立して、ＡＳＧＰＲリガンドである複数の部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ　００１及びＭｏｄ０８３の場合のように、追加の化学的部

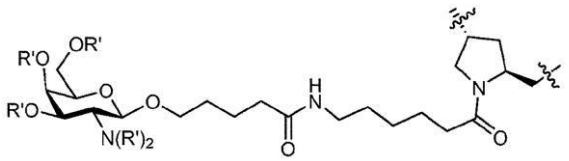
分は、３つのそのようなリガンドを含む。
Ｍｏｄ００１：
【化７０１】



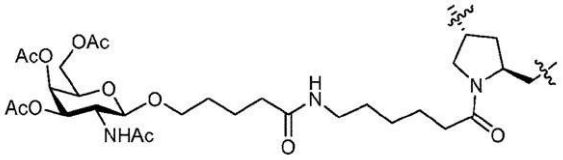
Ｍｏｄ０８３：
【化７０２】



【０９４６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化７０３】

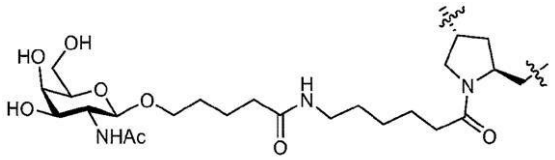


を含み、式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＡｃであり、－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、
【化７０４】



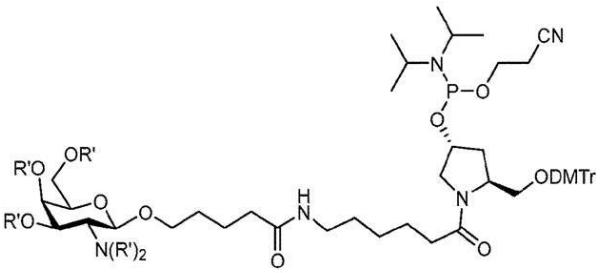
を含む。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＨであり、各－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＨであり、各－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７０５】



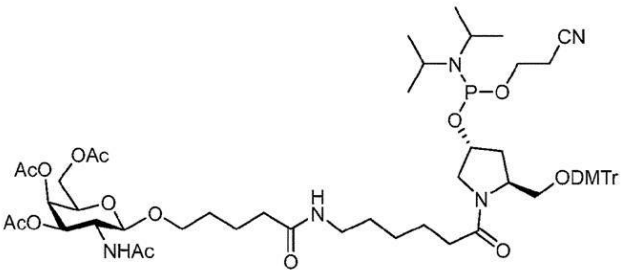
（Ｌ０２５）を含む。いくつかの実施形態では、－ＣＨ$_2$－連結部位は、糖におけるＣ５連結部位として利用される。いくつかの実施形態では、環上の連結部位は、糖におけるＣ３連結部位として利用される。そのような部分は、例えば、

【化７０６】



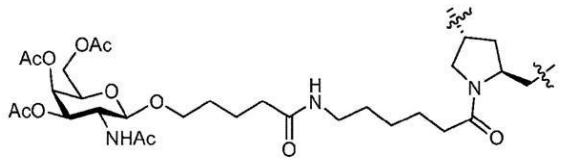
、例えば、

【化７０７】



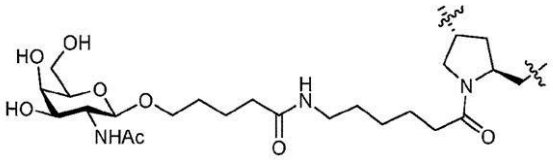
のホスホラミダイトを利用して導入され得る（当業者は、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$－、－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ等のための保護基等の１つ以上の他の基が代わりに利用されてもよく、保護基は、任意選択的にオリゴヌクレオチド脱保護及び／又は切断工程の間、様々な好適な条件下で除去され得ることを理解する）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２、３個、又はより多く（例えば、３個以下）の

【化７０８】



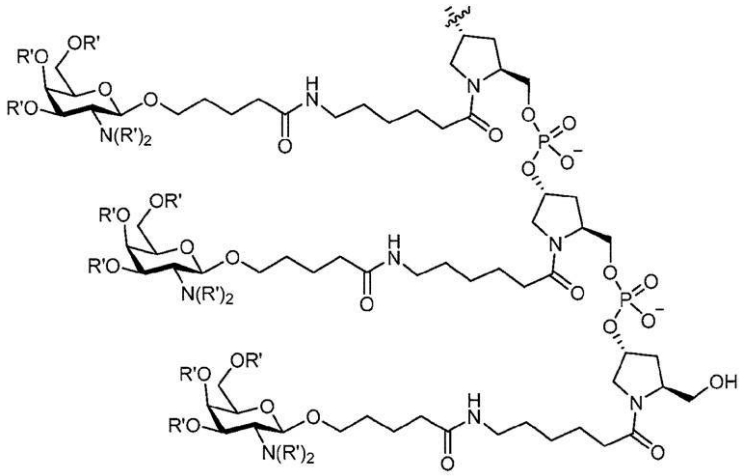
を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２、３個、又はより多く（例えば、３個以下）の

【化７０９】



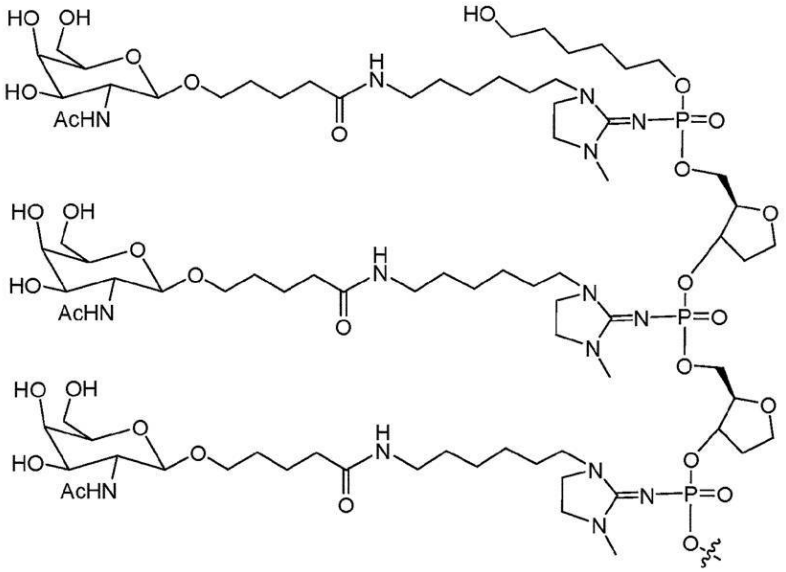
を含む。いくつかの実施形態では、そのような部分の複製物は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合（例えば、天然のホスフェート結合）によって連結されている。いくつかの実施形態では、５’末端にある場合には、－ＣＨ$_2$－連結部位は、－ＯＨに結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７１０】



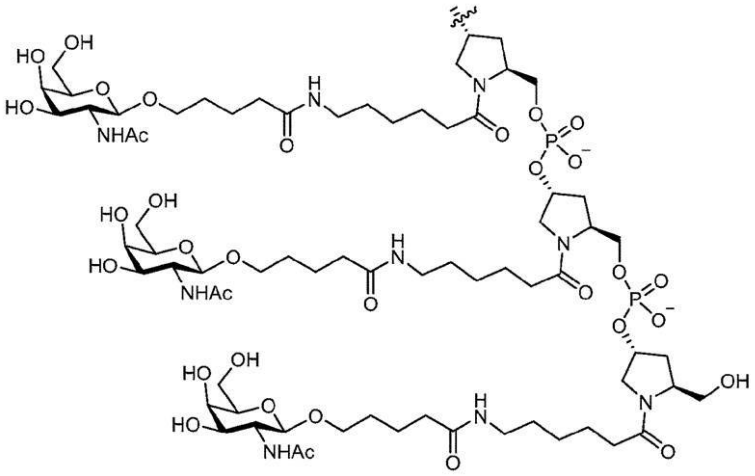
を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７１１】



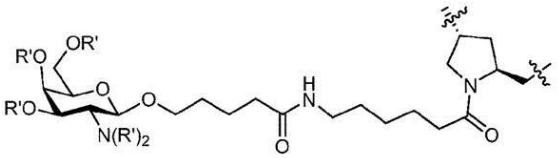
を含む。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＡｃであり、－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７１２】



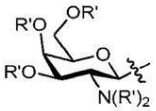
を含む。特に、

【化７１３】



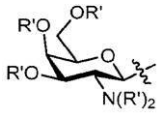
は、同等の及び／又はより良好な活性及び／又は特性を有する

【化７１４】



を導入するために利用され得る。いくつかの実施形態では、これは、同じ数の

【化７１５】



に関して改善された調製効率及び／又は低いコスト（例えば、Ｍｏｄ００１と比較した場合）を提供する。

【０９４７】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、本明細書（例えば、表１）で説明されているＭｏｄ基である。

【０９４８】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、Ｍｏｄ００１である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、Ｍｏｄ０８３である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ基）は、オリゴヌクレオチドの残部に（例えば、リンカーを伴わずに）直接的にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの残部に、リンカーを介してコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ基）は、直接的に及び／又はリンカーを介して、オリゴヌクレオチドの核酸塩基、糖、及び／又はヌクレオチド間結合に連結され得る。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、５’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に

又はリンカーを介して、５’炭素を介して５’末端糖に連結されている。例えば、表１における様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、３’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、３’炭素を介して３’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、核酸塩基に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、ヌクレオチド間結合に連結されている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｌ００１を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結されたＭｏｄ００１を含む。

【０９４９】

当業者によって理解される通り、追加の化学的部分は、様々な位置（例えば、５’末端、３’末端、又は中程の位置（例えば、糖、塩基、ヌクレオチド間結合等））で、オリゴヌクレオチド鎖に連結され得る。いくつかの実施形態では、これは、５’末端で連結されている。いくつかの実施形態では、これは、３’末端で連結されている。いくつかの実施形態では、これは、中程のヌクレオチドで連結されている。

【０９５０】

Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６、及びＭｏｄ０９４を含むがこれらに限定されないある特定の追加の化学的部分（例えば、脂質部分、標的化部分、炭水化物部分）、並びにＬ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、及びＬ０１０を含むがこれらに限定されない、オリゴヌクレオチド鎖に追加の化学的部分を連結するための様々なリンカーは、各々の追加の化学的部分及びリンカーが独立して参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、及び／又は同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ジゴキシゲニン若しくはビオチン、又はこれらの誘導体である。

【０９５１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカー（例えば、Ｌ００１　Ｌ００４、Ｌ００８）、及び／又は追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６、若しくはＭｏｄ０９４）を含む。いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等）は、Ｍｏｄ（例えば、Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６、Ｍｏｄ０９４等）に連結されている。

【０９５２】

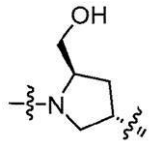
Ｌ００１：－CH_2－連結部位で示される通りの、存在する場合には－ＮＨ－を介してＭｏｄに連結されており、及びリン酸結合（塩形態として存在し得、Ｏ又はＰＯとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）又はホスホロチオエート結合（塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されない場合には、＊として示され得るか；又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｓｐ配置を有する場合には、＊Ｓ、Ｓｐ、若しくはＳｐとして示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｒｐ配置を有する場合には、＊Ｒ、Ｒ、若しくはＲｐとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）のいずれかを介して、オリゴヌクレオチド鎖の５’末端又は３’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－リンカー（Ｃ６リンカー、Ｃ６アミンリンカー、又はＣ６アミノリンカ

ーとしても知られる）。Ｍｏｄが存在しない場合には、Ｌ００１は、－ＮＨ－を介して－Ｈに連結される；

【０９５３】

Ｌ００３：

【化７１６】



リンカー。いくつかの実施形態では、これは、もしあれば（Ｍｏｄがない場合、－Ｈ）、そのアミノ基を介してＭｏｄに連結されており、及び例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御され得ないか、又はキラル制御され得る（Ｓｐ又はＲｐ））を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端又は３’末端に連結されている。

【０９５４】

Ｌ００４：－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$－（式中、－ＮＨ－は、Ｍｏｄ（－Ｃ（Ｏ）－を介して）又は－Ｈに連結されており、－ＣＨ$_2$－連結部位は、結合（例えば、ホスホジエステル（塩形態として存在し得、Ｏ又はＰＯとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）、ホスホロチオエート（塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されない場合には、＊として示され得るか；又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｓｐ配置を有する場合には、＊Ｓ、Ｓｐ、若しくはＳｐとして示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｒｐ配置を有する場合には、＊Ｒ、Ｒ、若しくはＲｐとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）、又はホスホロジチオエート（塩形態として存在し得、ＰＳ２又は：又はＤとして示され得る、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－）結合を介してオリゴヌクレオチド鎖（例えば、３’末端で）に連結されている）の構造を有するリンカー。例えば、Ｌ００４の直前に付されたアスタリスク（例えば、＊Ｌ００４）は、その結合がホスホロチオエート結合であることを示し、Ｌ００４の直前にアスタリスクがなければ、その結合がホスホジエステル結合であることを示す。例えば、ｍＡＬ００４において終止するオリゴヌクレオチドにおいて、リンカーＬ００４は、ホスホジエステル結合を介して３’末端糖（２’－ＯＭｅ修飾され、核酸塩基Ａに連結されている）の３’位に連結され（－ＣＨ$_2$－部位を介して）、Ｌ００４リンカーは、－ＮＨ－を介して－Ｈに連結されている。同様に、１つ以上のオリゴヌクレオチドにおいて、Ｌ００４リンカーは、ホスホジエステル結合を介して３’末端糖の３’位に連結されており（－ＣＨ$_2$－部位を介して）、Ｌ００４は、－ＮＨ－を介して、例えば、Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６等に連結されている。

【０９５５】

Ｌ００８：－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_9$－（式中、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｍｏｄ（－ＮＨ－を介して）又は－ＯＨ（Ｍｏｄが示されない場合）に連結されており、－ＣＨ$_2$－連結部位は、結合（例えば、ホスホジエステル（塩形態として存在し得、Ｏ又はＰＯとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）、ホスホロチオエート（塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されない場合には、＊として示され得るか；又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｓｐ配置を有する場合には、＊Ｓ、Ｓｐ、若しくはＳｐとして示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｒｐ配置を有する場合には、＊Ｒ、Ｒ、若しくはＲｐとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）、又はホスホロジチオエート（塩形態として存在し得、ＰＳ２又は：又はＤとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－）結合）を介してオリゴヌクレオチド鎖（例えば、５’末端で）に連結されている）の構造を有するリンカー。例えば、５’－Ｌ００８ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ－３’の配列を有し、ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸＸＸＸ（式中、Ｎは、塩基であり、Ｏは

、天然のリン酸ヌクレオチド間結合であり、Ｘは、立体的に不規則なホスホロチオエートである）の立体化学／結合を有する例となるオリゴヌクレオチドにおいて、Ｌ００８は、－Ｃ（Ｏ）－を介して－ＯＨに連結されており、及びリン酸結合（「立体化学／結合」においてＯとして示される）を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結されており；５’－Ｍｏｄ０６２Ｌ００８ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ－３’の配列を有し、ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸＸＸＸＸＸ（式中、Ｎは、塩基である）の立体化学／結合を有する別の例となるオリゴヌクレオチドにおいて、Ｌ００８は、－Ｃ（Ｏ）－を介してＭｏｄ０６２に連結されており、リン酸結合（「立体化学／結合」においてＯとして示される）を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結連結されている。

【０９５６】

Ｌ００９：－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－。いくつかの実施形態では、Ｌ００９が、Ｍｏｄを伴わずにオリゴヌクレオチドの５’末端に存在する場合には、Ｌ００９の一方の端は、－ＯＨに連結されており、他方の端は、例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御され得ないか、又はキラル制御され得る（Ｓｐ又はＲｐ））を介して、オリゴヌクレオチド鎖の５’－炭素に連結されている。

【０９５７】

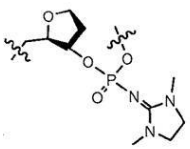
Ｌ０１０：

【化７１７】



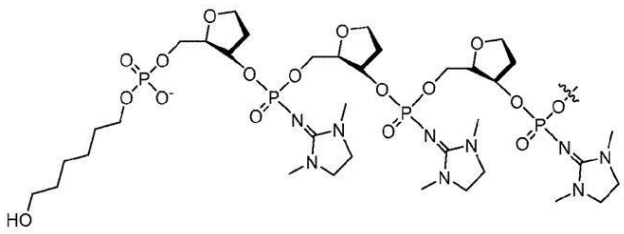
。Ｌ０１０は、他の部分、例えば、Ｌ０２３、Ｌ０１０、オリゴヌクレオチド鎖等に、様々な結合（例えば、ｎ００１；示されない場合には、典型的にはリン酸）を介して連結する。他の部分が存在しない場合には、Ｌ０１０は、－ＯＨに結合している。いくつかの実施形態では、Ｌ０１０は、ｎ００１Ｒと共に利用されて、Ｌ０１０ｎ００１Ｒを形成し、これは

【化７１８】



の構造を有し、結合リンの配置は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、複数のＬ０１０ｎ００１Ｒが利用され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、以下の構造を有するＬ０２３Ｌ０１０ｎ００１ＲＬ０１０ｎ００１ＲＬ０１０ｎ００１Ｒ（これは、オリゴヌクレオチド鎖の５’－末端の５’－炭素に結合しており、各結合リンは、独立して、Ｒｐである）：

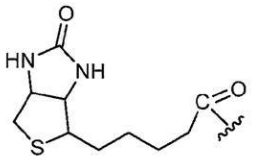
【化７１９】



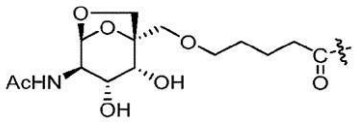
；

Ｍｏｄ０１２（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００

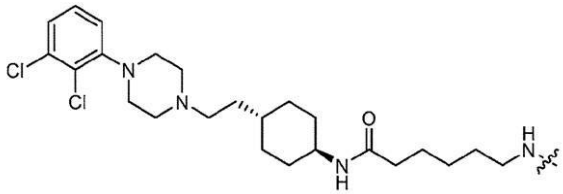
８等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７２０】



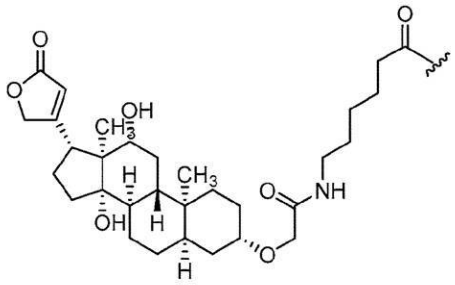
；
Ｍｏｄ０３９（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７２１】



Ｍｏｄ０６２（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７２２】

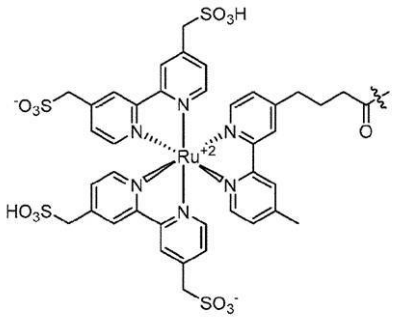


；
Ｍｏｄ０８５（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７２３】



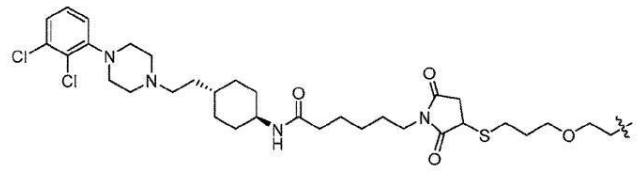
；
Ｍｏｄ０８６（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：

【化７２４】



;
Ｍｏｄ０９４（いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合に連結するか、又は結合（例えば、リン酸結合、ホスホロチオエート結合（任意選択的にキラル制御される）等）を介してオリゴヌクレオチドの５’末端又は３’末端に連結する）を含む。例えば、５’－ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮＭｏｄ０９４－３’の配列を有し、ＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸ　ＸＸＯ（式中、Ｎは、塩基である）の立体化学／結合を有する例となるオリゴヌクレオチドにおいて、Ｍｏｄ０９４は、リン酸基（下記に示されず、塩形態として存在し得；「立体化学／結合」（・・・ＸＸＸＸＯ）において「Ｏ」として示される）を介してオリゴヌクレオチド鎖の３’末端（３’末端糖の３’－炭素）に連結されている：

【化７２５】



。

【０９５８】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、リンカー、脂質、可溶化基、コンジュゲート基、標的化基、及び／又は標的化リガンド）は、国際公開第２０１２／０３０６８３号又は同第２０２１／０３０７７８号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０１９１１２４８５号、米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号、国際公開第２０１８１５６０５６、若しくは同第２０１８０５６８７１号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８号、又は同第２０２２／０９０２５６号で説明されている化学構造（例えば、リンカー、脂質、安定化基、及び／又は標的化リガンド）を含む。

【０９５９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、米国特許第５，６８８，９４１号；同第６，２９４，６６４号；同第６，３２０，０１７号；同第６，５７６，７５２号；同第５，２５８，５０６号；同第５，５９１，５８４号；同第４，９５８，０１

３号；同第５，０８２，８３０号；同第５，１１８，８０２号；同第５，１３８，０４５号；同第６，７８３，９３１号；同第５，２５４，４６９号；同第５，４１４，０７７号；同第５，４８６，６０３号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５９９，９２８号；同第６，９００，２９７号；同第５，２１４，１３６号；同第５，１０９，１２４号；同第５，５１２，４３９号；同第４，６６７，０２５号；同第５，５２５，４６５号；同第５，５１４，７８５号；同第５，５６５，５５２号；同第５，５４１，３１３号；同第５，５４５，７３０号；同第４，８３５，２６３号；同第４，８７６，３３５号；同第５，５７８，７１７号；同第５，５８０，７３１号；同第５，４５１，４６３号；同第５，５１０，４７５号；同第４，９０４，５８２号；同第５，０８２，８３０号；同第４，７６２，７７９号；同第４，７８９，７３７号；同第４，８２４，９４１号；同第４，８２８，９７９号；同第５，５９５，７２６号；同第５，２１４，１３６号；同第５，２４５，０２２号；同第５，３１７，０９８号；同第５，３７１，２４１号；同第５，３９１，７２３号；同第４，９４８，８８２号；同第５，２１８，１０５号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５６７，８１０号；同第５，５７４，１４２号；同第５，５７８，７１８号；同第５，６０８，０４６号；同第４，５８７，０４４号；同第４，６０５，７３５号；同第５，５８５，４８１号；同第５，２９２，８７３号；同第５，５５２，５３８号；同第５，５１２，６６７号；同第５，５９７，６９６号；同第５，５９９，９２３号；同第７，０３７，６４６号；同第５，５８７，３７１号；同第５，４１６，２０３号；同第５，２６２，５３６号；同第５，２７２，２５０号；又は同第８，１０６，０２２号に記載されている追加の化学的部分（例えば、標的化基、コンジュゲート基等）及び／又は修飾（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等）を含む。

【０９６０】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ）は、リンカーを介して連結されている。様々なリンカー、例えば、タンパク質（例えば、抗体薬物コンジュゲートを形成する抗体を伴う）、核酸等との様々な部分のコンジュゲーションのために利用されるものが当技術分野で利用可能であり、本開示に従って利用され得る。ある特定の有用なリンカーは、各々のリンカー部分が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、非限定的な例として、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９、又はＬ０１０である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分を含まない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分を含まず、リンカーは、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９、又はＬ０１０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合の構造を有する部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー中のそのような部分は、２つのヌクレオシドを連結しない。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｌの構造を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、二価である。いくつかの実施形態では、リンカーは、多価である。いくつかの実施形態では、リンカーは、２つ以上の追加の化学的部分を、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチドに連結し得る。例えば、いくつかの実施形態では、１個、又は２個、又は３個、又はより多くの追加の化学的部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ部分）は、多価リンカー部分を介して、オリゴヌクレオチド鎖に（例えば、５’末端で）連結されている。

【０９６１】
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、系、細胞、組織、器官、対象等に投与された後、オリゴヌクレオチド（例えば、オリゴヌクレオチド鎖）の残部から切断される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ある特定の細胞への送達を促進し、増大させ、及び／又は加速し、オリゴヌクレオチドのそのような細胞への送達の後、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドから切断される。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、望ましい位置（例えば、ある特定の型の細胞、リソソーム等の細胞内区画等の中）及び／又はタイミングで切断され得る１つ以上の切断可能な部分を含む。いくつかの実施形態では、切断可能な部分は、ポリペプチド（例えば、ヌクレアーゼ等の酵素）によって選択的に切断される。多くの有用な切断可能な部分及び切断可能なリンカーが、報告されており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、切断可能な部分は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステル、ジスルフィド、カルバマート等から選択される１つ以上の官能基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されている通りである。

【０９６２】
とりわけ、提供される技術は、いくつかの実施形態では、望ましく及び／又は必要であると報告された特定の構造的要素（例えば、修飾、結合配置、及び／又はパターン等）（例えば、国際公開第２０１９／２１９５８１号に報告されるもの）を利用することなく、高いレベルの活性及び／又は所望の特性を提供し得るが、ある特定のそのような構造的要素は、本開示に従って様々な他の構造的要素と組み合わせてオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。例えば、いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでにより少ないヌクレオシドを有し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、報告によれば、好ましくなかったか又は許容されなかった１つ以上の位置で１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有し、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、報告によれば、好ましくなかったか又は許容されなかった１つ以上の位置で１つ以上のＳｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有し、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、報告によれば、好ましくなかったか又は許容されなかった１つ以上の位置で１つ以上のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有し、及び／又は報告によればある特定のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性に好ましいか又は必要となるものと比較して１つ以上の位置で異なる修飾（例えば、ヌクレオチド間結合修飾、糖修飾等）及び／又は立体化学を含有する（例えば、２’－ＭＯＥの存在、ある特定の位置でのホスホロチオエート結合の非存在、ある特定の位置でのＳｐのホスホロチオエート結合の非存在、及び／又はある特定の位置でのＲｐのホスホロチオエート結合の非存在は、報告によれば、ある特定のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性に好ましいか又は必要となり；いくつかの実施形態では、提供される技術は、２’－ＭＯＥを利用することなく、１つ以上のそのようなある特定の位置でホスホロチオエート結合を避けることなく、１つ以上のそのようなある特定の位置でＳｐのホスホロチオエート結合を避けることなく、及び／又は１つ以上のそのようなある特定の位置でＲｐのホスホロチオエート結合を避けることなく、所望の特性及び／又は高い活性を提供し得る）。或いは又は加えて、提供されるオリゴヌクレオチドは、ある特定の修飾（例えば、塩基修飾、糖修飾（例えば、２’－Ｆ）、結合修飾（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）、追加の部分等）の利用等、並びにそのレベル、パターン、及び組み合わせ等の以前に認識されなかった構造的要素を組み込む。

【０９６３】
例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、提供されるオリゴヌクレオチドは、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌク

レオシドまでに、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２個以下のヌクレオシドを含有する。

【０９６４】

或いは又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、ある特定の実施例に示される）、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの構造的要素に関して、いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％）は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、これは任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでの１、２、又は３個以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合はどれも、天然のリン酸結合ではない。いくつかの実施形態では、１個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、２個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、３個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでの１、２、又は３個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでで唯一のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－３位のヌクレオチド間結合（例えば、．．．$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$．．．に関して、N_{-2}及びN_{-3}を連結するヌクレオチド間結合、N_0は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドである）は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－６位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）であるか、又は独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１、－３、－４、－５、及び－６位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１、－３、－４、－５、及び－６位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。多くの実施形態では、１、２、３、４、又は５個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０９６５】

或いは又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、ある特定の実施例に示される）、いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、こ

れは任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個、又は１、２、若しくは３個以下のヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個、又は１、２、若しくは３個以下のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個、又は１、２、若しくは３個以下のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１、２、又は３個以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合はどれも、天然のリン酸結合ではない。いくつかの実施形態では、１個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、２個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、３個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに２、３、又は４個の連続したヌクレオチド間結合は存在せず、各々は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに２、３、又は４個の連続したヌクレオチド間結合は存在せず、各々は、キラル制御され、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個、又は１、２、３、４、若しくは５個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の５’位（＋１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでで唯一のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋５位のヌクレオチド間結合（例えば、．．．$N_{+5}N_{+4}N_{+3}N_{+2}N_{+1}N_0$．．．に関して、$N_{+4}$及び$N_{+5}$を連結するヌクレオチド間結合、$N_0$は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドである）は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、＋１１位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ以上全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、＋６、＋７、＋８、＋９、及び＋１１位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋６、＋７、＋８、＋９、及び＋１１位の１つ以上全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋５、＋６、＋７、＋８、及び＋９位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋５、＋６、＋７、＋８、及び＋９位の１つ以上全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのホスホロ

チオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋６位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋６位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋７位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋７位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋８位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋８位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、若しくは３２個、又は約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）は、それぞれ独立して、キラル制御され、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、若しくは３２個、又は約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）は、それぞれ独立して、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０９６６】

或いは又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、ある特定の実施例で示されている通り）、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個、又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、

５～１０個、又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、＋３（$N_{+4}N_{+3}$の間）、＋４、＋６、＋８、＋９、＋１２、＋１４、＋１５、＋１７、及び＋１８位の１つ以上での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、４個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、５個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、６個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、７個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、８個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、９個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１０個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１個の天然のリン酸結合が存在している。いくつかの実施形態では、－３位のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。

【０９６７】

或いは又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、ある特定の実施例で示されている通り）、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０～７０％、４０～７０％、４０～６５％、４０～６０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、若しくは６５％は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０～７０％、４０～７０％、４０～６５％、４０～６０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、若しくは６５％は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の１個以上（例えば、約１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個、又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１個以上（例えば、約１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個、又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１（$N_{+1}N_{0}$の間）、＋２、＋５、＋６、＋７、＋８、＋１１、＋１４、＋１５、＋１６、＋１７、＋１９、＋２０、＋２１、及び＋２２位の１つ以上での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート

ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、５個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１０個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１１個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１２個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１３個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１４個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１５個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、３個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、－１、－４、及び－５位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、若しくは９５％は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。

【０９６８】

或いは又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、ある特定の実施例で示されている通り）、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０％～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５％～２５％、１５％～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０％～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５％～２５％、１５％～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個、又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個、又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独

立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５（Ｎ＋５Ｎ＋４の間）、＋１０、＋１３、又は＋２３位の１つ以上又は全てでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、３個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、４個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、５個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１個の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在している。いくつかの実施形態では、－２及び－６位の一方又は両方のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、非負帯電性ヌクレオチド間結合は、中性ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれのｎ００１が、独立して、Ｒｐであることを除いて、それぞれのｎ００１は、独立して、Ｓｐである。

【０９６９】

ＡＤＡＲ

特に、提供される技術は、ＡをＩに変換することによる標的アデノシンの修飾／編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は標的核酸とオリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）と相互作用する。いくつかの実施形態では、そのようなタンパク質は、アデノシン修飾活性を含み、標的核酸中の標的アデノシンを修飾し得、例えば、これをイノシンに変換する。

【０９７０】

ＡＤＡＲタンパク質は、様々な細胞、組織、器官、及び／又は生物において天然に発現されるタンパク質である。いくつかのＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２）は、脱アミノ化によりアデノシンを編集して、アデノシンをイノシンに変換し得、翻訳中にＧ又はそれと同様に読まれることを含むいくつかの機能を提供し得ることが報告されている。ＡＤＡＲに媒介されるＲＮＡ編集の機構（例えば、脱アミノ化）が報告されている。例えば、ＡＤＡＲタンパク質は、ミスマッチを有する二本鎖ＲＮＡ基質上でア

デノシンからイノシンへの変換を触媒することが報告される。当業者によって理解される通り、イノシンは、細胞における翻訳及び／又はスプライシング機構によって、グアノシンとして認識され得る。したがって、ＡＤＡＲは、核酸（例えば、プレｍＲＮＡ及びｍＲＮＡ基質）の機能的なアデノシンからグアノシンへの編集のために使用され得る。

【０９７１】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ）における標的アデノシンのＡＤＡＲに媒介される編集のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。ＡＤＡＲに媒介されるＲＮＡ編集は、ＤＮＡ編集を超えるいくつかの利点を提供し得、例えば、送達は、Ｃａｓ９のような組換えタンパク質の発現を必要としないために単純化される。ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２の両方は内在性酵素であるため、オリゴヌクレオチドの細胞性送達のみで編集のために十分であり得る。オフターゲット作用は、たとえあったとしても一過的であり、ゲノムＤＮＡに変化をもたらさない。さらに、ＡＤＡＲに媒介される編集は、分裂終了細胞において使用され得、これは、修復のためのＨＤＲ鋳型を必要としない。３つの脊椎動物ＡＤＡＲ遺伝子が、共通の機能ドメインと共に報告されている（Nishikura Nat Rev Mol Cell Biol.2016 Feb;17(2):83-96.;Nishikura Annu Rev Biochem.2010;79:321-349.;Thomas and Beal Bioessays.2017 Apr;39(4)）。３つのＡＤＡＲの全てが、ｄｓＲＮＡ基質と接触し得るｄｓＲＮＡ結合ドメイン（ｄｓＲＢＤ）を含有する。いくつかのＡＤＡＲ１は、Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインも含有する。ＡＤＡＲ１は、脳、肺、腎臓、肝臓、及び心臓等において著しく発現されることが報告されており、２つのアイソフォームで存在し得る。いくつかの実施形態では、アイソフォームｐ１５０は、インターフェロンによって誘導され得る一方で、アイソフォームｐ１１０は、構成的に発現され得る。いくつかの実施形態では、広範及び構成的に発現されることが報告されているため、ｐ１１０を利用することが有利であり得る。ＡＤＡＲ２は、例えば、脳及び肺において高度に発現され得、核に排他的に局在されることが報告されている。ＡＤＡＲ３は、触媒的に不活性であり、脳にのみ発現されることが報告されている。組織発現における潜在的な相違は、治療標的を選択する際に考慮に入れられ得る。

【０９７２】

ＡＤＡＲによるＲＮＡ編集のためのオリゴヌクレオチドの使用が報告されている。特に、本開示は、以前に報告された技術が一般に、１つ以上の欠点、例えば、低い安定性（例えば、天然のＲＮＡ糖を有するオリゴヌクレオチド）、低い編集効率、低い編集特異性（例えば、いくつかのＡが、オリゴヌクレオチドと実質的に相補的な標的核酸の一部において編集される）、ＡＤＡＲ認識／リクルートメントに関するオリゴヌクレオチドにおける特異的な構造、外来タンパク質（例えば、編集のために特異的な構造を有するオリゴヌクレオチド及び／又はその二重鎖（例えば、標的核酸との）を認識するように操作されたもの）等を有することを認識する。さらに、以前に報告された技術は通常、オリゴヌクレオチドが修飾されたヌクレオチド間結合の１つ以上のキラルの結合リンを含む場合には、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を利用する。

【０９７３】

例えば、様々な報告されたオリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲリクルートドメインを含有する。Merkle et al.,Nat Biotechnol.2019 Feb;37(2):133-138は、内在性転写物を転写するために内在性ヒトＡＤＡＲ２をリクルートする分子内ステムループである不完全な２０ｂｐのヘアピンＡＤＡＲリクルートドメインを含むオリゴヌクレオチドを開示した。Mali et al.,Nat Methods.2019 Mar;16(3):239-242において報告されるオリゴヌクレオチドは、標的ｍＲＮＡにハイブリダイズする特異性ドメインに加えて、ＡＤＡＲ基質のＧｌｕＲ２プレ－メッセンジャーＲＮＡ配列又はＭＳ２ヘアピンを含有する。

【０９７４】

ある特定の報告された編集手法は、外来又は操作されたタンパク質（例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系を利用するもの）を利用する。例えば、Komor et al.Nature 2016 volume533,pages420-424は、プログラム可能なＤＮＡ塩基エディターを作製するためにＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９と結合したデアミナーゼを開示した。これは、外来編集タン

パク質において結合するため、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系及びガイドＲＮＡの両方の送達を必要とする。

【０９７５】

特に、本開示は、以前のアデノシン編集技術が有する１つ以上又は全ての欠点を、例えば、本明細書で説明されている設計されたオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供することにより解決するための糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学の制御、その様々なパターン等の１つ以上の特徴を含むオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、ＡＤＡＲリクルートループは、任意選択であり、提供される技術のために要求されない。

【０９７６】

当業者によって理解される通り、そのような有用な特徴の１つ以上を利用して、以前の技術（例えば、各々のオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物が独立して参照により組み込まれる、国際公開第２０１６０９７２１２号、同第２０１７２２０７５１号、同第２０１８０４１９７３号、同第２０１８１３４３０１号で説明されているもの）におけるオリゴヌクレオチドを改善し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている１つ以上の有用な特徴を以前に報告されたオリゴヌクレオチド塩基配列に適用することによる、以前の技術の改善を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン編集に有用であり得る以前に報告されたオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を使用する以前に報告されたアデノシン編集の、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を使用してそのような編集を実施することによる改善を提供する。

【０９７７】

報告された通り、ＡＤＡＲタンパク質は、様々なアイソフォームを有し得る。例えば、ＡＤＡＲ１は、とりわけ、報告されたｐ１１０アイソフォーム及び報告されたｐ１５０アイソフォームを有する。いくつかの実施形態では、ある特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のアイソフォーム、いくつかの実施形態では、ｐ１１０及びｐ１５０の両方のアイソフォームにより高いレベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換）を提供し得る一方で、立体的に不規則な組成物は、１つ以上のアイソフォーム（例えば、ｐ１１０）に関して低いレベルのアデノシン修飾を提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＡＤＡＲ１のｐ１１０アイソフォームを発現するか又は含む系（例えば、細胞、組織、器官、生物、対象等）、特に、ｐ１５０アイソフォームと比較して高いレベルのＡＤＡＲ１のｐ１１０アイソフォームを発現するか若しくは含むもの、又はＡＤＡＲ１　ｐ１５０をまったく発現しないか若しくは低いレベルで発現するものにおけるアデノシン修飾に特に有用である。

【０９７８】

いくつかの実施形態では、本開示は、構造中にステムループを必要としないシス作用性（ＣｉｓＡ）オリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基対形成を介して標的ｍＲＮＡとｄｓＲＮＡ構造を形成し得る。いくつかの実施形態では、形成されたｄｓＲＮＡ構造（任意選択的に二次的なミスマッチを有する）は、ＡＤＡＲ結合を促進し、したがって、ＡＤＡＲに媒介される編集（例えば、標的アデノシンの脱アミノ化）を促進し得るバルジを含有する。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、ＬＳＬオリゴヌクレオチド又はＣＳＬオリゴヌクレオチドより短く、例えば、３２ｎｔ以下若しくは約３２ｎｔ、３１ｎｔ以下若しくは約３１ｎｔ、３０ｎｔ以下若しくは約３０ｎｔ、２９ｎｔ以下若しくは約２９ｎｔ、２８ｎｔ以下若しくは約２８ｎｔ、２７ｎｔ以下若しくは約２７ｎｔ、又は２６ｎｔ以下若しくは約２６ｎｔの長さであり、高い編集効率を提供し得る。

【０９７９】

二重鎖化領域及び標的化領域

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、

二重鎖化領域；及び
標的化領域
を含み、
二重鎖化領域が、核酸と二重鎖を形成することが可能であり、
標的化領域が、標的アデノシンを含む標的核酸と二重鎖を形成することが可能である、オリゴヌクレオチドを提供する。

【０９８０】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、本明細書で説明されている通りの第１のドメインであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的化領域は、本明細書で説明されている通りの第２のドメインであるか、又はそれを含む。

【０９８１】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、核酸と二重鎖を形成し得、この核酸は、標的核酸ではない。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、標的核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、細胞等の系中で発現された核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、オリゴヌクレオチド等の外来核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、ＲＮＡ部分であるか又はそれを含む核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲポリペプチド、例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０、又はｐ１５０、又は両方）、ＡＤＡＲ２等）により認識され得る。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲポリペプチド、例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０、又はｐ１５０、又は両方）、ＡＤＡＲ２等）をリクルートし得る。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１５０をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ２をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及びｐ１５０をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０、ＡＤＡＲ　ｐ１５０、及び／又はＡＤＡＲ２をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及びｐ１５０、並びにＡＤＡＲ２をリクルートする。

【０９８２】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、オリゴヌクレオチド（このオリゴヌクレオチドは、「二重鎖化オリゴヌクレオチド」と称され得る）と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された核酸塩基、修飾された糖、及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖化領域に相補的な二重鎖形成領域を含む。当業者が理解するように、多くの場合には、完全な相補性は必要ではなく、１つ以上のゆらぎ、バルジ、ミスマッチ等が十分に許容され得る。例えば、ＡＤＡＲ部分は、完全な相補性の二重鎖及び不完全な相補性の二重鎖の両方に結合し、及び／又はこれらを基質として利用することが報告されている。

【０９８３】

二重鎖化領域及び／又は二重鎖形成領域は、様々な長さのものであり得る。いくつかの実施形態では、これらは、少なくとも１０個（例えば、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個以上、約１０～２０、１０～２５、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～１００、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～４０、１４～５０、１４～１００、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～４０、１５～５０、１５～１００、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～４０、１６～５０、１６～１００、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～４０、１７～５０、１７～１００、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～４０、１８～５０、１８

～１００、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～４０、１９～５０、１９～１００、２０～２５、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～１００個等）のヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２０ヌクレオシド長である。

【０９８４】

いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖形成領域からなるか、又はそれから本質的になる。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖形成領域に加えて、１つ以上の追加の領域をさらに含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、ステム－ループ領域を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖形成領域及びステム－ループ構造を含むか、又はこれらからなる。いくつかの実施形態では、ステム領域は、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個以上、約４～１０、４～１５、４～２０、４～２５、４～３０、４～４０、４～５０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、５～４０、５～５０、６～１０、６～１５、６～２０、６～２５、６～３０、６～４０、６～５０、７～１０、７～１５、７～２０、７～２５、７～３０、７～４０、７～５０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、８～４０、８～５０、９～１０、９～１５、９～２０、９～２５、９～３０、９～４０、９～５０、１０～１５、１０～２５、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～１００個等）の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約５個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約６個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約７個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約８個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約９個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約１０個の核酸塩基長である。

【０９８５】

いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の領域は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）、及び／又はＡＤＡＲ２）のリクルートメント、及び／又これによる認識、及び／又はこれとの相互作用を促進し得、助長し得、容易にし得、及び／又は寄与し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の領域を含むオリゴヌクレオチドを二重鎖化するために、そのような追加の領域がない場合と比較して短い二重鎖形成領域が利用され得る。

【０９８６】

いくつかの実施形態では、二重鎖領域と二重鎖化オリゴヌクレオチドとにより形成された二重鎖構造は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）、及び／又はＡＤＡＲ２）をリクルートし得る。いくつかの実施形態では、二重鎖構造は、国際公開第２０１６／０９７２１２号で説明されている通りのリクルート部分であるか、又はそれを含む。

【０９８７】

いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の、本明細書

で説明されている通りの糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合の修飾を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチド中の糖の大部分（本明細書で説明されている通り）、又は全ては、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、水素ではない）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドのそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが１つ以上の天然のリン酸結合を含む場合には、５’及び／又は３’末端での１つ又はいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’及び３’末端の両方でのいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実

施形態では、例えばホスホロチオエートヌクレオチド間結合等の修飾されたヌクレオチド間結合の数を増加させることにより、例えば、より多くの天然のＤＮＡ／ＲＮＡ糖、２’－Ｆ修飾された糖等が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合等の修飾されたヌクレオチド間結合に結合している場合には、編集効率を上昇させ得る。

【０９８８】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１つ以上の、本明細書で説明されている通りの糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合の修飾を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域中の糖の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りの修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、水素ではない）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはより多くは、それぞれ独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の糖は、独立して、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの両方の末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖であり；例えば、いくつかのオリゴヌクレオチドでは、５’末端での３個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖であり、３’末端での４個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’及び／又は３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、例えば、いくつかの実施形態では、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合、ホ

スホリルグアニジンヌクレオチド間結合、ｎ００１、及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチドの３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラル修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが１つ以上の天然のリン酸結合を含む場合には、５’及び／又は３’末端での１つ又はいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’及び３’末端の両方でのいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）の天然のリン酸結合の組み込みにより、編集効率が上昇する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域中のヌクレオチド間結合の大部分（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又や約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多く）は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の天然のリン酸結合（存在する場合）を除いて、二重鎖化領域中のそれぞれの他のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０９８９】

いくつかの実施形態では、標的化領域は、本明細書で説明されている通りの編集領域であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的化領域は、本明細書で説明されている通りの５’－$N_{-1}$$N_0$$N_{-1}$－３’を含む。

【０９９０】

いくつかの実施形態では、標的化領域は、１つ以上の、本明細書で説明されている通りの糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合の修飾を含む。いくつかの実施形態では、標的化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りの修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、水素ではない）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはより多くは、それぞれ独立して、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、水素ではない）である。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはより多くは、それぞれ独立して、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくはより多くは、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中のそれぞれの糖は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾された糖である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中のそれぞれの糖は、独立して、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つのヌクレオシドを含むか又はこれらからなり、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、この３つの中央である。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つのヌクレオシドからなり、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、この３つの中央である。いくつかの実施形態では、編集領域は、５’－$N_{1}N_{0}N_{-1}$－３’を含むか、又はそれからなる。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１

個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、独立して、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの両方の末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖であり；例えば、いくつかのオリゴヌクレオチドでは、５’末端での３個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖であり、３’末端での４個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である。いくつかの実施形態では、標的化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’及び／又は３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、例えば、いくつかの実施形態では、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合、ｎ００１、及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチドの３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラル修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、標的化領域は、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個以上）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが１つ以上の天然のリン酸結合を含む場合には、５’及び／又は３’末端での１つ又はいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’及び３’末端の両方でのいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端で

の１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、標的化領域での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）の天然のリン酸結合の組み込みにより、編集効率が上昇する。いくつかの実施形態では、標的化域中のヌクレオチド間結合の大部分（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又や約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多く）は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の天然のリン酸結合（存在する場合）を除いて、標的化領域中のそれぞれの他のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０９９１】

いくつかの実施形態では、標的化領域は、標的核酸中の配列に相補的である。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡである。いくつかの実施形態では、標的領域が相補的な標的核酸中の配列は、標的アデノシンを含む。当業者が理解するように、多くの場合には、完全な相補性は必要ではなく、１つ以上のゆらぎ、バルジ、ミスマッチ等が存在してもよい。

【０９９２】

標的化領域は、様々な長さのものであり得る。いくつかの実施形態では、標的化領域は、少なくとも１０個（例えば、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個以上、約１０～２０、１０～２５、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～１００、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～４０、１４～５０、１４～１００、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～４０、１５～５０、１５～１００、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～４０、１６～５０、１６～１００、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～４０、１７～５０、１７～１００、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～４０、１８～５０、１８～１００、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～４０、１９～５０、１９～１００、２０～２５、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～１００個等）のヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２５ヌクレオシド長である。

【０９９３】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域を含み、標的化領域は、二重鎖化領域の３’側に存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域を含み、標的化領域は、二重鎖化領域の５’側に存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域からなり、標的化領域は、二重鎖化領域の３’側に存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域からなり、標的化領域は、二重鎖化領域の５’側に存在している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域、二重鎖化領域及びこの標的化領域と二重鎖化領域の間のリンカー領域を含む。いくつかの実施形態では、リンカー領域は、オリゴヌクレオチド部分を含むか、又はそれである。

【０９９４】
いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドは、他の核酸（例えば、二重鎖化オリゴヌクレオチド）との二重鎖を含む複合体を形成する。いくつかの実施形態では、本開示は、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチド及び二重鎖化領域と二重鎖を形成する核酸を含む二重鎖を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチド及び二重鎖化オリゴヌクレオチドを含む二重鎖を提供する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が利用される。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御されないオリゴヌクレオチド組成物が利用される。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が利用される。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオのキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物が利用される。

【０９９５】
いくつかの実施形態では、二重鎖は、投与前に形成される。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドと、これと二重鎖を形成する核酸（「二重鎖化核酸」と称され得る）とを別々に投与する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドを、二重鎖化核酸（例えば、本明細書で説明されている様々な二重鎖化オリゴヌクレオチド）の前に投与するか、（単一若しくは複数の組成物で）同時に投与するか、又は後に投与する。いくつかの実施形態では、二重鎖化核酸は、細胞中に存在しており、及び／又は細胞により発現され得、そのため、直接投与する必要がない場合がある。

【０９９６】
いくつかの実施形態では、標的核酸は、ＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的核酸は、ｍＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的核酸中の標的アデノシンは、Ｉに編集される。

【０９９７】
オリゴヌクレオチド及び組成物の作製
様々な方法が、オリゴヌクレオチド及び組成物の作製に利用され得、本開示に従って利用され得る。例えば、従来のホスホラミダイト化学反応（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ及び－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$を含むホスホラミダイト）を利用して、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及び組成物を調製し得、ある特定の試薬及びキラル制御された技術を利用して、例えば、各々の試薬及び方法が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、

同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている通りキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製し得る。

【０９９８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及びその組成物のキラル制御された／立体選択的な調製は、例えば、単量体、二量体（例えば、分離からキラルに純粋な二量体）、単量体ホスホラミダイト、二量体ホスホラミダイト（例えば、分離からキラルに純粋な二量体）等の一部としての不斉補助剤の利用を含む。そのような不斉補助剤、単量体、二量体、及びホスホラミダイトの例は、各々の不斉補助剤、単量体、二量体、及びホスホラミダイトが独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている。いくつかの実施形態では、不斉補助剤は、各々の不斉補助剤が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号のいずれかで説明されている不斉補助剤である。

【０９９９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬、及び条件を含むキラル制御された調製技術は、各々のオリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬、及び条件が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、及び／同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている。

【１０００】

合成されると、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は通常、さらに精製される。好適な精製技術は、当業者によって広く知られ、行われており、各々の精製技術が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【１００１】

いくつかの実施形態では、サイクルは、カップリング、キャッピング、修飾、及びデブロッキングを含むか又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、サイクルは、カップリング、キャッピング、修飾、キャッピング、及びデブロッキングを含むか又はそれらからなる。これらの工程は通常、それらが列挙される順序で実施されるが、いくつかの実施形態では、当業者に理解される通り、特定の工程（例えば、キャッピング及び修飾）の順序は、変更してもよい。必要に応じて、当業者が合成においてよく実施するように、変換、収率、及び／又は純度を向上させるために、１つ以上の工程を繰り返してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、カップリングを繰り返してもよく；いくつかの実施形態では、修飾（例えば、＝Ｏを導入するための酸化、＝Ｓを導入するための硫化など）を繰り返してもよく；いくつかの実施形態では、Ｐ（ＩＩＩ）結合を特定の条件下でより安定であり得るＰ（Ｖ）結合に変換させ得る修飾の後にカップリングを繰り返し、カップリングの後に、通常の、新たに形成されたＰ（ＩＩＩ）結合をＰ（Ｖ）結合に変換する修飾を行う。いくつかの実施形態では、工程を繰り返す場合、異なる条件（例えば、濃度、温度、試薬、時間など）を利用してもよい。

【１００２】

提供されるオリゴヌクレオチドを製剤化し及び／又は例えば、様々な経路を介する対象への投与のための医薬組成物を調製するための技術、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、又は同第２０１８／２３７１９４号、及びこれらで引用される参考文献で説明されているものは、当技術分野で容易に利用可能であり、本開示に従って利用され得る。

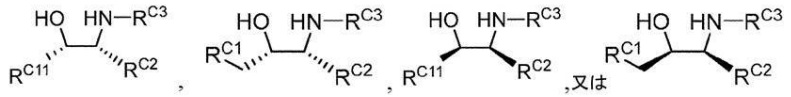
【１００３】

提供されるオリゴヌクレオチドを製剤化し及び／又は例えば、様々な経路を介する対象への投与のための医薬組成物を調製するための技術、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、又は同第２０１８／２３７１９４号、及びこれらで引用される参考文献で説明されているものは、当技術分野で容易に利用可能であり、本開示に従って利用され得る。

【１００４】

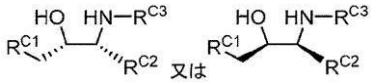
いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７２６】



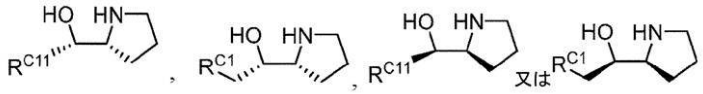
又はその塩（式中、R^{C11}は、$-L^{C1}-R^{C1}$であり、L^{C1}は、任意選択的に置換された$-CH_2-$であり、R^{C1}は、R、$-Si(R)_3$、$-SO_2R$、又は電子求引性基であり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～１０員飽和環を形成する）の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７２７】



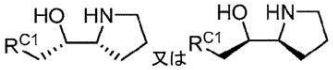
の構造を有し、式中、R^{C1}は、R、$-Si(R)_3$、又は$-SO_2R$であり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成する。形成される環は、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７２８】



又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７２９】



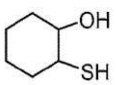
の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、ＤＰＳＥ不斉補助剤である。いくつかの実施形態では、不斉補助剤の純度又は立体化学的純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９９％である。

【１００５】

いくつかの実施形態では、L^{C1}は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{C1}は、置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{C1}は、一置換された$-CH_2-$である。

【１００６】

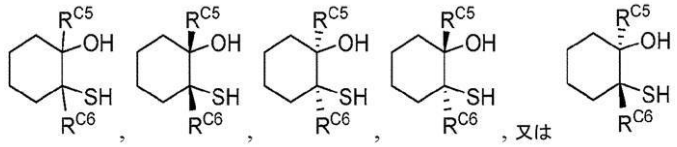
いくつかの実施形態では、R^{C1}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、$-SiR_3$である。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、$-SiPh_2Me$である。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、$-SO_2R$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｔ－ブチルである。

【１００７】
いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ）$_2$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ等の電子求引性基である。いくつかの実施形態では、電子求引性基R^{C1}基を含む不斉補助剤は、キラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合、及び／又は天然のＲＮＡ糖に結合したキラル制御されたヌクレオチド間結合を調製するのに特に有用である。
【１００８】
いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された３～１０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、又は１０）員飽和環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する。
【１００９】
いくつかの実施形態では、化合物は、Ｈ－X^{C}－Ｃ（R^{C5}）$_2$－Ｃ（R^{C6}）$_2$－ＳＨ又はその塩の構造を有しており、式中、X^{C}は、Ｏ又はＳであり、R^{C5}及びR^{C6}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、単量体の調製に有用である。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、不斉補助剤として有用である。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成で利用された場合に、結合リンにより窒素原子間で結合を形成する単量体の調製に特に有用である（例えば、ｓｍ０１、ｓｍ１８等を含む単量体）。いくつかの実施形態では、X^{C}は、Ｏである。いくつかの実施形態では、X^{C}は、Ｓである。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、１つのR^{C6}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、化合物は、Ｈ－X^{C}－ＣＨR^{C5}－ＣＨR^{C6}－ＳＨ又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{C5}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{C5}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C5}はメチルである。いくつかの実施形態では、R^{C6}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{C6}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C6}はメチルである。いくつかの実施形態では、化合物は、ＨＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＳＨである。いくつかの実施形態では、化合物は、ＨＳＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＳＨである。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}は、水素ではない。いくつかの実施形態では、１つのR^{C6}は、水素ではない。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}は、これらの介在原子と合せて、０～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０（例えば、３～１５、３～１０、５～１０、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０）員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、単環式である。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}は、これらの介在原子と合せて、任意選択的に置換された４～８、４～７、５～８、５～７、４、５、６、７、又は８員の単環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成された環は、飽和シクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、形成された環は、シクロヘキシル環である。いくつかの実施形態では、形成された環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成された環は、ヘテロ原子環原子を有しない。いくつかの実施形態では、それぞれの単環式環単位は、独立して、３～１０員であり、及び／又は独立して、飽和、部分不飽和、又は芳香族であり、０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、
【化７３０】


又はその塩であり、式中、シクロヘキシル環は、任意選択的に置換されている。いくつか

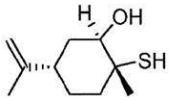
の実施形態では、化合物は、

【化７３１】



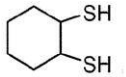
又はその塩であり、式中、シクロヘキシル環は、任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、置換基は、Ｃ１～６脂肪族であり、例えば、－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２である。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、

【化７３２】



である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化７３３】

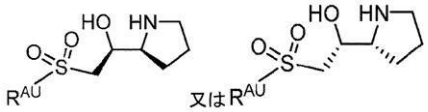


又はその塩であり、式中、シクロヘキシル環は、任意選択的に置換されている。

【１０１０】

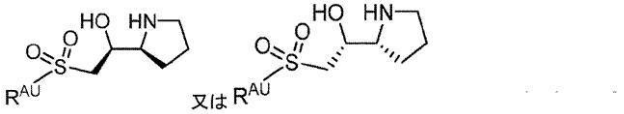
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は組成物を調製するための方法は、例えば、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を構築するために、本明細書で説明されている不斉補助剤を使用することを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＤＰＳＥ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、ＤＰＳＥ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化７３４】



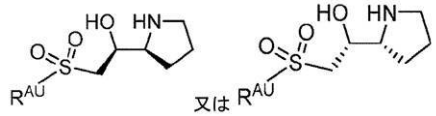
又はその塩（式中、R^{AU}は、本明細書で説明されている通りである）を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、独立して、

【化７３５】



又はその塩を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

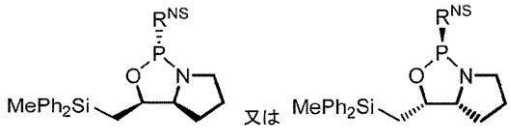
【化７３６】



又はその塩を使用して構築される。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置

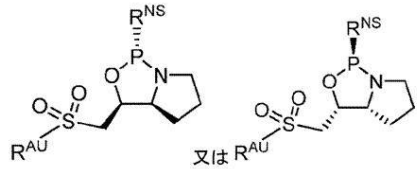
換されたＣ１～２０、Ｃ１～１０、Ｃ１～６、Ｃ１～５、又はＣ１～４脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{AU}は、任意選択的に置換されたＣ１～２０、Ｃ１～１０、Ｃ１～６、Ｃ１～５、又はＣ１～４アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{AU}は、任意選択的に置換されるアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{AU}は、フェニルである。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、独立して、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。当業者によって理解される通り、不斉補助剤は、オリゴヌクレオチド調製のために、ホスホラミダイト（例えば、

【化７３７】



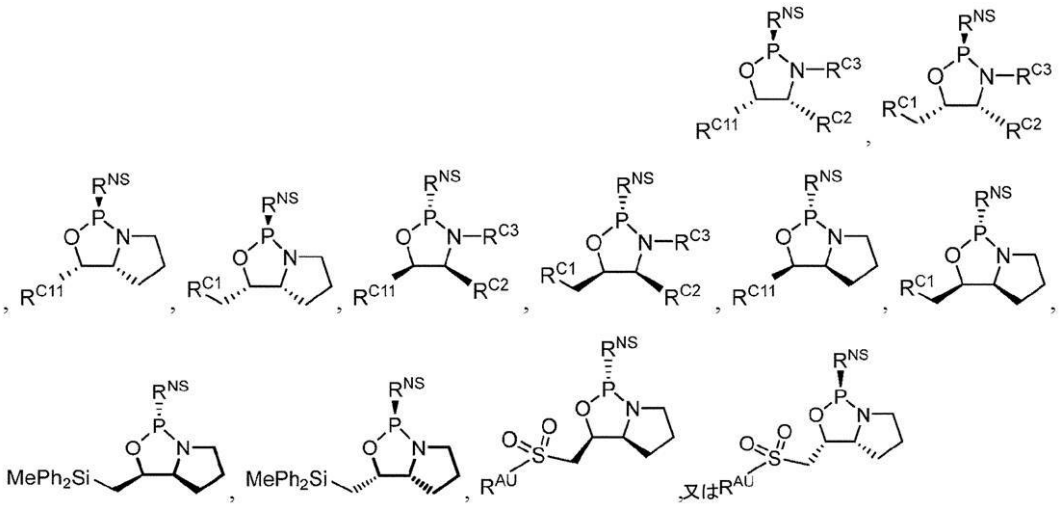
（ＤＰＳＥホスホラミダイト）、

【化７３８】



（式中、Ｒ^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；Ｒ^{AU}が－Ｐｈである場合には、ＰＳＭホスホラミダイトである）、Ｒ^{NS}は、任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシド（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護される）、又はその塩等である）において利用される場合が多い。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

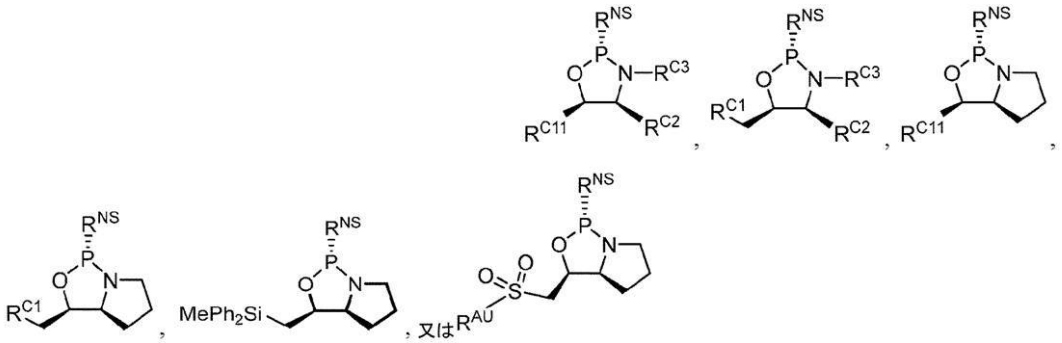
【化７３９】



又はその塩（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する化合物である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{AU}は、任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{AU}は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、ヒポキサンチンを含む任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、任意選択的に置換された

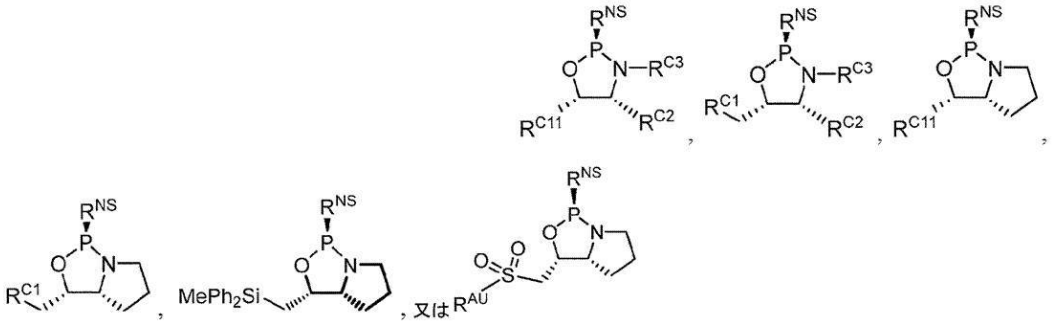
か又は保護されヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたデオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－Ｆイノシン（２’－ＯＨが２’－Ｆで置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシン（２’－ＯＨが、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）で置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンは、O^6保護されている。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンは、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$（式中、Ｌは、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり、それぞれのＲは、独立して、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）で保護されたO^6である。いくつかの実施形態では、それぞれのＲは、独立して、Ｃ$_{1～6}$脂肪族及びフェニルから選択される任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）$_3$である。いくつかの実施形態では、（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）$_3$により）O^6保護されたヒポキサンチンを含む化合物は、対応するO^6保護されていない化合物と比べて高い溶解度を有しており、本開示に従うオリゴヌクレオチド合成に利用される場合には、様々な利益及び利点を提供し得る。いくつかの実施形態では、

【化７４０】



又はその塩の構造を有する化合物において、R^{NS}は、（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）$_3$により）O^6保護されたヒポキサンチンを含む。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護されたイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護されたデオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護された２’－Ｆイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、O^6保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシンであり、この２’－ＯＲ修飾は、本明細書で説明されている通りである（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）。特に、本開示は、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しており、オリゴヌクレオチド合成で利用され得、O^6保護を有しない対応する化合物は、効率的なオリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しない場合があるという認識を包含する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（６－（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－３－（（メチルジフェニルシリル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールである。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（６－（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールである。いくつかの実施形態では、

【化７４１】

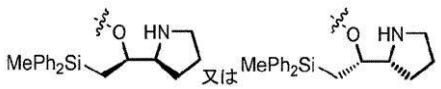


又はその塩の構造を有する化合物において、R^{NS}は、O^6保護されていないヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたデオキシイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－Ｆイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されておらず、この２’－ＯＲ修飾は、本明細書で説明されている通りである（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）。特に、本開示は、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しており、O^6を使用することなくオリゴヌクレオチド合成で利用され得るという認識を包含する。

【１０１１】

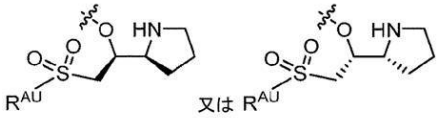
いくつかの実施形態では、方法は、ＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を供給することを含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。当業者が理解する通り、接触させることを、リン結合が形成されるように様々な好適な条件下で実施し得る。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＤＰＳＥ若しくはＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）の調製は、独立して、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、接触させることを、２つの糖及び不斉補助剤部分（例えば、

【化７４２】



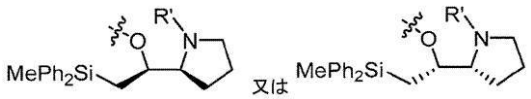
又はその塩形態（例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、

【化７４３】



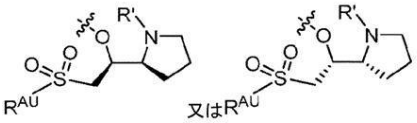
又はその塩形態（式中、R^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）に結合したリン原子を含むＰ（ＩＩＩ）結合を形成する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、ＤＰＳＥ又はＰＳＭホスホラミダイトに由来する不斉補助剤部分を含むＰ（ＩＩＩ）結合を含む。いくつかの実施形態では、不斉補助剤部分を含むＰ（ＩＩＩ）結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、不斉補助剤部分を、例えば、Ｐ（ＩＩＩ）結合をＰ（Ｖ）結合に変換する前（例えば、硫化、アジドと反応させる前等）に保護し得る。いくつかの実施形態では、保護された不斉補助剤は、

【化７４４】



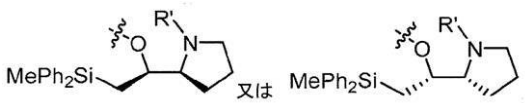
又はその塩形態（例えば、式中、Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、又は

【化７４５】



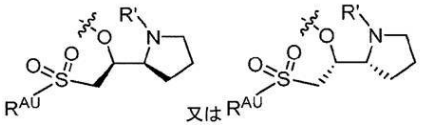
又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）（それぞれのＲ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、$-CH_3$である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、保護された不斉補助剤を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化７４６】



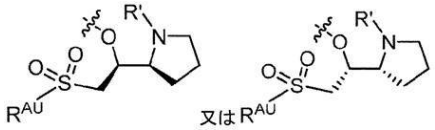
又はその塩形態、又は

【化７４７】



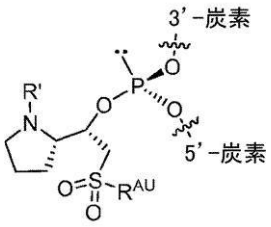
又はその塩形態を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化７４８】



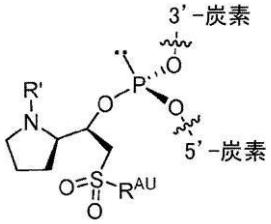
又はその塩形態を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{ＡＵ}は、Ｐｈである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７４９】



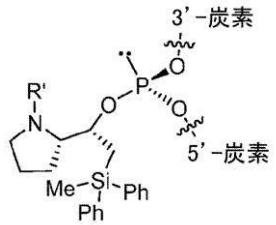
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－１）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７５０】



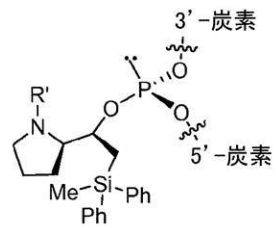
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－２）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７５１】



又はその塩形態（ＰＩＩＩ－５）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

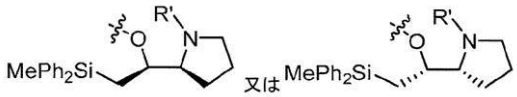
【化７５２】



又はその塩形態（ＰＩＩＩ－６）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明され

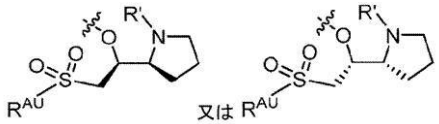
ている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端のヌクレオチド間結合は、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、又はＰＩＩＩ－６である。いくつかの実施形態では、５’末端のヌクレオチド間結合は、ＰＩＩＩ－１又はＰＩＩＩ－２である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、－Ｐｈである。いくつかの実施形態では、Ｐ（ＩＩＩ）結合は、Ｐ（Ｖ）結合に変換される。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、不斉補助剤部分（例えば、

【化７５３】



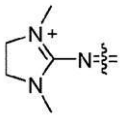
又はその塩形態（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りであり；例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、

【化７５４】



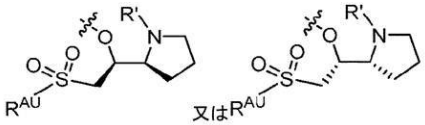
又はその塩形態（式中、Ｒ’及びR^{AU}のそれぞれは、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及びＳ又は

【化７５５】



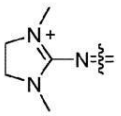
に結合した、リン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、

【化７５６】



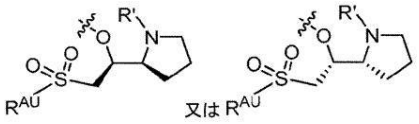
又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及びＳ又は

【化７５７】



に結合した、リン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、

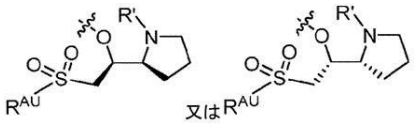
【化７５８】



又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又は

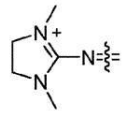
その塩に由来する）等）、及びＳに結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、

【化７５９】



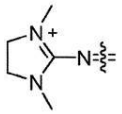
又はその塩形態（式中、それぞれのＲ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり；R^{AU}が－Ｐｈである場合には、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及び

【化７６０】



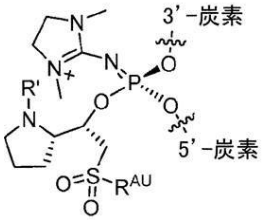
に結合した、リン原子を含む。当業者は、

【化７６１】



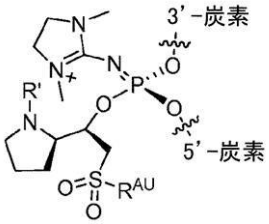
が、対イオン（例えば、いくつかの実施形態では、PF_6^-）と共に存在し得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７６２】



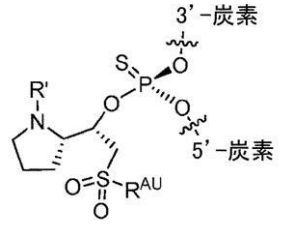
又はその塩形態（ＰＶ－１）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７６３】



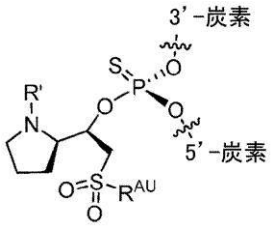
又はその塩形態（ＰＶ－２）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７６４】



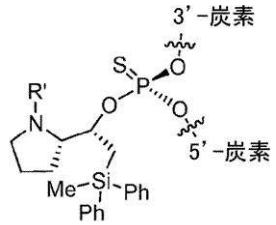
又はその塩形態（ＰＶ－３）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７６５】



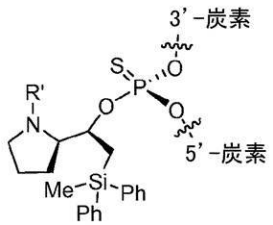
又はその塩形態（ＰＶ－４）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化７６６】



又はその塩形態（ＰＶ－５）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

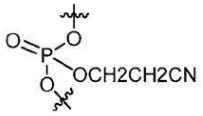
【化７６７】



又はその塩形態（ＰＶ－６）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、ＰＩＩＩ－６、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、及びＰＶ－６から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、及びＰＶ－４から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、又はＰＩＩＩ－６の結合は通常、５’末端のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、及びＰＶ－６から選択される。い

くつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのそれぞれのキラルヌクレオチド間結合、又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、又はＰＶ－４から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書（例えば、表１）で説明されている通りのオリゴヌクレオチドであり、各＊Ｓは、独立して、ＰＶ－３又はＰＶ－５で置き換えられており、各＊Ｒは、独立して、ＰＶ－４又はＰＶ－６で置き換えられており、各ｎ００１Ｒは、独立して、ＰＶ－１で置き換えられており、各ｎ００１Ｓは、独立して、ＰＶ－２で置き換えられている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書（例えば、表１）で説明されている通りのオリゴヌクレオチドであり、各＊Ｓは、独立して、ＰＶ－３で置き換えられており、各＊Ｒは、独立して、ＰＶ－４で置き換えられており、各ｎ００１Ｒは、独立して、ＰＶ－１で置き換えられており、各ｎ００１Ｓは、独立して、ＰＶ－２で置き換えられている。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のリン酸結合は、独立して、前駆体、例えば、

【化７６８】



で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、－Ｐｈである。いくつかの実施形態では、方法は、ホスホロチオエート及び／又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）が形成される（例えば、Ｖ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、ＰＶ－６等から）ように１つ以上の不斉補助剤部分の除去を含む。いくつかの実施形態では、不斉補助剤（例えば、ＰＳＭ）の除去は、無水条件下でオリゴヌクレオチドを塩基（例えば、ＤＥＡ等のＮ（Ｒ）$_3$）と接触させることを含む。

【１０１２】

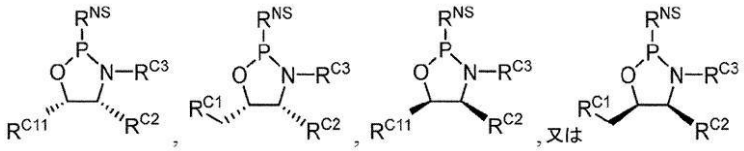
いくつかの実施形態では、当業者によって理解される通り、キラル制御されたヌクレオチド間結合の調製のために、単量体又はホスホラミダイト（例えば、ＤＰＳＥ又はＰＳＭホスホラミダイト）は通常、キラルに濃縮されたか又は純粋な形態（例えば、本明細書で説明されている通りの純度（例えば、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、若しくは９９％、又は約１００％））で利用される。

【１０１３】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の調製のための有用な試薬を提供する。いくつかの実施形態では、単量体及びホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りのヌクレオシド、核酸塩基、及び糖を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基及び糖は、当業者が理解する通り、オリゴヌクレオチド合成のために適切に保護されている。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$（式中、R^{NS}は、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$の構造を有する。いくつかの実施形態では、単量体は、環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩ、又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ

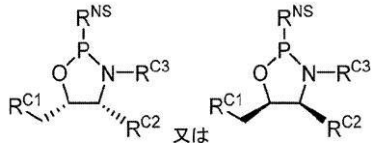
－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩ、又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、不斉補助剤部分を含み、リンは、この不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合している。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化７６９】



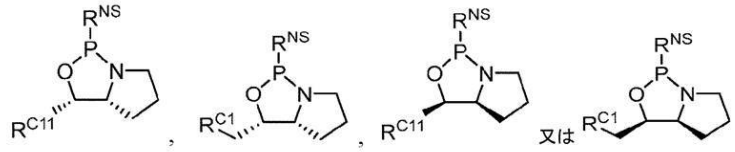
、又はその塩（式中、R^{NS}は、保護されたヌクレオシド部分（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために好適に保護された５’－ＯＨ及び／又は核酸塩基）であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書に記載される通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化７７０】



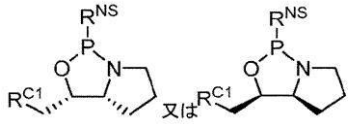
（式中、R^{NS}は、保護されたヌクレオシド部分（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために好適に保護された５’－ＯＨ及び／又は核酸塩基）であり、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成し、カップリングは、ヌクレオチド間結合を形成する）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、－ＯＤＭＴｒとして保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、その３’－Ｏ－を介してリンに結合している。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}によって形成される環は、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化７７１】



又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

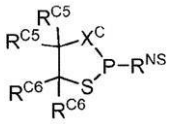
【化７７２】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、R^{NS}は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護されている修飾された核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ等）を含む。いくつ

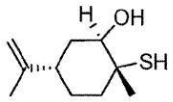
かの実施形態では、単量体は、

【化７７３】



又はその塩の構造を有し、式中、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシド（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護されている）であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、$-X^{C}-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-S-$は、$H-X^{C}-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-SH$が、本明細書で説明されている通りの化合物（例えば、ＨＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＳＨ、ＨＳＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＳＨ、

【化７７４】

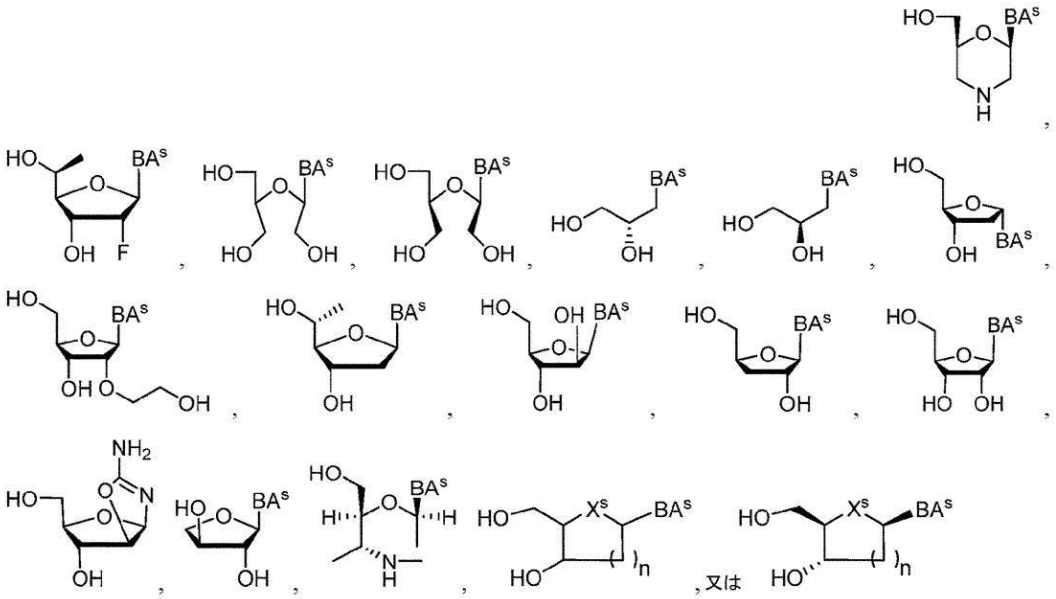


等）であるような構造のものである。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、－ＯＤＭＴｒとして保護されている。

【１０１４】

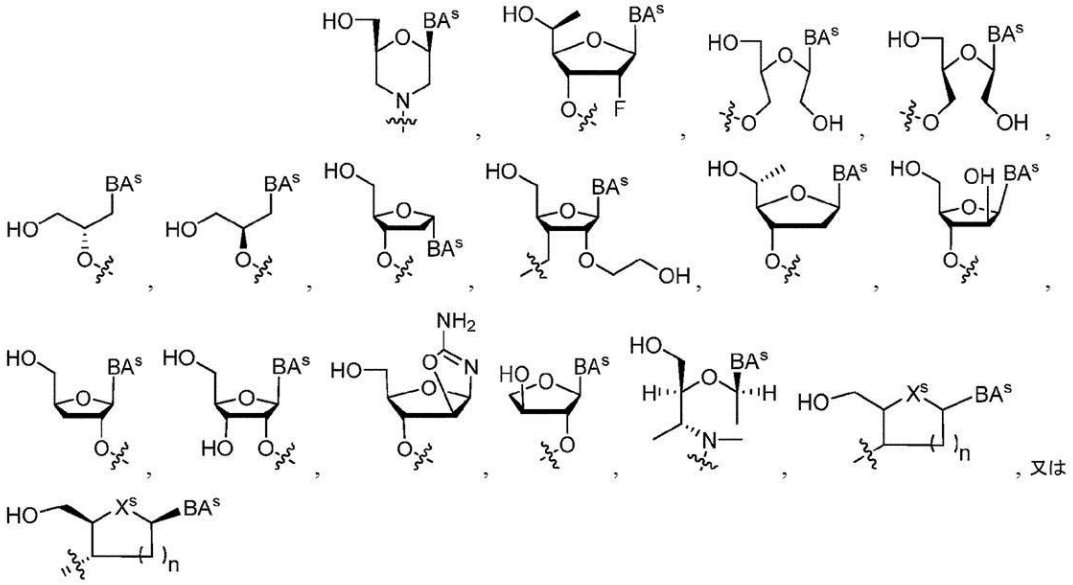
いくつかの実施形態では、R^{NS}は、

【化７７５】



又はその塩（式中、BA^{S}は、本明細書で説明されている通りであり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）から選択される任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、

【化７７６】



又はその塩（式中、ＢＡ^{S}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、それぞれの－ＯＨは、任意選択的に及び独立して、置換されているか、又は保護されている。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{S}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基であり、この核酸塩基のそれぞれの－ＯＨは、独立して、保護されており、少なくとも１つの－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－として保護されている。いくつかの実施形態では、例えば別の単量体又はホスホラミダイトとのカップリング用の－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－として保護されている。いくつかの実施形態では、例えば別の単量体又はホスホラミダイトとのカップリング用の－ＯＨは、カップリング用ではない－ＯＨ基と異なり保護されている。いくつかの実施形態では、非カップリング－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－が脱保護された場合に保護が維持されるように保護されている。いくつかの実施形態では、非カップリング－ＯＨは、オリゴヌクレオチド合成サイクル中に保護が維持されるように保護されている。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{S}は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、Ｇ、及びこれらの互変異性体から選択される任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{S}は、表ＢＡ－１及びその互変異性体から選択される任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{S}は、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ０１４Ｕ、及びｂ０１５Ｕ、並びにその互変異性体から選択される任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{S}は、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{S}は、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{S}は、－Ｓｅ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{S}は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{S}は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基（例えば、表ＢＡ－１から選択される）又はその互変異性体及び本明細書で説明されている通りの糖を含む。

【１０１５】

いくつかの実施形態では、単量体又はホスホラミダイトの純度又は立体化学的純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。

【１０１６】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド又は組成物を調製するための方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離－ＯＨ（例えば、遊離５’－ＯＨ）を、本明細書で説明されている通りの単量体とカップリングさせることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド又は組成物を調製するための方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離－ＯＨ（例えば、遊離５’－ＯＨ）を、本明細書で説明されている通りのホスホラミダイトとカップリングさせることを含む方法を提供する。

【１０１７】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、－O^{5}－P^{L}（Ｗ）（R^{CA}）－O^{3}－（式中、

P^{L}は、Ｐ、又はＰ（＝Ｗ）であり；

Ｗは、Ｏ、Ｓ、又はW^{N}であり；

W^{N}は、＝Ｎ－Ｃ（－Ｎ（R^{1}）$_{2}$＝N^{+}（R^{1}）$_{2}$$Q^{-}$であり；

Q^{-}は、アニオンであり；

R^{CA}は、任意選択的にキャップ付加された不斉補助剤部分であるか又はそれを含み、

O^{5}は、糖の５’－炭素に結合した酸素であり、

O^{3}は、糖の３’－炭素に結合した酸素である）の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。

【１０１８】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的にキラル制御される。

【１０１９】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、そのような修飾されたヌクレオチド間結合からR^{CA}を除去することを含む。いくつかの実施形態では、除去の後、R^{CA}への結合は、－ＯＨで置き換えられる。いくつかの実施形態では、除去の後、R^{CA}への結合は、＝Ｏで置き換えられ、W^{N}への結合は、－Ｎ＝Ｃ（Ｎ（R^{1}）$_{2}$）$_{2}$で置き換えられる。

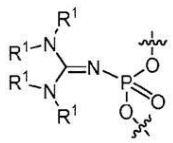
【１０２０】

いくつかの実施形態では、P^{L}は、Ｐ＝Ｓであり、R^{CA}が除去される場合には、そのようなヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に変換される。

【１０２１】

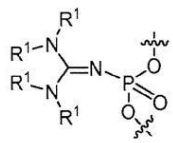
いくつかの実施形態では、P^{L}は、Ｐ＝W^{N}であり、R^{CA}が除去される場合には、そのようなヌクレオチド間結合は、

【化７７７】



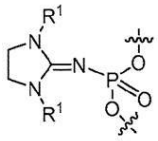
の構造を有するヌクレオチド間結合に変換される。いくつかの実施形態では、

【化７７８】



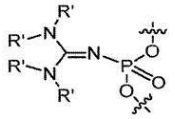
の構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化７７９】



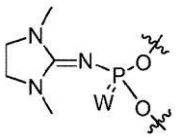
の構造を有する。いくつかの実施形態では、

【化７８０】



の構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化７８１】

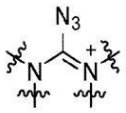


の構造を有する。

【１０２２】

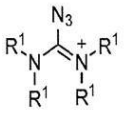
いくつかの実施形態では、P^Lは、P（例えば、５’－ＯＨとのホスホラミダイトのカップリングから新たに形成されるヌクレオチド間結合において）である。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏ又はＳである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである（例えば、硫化の後）。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである（例えば、酸化の後）。いくつかの実施形態では、ある特定の負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、Ｐ（ＩＩＩ）亜リン酸トリエステルヌクレオチド間結合と、アジドイミダゾリウム塩（例えば、

【化７８２】



を含む化合物）とを、好適な条件下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、PF_6^-の塩である。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、

【化７８３】



の塩である。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェートである。

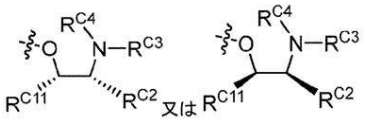
【１０２３】

当業者によって理解される通り、Q^-は、系（例えば、オリゴヌクレオチド合成における）に存在する様々な好適なアニオンであり得、サイクル、プロセス段階、試薬、溶媒等に応じてオリゴヌクレオチド調製プロセス中に変動し得る。いくつかの実施形態では、Q^-は、PF_6^-である。

【１０２４】

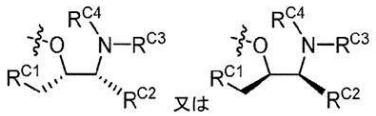
いくつかの実施形態では、R^{CA}は、

【化７８４】



（式中、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書に記載される通りである）である。いくつかの実施形態では、R^{CA}は、

【化７８５】



（式中、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}を、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成し、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である）である。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、合わせて、任意選択的に置換された５員環を形成する。

【１０２５】

いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｈ（例えば、５’－ＯＨとのホスホラミダイトのカップリングから新たに形成されるヌクレオチド間結合において）である。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである（例えば、アミンのキャップ付加の後）。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【１０２６】

いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、$-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$から変換される。

【１０２７】

提供する技術の評価／特徴付け

当業者によって理解される通り、様々な技術が、本開示に従って、提供される技術を評価する／特徴付けるために利用され得る。とりわけ、本開示は、提供される技術を評価すること及び特徴付けることに好適な様々なインビボ及びインビトロ技術を説明する。特定の有用な技術は、実施例、国際公開第２０２１／０７１８５８号、同第２０２２／０４６６６７号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号に記載されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、外来ＡＤＡＲポリペプチドを伴って又は伴わずに、例えば、細胞において評価され／特徴付けられ；これに加えて又はこれに代えて、いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、動物（例えば、非ヒト霊長類及びマウス）において評価される／特徴付けられる。

【１０２８】

特に、本開示は、様々なヒト系（例えば、細胞）において編集を提供し得る様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）及びその組成物が、ヒトＡＤＡＲ（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）を含有しないか又は発現しないある特定の細胞（例えば、マウス細胞）及び齧歯類（例えば、マウス）等のある特定の動物において編集を全く示さないか又ははるかに低いレベルの編集を示し得るという洞察を包含する。特に、一般的に使用される動物モデルであるマウスは、ヒト細胞において活性な様々な薬剤が、適切なＡＤＡＲ１（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むか又は発現するように操作されていないマウス細胞及び動物において全く活性をもたらさないか又は非常に低いレベルの活性をもたらすことから、ヒトにおける編集のための様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）の評価には、限定的な使用になり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を発現する操作された細胞及び非ヒト動物

を提供する。いくつかの実施形態では、そのような細胞及びヒトは、提供される技術を評価して特徴付けるのに有用である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ペプチドであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ペプチドであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１の下記のドメイン：Ｚ－ＤＮＡ結合ドメイン、ｄｓＲＮＡ結合ドメイン、及びデアミナーゼドメインの１つ以上又は全てであるか、又はこれらを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインの一方又は両方であるか、又はそれを含み；或いは又は加えて、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｄｓＲＮＡ結合ドメインの１つ、２つ、又は全てであるか、又はそれを含み；或いは又は加えて、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトデアミナーゼドメインであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、マウスＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分と共に発現されてもよく、例えば、１つ以上のヒトｄｓＲＮＡ結合ドメインは、マウスデアミナーゼドメインと共に発現するように操作されて、ヒト－マウスハイブリッドＡＤＡＲ１ポリペプチドを形成し得る。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物は、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含み及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物のゲノムは、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物の生殖系列ゲノムは、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び非ヒト動物は、例えば、それらのゲノムにおいて（いくつかの実施形態では、生殖系列ゲノム）、状態、障害、又は疾患とそれぞれ独立して関連する１つ以上のＧからＡへの変異（例えば、Ａ１ＡＴタンパク質のアミノ酸位置３４２でグルタミン酸からリジンへの置換（Ｅ３４２Ｋ）をもたらすＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子における変異（例えば、ｃ．１０２４Ｇ＞Ａ））を含むように操作されている。とりわけ、そのような細胞及び動物は、提供される技術（例えば、様々なオリゴヌクレオチド及びその組成物）を、例えば、１つ以上の状態、障害、又は疾患に対するそれらの使用を含むそれらの編集特性及び／又は活性に関して評価する／特徴付けるのに有用である。いくつかの実施形態では、細胞は、齧歯類細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、マウス細胞である。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、動物は、マウスである。

【１０２９】

特に、本開示は、糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学、及び／又はこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチド設計であって、類似の又は同一の塩基配列であるか参照設計の比較可能なオリゴヌクレオチドと比較して、オリゴヌクレオチドの１つ以上の特性及び／又は活性を大幅に改善し得るオリゴヌクレオチド設計を提供する。例えば、様々な提供された設計のオリゴヌクレオチド及びその組成物は、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現するように操作されたマウスと同等以上に、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現しないマウス（例えば、マウスＡＤＡＲタンパク質の

みを発現するマウス）において高レベルの編集を提供し得るが、参照設計の同等のオリゴヌクレオチド及びその組成物は、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現するように操作されたマウスと比べて顕著に低く、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現しないマウス（例えば、マウスＡＤＡＲタンパク質のみを発現するマウス）において低レベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０１９／１５８４７５号、同第２０１９／２１９５８１号、同第２０２０／１５７００８号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８号、又は同第２０２２／０９０２５６号で報告される設計である。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０２１／０７１８５８号、同２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号に報告されているオリゴヌクレオチドである。

【１０３０】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分、又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現するように操作されたものを含む細胞及び／又は非ヒト動物を評価するために評価する／特徴付けるための技術を提供し、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分及び／又はポリヌクレオチドは、操作する前に細胞及び／又は非ヒト動物中に存在せず、及び／又はその中で発現されない。いくつかの実施形態では、提供される方法は、細胞又はその集団に、それぞれ独立して、比較可能なヒト細胞又はその集団においてアデノシンを編集し得る１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、動物又はその集団に、それぞれ独立して、ヒト細胞又はその集団においてアデノシンを編集し得る１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、評価される／特徴付けられることになる細胞における、又は動物に由来する細胞における編集レベルは、比較可能なヒト細胞において観察されるものと比較される。いくつかの実施形態では、比較可能なヒト細胞は、評価される／特徴付けられる細胞又は動物に由来する細胞と同じ型のものである。いくつかの実施形態では、細胞は、齧歯類細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、マウス細胞である。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、動物は、マウスである。いくつかの実施形態では、１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物は、別々の細胞及び／又は動物に別々に投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物は、細胞及び／又は動物の同じ集団に、任意選択的に同時に投与され得る。様々な標的アデノシンを編集し得る様々なオリゴヌクレオチド及び組成物は、本明細書で説明されている通りであり、適宜利用され得る。

【１０３１】

当業者に理解される通り、いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物等）は、１つ以上のモデル（例えば、細胞、組織、器官、動物等）で評価され得る。いくつかの実施形態では、当業者に理解される通り、細胞、組織、器官、動物等は、状態、障害、又は疾患の１つ以上の特徴（例えば、変異等のヌクレオチド配列）の細胞であるか、それと関連する細胞であるか、又はそれを含む細胞であるか、又はその細胞を含む。例えば、いくつかの実施形態では、細胞、組織、器官、動物等は、状態、障害、又は疾患と関連するＧからＡへの変異（例えば、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４Ｇ／Ａ（Ｅ３４２Ｋ））を含む。いくつかの実施形態では、動物は、ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ　Ｉｌ２ｒｇｔｍ１Ｗｊｌ　Ｔｇ（ＳＥＲＰＩＮＡ１＊Ｅ３４２Ｋ）

＃Ｓｌｃｗ／ＳｚＪマウスである（例えば、The Jackson Laboratory Stock No:028842;NSG-PiZ、及び同様にBorel F;Tang Q;Gernoux G;Greer C;Wang Z;Barzel A;Kay MA;Shultz LD;Greiner DL;Flotte TR;Brehm MA;Mueller C.2017.Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency.Mol Ther 25(11):2477-2489PubMed:29032169MGI:J:243726、及びLi S;Ling C;Zhong L;Li M;Su Q;He R;Tang Q;Greiner DL;Shultz LD;Brehm MA;Flotte TR;Mueller C;Srivastava A;Gao G.2015).Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors.Mol Ther 23(12):1867-76PubMed:26403887MGI:J:230567を参照されたい）。いくつかの実施形態では、細胞、組織、器官、動物等は、１つ又は複数の癌細胞を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト細胞、組織、器官、動物等は、例えば、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドの組み込み（任意選択的なゲノム又は生殖系列ゲノムへの組み込み）により、ＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を含むか又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１は、霊長類ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１ｐ１１０である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０である。当業者に理解される通り、様々な技術が当技術分野で利用可能であり、本開示に従って利用して、有用な細胞、組織、器官、動物等を作製し得る。例えば、ヒトＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を発現する状態、障害、又は疾患の動物モデルの場合には、動物モデルを、本明細書で説明されているｈｕＡＤＡＲ１マウスと交配させて、ヒトＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を発現する操作された動物モデルを得ることができる。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異を含むマウス、例えば、ＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ　Ｉｌ２ｒｇｔｍ１Ｗｊｌ　Ｔｇ（ＳＥＲＰＩＮＡ１＊Ｅ３４２Ｋ）＃Ｓｌｃｗ／ＳｚＪマウス（例えば、The Jackson Laboratory Stock No:028842;NSG-PiZ、及び同様にBorel F;Tang Q;Gernoux G;Greer C;Wang Z;Barzel A;Kay MA;Shultz LD;Greiner DL;Flotte TR;Brehm MA;Mueller C.2017.Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency.Mol Ther 25(11):2477-2489PubMed:29032169MGI:J:243726、及びLi S;Ling C;Zhong L;Li M;Su Q;He R;Tang Q;Greiner DL;Shultz LD;Brehm MA;Flotte TR;Mueller C;Srivastava A;Gao G.2015を参照されたい）を、本明細書で説明されているｈｕＡＤＡＲ１マウスと交配させて、ＧからＡへの変異（例えば、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１における０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）を含み、ヒトＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を発現するマウスが得られる。

【１０３２】

当業者に理解される通り、いくつかの実施形態では、動物は、１つ、又は複数、又は全ての配列に関してヘテロ接合性であり得る。いくつかの実施形態では、動物は、１つ、又は複数、又は全ての配列に関してホモ接合性であり得る。いくつかの実施形態では、動物は、１つ、又は複数、又は全ての操作された配列に関してヘミ接合性であり得る。いくつかの実施形態では、動物は、１つ又は複数の配列に関してホモ接合性であり、１つ又は複数の配列に関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、動物は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、動物は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、ある特定の動物は、様々な状態、障害、又は疾患と関連する１つ又は複数のポリヌクレオチド配列に関してヘテロ接合性であり、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、ある特定の動物は、様々な状態、障害、又は疾患と関連する１つ又は複数

のポリヌクレオチド配列に関してホモ接合性であり、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、ある特定の動物は、様々な状態、障害、又は疾患と関連する１つ又は複数のポリヌクレオチド配列に関してヘテロ接合性であり、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、ある特定の動物は、様々な状態、障害、又は疾患と関連する１つ又は複数のポリヌクレオチド配列に関してホモ接合性であり、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してホモ接合性である。細胞又は組織も同様に、様々な配列に関してヘテロ接合性、ヘミ接合性、及び／又はホモ接合性であり得る。

【１０３３】

ある特定の有用な技術、例えば、細胞、動物等は、国際公開第２０２２／０４６６６７号で説明されており、本開示に従って利用され得る。

【１０３４】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド又はその組成物）を評価する方法であって、本明細書に記載の動物、細胞、又は組織に、この薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、薬剤又は組成物は、病態、障害、又は疾患の予防又は治療に関して評価される。いくつかの実施形態では、例えば本明細書中、様々な実施形態で説明されている動物、細胞、組織は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている、様々な病態、障害又は疾患用の動物モデル又は細胞若しくは組織（例えば、様々な病態、障害若しくは疾患と関連する変異、及び／又は様々な病態、障害若しくは疾患と関連するか若しくはその細胞、組織、器官などを含む）である。いくつかの実施形態では、様々な病態、障害又は疾患用の動物モデルであるが、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されていない動物を、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている動物と交配させること（例えば、ＩＶＦ、自然交配など）により、動物を得ることができる。いくつかの実施形態では、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを、細胞又は組織に導入することにより、細胞又は組織を得ることができる。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防又は治療する方法であって、対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含み、この薬剤又は組成物を、本明細書で提供される動物（例えば、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むように操作されている動物、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている動物、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むように操作されている、病態、障害又は疾患用のモデル動物、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている、病態、障害又は疾患用のモデル動物）で評価する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防又は治療する方法であって、対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含み、この薬剤又は組成物を、本明細書で提供される細胞又は組織中で評価する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、動物、細胞、又は組織は、ＳＥＲＰＩＮＡ１変異（例えば、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ））を含み、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、動物は、非ヒト動物である。いくつかの実施形態では、細胞は、非ヒト動物細胞である。いくつかの実施形態では、組織は、非ヒト動物組織である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、マウスである。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、ラットである。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、非ヒト動物霊長類である。

【１０３５】
いくつかの実施形態では、本開示は、１）薬剤又はその組成物を評価することであって、この薬剤又はその組成物と、状態、障害、又は疾患と関連するか又はその提供される細胞又は組織とを接触させることを含む評価すること、及び２）状態、障害、又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、１）薬剤又はその組成物を評価することであって、この薬剤又はその組成物を、状態、障害、又は疾患の動物モデルである提供される動物に投与することを含む評価すること、及び２）状態、障害、又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている通り、細胞、組織、又は動物は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物は、状態、状態、又は疾患と関連するヌクレオチド配列（例えば、変異）をさらに含む。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類、例えばマウス、ラットなどである。いくつかの実施形態では、細胞又は組織は、齧歯類、例えばマウス、ラットなどのものである。いくつかの実施形態では、細胞は、生殖細胞である。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物の集団の全てではなく一部の細胞（例えば、特定の細胞型又は組織又は位置の細胞）は、状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列（例えば、変異）を含み、そのような一部の細胞は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分を含むように操作されているか、又は配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、肝細胞の採取物は、ＳＥＲＰＩＮＡ１変異（例えば、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ））と、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドとを含む。様々な技術が、様々な細胞、組織又は器官中におけるヌクレオチド配列の任意選択的に制御された導入及び／又は発現のために利用可能であり、本開示に従って利用され得ることを、当業者は理解する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するように、細胞、組織又は動物は、ゲノム（いくつかの実施形態では、生殖細胞ゲノム）中に、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載するように、細胞、組織又は動物は、ゲノム（いくつかの実施形態では、生殖細胞ゲノム）中に、病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列（例えば、変異）を含む。

【１０３６】
本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０又はその特徴的な部分をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０又はその特徴的な部分をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０をコードする。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス、又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス、又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス、又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織、又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス、又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリ

ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類（例えば、マウス又はラット）である。

【１０３７】

いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）導入遺伝子は、接合体（例えば、変異（例えば、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での変異（例えば、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）を含むＳＥＲＰＩＮＡ１マウス接合体）で確立されており、逆もまた同じである。いくつかの実施形態では、接合体は、ホモ接合性である。いくつかの実施形態では、接合体は、ヘテロ接合性である。

【１０３８】

使用及び適用

当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、複数の目的のために有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等）は、様々な核酸（例えば、ＲＮＡ）及び／又はそれにコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベル及び／又は活性を調節するのに有用であり得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、望まれない標的核酸（例えば、望まれないアデノシンを含む）及び／又はその産物のレベル及び／又は活性を低減させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、所望の標的核酸（例えば、１つ以上の位置で望まれないアデノシンの代わりにＩを含む）及び／又はその産物のレベル及び／又は活性を増大させ得る。

【１０３９】

例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的ＲＮＡ配列における標的アデノシンの部位特異的編集のために一本鎖オリゴヌクレオチドとして利用され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、発現及び活性のレベルを調節し得る。特に、本開示は、様々な状態、障害、又は疾患（例えば、ＧからＡへの変異と関連するもの）の処置及び／又は予防を含むがこれらに限定されない様々な所望の生体機能の改善であり得る、提供される技術による改善を提供する。

【１０４０】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的遺伝子の活性及び／又は機能を調節し得る。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、１つ又は複数の遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ及び／又はタンパク質産物）の発現及び／又は活性が改変されることが意図される遺伝子である。多くの実施形態では、標的遺伝子は、改変されることになる標的アデノシン残基を有し、そのような残基のイノシン残基への変換から利益を得る可能性がある。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチドが、特定の標的遺伝子上で作用する場合には、この遺伝子の１つ又は複数の遺伝子産物のレベル及び／又は活性は、このオリゴヌクレオチドが存在する場合に、それが欠損しているときと比較して改変され得る。

【１０４１】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な状態、障害、又は疾患を、この状態、障害、又は疾患と関連する標的転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を低減すること、並びに任意選択的に、この状態、障害、又は疾患とより少なく関連するか又は関連しない転写物及び／又はそれによりコードされる産物を提供すること（例えば、ＧからＡへの変異を補正する標的アデノシンからイノシンへの変換によってスプライシングを改変する等）によって処置するのに有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している対象に、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチド（例えば、標的アデノシン）の部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド、又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。い

くつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、状態、障害、又は疾患と関連する転写物の一部と部分的に又は完全に相補的な塩基配列のものである。いくつかの実施形態では、塩基配列は、それが状態、障害、又は疾患と関連する転写物に、前記状態、障害、又は疾患と関連しない他の転写物と比べて優先的に結合するようなものである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＧからＡへの変異と関連する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＳＥＲＰＩＮＡ１でのＧからＡへの変異と関連する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する。いくつかの実施形態では、状態、障、害又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、絶対量（例えば、血清中のｎｇ／ｍＬ）及び／又は相対量（例えば、全タンパク質又は全Ａ１ＡＴタンパク質の％として）で、所望の産物（例えば、血清中の適切に折り畳まれた野生型Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性、及び／又は活性を増加させ、及び／又は望まれない産物（例えば、血清中の変異体（例えば、Ｅ３４２Ｋ）Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性、及び／又は活性を減少させる。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を増加させる方法であって、この対象に、オリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴポリペプチドは、参照Ａ１ＡＴポリペプチドと比較して１つ又は複数の高い活性を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴポリペプチドは、野生型Ａ１ＡＴポリペプチドである。いくつかの実施形態では、方法により、血清中のＡ１ＡＴポリペプチドの量が増加する。いくつかの実施形態では、方法により、血清中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドの量が減少する。いくつかの実施形態では、方法により、血清又は血液中における参照Ａ１ＡＴポリペプチドに対するＡ１ＡＴポリペプチドの比が増加する。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、変異している。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、適切に折り畳まれていない。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減するための方法であって、この対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトＳＥＲＰＩＮＡ１での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、変異に関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、変異に関してヘテロ接合性である。

【１０４２】

いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＧからＡへの変異と関連していない。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性の増加と関連しており、提供される技術は、例えば、転写物に対して１つ又は複数のＡからＩへを導入することにより、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を減少させ得る。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性の減少と関連しており、提供される技術は、例えば、転写物に対して１つ又は複数のＡからＩへを導入することにより、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を増加させ得る。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、スプライシングと関連しており、提供される技術は、転写物（例えば、プレ－ｍＲＮＡ）に対して１つ又は複数のＡからＩへを導入することにより、スプライシング調節を提供する。

【１０４３】

いくつかの実施形態では、提供される方法におけるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患を治療する方法は、標的転写物における標的配列と相補的な共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することを含み得る。特に、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物として、本開示で説明されている通りのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む改善であって、系中で標的転写物と接触した場合に、転写物のアデノシン編集が、この組成物の非存在、参照組成物の存在、及びそのいずれかの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較して改善されことを特徴とする改善を提供する。いくつかの実施形態では、参照組成物は、同じ配列又は構成のオリゴヌクレオチドのラセミ調製物である。いくつかの実施形態では、標的転写物は、オリゴヌクレオチド転写物である。

【１０４４】

当業者によって理解される通り、特に、提供される技術は、アデノシンからイノシンへの変換を伴い及び／又はそれから利益を得る可能性のある様々な適用のために利用され得る。ある特定の適用は、下記で記載される。

【１０４５】

【表３１】

用途	用途	処置法		
		オリゴヌクレオチド媒介スプライシング	オリゴヌクレオチド/siRNA 媒介サイレンシング	RNA 編集
mRNA スプライシングの変更	エクソンスキッピング/インクルージョン/フレーム復元	✓		✓
タンパク質発現の抑制	毒性 mRNA/タンパク質のレベルの低減		✓	✓
ナンセンス変異(例えば、スプライス修正できないもの)の修正	タンパク質発現の回復			✓
ミスセンス変異(例えば、スプライス修正できないもの)の修正	タンパク質機能の回復			✓
アミノ酸コドンの改変	タンパク質レベル/機能の変更			✓
上流 ORF の除去	タンパク質発現の増加			✓

【１０４６】

本開示を読む当業者は、様々なＧからＡへの変異（例えば、ヒト遺伝子において存在する最も一般的な変異の型である、転写物におけるＣからＴへの変異）は、補正され、したがって、提供される技術から利益を得る可能性があることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な極性又は荷電アミノ酸（例えば、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｈｉｓ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｌｙｓ等）、終止コドン（オパール、オーカー、及びアンバー）、転写開始部位、スプライシングシグナル、マイクロＲＮＡ認識部位、反復エレメント、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、タンパク質コード転写物等と関連する標的変異に対して利用され得る。特に、提供される技術は、多様な機能的帰結（例えば、スプライシングの改変、タンパク質発現及び／又は機能の回復／改善等）を誘発し得る。

【１０４７】
いくつかの実施形態では、編集を介して、提供される技術は、タンパク質機能を回復させ得（例えば、スプライシングで補正され得ないナンセンス及びミスセンス変異を修復し、終止変異を除去し、タンパク質ミスフォールディング及び凝集等を妨げ、劣性若しくは優性の遺伝的に規定された疾患等の様々な状態、障害、又は疾患を予防し及び／又は処置するために利用され得る）、タンパク質機能を修飾し得る（例えば、タンパク質プロセシング（例えば、プロテアーゼ切断部位）、タンパク質－タンパク質相互作用を改変し、シグナル伝達経路等を調節し、イオンチャネル透過性に関連するもの等の様々な状態、障害、又は疾患を予防し及び／又は処置するために利用され得る）、タンパク質上方制御を修飾し得（例えば、ｍｉＲＮＡ標的部位修飾、上流ＯＲＦの修飾、ユビキチン化部位の修飾等、様々な状態、障害、又はハプロ不全疾患等の疾患を予防し及び／又は処置するために利用され得る）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能、及び／又は活性を回復するか、又は改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、劣性又は優性の遺伝的に定義された状態、障害、又は疾患（例えば、ＧからＡへの変異と関連するもの）の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、肝臓の状態、障害、又は疾患である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、代謝性の肝臓の状態、障害、又は疾患である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、神経発生的な状態、障害、又は疾患である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能、及び／又は活性を変更する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能、及び／又は活性を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能、及び／又は活性を増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、イオンチャネル透過性を変更する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、イオンチャネル透過性と関連する状態、障害、又は疾患の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、家族性てんかんである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、神経障害性疼痛である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＡＡＴＤである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、レット症候群である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、劣性又は優性の遺伝的に定義された疾患である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、ｍｉＲＮＡ）標的部位を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、上流ＯＲを修飾するか、その機能若しくは活性を減少させるか、又はそれを抑制する（例えば、いくつかの実施形態では、Ａ（例えば、ｕＯＲＦのＡＴＧ開始コドンのＡ）を修飾する）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の修飾部位（例えば、ユビキチン化部位）を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ハプロ不全と関連する状態、障害、又は疾患の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、神経細胞の状態、障害、又は疾患の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、神経筋の状態、障害、又は疾患の予防処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、認知症の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、認知症の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ハプロ不全の状態、障害、又は疾患の予防又は処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド又はその組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。当業者は、例えば、ＲＮＡ中のＡ等の核酸塩基を編集することにより、このＲＮＡによりコードされるタンパク質を編集し得ることを理解する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、別のアミノ酸残基に置き換えられている。いくつかの実施形態では、タンパク質は、伸長されている。いくつかの実施形態では、タンパク質は、短縮されている。いくつかの実施形態では、発現、レベル、機能、安定性、特性、及び／又は活性が調節される。いくつかの実施形態では、いくつかの特性及び／又は活性が増強され、他が低減されるか、又はそ

のまま維持される。いくつかの実施形態では、いくつかの特性及び／又は活性が低減され、他が増強されるか、又はそのまま維持される。

【１０４８】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異を含む核酸又はコドンを編集する。いくつかの実施形態では、変異は、ナンセンス変異である。いくつかの実施形態では、変異は、ミスセンス変異である。いくつかの実施形態では、変異は、サイレント変異である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ナンセンス変異を修復する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ミスセンス変異を修復する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、停止変異を除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ミスフォールディング及び／又は凝集を予防するか、又は減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異を含むコドンを編集する。いくつかの実施形態では、編集された核酸塩基は、変異である。いくつかの実施形態では、編集された核酸塩基は、変異ではないが、コドン中の別の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、編集後に、コドンは、その対応する野生型コドンとなる。いくつかの実施形態では、編集後に、コドンは、野生型コドンと同一のアミノ酸をコードする。いくつかの実施形態では、編集後に、コドンは、野生型コドンと異なるアミノ酸をコードする。いくつかの実施形態では、そのような異なるアミノ酸残基を含むタンパク質は、その対応する野生型タンパク質の１つ又は複数の特性を共有し、及び／又はその１つ又は複数の機能を発揮する。いくつかの実施形態では、そのような異なるアミノ酸残基を含むタンパク質は、対応する変異した未編集タンパク質と比較して、野生型タンパク質に対して高い類異性を共有し、及び／又は高いレベルの所望の活性を提供する。いくつかの実施形態では、ナンセンス変異又はミスセンス変異は、スプライス修正され得ない。いくつかの実施形態では、提供される技術は、サイレント変異を生じる。いくつかの実施形態では、サイレント変異は、コードされるタンパク質のレベルを調節する。いくつかの実施形態では、タンパク質レベルは、増加する。いくつかの実施形態では、タンパク質レベルは、減少する。

【１０４９】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を変化させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を増大させるか、促進するか、又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の新規の特性及び／又は活性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を低減するか、阻害するか、又は除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質プロセシングを変化させる。例えば、いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位が編集される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用に関与する１つ以上の残基を編集する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用ドメインでアミノ酸残基を編集する。いくつかの実施形態では、タンパク質をコードするｍＲＮＡの編集により、ポリペプチドの様々な領域（例えば、プロテアーゼ切断部位）の残基、様々なドメイン（例えば、タンパク質－タンパク質相互作用ドメイン）、修飾部位、ｍＲＮＡ標的化部位、ユビキチン化部位等が編集され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、シグナル伝達経路を調節する。

【１０５０】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、機能的タンパク質のレベルを回復するか、増加させるか、又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異体又は望ましくない核酸（例えば、ＲＮＡ転写物）及びタンパク質のレベル及び／又は活性を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、１種又は複数種のポリペプチドの発現を回復させるか、又は修正する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、発現を上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、翻訳を上方制御し

得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ポリペプチドの活性レベルを上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ転写物）及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、ポリペプチド）の機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ転写物）及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、ポリペプチド）の翻訳後修飾を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ポリペプチドのレベルを上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用又はタンパク質と他の薬剤との相互作用に関与するアミノ酸残基をコードするコドンを編集する（例えば、いくつかの実施形態では、このアミノ酸残基を別のアミン酸残基に変更して、相互作用を増強するか、又は減少させる）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸及び／又はタンパク質の１つ又は複数の機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用を調節し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、コードする転写物を編集して、翻訳後修飾のためにアミノ残基を除去するか、変更するか、又は組み込む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、翻訳後修飾を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸フォールディングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質フォールディングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物及び／又はその産物の安定性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の安定性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物及び／又はその産物のプロセシングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）プロセシングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質プロセシングを変更する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、翻訳後プロセスを調節する。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＰＣＳＫ９の翻訳後プロセスを調節する。特に、提供される技術は、患者集団が大きい幅広い治療用途に適用可能である。

【１０５１】

例えば、いくつかの実施形態では、１種又は複数種のタンパク質の１つ又は複数のアミノ酸残基を、コードするｍＲＮＡの編集により変更して、タンパク質－タンパク質相互作用を調節し得る。編集に好適なアミノ酸残基として、タンパク質－タンパク質相互作用に関与する様々な報告されたアミノ酸残基が挙げられるか、又はこの好適なアミノ酸残基を、当技術分野で利用可能な技術（例えば、変異技術、構造生物学技術等）により同定し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸（例えば、転写物）及び／又はそれと相互作用するタンパク質の編集により、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質のレベル、特性、及び／又は活性を調節するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、タンパク質（例えば、転写因子）のレベル及び／又は活性、及び／又はそれにより制御される転写及び／又は発現を調節するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質（例えば、転写因子）又はこのタンパク質と相互作用するパートナータンパク質のアミノ酸残基を編集することを含み、このタンパク質とパートナータンパク質との間の相互作用は、減少するか、又は増強される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質（例えば、転写因子）又はこのタンパク質と相互作用するパートナータンパク質のアミノ酸残基を編集することを含み、このタンパク質とパートナータンパク質との間の相互作用は、減少する。いくつかの実施形態では、そのような編集によりタンパク質が安定化し、そのため、このタンパク質のレベル及び／又は活性（例えば、ある特定の核酸の転写活性）が増加する。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸の発現を調節する（例えば、活性化する、増加させる、減少させる、抑制する等）ための技術であって、この核酸の発現を制御するタンパク質をコードするか、又はこの核酸の発現を制御するタンパク質と相互作用するタンパク質をコードするか、又はこの核酸の発現を制御するタンパク質を含む経路のメンバーであるタンパク質をコードする転写物中のアデノシンを編集することを含み、編集により、この核酸の発現を制御するタンパク質のレベル及び／又は活性が調節される、技術を提供する。いくつかの実施形態で

は、核酸の転写物レベル及び／又は活性が調節される。いくつかの実施形態では、そのような転写物によりコードされるタンパク質のレベル及び／又は活性が調節される。特に、本開示は、タンパク質－タンパク質相互作用を伴う多くの機能、活性、経路等が、１種又は複数種の相互作用タンパク質の相互作用アミノ酸残基の編集により調節され得ることを裏付ける。例えば、ＮＲＦ２（例えば、Ｇｌｕ８２（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７９（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ａｓｐ７６（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｉｌｅ２８（Ｖａｌへ）、Ａｓｐ２７（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｎ２６（例えば、Ａｒｇへ）等）、又はＫｅａｐ１（例えば、Ｓｅｒ６０３（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ５７２（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｔｙｒ５２５（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｓｅｒ５０８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｈｉｓ４３６（例えば、Ａｒｇへ）、Ａｓｎ３８２（例えば、Ａｓｐへ）、Ａｒｇ３８０（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ３３４（例えば、Ｃｙｓへ）等）での１つ又は複数のアミノ酸残基編集により、ＮＲＦ２のレベル及び／又は活性、及び／又はＮＲＲ２により制御される様々な核酸（例えば、様々な遺伝子）の発現が増加し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、系中でのＮＲＦ２－Ｋｅａｐ１相互作用を調節する（例えば、減少させる）方法であって、ＮＲＦ２又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系に、オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、このオリゴヌクレオチドは、このｍＲＮＡによりコードされるタンパク質中のアミノ酸残基が別の残基に編集されるように、このｍＲＮＡ中のアデノシンを編集する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、系中のＮＲＦ２のレベル及び／又は活性を増加させる方法であって、ＮＲＦ２又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系に、オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、このオリゴヌクレオチドは、このｍＲＮＡによりコードされるタンパク質中のアミノ酸残基が別の残基に編集されるように、このｍＲＮＡ中のアデノシンを編集する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＮＲＦ２により制御される核酸（例えば、遺伝子）の転写又は発現を増加させる方法であって、ＮＲＦ２又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系に、オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、このオリゴヌクレオチドは、このｍＲＮＡによりコードされるタンパク質中のアミノ酸残基が別の残基に編集されるように、このｍＲＮＡ中のアデノシンを編集する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２により制御される核酸（例えば、ＳＲＧＮ、ＨＭＯＸ１、ＳＬＣ７ａ１１、ＮＱＯ１等）からの転写物、及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベル及び／又は活性が増加する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２及びＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系、並びにＮＲＦ２及びＫｅａｐ１タンパク質は、そのようなｍＲＮＡから翻訳される。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２及び／又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡの標的アデノシンは、アミノ酸残基が翻訳後に別のアミノ酸残基に置き換えられるように編集される。いくつかの実施形態では、投与されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、ＮＲＦ２　ｍＲＮＡを標的化する。いくつかの実施形態では、投与されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、Ｋｅａｐ１　ｍＲＮＡを標的化する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２中のアミノ酸残基（例えば、Ｇｌｕ８２（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７９（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ａｓｐ７６（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｉｌｅ２８（Ｖａｌへ）、Ａｓｐ２７（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｎ２６（例えば、Ａｒｇへ）等）が編集される。いくつかの実施形態では、Ｋｅａｐ１中のアミノ酸残基（例えば、Ｓｅｒ６０３（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ５７２（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｔｙｒ５２５（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｓｅｒ５０８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｈｉｓ４３６（例えば、Ａｒｇへ）、Ａｓｎ３８２（例えば、Ａｓｐへ）、Ａｒｇ３８０（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ３３４（例えば、Ｃｙｓへ）等）が編集される。いくつかの実施形態では、２つ以上のアミノ酸残基が編集される。いくつかの実施形態では、それぞれの編集されるアミノ酸残基は、独立して、ＮＲＦ２残基である。いくつかの実施形態では、それぞれの編集されるアミノ酸残基は、独立して、Ｋｅａｐ１残基である。いくつかの実施形態では、ある編集されるアミノ酸残基は、Ｋｅａｐ１残基であり、ある編集されるアミノ酸残基は、ＮＲＦ２残基である。いくつかの実施形態では、系は、細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、組織であるか、又はそれを

含む。いくつかの実施形態では、系は、器官であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、生物である。いくつかの実施形態では、系は、インビトロでの系である。ある特定のＮＲＦ２標的化及びＫｅａｐ１標的化オリゴヌクレオチド及び／又はオリゴヌクレオチド組成物を、例として表に示す。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＮＲＦ２に関連する状態、障害、又は疾患の処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｋｅａｐ１に関連する状態、障害、又は疾患の処置に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＮＲＦ２－Ｋｅａｐ１相互作用に関連する状態、障害、又は疾患の処置に有用である。

【１０５２】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、酵素活性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、コドンを、酵素活性を増加させ得るアミノ酸残基をコードするコドンへと編集することにより、酵素活性を増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、コドンを、酵素活性を減少させ得るアミノ酸残基をコードするコドンへと編集することにより、酵素活性（例えば、状態、障害、又は疾患と関連するもの）を減少させる。様々な酵素活性が、（多くの場合、そのような活性に関与するアミノ酸残基と共に）報告されているか、又は同定されて特徴付けられ得、本開示に従って調節され得る。いくつかの実施形態では、活性は、キナーゼ活性である。

【１０５３】

いくつかの実施形態では、タンパク質の編集（例えば、１つ以上のアミノ酸残基を変更するための、このタンパク質をコードするｍＲＮＡの編集による）により、タンパク質又はこのタンパク質と相互作用するタンパク質の分解が減少する。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質のレベルが上方制御される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、タンパク質のプロセシングが調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質のフォールディングが調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質の安定性が調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、タンパク質の修飾（例えば、修飾部位の増加、減少、除去、又は導入等）が調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、翻訳後修飾（例えば、修飾部位の増加、減少、除去、又は導入等）が調節される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、関連する状態、障害、又は疾患（例えば、認知症、家族性てんかん、神経障害性疼痛、神経筋障害、認知症、ハプロ不全疾患、機能喪失の状態、障害、又は疾患等）の治療に有用である。

【１０５４】

本開示の技術は、様々な種類の細胞、組織、器官、及び／又は生物中での効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な免疫細胞中での効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ヒト末梢血単核球（ＰＢＭＣ）中での高レベルの編集を提供し得る。特に、提供される技術は、様々な細胞集団（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ１４単核球、ＣＤ１９　Ｂ細胞、ＮＫ細胞、Ｔｒｅｇｓ　Ｔ細胞等）中での高レベルの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、オリゴヌクレオチドとの接触前に（例えば、ＰＨＡにより）活性化される。いくつかの実施形態では、細胞は、活性化されていない。いくつかの実施形態では、活性化された細胞及び活性化されていない細胞で、同様のレベルの編集が得られる。いくつかの実施形態では、活性化された細胞では、より高レベルの編集が得られる。いくつかの実施形態では、編集後に、細胞（例えば、ＰＢＭＣ）を、様々な細胞型に分類し得る。いくつかの実施形態では、細胞を、オリゴヌクレオチドとの接触前に最初に分類し得る。当業者に理解される通り、免疫細胞は、多くの機能を有しており、様々な状態、障害、又は疾患の処置を含む多くの目的に利用され得る。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、（例えば、様々な種類の癌のための）免疫療法で利用される。特に、本開示は、免疫細胞中で発現される１種又は複数種の転写物を編集して、この転写物の免疫療法のための特性及び／又は活性を改善するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、免疫細胞中での１種又は複数種の遺伝子（例えば、ＦＡＳ、ＢＩＤ、ＣＴ

ＬＡ４、ＰＤＣＤ１、ＣＢＬＢ、ＰＴＰＮ６、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ等）の発現及び／又は活性を減少させ得る。いくつかの実施形態では、そのような遺伝子からの転写物が編集される。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋ナイーブＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞、又はエフェクターメモリーＴ細胞）、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞（ＮＫ　Ｔ細胞）、制御性Ｔ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、リンパ球前駆細胞、造血幹細胞、ナチュラルキラー細胞（ＮＫ細胞）、又は樹状細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ４＋細胞であり、例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ８＋細胞であり、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ１４＋細胞であり、例えば、ＣＤ１４＋単球である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ１９＋細胞であり、例えば、ＣＤ１９＋Ｂ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＮＣ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、Ｔ制御性細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、人工多能性幹（ｉＰＳ）細胞、又はｉＰＳ細胞（例えば、対象から生成されたｉＰＳ細胞）由来の細胞であり、１種又は複数種の遺伝子（例えば、ＦＡＳ、ＢＩＤ、ＣＴＬＡ４、ＰＤＣＤ１、ＣＢＬＢ、ＰＴＰＮ６、ＴＲＡＣ、又はＴＲＢＣ遺伝子）の発現を変更するように（例えば、変異を誘発するように）操作されており、Ｔ細胞に分化し、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋ナイーブＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞、又はエフェクターメモリーＴ細胞）、ＣＤ４＋Ｔ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、リンパ球前駆細胞、又は造血幹細胞に分化する。

【１０５５】

特に、提供される技術は、様々なタンパク質を含む様々なポリペプチドのレベル、特性、活性等の増加、増強、改善、又は上方制御に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、結合部位又は標的部位（例えば、ｍｉＲＮＡ標的部位）を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物中の調節要素を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、上流ＯＲＦ（例えば、ＡＴＧ中のＡ）を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、修飾され得るアミノ酸残基（例えば、ユビキチン化部位）を修飾する。提供される技術が、ＲＮＡを修飾することによる、様々なタンパク質を含む様々なポリペプチドのレベル、特性、活性等の減少、又は下方制御にも有用であり得ることを、当業者は理解する。

【１０５６】

いくつかの実施形態では、編集部位（例えば、標的アデノシン）は、コード領域中に存在する。いくつかの実施形態では、この標的部位は、非コード領域中に存在する。いくつかの実施形態では、標的核酸は、非コードＲＮＡである。

【１０５７】

予防又は処置できる様々な状態、障害又は疾患を含む特定の用途は、例えば、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８、又は同第２０２２／０９０２５６号に説明されている。

【１０５８】

様々な状態、障害、又は疾患と関連する多くのアデノシンが報告されているか、又は同定され得、例えば、関連する状態、障害、又は疾患の予防又は処置のために、提供される技術を使用して標的化され得る。例えば、様々な状態、障害、又は疾患と関連する様々なアデノシンが、下記で同定されていることが報告されている：ＳＮＣＡ（例えば、パーキ

ンソン病）、ＡＰＰ（例えば、アルツハイマー病）、Ｔａｕ（例えば、アルツハイマー病）、Ｎａｖ１．７（例えば、慢性疼痛）、Ｃ９ｏｒｆ７２（例えば、筋萎縮性側索硬化症）、ＳＯＤ１（例えば、筋萎縮性側索硬化症）、ＤＹＲＫ１Ａ（例えば、ダウン症候群）、ＩＴ１５（例えば、ハンチントン病）、ＨＥＸＡ（例えば、テイ・サックス病）、ＲＡＩ１（例えば、Ｐｒｏｔｏｃｋｉ－Ｌｕｐｓｋｉ症候群）、ＡＢＣＡ４（例えば、シュタルガルト病）、ＵＳＨ２Ａ（例えば、アッシャー症候群）、ＮＲＰ１（例えば、滲出型ＡＭＤ、萎縮型ＡＭＤ等）、ＰＣＳＫ９（例えば、心血管の状態、障害、又は疾患）、ＬＩＰＡ（例えば、コレステロールエステル蓄積症）、ＨＦＥ（例えば、ヘモクロマトーシス）、ＡＬＡＳ１（例えば、ポルフィリン症／急性肝性ポルフィリン症）、ＡＴＰ７Ｂ（ウィルソン病）、ＣＯＬ４Ａ５（例えば、アルポート症候群）、ＬＤＨＡ（例えば、原発性高シュウ酸尿症）、ＨＡＯ１（例えば、２型原発性高シュウ酸尿症）、ＤＵＸ４（例えば、顔面肩甲上腕ジストロフィー）、ＤＭＰＫ（例えば、筋緊張性ジストロフィー）、ＢＣＬ１１Ａ（例えば、鎌状赤血球症）、Ｍｅｘ３Ｂ（例えば、喘息）、ＣＩＤＥＣ（例えば、肥満）、ＳＣＤ１（例えば、肥満）、ＧＮＢ３（例えば、肥満）、ＦＧＦＲ３（例えば、軟骨無形成症）、ＣＬＣＮ７（例えば、大理石骨病）、ＰＭＰ２２（例えば、シャルコー・マリー・トゥース病）、ＥＮＡＣ（例えば、嚢胞性線維症）、ＧＨＲ（例えば、先端巨大症）、ＴＴＲ（例えば、トランスサイレチンアミロイドーシス（家族性））等。いくつかの実施形態では、本開示は、そのようなアデノシンを標的化するオリゴヌクレオチド及び組成物、並びにそのような状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法を提供する。

【１０５９】

いくつかの実施形態では、処置され得る状態、障害、又は疾患として、例えば、下記が挙げられる：アルファ－１抗トリプシン欠損症、アルツハイマー病、アミロイド疾患、ベッカー型筋ジストロフィー、乳癌素因変異、カナバン病、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、第Ｖ因子ライデン欠損症、１型糖尿病、２型糖尿病、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ファブリー病、遺伝性チロシン血症Ｉ型（ＨＴＩ）、家族性大腸腺腫症、家族性アミロイド心筋症、家族性アミロイドポリニューロパチー、家族性自律神経失調症、家族性高コレステロール血症、フリートライヒ運動失調症、ゴーシェ病Ｉ型、ゴーシェ病ＩＩ型、糖原病ＩＩ型、ＧＭ２ガングリオシドーシス、ヘモクロマトーシス、血友病Ａ、血友病Ｂ、血友病Ｃ、ヘキソサミニダーゼＡ欠損症、卵巣癌素因変異、肥満、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、プリオン病、老人性全身性アミロイドーシス、鎌状赤血球症、スミス・レムリ・オピッツ症候群、脊髄性筋萎縮症、ウィルソン病、パーキンソン病、及び遺伝性失明。いくつかの実施形態では、疾患／標的として、下記が挙げられる：嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子遺伝子（ＣＦＴＲ）、白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル症候群、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー、ジストロフィー性表皮水疱症、表皮水疱症、ジストロフィン遺伝子（ＤＭＤ）；アミロイドベータ（Ａ４）前駆タンパク質遺伝子（ＡＰＰ）；第Ｖ因子ライデン関連疾患、グルコース－６－リン酸脱水素酵素、血友病、遺伝性ヘマトクロマトーシス、ハンター症候群、ハンチントン病、ハーラー症候群、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集症候群、レーベル先天性黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋強直性ジストロフィーＩ型及びＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病Ａ型、Ｂ型及びＣ型、ＮＹ－ｅｓｏ１関連癌、レット症候群、ＮＹ－ＥＳＯ－１関連癌、１１－サラセミア、ガラクトース血症、ゴーシェ病、第ＸＩＩ因子遺伝子；第ＩＸ因子遺伝子；第ＸＩ因子遺伝子；ＨｇｂＳ；インスリン受容体遺伝子；アデノシンデアミナーゼ遺伝子：アルファ－１アンチトリプシン遺伝子；乳癌１遺伝子（ＢＲＣＡ１）；乳癌２遺伝子（ＢＲＣＡ２）；アスパルトシクラーゼ遺伝子（ＡＳＰＡ）；ガラクトシダーゼアルファ遺伝子（ＧＬＡ）；大腸腺腫症遺伝子（ＡＰＣ）；Ｂ細胞におけるカッパ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサーの阻害剤、キナーゼ複合体関連タンパク質（ＩＫＢＫＡＰ）；グルコシダーゼベータ酸遺伝子（ＧＢＡ）；グルコシダーゼアルファ酸遺伝子（ＧＡＡ）；ヘモクロマ

トーシス遺伝子（ＨＦＥ）；アポリポタンパク質Ｂ遺伝子（ＡＰＯＢ）；低密度リポタンパク質受容体遺伝子（ＬＤＬＲ）、低密度リポタンパク質受容体アダプタータンパク質１遺伝子（ＬＤＬＲＡＰ１）；プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型遺伝子（ＰＣＳＫ９）；多発性嚢胞腎疾患１（常染色体優性）遺伝子（ＰＫＤ－１）；プリオンタンパク質遺伝子（ＰＲＮＰ）；ＰＴＰ－１Ｂ；７－デヒドロコレステロール還元酵素遺伝子（ＤＨＣＲ７）；運動ニューロン１の生存、テロメア遺伝子（ＳＭＮ１）；ビキチン様（ｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ）修飾因子活性化酵素１遺伝子（ＵＢＡ１）；ダイニン、細胞質１、重鎖１遺伝子（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、運動ニューロン２の生存、セントロメア遺伝子（ＳＭＮ２）；（小胞関連膜タンパク質）関連タンパク質Ｂ及びＣ（ＶＡＰＢ）；ヘキソサミニダーゼＡ（アルファポリペプチド）遺伝子（ＨＥＸＡ）；トランスサイレチン遺伝子（ＴＴＲ）；ＡＴＰａｓｅ、Ｃｕ＋＋輸送、ベータポリペプチド遺伝子（ＡＴＰ７Ｂ）；フェニルアラニンヒドロキシラーゼ遺伝子（ＰＡＨ）；ロドプシン遺伝子；網膜色素変性症１（常染色体優性）遺伝子（ＲＰ１）、網膜色素変性症２（Ｘ連鎖劣性）遺伝子（ＲＰ２）、スタージ・ウェーバー症候群、パーキンソン病、ポイツ・ジェガース症候群、ポンペ病、原発性線毛疾患、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異などのプロトロンビン変異関連疾患、肺高血圧症、サンドホフ病、重症複合免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、シュタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全症、様々な種類の癌（例えば、ＢＲＣＡ１及び２連鎖乳癌及び卵巣癌）等、及びその他の公知の遺伝子標的。他の疾患として、例えば２０２１年９月２４にアップデートされた、Man（登録商標）An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disordersのhttp://www.omim.org/ Online Mendelian Inheritanceで列挙されている点変異、又は小さい欠失若しくは挿入、又は点変更、又は小さい欠失若しくは挿入によって修正され得る疾患が挙げられる。

【１０６０】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＩＤＵＡを標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＩＤＵＡと関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、オリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ＩＤＵＡにおけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ハーラー症候群である。いくつかの実施形態では、本開示は、ＰＩＮＫ１を標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＰＩＮＫ１関連の状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、オリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ＰＩＮＫ１におけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、パーキンソン病である。いくつかの実施形態では、本開示は、第Ｖ因子ライデンを標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、第Ｖ因子ライデン関連の状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、オリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、第Ｖ因子ライデンにおけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、第Ｖ因子ライデン欠損症である。いくつかの実施形態では、本開示は、ＣＦＴＲを標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＣＦＴＲ関連の状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、オリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＦＴＲにおけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、嚢胞性線維症である。

【１０６１】

３２，０００種超の病原性ヒトＳＮＰが存在していると報告されており、このほぼ半数が、提供される技術により修正され得るＧからＡへの変異である。実際に、何万もの疾患

が、ＧからＡへの変異と関連していると報告されており、提供される技術により予防され得るか、又は処置され得る。特に、提供される技術を利用して、中途終止コドンと関連する多くの状態、障害、又は疾患を予防し得るか、又は処置し得、報告された疾患の原因となる変異全ての約１２％は、中途終止コドンを生じる単一点変異である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、中途終止コドンを修正する。例えば、ClinVar database;Gaudelli NM et al.,Nature.2017 Nov 23;551(7681):464-471;Keeling KM et al.,Madame Curie Bioscience Database 2000-2013等を参照されたい。

【１０６２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸中の標的アデノシンは、修飾される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して低減される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸又はその産物のスプライシングは、オリゴヌクレオチドの非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸の産物のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンが修飾されている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンがイノシンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンのアデニンがグアニンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、グアニンからの変異である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、同じ位置でグアニンよりも状態、障害、又は疾患とより関連している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸と二本鎖複合体を形成することが可能である。いくつかの実施形態では、標的核酸又はその一部は、ＲＮＡであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、ＲＮＡのものである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、修飾されており、この修飾は、標的アデノシンの脱アミノ化であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、修飾されており、この修飾は、標的アデノシンのイノシンへの変換であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、修飾は、ＡＤＡＲタンパク質によって促進される。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むインビトロ又はエクスビボの系である。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞を含む対象である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１１０アイソフォームであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１５０アイソフォームであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１１０及びｐ１５０アイソフォームであるか、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ２である。いくつかの実施形態では、本開示は、特に、標的部位（例えば、標的Ａを含むもの）に酵素をリクルートするための技術であって、そのような標的部位を、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させること、又はそのような標的部位を含むポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡ）を含むか又は発現する系に投与することを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、酵素は、本明細書で説明されている通り、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のＲＮＡ編集酵素である。

【１０６３】
いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物は、比較可能な参照オリゴヌクレオチド組成物で観察されるものより高いレベルを提供し、例えば、標的アデノシンは、より高いレベルで修飾される。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを全く含まないか、又はより低いレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を有するオリゴヌクレオチドを含有しない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構造を有するオリゴヌクレオチドを含有しない。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－Ｆ修飾を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して異なる糖修飾パターンを有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの修飾されたヌクレオチド間結合を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、ステレオランダムなオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。

【１０６４】
いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸において標的アデノシンを修飾するための技術であって、標的核酸を本明細書で説明されている通りの提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物と接触させることを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸において標的アデノシンを脱アミノ化するための方法であって、標的核酸を本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、特定の核酸の産物を生成するか、又はそのレベルを回復させるか若しくは増大させるための方法であって、標的核酸を提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、特定の核酸が、標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有するという点で標的核酸と異なる、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸の産物のレベルを低減するための方法であって、標的核酸を本開示のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、産物は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、産物は、ｍＲＮＡである。

【１０６５】
いくつかの実施形態では、本開示は、
オリゴヌクレオチド又は組成物を標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触させること
を含み、
オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、標的核酸のものと実質的に相補的であり；
標的核酸が、標的アデノシンを含み；
標的アデノシンが修飾される、
方法を提供する。

【１０６６】
いくつかの実施形態では、本開示は、
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）；及び
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含む方法であって、
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドより、多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含み；
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法を提供する。
【１０６７】
いくつかの実施形態では、本開示は、
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含む、方法を提供する。
【１０６８】
いくつかの実施形態では、本開示は、
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）；及び
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含む方法であって、
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法を提供する。
【１０６９】
いくつかの実施形態では、本開示は、
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接

触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含む、方法を提供する。

【１０７０】
いくつかの実施形態では、本開示は、
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）；及び
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含む方法であって、
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まず（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物であり）；
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法を提供する。

【１０７１】
いくつかの実施形態では、本開示は、
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まない（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物である）、方法を提供する。

【１０７２】
いくつかの実施形態では、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、ＡＤＡＲ酵素である。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、ＡＤＡＲ２である。いくつかの実施形態では、試料は、細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施

形態では、標的核酸は、標的アデノシンの代わりに標的アデノシンの部分でＩ又はＧを有するという点で標的核酸と異なる核酸と比較して、状態、障害、若しくは疾患とより関連するか、又は所望の特性若しくは機能の低減とより関連するか、又は望まれない特性若しくは機能の増大とより関連する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、ＧからＡへの変異である。

【１０７３】

特に、本開示のオリゴヌクレオチド設計（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学の制御、及び／又はそのパターン）は、以前の技術を改善するために適用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、以前の技術におけるオリゴヌクレオチドに、本開示の１つ以上の構造的特徴（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学の制御、及び／又はそのパターン）を導入することによって、以前の技術に対して改善を提供する。いくつかの実施形態では、改善は、結合リンの立体化学の制御に由来する改善であるか、又はそれを含む。

【１０７４】

いくつかの実施形態では、本開示は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）によるアデノシン編集を改善するための技術であって、本明細書で説明されている通りの設計（例えば、１つ以上の修飾及び／又はそのパターン）をオリゴヌクレオチドに導入することを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、設計は、例えば、標的アデノシンの反対側の位置での、及び／又はその隣接位置の一方若しくは両方での、本明細書で説明されている通りの修飾された塩基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、設計は、１つ以上の糖修飾及び／又はそのパターン、１つ以上の塩基修飾及び／又はそのパターン、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び／又はそのパターン、及び／又は１つ以上の位置での制御された立体化学及び／又はそのパターンであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＤＡＲ２と比べてＡＤＡＲ１による編集を改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＤＡＲ１と比べてＡＤＡＲ２による編集を改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ｐ１５０と比べてＡＤＡＲ１　ｐ１１０による編集を改善する（例えば、いくつかの実施形態では、１つ以上の位置でのＲｐ（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合のもの））。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ｐ１１０と比べてＡＤＡＲ１　ｐ１５０による編集を改善する。

【１０７５】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、アデノシン編集ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０若しくはｐ１５０）、又はＡＤＡＲ２、又はこれらの一部）のレベルを増大させることを含む。いくつかの実施形態では、増大は、ポリペプチドの外因性の発現による。

【１０７６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物は、核酸の著しい分解を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％以下等））。いくつかの実施形態では、組成物は、標的核酸において著しい望まれないエクソンスキッピング又はエクソンインクルージョンの改変を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～

１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％以下等））。

【１０７７】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、高いレベルのアデノシン編集（例えば、イノシンへの変換）を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的アデノシン編集のパーセンテージは、約１０％～１００％（例えば、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約１００％である。

【１０７８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、標的核酸又はその産物の発現又はレベルの低減を媒介し得る（例えば、標的アデノシンをイノシンに修飾することによる）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、インビトロの細胞において標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルの低減を媒介し得る（例えば、標的アデノシンをイノシンに修飾することによる）。いくつかの実施形態では、発現又はレベルを、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％低減させ得る。いくつかの実施形態では、標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルを、例えば、インビトロの細胞において１０ｕＭ以下の濃度で、オリゴヌクレオチド又はその組成物によって誘導されるＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化によって、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％低減させ得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、１ｎＭ、５ｎＭ、１０ｎＭ、又はより低い濃度で好適なレベルの活性を提供し得る（例えば、インビトロ又はインビボの細胞においてアッセイされる場合）。

【１０７９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物の活性は、好適な条件（例えば、細胞ベースのインビトロアッセイ）において、標的核酸又はその産物のレベルを５０％低減する阻害濃度であるＩＣ５０によって評価され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物は、例えば、細胞ベースのアッセイにおいて評価される場合に、０．００１、０．０１、０．１、０．５、１、２、５、１０、５０、１００、２００、５００、又は１０００ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。いくつかの

実施形態では、ＩＣ５０は、約５００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５０ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２５ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１０ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約０．５ｎＭ以下である。

【１０８０】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的アデノシンにおいて他のアデノシン残基に対する標的アデノシンの選択的編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、非標的アデノシンに対する標的アデノシンの選択性は、少なくとも１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００倍以上である（例えば、好適な条件での非標的アデノシンに対する標的アデノシンの編集のレベル、又はある特定のレベルの編集（例えば、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％等）のためのオリゴヌクレオチド濃度によって測定される場合）。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも２倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも３倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも４倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも５倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも１０倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも２５倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも５０倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも１００倍である。

【１０８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸配列からの転写物の抑制のための方法であって、１つ以上の同様の核酸配列が、集団内に存在し、標的及び同様の配列の各々が、同様の配列に対して標的配列を定義する特定の特徴的な配列エレメントを含有し、この方法は、標的核酸配列の転写物を含む試料を、オリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物と接触させることを含み、オリゴヌクレオチドの塩基配列、又は複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的核酸配列を定義する特徴的な配列エレメントと相補的な配列であるか、又はそれを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド、又はオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸配列及び同様の核酸配列の両方の転写物を含む系と接触する場合には、標的核酸配列の転写物は、同様の核酸配列について観察される抑制のレベルと比べて大きいレベルで抑制される。いくつかの実施形態では、標的核酸配列の転写物の抑制は、同様の核酸配列について観察される抑制と比べて１．１～１００、２～１００、１．５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、又は１０倍大きいものであり得る。いくつかの実施形態では、標的核酸配列は、状態、障害、又は疾患と関連する（又は同様の核酸配列と比較してより関連する）。当業者が理解する通り、状態、障害、又は疾患と関連しない、又は関連性が低い転写物を維持しながらの状態、障害、又は疾患に関連する転写物（及び／又はその産物）の選択的な低減は、いくつかの利点を提供し得、例えば、１つ以上の所望の生体機能を維持しながら疾患の治療及び／又は予防を提供する（これは、特に、少ない又は重症ではない副作用をもたらす可能性がある）。

【１０８２】

いくつかの実施形態では、選択性は、系（例えば、本明細書で説明されているレポーターアッセイ）において少なくとも１０倍、又は２０、３０、４０、若しくは５０倍以上である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、系において野生型タンパク質のレベルを維持しながら（例えば、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多くの野生型タンパク質が残存する）変異体タンパク質のレベルを効果的に低減し得る（例えば、変異体タンパク質の少なくとも５０％、６０％、７

０％、又はより高い低減）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な生物システム（例えば、マウス脳ホモジネート）において安定である（例えば、１、２、３、４、５、６、７、又は８日後に少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより多く残存する）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、低毒性のものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びその組成物）は、ＴＬＲ９を著しくは活性化しない（例えば、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及びその組成物）と比較した場合）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びその組成物）は、補体活性化を著しくは誘導しない（例えば、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及びその組成物）と比較した場合）。

【１０８３】

様々な適用のために、提供されるオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、医薬組成物として提供され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、有効量のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩を含むか又は送達する医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、オリゴヌクレオチドの様々な形態（例えば、酸、塩基、及び様々な薬学的に許容される塩形態）を含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、アミン塩（例えば、Ｎ（Ｒ）$_3$の構造を有するアミンのもの）である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担形をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体溶液であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、液体組成物は、制御されたｐＨ範囲（例えば、およそ生理的ｐＨ又は生理的ｐＨ）を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ハンクス液、リンゲル液、脳脊髄液、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）、又は生理食塩緩衝液等の生理的に適合性を示す緩衝液中の溶液を含むか、又はこの溶液として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）中の溶液を含むか、又はこの溶液として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射可能な懸濁液又は溶液である。ある特定の実施形態では、注射可能な懸濁液又は溶液を、適切な液体担体、懸濁剤等を使用して調製する。医薬組成物を、様々な好適な経路で投与し得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物を、経口投与、例えば、飲薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を目標とするもの、ボーラス、散剤、顆粒、舌への適用向けのペースト；例えば、ハンクス液、リンゲル液、脳脊髄液、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）、若しくは生理食塩緩衝液等の生理的に適合性を示す緩衝液中の例えば滅菌溶液若しくは懸濁液としての、又は徐放製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、髄腔内、脳室内、又は硬膜外注射による非経口投与；例えば、クリーム、軟膏、又は制御放出パッチ、又は皮膚、肺、若しくは口腔に適用されるスプレーとしての局所適用；例えば、ペッサリー、クリーム又は泡としての腟内又は直腸内；舌下；眼内；経皮；又は鼻腔、肺、及び他の粘膜表面に対して製剤化する。

【１０８４】

特に、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与するか又は送達することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、ＡからＩへの変換に影響を受けやすい（例えば、それから利益を得る可能性がある）。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異に影響を受

けやすい状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的アデノシンを含む標的核酸のものと実質的に相補的である。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか、又は発現する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、ＡＤＡＲ１（例えば、ｐ１１０及び／又はｐ１５０形態）を含むか、又は発現する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、ＡＤＡＲ２を含むか、又は発現する。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、方法は、標的アデノシンをＩに変換することを含む。

【１０８５】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列との配列相補性を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、部位特異的（部位特異的（site directed）とも称され得る）編集（例えば、脱アミノ化）を誘導するオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＤＡＲ（例えば、内在性ＡＤＡＲ）によって媒介される部位特異的アデノシン編集を誘導するオリゴヌクレオチドを提供する。様々な提供されるオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチドとして利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド及びその組成物を使用して、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防する及び／又は治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患のための、医薬としての使用のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療における使用ためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療のための医薬の製造のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。

【１０８６】

いくつかの実施形態では、本開示は、なりやすいか又は罹患している対象において標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか、治療するか、又は寛解させる方法であって、この対象に、オリゴヌクレオチド又はその医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

【１０８７】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中の標的配列における標的アデノシンを脱アミノ化するための方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中の標的配列（例えば、転写物）における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞におけるＧからＡへの変異と関連するタンパク質のレベルを低減するための方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患と関連する転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを選択的に低減させ得る。いくつかの実施形態では、提供され

る方法は、標的核酸（例えば、標的Ａの位置でＧを有する他の点で同一の核酸に対して、望まれないＡ（例えば、ＧからＡへの変異）を含む標的核酸（例えば、転写物）を選択的に編集し得る。

【１０８８】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする哺乳動物における変異した遺伝子（例えば、ＧからＡへの変異）発現を減少させるための方法であって、この哺乳動物に、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物を含む核酸－脂質粒子を投与することを含む方法を提供する。

【１０８９】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのインビボ送達のための方法であって、哺乳動物に、オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。

【１０９０】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療に好適な対象又は患者は、医療専門家によって同定され得るか、又は診断され得る。

【１０９１】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の症状は、ＡからＩへの変換から利益を得る可能性がある任意の状態、障害、又は疾患であり得る。

【１０９２】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患、又はＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患の少なくとも１つの症状を予防し得るか、治療し得るか、寛解させ得るか、又はその進行を遅らせ得る。

【１０９３】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、対象におけるＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の治療のためのものであり得、この方法は、この対象に、オリゴヌクレオチド又はその医薬組成物の治療有効量を投与することを含む。

【１０９４】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の少なくとも１つの症状を低減させ得、この方法は、対象に、オリゴヌクレオチド又はその医薬組成物治療有効量を投与することを含む。

【１０９５】

いくつかの実施形態では、患者又は対象へのオリゴヌクレオチドの投与は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の進行を遅らせること；、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患、又はその少なくとも１つの症状の発症を遅延させること；ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の１つ以上の徴候を改善すること；及び／又は患者又は対象の生存時間又は寿命を増加させることのうちのいずれか１つ以上を媒介することが可能である。

【１０９６】

いくつかの実施形態では、疾患進行を遅らせることは、本明細書で説明されているもの等のＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における、１つ以上の臨床パラメータの臨床的に望まれない変化の予防、又はその遅延に関連し得る。ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における疾患進行の緩徐化を、本明細書で説明されている疾患評価試験の１つ以上を使用して同定することは、十分に医師の能力の範囲内である。さらに、医師は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における疾患進行の速度を評価するために、本明細書で説明されているもの以外の個々の診断試験を施してもよいことが理解される。

【１０９７】
医師は、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、若しくは疾患の家族歴、又は同様の遺伝的プロファイルを有する他の患者との比較を使用してもよい。
【１０９８】
いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患の徴候は、状態、障害、又は疾患の進行を診断するか又は測定するために医師等の医療従事者によって利用されるパラメータを含む。
【１０９９】
いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチド若しくはその組成物並びに追加の薬剤及び／又は方法（例えば、追加の治療剤及び／又は方法）が施される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、単独で又は１つ以上の追加の治療剤及び／又は治療と組み合わせて投与され得る。組み合わせて投与される場合には、それぞれの構成要素は、同時に又は異なる時点で任意の順序において逐次的に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、それぞれの構成要素は、所望の治療効果をもたらすために別々であるが十分に近い時間で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の治療的構成要素は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の治療的構成要素は、１つの組成物として投与され得る。いくつかの実施形態では、ある時点で、投与されている対象は、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の構成要素の両方に同時に暴露され得る。
【１１００】
いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、ＧａｌＮＡｃである。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、追加の薬剤に物理的にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤のオリゴヌクレオチドは、本開示で説明されている通りの塩基配列、糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合修飾のパターン、骨格のキラル中心のパターン等、又はその任意の組み合わせを有し得、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられてもよいし、その逆であってもよい。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的配列の発現、活性、及び／又はレベルを低減させ得るか（直接的に又は間接的に）、又はＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を治療するのに有用な第２のオリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされ得る。
【１１０１】
いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患のための１つ以上の追加の（又は第２の）治療剤と共に投与されてもよい。
【１１０２】
いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチド及び追加の治療剤が投与され得、追加の治療剤は、治療されることになる状態、障害、又は疾患の治療に有用な本明細書で説明されているか又は当技術分野で知られる薬剤である。
【１１０３】
いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、アプタマー、ｌｎｃＲＮＡ、ｌｎｃＲＮＡ阻害剤、抗体、ペプチド、小分子、他の標的を標的化する他のオリゴヌクレオチドを含むがこれらに限定されない、状態、障害、若しくは疾患又はその症状のための１つ以上の治療と共に同時投与され得るか、又は治療レジメンの一部として使用され得る。
【１１０４】
いくつかの実施形態では、追加の治療的処置は、非限定的な例として、遺伝子を編集する方法である。
【１１０５】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、非限定的な例として、オリゴヌクレオチドである。

【１１０６】

いくつかの実施形態では、第２の又は追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの前に、それと同時に、又はその後に対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、第２の又は追加の治療剤は、対象に複数回投与され得、オリゴヌクレオチドもまた、対象に複数回投与され、この投与は、任意の順序である。

【１１０７】

いくつかの実施形態では、改善は、疾患状態において高すぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性、及び／又はレベルを低減すること；疾患状態において低すぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性、及び／又はレベルを増大させること；及び／又は遺伝子又は遺伝子産物の変異体及び／又は疾患関連バリアントの発現、活性、及び／又はレベルを低減することを含み得る。

【１１０８】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を治療し、寛解させ、及び／又は予防するのに有用なオリゴヌクレオチド又は組成物は、様々な好適に利用可能な技術を介して（例えば、対象に）投与され得る。

【１１０９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチド）は、例えば、状態、障害、又は疾患を治療し、寛解させ、及び／又は予防するために、医薬組成物として投与され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。

【１１１０】

特に、本開示の技術（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）は、参照技術（例えば、キラル制御（例えば、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ塩基配列、又は同じ構成等のオリゴヌクレオチドの））の欠如若しくは低いレベル、及び／又はある特定の修飾及びそのパターン（例えば、２’－Ｆ、負に荷電していないヌクレオチド間結合等）の欠如若しくは低いレベルと比較して、安定性、送達、編集効率、薬物動態、及び／又は薬力学の改善等の様々な改善及び利点を提供し得る。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成を有するオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である（当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、様々な塩形態が同じ構成のものであると適切にみなされ得る）。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、ｎ００１を含まない。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、ｎ００１を含まないオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、参照技術と比較して、低い単位又は総用量で利用されてもよく、及び／又は少ない用量及び／又は長い投与間隔で投与されてもよい（例えば、同等又はより良好な効果を達成するために）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、編集の長期の耐久性を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、投与されると、最後の用量後の一定期間（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０日以上、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０ヶ月間）にわたり、ある特定のレベル以上（例えば、ある特定の生物学的効果及び／又は治療効果をもたらすのに有用な及び／又は十分なレベル）で活性（例えば、標的編集）を提

供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、低い毒性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、参照技術と比較して、高い単位又は総用量で利用されてもよく、及び／又は多い用量及び／又は短い投与間隔で投与されてもよい（例えば、より良好な効果を達成するために）。いくつかの実施形態では、総用量は、単一用量として投与され得る。いくつかの実施形態では、総用量は、２回以上の単一用量として投与され得る。いくつかの実施形態では、単一用量として投与される総用量は、２回以上の単一用量として投与される場合と比較して高い最大編集レベルを提供し得る。

【１１１１】

いくつかの場合において、医薬としてオリゴヌクレオチドを投与されている患者は、血小板減少症、腎毒性、糸球体腎炎、及び／又は凝血異常；遺伝毒性、標的器官の反復投与毒性、及び病的作用；用量反応及び暴露関連性；慢性毒性；幼若毒性；生殖及び発生毒性；心血管安全性；注射部位反応；サイトカイン反応補体作用；免疫原性；及び／又は発癌性を含むある特定の副作用又は有害作用を経験する可能性がある。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの投与の副作用又は有害作用を相殺するために投与される。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための特定の一本鎖オリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための異なる一本鎖オリゴヌクレオチドと比較して、副作用又は有害作用を誘発する能力の低減を有し得る。

【１１１２】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【１１１３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【１１１４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【１１１５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が、患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得、このオリゴヌクレオチドは、任意の生化学的機序（例えば、限定されないが、標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現、及び／又は活性の減少、標的遺伝子ｍＲＮＡ中の１つ又は複数のエクソンのスキッピングの増加又は減少、ＡＤＡＲ媒介脱アミノ化、ＲＮＡａｓｅＨ媒介機序、立体障害媒介機序、及び／又はＲＮＡ干渉媒介機序）により機能し、このオリゴヌクレオチドは、一本鎖又は二本鎖である。

【１１１６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物及び１種又は複数種の追加の治療剤が、患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチド組成物の投与と関連する１つ又は複数の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得、このオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御され得るか、又は少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合（キラル制御されたホスホロチオエートを含むがこれに限定されない）を含む。

【１１１７】

ＧからＡへの変異と関連するもの、例えば、嚢胞性線維症、ハーラー症候群、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症、パーキンソン病、アルツハイマー病、白皮症、筋

萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位型脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症（Epidermylosis bullosa）、ファブリー病、第Ｖ因子ライデン関連障害、家族性大腸腺腫症、ポリープ症、ガラクトース血症、ゴーシェ病、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘモクロマトーシス（Hereditary Hematochromatosis）、ハンター症候群、ハンチントン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集反応症候群、レーバー先天黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーＩ型及びＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病Ａ、Ｂ及びＣ型、ＮＹ－ｅｓｏ１関連癌、ポイツ・ジェガース症候群、フェニルケトン尿症、ポンペ病、原発性線毛疾患、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異等のプロトロンビン変異関連障害、肺高血圧症、網膜色素変性症、サンドホフ病、重症複合免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、鎌状赤血球貧血、脊髄性筋萎縮症、シュタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全、スタージ・ウェーバー症候群、及び様々な癌を含む様々な状態、障害、又は疾患が、アデノシン編集から利益を得ることができる。特定の状態、障害又は疾患は、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号、同第２０２０／２５２３７６号、同第２０２１／１３０３１３号、同第２０２１／２３１６９１号、同第２０２１／２３１６９２号、同第２０２１／２３１６７３号、同第２０２１／２３１６７５号、同第２０２１／２３１６７９号、同第２０２１／２３１６８０号、同第２０２１／２３１６９８号、同第２０２１／２３１６８５号、同第２０２１／２３１８３０号、同第２０２１／２４３０２３号、同第２０２２／０１８２０７号、同第２０２２／０２６９２８、又は同第２０２２／０９０２５６号に説明されている。

【１１１８】

いくつかの実施形態では、状態、障害、又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症（ＡＡＴＤ）である。

【１１１９】

アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症（ＡＡＴＤ）は、報告によればＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子（ＰＩ；ＡＩＡ；ＡＡＴ；ＰＩｌ；Ａ１ＡＴ；ＰＲ０２２７５；及びアルファ１ＡＴとしても知られる）における欠損によって引き起こされる遺伝性疾患である。重篤なＡ１ＡＴ欠損症は、肺及び肝臓表現型を含む様々な表現型と関連する。

【１１２０】

報告によれば、Ａ１ＡＴ欠損症は、北欧の血統の対象において最も一般的な遺伝性疾患の１つである。米国単独での重篤なＡ１ＡＴ欠損症の患者数は、８０，０００～１００，０００人である。同様の数がＥＵにおいて見出されると推定される。重篤なＡ１ＡＴ欠損症の全世界での概算は、３００万人で固定されている。Ａ１ＡＴ欠損症は、肺気腫を引き起こし、対象は３０代又は４０代で肺気腫を発症する。Ａ１ＡＴ欠損症はまた、肝不全及び肝細胞癌を引き起こす可能性もあり、重篤なＡ１ＡＴ欠損症を有する対象の最大３０％が、肝硬変、劇症肝不全、及び肝細胞癌を含む重大な肝疾患を発症する。

【１１２１】

ＳＥＲＰＩＮＡ１遺伝子における変異（すなわち、ｃ．１０２４Ｇ＞Ａ）は、成熟Ａ１ＡＴタンパク質のアミノ酸位置３４２でグルタミン酸からリジンへの置換（Ｅ３４２Ｋ、「Ｚ変異」）を引き起こす。このミスセンス変異は、タンパク質の立体構造及び分泌に影響を及ぼし、Ａ１ＡＴの循環レベルの低減を引き起こす。Ｚ変異を有するアレルは、ＰｉＺアレルとして同定される。ＰｉＺアレルに関してホモ接合性の対象は、ＰｉＺＺ保因者と呼ばれ、血清Ａ１ＡＴの正常レベルの１０～１５％を発現する。Ａ１ＡＴ欠損症の徴候を示す対象のおよそ９５％が、ＰｉＺＺ遺伝型を有する。Ｚ変異に関してヘテロ接合性の

対象は、ＰｉＭＺ変異体と呼ばれ、血清Ａ１ＡＴの正常レベルの６０％を発現する。診断された中で重篤なＡ１ＡＴ欠損症を有する患者の９０％が、ＺＺ変異を有する。米国における約３０，０００～５０，０００人の個体が、ＰｉＺＺ遺伝型を有する。

【１１２２】

Ａ１ＡＴ欠損症の病態生理は、冒される器官によって異なる可能性がある。肝疾患は、機能獲得の機構に起因すると報告されている。異常に折り畳まれたＡ１ＡＴ（特に、Ｚ型Ａ１ＡＴ（Ｚ－ＡＴ））は、肝細胞内で凝集して重合する。Ａ１ＡＴ封入体は、ＰｉＺＺ対象において見出され、肝硬変、及びいくつかの場合には肝細胞癌を引き起こすと考えられる。肝疾患における機能獲得の機構に関するエビデンスは、ヌルホモ接合体によって支持される。これらの対象は、Ａ１ＡＴを産生せず、肝細胞封入体又は肝疾患を発症しない。

【１１２３】

Ａ１ＡＴ欠損症は、Ａ１ＡＴ対象の最大約５０％において肝疾患を引き起こし、対象の最大約３０％において重篤な肝疾患を引き起こすことが報告されている。肝疾患は、（ａ）自然治癒する小児期の肝硬変、（ｂ）肝移植を必要とするか又は死に至る小児期又は成人期の重篤な肝硬変、及び（ｃ）致命的である場合が多い肝細胞癌として顕在化し得る。肝疾患の発症は、二峰性であり、主に小児又は成人を冒すことが報告されている。小児疾患は、多くの場合自然治癒するが、末期の致命的な肝硬変を引き起こす可能性もある。ＰｉＺＺ遺伝型を有する対象の最大約１８％は、小児期に臨床的に重大な肝臓異常を発症する可能性があることが報告されている。ＰｉＺＺ対象のおよそ２％は、小児期に死に至る重篤な肝硬変を発症することが報告されている（Ｓｖｅｇｅｒ　１９８８；Ｖｏｌｐｅｒｔ　２０００）。成人が発症する肝疾患は、全ての遺伝型を有する対象を冒す可能性があるが、ＰｉＺＺ遺伝型を有する対象においてより早く生じる。Ａ１ＡＴ欠損症対象のおよそ２～１０％が、成人が発症する肝疾患を発症することが報告されている。

【１１２４】

Ａ１ＡＴ欠損症と関連する肺疾患は現在、ヒト由来の置換Ａ１ＡＴタンパク質の静脈内投与で治療されるが、対象の全寿命にわたって費用がかかり及び頻繁な注射を必要とすることに加えて、この手法は、部分的に有効なだけである。肝細胞癌を有するＡｌＡＴ欠損症対象は現在、化学療法及び外科手術で治療されるが、Ａ１ＡＴ欠損症の潜在的に死に至る肝臓徴候を予防するための満足な手法は存在しない。

【１１２５】

特に、本開示は、例えば、肝臓及び肺徴候を含むＡ１ＡＴ欠損症の治療の改善に対する必要性を認識する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、Ａ変異を、タンパク質翻訳中にＧとして読まれ得るＩに変換し得、したがってタンパク質翻訳のためにＧからＡへの変異を補正するオリゴヌクレオチド及び／又は組成物を提供することによって、状態、障害、又は疾患に関連するアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症を予防するか又は治療するための技術を提供する。特に、肝細胞の１つ以上におけるＳＥＲＰＩＮＡ１の改変によって、毒性のＺタンパク質（Ｚ－ＡＡＴ）の産生を減少させるか又は消失させることにより、Ａ１ＡＴ欠損症を有する対象における肝疾患の進行を予防し得る。ある特定の実施形態では、Ｚタンパク質の産生は、提供される技術を利用することによって消失されるか、又は減少する。ある特定の実施形態では、疾患は、療法を受けていない対象と比較して、治癒させられるか、進行しないか、又は進行の遅延を有する。

【１１２６】

いくつかの実施形態では、肝臓及び肺において、ＡＡＴＤ二重病変が報告されている。いくつかの実施形態では、重合したＺ－ＡＴＴが分泌され得ないことにより、例えば、肝臓損傷／肝硬変が引き起こされることが報告されている。いくつかの実施形態では、一方又は両方の肺は、抑制されていないプロテアーゼに対して開放されており、いくつかの実施形態では、炎症及び肺損傷が引き起こされる。多くの患者（例えば、報告によれば、米国及び欧州における約２００，０００例）が、重症ＡＡＴＤの最も一般的な型と関連すると報告されているホモ接合性ＺＺ遺伝型を有している。承認された療法は、肺病変を有す

るものにおいて野生型ＡＡＴの循環レベルをわずかに増大させ、肺病変に対する療法はないことが報告されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの発現、レベル、特性、及び／又は活性を増大させるか、又は回復させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、肝臓を標的化する部位（例えば、肝臓中で発現される受容体を標的化するＧａｌＮＡｃ等のリガンド）をオリゴヌクレオチドに組み込むことにより、肝臓を標的化する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの生理学的制御を回復させるか、増大させるか、又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｚ－ＡＡＴタンパク質の凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの生理学的制御を回復させるか、増大させるか、又は増強し、Ｚ－ＡＡＴタンパク質の凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、血流中への分泌を増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、循環性野生型ＡＡＴを増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、循環性の肺結合野生型ＡＡＴを増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肺中の野生型ＡＡＴの発現、レベル、特性、及び／又は活性を増大させるか、又は回復させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、望ましくないプロテアーゼから肺を保護する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、炎症及び／又は肺損傷を減少させるか、又は予防する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓及び肺の両方で利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓損傷又は肝硬変を軽減するか、又は予防し、炎症及び／又は肺損傷を減少させるか、又は予防する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、肝臓中で発現される受容体を標的化するリガンド（例えば、ＧａｌＮＡｃ）等のある特定の部分を含むもの）は、肝臓及び肺で利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓及び肺で同時に利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＡＴＤの肺及び／又は肝臓での徴候に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＡＴＤの肺及び／又は肝臓での徴候に同時に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチド及びその組成物を使用して、ＡＡＴＤを誘発するＳＥＲＰＩＮＡ１　ＺアレルによってコードされるｍＲＮＡ中でのＲＮＡ塩基変異を修正することを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同時に、変異してミスフォールドしたアルファ－１タンパク質の凝集を減少させ、野生型アルファ－１抗トリプシンタンパク質の循環レベルを増大させ、いくつかの実施形態では、ＡＡＴＤの肝臓と肺の両方の徴候に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＤＮＡに対する恒久的なオフターゲット変化のリスクを回避する。

【１１２７】

ある特定の実施形態では、本明細書で説明されている通りの技術は、処置された肝細胞の１つ又は複数の生存に対して選択的な利点を提供し得る。ある特定の実施形態では、標的細胞は、修飾されている。いくつかの実施形態では、本明細書の技術で処理される細胞は、毒性のＺタンパク質を産生しない場合がある。いくつかの実施形態では、修飾されていない疾患細胞は、毒性のＺタンパク質を産生し、Ｚタンパク質のミスフォールディングによって誘導される小胞体（ＥＲ）ストレスから二次的に起こるアポトーシスを経る場合がある。ある特定の実施形態では、提供される技術を使用する処理の後、処理された細胞は、生存することになり、未処理の細胞は、死ぬことになる。この選択的な利点により、大部分がＳＥＲＰＩＮＡ１を補正された細胞である肝細胞の最終的なコロニー形成が促進され得る。

【１１２８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい患者に投与された場合には、この状態、障害、又は疾患の少なくとも１つの症状を低減し得、及び／又は遺伝子又は遺伝子産物におけるＧからＡへの変異に起因する状態、障害、又は疾患の少なくとも１つの症状の発症、悪化を遅延させるか又は予防し得、及び／又はその悪化の速度及び／又は程度を

低減し得る。

【１１２９】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、系（例えば、細胞、組織、器官、動物等）において２つ以上の部位の編集を提供し得る。（「多重編集」）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同じ転写物の２つ以上の部位を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同じ核酸又は異なる核酸のいずれかに由来する２つ以上の異なる転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、２つ以上の異なる核酸に由来する転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、２つ以上の異なる遺伝子に由来する転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、同時に編集された標的の中で、それぞれは、独立して、生物学的に及び／又は治療的に適切なレベルで存在する。いくつかの実施形態では、多重編集において、１つ以上又は全ての標的は、独立して、同等の条件下で個別に実行される編集と同等のレベルで編集される。いくつかの実施形態では、多重編集は、各々が独立して１つ以上の標的を標的化する２つ以上の別々の組成物を利用して実施される。いくつかの実施形態では、組成物は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、好適な間隔で投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上の組成物は、１つ以上の他の組成物の前又はその後に投与される。いくつかの実施形態では、多重編集は、単一の組成物（例えば、複数のものが、異なる標的を標的化する２つ以上の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物）を利用して実施される。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なるアデノシンを標的化する。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なる転写物を標的化する。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なる遺伝子を標的化する。いくつかの実施形態では、２つ以上の複数のものは、同じ標的を標的化し得るが、複数のものは、一緒に所望の標的を標的化する。

【１１３０】

本明細書で説明されている通り、提供される技術は、多くの利点を提供し得る。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、可逆的及び調整可能なＲＮＡ編集を提供し得ることから（例えば、用量の調整により）、提供される技術は、ＤＮＡに対して作用する技術よりも安全である。加えて及び或いは、提供される技術は、内在性ＡＤＡＲタンパク質を発現する系において高いレベルの編集を提供し得、したがって、様々な場合において、内在性タンパク質の導入の必要を回避する。さらに、提供される技術は、多くの他の技術において、特に、細胞培養以外の適用のために利用されるようなウイルスベクター又は脂質ナノ粒子等の補助的な送達ビヒクルに依存する複雑なオリゴヌクレオチドを必要としない。いくつかの実施形態では、提供される技術は、内在性ＡＤＡＲ酵素を使用して高い効率を有する配列特異的なＡからＩへのＲＮＡ編集を提供し得、人工的な送達剤の非存在下で様々な系（例えば、細胞）に送達され得る。

【１１３１】

本開示を読む当業者は、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物が、本開示に従う多くの技術を使用して送達され得ることを理解することになる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションを介して送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションにおいて利用されるもの等の送達助剤の非存在下で送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションを介して送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、gymnosisによる送達で送達される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達を促進し得る追加の化学的部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、受容体（例えば、アシアロ糖タンパク質受容体）に対するリガンド部分（例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ））であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、Ｇａｌ

ＮＡｃに媒介される送達により送達され得る。
【１１３２】
特に、本開示は、下記の例示的実施形態を提供する。
【１１３３】
１．オリゴヌクレオチドであって、
第１のドメイン；及び
第２のドメインを含み、
第１のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第１の部分と相補的であり；
第２のドメインの塩基配列が、標的核酸の塩基配列の第２の部分に相補的であり；
標的核酸の塩基配列の第１の部分と第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチド。
【１１３４】
２．オリゴヌクレオチドであって、
第１のドメイン；及び
第２のドメインを含み、
第１のドメインは、標的核酸の第１の部分と二重鎖を形成できることを特徴とし；
第２のドメインは、標的核酸の第２の部分と二重鎖を形成できることを特徴とし；
標的核酸の塩基配列の第１の部分と第２の部分が、ギャップによって分離されている、オリゴヌクレオチド。
【１１３５】
３．第１のドメインの長さが、約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１３６】
４．第１のドメイン中の約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ、或いは任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１３７】
５．第１のドメインの長さが、約１０～３０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１３８】
６．第１のドメイン中の約１０～３０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１３９】
７．第１のドメインの長さが、約１０～２５個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１４０】
８．第１のドメイン中の約１０～２５個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１４１】

９．第１のドメインの長さが、約２１個以上の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４２】

１０．第１のドメインの長さが、約２０個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４３】

１１．第１のドメインの長さが、約１９個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４４】

１２．第１のドメインの長さが、約１８個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４５】

１３．第１のドメインの長さが、約１７個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４６】

１４．第１のドメインの長さが、約１６個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４７】

１５．第１のドメインの長さが、約１５個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４８】

１６．第１のドメインの長さが、約１４個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１４９】

１７．第１のドメインの長さが、約１３個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５０】

１８．第１のドメインの長さが、約１２個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５１】

１９．第１のドメインの長さが、約１１個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５２】

２０．第１のドメインの長さが、約１０個の核酸塩基である、実施形態１～８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５３】

２１．第１のドメイン中の約１０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５４】

２２．第１のドメイン中の約１１個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５５】

２３．第１のドメイン中の約１２個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１５６】
２４．第１のドメイン中の約１３個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１５７】
２５．第１のドメイン中の約１４個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１５８】
２６．第１のドメイン中の約１５個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１５９】
２７．第１のドメイン中の約１６個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６０】
２８．第１のドメイン中の約１７個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６１】
２９．第１のドメイン中の約１８個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６２】
３０．第１のドメイン中の約１９個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６３】
３１．第１のドメイン中の約２０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６４】
３２．第１のドメイン中の約２１個以上の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６５】
３３．第１のドメイン及び第１の部分が同じ長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６６】
３４．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列と約８０％～１００％相補

的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６７】
３５．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列とのミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６８】
３６．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列とのゆらぎを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１６９】
３７．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列とのバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７０】
３８．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列と約又は少なくとも約８５％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７１】
３９．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列と約又は少なくとも約９０％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７２】
４０．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列と約又は少なくとも約９５％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７３】
４１．第１のドメインの５’末端からの第１の核酸塩基が、第１の部分の核酸塩基と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７４】
４２．第１のドメインの３’末端からの第１の核酸塩基が、第１の部分の核酸塩基と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７５】
４３．第１のドメインの塩基配列が、第１の部分の塩基配列と１００％相補的である、実施形態１～３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７６】
４４．オリゴヌクレオチドが、第１の部分を含む標的核酸又はその断片を含む系に投与又は送達されると、第１のドメインが第１の部分と選択的に二重鎖を形成することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７７】
４５．オリゴヌクレオチドが、第１の部分を含む標的核酸又はその断片を発現する系に投与又は送達されると、第１のドメインが第１の部分と選択的に二重鎖を形成することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７８】
４６．第１の部分の塩基配列が、第１の部分を標的核酸の残りの部分から区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１７９】
４７．第１の部分の塩基配列が、第１の部分を標的核酸の他の転写物から区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１８０】
４８．第１の部分の塩基配列が、第１の部分を標的核酸の他のＲＮＡから区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１８１】
４９．第１の部分の塩基配列が、第１の部分を標的核酸の他の核酸から区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１１８２】
５０．第２のドメインの長さが、約又は少なくとも約５～１００、５～５０、５～４０

、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８３】

５１．第２のドメイン中の約５～１００、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、１０～１００、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ、或いは任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８４】

５２．第２のドメインの長さが、約１０～３０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８５】

５３．第２のドメイン中の約１０～３０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８６】

５４．第２のドメインの長さが、約１０～２５個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８７】

５５．第２のドメイン中の約１０～２５個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８８】

５６．第２のドメインの長さが、約２１個以上の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１８９】

５７．第２のドメインの長さが、約２０個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９０】

５８．第２のドメインの長さが、約１９個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９１】

５９．第２のドメインの長さが、約１８個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９２】

６０．第２のドメインの長さが、約１７個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９３】

６１．第２のドメインの長さが、約１６個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９４】

６２．第２のドメインの長さが、約１５個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９５】

６３．第２のドメインの長さが、約１４個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９６】

６４．第２のドメインの長さが、約１３個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９７】

６５．第２のドメインの長さが、約１２個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９８】

６６．第２のドメインの長さが、約１１個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１１９９】

６７．第２のドメインの長さが、約１０個の核酸塩基である、実施形態１～５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２００】

６８．第２のドメイン中の約１０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０１】

６９．第２のドメイン中の約１１個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０２】

７０．第２のドメイン中の約１２個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０３】

７１．第２のドメイン中の約１３個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０４】

７２．第２のドメイン中の約１４個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０５】

７３．第２のドメイン中の約１５個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０６】

７４．第２のドメイン中の約１６個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０７】

７５．第２のドメイン中の約１７個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～６０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０８】

７６．第２のドメイン中の約１８個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２０９】

７７．第２のドメイン中の約１９個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１０】

７８．第２のドメイン中の約２０個の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～５７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１１】

７９．第２のドメイン中の約２１個以上の核酸塩基が、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵであるか、又は任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、若しくはＵの互変異性体である、実施形態１～５６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１２】

８０．第２のドメイン及び第２の部分が同じ長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１３】

８１．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列と約８０％～１００％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１４】

８２．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列とのミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１５】

８３．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列とのゆらぎを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１６】

８４．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列とのバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１７】

８５．標的アデニンの反対側の核酸塩基がＴ又はＵではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１８】

８６．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列と約又は少なくとも約８５％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２１９】

８７．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列と約又は少なくとも約９０％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２２０】

８８．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列と約又は少なくとも約９５

％相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２１】
８９．第２のドメインの５’末端からの第１の核酸塩基が、第２の部分の核酸塩基と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２２】
９０．第２のドメインの３’末端からの第１の核酸塩基が、第２の部分の核酸塩基と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２３】
９１．第１のドメインの５’末端からの第１の核酸塩基が、第１の部分の核酸塩基と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２４】
９２．第１のドメインの３’末端からの第１の核酸塩基が、第１の部分の核酸塩基と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２５】
９３．第２のドメインの塩基配列が、第２の部分の塩基配列と１００％相補的である、実施形態１～８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２６】
９４．オリゴヌクレオチドが、第２の部分を含む標的核酸又はその断片を含む系に投与又は送達されると、第２のドメインが第２の部分と選択的に二重鎖を形成することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２７】
９５．オリゴヌクレオチドが、第２の部分を含む標的核酸又はその断片を発現する系に投与又は送達されると、第２のドメインが第２の部分と選択的に二重鎖を形成することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２８】
９６．第２の部分の塩基配列が、第２の部分を標的核酸の残りの部分から区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２２９】
９７．第２の部分の塩基配列が、第２の部分を標的核酸の他の転写物から区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３０】
９８．第２の部分の塩基配列が、第２の部分を標的核酸の他のＲＮＡから区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３１】
９９．第２の部分の塩基配列が、第２の部分を標的核酸の他の核酸から区別する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３２】
１００．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３３】
１０１．ギャップの長さが、約又は少なくとも約３個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３４】
１０２．ギャップの長さが、約又は少なくとも約４個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３５】
１０３．ギャップの長さが、約又は少なくとも約５個の核酸塩基である、先行する実施

形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３６】
１０４．ギャップの長さが、約又は少なくとも約６個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３７】
１０５．ギャップの長さが、約又は少なくとも約７個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３８】
１０６．ギャップの長さが、約又は少なくとも約８個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２３９】
１０７．ギャップの長さが、約又は少なくとも約９個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４０】
１０８．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４１】
１０９．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１１個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４２】
１１０．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１２個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４３】
１１１．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１３個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４４】
１１２．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１４個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４５】
１１３．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１５個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４６】
１１４．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１６個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４７】
１１５．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１７個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４８】
１１６．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１８個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２４９】
１１７．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１９個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５０】
１１８．ギャップの長さが、約又は少なくとも約２０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５１】
１１９．ギャップの長さが、約又は少なくとも約２５個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５２】

１２０．ギャップの長さが、約又は少なくとも約３０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５３】
１２１．ギャップの長さが、約又は少なくとも約４０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５４】
１２２．ギャップの長さが、約又は少なくとも約５０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５５】
１２３．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５６】
１２４．ギャップの長さが、約又は少なくとも約２００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５７】
１２５．ギャップの長さが、約又は少なくとも約５００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５８】
１２６．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１０００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２５９】
１２７．ギャップの長さが、約又は少なくとも約２０００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６０】
１２８．ギャップの長さが、約又は少なくとも約５０００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６１】
１２９．ギャップの長さが、約又は少なくとも約１００００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６２】
１３０．ギャップの長さが、約２～１００，０００、２～５０，０００、２～１０，０００、２～５，０００、３～１００，０００、３～５０，０００、３～１０，０００、３～５，０００、４～１００，０００、４～５０，０００、４～１０，０００、４～５，０００、５～１００，０００、５～５０，０００、５～１０，０００、５～５，０００、１０～１００，０００、１０～５０，０００、１０～１０，０００、１０～５，０００、２０～１００，０００、２０～５０，０００、２０～１０，０００、２０～５，０００、５０～１００，０００、５０～５０，０００、５０～１０，０００、５０～５，０００、１００～１００，０００、１００～５０，０００、１００～１０，０００、又は１００～５，０００個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６３】
１３１．ギャップ中の各核酸塩基が、独立して、任意選択により置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ、又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択により置換された互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６４】
１３２．ギャップ中の各核酸塩基が、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６５】
１３３．ギャップ中の各核酸塩基が、独立して、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、又はＵである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６６】

１３４．第１のドメインが、第２のドメインの５’側にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６７】
１３５．第１のドメインが、第２のドメインの３’側にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６８】
１３６．第１のドメインが、リンカーを介して第２のドメインに連結される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２６９】
１３７．リンカーが、ヌクレオシドであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７０】
１３８．リンカーが、オリゴヌクレオチド（「リンカーオリゴヌクレオチド」）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７１】
１３９．リンカーオリゴヌクレオチドの長さが、約又は少なくとも約２～１００、２～９０、２～８０、２～７０、２～６０、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個の核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７２】
１４０．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５０％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１０％、又は５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７３】
１４１．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約８５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７４】
１４２．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約８０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７５】
１４３．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約７５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７６】
１４４．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約７０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７７】
１４５．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約６５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７８】
１４６．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約６０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２７９】
１４７．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約５５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２８０】
１４８．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約５０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１２８１】

１４９．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約４０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８２】

１５０．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約３５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８３】

１５１．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約３０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８４】

１５２．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約２５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８５】

１５３．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約２０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８６】

１５４．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約１０％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８７】

１５５．リンカーオリゴヌクレオチドの標的核酸中のギャップとの相補性が、約５％以下である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

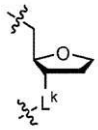
【１２８８】

１５６．リンカーが、ポリビニルエーテル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリカプロラクトン（ＰＣＬ）、又はそれらの共重合体を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２８９】

１５７．リンカーが、

【化７８６】

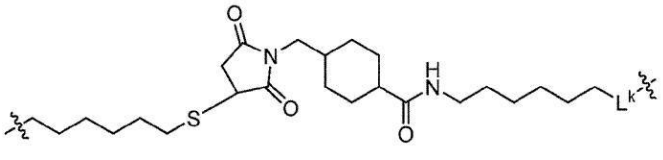


、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｌ^k－、及び－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｌ^k－（式中、各ｎは、独立して、約１～１００、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１０、１～５、２～１００、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２～５、３～１００、３～５０、３～４０、３～３０、３～２０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０であり、各Ｌ^{k}は、独立して、ヌクレオチド間結合の構造を有する）からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含むか、又はそれからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９０】

１５８．リンカーが、

【化７８７】



からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９１】

１５９．各Ｌ^{k}が、独立して、ＰＯ、ＰＳ、又はＰＮ結合の構造を有する、実施形態１５７～１５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９２】

１６０．各Ｌ^{k}が、独立して、ＰＯ、ＰＳ、又はホスホリルグアニジン結合の構造を有する、実施形態１５７～１５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９３】

１６１．少なくとも１つのＬ^{k}が、天然のリン酸結合の構造を有する、実施形態１５７～１６０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９４】

１６２．少なくとも１つのＬ^{k}が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の構造を有する、実施形態１５７～１６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９５】

１６３．少なくとも１つのＬ^{k}が、ＰＮ結合の構造を有する、実施形態１５７～１６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９６】

１６４．少なくとも１つのＬ^{k}が、ホスホリルグアニジン結合の構造を有する、実施形態１５７～１６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９７】

１６５．少なくとも１つのＬ^{k}が、ｎ００１の構造を有する、実施形態１５７～１６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１２９８】

１６６．各Ｌ^{k}が、独立して、天然リン酸結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合の構造を有する、実施形態１５７～１６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

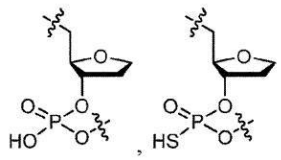
【１２９９】

１６７．各Ｌ^{k}が、独立して、天然リン酸結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又はｎ００１の構造を有する、実施形態１５７～１６６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３００】

１６８．リンカーが、

【化７８８】

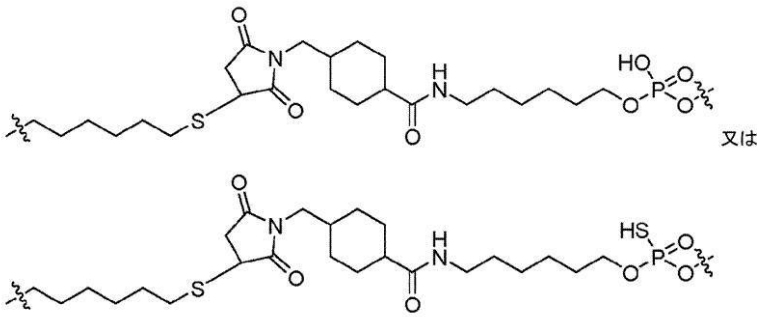


、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－、及び－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－（式中、各ｎは独立して約１～１００、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１０、１～５、２～１００、２～５０、２～４０、２～３０、２～２０、２～１０、２～５、３～１００、３～５０、３～４０、３～３０、３～２０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０である）からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含むか、又はそれからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３０１】

１６９．ｎが、約１～２０である、実施形態１５７～１６８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３０２】
１７０．ｎが、約３～１０である、実施形態１５７～１６８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０３】
１７１．リンカーが、
【化７８９】



からそれぞれ独立して選択される１つ以上の単位を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０４】
１７２．１単位につき、Ｌ^{k}、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分が、第１のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される、実施形態１５７～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０５】
１７３．１単位につき、Ｌ^{k}、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分が、第１のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される、実施形態１５７～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０６】
１７４．１単位につき、Ｌ^{k}、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分が、第２のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される、実施形態１５７～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０７】
１７５．１単位につき、Ｌ^{k}、又はリン酸若しくはホスホロチオエート部分が、第２のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される、実施形態１５７～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０８】
１７６．１単位につき、－ＣＨ$_{2}$－が、Ｌ^{k}を介して、第１のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される、実施形態１５７～１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３０９】
１７７．１単位につき、－ＣＨ$_{2}$－が、Ｌｋを介して、第１のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される、実施形態１５７～１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１０】
１７８．１単位につき、－ＣＨ$_{2}$－が、Ｌ^{k}を介して、第２のドメインの５’末端ヌクレオシドの５’位に結合される、実施形態１５７～１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１１】
１７９．１単位につき、－ＣＨ$_{2}$－が、Ｌｋを介して、第２のドメインの３’末端ヌクレオシドの３’位に結合される、実施形態１５７～１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３１２】
１８０．Ｌ^{k}が、ＰＯ結合の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１３】
１８１．Ｌ^{k}が、天然のリン酸結合の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１４】
１８２．Ｌ^{k}が、ＰＳ結合の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１５】
１８３．Ｌ^{k}が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１６】
１８４．Ｌ^{k}が、ＰＮ結合の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１７】
１８５．Ｌ^{k}が、ホスホリルグアニジン結合の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１８】
１８６．Ｌ^{k}が、ｎ００１の構造を有する、実施形態１７６～１７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３１９】
１８７．リンカーが、任意選択的に置換された１Ｈ－１，２，３－トリアゾール環を含む、実施形態１５７～１８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２０】
１８８．リンカーが、アジド及びアルキンから形成された、任意選択的に置換された１Ｈ－１，２，３－トリアゾール環を含む、実施形態１５７～１８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２１】
１８９．１つ以上の単位が、独立して、塩形態である、実施形態１５７～１８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２２】
１９０．第１のドメインが、第２のドメインに直接連結されている、実施形態１～１３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２３】
１９１．第１の部分が、第２の部分の５’側にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２４】
１９２．第１の部分が、第２の部分の３’側にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２５】
１９３．標的核酸が、ＲＮＡである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２６】
１９４．標的核酸が、転写物である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２７】
１９５．標的核酸が、ｍＲＮＡである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３２８】

１９６．標的核酸が、ＧからＡへの変異体である標的アデノシンを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３２９】

１９７．系が、インビトロである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３０】

１９８．系が、エクスビボである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３１】

１９９．系が、細胞であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３２】

２００．系が、組織であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３３】

２０１．系が、器官であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３４】

２０２．系が、生物であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３５】

２０３．系が、対象である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３６】

２０４．本開示で説明されている通りの修飾された核酸塩基、核酸塩基、糖、又はヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３７】

２０５．全ての糖の約又は少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％が、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３８】

２０６．１つ以上の修飾された糖、及び／又は１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３３９】

２０７．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸中の標的アデノシンが修飾される、実施形態１～２０６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３４０】

２０８．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して低減される、実施形態１～２０６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３４１】

２０９．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸又はその産物のスプライシングが、オリゴヌクレオチドの非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される、実施形態１～２０６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３４２】

２１０．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触した場合には、標的核酸の産物のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される、実施形態１～２０６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３４３】

２１１．標的核酸が、修飾される、実施形態２０８～２１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３４４】
２１２．産物のレベルが増大され、産物が、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンが修飾されている核酸であるか、又はそれによってコードされる、実施形態２０７～２１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３４５】
２１３．産物のレベルが増大され、産物が、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンがイノシンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる、実施形態２０７～２１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３４６】
２１４．産物のレベルが増大され、産物が、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンのアデニンがグアニンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる、実施形態２０７～２１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３４７】
２１５．産物は、タンパク質である、実施形態２１２～２１４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３４８】
２１６．標的アデノシンは、グアニンからの変異である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３４９】
２１７．標的アデノシンは、同じ位置でグアニンと比べて状態、障害、又は疾患と関連している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５０】
２１８．オリゴヌクレオチドは、標的核酸と二本鎖複合体を形成し得る、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５１】
２１９．標的核酸又はその一部は、ＲＮＡであるか、又はそれを含む、実施形態２０７～２１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５２】
２２０．標的アデノシンは、ＲＮＡのものである、実施形態２０７～２１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５３】
２２１．標的アデノシンは修飾され、修飾は、標的アデノシンの脱アミノ化であるか、又はそれを含む、実施形態２０７～２２０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５４】
２２２．標的アデノシンは修飾され、修飾は、標的アデノシンのイノシンへの変換であるか、又はそれを含む、実施形態２０７～２２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５５】
２２３．修飾は、ＡＤＡＲタンパク質によって促進される、実施形態２０７～２２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５６】
２２４．系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むインビトロ又はエクスビボの系である、実施形態２０７～２２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５７】
２２５．系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞であるか、又はそれを含む、実施形態２０７～２２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３５８】
２２６．系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又はそれを発現する細胞を含む対象である、実施形態２０７～２２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３５９】
２２７．ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ１である、実施形態２２３～２２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６０】
２２８．ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ２である、実施形態２２３～２２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６１】
２２９．オリゴヌクレオチドは、約１０～２００個（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６２】
２３０．オリゴヌクレオチドは、約２０～５０個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６３】
２３１．オリゴヌクレオチドは、約３０～４０個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６４】
２３２．オリゴヌクレオチドは、約２６～３５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６５】
２３３．オリゴヌクレオチドは、約２６個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６６】
２３４．オリゴヌクレオチドは、約２７個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６７】
２３５．オリゴヌクレオチドは、約２８個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６８】
２３６．オリゴヌクレオチドは、約２９個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３６９】
２３７．オリゴヌクレオチドは、約３０個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７０】
２３８．オリゴヌクレオチドは、約３１個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７１】
２３９．オリゴヌクレオチドは、約３２個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７２】
２４０．オリゴヌクレオチドは、約３３個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形

態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７３】
２４１．オリゴヌクレオチドは、約３４個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７４】
２４２．オリゴヌクレオチドは、約３５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７５】
２４３．オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７６】
２４４．第１のドメインは、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７７】
２４５．第１のドメインは、約１０～２５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７８】
２４６．第１のドメインは、約１５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３７９】
２４７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３８０】
２４８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３８１】
２４９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、ただ１つのミスマッチを含む、実施形態１～２４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３８２】
２５０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、ただ２個のミスマッチを含む、実施形態１～２４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３８３】
２５１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１３８４】
２５２．それぞれバルジは、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１つ又は複数の塩基対を含む、実施形態２５１に記載のリゴヌクレオチド。
【１３８５】
２５３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合に

は、第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３８６】

２５４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３８７】

２５５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のドメインは、ただ２個のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３８８】

２５６．第１のドメインは、２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３８９】

２５７．第１のドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９０】

２５８．第１のドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９１】

２５９．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、又は約３０％、４０％、５０％、６０％、若しくは７０％）は、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９２】

２６０．第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％

、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＭｅを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９３】

２６１．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、又は約３０％、４０％、５０％、６０％、若しくは７０％）は、２’－ＯＭｅを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９４】

２６２．第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＭｅを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９５】

２６３．第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９６】

２６４．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、又は約３０％、４０％、５０％、６０％、若しくは７０％）は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９７】

２６５．第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９８】

２６６．第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＲを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１３９９】

２６７．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、又は約３０％、４０％、５０％、６０％、若しくは７０％）は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４００】

２６８．第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＲを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０１】

２６９．第１のドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０２】

２７０．第１のドメインは、２’－ＭＯＥ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０３】

２７１．第１のドメインは、２’－ＯＭｅ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６

、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０４】

２７２．第１のドメインの５’末端から最初の約１～５個（例えば、１、２、３、４、又は５個）の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０５】

２７３．第１のドメインの５’末端から最初の約１～５個（例えば、１、２、３、４、又は５個）の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０６】

２７４．第１のドメインは、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾（式中、それぞれのＲは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０７】

２７５．第１のドメインは、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０８】

２７６．第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４０９】

２７７．第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１０】

２７８．第１のドメインは、２’－Ｆ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１１】

２７９．第１のドメインは、２’－ＯＨを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１２】

２８０．第１のドメインは、２個の２’－Ｈを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１３】

２８１．第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲを含まない、実施形態１～２６８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１４】

２８２．第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＭｅを含まない、実施形態１～２６８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１５】

２８３．第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含まない、実施形態１～２６８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１６】

２８４．第１のドメイン中のそれぞれの糖は、２’－Ｆを含む、実施形態１～２６８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１７】

２８５．第１のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１８】

２８６．第１のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４１９】

２８７．第１のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２０】

２８８．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２１】

２８９．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２２】

２９０．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２３】

２９１．第１のドメインは、１つ又は複数のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２４】

２９２．第１のドメインは、１、２、３、４、又は５個の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２５】

２９３．第１のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２６】

２９４．第１のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２７】

２９５．第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２８】

２９６．第１のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４２９】

２９７．第１のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４３０】

２９８．第１のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４３１】

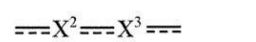
２９９．それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４３２】
３００．第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３３】
３０１．第１のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％など）が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３４】
３０２．第１のドメイン中のそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３５】
３０３．第１のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態１～３０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３６】
３０４．第１のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態１～３０１及び３０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３７】
３０５．第１のドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３８】
３０６．第１のドメインは、１つ又は複数の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～３０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４３９】
３０７．第１のドメインは、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４０】
３０８．第１のドメインは、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４１】
３０９．第１のドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

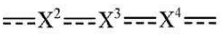
【１４４２】
３１０．第１のドメインは、ＡＤＡＲの第２のＲＢＤドメインと実質的に接触しない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４３】
３１１．第１のドメインは、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと実質的に接触しない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４４】
３１２．第２のドメインは、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４５】
３１３．第２のドメインは、約１～２０個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４６】
３１４．第２のドメインは、約５～１５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４７】
３１５．第２のドメインは、約１０～２５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４８】
３１６．第２のドメインは、約１５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４４９】
３１７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５０】
３１８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５１】
３１９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、ただ１つのミスマッチを含む、実施形態１～３１２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５２】
３２０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、ただ２個のミスマッチを含む、実施形態１～３１２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５３】
３２１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５４】
３２２．それぞれバルジは、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１つ又は複数の塩基対を含む、実施形態３２１に記載のリゴヌクレオチド。

【１４５５】
３２３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５６】
３２４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５７】
３２５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、ただ２個のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５８】
３２６．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のドメインは、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４５９】
３２７．反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＵであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＵの互変異性体である、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６０】
３２８．反対側の核酸塩基は、Ｕである、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６１】
３２９．反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣの互変異性体である、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６２】
３３０．反対側の核酸塩基は、Ｃである、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６３】
３３１．反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡの互変異性体である、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６４】
３３２．反対側の核酸塩基は、Ａである、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６５】
３３３．反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基であるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基の互変異性体である、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６６】
３３４．反対側の核酸塩基は、シュードイソシトシンの核酸塩基である、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６７】
３３５．オリゴヌクレオチドは、核酸塩基ＢＡを含み、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体であるか、又はそれを含み、環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式、又は多環式の環である、先行する実施形態の

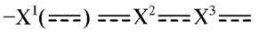
いずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４６８】
３３６．核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体であるか、又はそれを含み、環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～２０員の単環式、二環式、又は多環式の環である、実施形態３２６に記載のオリゴヌクレオチド。
【１４６９】
３３７．ＢＡは、Ｕと比較してアデノシンの標的アデニンと弱い水素結合を有する、実施形態３３５～３３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７０】
３３８．ＢＡは、Ｕと比較してアデノシンの標的アデニンと弱い水素結合を形成する、実施形態３３５～３３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７１】
３３９．ＢＡは、残基が標的アデノシンの反対側のＵと１つ又は複数の水素結合を形成するＡＤＡＲの１つ又は複数のアミノ酸残基と１つ又は複数の水素結合を形成する、実施形態３３５～３３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７２】
３４０．ＢＡは、標的アデノシンの反対側のＵと１つ又は複数の水素結合を形成するＡＤＡＲのそれぞれのアミノ酸残基と１つ又は複数の水素結合を形成する、実施形態３３５～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７３】
３４１．環ＢＡが、
【化７９０】



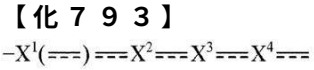
を含む、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７４】
３４２．環ＢＡが、
【化７９１】



を含む、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７５】
３４３．環ＢＡが、
【化７９２】



を含む、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７６】
３４４．環ＢＡが、
【化７９３】



を含む、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７７】
３４５．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４７８】
３４６．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ａの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４７９】
３４７．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ｂの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８０】
３４８．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ｃの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８１】
３４９．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ｄの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８２】
３５０．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８３】
３５１．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ａの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８４】
３５２．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ｂの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８５】
３５３．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ｃの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８６】
３５４．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ｄの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８７】
３５５．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８８】
３５６．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ａの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４８９】
３５７．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｂの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９０】
３５８．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｃの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９１】
３５９．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｄの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９２】
３６０．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９３】
３６１．X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{1'}$、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$のそれぞれは、これが－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である場合に、独立して及び任意選択的に置換されている、実施形態３３５～３６０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９４】
３６２．X^1は、－Ｎ（－）－である、実施形態３４１～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１４９５】
３６３．X^1は、－Ｃ（－）＝である、実施形態３４１～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９６】
３６４．X^2は、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９７】
３６５．X^2は、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９８】
３６６．X^2は、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１４９９】
３６７．X^2は、－Ｃ（R^{B2}）＝である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５００】
３６８．X^2は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０１】
３６９．$X^{2'}$は、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０２】
３７０．X^2は、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝であり、R^{B2}は、－L^{B2}－Ｒ’である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０３】
３７１．X^2は、－Ｎ＝である、実施形態３４１～３６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０４】
３７２．X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、R^{B3}は、－L^{B3}－Ｒ’である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０５】
３７３．X^3は、－ＮＲ’－である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０６】
３７４．X^3は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０７】
３７５．X^3は、－ＮＨ－である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０８】
３７６．$X^{3'}$は、－Ｃ（R^{B2}）＝である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５０９】
３７７．X^3は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１０】
３７８．X^3は、－ＣＨ＝である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１１】
３７９．X^3は、－Ｎ＝である、実施形態３４１～３７１のいずれか１つのオリゴヌク

レオチド。
【１５１２】
３８０．X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－、又は－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１３】
３８１．X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１４】
３８２．X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝（式中、R^{B4}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１５】
３８３．X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝（式中、R^{B4}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである）である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１６】
３８４．X^4は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１７】
３８５．X^4は、－ＣＨ＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１８】
３８６．X^4は、－ＣＦ＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５１９】
３８７．X^4は、－ＣＣｌ＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２０】
３８８．X^4は、－ＣＢｒ＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２１】
３８９．X^4は、－ＣＩ＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２２】
３９０．X^4は、－Ｃ（CH_3）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２３】
３９１．X^4は、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２４】
３９２．X^4は、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝であり、R_{B4}は、独立して、$-L^{B4}-R^{B41}$である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２５】
３９３．X^4は、任意選択的に置換された－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２６】
３９４．X^4は、－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２７】
３９５．X^4は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮR_2）＝である、実施形態３４１～３７９のいず

れか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２８】
３９６．X^4は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５２９】
３９７．X^4は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３０】
３９８．X^4は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３１】
３９９．X^4は、－Ｃ（－ＮＨＡｃ）＝である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３２】
４００．X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３３】
４０１．X^4は、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３４】
４０２．X^4は、－CH_2－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３５】
４０３．X^4は、任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３６】
４０４．X^4は、任意選択的に置換された－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３７】
４０５．X^4は、任意選択的に置換された－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３８】
４０６．X^4は、任意選択的に置換された－Ｃ（＝ＮＨ）－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５３９】
４０７．X^4は、－Ｃ（＝NR^{B4}）－である、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４０】
４０８．X^4は、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子は、Ｕにおける対応する－Ｃ（Ｏ）－と比べて弱い水素結合アクセプターを有する、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４１】
４０９．X^4は、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子は、分子内水素結合を形成する、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４２】
４１０．X^4は、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子は、同じ核酸塩基内の水素と水素結合を形成する、実施形態３４１～３７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４３】
４１１．X^5は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５４４】
４１２．X^5は、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４５】
４１３．X^5は、－CH_2－である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４６】
４１４．X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４７】
４１５．X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝（式中、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４８】
４１６．X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝（式中、R^{B5}は、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５４９】
４１７．X^5は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５０】
４１８．X^5は、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５１】
４１９．X^5は、－Ｃ（CH_3）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５２】
４２０．X^5は、－Ｃ（CH_2CH_3）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５３】
４２１．X^5は、－Ｃ（ＣＨ≡ＣＨ）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５４】
４２２．X^5は、－Ｃ（ＣＨ≡ＣＣH_3）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５５】
４２３．X^5は、－ＣＦ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５６】
４２４．X^5は、－ＣＣｌ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５７】
４２５．X^5は、－ＣＢｒ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５８】
４２６．X^5は、－ＣＩ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５５９】
４２７．X^5は、－Ｃ（ＣＮ）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６０】
４２８．X^5は、－Ｃ（NO_2）＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つの

オリゴヌクレオチド。
【１５６１】
４２９．X^5は、－Ｃ（－L^{B5}－R^{B51}）＝であり、R^{B51}は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６２】
４３０．X^5は、－Ｃ（－L^{B5}－R^{B51}）＝であり、R^{B51}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、又は－ＳＲ’である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６３】
４３１．X^5は、－Ｃ（－L^{B5}－R^{B51}）＝であり、R^{B51}は、－ＮＨＲ’である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６４】
４３２．L^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）であるか、又はそれを含む、実施形態４２４～４３１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６５】
４３３．X^5は、－Ｎ＝である、実施形態３５０～４１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６６】
４３４．X^4は、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子は、R^{B51}において－ＮＨＲ’、－ＯＨ、又は－ＳＨの水素と水素結合を形成する、実施形態４３１又は４３２に記載のオリゴヌクレオチド。
【１５６７】
４３５．環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＶの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６８】
４３６．環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＶ－ａの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５６９】
４３７．環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＶ－ｂの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７０】
４３８．環ＢＡは、式ＢＡ－Ｖの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７１】
４３９．環ＢＡは、式ＢＡ－Ｖ－ａの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７２】
４４０．環ＢＡは、式ＢＡ－Ｖ－ｂの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７３】
４４１．環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する、実施形態３３５～３４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７４】
４４２．X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{1'}$、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、及び$X^{7'}$のそれぞれは、これが－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－、又は－ＮＨ－である場合に、独立して及び任意選択的に置換されている、実施形態４３５～４４１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７５】
４４３．X^1は、－Ｎ（－）－である、実施形態４３５～４４２のいずれか１つのオリ

ゴヌクレオチド。
【１５７６】
４４４．X^1は、－Ｃ（－）＝である、実施形態４３５～４４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７７】
４４５．X^2は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４３５～４４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７８】
４４６．X^2は、－ＣＨ＝である、実施形態４３５～４４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５７９】
４４７．X^2は、－Ｎ＝である、実施形態４３５～４４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８０】
４４８．X^2は、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態４３５～４４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８１】
４４９．X^2は、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態４３５～４４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８２】
４５０．X^2は、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態４３５～４４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８３】
４５１．X^3は、－ＮＲ’－である、実施形態４３５～４５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８４】
４５２．X^3は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態４３５～４５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８５】
４５３．X^3は、－ＮＨ－である、実施形態４３５～４５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８６】
４５４．環BA^Aは、５員である、実施形態４３５～４５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８７】
４５５．環BA^Aは、６員である、実施形態４３５～４５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８８】
４５６．環BA^Aは、６員である、実施形態４３５～４５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５８９】
４５７．環BA^Aは、９員である、実施形態４３５～４５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５９０】
４５８．環BA^Aは、１０員である、実施形態４３５～４５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５９１】
４５９．環BA^Aは、二環式である、実施形態４５７～４５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１５９２】

４６０．環ＢＡ^{A}は、１～５個（例えば、１、２、３、４、又は５個）のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された環である、実施形態４３５～４５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５９３】

４６１．環ＢＡ^{A}は、１～３個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された環である、実施形態４３５～４６０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５９４】

４６２．ヘテロ原子は、窒素である、実施形態４６１に記載のオリゴヌクレオチド。

【１５９５】

４６３．環ＢＡ^{A}は、２個の窒素を含有する、実施形態４６１～４６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５９６】

４６４．ヘテロ原子は、酸素である、４６１～４６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５９７】

４６５．Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ6}）＝、－Ｃ（ＯＲ^{Ｂ6}）＝、－Ｃ（Ｒ^{Ｂ6}）$_{2}$－、又は－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５９８】

４６６．Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｒ）＝、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－、又は－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１５９９】

４６７．Ｘ^{6}は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６００】

４６８．Ｘ^{6}は、－ＣＨ＝である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０１】

４６９．Ｘ^{6}は、－Ｎ＝である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０２】

４７０．Ｘ^{6}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０３】

４７１．Ｘ^{6}は、－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０４】

４７２．Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０５】

４７３．Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０６】

４７４．Ｘ^{6}は、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態３５５～４６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０７】

４７５．環ＢＡが、

【化７９４】



を含む、実施形態３２６～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６０８】
４７６．環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する、実施形態３３５～３４０のいずれか１つ又は実施形態４７５に記載のオリゴヌクレオチド。
【１６０９】
４７７．$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－である、実施形態４７５に記載のオリゴヌクレオチド。
【１６１０】
４７８．$X^{1'}$は、－Ｃ（－）＝である、実施形態４７５に記載のオリゴヌクレオチド。
【１６１１】
４７９．$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１２】
４８０．$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１３】
４８１．$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１４】
４８２．$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１５】
４８３．$X^{2'}$は、－ＣＨ＝である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１６】
４８４．$X^{2'}$は、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１７】
４８５．$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ$R^{B2'}$）＝であり、$R^{B2'}$は、－$L^{B2'}$－Ｒ’である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１８】
４８６．$X^{2'}$は、－Ｎ＝である、実施形態４７５～４７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６１９】
４８７．$X^{3'}$は、－ＮＲ’－である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２０】
４８８．$X^{3'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２１】
４８９．$X^{3'}$は、－ＮＨ－である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２２】
４９０．$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）－であり、$R^{B3'}$は、－$L^{B3'}$－Ｒ’である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２３】
４９１．$X^{3'}$は、－Ｎ（Ｒ’）－である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２４】
４９２．$X^{3'}$は、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）Ｒ）－である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２５】

４９３．$X^{3'}$は、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２６】
４９４．$X^{3'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２７】
４９５．$X^{3'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２８】
４９６．$X^{3'}$は、－Ｎ＝である、実施形態４７５～４８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６２９】
４９７．$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３０】
４９８．$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｓ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３１】
４９９．$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３２】
５００．$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３３】
５０１．$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３４】
５０２．$X^{4'}$は、－ＣＨ＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３５】
５０３．$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ$R^{B4'}$）＝であり、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３６】
５０４．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３７】
５０５．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B4'}$は、独立して、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３８】
５０６．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６３９】
５０７．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６４０】
５０８．$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ$R^{B4'}$）＝であり、$R^{B4'}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６４１】

５０９．$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ$R^{B4'}$）＝であり、$R^{B4'}$は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６４２】

５１０．Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである、実施形態５０９に記載のオリゴヌクレオチド。

【１６４３】

５１１．Ｒ’は、任意選択的に置換されたナフチルである、実施形態５０９に記載のオリゴヌクレオチド。

【１６４４】

５１２．Ｒ’は、任意選択的に置換された２－ナフチルである、実施形態５０９に記載のオリゴヌクレオチド。

【１６４５】

５１３．Ｒ’は、２－ナフチルである、実施形態５０９に記載のオリゴヌクレオチド。

【１６４６】

５１４．Ｒ’が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である、実施形態５０９に記載のオリゴヌクレオチド。

【１６４７】

５１５．Ｒ’は、メチルである、実施形態５０９に記載のオリゴヌクレオチド。

【１６４８】

５１６．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B4'}$は、独立して、Ｒ’である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６４９】

５１７．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｈ又は任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５０】

５１８．$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５１】

５１９．$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５２】

５２０．$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＥｔ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５３】

５２１．$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨｉＰｒ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５４】

５２２．$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＢｚ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５５】

５２３．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５６】

５２４．$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮ（ＣＨ$_3$）$_2$）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５７】

５２５．X^4は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＰｈ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５８】

５２６．X^4は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＰｈ）＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６５９】

５２７．$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６０】

５２８．$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６１】

５２９．$X^{4'}$は、－Ｃ（＝Ｎ$R^{B4'}$）＝であり、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６２】

５３０．$X^{4'}$は、－Ｎ（$R^{B4'}$）－であり、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６３】

５３１．$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６４】

５３２．$X^{4'}$は、－ＮＨ－である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６５】

５３３．$X^{4'}$は、－Ｎ＝である、実施形態４７５～４９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６６】

５３４．$X^{5'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６７】

５３５．$X^{5'}$は、－ＮＨ－である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６８】

５３６．$X^{5'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６６９】

５３７．$X^{5'}$は、－ＣＨ$_2$－である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６７０】

５３８．$X^{5'}$は、－Ｃ（Ｏ）＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６７１】

５３９．$X^{5'}$は、－Ｃ（Ｓ）＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６７２】

５４０．$X^{5'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１６７３】

５４１．$X^{5'}$は、－Ｎ＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

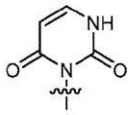
【１６７４】

５４２．$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

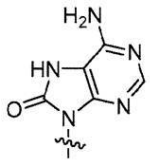
【１６７５】
５４３．$X^{5'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６７６】
５４４．$X^{5'}$は、－ＣＨ＝である、実施形態４７５～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６７７】
５４５．$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６７８】
５４６．$X^{6'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６７９】
５４７．$X^{6'}$は、－ＣＨ＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８０】
５４８．$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８１】
５４９．$X^{6'}$は、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８２】
５５０．$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｏ）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８３】
５５１．$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｓ）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８４】
５５２．$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８５】
５５３．$X^{6'}$は、－Ｎ＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８６】
５５４．$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B6'}$は、独立して、－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８７】
５５５．$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８８】
５５６．$X^{6'}$が、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６８９】
５５７．$X^{6'}$が、－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９０】
５５８．$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｏ$R^{B6'}$）＝であり、$R^{B6'}$は、－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９１】
５５９．$X^{6'}$は、－Ｃ（－ＯＲ’）＝である、実施形態４７５～５４４のいずれか１つ

のオリゴヌクレオチド。
【１６９２】
５６０．$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９３】
５６１．$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９４】
５６２．$X^{7'}$は、－ＣＨ＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９５】
５６３．$X^{7'}$は、－Ｃ（Ｏ$R^{B7'}$）＝であり、$R^{B7'}$は、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９６】
５６４．$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９７】
５６５．$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９８】
５６６．$X^{7'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B7'}$は、独立して、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１６９９】
５６７．$X^{7'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７００】
５６８．$X^{7'}$が、－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０１】
５６９．$X^{7'}$が、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０２】
５７０．$X^{7'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０３】
５７１．$X^{7'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3）＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０４】
５７２．$X^{7'}$は、－Ｎ（$R^{B7'}$）－であり、各$R^{B7'}$は、独立して、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０５】
５７３．$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０６】
５７４．$X^{7'}$は、－ＮＨ－である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０７】
５７５．$X^{7'}$は、－Ｎ＝である、実施形態４７５～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０８】

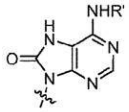
５７６．$X^{8'}$は、Ｃである、実施形態４７５～５７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７０９】
５７７．$X^{8'}$は、Ｎである、実施形態４７５～５７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７１０】
５７８．$X^{9'}$は、Ｃである、実施形態４７５～５７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７１１】
５７９．$X^{9'}$は、Ｎである、実施形態４７５～５７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７１２】
５８０．環ＢＡが、
【化７９５】



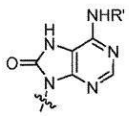
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７１３】
５８１．環ＢＡが、
【化７９６】



【１７１４】
５８２．環ＢＡが、
【化７９７】

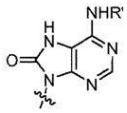


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７１５】
５８３．環ＢＡが、
【化７９８】



（式中、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである）である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７１６】
５８４．環ＢＡが、

【化７９９】

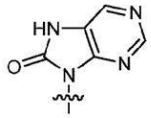


（式中、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｐｈである）である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７１７】

５８５．環ＢＡが、

【化８００】

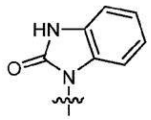


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７１８】

５８６．環ＢＡが、

【化８０１】

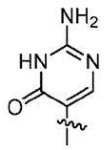


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７１９】

５８７．環ＢＡが、

【化８０２】

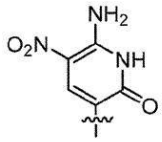


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７２０】

５８８．環ＢＡが、

【化８０３】

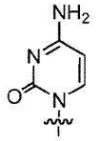


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７２１】

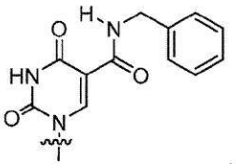
５８９．環ＢＡが、

【化８０４】

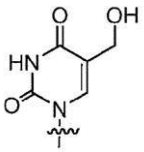


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

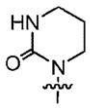
【１７２２】
５９０．環ＢＡが、
【化８０５】



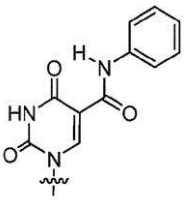
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７２３】
５９１．環ＢＡが、
【化８０６】



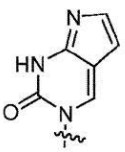
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７２４】
５９２．環ＢＡが、
【化８０７】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７２５】
５９３．環ＢＡが、
【化８０８】

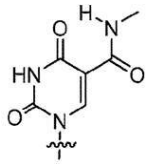


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７２６】
５９４．環ＢＡが、
【化８０９】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７２７】
５９５．環ＢＡが、

【化８１０】

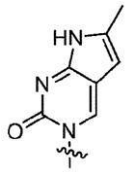


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７２８】

５９６．環ＢＡが、

【化８１１】

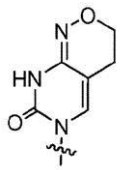


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７２９】

５９７．環ＢＡが、

【化８１２】

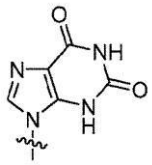


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３０】

５９８．環ＢＡが、

【化８１３】

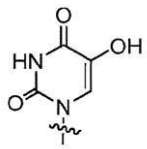


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３１】

５９９．環ＢＡが、

【化８１４】

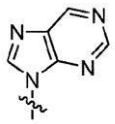


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３２】

６００．環ＢＡが、

【化８１５】

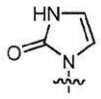


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３３】

６０１．環ＢＡが、

【化８１６】

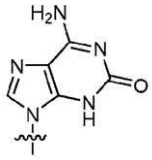


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３４】

６０２．環ＢＡが、

【化８１７】

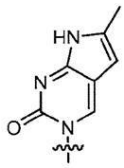


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３５】

６０３．環ＢＡが、

【化８１８】

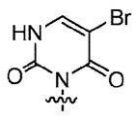


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３６】

６０４．環ＢＡが、

【化８１９】

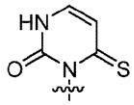


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７３７】

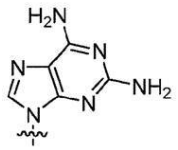
６０５．環ＢＡが、

【化８２０】

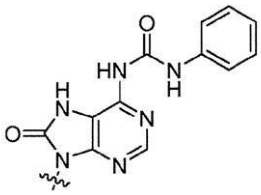


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

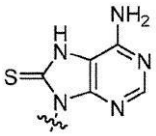
【１７３８】
６０６．環ＢＡが、
【化８２１】



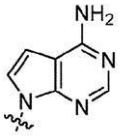
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７３９】
６０７．環ＢＡが、
【化８２２】



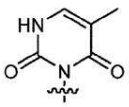
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７４０】
６０８．環ＢＡが、
【化８２３】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７４１】
６０９．環ＢＡが、
【化８２４】

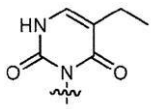


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７４２】
６１０．環ＢＡが、
【化８２５】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７４３】
６１１．環ＢＡが、

【化８２６】

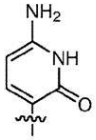


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７４４】

６１２．環ＢＡが、

【化８２７】

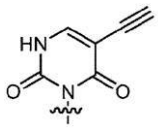


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７４５】

６１３．環ＢＡが、

【化８２８】

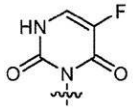


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７４６】

６１４．環ＢＡが、

【化８２９】

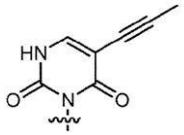


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７４７】

６１５．環ＢＡが、

【化８３０】

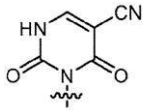


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７４８】

６１６．環ＢＡが、

【化８３１】

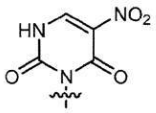


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７４９】

６１７．環ＢＡが、

【化８３２】

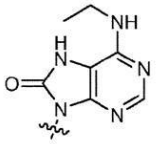


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７５０】

６１８．環ＢＡが、

【化８３３】

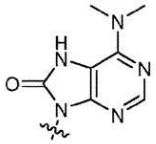


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７５１】

６１９．環ＢＡが、

【化８３４】

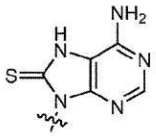


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７５２】

６２０．環ＢＡが、

【化８３５】

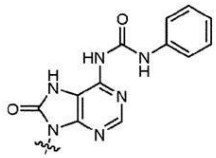


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７５３】

６２１．環ＢＡが、

【化８３６】

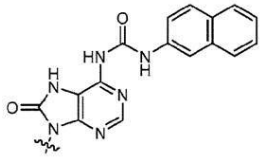


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

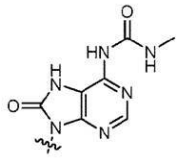
【１７５４】

６２２．環ＢＡが、

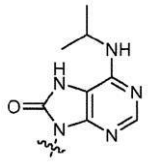
【化８３７】



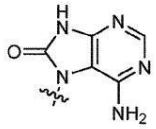
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７５５】
６２３．環ＢＡが、
【化８３８】



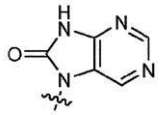
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７５６】
６２４．環ＢＡが、
【化８３９】



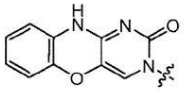
である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７５７】
６２５．環ＢＡが、
【化８４０】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７５８】
６２６．環ＢＡが、
【化８４１】

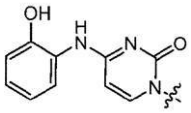


である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７５９】
６２７．環ＢＡが、
【化８４２】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７６０】
６２８．環ＢＡが、

【化８４３】



である、実施形態３３５～３４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６１】

６２９．核酸塩基は、環ＢＡ又はその互変異性体である、実施形態３３５～６２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６２】

６３０．核酸塩基は、置換された環ＢＡ又はその互変異性体である、実施形態３３５～６２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６３】

６３１．核酸塩基は、任意選択的に置換された環ＢＡ又はその互変異性体であり、それぞれの環－ＣＨ＝、－ＣＨ$_2$－、及び－ＮＨ－は、任意選択的に及び独立して置換されている、実施形態３３５～６２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６４】

６３２．核酸塩基は、任意選択的に置換された環ＢＡ又はその互変異性体であり、それぞれの環－ＣＨ＝及び－ＣＨ$_2$－は、任意選択的に及び独立して置換されている、実施形態３３５～６２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６５】

６３３．核酸塩基は、任意選択的に置換された環ＢＡ又はその互変異性体であり、それぞれの環－ＣＨ＝は、任意選択的に及び独立して置換されている、実施形態３３５～６２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６６】

６３４．０～２個（０、１、又は２個）のヘテロ原子を有する６員環を含む糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６７】

６３５．二環式糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６８】

６３６．ＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７６９】

６３７．ｃＥｔ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

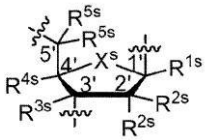
【１７７０】

６３８．（Ｓ）－ｃＥｔ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７７１】

６３９．

【化８４４】



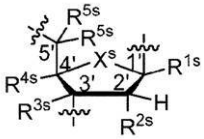
の構造を有する糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７７２】

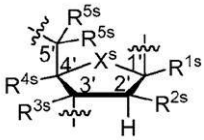
６４０．各R^{2s}は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＨ又は－ＯＲ^{ak}であり、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、実施形態６３９のオリゴヌクレオチド。

【１７７３】

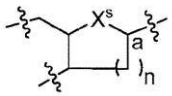
６４１．糖が、
【化８４５】

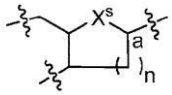


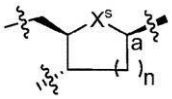
の構造を有する、実施形態６３９～６４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７７４】
６４２．糖が、
【化８４６】

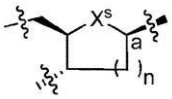


の構造を有する、実施形態６３９～６４１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７７５】
６４３．R^{1S}が、－Ｈである、実施形態６３９～６４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７７６】
６４４．R^{2S}が、－Ｈである、実施形態６３９～６４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７７７】
６４５．R^{2S}が、－Ｆである、実施形態６３９～６４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７７８】
６４６．R^{2s}が、－ＯＨである、実施形態６３９～６４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７７９】
６４７．R^{2s}が、－OR^{ak}であり、R^{ak}が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である、実施形態６３９～６４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８０】
６４８．R^{2s}が、－ＯＭｅである、実施形態６３９～６４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８１】
６４９．R^{2s}が、$-OCH_2CH_2OCH_3$である、実施形態６３９～６４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８２】
６５０．R^{3S}が、－Ｈである、実施形態６３９～６４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８３】
６５１．R^{4S}が、－Ｈである、実施形態６３９～６５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８４】
６５２．R^{5s}の１つの存在が、－Ｈである、実施形態６３９～６５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８５】
６５３．R^{5s}のもう１つの存在が、－Ｈである、実施形態６３９～６５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１７８６】
６５４．Ｒ^{5s}のもう１つの存在が、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、実施形態６３９～６５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８７】
６５５．任意選択的に置換された
【化８４７】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅであり、ｎは、０、１、２又は３である）である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８８】
６５６．
【化８４８】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅであり、ｎは、０、１、２又は３である）である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７８９】
６５７．任意選択的に置換された
【化８４９】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅであり、ｎは、０、１、２又は３である）である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９０】
６５８．
【化８５０】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９１】
６５９．ｎが、０である、実施形態６５５～６５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９２】
６６０．ｎが、１である、実施形態６５５～６５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９３】

６６１．ｎが、２である、実施形態６５５～６５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９４】
６６２．ｎが、３である、実施形態６５５～６５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９５】
６６３．X^Sは、－Ｏ－である、実施形態６３９～６６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９６】
６６４．X^Sは、－Ｓ－である、実施形態６３９～６６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９７】
６６５．X^Sは、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態６３９～６６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９８】
６６６．X^Sは、－CH_2－である、実施形態６３９～６６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１７９９】
６６７．第２のドメインは、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８００】
６６８．第２のドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０１】
６６９．第２のドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオ

チド。
【１８０２】
６７０．修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態３３１～６６９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０３】
６７１．第２のドメインは、２’－Ｆ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０４】
６７２．第２のドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０５】
６７３．第２のドメインは、２’－ＯＭｅ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０６】
６７４．第２のドメインは、２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０７】
６７５．第２のドメインは、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０８】
６７６．第２のドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８０９】
６７７．第２のドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１０】
６７８．第２のドメインは、２’－Ｆ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１１】
６７９．第２のドメインは、２’－ＯＨを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレ

オチド。
【１８１２】
６８０．第２のドメインは、２個の２’－Ｈを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１３】
６８１．第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１４】
６８２．第２のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１５】
６８３．第２のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１６】
６８４．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１７】
６８５．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８１８】
６８６．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８１９】
６８７．第２のドメインは、１つ又は複数のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２０】
６８８．第２のドメインは、１、２、３、４、又は５個の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２１】
６８９．第２のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２２】
６９０．第２のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２３】
６９１．第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２４】
６９２．第２のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２５】
６９３．第２のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２６】
６９４．第２のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２７】
６９５．それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８２８】
６９６．第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２

０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８２９】

６９７．第２のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）は、Ｓｐであるか、又は第２のドメイン中のそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３０】

６９８．第２のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３１】

６９９．第２のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３２】

７００．第２のドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３３】

７０１．第２のドメインは、１つ又は複数の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～６９９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３４】

７０２．第２のドメインは、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３５】

７０３．第２のドメインは、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３６】

７０４．第２のドメインは、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３７】

７０５．第２のドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８３８】

７０６．第２のドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触す

る、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８３９】
７０７．第２のドメインは、５’から３’へと、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインを含むか、又はそれらからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４０】
７０８．２のドメインは、５’から３’へと、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び第３のサブドメインからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４１】
７０９．第１のサブドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４２】
７１０．第１のサブドメインは、約１０～２０個（例えば、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４３】
７１１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４４】
７１２．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４５】
７１３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、ただ１個のミスマッチを含む、実施形態１～７１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４６】
７１４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、ただ２個のミスマッチを含む、実施形態１～７１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４７】
７１５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８４８】
７１６．それぞれバルジは、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１つ又は複数の塩基対を含む、実施形態７１５に記載のリゴヌクレオチド。
【１８４９】
７１７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８５０】
７１８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８５１】
７１９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第１のサブドメインは、ただ２個のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８５２】
７２０．第１のサブドメインは、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～７０９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８５３】
７２１．第１のサブドメインは、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８５４】
７２２．第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８５５】
７２３．第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８５６】
７２４．第１のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１

３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む、実施形態７２１～７２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８５７】

７２５．第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、実施形態７２１～７２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８５８】

７２６．第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、実施形態７２１～７２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８５９】

７２７．第１のサブドメインは、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６０】

７２８．第１のサブドメインは、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６１】

７２９．第１のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド

。

【１８６２】

７３０．第１のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６３】

７３１．第１のサブドメインは、２’－Ｆ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６４】

７３２．第１のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６５】

７３３．第１のサブドメインは、２個の２’－Ｈを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６６】

７３４．第１のサブドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６７】

７３５．第１のサブドメインは、２’－ＯＭｅ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６８】

７３６．第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む、実施形態７０７～７２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８６９】

７３７．第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含む、実施形態７３６に記載のオリゴヌクレオチド。

【１８７０】

７３８．第１のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む、実施形態７３６に記載のオリゴヌクレオチド。

【１８７１】

７３９．第１のサブドメインは、約３～８個の核酸塩基の長さを有する５’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１８７２】

７４０．５’末端部分が、約３～６個の核酸塩基の長さを有する、実施形態７３９のオリゴヌクレオチド。

【１８７３】
７４１．５’末端部分は、第１のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む、実施形態７３９又は７４０に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８７４】
７４２．５’末端部分における糖の１つ又は複数は、独立して、修飾された糖である、実施形態７３９～７４１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８７５】
７４３．修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態７４２に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８７６】
７４４．修飾された糖の１つ又は複数は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、実施形態７４２に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８７７】
７４５．修飾された糖の１つ又は複数は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＭｅである、実施形態７４２に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８７８】
７４６．５’末端部分は、１つ又は複数のミスマッチを含む、実施形態７３９～７４５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８７９】
７４７．５’末端部分は、１つ又は複数のゆらぎを含む、実施形態７３９～７４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８８０】
７４８．５’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である、実施形態７３９～７４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８８１】
７４９．第１のサブドメインは、約３～８個の核酸塩基の長さを有する３’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８８２】
７５０．３’末端部分が、約１～３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態７４９のオリゴヌクレオチド。
【１８８３】
７５１．３’末端部分は、第１のサブドメインの３’末端核酸塩基を含む、実施形態７４９又は７５０に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８８４】
７５２．３’末端部分における糖の１つ又は複数は、独立して、修飾された糖である、実施形態７４９～７５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８８５】
７５３．修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態７５２に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８８６】
７５４．修飾された糖の１つ又は複数は、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態７５２に記載のオリゴヌクレオチド。
【１８８７】
７５５．どの修飾された糖も、２’－ＯＭｅを含まない、実施形態７５２～７５４のい

ずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８８８】
７５６．３’末端部分のそれぞれの糖は、独立して、２つの２’－Ｈ又は２’－Ｆ修飾を含む、実施形態７４９～７５５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８８９】
７５７．３’末端部分は、１つ又は複数のミスマッチを含む、実施形態７３９～７４５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９０】
７５８．３’末端部分は、１つ又は複数のゆらぎを含む、実施形態７３９～７４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９１】
７５９．３’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である、実施形態７３９～７４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９２】
７６０．第１のサブドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９３】
７６１．第１のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９４】
７６２．第１のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９５】
７６３．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド

間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９６】
７６４．第１のサブドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９７】
７６５．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９８】
７６６．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１８９９】
７６７．第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９００】
７６８．第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０１】
７６９．第１のサブドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０２】
７７０．それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０３】
７７１．第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれ

か１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０４】
７７２．第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０５】
７７３．第１のサブドメイン中のそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０６】
７７４．第１のサブドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態１～７７３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０７】
７７５．第１のサブドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０８】
７７６．第１のサブドメインは、１つ又は複数の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～７７４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９０９】
７７７．第１のサブドメインは、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９１０】
７７８．第１のサブドメインは、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９１１】
７７９．第１のサブドメインは、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９１２】
７８０．第１のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９１３】
７８１．第１のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９１４】
７８２．第２のサブドメインは、約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９１５】

７８３．第２のサブドメインが、約１～５個（例えば、約１、２、３、４、又は５個）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９１６】

７８４．第２のサブドメインは、約１、２、又は３個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９１７】

７８５．第２のサブドメインは、３個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９１８】

７８６．第２のサブドメインは、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９１９】

７８７．第２のドメインは、標的アデノシンの反対側のただ１個のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２０】

７８８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２１】

７８９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２２】

７９０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、ただ１個のミスマッチを含む、実施形態１～７８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２３】

７９１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、ただ２個のミスマッチを含む、実施形態１～７８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２４】

７９２．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２５】

７９３．それぞれバルジは、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１つ又は複数の塩基対を含む、実施形態７９２に記載のリゴヌクレオチド。

【１９２６】

７９４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２７】

７９５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第２のサブドメインは、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２８】

７９６．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合に

は、第２のサブドメインは、ただ２個のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９２９】

７９７．第２のサブドメインが、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～７８７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３０】

７９８．第２のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ又は複数の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３１】

７９９．第２のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１つ又は複数の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３２】

８００．第２のサブドメインは、約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３３】

８０１．それぞれの修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態８００に記載のオリゴヌクレオチド。

【１９３４】

８０２．第２のサブドメインは、２’－ＯＭｅ修飾を含む修飾された糖を含まない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３５】

８０３．第２のサブドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）を含む修飾された糖を含まない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３６】

８０４．それぞれの２’－修飾された糖は、２’－Ｆ修飾を含む糖である、実施形態８００に記載のオリゴヌクレオチド。

【１９３７】

８０５．反対側のヌクレオシドの糖は、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３８】

８０６．反対側のヌクレオシドの糖は、２つの２’－Ｈを含む、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９３９】

８０７．反対側のヌクレオシドの糖は、２’－ＯＨを含む、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９４０】

８０８．反対側のヌクレオシドの糖は、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９４１】

８０９．反対側のヌクレオシドの糖は、修飾されている、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

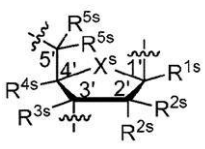
【１９４２】

８１０．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ０４］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９４３】

８１１．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１１］である、実施形態１～８０３のい

ずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９４４】
８１２．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１２］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９４５】
８１３．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１３］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９４６】
８１４．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１４］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９４７】
８１５．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１５］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９４８】
８１６．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１６］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９４９】
８１７．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１７］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５０】
８１８．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１８］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５１】
８１９．反対側のヌクレオシドの糖が、［ｓｍ１９］である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５２】
８２０．反対側のヌクレオシドの糖が、０～２個（０、１、又は２個）のヘテロ原子を有する６員環を含む、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５３】
８２１．反対側のヌクレオシドの糖が、二環式糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５４】
８２２．反対側のヌクレオシドの糖が、ＬＮＡ糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５５】
８２３．反対側のヌクレオシドの糖が、ｃＥｔ糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５６】
８２４．反対側のヌクレオシドの糖が、（Ｓ）－ｃＥｔ糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５７】
８２５．反対側のヌクレオシドの糖が、
【化８５１】



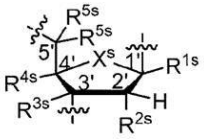
の構造を有する、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９５８】

８２６．各R^{2s}は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＨ又は－OR^{ak}であり、R^{ak}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である、実施形態８２５のオリゴヌクレオチド。

【１９５９】

８２７．糖が、

【化８５２】

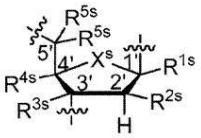


の構造を有する、実施形態８２５～８２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６０】

８２８．糖が、

【化８５３】



の構造を有する、実施形態８２５～８２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６１】

８２９．R^{1s}が、－Ｈである、実施形態８２５～８２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６２】

８３０．R^{2s}が、－Ｈである、実施形態８２５～８２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６３】

８３１．R^{2s}が、－Ｆである、実施形態８２５～８２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６４】

８３２．R^{2s}が、－ＯＨである、実施形態８２５～８２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６５】

８３３．R^{2s}が、－OR^{ak}であり、R^{ak}が、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である、実施形態８２５～８２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６６】

８３４．R^{2s}が、－ＯＭｅである、実施形態８２５～８２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６７】

８３５．R^{2s}が、－$OCH_2CH_2OCH_3$である、実施形態８２５～８２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９６８】

８３６．R^{3s}が、－Ｈである、実施形態８２５～８３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

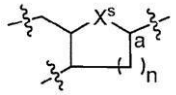
【１９６９】

８３７．R^{4s}が、－Ｈである、実施形態８２５～８３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

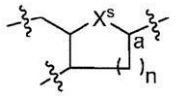
【１９７０】

８３８．R^{5s}の１つの存在が、－Ｈである、実施形態８２５～８３７のいずれか１つ

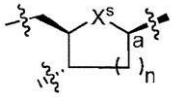
のオリゴヌクレオチド。
【１９７１】
８３９．Ｒ^{5s}のもう１つの存在が、－Ｈである、実施形態８２５～８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７２】
８４０．Ｒ^{5s}のもう１つの存在が、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、実施形態８２５～８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７３】
８４１．反対側のヌクレオシドの糖が、任意選択的に置換された
【化８５４】



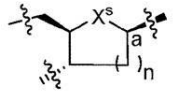
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７４】
８４２．反対側のヌクレオシドの糖が、
【化８５５】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７５】
８４３．反対側のヌクレオシドの糖が、任意選択的に置換された
【化８５６】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７６】
８４４．反対側のヌクレオシドの糖が、
【化８５７】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合しており、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７７】
８４５．ｎが、０である、実施形態８４１～８４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９７８】
８４６．ｎが、１である、実施形態８４１～８４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９７９】
８４７．ｎが、２である、実施形態８４１～８４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８０】
８４８．ｎが、３である、実施形態８４１～８４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８１】
８４９．X^Sは、－Ｏ－である、実施形態８２５～８４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８２】
８５０．X^Sは、－Ｓ－である、実施形態８２５～８４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８３】
８５１．X^Sは、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態８２５～８４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８４】
８５２．X^Sは、－CH_2－である、実施形態８２５～８４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８５】
８５３．反対側のヌクレオシドの糖が、２’－Ｆを含む、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８６】
８５４．反対側のヌクレオシドの糖が、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８７】
８５５．反対側のヌクレオシドの糖が、２’－ＯＲ修飾された糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８８】
８５６．反対側のヌクレオシドの糖が、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９８９】
８５７．第２のドメインが、$N_1N_0N_{-1}$（式中、N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、実施形態１～８５６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９９０】
８５８．第２のドメインが、$N_1N_0N_{-1}$を含み、N_1、N_0及びN_{-1}は、それぞれ独立してヌクレオシドであり、標的とアラインメントされる場合には、N_0は標的アデノシンの反対側である、実施形態１～８５７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９９１】
８５９．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_1NN_0$．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合には、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）は、２つの２’－Ｈを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【１９９２】
８６０．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_1NN_0$．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合には、N_0は、標的アデ

ノシンの反対側にある）は、２’－ＯＨを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９３】

８６１．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{-1}$NN$_{0}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９４】

８６２．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{-1}$NN$_{0}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、２’－Ｆを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９５】

８６３．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{0}$NN$_{-1}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、２つの２’－Ｈを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９６】

８６４．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{0}$NN$_{-1}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、２’－ＯＨを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９７】

８６５．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{0}$NN$_{-1}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９８】

８６６．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{0}$NN$_{-1}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、２’－Ｆを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【１９９９】

８６７．反対側のヌクレオシドの糖、反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{-1}$Ｎ$_{0}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）、及び反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{0}$Ｎ$_{-1}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）のそれぞれは、独立して、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０００】

８６８．反対側のヌクレオシドの糖は、天然のＤＮＡ糖であり、反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$_{-1}$NN$_{0}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、２’－Ｆ修飾された糖であり、反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．Ｎ$_{0}$Ｎ$_{-1}$．．．３’における$_{-1}$Ｎの糖、標的とアラインメントされる場合には、Ｎ$_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）は、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～８０３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２００１】

８６９．第２のサブドメインは、反対側のヌクレオシドの５’側に連結された５’末端部

分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２００２】
８７０．５’末端部分は、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１つ又は複数のミスマッチ又はゆらぎを含む、実施形態８６６に記載のオリゴヌクレオチド。
【２００３】
８７１．５’末端部分は、１、２、又は３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態８６６又は８７０に記載のオリゴヌクレオチド。
【２００４】
８７２．５’末端部分の糖は、２つの２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される、実施形態８６６～８７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２００５】
８７３．第２のサブドメインは、反対側のヌクレオシドの３’側に連結された３’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２００６】
８７４．３’末端部分は、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１つ又は複数のミスマッチ又はゆらぎを含む、実施形態８７３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２００７】
８７５．３’末端部分は、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１つ又は複数のミスマッチ及び／又はゆらぎを含む、実施形態８７３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２００８】
８７６．３’末端部分は、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、１つ又は複数のゆらぎを含む、実施形態８７３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２００９】
８７７．３’末端部分は、Ｉ又はその誘導体を含む、実施形態８７３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０１０】
８７８．３’末端部分は、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、Ｉ及びＩ－Ｃゆらぎを含む、実施形態８７３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０１１】
８７９．３’末端部分は、１、２、又は３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態８７３～８７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０１２】
８８０．３’末端部分の糖は、２つの２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）、及び２’－Ｆ修飾された糖から選択される、実施形態８７３～８７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０１３】
８８１．３’末端部分の糖は、２つの２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）である、実施形態８７３～８７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０１４】
８８２．第２のサブドメインは、約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０１５】
８８３．第２のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８

０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０１６】

８８４．第２のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０１７】

８８５．第２のサブドメイン中のそれぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０１８】

８８６．第２のサブドメイン中のそれぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０１９】

８８７．第２のサブドメイン中のそれぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２０】

８８８．第２のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２１】

８８９．第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％

～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２２】

８９０．第２のサブドメイン中のそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２３】

８９１．第２のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２４】

８９２．第２のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２５】

８９３．第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２６】

８９４．第２のサブドメイン中のそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０２７】

８９５．第２のサブドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

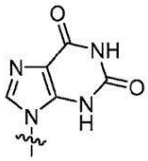
【２０２８】

８９６．第２のサブドメインが、１つ又は複数の天然のリン酸結合を含む、実施形態１

～８９４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０２９】
８９７．反対側のヌクレオシドは、天然のリン酸結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～８９４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３０】
８９８．反対側のヌクレオシドは、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～８９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３１】
８９９．反対側のヌクレオシドは、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～８９８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３２】
９００．反対側のヌクレオシド（０位）の３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位）は、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－２位）に連結される、実施形態１～８９９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３３】
９０１．修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である、実施形態８９８～９００のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３４】
９０２．修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態８９８～９０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３５】
９０３．修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、実施形態８９８～９０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３６】
９０４．修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である、実施形態８９８～９０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３７】
９０５．キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態９０１～９０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３８】
９０６．キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態９０１～９０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０３９】
９０７．キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態９０１～９０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０４０】
９０８．５’側のすぐ隣のヌクレオシドは、修飾された糖を含む、実施形態８９７～９０７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０４１】
９０９．５’側のすぐ隣のヌクレオシドは、２’－Ｆ修飾を含む修飾された糖を含む、実施形態８９７～９０７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０４２】
９１０．５’側のすぐ隣のヌクレオシドは、２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、実施形態８９７～９０７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０４３】
９１１．反対側のヌクレオシドは、天然のリン酸結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～８９４及び８９６～９１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０４４】
９１２．反対側のヌクレオシドは、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～８９４及び８９６～９１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０４５】
９１３．修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である、実施形態９１２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０４６】
９１４．修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態９１２又は９１３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０４７】
９１５．修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、実施形態９１２又は９１３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０４８】
９１６．修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である、実施形態９１２又は９１３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０４９】
９１７．キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態９１３～９１６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５０】
９１８．キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態９１３～９１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５１】
９１９．キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態９１３～９１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５２】
９２０．３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５３】
９２１．３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、２’－Ｆ修飾を含む修飾された糖を含む、実施形態９１９に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０５４】
９２２．３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、実施形態９１９に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０５５】
９２３．３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、Ｇではない塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５６】
９２４．３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、Ｇと比べて立体的ではない塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５７】
９２５．３’側のすぐ隣のヌクレオシドは、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５８】
９２６．環ＢＡは、実施形態４７７～６３３のいずれか１つの環ＢＡである、実施形態９２３～９２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０５９】
９２７．核酸塩基が、

【化８５８】

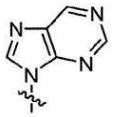


である、実施形態９２３～９２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６０】

９２８．核酸塩基が、

【化８５９】



である、実施形態９２３～９２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６１】

９２９．核酸塩基が、ヒポキサンチンである、実施形態９２３～９２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

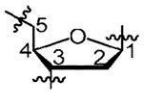
【２０６２】

９３０．標的核酸が、５’－ＣＡ－３’（式中、Ａは、標的アデノシンである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６３】

９３１．５’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６０】

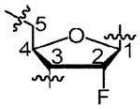


であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６４】

９３２．５’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６１】

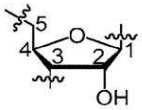


であるか又はそれを含む、実施形態１～９３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６５】

９３３．５’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６２】

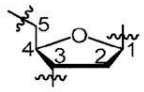


であるか又はそれを含む、実施形態１～９３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６６】

９３４．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６３】

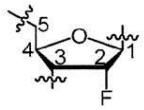


であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６７】

９３５．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６４】

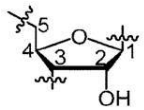


であるか又はそれを含む、実施形態１～９３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６８】

９３６．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６５】

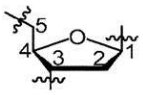


であるか又はそれを含む、実施形態１～９３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０６９】

９３７．３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６６】

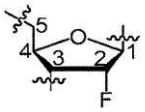


であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０７０】

９３８．３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６７】

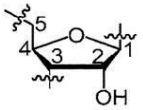


であるか又はそれを含む、実施形態１～９３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０７１】

９３９．３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、

【化８６８】



であるか又はそれを含む、実施形態１～９３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０７２】

９４０．第２のサブドメインは、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０７３】
９４１．第２のサブドメインは、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０７４】
９４２．第２のサブドメインは、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０７５】
９４３．第２のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０７６】
９４４．第２のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０７７】
９４５．第３のサブドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０７８】
９４６．第３のサブドメインは、約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０７９】
９４７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０８０】
９４８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０８１】
９４９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、ただ１個のミスマッチを含む、実施形態１～９４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０８２】
９５０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、ただ２個のミスマッチを含む、実施形態１～９４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０８３】
９５１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０８４】
９５２．それぞれバルジは、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１つ又は複数の塩基対を含む、実施形態９５１に記載のオリゴヌクレオチド。
【２０８５】

９５３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０８６】

９５４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０８７】

９５５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合には、第３のサブドメインは、ただ２個のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０８８】

９５６．第３のサブドメインは、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～９４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０８９】

９５７．第３のサブドメインは、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９０】

９５８．第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９１】

９５９．第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９２】

９６０．第３のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９３】

９６１．第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９４】

９６２．第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９５】

９６３．第３のサブドメインは、２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９６】

９６４．第３のサブドメインは、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２０９７】
９６５．第３のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０９８】
９６６．第３のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２０９９】
９６７．第３のサブドメインは、２’－Ｆ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１００】
９６８．第３のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１０１】
９６９．第３のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１０２】
９７０．第３のサブドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１０３】
９７１．第３のサブドメインは、２’－ＯＭｅ修飾を含む１つ又は複数（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１０４】
９７２．第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む、実施形態１～９６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１０５】
９７３．第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含む、実施形態９７２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１０６】
９７４．第３のサブドメイン中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む、実施形態９７２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１０７】
９７５．第３のサブドメインは、約１～８個の核酸塩基の長さを有する５’末端部分を

含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１０８】
９７６．５’末端部分は、約１、２、又は３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態９７５に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１０９】
９７７．５’末端部分は、第２のサブドメインに結合している、実施形態９７５又は９７６に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１１０】
９７８．５’末端部分における糖の１つ又は複数は、独立して、修飾された糖である、実施形態９７５～９７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１１】
９７９．修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態９７８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１１２】
９８０．修飾された糖の１つ又は複数は、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態９７８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１１３】
９８１．５’末端部分の１つ又は複数の糖は、独立して、２つの２’－Ｈ（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、実施形態９７５～９７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１４】
９８２．５’末端部分の１つ又は複数の糖は、独立して、２’－ＯＨ（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む、実施形態９７５～９８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１５】
９８３．５’末端部分の糖は、独立して、２つの２’－Ｈ（例えば、天然のＤＮＡ糖）又は２’－ＯＨ（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む、実施形態９７５～９７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１６】
９８４．５’末端部分の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又はＲＮＡ糖である、実施形態９７５～９７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１７】
９８５．５’末端部分は、１つ又は複数のミスマッチを含む、実施形態９７５～９８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１８】
９８６．５’末端部分は、１つ又は複数のゆらぎを含む、実施形態９７５～９８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１１９】
９８７．５’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である、実施形態９７５～９８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１２０】
９８８．第３のサブドメインは、約１～８個の核酸塩基の長さを有する３’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１２１】
９８９．３’末端部分は、約１、２、３、又は４個の核酸塩基の長さを有する、実施形態９８８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１２２】
９９０．３’末端部分は、第３のサブドメインの３’末端核酸塩基を含む、実施形態９８８又は９８９に記載のオリゴヌクレオチド。

【２１２３】
９９１．３’末端部分における糖の１つ又は複数は、独立して、修飾された糖である、実施形態９８８～９９０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１２４】
９９２．修飾された糖は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖、又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態９９１に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１２５】
９９３．１つ又は複数の修飾された糖は、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態９９１又は９９２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１２６】
９９４．第３のサブドメインにおける少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％、又は９５％の糖は、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態９９１又は９９２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１２７】
９９５．３’末端部分中の１つ又は複数の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－L^B－４’修飾を含む、実施形態９９１～９９４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１２８】
９９６．３’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）、又は２’－Ｏ－L^B－４’修飾を含む、実施形態９９５に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１２９】
９９７．L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態９９５～９９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３０】
９９８．L^Bは、－CH_2－である、実施形態９９５～９９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３１】
９９９．３’末端部分中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む、実施形態９９５に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１３２】
１０００．３’末端部分は、１つ又は複数のミスマッチを含む、実施形態９８８～９９９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３３】
１００１．３’末端部分は、１つ又は複数のゆらぎを含む、実施形態９８８～１０００のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３４】
１００２．３’末端部分は、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又はより高く）相補的である、実施形態９８８～１００１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３５】
１００３．第３のサブドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリ

ゴヌクレオチド。
【２１３６】
１００４．第３のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３７】
１００５．第３のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３８】
１００６．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１３９】
１００７．第３のサブドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４０】
１００８．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４１】
１００９．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４２】
１０１０．第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１４３】
１０１１．第３のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４４】
１０１２．第３のサブドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４５】
１０１３．それぞれのキラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４６】
１０１４．第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９、若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個、又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０、若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４７】
１０１５．第３のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４８】
１０１６．第３のサブドメイン中のそれぞれのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１４９】
１０１７．第３のサブドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態１～１０１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１５０】

１０１８．第２のサブドメインの最後のヌクレオシドと第３のサブドメインの最初のヌクレオシドとを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５１】

１０１９．－２位のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５２】

１０２０．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態１０１８～１０１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５３】

１０２１．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｒｐである、実施形態１０２０に記載のオリゴヌクレオチド。

【２１５４】

１０２２．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、実施形態１０２０に記載のオリゴヌクレオチド。

【２１５５】

１０２３．第３のサブドメイン中のそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５６】

１０２４．第３のサブドメインは、１つ又は複数の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～１０２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５７】

１０２５．第３のサブドメインは、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５８】

１０２６．第３のサブドメインは、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１５９】

１０２７．第３のサブドメインは、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６０】

１０２８．第３のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６１】

１０２９．第３のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６２】

１０３０．それぞれのゆらぎ塩基対は、独立して、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｔ、Ａ－Ａ、又は逆向きのＡ－Ｔである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

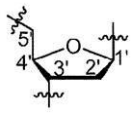
【２１６３】

１０３１．それぞれのゆらぎ塩基対は、独立して、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、又はＩ－Ｃである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６４】

１０３２．それぞれの環式糖又はそれぞれの糖は、独立して、任意選択的に置換された

【化８６９】

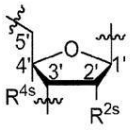


である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６５】

１０３３．それぞれの環式糖又はそれぞれの糖は、独立して、

【化８７０】



の構造を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６６】

１０３４．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{2s}及びR^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態１０３３に記載のオリゴヌクレオチド。

【２１６７】

１０３５．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{2s}は、－ＯＲであり、R^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態１０３３～１０３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６８】

１０３６．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{2s}は、－ＯＲであり、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim4}$アルキルであり、R^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態１０３３～１０３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１６９】

１０３７．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{2s}は、－ＯＭｅであり、R^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態１０３３～１０３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１７０】

１０３８．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{2s}は、－Ｆであり、^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態１０３３～１０３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１７１】

１０３９．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{4s}及びR^{2s}は、任意選択的に置換された２’－Ｏ－CH_2－４’の構造を有する架橋を形成している）を含む、実施形態１０３３～１０３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１７２】

１０４０．オリゴヌクレオチドは、１つ又は複数の糖（式中、R^{4s}及びR^{2s}は、２’－Ｏ－CH_2－４’の構造を有する架橋を形成している）を含む、実施形態１０３３～１０３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１７３】

１０４１．オリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

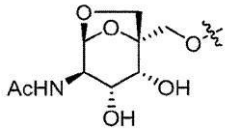
【２１７４】

１０４２．オリゴヌクレオチドは、標的化部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

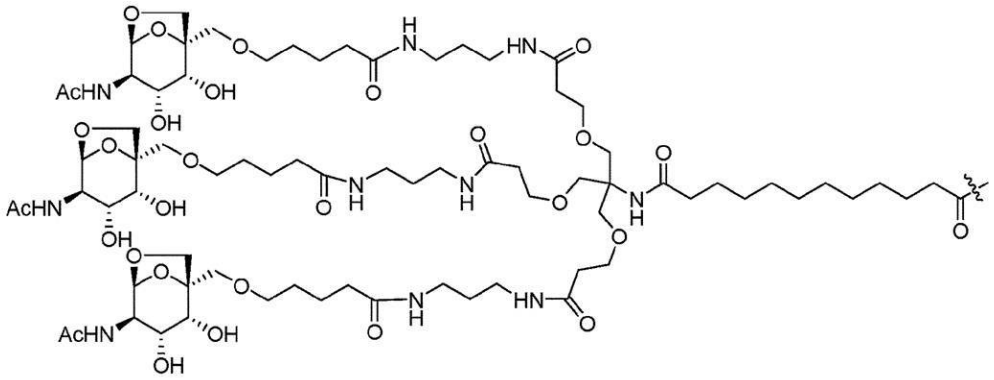
【２１７５】

１０４３．オリゴヌクレオチドは、炭水化物部分を含む、先行する実施形態のいずれか

１つのオリゴヌクレオチド。
【２１７６】
１０４４．部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか、又はそれを含む、実施形態１０３９～１０４３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１７７】
１０４５．部分は、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか、又はそれを含む、実施形態１０３９～１０４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１７８】
１０４６．部分は、任意選択的に置換された
【化８７１】



であるか又はそれを含む、実施形態１０３９～１０４５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１７９】
１０４７．部分は、任意選択的に置換された
【化８７２】



であるか又はそれを含む、実施形態１０３９～１０４５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１８０】
１０４８．部分は、リンカーを介してオリゴヌクレオチド鎖に連結されている、実施形態１０３９～１０４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１８１】
１０４９．リンカーは、Ｌ００１であるか、又はそれを含む、実施形態１０４８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１８２】
１０５０．Ｌ００１は、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結されている、実施形態１０４９に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１８３】
１０５１．追加の化学的部分は、核酸部分であるか、又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１８４】
１０５２．核酸は、アプタマーであるか、又はそれを含む、実施形態１０５１に記載のオリゴヌクレオチド。
【２１８５】
１０５３．オリゴヌクレオチドは、塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１

つのオリゴヌクレオチド。
【２１８６】
１０５４．オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１８７】
１０５５．オリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１８８】
１０５６．オリゴヌクレオチドは、アンモニウム塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１８９】
１０５７．もしあれば、少なくとも１つ又はそれぞれの中性のヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９０】
１０５８．もしあれば、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９１】
１０５９．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２個以下のヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９２】
１０６０．３’から標的ヌクレオシドの反対側ヌクレオシドまでの５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２個以下のヌクレオシドであり、ヌクレオシドのそれぞれは、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、又はその互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９３】
１０６１．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％）は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９４】
１０６２．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％）は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９５】
１０６３．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの１、２、又は３個以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９６】
１０６４．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの１、２、又は３個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９７】
１０６５．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの１、２、又は３個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２１９８】
１０６６．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドと、その３’側のすぐ隣のヌクレ

オシド（－１位とみなされる）との間のヌクレオチド間結合は、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２１９９】

１０６７．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドと、その３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位とみなされる）との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～１０６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２００】

１０６８．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドと、その３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位とみなされる）との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御されたＳｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～１０６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２０１】

１０６９．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、任意選択的に、３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合のみである、実施形態１～１０６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２０２】

１０７０．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～１０６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２０３】

１０７１．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～１０６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２０４】

１０７２．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドと、その次の３’側のすぐ隣のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合（例えば、５’－．．．$N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’のN_{-1}とN_{-2}との間の－２位、N_0は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドを表す）は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、実施形態１～１０６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２０５】

１０７３．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である、実施形態１０７２に記載のオリゴヌクレオチド。

【２２０６】

１０７４．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態１０７２に記載のオリゴヌクレオチド。

【２２０７】

１０７５．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１０７２に記載のオリゴヌクレオチド。

【２２０８】

１０７６．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである、実施形態１０７２に記載のオリゴヌクレオチド。

【２２０９】

１０７７．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態１０７２～１０７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２１０】

１０７８．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、実施形態１０

７２～１０７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２１１】
１０７９．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、又はｎ０２６である、実施形態１０７２～１０７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２１２】
１０８０．最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２１３】
１０８１．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である、実施形態１０８０に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２１４】
１０８２．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態１０８０に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２１５】
１０８３．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１０８０に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２１６】
１０８４．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである、実施形態１０８０に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２１７】
１０８５．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態１０８０～１０８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２１８】
１０８６．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、実施形態１０８０～１０８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２１９】
１０８７．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、実施形態１０８０～１０８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２２０】
１０８８．最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２２１】
１０８９．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である、実施形態１０８８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２２２】
１０９０．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態１０８８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２２３】
１０９１．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１０８８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２２４】
１０９２．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである、実施形態１０８８に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２２５】
１０９３．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態１０８８～１０９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２２６】
１０９４．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、実施形態１０８８～１０９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２２７】
１０９５．負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、実施形態１０８８～１０９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２２８】
１０９６．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して－３位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２２９】
１０９７．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して－６位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２３０】
１０９８．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２３１】
１０９９．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドは、５’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０位以上にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２３２】
１１００．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドは、３’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０位以上にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２３３】
１１０１．位置は、４位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２３４】
１１０２．位置は、５位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２３５】
１１０３．位置は、６位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２３６】
１１０４．位置は、７位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２３７】
１１０５．位置は、８位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２３８】
１１０６．位置は、９位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２３９】
１１０７．位置は、１０位である、実施形態１０９９又は１１００に記載のオリゴヌクレオチド。
【２２４０】
１１０８．５’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）は、それぞれ独立して、修飾さ

れたヌクレオチド間結合であり、これは、任意選択的にキラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４１】

１１０９．５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、又は９５％）は、それぞれ、キラル制御され、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４２】

１１１０．５’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの０個又は１、２、若しくは３個以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４３】

１１１１．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋５位のヌクレオチド間結合（例えば、．．．$N_{+5}N_{+4}N_{+3}N_{+2}N_{+1}N_0$．．．に関して、$N_{+4}$及び$N_{+5}$を連結するヌクレオチド間結合、$N_0$は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドである）は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４４】

１１１２．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ、又は複数、又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４５】

１１１３．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ、又は複数、又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４６】

１１１４．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋６、＋７、＋８、＋９、及び＋１１位の１つ、又は複数、又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４７】

１１１５．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋５、＋６、＋７、＋８、及び＋９位の１つ、又は複数、又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４８】

１１１６．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、及びｚｄｎｐから選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドの核酸塩基、又は表ＢＡ－１から選択される核酸塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２４９】
１１１７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５０】
１１１８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５１】
１１１９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５２】
１１２０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５３】
１１２１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５４】
１１２２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００６Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５５】
１１２３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００７Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５６】
１１２４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００８Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５７】
１１２５．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００９Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５８】
１１２６．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２５９】
１１２７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６０】
１１２８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６１】
１１２９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６２】
１１３０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６３】
１１３１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６４】
１１３２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６５】
１１３３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ａを含む、先行する実施形態のい

ずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６６】
１１３４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６７】
１１３５．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００５Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６８】
１１３６．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００６Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２６９】
１１３７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００７Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７０】
１１３８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７１】
１１３９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７２】
１１４０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７３】
１１４１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７４】
１１４２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７５】
１１４３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７６】
１１４４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００５Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７７】
１１４５．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００６Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７８】
１１４６．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００７Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２７９】
１１４７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００８Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８０】
１１４８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００９Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８１】
１１４９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８２】

１１５０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８３】
１１５１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８４】
１１５２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８５】
１１５３．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎＴ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８６】
１１５４．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｅ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８７】
１１５５．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｆｌ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８８】
１１５６．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｐｒｙ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２８９】
１１５７．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｃｎ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９０】
１１５８．任意選択的に保護された核酸塩基［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９１】
１１５９．任意選択的に保護された核酸塩基［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９２】
１１６０．任意選択的に保護された核酸塩基［ｃ７Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９３】
１１６１．任意選択的に保護された核酸塩基［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９４】
１１６２．任意選択的に保護された核酸塩基［ｚ２ｃ３Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９５】
１１６３．任意選択的に保護された核酸塩基［ｚ５Ｃ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９６】
１１６４．任意選択的に保護された核酸塩基及びｚｄｎｐを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２２９７】
１１６５．ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００８Ｕｓｍ１５、ｂ００８Ｕｓｍ１９、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ａｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２

Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ、及びＴｓｍ１８から選択される任意選択的に保護されたヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２９８】

１１６６．Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１７、及びＴｓｍ１８から選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２２９９】

１１６７．任意選択的に保護されたヌクレオシドａＣを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３００】

１１６８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０１】

１１６９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０２】

１１７０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０３】

１１７１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０４】

１１７２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０５】

１１７３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００６Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０６】

１１７４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００７Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０７】

１１７５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０８】

１１７６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００９Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３０９】

１１７７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１０Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３１０】

１１７８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１１Ｕを含む、先行する実施形態

のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１１】
１１７９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１２】
１１８０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１３】
１１８１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１４】
１１８２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１５】
１１８３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１６】
１１８４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１ｒＡを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１７】
１１８５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１８】
１１８６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３１９】
１１８７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２０】
１１８８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００５Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２１】
１１８９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００６Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２２】
１１９０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００７Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２３】
１１９１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２４】
１１９２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２５】
１１９３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２６】
１１９４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３２７】

１１９５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３２８】

１１９６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３ｍＣを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３２９】

１１９７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３０】

１１９８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００５Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３１】

１１９９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００６Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３２】

１２００．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００７Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３３】

１２０１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３４】

１２０２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３５】

１２０３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３６】

１２０４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３７】

１２０５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３８】

１２０６．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎＴ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３３９】

１２０７．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｅ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３４０】

１２０８．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｆｌ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３４１】

１２０９．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｐｒｙ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３４２】

１２１０．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｃｎ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３４３】

１２１１．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３４４】
１２１２．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３４５】
１２１３．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｃ７Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３４６】
１２１４．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３４７】
１２１５．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｚ２ｃ３Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３４８】
１２１６．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｚ５Ｃ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３４９】
１２１７．任意選択的に保護されたヌクレオシドＡｓｍ０１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５０】
１２１８．任意選択的に保護されたヌクレオシドＧｓｍ０１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５１】
１２１９．任意選択的に保護されたヌクレオシド５ＭＳｆＣを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５２】
１２２０．任意選択的に保護されたヌクレオシドＵｓｍ０４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５３】
１２２１．任意選択的に保護されたヌクレオシド５ＭＲｄＴを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５４】
１２２２．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ０４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５５】
１２２３．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５６】
１２２４．任意選択的に保護されたヌクレオシドＧｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５７】
１２２５．任意選択的に保護されたヌクレオシドＴｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５８】
１２２６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００９Ｃｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３５９】
１２２７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００９Ｃｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６０】
１２２８．任意選択的に保護されたヌクレオシドＧｓｍ１２を含む、先行する実施形態

のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６１】
１２２９．任意選択的に保護されたヌクレオシドＴｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６２】
１２３０．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６３】
１２３１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｒＣｓｍ１３を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６４】
１２３２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｒＣｓｍ１４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６５】
１２３３．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１５を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６６】
１２３４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ａｓｍ１５を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６７】
１２３５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｕｓｍ１５を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６８】
１２３６．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１６を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３６９】
１２３７．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１７を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７０】
１２３８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｕｓｍ１９を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７１】
１２３９．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１９を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７２】
１２４０．任意選択的に保護された脱塩基ヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７３】
１２４１．任意選択的に保護されたＬ０１０を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７４】
１２４２．任意選択的に保護されたヌクレオシドＬ０３４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７５】
１２４３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｚｄｎｐを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７６】
１２４４．任意選択的に保護されたヌクレオシドＴｓｍ１８を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３７７】

１２４５．それぞれの任意選択的に保護された核酸塩基又はヌクレオシドは、それぞれ独立して、任意選択的に置換された核酸塩基又はヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３７８】

１２４６．それぞれの任意選択的に保護されたか又は置換された核酸塩基又はヌクレオシドは、それぞれ、保護されていないか、又は置換されていない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３７９】

１２４７．－Ｙ－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－の構造を有するヌクレオチド間結合を含む先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８０】

１２４８．Ｗは、Ｏである、実施形態１２４７に記載のオリゴヌクレオチド。

【２３８１】

１２４９．Ｗは、Ｓである、実施形態１２４７に記載のオリゴヌクレオチド。

【２３８２】

１２５０．Ｙは、－Ｏ－である、実施形態１２４７～１２４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８３】

１２５１．Ｚは、共有結合である、実施形態１２４７～１２５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８４】

１２５２．Ｚは、－Ｏ－である、実施形態１２４７～１２５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８５】

１２５３．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}を含むヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８６】

１２５４．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}を含むヌクレオチド間結合を含む先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８７】

１２５５．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、Ｒ’、－ＯＲ’、又は－Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８８】

１２５６．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３８９】

１２５７．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、メチルである）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３９０】

１２５８．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３９１】

１２５９．ｎ００２を含む先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３９２】

１２６０．ｎ００６を含む先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３９３】

１２６１．ｎ０２０を含む先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２３９４】
１２６２．－ＯＰ（＝Ｏ）（ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）Ｏ－を含む先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３９５】
１２６３．最初の１つ、２つ、又は３つのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、実施形態１２５５～１２６２のいずれか１つのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３９６】
１２６４．最後の１つ、２つ、又は３つのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、実施形態１２５５～１２６２のいずれか１つのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３９７】
１２６５．１つ又は複数の内部のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、実施形態１２５５～１２６２のいずれか１つのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３９８】
１２６６．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、Ｒ’、－ＯＲ’、又は－Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２３９９】
１２６７．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４００】
１２６８．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、メチルである）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０１】
１２６９．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０２】
１２７０．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、－ＯＲ’である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０３】
１２７１．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０４】
１２７２．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$（式中、それぞれのＲ”は、独立して、Ｒ’、－ＯＲ’、又は－Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０５】
１２７３．－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｓ）（Ｒ”）$_2$（式中、それぞれのＲ”は、独立して、Ｒ’、－ＯＲ’、又は－Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０６】
１２７４．－Ｘ－Ｒ^{L}は、表Ｌ－１、Ｌ－２、Ｌ－３、Ｌ－４、Ｌ－５、又はＬ－６から選択される、実施形態１２４７～１２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４０７】
１２７５．オリゴヌクレオチドの全ての糖の約２０％～９０％（例えば、約２０％～８０％、２０％～７０％、３０％～９０％、３０％～８０％、３０％～７０％、３０％～６

０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％）は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４０８】

１２７６．オリゴヌクレオチドの全ての糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％）は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４０９】

１２７７．オリゴヌクレオチドの全ての糖の約３０％～６０％（例えば、約４０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％）は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１０】

１２７８．オリゴヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約６５％は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１１】

１２７９．オリゴヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約７０％は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１２】

１２８０．オリゴヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約７５％は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１３】

１２８１．オリゴヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約８０％は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１４】

１２８２．オリゴヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約８５％は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１５】

１２８３．オリゴヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約９０％は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１６】

１２８４．オリゴヌクレオチドの全ての糖の約２０％～９０％（例えば、約２０％～８０％、２０％～７０％、３０％～９０％、３０％～８０％、３０％～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％）は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１７】

１２８５．オリゴヌクレオチドの全ての糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％）は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１８】

１２８６．オリゴヌクレオチドの全ての糖の約３０％～６０％（例えば、約４０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％）は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４１９】

１２８７．２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２８４～１２８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４２０】

１２８８．２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施

形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２１】
１２８９．２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２２】
１２９０．２’－ＯＲ修飾された糖は、二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２３】
１２９１．２’－ＯＲ修飾された糖は、ＬＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２４】
１２９２．２’－ＯＲ修飾された糖は、ｃＥｔ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２５】
１２９３．それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態１２８４～１２８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２６】
１２９４．それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１２８４～１２８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２７】
１２９５．それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖であり、少なくとも１つは、２’－ＯＭｅ修飾された糖であり、少なくとも１つは、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１２８４～１２８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２８】
１２９６．それぞれの２’－ＯＲ修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、実施形態１２８４～１２８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４２９】
１２９７．第１のドメインは、１つ又は複数（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロックと、１つ又は複数（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）分離ブロックとを含み、それぞれの２’－Ｆブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖であり、それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾された糖以外の糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３０】
１２９８．第１のドメイン中に２個以上の２’－Ｆブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３１】
１２９９．第１のドメイン中に３個以上の２’－Ｆブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３２】
１３００．第１のドメイン中に４個以上の２’－Ｆブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３３】

１３０１．第１のドメイン中に５個以上の２’－Ｆブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３４】
１３０２．第１のドメイン中に２個以上の分離ブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３５】
１３０３．第１のドメイン中に３個以上の分離ブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３６】
１３０４．第１のドメイン中に４個以上の分離ブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３７】
１３０５．第１のドメイン中に５個以上の分離ブロックが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３８】
１３０６．それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４３９】
１３０７．分離ブロック中の糖は、独立して、２’－ＯＲ糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４０】
１３０８．それぞれの分離ブロックは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４１】
１３０９．分離ブロック中の糖は、独立して、２’－ＯＲ糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４２】
１３１０．それぞれの分離ブロックは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４３】
１３１１．それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖又は二環式糖であり、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４４】
１３１２．分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４５】
１３１３．それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４６】
１３１４．分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４７】
１３１５．それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４４８】
１３１６．分離ブロック中の糖は、２’－ＯＭＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４４９】
１３１７．分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５０】
１３１８．分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５１】
１３１９．それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、実施形態１～１３０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５２】
１３２０．それぞれの分離ブロック中のそれぞれの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１３０５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５３】
１３２１．それぞれの２’－Ｆブロック中に、独立して、約１～２０個（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆ修飾された糖が存在している、実施形態１２９７～１３２０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５４】
１３２２．それぞれの２’－Ｆブロック中には、約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の２’－Ｆ修飾された糖が存在している、実施形態１２９７～１３２０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５５】
１３２３．それぞれの２’－Ｆブロック中には、約１、２、３、４、又は５個の２’－Ｆ修飾された糖が存在している、実施形態１２９７～１３２０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５６】
１３２４．それぞれの２’－Ｆブロック中には、約１、２、又は３個の２’－Ｆ修飾された糖が存在している、実施形態１２９７～１３２０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５７】
１３２５．それぞれの分離ブロック中には、独立して、約１～２０個（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖が存在している、実施形態１２９７～１３２４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５８】
１３２６．それぞれの分離ブロック中には、約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の糖が存在している、実施形態１２９７～１３２４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４５９】
１３２７．それぞれの分離ブロック中には、約１、２、３、４、又は５個の糖が存在している、実施形態１２９７～１３２４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４６０】
１３２８．それぞれの分離ブロック中には、約１、２、又は３個の糖が存在している、実施形態１２９７～１３２４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４６１】

１３２９．第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合している第１のドメイン中のそれぞれのブロックは、分離ブロックである、実施形態１２９７～１３２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６２】

１３３０．第１のドメイン中の分離ブロックに結合している第１のドメイン中のそれぞれのブロックは、２’－Ｆブロックである、実施形態１２９７～１３２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６３】

１３３１．オリゴヌクレオチドは、２個以上の２’－Ｆ修飾された糖ブロックを含み、それぞれの２’－Ｆ修飾された糖ブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個の連続した２’－Ｆ修飾された糖を含むか、又はそれらからなり、それぞれの２個の連続した２’－Ｆ修飾された糖ブロックは、独立して、独立して２’－Ｆ修飾された糖ではなく及び連続した２’－Ｆ修飾された糖ではない１つ又は複数の糖を含む分離ブロックにより分離されている、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６４】

１３３２．全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、８５～９５％、９０～９５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは９９％等）、又は全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６５】

１３３３．第１のドメインは、第２のドメイン５’側に存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６６】

１３３４．第１のドメインは、第２のドメイン３’側に存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６７】

１３３５．第２のドメイン中では、第１のサブドメインは、第２のサブドメインの５’側に存在しており、第３のサブドメインは、第２のサブドメインの３’側に存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６８】

１３３６．オリゴヌクレオチドは、５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’（式中、$N_{-1}$、$N_0$、及び$N_1$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４６９】

１３３７．オリゴヌクレオチドは、５’－$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$－３’（式中、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、及び$N_{-2}$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４７０】

１３３８．オリゴヌクレオチドは、５’－$N_3$$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$$N_{-3}$－３’（式中、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、及び$N_{-3}$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４７１】

１３３９．オリゴヌクレオチドは、５’－$N_4$$N_3$$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$$N_{-3}$$N_{-4}$－３’（式中、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、及び$N_{-4}$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオ

リゴヌクレオチド。
【２４７２】
１３４０．オリゴヌクレオチドは、５’－$N_{-5}N_{-4}N_{-3}N_{-2}N_{-1}N_{0}N_{+1}N_{+2}N_{+3}N_{+4}N_{+5}$－３’（式中、$N_{-5}$、$N_{-4}$、$N_{-3}$、$N_{-2}$、$N_{-1}$、$N_{0}$、$N_{+1}$、$N_{+2}$、$N_{+3}$、$N_{+4}$、及び$N_{+5}$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７３】
１３４１．オリゴヌクレオチドは、５’－$N_{-6}N_{-5}N_{-4}N_{-3}N_{-2}N_{-1}N_{0}N_{+1}N_{+2}N_{+3}N_{+4}N_{+5}N_{+6}$－３’（式中、$N_{-6}$、$N_{-5}$、$N_{-4}$、$N_{-3}$、$N_{-2}$、$N_{-1}$、$N_{0}$、$N_{+1}$、$N_{+2}$、$N_{+3}$、$N_{+4}$、$N_{+5}$、及び$N_{+6}$のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７４】
１３４２．第２のサブドメインは、５’－$N_{-1}N_{0}N_{+1}$－３’（式中、N_{-1}、N_{0}、及びN_{+1}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７５】
１３４３．オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合には、N_{0}は、標的アデノシンの反対側である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７６】
１３４４．N_{-1}、N_{0}、及びN_{+1}のそれぞれは、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＲＮＡ糖、又は天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨを置き換える２’－置換を有しない糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７７】
１３４５．N_{-1}、N_{0}、及びN_{+1}のそれぞれは、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＲＮＡ糖、又は２’－置換を有しない糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７８】
１３４６．N_{-1}、N_{0}、及びN_{+1}のそれぞれは、独立して、２’－Ｆ修飾された糖、天然のＲＮＡ糖、又は天然のＤＮＡ糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４７９】
１３４７．N_{-1}、N_{0}、及びN_{+1}のただ１つは、２’－Ｆ修飾された糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４８０】
１３４８．N_{-1}、N_{0}、及びN_{+1}のただ１つは、天然のＲＮＡ糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４８１】
１３４９．N_{+1}の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４８２】
１３５０．N_{0}の糖は、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換を含まない糖である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４８３】
１３５１．N_{0}の糖は、２’－置換を含まない糖である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４８４】
１３５２．N_{+1}の糖は、ｓｍ１９である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２４８５】

１３５３．N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４８６】

１３５４．N_1の糖は、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４８７】

１３５５．N_0の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４８８】

１３５６．N_0の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４８９】

１３５７．N_0の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９０】

１３５８．N_0の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９１】

１３５９．N_0の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９２】

１３６０．N_0の糖は、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換を含まない糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９３】

１３６１．N_0の糖は、２’－置換を含まない糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９４】

１３６２．N_0の糖は、５’－修飾された糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９５】

１３６３．N_0の糖は、５’－Ｍｅ修飾された糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９６】

１３６４．N_0の糖は、非環式糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９７】

１３６５．N_0の糖は、ｓｍ０１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９８】

１３６６．N_0の糖は、ｓｍ１５である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２４９９】

１３６７．N_0の糖は、ｓｍ１９である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２５００】

１３６８．N_0の糖は、置換された天然のＤＮＡ糖であり、この２’－Ｈの１つは、－ＯＨ又は－Ｆで置換されおり、他の２’－Ｈは、置換されていない実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２５０１】

１３６９．N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０２】
１３７０．N_0の糖は、実施形態８２０～８５２のいずれか１つの糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０３】
１３７１．N_0の糖は、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０４】
１３７２．N_0の核酸塩基は、Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０５】
１３７３．N_0の核酸塩基は、ヒポキサンチンである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０６】
１３７４．N_0の核酸塩基は、Ｔである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０７】
１３７５．N_0の核酸塩基は、Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０８】
１３７６．N_0の核酸塩基は、Ｇである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５０９】
１３７７．N_0の核酸塩基は、Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１０】
１３７８．N_0の核酸塩基は、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１１】
１３７９．N_0の核酸塩基は、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１２】
１３８０．N_0の核酸塩基は、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１３】
１３８１．N_0の核酸塩基は、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１４】
１３８２．N_0の核酸塩基は、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１５】
１３８３．N_0の核酸塩基は、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１６】
１３８４．N_0の核酸塩基は、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１７】
１３８５．N_0の核酸塩基は、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２５１８】
１３８６．N_0の核酸塩基は、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５１９】
１３８７．N_0の核酸塩基は、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２０】
１３８８．N_0の核酸塩基は、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２１】
１３８９．N_0の核酸塩基は、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２２】
１３９０．N_0の核酸塩基は、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２３】
１３９１．N_0の核酸塩基は、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２４】
１３９２．N_0の核酸塩基は、ｂ００１Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２５】
１３９３．N_0の核酸塩基は、ｂ００２Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２６】
１３９４．N_0の核酸塩基は、ｂ００３Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２７】
１３９５．N_0の核酸塩基は、ｂ００４Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２８】
１３９６．N_0の核酸塩基は、ｂ００５Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５２９】
１３９７．N_0の核酸塩基は、ｂ００６Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３０】
１３９８．N_0の核酸塩基は、ｂ００７Ａである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３１】
１３９９．N_0の核酸塩基は、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３２】
１４００．N_0の核酸塩基は、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３３】
１４０１．N_0の核酸塩基は、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３４】
１４０２．N_0の核酸塩基は、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１

つのオリゴヌクレオチド。
【２５３５】
１４０３．N_0の核酸塩基は、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３６】
１４０４．N_0の核酸塩基は、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３７】
１４０５．N_0の核酸塩基は、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３８】
１４０６．N_0の核酸塩基は、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５３９】
１４０７．N_0の核酸塩基は、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４０】
１４０８．N_0の核酸塩基は、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４１】
１４０９．N_0の核酸塩基は、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４２】
１４１０．N_0の核酸塩基は、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４３】
１４１１．N_0の核酸塩基は、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４４】
１４１２．N_0の核酸塩基は、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４５】
１４１３．N_0の核酸塩基は、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４６】
１４１４．N_0の核酸塩基は、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４７】
１４１５．N_0の核酸塩基は、［３ｎＴ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４８】
１４１６．N_0の核酸塩基は、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５４９】
１４１７．N_0の核酸塩基は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５０】
１４１８．N_0の核酸塩基は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５１】

１４１９．N_0の核酸塩基は、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５２】
１４２０．N_0の核酸塩基は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５３】
１４２１．N_0の核酸塩基は、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５４】
１４２２．N_0の核酸塩基は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５５】
１４２３．N_0の核酸塩基は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５６】
１４２４．N_0の核酸塩基は、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５７】
１４２５．N_0の核酸塩基は、表ＢＡ－１から選択される、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５８】
１４２６．N_0の核酸塩基は、ｚｎｄｐである、実施形態１～１３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５５９】
１４２７．N_0は、ｄＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６０】
１４２８．N_0は、ｆＵである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６１】
１４２９．N_0は、ｄＵである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６２】
１４３０．N_0は、ｆＡである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６３】
１４３１．N_0は、ｄＡである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６４】
１４３２．N_0は、ｆＴである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６５】
１４３３．N_0は、ｄＴである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６６】
１４３４．N_0は、ｆＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６７】
１４３５．N_0は、ｆＧである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２５６８】
１４３６．N_0は、ｄＧである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５６９】
１４３７．N_0は、ｄＩである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７０】
１４３８．N_0は、ｆＩである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７１】
１４３９．N_0は、ａＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７２】
１４４０．N_0は、ｍ５ｄＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７３】
１４４１．N_0は、５ＭＲｍ５ｄＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７４】
１４４２．N_0は、５ＭＳｍ５ｄＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７５】
１４４３．N_0は、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７６】
１４４４．N_0は、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７７】
１４４５．N_0は、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７８】
１４４６．N_0は、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５７９】
１４４７．N_0は、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８０】
１４４８．N_0は、ｂ００３ｍＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８１】
１４４９．N_0は、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８２】
１４５０．N_0は、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８３】
１４５１．N_0は、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８４】
１４５２．N_0は、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴ

ヌクレオチド。
【２５８５】
１４５３．N_0は、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８６】
１４５４．N_0は、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８７】
１４５５．N_0は、ｂ００１Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８８】
１４５６．N_0は、ｂ００２Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５８９】
１４５７．N_0は、ｂ００３Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９０】
１４５８．N_0は、ｂ００４Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９１】
１４５９．N_0は、ｂ００５Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９２】
１４６０．N_0は、ｂ００６Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９３】
１４６１．N_0は、ｂ００７Ａである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９４】
１４６２．N_0は、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９５】
１４６３．N_0は、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９６】
１４６４．N_0は、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９７】
１４６５．N_0は、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９８】
１４６６．N_0は、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２５９９】
１４６７．N_0は、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６００】
１４６８．N_0は、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０１】

１４６９．N_0は、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０２】
１４７０．N_0は、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０３】
１４７１．N_0は、ｂ０１０Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０４】
１４７２．N_0は、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０５】
１４７３．N_0は、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０６】
１４７４．N_0は、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０７】
１４７５．N_0は、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０８】
１４７６．N_0は、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６０９】
１４７７．N_0は、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１０】
１４７８．N_0は、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１１】
１４７９．N_0は、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１２】
１４８０．N_0は、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１３】
１４８１．N_0は、［３ｎＴ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１４】
１４８２．N_0は、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１５】
１４８３．N_0は、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１６】
１４８４．N_0は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１７】
１４８５．N_0は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６１８】
１４８６．N_0は、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６１９】
１４８７．N_0は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２０】
１４８８．N_0は、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２１】
１４８９．N_0は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２２】
１４９０．N_0は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２３】
１４９１．N_0は、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２４】
１４９２．N_0は、Ａｓｍ０１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２５】
１４９３．N_0は、Ｇｓｍ０１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２６】
１４９４．N_0は、Ｔｓｍ０１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２７】
１４９５．N_0は、５ＭＳｆＣである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２８】
１４９６．N_0は、Ｕｓｍ０４である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６２９】
１４９７．N_0は、５ＭＲｄＴである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３０】
１４９８．N_0は、Ｃｓｍ０４である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３１】
１４９９．N_0は、Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３２】
１５００．N_0は、Ｇｓｍ１１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３３】
１５０１．N_0は、Ｔｓｍ１１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３４】
１５０２．N_0は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１３５４のいずれか１つ

のオリゴヌクレオチド。
【２６３５】
１５０３．N_0は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３６】
１５０４．N_0は、Ｇｓｍ１２である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３７】
１５０５．N_0は、Ｔｓｍ１２である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３８】
１５０６．N_0は、Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６３９】
１５０７．N_0は、ｒＣｓｍ１３である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４０】
１５０８．N_0は、ｒＣｓｍ１４である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４１】
１５０９．N_0は、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４２】
１５１０．N_0は、ｂ００１Ａｓｍ１５である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４３】
１５１１．N_0は、ｂ００８Ｕｓｍ１５である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４４】
１５１２．N_0は、Ｃｓｍ１６である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４５】
１５１３．N_0は、Ｃｓｍ１７である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４６】
１５１４．N_0は、ｂ００８Ｕｓｍ１９である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４７】
１５１５．N_0は、Ｃｓｍ１９である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４８】
１５１６．N_0は、脱塩基である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６４９】
１５１７．N_0は、Ｌ０１０である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５０】
１５１８．N_0は、Ｌ０３４である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５１】

１５１９．N_0は、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５２】
１５２０．N_0は、Ｔｓｍ１８である、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５３】
１５２１．N_0は、ｂ００１ｒＡである、実施形態１～１３５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５４】
１５２２．N_1の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、又はｚｄｎｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５５】
１５２３．N_1の核酸塩基は、修飾された核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５６】
１５２４．N_1の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５７】
１５２５．N_1の糖は、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換を含まない糖である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５８】
１５２６．N_1の糖は、２’－置換を含まない糖である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６５９】
１５２７．N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６６０】
１５２８．N_1の糖は、実施形態８２０～８５２のいずれか１つの糖である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６６１】
１５２９．N_1の糖は、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６６２】
１５３０．N_1は、ｄＡ、ｄＴ、ｄＣ、ｄＧ、ｄＵ、ｆＡ、ｆＴ、ｆＣ、ｆＧ、又はｆＵである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６６３】
１５３１．N_1の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ｈｙｐｏｘａｎｔｈｉｎｅ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］

、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、若しくはｚｄｎｐであるか、又は表ＢＡ－１から選択される、実施形態１～１５２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６６４】

１５３２．N_1は、ｂ００１Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６６５】

１５３３．N_1は、ｂ００２Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６６６】

１５３４．N_1は、ｂ００３Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６６７】

１５３５．N_1は、ｂ００４Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６６８】

１５３６．N_1は、ｂ００５Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６６９】

１５３７．N_1は、ｂ００６Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７０】

１５３８．N_1は、ｂ００７Ａである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７１】

１５３９．N_1は、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７２】

１５４０．N_1は、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７３】

１５４１．N_1は、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７４】

１５４２．N_1は、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７５】

１５４３．N_1は、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７６】

１５４４．N_1は、ｂ０１０Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７７】

１５４５．N_1は、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７８】

１５４６．N_1は、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６７９】

１５４７．N_1は、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８０】

１５４８．N_1は、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８１】

１５４９．N_1は、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８２】

１５５０．N_1は、Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８３】

１５５１．N_1は、Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８４】

１５５２．N_1は、Ｃｓｍ１７である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８５】

１５５３．N_1は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８６】

１５５４．N_1は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８７】

１５５５．N_1は、Ｇｓｍ０１である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８８】

１５５６．N_1は、Ｇｓｍ１１である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６８９】

１５５７．N_1は、Ｇｓｍ１２である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９０】

１５５８．N_1は、Ｔｓｍ０１である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９１】

１５５９．N_1は、Ｔｓｍ１１である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９２】

１５６０．N_1は、Ｔｓｍ１２である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９３】

１５６１．N_1は、ｂ００１Ａｓｍ１５である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９４】

１５６２．N_1は、ｂ００８Ｕｓｍ１５である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９５】

１５６３．N_1は、Ｔｓｍ１８である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２６９６】
１５６４．N_1は、Ｃｓｍ１９である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６９７】
１５６５．N_1は、ｂ００８Ｕｓｍ１９である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６９８】
１５６６．N_1は、Ｌ０１０である、実施形態１～１５２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２６９９】
１５６７．N_{-1}の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７００】
１５６８．N_{-1}の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０１】
１５６９．N_{-1}の糖は、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換を含まない糖である、実施形態１～１５６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０２】
１５７０．N_{-1}の糖は、２’－置換を含まない糖である、実施形態１～１５６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０３】
１５７１．N_{-1}の糖は、ｓｍ１９である、実施形態１～１５６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０４】
１５７２．N_{-1}の糖は、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１５６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０５】
１５７３．N_{-1}の糖は、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１５６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０６】
１５７４．オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合には、N_1及びN_{-1}は両方とも、これらの対応するヌクレオシドと相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０７】
１５７５．オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合には、N_1及びN_{-1}の少なくとも１つは、独立して、ミスマッチ又はゆらぎ塩基対形成を生じる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７０８】
１５７６．オリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチドと比較して標的アデノシンの同等の又は高い編集レベルを提供し、参照オリゴヌクレオチドは、他の点では同一であるが、参照オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合に、対応するヌクレオシドと相補的であるN_1及びN_{-1}を有し、オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合には、標的アデノシンは、N_0の反対側である、実施形態１５７５に記載のオリゴヌクレオチド。
【２７０９】
１５７７．N_{-1}の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、

ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、又はｚｄｎｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１０】

１５７８．Ｎ－１の核酸塩基は、修飾された核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１１】

１５７９．Ｎ－１の核酸塩基は、ヒポキサンチンである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１２】

１５８０．Ｎ－１の核酸塩基は、Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１３】

１５８１．Ｎ－１の核酸塩基は、Ｔである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１４】

１５８２．Ｎ－１の核酸塩基は、Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１５】

１５８３．Ｎ－１の核酸塩基は、Ｇである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１６】

１５８４．Ｎ－１の核酸塩基は、Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１７】

１５８５．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１８】

１５８６．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７１９】

１５８７．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７２０】

１５８８．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７２１】

１５８９．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７２２】

１５９０．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７２３】

１５９１．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７２４】

１５９２．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか

１つのオリゴヌクレオチド。
【２７２５】
１５９３．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７２６】
１５９４．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７２７】
１５９５．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７２８】
１５９６．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７２９】
１５９７．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３０】
１５９８．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３１】
１５９９．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００１Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３２】
１６００．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００２Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３３】
１６０１．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００３Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３４】
１６０２．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００４Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３５】
１６０３．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００５Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３６】
１６０４．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００６Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３７】
１６０５．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００７Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３８】
１６０６．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７３９】
１６０７．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７４０】
１６０８．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７４１】

１６０９．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４２】

１６１０．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４３】

１６１１．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４４】

１６１２．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４５】

１６１３．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４６】

１６１４．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４７】

１６１５．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４８】

１６１６．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７４９】

１６１７．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５０】

１６１８．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５１】

１６１９．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５２】

１６２０．Ｎ－１の核酸塩基は、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５３】

１６２１．Ｎ－１の核酸塩基は、［３ｎＴ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５４】

１６２２．Ｎ－１の核酸塩基は、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５５】

１６２３．Ｎ－１の核酸塩基は、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５６】

１６２４．Ｎ－１の核酸塩基は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５７】

１６２５．Ｎ－１の核酸塩基は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７５８】
１６２６．N_{-1}の核酸塩基は、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７５９】
１６２７．N_{-1}の核酸塩基は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６０】
１６２８．N_{-1}の核酸塩基は、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６１】
１６２９．N_{-1}の核酸塩基は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６２】
１６３０．N_{-1}の核酸塩基は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６３】
１６３１．N_{-1}の核酸塩基は、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６４】
１６３２．N_{-1}の核酸塩基は、表ＢＡ－１から選択される、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６５】
１６３３．N_{-1}の核酸塩基は、ｚｎｄｐである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６６】
１６３４．N_{-1}は、ｄＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６７】
１６３５．N_{-1}は、ｆＵである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６８】
１６３６．N_{-1}は、ｄＵである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７６９】
１６３７．N_{-1}は、ｆＡである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７０】
１６３８．N_{-1}は、ｄＡである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７１】
１６３９．N_{-1}は、ｆＴである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７２】
１６４０．N_{-1}は、ｄＴである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７３】
１６４１．N_{-1}は、ｆＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７４】
１６４２．N_{-1}は、ｆＧである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌク

レオチド。
【２７７５】
１６４３．Ｎ－１は、ｄＧである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７６】
１６４４．Ｎ－１は、ｄＩである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７７】
１６４５．Ｎ－１は、ｆＩである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７８】
１６４６．Ｎ－１は、ａＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７７９】
１６４７．Ｎ－１は、ｍ５ｄＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８０】
１６４８．Ｎ－１は、５ＭＲｍ５ｄＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８１】
１６４９．Ｎ－１は、５ＭＳｍ５ｄＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８２】
１６５０．Ｎ－１は、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８３】
１６５１．Ｎ－１は、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８４】
１６５２．Ｎ－１は、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８５】
１６５３．Ｎ－１は、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８６】
１６５４．Ｎ－１は、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８７】
１６５５．Ｎ－１は、ｂ００３ｍＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８８】
１６５６．Ｎ－１は、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７８９】
１６５７．Ｎ－１は、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７９０】
１６５８．Ｎ－１は、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２７９１】

１６５９．Ｎ－１は、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９２】

１６６０．Ｎ－１は、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９３】

１６６１．Ｎ－１は、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９４】

１６６２．Ｎ－１は、ｂ００１Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９５】

１６６３．Ｎ－１は、ｂ００２Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９６】

１６６４．Ｎ－１は、ｂ００３Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９７】

１６６５．Ｎ－１は、ｂ００４Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９８】

１６６６．Ｎ－１は、ｂ００５Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２７９９】

１６６７．Ｎ－１は、ｂ００６Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８００】

１６６８．Ｎ－１は、ｂ００７Ａである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０１】

１６６９．Ｎ－１は、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０２】

１６７０．Ｎ－１は、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０３】

１６７１．Ｎ－１は、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０４】

１６７２．Ｎ－１は、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０５】

１６７３．Ｎ－１は、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０６】

１６７４．Ｎ－１は、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０７】

１６７５．Ｎ－１は、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８０８】
１６７６．Ｎ－１は、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８０９】
１６７７．Ｎ－１は、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１０】
１６７８．Ｎ－１は、ｂ０１０Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１１】
１６７９．Ｎ－１は、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１２】
１６８０．Ｎ－１は、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１３】
１６８１．Ｎ－１は、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１４】
１６８２．Ｎ－１は、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１５】
１６８３．Ｎ－１は、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１６】
１６８４．Ｎ－１は、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１７】
１６８５．Ｎ－１は、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１８】
１６８６．Ｎ－１は、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８１９】
１６８７．Ｎ－１は、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２０】
１６８８．Ｎ－１は、［３ｎＴ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２１】
１６８９．Ｎ－１は、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２２】
１６９０．Ｎ－１は、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２３】
１６９１．Ｎ－１は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２４】
１６９２．Ｎ－１は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つ

のオリゴヌクレオチド。
【２８２５】
１６９３．Ｎ－１は、［ｎａｐｔｈ６０８Ａ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２６】
１６９４．Ｎ－１は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２７】
１６９５．Ｎ－１は、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２８】
１６９６．Ｎ－１は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８２９】
１６９７．Ｎ－１は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３０】
１６９８．Ｎ－１は、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３１】
１６９９．Ｎ－１は、Ａｓｍ０１である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３２】
１７００．Ｎ－１は、Ｇｓｍ０１である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３３】
１７０１．Ｎ－１は、５ＭＳｆＣである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３４】
１７０２．Ｎ－１は、Ｕｓｍ０４である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３５】
１７０３．Ｎ－１は、５ＭＲｄＴである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３６】
１７０４．Ｎ－１は、Ｃｓｍ０４である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３７】
１７０５．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３８】
１７０６．Ｎ－１は、Ｇｓｍ１１である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８３９】
１７０７．Ｎ－１は、Ｔｓｍ１１である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４０】
１７０８．Ｎ－１は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４１】

１７０９．Ｎ－１は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４２】
１７１０．Ｎ－１は、Ｇｓｍ１２である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４３】
１７１１．Ｎ－１は、Ｔｓｍ１２である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４４】
１７１２．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４５】
１７１３．Ｎ－１は、ｒＣｓｍ１３である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４６】
１７１４．Ｎ－１は、ｒＣｓｍ１４である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４７】
１７１５．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４８】
１７１６．Ｎ－１は、ｂ００１Ａｓｍ１５である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８４９】
１７１７．Ｎ－１は、ｂ００８Ｕｓｍ１５である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５０】
１７１８．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１６である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５１】
１７１９．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１７である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５２】
１７２０．Ｎ－１は、脱塩基である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５３】
１７２１．Ｎ－１は、Ｌ０１０である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５４】
１７２２．Ｎ－１は、Ｌ０３４である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５５】
１７２３．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５６】
１７２４．Ｎ－１は、Ｔｓｍ１８である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５７】
１７２５．Ｎ－１は、Ｃｓｍ１９である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８５８】
１７２６．N_{-1}は、ｂ００８Ｕｓｍ１９である、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８５９】
１７２７．N_{-1}は、ｂ００１ｒＡである、実施形態１～１５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６０】
１７２８．N_0とN_1との間のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６１】
１７２９．N_0とN_1との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６２】
１７３０．N_0とN_{-1}との間のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６３】
１７３１．N_0とN_{-1}との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６４】
１７３２．N_2の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６５】
１７３３．N_2の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６６】
１７３４．N_1とN_2との間のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６７】
１７３５．N_1とN_2との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６８】
１７３６．N_3の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８６９】
１７３７．N_3の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$の脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７０】
１７３８．N_3の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７１】
１７３９．N_3の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７２】
１７４０．N_3の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１７３７に記載のオリゴヌクレオチド。
【２８７３】
１７４１．N_2とN_3との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８７４】
１７４２．N_4の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７５】
１７４３．N_4の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７６】
１７４４．N_4の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$の脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７７】
１７４５．N_4の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８７８】
１７４６．N_4の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１７４３に記載のオリゴヌクレオチド。
【２８７９】
１７４７．N_3とN_4との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８０】
１７４８．N_5の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８１】
１７４９．N_5の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８２】
１７５０．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８３】
１７５１．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８４】
１７５２．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８５】
１７５３．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８６】
１７５４．N_6の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８７】
１７５５．N_6の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８８】
１７５６．N_5とN_6との間のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合ヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２８８９】
１７５７．N_5とN_6との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌク

レオチド間結合ヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９０】

１７５８．N_{-2}の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９１】

１７５９．N_{-2}の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$の脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９２】

１７６０．N_{-2}の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$の脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９３】

１７６１．N_{-2}の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９４】

１７６２．N_{-2}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１７５９に記載のオリゴヌクレオチド。

【２８９５】

１７６３．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９６】

１７６４．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９７】

１７６５．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９８】

１７６６．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２８９９】

１７６７．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９００】

１７６８．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９０１】

１７６９．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９０２】

１７７０．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのｎ００１である、実施形態１７６８に記載のオリゴヌクレオチド。

【２９０３】

１７７１．N_{-3}の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９０４】

１７７２．N_{-3}の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９０５】

１７７３．Ｎ－$_2$とＮ－$_3$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９０６】
１７７４．Ｎ－$_4$の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９０７】
１７７５．Ｎ－$_4$の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$の脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９０８】
１７７６．Ｎ－$_4$の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$の脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９０９】
１７７７．Ｎ－$_4$の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１０】
１７７８．Ｎ－$_4$の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１７７５に記載のオリゴヌクレオチド。
【２９１１】
１７７９．Ｎ－$_3$とＮ－$_4$との間の結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１２】
１７８０．Ｎ－$_3$とＮ－$_4$との間の結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１３】
１７８１．Ｎ－$_5$の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１４】
１７８２．Ｎ－$_5$の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$の脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１５】
１７８３．Ｎ－$_5$の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$の脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１６】
１７８４．Ｎ－$_5$の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１７】
１７８５．Ｎ－$_5$の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１７８２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２９１８】
１７８６．Ｎ－$_4$とＮ－$_5$との間の結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９１９】
１７８７．Ｎ－$_4$とＮ－$_5$との間の結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２０】
１７８８．Ｎ－$_6$の糖は、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオ

リゴヌクレオチド。
【２９２１】
１７８９．Ｎ－６の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６の脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２２】
１７９０．Ｎ－６の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６の脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２３】
１７９１．Ｎ－６の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２４】
１７９２．Ｎ－６の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１７８２に記載のオリゴヌクレオチド。
【２９２５】
１７９３．Ｎ－５とＮ－６との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２６】
１７９４．Ｎ－５とＮ－６との間のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２７】
１７９５．Ｎ－５とＮ－６との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２８】
１７９６．Ｎ－５とＮ－６との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９２９】
１７９７．オリゴヌクレオチドの糖の約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％は、それぞれ独立して、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９３０】
１７９８．オリゴヌクレオチドの糖の約３０％～６０％は、それぞれ独立して、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９３１】
１７９９．オリゴヌクレオチドの糖の約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９３２】
１８００．オリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９３３】
１８０１．オリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９３４】

１８０２．第１のドメイン中のオリゴヌクレオチドの糖の約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、又は８０％は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９３５】

１８０３．第１のドメイン中のオリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９３６】

１８０４．第１のドメイン中のオリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９３７】

１８０５．第１のドメインの３’末端ヌクレオシドは、Ｎ$_{2}$である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９３８】

１８０６．第１のドメインの５’末端ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９３９】

１８０７．オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９４０】

１８０８．Ｎ$_{－2}$、Ｎ$_{－3}$、Ｎ$_{－4}$、Ｎ$_{－5}$、及びＮ$_{－6}$の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９４１】

１８０９．Ｎ$_{－2}$、Ｎ$_{－3}$、Ｎ$_{－4}$、Ｎ$_{－5}$、及びＮ$_{－6}$の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９４２】

１８１０．Ｎ$_{－2}$、Ｎ$_{－3}$、Ｎ$_{－4}$、Ｎ$_{－5}$、及びＮ$_{－6}$の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９４３】

１８１１．Ｎ$_{－2}$、Ｎ$_{－3}$、Ｎ$_{－4}$、Ｎ$_{－5}$、及びＮ$_{－6}$の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９４４】

１８１２．Ｎ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、Ｎ$_{4}$、Ｎ$_{5}$、Ｎ$_{6}$、Ｎ$_{7}$、及びＮ$_{8}$の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９４５】

１８１３．Ｎ$_{2}$、Ｎ$_{3}$、Ｎ$_{4}$、Ｎ$_{5}$、Ｎ$_{6}$、Ｎ$_{7}$、及びＮ$_{8}$の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$

～$_6$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９４６】
１８１４．N_2、N_3、N_4、N_5、N_6、N_7、及びN_8の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９４７】
１８１５．N_2、N_3、N_4、N_5、N_6、N_7、及びN_8の１つ又は複数の糖のそれぞれは、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９４８】
１８１６．オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約５０％の２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９４９】
１８１７．それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である少なくとも１つの修飾された糖に結合した、少なくとも６０％、７０％、８０％、又は９０％、又は全ての天然のリン酸結合、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９５０】
１８１８．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９５１】
１８１９．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９５２】
１８２０．＋３（$N_{+4}N_{+3}$の間）、＋４、＋６、＋８、＋９、＋１２、＋１４、＋１５、＋１７、及び＋１８位の１つ又は複数での１つ又は複数のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９５３】
１８２１．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０％～７０％、４０～７０％、４０％～６５％、４０％～６０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、若しくは６５％は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９５４】
１８２２．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０％～７０％、４０

～７０％、４０％～６５％、４０％～６０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、若しくは６５％は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９５５】

１８２３．＋１（$N_{+1}N_0$の間）、＋２、＋５、＋６、＋７、＋８、＋１１、＋１４、＋１５、＋１６、＋１７、＋１９、＋２０、＋２１、及び＋２２位の１つ又は複数での１つ又は複数のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９５６】

１８２４．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９５７】

１８２５．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９５８】

１８２６．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９５９】

１８２７．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６０】

１８２８．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６１】

１８２９．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～

８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％、又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、若しくは５０％は、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６２】

１８３０．＋５（N_{+5} N_{+4}の間）、＋１０、＋１３、又は＋２３位の１つ、又は複数、又は全ては、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６３】

１８３１．＋５（N_{+5} N_{+4}の間）、＋１０、＋１３、又は＋２３位の１つ、又は複数、又は全ては、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６４】

１８３２．＋５（N_{+5} N_{+4}の間）、＋１０、＋１３、又は＋２３位の１つ、又は複数、又は全ては、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６５】

１８３３．N_4の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$の脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６６】

１８３４．N_3とN_4との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６７】

１８３５．N_0の３’側に、５個以上のヌクレオシドが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６８】

１８３６．N_0の３’側に、６個以上のヌクレオシドが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９６９】

１８３７．N_0の３’側に、７個以上のヌクレオシドが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９７０】

１８３８．N_0の３’側に、８個以上のヌクレオシドが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９７１】

１８３９．N_0の３’側に、３個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９７２】

１８４０．N_0の３’側に、４個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９７３】

１８４１．N_0の３’側に、５個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９７４】

１８４２．N_0の３’側に、６個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【２９７５】

１８４３．N_0の３’側に、７個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３

４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９７６】
１８４４．N_0の３’側に、８個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９７７】
１８４５．N_0の３’側に、９個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９７８】
１８４６．N_0の３’側に、１０個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９７９】
１８４７．N_0の５’側に、５個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、又は３０個以上）のヌクレオシドが存在している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８０】
１８４８．N_0の５’側に、８個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８１】
１８４９．N_0の５’側に、１０個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８２】
１８５０．N_0の５’側に、１５個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８３】
１８５１．N_0の５’側に、１６個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８４】
１８５２．N_0の５’側に、１７個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８５】
１８５３．N_0の５’側に、１８個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８６】
１８５４．N_0の５’側に、１９個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８７】
１８５５．N_0の５’側に、２０個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８８】
１８５６．N_0の５’側に、２１個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９８９】
１８５７．N_0の５’側に、２２個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９０】
１８５８．N_0の５’側に、２３個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９１】
１８５９．N_0の５’側に、２４個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形

態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９２】
１８６０．N_0の５’側に、２５個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９３】
１８６１．N_0の５’側に、２６個以上のヌクレオシドが存在している先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９４】
１８６２．N_0の５’側に、２０個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９５】
１８６３．N_0の５’側に、２１個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９６】
１８６４．N_0の５’側に、２２個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９７】
１８６５．N_0の５’側に、２３個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９８】
１８６６．N_0の５’側に、２４個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【２９９９】
１８６７．N_0の５’側に、２５個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０００】
１８６８．N_0の５’側に、２６個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００１】
１８６９．N_0の５’側に、２７個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００２】
１８７０．N_0の５’側に、２８個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００３】
１８７１．N_0の５’側に、２９個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００４】
１８７２．N_0の５’側に、３０個のヌクレオシドが存在している、実施形態１～１８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００５】
１８７３．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００６】
１８７４．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３００７】
１８７５．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖は、それぞれ独立して、

安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３００８】

１８７６．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３００９】

１８７７．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１０】

１８７８．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１１】

１８７９．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１２】

１８８０．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１３】

１８８１．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１４】

１８８２．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１５】

１８８３．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１６】

１８８４．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１７】

１８８５．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１８】

１８８６．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０１９】
１８８７．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２０】
１８８８．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２１】
１８８９．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１８８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２２】
１８９０．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１８８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２３】
１８９１．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１８８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２４】
１８９２．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１８８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２５】
１８９３．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２６】
１８９４．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２７】
１８９５．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２８】
１８９６．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖は、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０２９】
１８９７．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３０】
１８９８．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０３１】
１８９９．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３２】
１９００．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖は、それぞれ独立して、二環式糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３３】
１９０１．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３４】
１９０２．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３５】
１９０３．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３６】
１９０４．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３７】
１９０５．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３８】
１９０６．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０３９】
１９０７．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４０】
１９０８．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４１】
１９０９．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４、又は５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４２】
１９１０．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０４３】
１９１１．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４４】
１９１２．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖は、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４５】
１９１３．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４６】
１９１４．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４７】
１９１５．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４８】
１９１６．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０４９】
１９１７．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５０】
１９１８．５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５１】
１９１９．５’末端から最初のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１～１９１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５２】
１９２０．５’末端から３番目のヌクレオシドに結合している両方のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５３】
１９２１．５’末端から４番目のヌクレオシドに結合している両方のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５４】
１９２２．５’末端から５番目のヌクレオシドに結合している両方のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５５】
１９２３．それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される、実施形態１９２０～１９２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５６】
１９２４．それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである、実施形態１９２３に記載のオリゴヌクレオチド。

【３０５７】
１９２５．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５８】
１９２６．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０５９】
１９２７．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６０】
１９２８．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６１】
１９２９．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６２】
１９３０．３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６３】
１９３１．３’末端から最初のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１～１９３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６４】
１９３２．標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（０位、そのようなヌクレオシド：N_0）の糖は、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６５】
１９３３．＋１位のヌクレオシド（N_0のすぐ５’側のヌクレオシド；即ち、５’－．．．$N_{+1}N_0$．．．－３’のN_{+1}）の糖は、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６６】
１９３４．＋１位のヌクレオシド（N_0のすぐ５’側のヌクレオシド；即ち、５’－．．．$N_{+1}N_0$．．．－３’のN_{+1}）の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、実施形態１～１９３２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６７】
１９３５．＋２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0$．．．－３’のN_{+2}）の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６８】
１９３６．－１位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}$．．．－３’のN_{-1}）の糖は、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０６９】
１９３７．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖は、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０７０】
１９３８．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－

３’のN－２）の糖は、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７１】

１９３９．－２位のヌクレオシド（５’－．．．N＋２N＋１N０N－１N－２．．．－３’のN－２）の糖は、二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７２】

１９４０．－２位のヌクレオシド（５’－．．．N＋２N＋１N０N－１N－２．．．－３’のN－２）の糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、実施形態１～１９３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７３】

１９４１．－２位のヌクレオシド（５’－．．．N＋２N＋１N０N－１N－２．．．－３’のN－２）の糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、実施形態１～１９３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７４】

１９４２．－２位のヌクレオシド（５’－．．．N＋２N＋１N０N－１N－２．．．－３’のN－２）の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７５】

１９４３．－２位のヌクレオシド（５’－．．．N＋２N＋１N０N－１N－２．．．－３’のN－２）の糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７６】

１９４４．－３位のヌクレオシド（５’－．．．N＋２N＋１N０N－１N－２N－３．．．－３’のN－３）の糖は、２’－Ｆ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７７】

１９４５．N－３の後（例えば、N－４、N－５、N－６等）のヌクレオシドのそれぞれの糖は、独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７８】

１９４６．N－３の後（例えば、N－４、N－５、N－６等）のヌクレオシドのそれぞれの糖は、独立して、二環式糖、又は２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０７９】

１９４７．N－３の後（例えば、N－４、N－５、N－６等）のヌクレオシドの糖は、二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０８０】

１９４８．N－３の後（例えば、N－４、N－５、N－６等）のヌクレオシドの糖は、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０８１】

１９４９．N－３の後（例えば、N－４、N－５、N－６等）のヌクレオシドの糖は、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０８２】

１９５０．N－３の後（例えば、N－４、N－５、N－６等）のヌクレオシドの糖は、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０８３】
１９５１．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドのそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態１～１９４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０８４】
１９５２．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドのそれぞれの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾された糖である、実施形態１～１９４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０８５】
１９５３．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドのそれぞれの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾された糖である、実施形態１～１９４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０８６】
１９５４．N_{+1}又はN_0に結合したそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０８７】
１９５５．N_{+1}又はN_0に結合したそれぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０８８】
１９５６．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０８９】
１９５７．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９０】
１９５８．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９１】
１９５９．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９２】
１９６０．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９３】
１９６１．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９４】
１９６２．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１～１９６０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９５】
１９６３．N_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９６】
１９６４．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドに結合したそれぞれのヌクレオチド間結合は、３’末端から最初のヌクレオチド間結合を除いて、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３０９７】

１９６５．ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、Ｓｐである、実施形態１９６４に記載のオリゴヌクレオチド。

【３０９８】

１９６６．第１のドメインは、実施形態３１２～１９６５のいずれか１つの第２のドメインであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３０９９】

１９６７．第１のドメインは、５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’（式中、N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１００】

１９６８．第１のドメインは、５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’（式中、N_1、N_0、及びN_{-1}のそれぞれは、独立して、ヌクレオシドであり、N_0は、標的アデノシンの反対側である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０１】

１９６９．第１のドメインは、実施形態８５７～１９６５のいずれか１つの５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０２】

１９７０．第１のドメインのヌクレオシドと反対側の標的アデノシンを編集することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０３】

１９７１．第２のドメインのヌクレオシドと反対側の標的アデノシンを編集することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０４】

１９７２．二環式糖は、ＬＮＡ糖又はｃＥｔ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０５】

１９７３．オリゴヌクレオチドは、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）の天然のリン酸結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０６】

１９７４．オリゴヌクレオチドは、５個以下（例えば、１、２、３、４、又は５個）の天然のリン酸結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０７】

１９７５．オリゴヌクレオチドは、１０個以下（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のｎ００１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０８】

１９７６．オリゴヌクレオチドは、１０個以下（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個）のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１０９】

１９７７．それぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、２’－Ｆ修飾された糖、及び２’－ＯＲ修飾された糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１０】

１９７８．それぞれの糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、２’－Ｆ修飾された糖、及び２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯ修飾された糖から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１１】

１９７９．それぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合、及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１２】

１９８０．それぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、天然のヌクレオチド間結合、及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１３】

１９８１．それぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合、及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１４】

１９８２．それぞれのヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ｎ００１、及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１５】

１９８３．オリゴヌクレオチドが、塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１６】

１９８４．オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１７】

１９８５．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１８】

１９８６．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１１９】

１９８７．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１２０】

１９８８．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１２１】

１９８９．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１２２】

１９９０．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約

又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１２３】

１９９１．オリゴヌクレオチドが、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１２４】

１９９２．オリゴヌクレオチドが、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３１２５】

１９９３．先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩の有効量と、薬学的に許容される担体とを含むか又は送達する、医薬組成物。

【３１２６】

１９９４．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、

１）共通の塩基配列、及び

２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学

を共有し；

複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、組成物。

【３１２７】

１９９５．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、

１）共通の塩基配列、及び

２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの

立体化学
を共有し；
複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、実施形態２１０８～２１３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、組成物。
【３１２８】
１９９６．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
共通の塩基配列が、標的アデノシンを含む、核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
【３１２９】
１９９７．共通の塩基配列は、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態１９９６に記載の組成物。
【３１３０】
１９９８．共通の塩基配列は、ワトソン－クリック塩基対ではない０～５個のミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態１９９６に記載の組成物。
【３１３１】
１９９９．共通の塩基配列は、標的アデノシンと反対側のヌクレオシドを除いて、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態１９９６に記載の組成物。
【３１３２】
２０００．共通の塩基配列は、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態１９９６に記載の組成物。
【３１３３】
２００１．組成物は、ＡＤＡＲを発現する系において核酸と接触した場合に、標的ＡをＩに編集し得る、実施形態１９９４～２０００のいずれか１つの組成物。
【３１３４】
２００２．標的アデノシンは、状態、障害、又は疾患と関連するＧからＡへの変異である、実施形態１９９４～２００１のいずれか１つの組成物。
【３１３５】
２００３．複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基及び糖修飾を共有する、実施形態１９９４～２００２のいずれか１つの組成物。
【３１３６】
２００４．複数のオリゴヌクレオチドは、同じパターンの骨格のキラル中心を共有する、実施形態１９９４～２００３のいずれか１つの組成物。
【３１３７】
２００５．組成物は、どのヌクレオチド間結合もキラル制御されないオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な調製物と比較して、複数のオリゴヌクレオチドが濃縮されている、

実施形態１９９４～２００４のいずれか１つの組成物。
【３１３８】
２００６．共通の塩基配列並びに同じ塩基及び糖修飾を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態１９９４～２００４のいずれか１つの組成物。
【３１３９】
２００７．共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態１９９４～２００４のいずれか１つの組成物。
【３１４０】
２００８．複数のオリゴヌクレオチドは、同じオリゴヌクレオチド又はその１つ若しくは複数の薬学的に許容される塩のものである、実施形態１９９４～２００７のいずれか１つの組成物。
【３１４１】
２００９．複数のオリゴヌクレオチドは、同じ酸形態オリゴヌクレオチドの１つ又は複数の薬学的に許容可能な塩である、実施形態１９９４～２００７のいずれか１つの組成物。
【３１４２】
２０１０．複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成のものである、実施形態１９９４～２００７のいずれか１つの組成物。
【３１４３】
２０１１．複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０１０に記載の組成物。
【３１４４】
２０１２．同じ構成を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０１０に記載の組成物。
【３１４５】
２０１３．複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ構造のものである、実施形態１９９４～２００７のいずれか１つの組成物。
【３１４６】
２０１４．複数のオリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩である、実施形態１９９４～２０１３のいずれか１つの組成物。
【３１４７】
２０１５．複数のオリゴヌクレオチドは、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態１９９４～２０１４のいずれか１つの組成物。
【３１４８】
２０１６．複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態１９９４～２０１５のいずれか１つの組成物。
【３１４９】
２０１７．複数のオリゴヌクレオチドは、１つ、又は複数、又はいずれの負に荷電していないヌクレオチド間結合でも同じ結合リンの立体化学を共有しない、実施形態１９９４～２０１６のいずれか１つの組成物。
【３１５０】
２０１８．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０

、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、組成物。
【３１５１】
２０１９．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、先行する実施形態及び実施形態２１０８～２１３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。
【３１５２】
２０２０．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、実施形態２１０８～２１３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、組成物。
【３１５３】
２０２１．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列、及び
２）独立して１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学
を共有し；
それぞれの複数の共通の塩基配列が、独立して、標的アデノシンを含む核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
【３１５４】
２０２２．共通の塩基配列は、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４

、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態に記載の組成物。

【３１５５】

２０２３．それぞれの複数の共通の塩基配列は、独立して、ワトソン－クリック塩基対ではない０～５個のミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２０２２に記載の組成物。

【３１５６】

２０２４．それぞれの複数の共通の塩基配列は、独立して、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを除いて、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０２２に記載の組成物。

【３１５７】

２０２５．それぞれの複数の共通の塩基配列は、独立して、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０２２に記載の組成物。

【３１５８】

２０２６．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドは、独立して、ＡＤＡＲを発現する系において核酸と接触した場合に、標的ＡをＩに編集し得る、実施形態２０１８～２０２５のいずれか１つの組成物。

【３１５９】

２０２７．標的アデノシンは、状態、障害、又は疾患と関連するＧからＡへの変異である、実施形態２０１８～２０２６のいずれか１つの組成物。

【３１６０】

２０２８．組成物は、２種以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、又はより多く）の複数のオリゴヌクレオチドを含む、実施形態２０１８～２０２７のいずれか１つの組成物。

【３１６１】

２０２９．少なくとも２種の複数の共通の塩基配列が異なる、実施形態２０１８～２０２８のいずれか１つの組成物。

【３１６２】

２０３０．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じ共通の塩基配列を共有しない、実施形態２０１８～２０２９のいずれか１つの組成物。

【３１６３】

２０３１．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドは、異なるアデノシンを標的化する、実施形態２０１８～２０３０のいずれか１つの組成物。

【３１６４】

２０３２．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じアデノシンを標的化しない、実施形態２０１８～２０３１のいずれか１つの組成物。

【３１６５】

２０３３．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドは、異なる転写物を標的化する、実施形態２０１８～２０３２のいずれか１つの組成物。

【３１６６】

２０３４．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じ転写物を標的化しない、実施形態２０１８～２０３３のいずれか１つの組成物。

【３１６７】

２０３５．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドは、異なるポリヌクレオチドに由来する転写物におけるアデノシン残基を標的化する、実施形態２０１８～２０３４のい

ずれか１つの組成物。
【３１６８】
２０３６．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じポリヌクレオチドに由来する転写物を標的化しない、実施形態２０１８～２０３７のいずれか１つの組成物。
【３１６９】
２０３７．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドは、異なる遺伝子に由来する転写物におけるアデノシン残基を標的化する、実施形態２０１８～２０３６のいずれか１つの組成物。
【３１７０】
２０３８．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じ遺伝子に由来する転写物を標的化しない、実施形態２０１８～２０３７のいずれか１つの組成物。
【３１７１】
２０３９．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドは、独立して、複数のものの中で同じ塩基及び糖修飾を共有する、実施形態２０１８～２０３８のいずれか１つの組成物。
【３１７２】
２０４０．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドは、独立して、複数のものの中で同じパターンの骨格のキラル中心を共有する、実施形態２０１８～２０３９のいずれか１つの組成物。
【３１７３】
２０４１．それぞれの複数のものに関して、独立して、組成物は、どのヌクレオチド間結合もキラル制御されない複数のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な調製物と比較して、複数のオリゴヌクレオチドが濃縮されている、実施形態２０１８～２０４０のいずれか１つの組成物。
【３１７４】
２０４２．それぞれの複数のものに関して、独立して、共通の塩基配列並びに同じ塩基及び糖修飾を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０１８～２０４１のいずれか１つの組成物。
【３１７５】
２０４３．それぞれの複数のものに関して、独立して、共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０１８～２０４１のいずれか１つの組成物。
【３１７６】
２０４４．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、同じオリゴヌクレオチド又はその１つ若しくは複数の薬学的に許容される塩のものである、実施形態２０１８～２０４３のいずれか１つの組成物。
【３１７７】
２０４５．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ酸形態のオリゴヌクレオチドの１つ又は複数の薬学的に許容される塩である、実施形態２０１８～２０４４のいずれか１つの組成物。
【３１７８】
２０４６．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成のものである、実施形態２０１８～２０４３のいずれか１つの組成物。
【３１７９】
２０４７．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０４６に記載の組成物。
【３１８０】
２０４８．それぞれの複数のものに関して、独立して、同じ構成を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである

、実施形態２０４６に記載の組成物。
【３１８１】
２０４９．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構造のものである、実施形態２０１８～２０４８のいずれか１つの組成物。
【３１８２】
２０５０．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ独立して、薬学的に許容される塩形態である、実施形態２０１８～２０４９のいずれか１つの組成物。
【３１８３】
２０５１．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、ナトリウム塩である、実施形態２０１８～２０４９のいずれか１つの組成物。
【３１８４】
２０５２．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０１８～２０５１のいずれか１つの組成物。
【３１８５】
２０５３．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０１８～２０５２のいずれか１つの組成物。
【３１８６】
２０５４．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０１８～２０５３のいずれか１つの組成物。
【３１８７】
２０５５．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０１８～２０５４のいずれか１つの組成物。
【３１８８】
２０５６．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、１つ又は複数又はいずれの負に荷電していないヌクレオチド間結合でも同じ結合リンの立体化学を共有しない、実施形態２０１８～２０５５のいずれか１つの組成物。
【３１８９】
２０５７．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドは、１つ又は複数又はいずれの負に荷電していないヌクレオチド間結合でも同じ結合リンの立体化学を共有しない、実施形態２０１８～２０５６のいずれか１つの組成物。
【３１９０】
２０５８．
ａ）共通の塩基配列；
ｂ）骨格結合の共通のパターン；
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン；
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって；
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン、及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮されるという点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレ

オチドが、複数のオリゴヌクレオチドであるという点でキラル制御され；
複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、組成物。
【３１９１】
２０５９．
ａ）共通の塩基配列；
ｂ）骨格結合の共通のパターン；
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン；
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって；
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン、及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮されるという点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドであるという点でキラル制御され；
複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、実施形態２１０８～２１３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、又はその酸、塩基、若しくは塩形態である、組成物。
【３１９２】
２０６０．
ａ）共通の塩基配列；
ｂ）骨格結合の共通のパターン；
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン；
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって；
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン、及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮されるという点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドであるという点でキラル制御され；
共通の塩基配列が、標的アデノシンを含む、核酸の一部の塩基配列と相補的である、組成物を提供する。
【３１９３】
２０６１．共通の塩基配列は、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０個等）のワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２０６０に記載の組成物。
【３１９４】
２０６２．共通の塩基配列は、ワトソン－クリック塩基対ではない０～５個のミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２０６０に記載の組成物。
【３１９５】
２０６３．共通の塩基配列は、標的アデノシンと反対側のヌクレオシドを除いて、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０６０に記載の組成物。
【３１９６】
２０６４．共通の塩基配列は、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配

列と１００％相補的である、実施形態２０６０に記載の組成物。
【３１９７】
２０６５．組成物は、ＡＤＡＲを発現する系において核酸と接触した場合に、標的ＡをＩに編集し得る、実施形態２０５８～２０６４のいずれか１つの組成物。
【３１９８】
２０６６．標的アデノシンは、状態、障害、又は疾患と関連するＧからＡへの変異である、実施形態２０５８～２０６５のいずれか１つの組成物。
【３１９９】
２０６７．組成物は、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン、及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される、実施形態２０５８～２０６６のいずれか１つの組成物。
【３２００】
２０６８．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドは、実施形態１～１９８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、組成物。
【３２０１】
２０６９．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドは、実施形態１～１９８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチドであり、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである、組成物。
【３２０２】
２０７０．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドは、実施形態１～１９８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチドであり、特定のオリゴヌクレオチドの又はその塩の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０

％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである、組成物。

【３２０３】

２０７１．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、表１のオリゴヌクレオチドである、組成物。

【３２０４】

２０７２．共通の塩基配列を共有する組成物中のランダムでないレベルの全てのオリゴヌクレオチドは、複数のうちのオリゴヌクレオチドである、実施形態２０５８～２０７１のいずれか１つの組成物。

【３２０５】

２０７３．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち共通の塩基配列を共有するもののレベルは、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態１９９４～２０７２のいずれか１つの組成物。

【３２０６】

２０７４．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち複数の共通の塩基配列を共有するもののレベルは、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態１９９４～２０７２のいずれか１つの組成物。

【３２０７】

２０７５．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち複数の共通の構成を共有するもののレベルは、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態１９９４～２０７２のいずれか１つの組成物。

【３２０８】

２０７６．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち複数の共通の構成を共有するもののレベルは、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態１９９４～２０７２のいずれか１つの組成物。

【３２０９】

２０７７．ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は９９．５％以上）である、実施形態１９９４～２０７６のいずれか１つの組成物。

【３２１０】

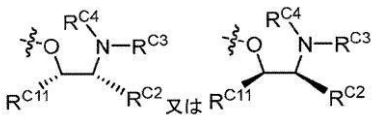
２０７８．ｎｃは、約５～４０（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、又は４０）以上である、実施形態２０７３～２０７７のいずれか１つ

の組成物。
【３２１１】
２０７９．レベルが、少なくとも約１０％～１００％、又は少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％である、実施形態１９９４～２０７２のいずれか１つの組成物。
【３２１２】
２０８０．レベルが、少なくとも約５０％～１００％、又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、若しくは９５％である、実施形態１９９４～２０７２のいずれか１つの組成物。
【３２１３】
２０８１．特定のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、オリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１０％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％等）が、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である、組成物。
【３２１４】
２０８２．特定のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、オリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約３０％～９０％が、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である、組成物。
【３２１５】
２０８３．特定のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、オリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約４０％～９０％が、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である、組成物。
【３２１６】
２０８４．特定のオリゴヌクレオチドは、実施形態１～１９９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、実施形態２０８１～２０８３のいずれか１つの組成物。
【３２１７】
２０８５．特定のオリゴヌクレオチドは、表１から選択されるオリゴヌクレオチドである、実施形態２０８１～２０８４のいずれか１つの組成物。
【３２１８】
２０８６．特定のオリゴヌクレオチドは、約又は少なくとも約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個、又はより多くのキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態２０８１～２０８５のいずれか１つの組成物。
【３２１９】
２０８７．それぞれの塩は、独立して、薬学的に許容可能な塩である、実施形態２０８１～２０８６のいずれか１つの組成物。
【３２２０】
２０８８．組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合には、標的アデノシン残基が修飾される、実施形態１９９４～２０８７のいずれか１つの組成物。
【３２２１】
２０８９．修飾は、ＡＤＡＲ１によって行われる修飾であるか、又はそれを含む、実施

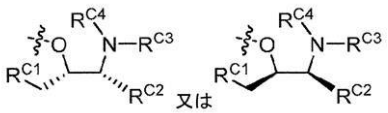
形態２０８８に記載の組成物。
【３２２２】
２０９０．修飾は、ＡＤＡＲ２によって行われる修飾であるか、又はそれを含む、実施形態２０８８又は２０８９に記載の組成物。
【３２２３】
２０９１．修飾は、インビトロで行われる、実施形態２０８８～２０９０のいずれか１つの組成物。
【３２２４】
２０９２．試料は、細胞である、実施形態２０８８～２０９０のいずれか１つの組成物。
【３２２５】
２０９３．標的アデノシンは、イノシンに変換される、実施形態２０８８～２０９２のいずれか１つの組成物。
【３２２６】
２０９４．標的アデノシンは、比較可能な参照オリゴヌクレオチド組成物で観察されるものより大きい程度まで修飾される、実施形態２０８８～２０９３のいずれか１つの組成物。
【３２２７】
２０９５．参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを全く含まないか又はより低いレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む、実施形態２０９４に記載の組成物。
【３２２８】
２０９６．参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を有するオリゴヌクレオチドを含有しない、実施形態２０９４又は２０９５に記載の組成物。
【３２２９】
２０９７．参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構造を有するオリゴヌクレオチドを含有しない、実施形態２０９４～２０９６のいずれか１つの組成物。
【３２３０】
２０９８．参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－Ｆ修飾を含有する組成物である、実施形態２０９４に記載の組成物。
【３２３１】
２０９９．参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾を含有する組成物である、実施形態２０９４～２０９８のいずれか１つの組成物。
【３２３２】
２１００．参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して異なる糖修飾パターンを有する組成物である、実施形態２０９４～２０９９のいずれか１つの組成物。
【３２３３】
２１０１．参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの修飾されたヌクレオチド間結合を含有する組成物である、実施形態２０９４～２１００のいずれか１つの組成物。
【３２３４】
２１０２．参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する組成物である、実施形態２０９４～

２１０１のいずれか１つの組成物。
【３２３５】
２１０３．参照組成物は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２０９４～２１０２のいずれか１つの組成物。
【３２３６】
２１０４．参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２０９４に記載の組成物。
【３２３７】
２１０５．組成物は、核酸の著しい分解を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％以下等））、先行する実施形態のいずれか１つの組成物。
【３２３８】
２１０６．組成物は、標的核酸において著しいエクソンスキッピング又はエクソンインクルージョンの改変を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、又は１００％以下等））、先行する実施形態のいずれか１つの組成物。
【３２３９】
２１０７．組成物は、医薬組成物であり、さらに薬学的に許容される担体を含む、実施形態１９９４～２１０６のいずれか１つの組成物。
【３２４０】
２１０８．オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドは、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチドと他の点で同一であるが、修飾されたヌクレオチド間結合の位置で、－O^{5}－P^{L}（R^{CA}）－O^{3}－（式中、
P^{L}は、Ｐ、又はＰ（＝Ｗ）であり；
Ｗは、Ｏ、Ｓ、又はW^{N}であり；
R^{CA}は、任意選択的に置換されたか又はキャップ付加された不斉補助剤部分であるか、又はそれを含み、
O^{5}は、糖の５’－炭素に結合した酸素であり、
O^{3}は、糖の３’－炭素に結合した酸素である）の構造を有する結合である、オリゴヌクレオチド。
【３２４１】
２１０９．不斉補助剤が除去され、結合が修飾されたヌクレオチド間結合に変換される、実施形態２１０８に記載のオリゴヌクレオチド。

【３２４２】
２１１０．修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態２１０８に記載のオリゴヌクレオチド。
【３２４３】
２１１１．Ｗが－ＳＨで置き換えられ、R^{CA}がＯで置き換えられ、P^{L}が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の結合リンと同じ配置を有する、実施形態２１１０に記載のオリゴヌクレオチド。
【３２４４】
２１１２．修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である、実施形態２１０８～２１１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２４５】
２１１３．修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態２１０８～２１１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２４６】
２１１４．修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、実施形態２１０８～２１１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２４７】
２１１５．修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である、実施形態２１０８～２１１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２４８】
２１１６．ホスホロチオエートヌクレオチド間結合のそれぞれの位置で、独立して、$-O^{5}-P^{L}(W)(R^{CA})-O^{3}-$の構造を有する結合である、実施形態２１０８～２１１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２４９】
２１１７．修飾されたヌクレオチド間結合のそれぞれの位置で、独立して、$-O^{5}-P^{L}(W)(R^{CA})-O^{3}-$の構造を有する結合である、実施形態２１０８～２１１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２５０】
２１１８．１つ又はそれぞれのＷは、Ｓである、実施形態２１０８～２１１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２５１】
２１１９．ただ１つのP^{L}は、Ｐである、実施形態２１０８～２１１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２５２】
２１２０．それぞれのR^{CA}は、独立して、
【化８７３】



である、実施形態２１０８～２１１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３２５３】
２１２１．それぞれのR^{CA}は、独立して、
【化８７４】



（式中、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、又は－SO_2Rであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的

に置換された３～７員の飽和又は部分不飽和の環を形成し、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である）である、実施形態２１０８～２１１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２５４】

２１２２．結合において、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、P^{L}は、Ｐである、実施形態２１２０又は２１２１に記載のオリゴヌクレオチド。

【３２５５】

２１２３．結合において、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、Ｗは、Ｓである、実施形態２１２１又は２１２２に記載のオリゴヌクレオチド。

【３２５６】

２１２４．それぞれの結合において、Ｗは、Ｓであり、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である、実施形態２１２１～２１２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２５７】

２１２５．R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である、実施形態２１２１～２１２４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２５８】

２１２６．結合において、R^{C4}は、－Ｈであり、P^{L}は、Ｐである、実施形態２１２１に記載のオリゴヌクレオチド。

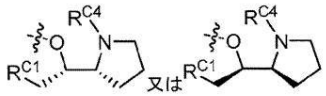
【３２５９】

２１２７．R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員環を形成する、実施形態２１２１～２１２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６０】

２１２８．それぞれのR^{CA}は、独立して、

【化８７５】



である、実施形態２１２１～２１２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６１】

２１２９．R^{C1}は、－ＳｉＰｈ$_2$Ｍｅである、実施形態２１２１～２１２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６２】

２１３０．R^{C1}は、－SO_2Ｒである、実施形態２１２１～２１２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６３】

２１３１．R^{C1}は、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～10}$脂肪族である）である、実施形態２１２１～２１２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６４】

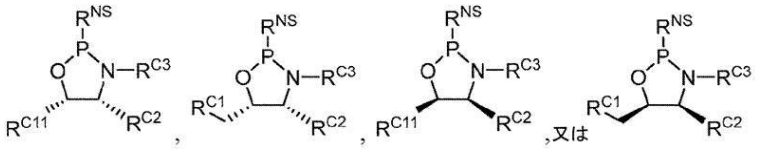
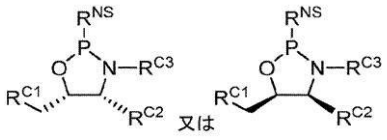
２１３２．R^{C1}は、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態２１２１～２１２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６５】

２１３３．R^{C1}は、－SO_2Ｒ（式中、Ｒは、フェニルである）である、実施形態２１２１～２１２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

【３２６６】

２１３４．ホスホラミダイトであって、ホスホラミダイトの核酸塩基は、実施形態１～１９９２のいずれか１つの酸塩基又はその互変異性体であり、核酸塩基又はその互変異性体は、任意選択的に置換されるか又は保護される、ホスホラミダイト。

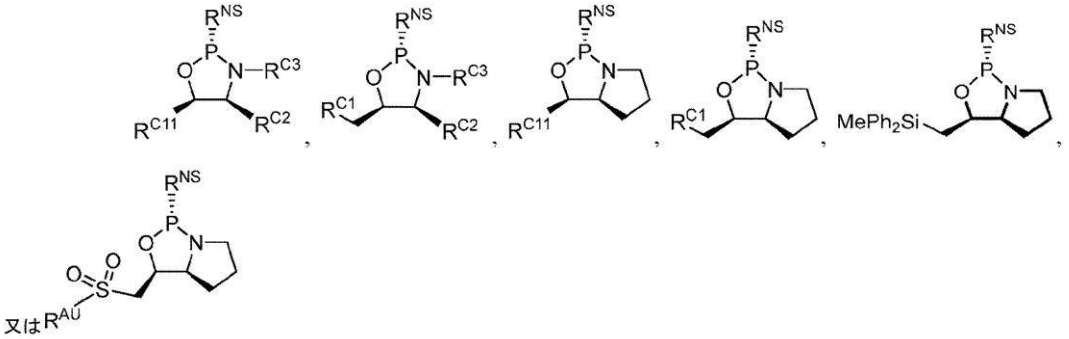
【３２６７】
２１３５．ホスホラミダイトであって、核酸塩基は、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩ、又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される、ホスホラミダイト。
【３２６８】
２１３６．ホスホラミダイトの糖は、実施形態１～１９９２のいずれか１つの糖であり、糖は、任意選択的に保護される、実施形態２１３４又は２１３５に記載のホスホラミダイト。
【３２６９】
２１３７．ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$の構造を有し、ＲＮＳは、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり、それぞれのＲは、本明細書で説明されている通りである、実施形態２１３４～２１３６のいずれか１つのホスホラミダイト。
【３２７０】
２１３８．ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$の構造を有する、実施形態２１３４～２１３６のいずれか１つのホスホラミダイト。
【３２７１】
２１３９．ホスホラミダイトは、不斉補助剤部分を含み、リンは、不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合している、実施形態２１３４～２１３６のいずれか１つのホスホラミダイト。
【３２７２】
２１４０．ホスホラミダイトは、
【化８７６】

又はその塩の構造を有する、実施形態２１３４～２１３６又は２１３９のいずれか１つのホスホラミダイト。
【３２７３】
２１４１．ホスホラミダイトは、
【化８７７】

（式中、R^{NS}は、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、又は－ＳＯ$_2$Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～７員の飽和環又は部分不飽和の環を形成する）の構造を有する、実施形態２１３４～２１３６又は２１３９のいずれか１つのホスホラミダイト。
【３２７４】
２１４２．R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する、実施形態２１４０又は

２１４１に記載のホスホラミダイト。

【３２７５】

２１４３．ホスホラミダイトは、

【化８７８】

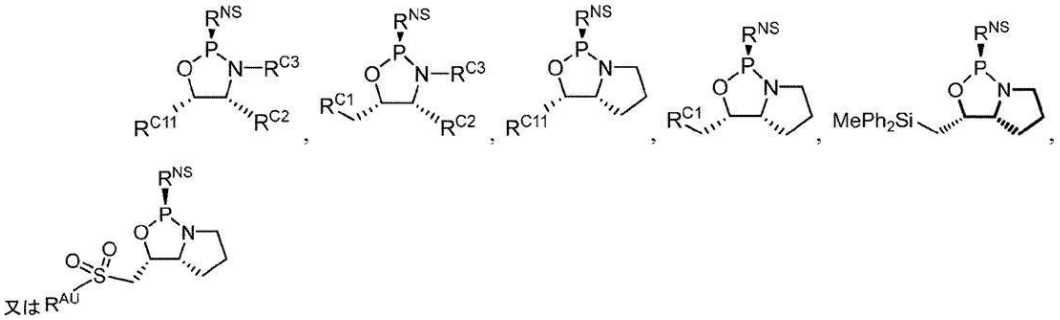


又はその塩の構造を有する、実施形態２１４０～２１４２のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２７６】

２１４４．ホスホラミダイトは、

【化８７９】

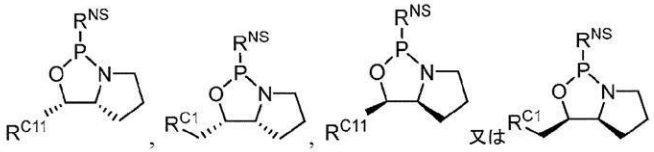


又はその塩の構造を有する、実施形態２１４０～２１４２のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２７７】

２１４５．ホスホラミダイトは、

【化８８０】

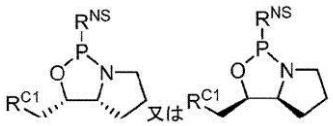


又はその塩の構造を有する、実施形態２１４０～２１４２のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２７８】

２１４６．ホスホラミダイトは、

【化８８１】



の構造を有する、実施形態２１４０～２１４２のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２７９】

２１４７．R^{C1}は、－$SiPh_2Me$である、実施形態２１４０～２１４６のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２８０】

２１４８．R^{C1}は、－SO_2Rである、実施形態２１４０～２１４６のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２８１】

２１４９．R^{C1}は、－SO_2R（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～１０脂肪族である）である、実施形態２１４０～２１４６のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２８２】

２１５０．R^{C1}は、－SO_2R（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態２１４０～２１４６のいずれか１つのホスホラミダイト。

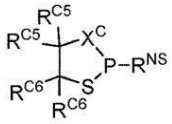
【３２８３】

２１５１．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、フェニルである）である、実施形態２１４０～２１４６のいずれか１つのホスホラミダイト。

【３２８４】

２１５２．

【化８８２】



又はその塩の構造（式中、R^{NS}は、任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシドであり、X^Cは、Ｏ又はＳであり、R^{C5}及びR^{C6}のそれぞれは、独立して、Ｒである）を有する化合物。

【３２８５】

２１５３．X^Cは、Ｏである、実施形態２１５２に記載の化合物。

【３２８６】

２１５４．X^Cは、Ｓである、実施形態２１５２に記載の化合物。

【３２８７】

２１５５．１つのR^{C5}は、水素ではない、実施形態２１５２～２１５４のいずれか１つの化合物。

【３２８８】

２１５６．１つのR^{C5}は、水素である、実施形態２１５２～２１５５のいずれか１つの化合物。

【３２８９】

２１５７．１つのR^{C6}は、水素ではない、実施形態２１５２～２１５６のいずれか１つの化合物。

【３２９０】

２１５８．１つのR^{C6}は、水素である、実施形態２１５２～２１５７のいずれか１つの化合物。

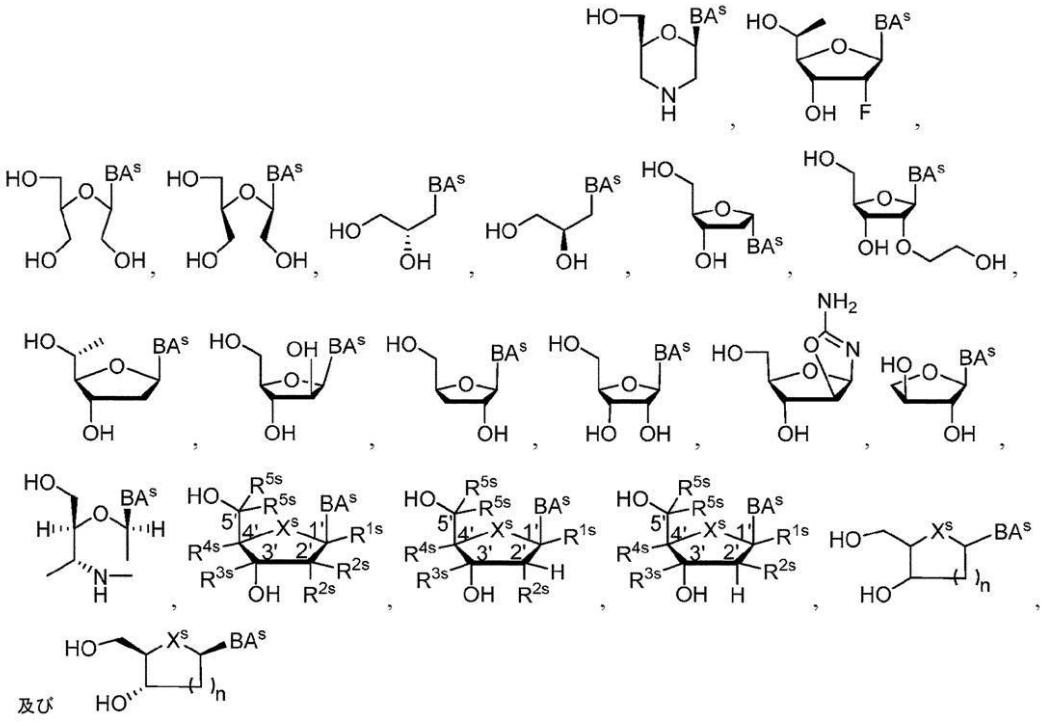
【３２９１】

２１５９．１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}は、それらの介在原子と合わせて、０～５個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された３～２０（例えば、３～１５、３～１０、５～１０、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０）員の単環式、二環式、又は多環式の環を形成する、実施形態２１５２～２１５８のいずれか１つの化合物。

【３２９２】

２１６０．１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}は、それらの介在原子と合わせて、任意選択的に置換されたシクロヘキシル環を形成する、実施形態２１５２～２１５８のいずれか１

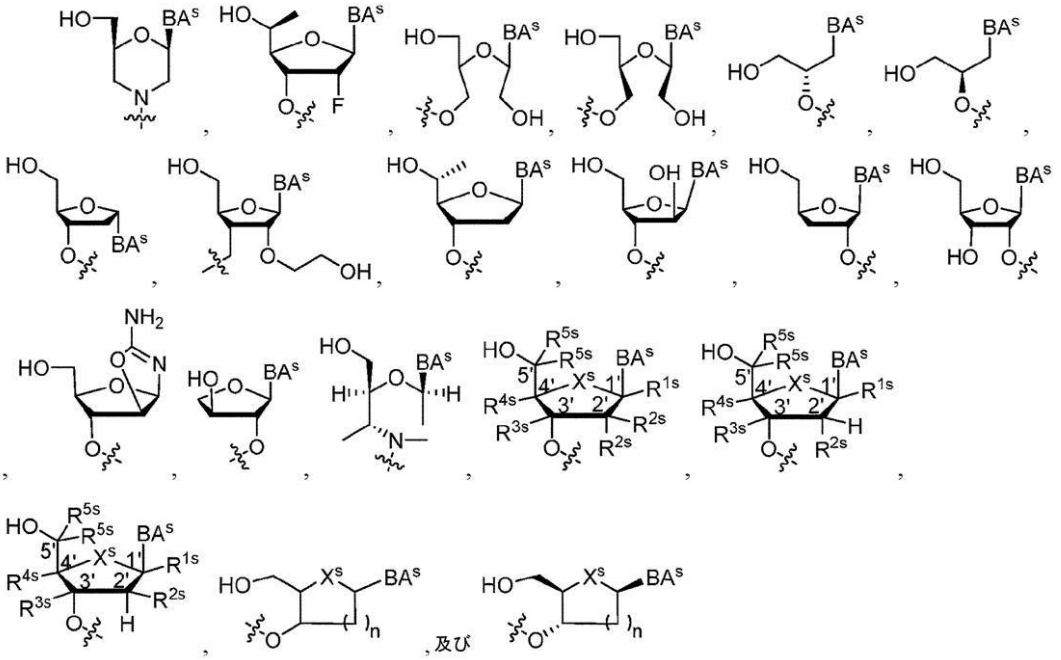
つの化合物。
【３２９３】
２１６１．－Ｘ^{C}－Ｃ（Ｒ^{C5}）$_2$－Ｃ（Ｒ^{C6}）$_2$－Ｓ－は、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｓ－である、実施形態２１５２に記載の化合物。
【３２９４】
２１６２．－Ｘ^{C}－Ｃ（Ｒ^{C5}）$_2$－Ｃ（Ｒ^{C6}）$_2$－Ｓ－は、－ＳＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｓ－である、実施形態２１５２に記載の化合物。
【３２９５】
２１６３．Ｒ^{NS}のヒドロキシル基は、保護される、実施形態２１３７～２１６２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３２９６】
２１６４．Ｒ^{NS}のヒドロキシル基は、－ＯＤＭＴｒとして保護される、実施形態２１３７～２１６２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３２９７】
２１６５．Ｒ^{NS}の５’－ＯＨは、保護される、実施形態２１３７～２１６２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３２９８】
２１６６．Ｒ^{NS}の５’－ＯＨは、－ＯＤＭＴｒとして保護される、実施形態２１６５に記載のホスホラミダイト又は化合物。
【３２９９】
２１６７．Ｒ^{NS}は、
【化８８３】



及び

又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３００】
２１６８．Ｒ^{NS}は、

【化８８４】

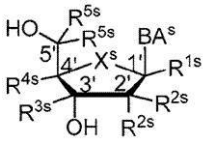


又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）から選択される、実施形態２１３７～２１６７のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３０１】

２１６９．Ｒ^{NS}は、

【化８８５】

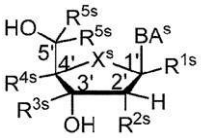


又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３０２】

２１７０．Ｒ^{NS}は、

【化８８６】

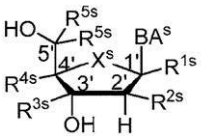


又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３０３】

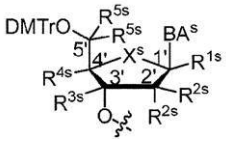
２１７１．Ｒ^{NS}は、

【化８８７】

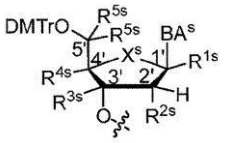


又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドであ

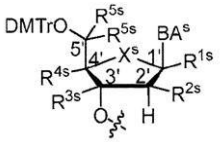
る、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３０４】
２１７２．R^{NS}が、
【化８８８】



又はその塩（式中、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３０５】
２１７３．R^{NS}が、
【化８８９】

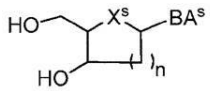


又はその塩（式中、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３０６】
２１７４．R^{NS}が、
【化８９０】

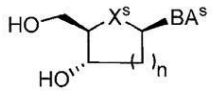


又はその塩（式中、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３０７】
２１７５．R^{1s}が、－Ｈである、実施形態２１６７～２１７４のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３０８】
２１７６．R^{2s}が、－Ｈである、実施形態２１６７～２１７５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３０９】
２１７７．R^{2s}が、－Ｆである、実施形態２１６７～２１７５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３１０】
２１７８．R^{2s}が、－ＯＨである、実施形態２１６７～２１７５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３１１】
２１７９．R^{2s}が、－OR^{ak}であり、R^{ak}が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である、実施形態２１６７～２１７５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３１２】
２１８０．R^{2s}が、－ＯＭｅである、実施形態２１６７～２１７５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

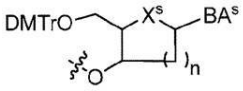
【３３１３】
２１８１．R^{2s}が、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である、実施形態２１６７～２１７５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３１４】
２１８２．R^{3S}が、－Ｈである、実施形態２１６７～２１８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３３１５】
２１８３．R^{4S}が、－Ｈである、実施形態２１６７～２１８２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３３１６】
２１８４．R^{5s}の１つの存在が、－Ｈである、実施形態２１６７～２１８３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３３１７】
２１８５．R^{5s}のもう１つの存在が、－Ｈである、実施形態２１６７～２１８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３３１８】
２１８６．R^{5s}のもう１つの存在が、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、実施形態２１６７～２１８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
【３３１９】
２１８７．R^{NS}は、
【化８９１】



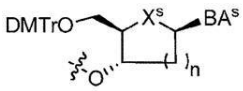
又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２０】
２１８８．R^{NS}は、
【化８９２】



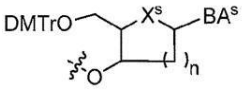
又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２１】
２１８９．R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化８９３】

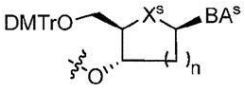


（式中、X^Sは、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２２】
２１９０．R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化８９４】



（式中、X^Sは、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３２３】
２１９１．Ｒ^{NS}は、
【化８９５】


（式中、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２４】
２１９２．Ｒ^{NS}は、
【化８９６】


（式中、Ｘ^{S}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、ｎは、０、１、２又は３である）である、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２５】
２１９３．ｎが０である、実施形態２１８７～２１９２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２６】
２１９４．ｎが１である、実施形態２１８７～２１９２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２７】
２１９５．ｎが２である、実施形態２１８７～２１９２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２８】
２１９６．ｎが３である、実施形態２１８７～２１９２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３２９】
２１９７．Ｘ^{S}は、－Ｏ－である、実施形態２１６７～２１９６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３３０】
２１９８．Ｘ^{S}は、－Ｓ－である、実施形態２１６７～２１９６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３３１】
２１９９．Ｘ^{S}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態２１６７～２１９６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３３２】
２２００．Ｘ^{S}は、－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態２１６７～２１９６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３３３】
２２０１．ホスホラミダイト又は化合物は、表ＢＡ－１又はその互変異性体の核酸塩基を含み、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護される、実施形態２１３７～２２００のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３３４】
２２０２．ホスホラミダイト又は化合物は、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、及びｂ００７Ａ又はその互変異性体の核酸塩基を含み、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護される、実施形態２１３７～２２００のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
【３３３５】

２２０３．ホスホラミダイト又は化合物は、実施形態１～１９９２のいずれか１つの核酸塩基又はその互変異性体を含み、核酸塩基又はその互変異性体は、任意選択的に置換されるか又は保護される、実施形態２１３７～２２００のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３３６】

２２０４．ホスホラミダイト又は化合物は、核酸塩基を含み、核酸塩基は、環ＢＡであるか、又はそれを含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩ、又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される、実施形態２１３７～２２０３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３３７】

２２０５．ホスホラミダイト又は化合物は、核酸塩基を含み、核酸塩基は、環ＢＡであるか、又はそれを含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩ、又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される、実施形態２１３７～２２０４のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３３８】

２２０６．BA^sは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ、若しくはＢＡ－ＶＩ、又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される、実施形態２１３７～２２０５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３３９】

２２０７．ホスホラミダイト又は化合物は、ヒポキサンチンを含む、実施形態２１３７～２２０３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４０】

２２０８．ホスホラミダイト又は化合物は、O^6－保護されたヒポキサンチンを含む、実施形態２１３７～２２０３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４１】

２２０９．ホスホラミダイト又は化合物は、O^6－保護されたヒポキサンチンを含み、O^6保護基は、－CH_2CH_2Si（Ｒ）$_3$であり、－CH_2CH_2－は、任意選択的に置換され、それぞれのＲは、－Ｈではない、実施形態２１３７～２２０３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４２】

２２１０．ホスホラミダイト又は化合物は、O^6－保護されたヒポキサンチンを含み、O^6保護基は、－CH_2CH_2Si（Ｍｅ）$_3$である、実施形態２１３７～２２０３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４３】

２２１１．ホスホラミダイト又は化合物は、実施形態１～１９９２のいずれか１つの糖である糖を含む、実施形態２１３７～２２１０のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４４】

２２１２．R^{NS}は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、及びＵから選択される任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４５】

２２１３．R^{NS}は、ｂ００１Ａｓｍ１５、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００８Ｕｓｍ１５、Ｃｓｍ１９、ｂ００８Ｕｓｍ１９から選択される任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４６】

２２１４．R^{NS}は、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ、ｂ００７Ｃ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１７、及びＴｓｍ１８から選択される任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１３７～２１６６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４７】

２２１５．R^{NS}は、その３’－Ｏ－を介してリンに結合している、実施形態２１３７～２２１４のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４８】

２２１６．ホスホラミダイトの純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％である、実施形態２１４０～２２１５のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

【３３４９】

２２１７．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの－ＯＨ基を、実施形態２１３４～２２１６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物とカップリングさせることを含む方法。

【３３５０】

２２１８．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの５’－ＯＨを、実施形態２１３４～２２１６のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物とカップリングさせることを含む方法。

【３３５１】

２２１９．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、実施形態１９９４～２１３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチドから不斉補助剤部分を除去することを含む方法。

【３３５２】

２２２０．オリゴヌクレオチド、又は組成物中のオリゴヌクレオチドは、２’－ＯＨを含む糖を含む、実施形態２２１７～２２１９のいずれか１つの方法。

【３３５３】

２２２１．オリゴヌクレオチド、又は組成物中のオリゴヌクレオチドは、２’－ＯＨを含む糖を含み、糖は、キラル制御されたヌクレオチド間結合に結合している、実施形態２２１７～２２２０のいずれか１つの方法。

【３３５４】

２２２２．それぞれのヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、ケイ素、リン、及び硫黄から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、組成物、又は方法。

【３３５５】

２２２３．それぞれの核酸塩基は、独立して、少なくとも１つの窒素を有する任意選択的に置換された環を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、組成物、又は方法。

【３３５６】
２２２４．標的アデノシンを編集するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物。
【３３５７】
２２２５．状態、障害又は疾患を予防又は処置するための、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物。
【３３５８】
２２２６．
細胞、組織、又は動物中の薬剤又はその組成物を評価すること（細胞、組織、又は動物は、状態、障害、若しくは疾患に関連するか若しくはこれらの細胞、組織、若しくは器官であるか若しくはそれを含み、及び／又は状態、障害、若しくは疾患に関連するヌクレオチド配列を含む）；並びに
状態、障害、又は疾患に罹患しやすいか又は罹患している対象に、状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための有効量の薬剤又は組成物を投与すること
を含む方法。
【３３５９】
２２２７．
状態、障害、又は疾患に罹患しやすいか又は罹患している対象に、状態、障害、又は疾患を予防するか又は治療するための有効量の薬剤又は組成物を投与することを含む方法であって、薬剤又は組成物が、細胞、組織、又は動物中で評価され、細胞、組織、又は動物が、状態、障害、若しくは疾患に関連するか若しくはこれらの細胞、組織、若しくは器官であるか若しくはそれを含み、及び／又は状態、障害、若しくは疾患に関連するヌクレオチド配列を含む、方法。
【３３６０】
２２２８．対象は、ヒトである、実施形態２２２６～２２２７に記載の方法。
【３３６１】
２２２９．状態、障害、又は疾患は、ＧからＡへの変異に関連している、実施形態２２２６～２２２８のいずれか１つの方法。
【３３６２】
２２３０．状態、障害、又は疾患は、癌である、実施形態２２２６～２２２８のいずれか１つの方法。
【３３６３】
２２３１．オリゴヌクレオチド又は組成物を特徴付けるための方法であって、
ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分、又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現する細胞又はその集団に、オリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
【３３６４】
２２３２．細胞は、齧歯動物細胞である、実施形態２２２６～２２３１のいずれか１つの方法。
【３３６５】
２２３３．細胞は、ラット細胞である、実施形態２２２６～２２３１のいずれか１つの方法。
【３３６６】
２２３４．細胞は、マウス細胞である、実施形態２２２６～２２３１のいずれか１つの方法。
【３３６７】
２２３５．細胞のゲノムは、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２２２６～２２３４のいずれか１つの方法。
【３３６８】
２２３６．オリゴヌクレオチド又は組成物を特徴付けるための方法であって、

ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分、又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現する非ヒト動物又はその集団に、オリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。

【３３６９】

２２３７．動物が、マウスである、実施形態２２３６に記載の方法。

【３３７０】

２２３８．動物のゲノムは、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２２３６又は２２３７に記載の方法。

【３３７１】

２２３９．動物の生殖系列ゲノムは、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２２３６又は２２３７に記載の方法。

【３３７２】

２２４０．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインの一方若しくは両方であるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２３９のいずれか１つの方法。

【３３７３】

２２４１．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｄｓＲＮＡ結合ドメインの１つ、又は複数、又は全てであるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２４０のいずれか１つの方法。

【３３７４】

２２４２．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトデアミナーゼドメインであるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２４１のいずれか１つの方法。

【３３７５】

２２４３．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１であるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２４２のいずれか１つの方法。

【３３７６】

２２４４．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０であるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２４３のいずれか１つの方法。

【３３７７】

２２４５．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０であるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２４３のいずれか１つの方法。

【３３７８】

２２４６．細胞、若しくは動物に由来する細胞、又はその集団から観察されるオリゴヌクレオチド又は組成物の活性レベルは、操作前の細胞、若しくは操作前の動物に由来する細胞、又はその集団から観察されるものと比較して、比較可能なヒト細胞又はその集団で観察されるものと類似している、実施形態２２２６～２２４５のいずれか１つの方法。

【３３７９】

２２４７．比較可能なヒト細胞は、細胞又は動物に由来する細胞と同じ型のものである、実施形態２２４６に記載の方法。

【３３８０】

２２４８．細胞、組織、又は動物は、状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官であるか、又はそれを含む、実施形態２２２６～２２４７のいずれか１つの方法。

【３３８１】

２２４９．状態、障害、又は疾患と関連する細胞、組織、又は器官は、腫瘍であるか、又はそれを含む、実施形態２２４８に記載の方法。

【３３８２】

２２５０．細胞、組織、又は動物は、状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列を含む、実施形態２２２６～２２４９のいずれか１つの組成物。

【３３８３】

２２５１．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、ホモ接合性である、

実施形態２２５０に記載の方法。
【３３８４】
２２５２．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、ヘテロ接合性である、実施形態２２５０に記載の方法。
【３３８５】
２２５３．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、ヘミ接合性である、実施形態２２５０に記載の方法。
【３３８６】
２２５４．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、ゲノム中の存在する、実施形態２２５０～２２５３のいずれか１つの方法。
【３３８７】
２２５５．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、いくつかの細胞中に存在するが全ての細胞中には存在しない、実施形態２２５０～２２５４のいずれか１つの方法。
【３３８８】
２２５６．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、生殖系列ゲノム中に存在する、実施形態２２５０～２２５５のいずれか１つの方法。
【３３８９】
２２５７．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、変異である、実施形態２２５０～２２５６のいずれか１つの方法。
【３３９０】
２２５８．状態、障害、又は疾患と関連するヌクレオチド配列は、ＧからＡへの変異である、実施形態２２５０～２２５７のいずれか１つの方法。
【３３９１】
２２５９．標的核酸における標的アデノシンを修飾する方法であって、標的核酸と、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物とを接触させることを含む方法。
【３３９２】
２２６０．標的核酸における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、標的核酸と、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物とを接触させることを含む方法。
【３３９３】
２２６１．特定の核酸又はその産物を生成するか、そのレベルを回復させるか若しくは増大させるための方法であって、標的核酸を先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、特定の核酸が、標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有するという点で標的核酸と異なる、方法。
【３３９４】
２２６２．標的核酸又はその産物のレベルを低減するための方法であって、標的核酸を先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含む、方法。
【３３９５】
２２６３．産物が、タンパク質である、実施形態２２６１又は２２６２の方法。
【３３９６】
２２６４．産物が、ｍＲＮＡである、実施形態２２６１又は２２６２の方法。
【３３９７】
２２６５．オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的核酸のものと実質的に相補的である、実施形態２２５９～２２６４のいずれか１つの方法。
【３３９８】

２２６６．標的核酸が、試料中に存在する、実施形態２２５９～２２６５のいずれか１つの方法。

【３３９９】

２２６７．先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料とを接触させることを含む方法であって、

オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的核酸のものと実質的に相補的であり；及び

標的核酸は、標的アデノシンを含み；

標的アデノシンは、修飾される、

方法。

【３４００】

２２６８．

１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）；及び

２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含む方法であって；

第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドより、多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含み；

第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。

【３４０１】

２２６９．標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；

標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；

第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含む、方法。

【３４０２】

２２７０．

１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）；及び

２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含む方法

であって；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。
【３４０３】
２２７１．標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖、及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含む、方法。
【３４０４】
２２７２．
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）；及び
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含む方法であって；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まず（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物であり）；
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。
【３４０５】
２２７３．標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ること（そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む）を含み；
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み；
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み；

参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まない（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物である）、方法。

【３４０６】

２２７４．第１のオリゴヌクレオチド組成物は、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２２６８～２２７３のいずれか１つの方法。

【３４０７】

２２７５．参照オリゴヌクレオチド組成物は、実施形態２０９５～２１０４のいずれか１つの参照オリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２２６８～２２７４のいずれか１つの方法。

【３４０８】

２２７６．デアミナーゼは、ＡＤＡＲ酵素である、実施形態２２５９～２２７５のいずれか１つの方法。

【３４０９】

２２７７．デアミナーゼは、ＡＤＡＲ１である、実施形態２２５９～２２７５のいずれか１つの方法。

【３４１０】

２２７８．デアミナーゼは、ＡＤＡＲ２である、実施形態２２５９～２２７５のいずれか１つの方法。

【３４１１】

２２７９．標的核酸は、ＲＮＡであるか、又はそれを含む、実施形態２２５９～２２７８のいずれか１つの方法。

【３４１２】

２２８０．試料が、細胞である、実施形態２２５９～２２７９のいずれか１つの方法。

【３４１３】

２２８１．標的核酸は、標的アデノシンの代わりに標的アデノシンの位置でＩ又はＧを有するという点で標的核酸と異なる核酸と比較して、状態、障害、若しくは疾患とより関連するか、又は所望の特性若しくは機能の低減とより関連するか、又は望まれない特性若しくは機能の増大とより関連する、実施形態２２５９～２２８０のいずれか１つの方法。

【３４１４】

２２８２．標的アデノシンは、ＧからＡへの変異である、実施形態２２５９～２２８０のいずれか１つの方法。

【３４１５】

２２８３．状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与するか又は送達することを含む方法。

【３４１６】

２２８４．ＧからＡへの変異に影響を受けやすい状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与する又は送達することを含む方法。

【３４１７】

２２８５．ＧからＡへの変異に影響を受けやすい状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法。

【３４１８】

２２８６．ＧからＡへの変異と関連する状態、障害、又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与するか又は送達すること

を含む方法。
【３４１９】
２２８７．ＧからＡへの変異と関連する状態、障害又は疾患を予防するか又は処置する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法。
【３４２０】
２２８８．オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数オリゴヌクレオチドの塩基配列は、変異である標的アデノシンを含む標的核酸のものと実質的に相補的である、実施形態２２８３～２２８７のいずれか１つの方法。
【３４２１】
２２８９．状態、障害、又は疾患は、ＡからＧ又はＡからＩへの修飾に影響を受けやすい、実施形態２２８７～２２８８のいずれか１つの方法。
【３４２２】
２２９０．状態、障害、又は疾患と関連する細胞は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか、又はそれを発現する、実施形態２２８３～２２８９のいずれか１つの方法。
【３４２３】
２２９１．状態、障害、又は疾患と関連する細胞は、ＡＤＡＲ１を含むか、又はそれを発現する、実施形態２２８３～２２８９のいずれか１つの方法。
【３４２４】
２２９２．状態、障害、又は疾患と関連する細胞は、ＡＤＡＲ２を含むか、又はそれを発現する、実施形態２２８３～２２８９のいずれか１つの方法。
【３４２５】
２２９３．対象は、ヒト対象である、実施形態２２８３～２２９２のいずれか１つの方法。
【３４２６】
２２９４．標的アデノシンをＩに変換することを含む実施形態２２５９～２２９３のいずれか１つの方法。
【３４２７】
２２９５．２つ以上の異なるアデノシンが、標的化されて編集される、実施形態２２５９～２２９４のいずれか１つの方法。
【３４２８】
２２９６．２つ以上の異なる転写物が、標的化されて編集される、実施形態２２５９～２２９４のいずれか１つの方法。
【３４２９】
２２９７．２つ以上の異なるポリヌクレオチドに由来する転写物が、標的化されて編集される、実施形態２２５９～２２９４のいずれか１つの方法。
【３４３０】
２２９８．２つ以上の遺伝子に由来する転写物が、標的化されて編集される、実施形態２２５９～２２９４のいずれか１つの方法。
【３４３１】
２２９９．２つ以上のオリゴヌクレオチドを投与することであって、これらのそれぞれは、独立して、異なる標的を標的化し、これらのそれぞれは、独立して、実施形態１～１９９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその塩である、投与することを含む実施形態２２９５～２２９８のいずれか１つの方法。
【３４３２】
２３００．２つ以上のオリゴヌクレオチド組成物を投与することであって、これらのそれぞれは、独立して、少なくとも１つの異なる標的を標的化し、これらのそれぞれは、独立して、実施形態１９９３～２１０７のいずれか１つの組成物である、投与することを含む実施形態２２９５～２２９８のいずれか１つの方法。
【３４３３】

２３０１．実施形態２０１８～２１０７のいずれか１つの組成物を投与することを含む実施形態２２９５～２３００のいずれか１つの方法。

【３４３４】

２３０２．２つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を同時に投与する、実施形態２２９５～２３０１のいずれか１つの方法。

【３４３５】

２３０３．２つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を、単一の組成物で同時に投与する、実施形態２２９５～２３０２のいずれか１つの方法。

【３４３６】

２３０４．２つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を、別々の組成物として投与する、実施形態２２９５～２３０２のいずれか１つの方法。

【３４３７】

２３０５．１つ又は複数のオリゴヌクレオチド又は組成物を、１つ又は複数の他のオリゴヌクレオチド又は組成物の前又は後に投与する、実施形態２２９５～２３０１のいずれか１つの方法。

【３４３８】

２３０６．ｍＲＮＡスプライシングを変更するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ｍＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。

【３４３９】

２３０７．エクソンがスキップされるか、又はエクソンが含まれるか、又はフレームが復元される、実施形態２３０８に記載の使用。

【３４４０】

２３０８．ｍＲＮＡスプライシングを変更するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ｍＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。

【３４４１】

２３０９．ＲＮＡ及び／又はこのＲＮＡによりコードされるポリペプチドのレベルが減少する、実施形態２３０８に記載の使用。

【３４４２】

２３１０．タンパク質発現をサイレンシングするための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、タンパク質をコードするｍＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。

【３４４３】

２３１１．タンパク質の発現、レベル、及び／又は活性が増加するか又は回復する、実施形態２３１０に記載の使用。

【３４４４】

２３１２．ナンセンス変異を固定するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ナンセンス変異が修復されるようにＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。

【３４４５】

２３１３．タンパク質の発現、レベル、及び／又は活性が増加するか又は回復する、実施形態２３１２に記載の使用。

【３４４６】

２３１４．ミスセンス変異を固定するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ミスセンス変異が修復されるようにＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。

【３４４７】

２３１５．タンパク質の発現、レベル、及び／又は活性が増加するか又は回復する、実施形態２３１４に記載の使用。

【３４４８】
２３１６．コドン中の標的アデノシンを編集するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用。
【３４４９】
２３１７．タンパク質の配列、発現、レベル、及び／又は活性が変更される、実施形態２３１６に記載の使用。
【３４５０】
２３１８．上流ＯＲＦ中の標的アデノシンを編集するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用。
【３４５１】
２３１９．タンパク質の発現、レベル、及び／又は活性が増加する、実施形態２３１８に記載の使用。
【３４５２】
２３２０．タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系におけるタンパク質－タンパク質相互作用を調節する方法であって、コードＲＮＡと、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物とを接触させることを含み、コードＲＮＡ中のアデノシンが編集され、タンパク質は、コード化ｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、編集されたタンパク質は、タンパク質－タンパク質相互作用に関与するアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法。
【３４５３】
２３２１．系においてタンパク質と、そのパートナータンパク質との間の相互作用を調節する方法であって、系に、先行する実施形態のいずれか１つを投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物は、タンパク質又はそのパートナータンパク質をコードする核酸中のアデノシンを編集し得、編集された核酸は、タンパク質とそのパートナータンパク質との間の相互作用に関与する少なくとも１つのアミノ酸残基で、未編集核酸によりコードされるタンパク質と異なるタンパク質をコードする、方法。
【３４５４】
２３２２．編集されたアデノシンは、タンパク質とそのパートナータンパク質との間の相互作用に関与するアミノ酸残基をコードするコドン中に存在する、実施形態２３２０又は２３２１に記載の方法。
【３４５５】
２３２３．編集されたアデノシンは、タンパク質とそのパートナーとの間の相互作用に関与するアミノ酸残基をコードするコドン中に存在し、編集により、アミノ酸が異なるアミノ酸に変更される、実施形態２３２２のいずれか１つの方法。
【３４５６】
２３２４．タンパク質－タンパク質相互作用が減少するか又は破壊される、実施形態２３２０～２３２３のいずれか１つの方法。
【３４５７】
２３２５．タンパク質は、転写因子である、実施形態２３２０～２３２４のいずれか１つの方法。
【３４５８】
２３２６．タンパク質のレベルが増加する、実施形態２３２０～２３２５のいずれか１つの方法。
【３４５９】
２３２７．タンパク質により制御される１種又は複数種の核酸の発現が調節される、実施形態２３２０～２３２６のいずれか１つの方法。
【３４６０】
２３２８．タンパク質により制御される１種又は複数種の核酸の発現が増加する、実施形態２３２０～２３２７のいずれか１つの方法。
【３４６１】

２３２９．系が、細胞であるか又はそれを含む、実施形態２３２０～２３２８のいずれか１つの方法。
【３４６２】
２３３０．系が、組織であるか又はそれを含む、実施形態２３２０～２３２９のいずれか１つの方法。
【３４６３】
２３３１．系が、器官であるか又はそれを含む、実施形態２３２０～２３３０のいずれか１つの方法。
【３４６４】
２３３２．系は、生物であるか、又はそれを含む、実施形態２３２０～２３３１のいずれか１つの方法。
【３４６５】
２３３３．免疫細胞中で転写物を編集する方法であって、免疫細胞に、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の有効量を投与することを含む方法。
【３４６６】
２３３４．免疫細胞は、ＰＢＭＣである、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４６７】
２３３５．免疫細胞は、ＣＤ４＋細胞である、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４６８】
２３３６．免疫細胞は、ＣＤ８＋細胞である、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４６９】
２３３７．免疫細胞は、ＣＤ１４＋細胞である、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４７０】
２３３８．免疫細胞は、ＣＤ１９＋細胞である、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４７１】
２３３９．免疫細胞は、ＮＫ細胞である、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４７２】
２３４０．免疫細胞は、Ｔｒｅｇ細胞である、実施形態２３３３に記載の方法。
【３４７３】
２３４１．細胞が活性化される、実施形態２３３３～２３４０のいずれか１つの方法。
【３４７４】
２３４２．細胞が活性化されない、実施形態２３３３～２３４０のいずれか１つの方法。
【３４７５】
２３４３．オリゴヌクレオチド又は組成物は、ＦＡＳ、ＢＩＤ、ＣＴＬＡ４、ＰＤＣＤ１、ＣＢＬＢ、ＰＴＰＮ６、ＴＲＡＣ、又はＴＲＢＣを標的化して編有する、実施形態２３３３～２３４２のいずれか１つの方法。
【３４７６】
２３４４．オリゴヌクレオチドの編集レベルを改善する方法であって、先行する実施形態のいずれか１つで列挙された構成要素を組み込むことを含む方法。
【３４７７】
２３４５．第１のドメインのヌクレオシドの反対側の標的アデノシンが編集される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
【３４７８】
２３４６．第１のドメインのN_0の反対側の標的アデノシンが編集される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
【３４７９】
２３４７．第２のドメインのヌクレオシドの反対側の標的アデノシンが編集される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
【３４８０】

２３４８．第２のドメインのＮ$_0$の反対側の標的アデノシンが編集される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。

【３４８１】

２３４９．本開示で説明されている化合物、オリゴヌクレオチド、組成物、核酸塩基、糖、ヌクレオシド、ヌクレオチド間結合、又は方法。

【実施例】

【３４８２】

例証

提供される技術（化合物（オリゴヌクレオチド、試薬等）、組成物、方法（調製、使用、評価の方法等）等）のある特定の例を、本明細書で提示した。多くの技術（例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、ＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号等で説明されているもの）が、本開示に従って提供される技術の特性及び／又は活性を整えるために及び／又は評価するために利用され得ることを、当業者は理解する。

【３４８３】

実施例１．アデノシン編集を評価するための有用な技術

オリゴヌクレオチド設計を、様々な系を使用して評価し得る。いくつかの実施形態では、例えば国際公開第２０２１／０７１８５８号に記載されているｃＬｕｃアッセイを利用して、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価することができる。いくつかの実施形態では、ｃＬｕｃ（ウミホタル（Cypridina））を標的化するオリゴヌクレオチドを、ヒトＡＤＡＲ１又はヒトＡＤＡＲ２のいずれかに関するプラスミド及びｃＬｕｃルシフェラーゼレポータープラスミドでトランスフェクトされた２９３Ｔ細胞で評価する。いくつかの実施形態では、ｃＬｕｃレポータープラスミドは、ルシフェラーゼに関して（ガウシア（Gaussia））ｇＬｕｃ－ｐ２Ａ－ｃＬｕｃ（Ｗ８５Ｘ）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ｃＬｕｃレポーターを、ＡＤＡＲに媒介されるＡ＞Ｉ編集によって活性化する。いくつかの実施形態では、レポータープラスミド及びＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２プラスミドを、Liptofectamine ２０００トランスフェクションプロトコル（Thermo １１６６８０３０）を使用して、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に合わせてトランスフェクトする。適切な時間（例えば２４時間）の後、レポーター及びＡＤＡＲプラスミドを発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、各実験に適した量のオリゴヌクレオチドを逆トランスフェクトする。いくつかの実施形態では、ｃＬｕｃ及びｇＬｕｃ活性は、それぞれPierce（商標）Gaussia Luciferase Glowアッセイキット（Pierce（商標）１６１６１）又はＰｉｅｒｃｅ（商標）Cypridina Luciferase Glowアッセイキット（Pierce（商標）１６１７０）を使用して、４８、７２、及び／又は９６時間後に測定される。

【３４８４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、様々な細胞（例えば、マウス又はヒトの初代肝細胞、初代ヒト網膜色素上皮細胞、細胞株等）中で編集を提供することが確認できる。いくつかの実施形態では、細胞中でＡＣＴｂの編集が評価される。

【３４８５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、対象中で編集を提供することを確認する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評

価して、動物（例えば、マウス、非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）等）中で編集を提供することを確認する。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニックマウス（例えば、ヒトＡＤＡＲ１を発現するマウス）である。いくつかの実施形態では、動物は、状態、障害、又は疾患と関連する標的アデノシン（例えば、多くの場合では、ＧからＡへの変異）を含むモデル動物である。いくつかの実施形態では、提供される技術により、外来性ＡＤＡＲポリペプチドの有無に関わらず、効率的な編集が提要され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術により、外来性ＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２を使用することなく、効率的な編集が提要され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を、トランスフェクション（例えば、LipofectamineＲＮＡｉｍａｘ等のトランスフェクション組成物を使用するトランスフェクション）により送達する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を、裸のフリーアップデートにより送達する。特定の有用な技術は、国際公開第２０２１／０７１８５８号、同第２０２２／０４６６６７号、同第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号に記載されている。

【３４８６】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、高レベルの選択性を提供し得る。いくつかの実施形態では、観察されるアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、又は９９．９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察されるコード領域中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察される標的核酸（例えば、標的遺伝子の転写物）中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察される標的核酸（例えば、標的遺伝子の転写物）のコード領域中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％は、標的アデノシンで起こる。選択性を評価するために様々な技術（例えば、ＲＮＡ－Ｓｅｑ）が当業者に利用可能であり；ある特定のそのような技術は、本明細書で説明されているか、又は優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０９９１５９号、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号（各々は、全体として参照により本明細書に独立して組み込まれる）で説明されている。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている選択性のパーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９．５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９．９％である。いくつかの実施形態では、これは、約１００％である。いくつかの実施形態では、オフターゲット編集は観察されない。いくつかの実施形態では、提供される技術により、インビボでの高い選択性が提供される。

【３４８７】

いくつかの実施形態では、本開示は、特に、効率的な編集を提供し得る様々な修飾（例えば、核酸塩基修飾、糖修飾、結合修飾等、並びにこれらの組み合わせ及びパターン）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【３４８８】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な先に報告された技術と比較して有意に短いオリゴヌクレオチドを使用して、効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、様々な長さ（例えば、２７、２８、２９、２０、３１、３２個、又はより多くのヌクレオシド）のオリゴヌクレオチドが、編集を提供し得る。

【３４８９】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の塩基配列は、標的核酸のものと十分に相補性のものであり、そのため、オリゴヌクレオチドは、適切な条件（例えば、インビボ又はインビトロでの編集条件）下で二重鎖を形成し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非標的核酸と比べて標的核酸と二重鎖を選択的に形成する。標的アデノシン編集を含む様々な用途には、標的核酸に対するある程度のレベルの相補性が好ましいか又は必要とされるが、完全な相補性は、一般には必要とされない。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通りの１つ又は複数のミスマッチ、バルジ等が存在している。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの核酸塩基N_0は、標的アデノシンに対して相補的ではない。いくつかの実施形態では、特にN_0の付近か又はそれに隣接している場合には、Ｇの代わりに、ヒポキサンチンが利用される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン、第１のサブドメイン、及び／又は第３のサブドメインは、１つ又は複数（例えば、１、２、３、４個、又はより多く）のミスマッチを含む。

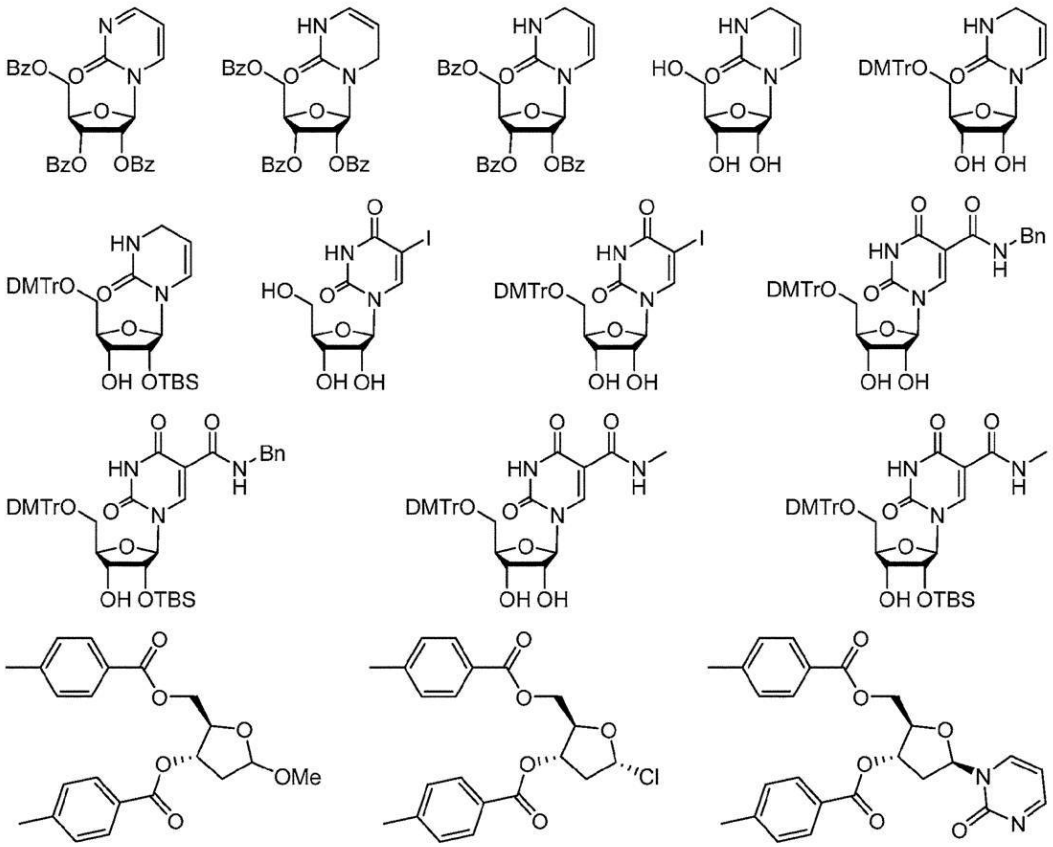
【３４９０】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラルに制御されたオリゴヌクレオチド組成物で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で例示される通り、キラルに制御されたオリゴヌクレオチド組成物により、様々な所望の特性及び／又は活性が提供される。いくつかの実施形態では、キラルに制御されたオリゴヌクレオチド組成物により、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ構成のオリゴヌクレオチドのものであるが、キラル結合リンでキラル制御されない）と比較して改善された特性及び／又は活性が提供される。

【３４９１】
とりわけ、技術は、ＡＤＡＲ１及び／又はＡＤＡＲ２の存在下で強力な編集を提供することができ、また、ＡＤＡＲ１－ｐ１１０　及び／又はＡＤＡＲ１－ｐ１５０の存在下で強力な編集を提供することができる。

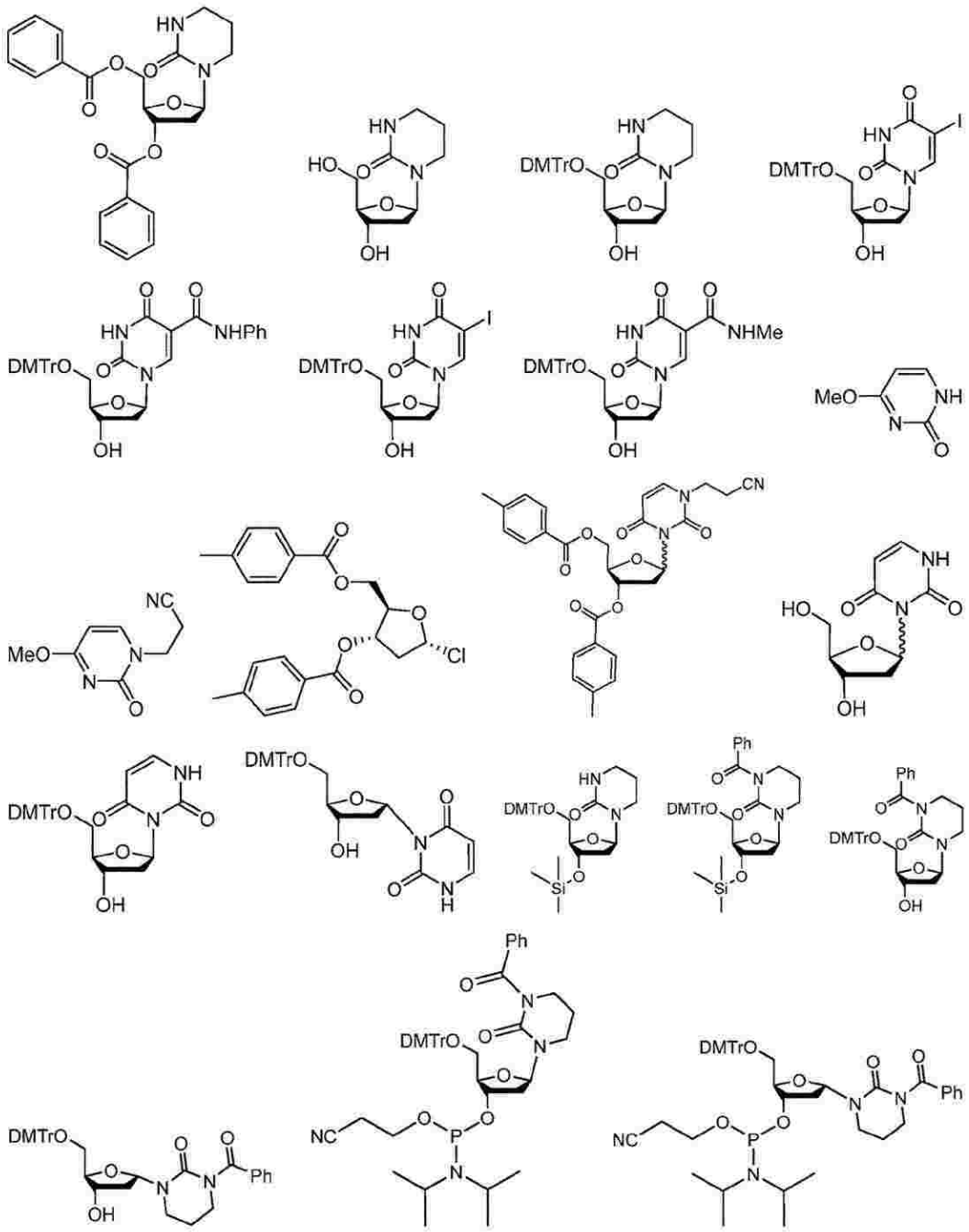
【３４９２】
実施例２．オリゴヌクレオチド及び組成物を調製するための技術。
提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物（例えば、オリゴヌクレオチド組成物、医薬組成物等）等）を調製するための様々技術（例えば、ホスホラミダイト、核酸塩基、ヌクレオシド等）は、本開示に従って利用され得、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている方法及び試薬が挙げられ、これらのそれぞれの方法及び試薬は、参照により本明細書書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の調製のための有用な技術を提供する。

【３４９３】
いくつかの実施形態では、下記で説明するものを含む有用な化合物又はその塩。いくつかの実施形態では、優先出願及び国際公開第２０２１／０７１８５８号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号（これらのそれぞれの全体が、参照により本明細書に組み込まれる）で説明されている技術を利用して、化合物を調製した。

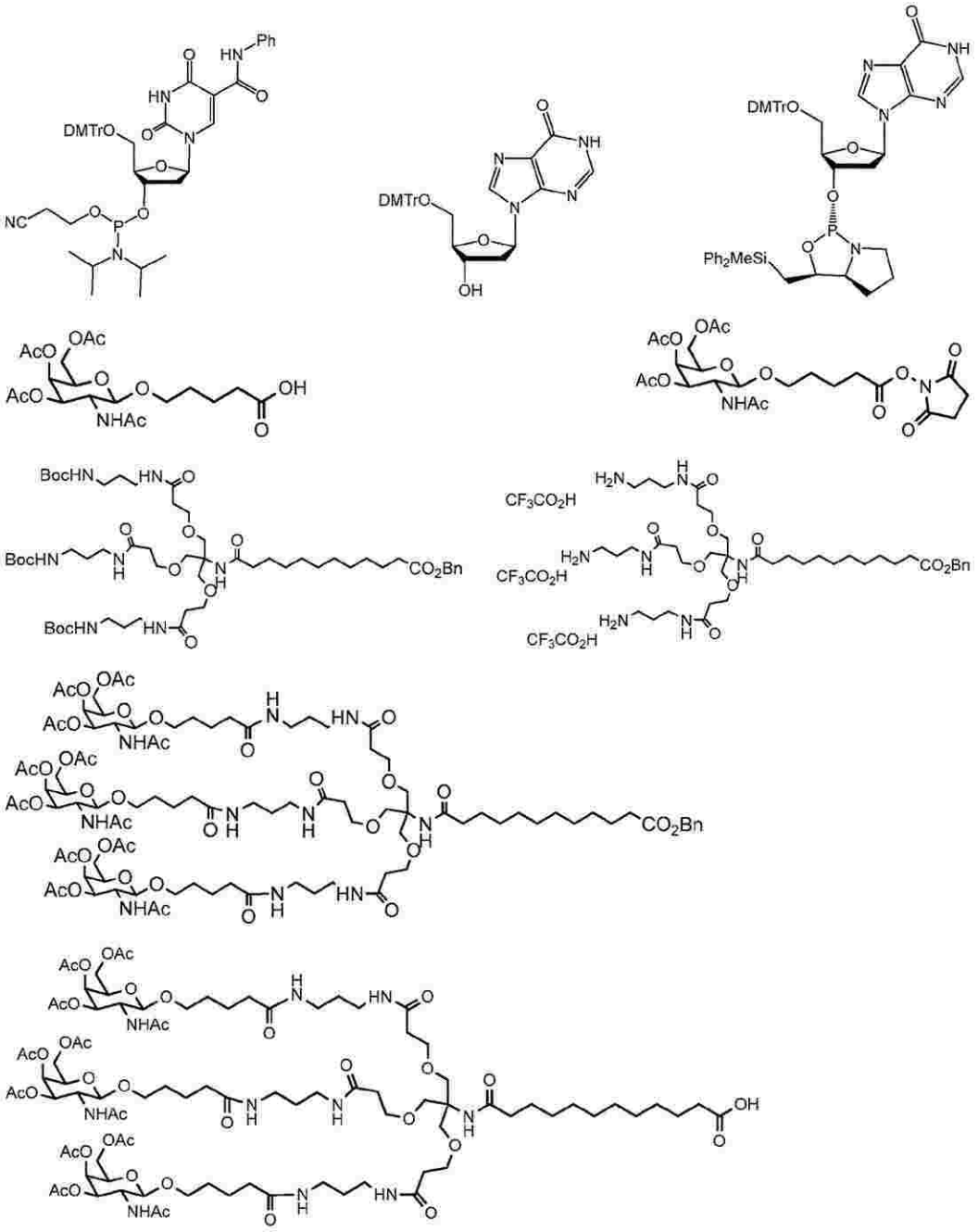
【化８９７】



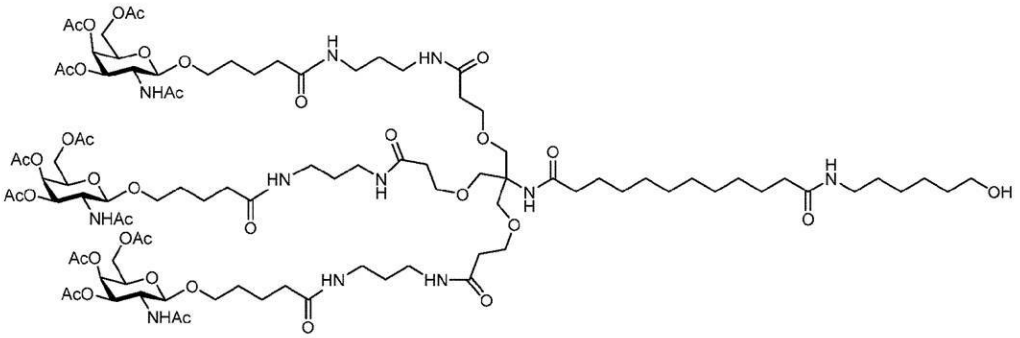
【化８９８】

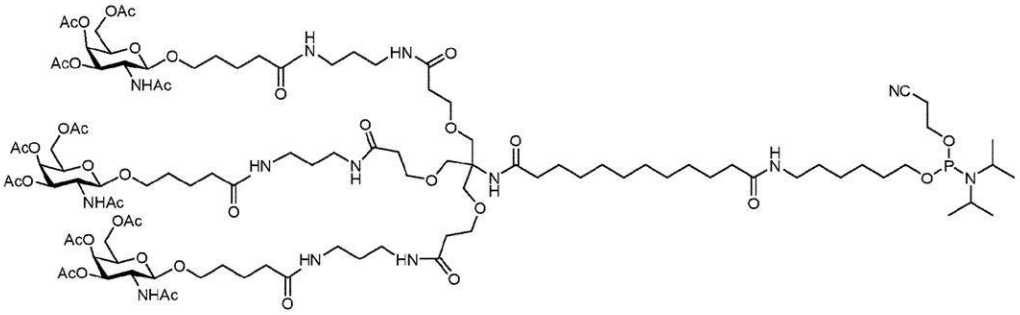


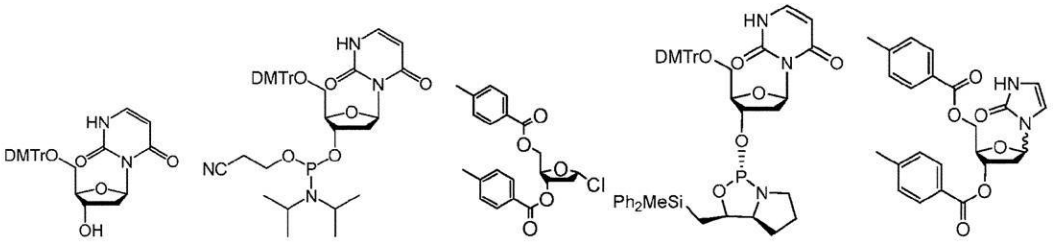
【化８９９】

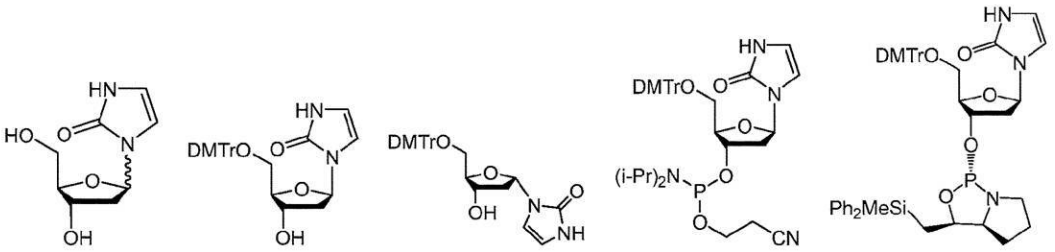


【化９００】

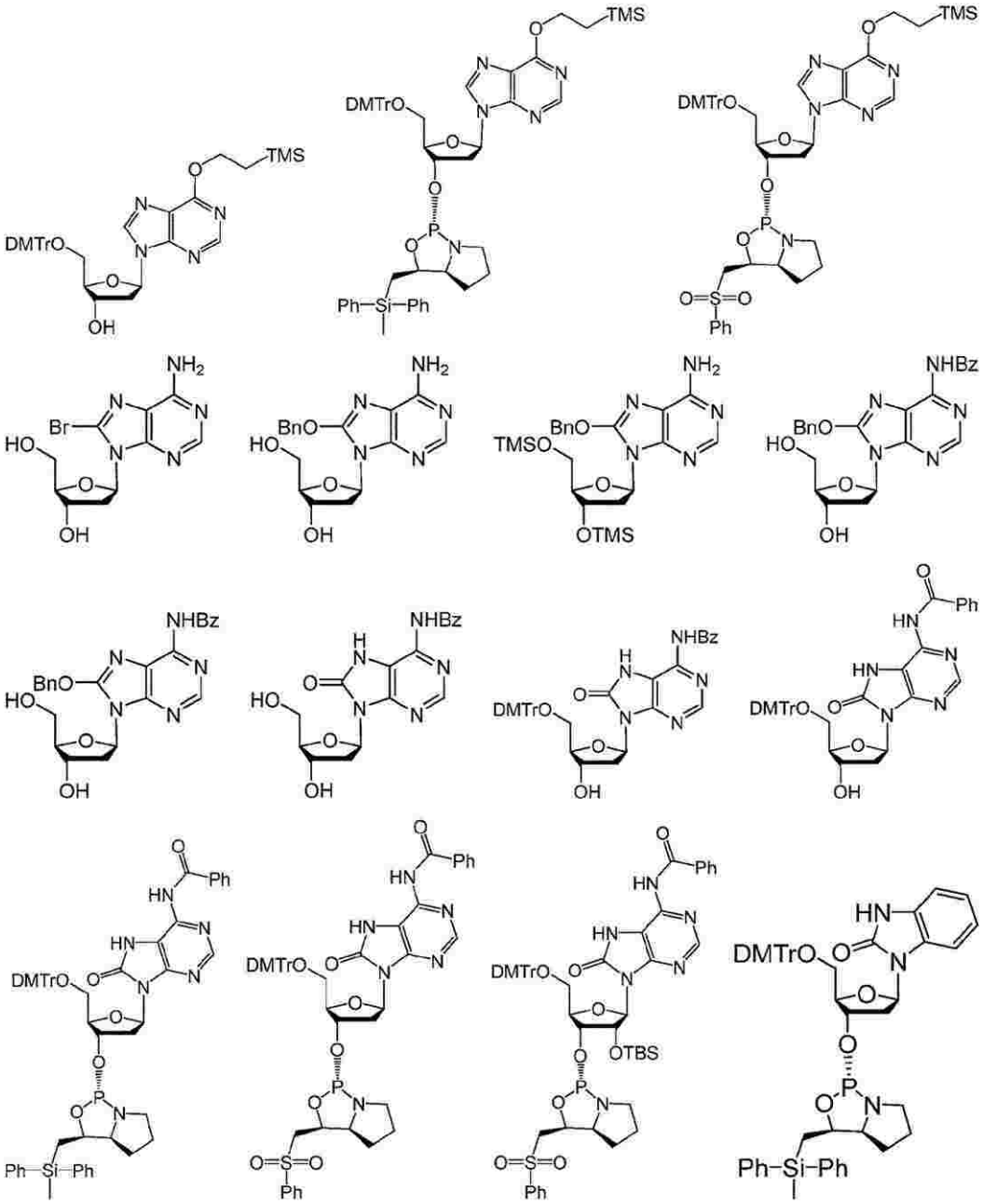




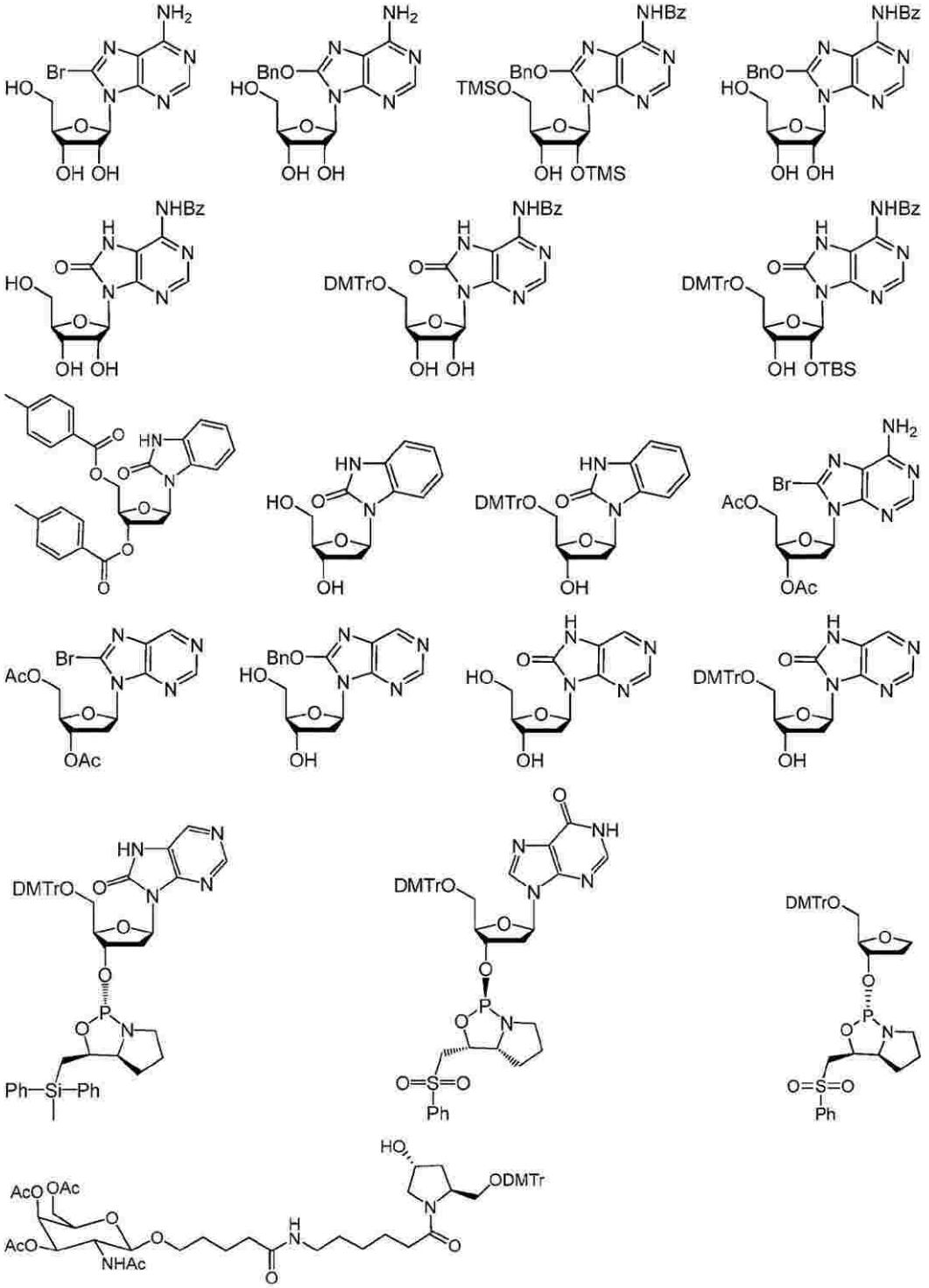




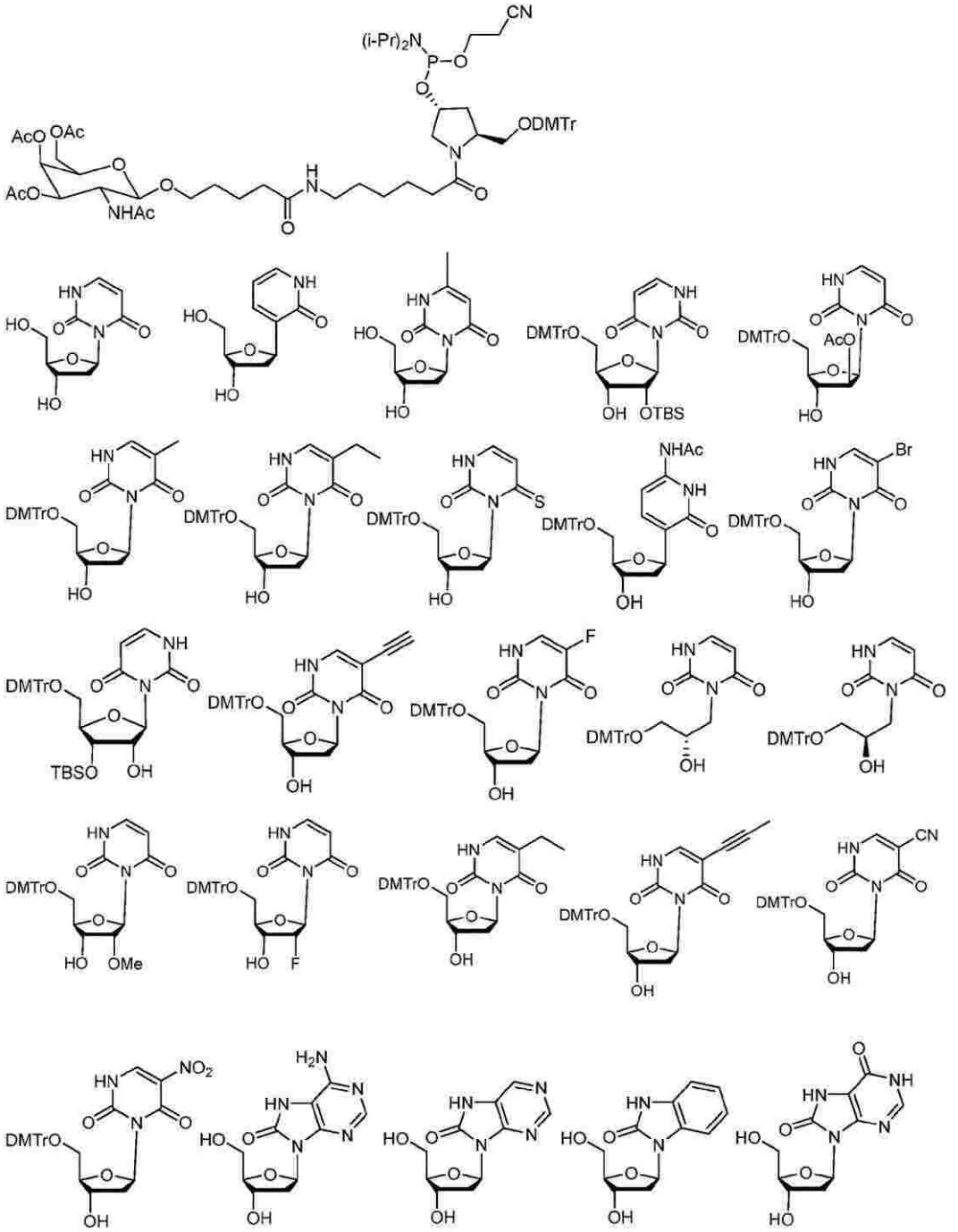
【化９０１】



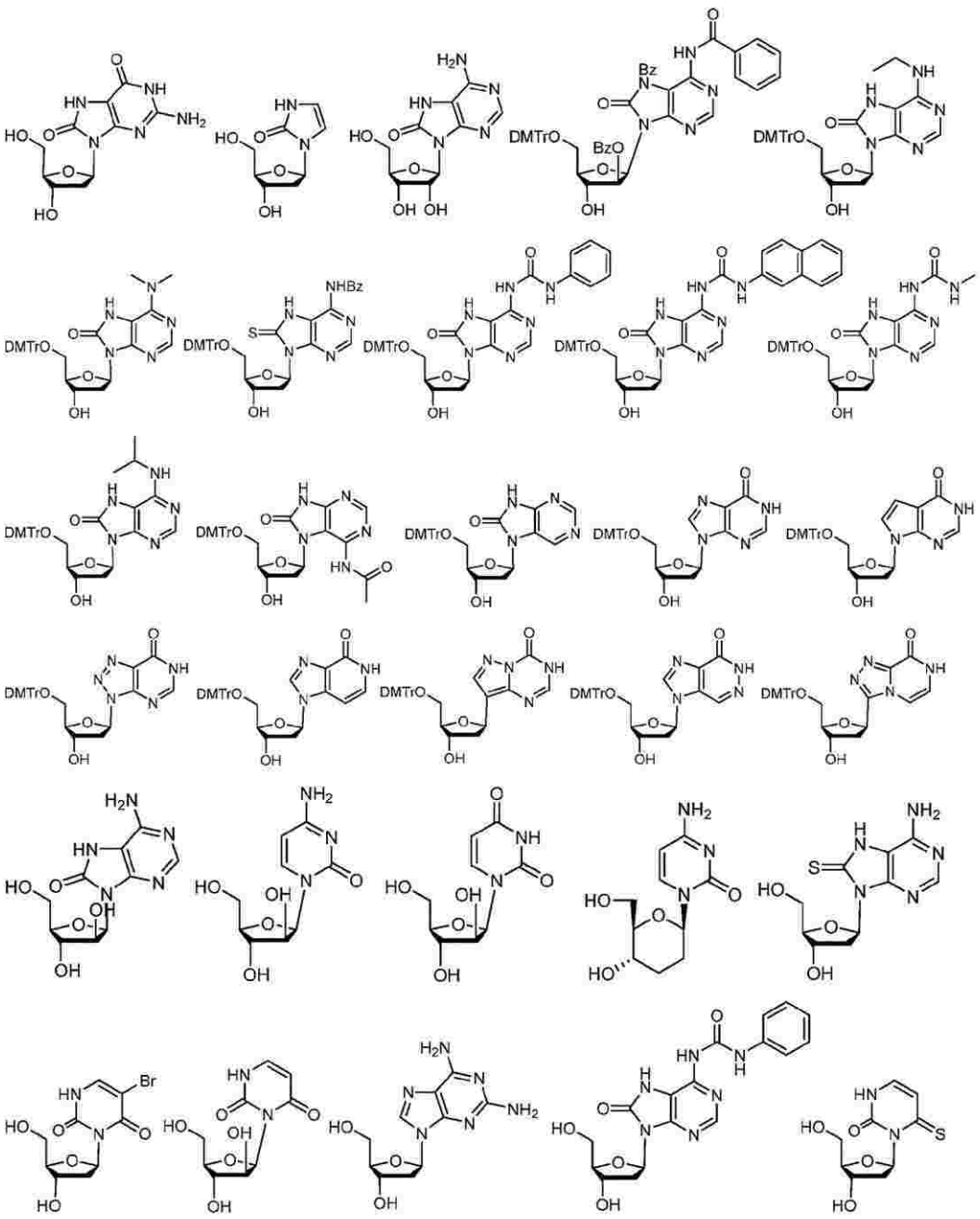
【化９０２】



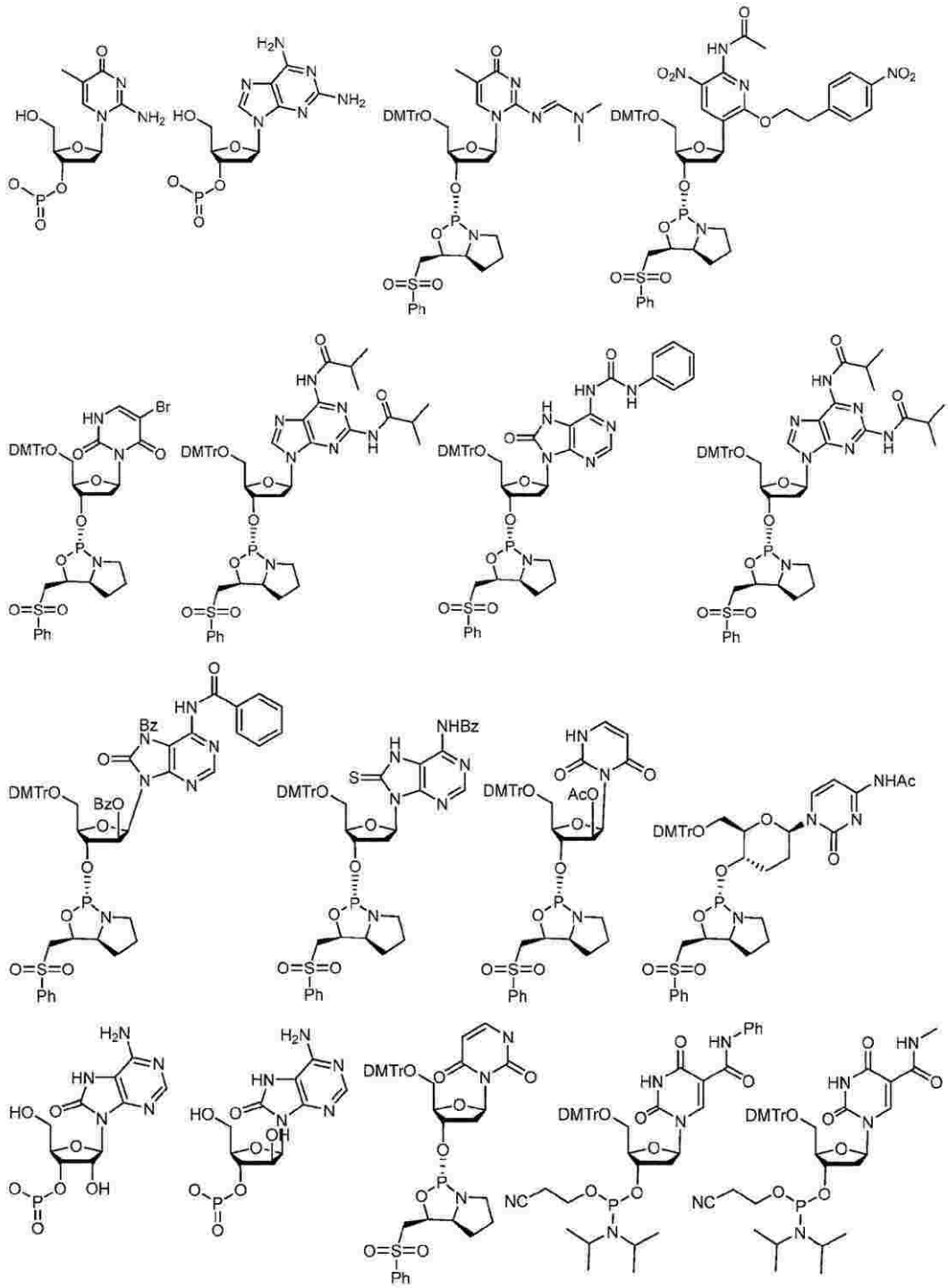
【化９０３】



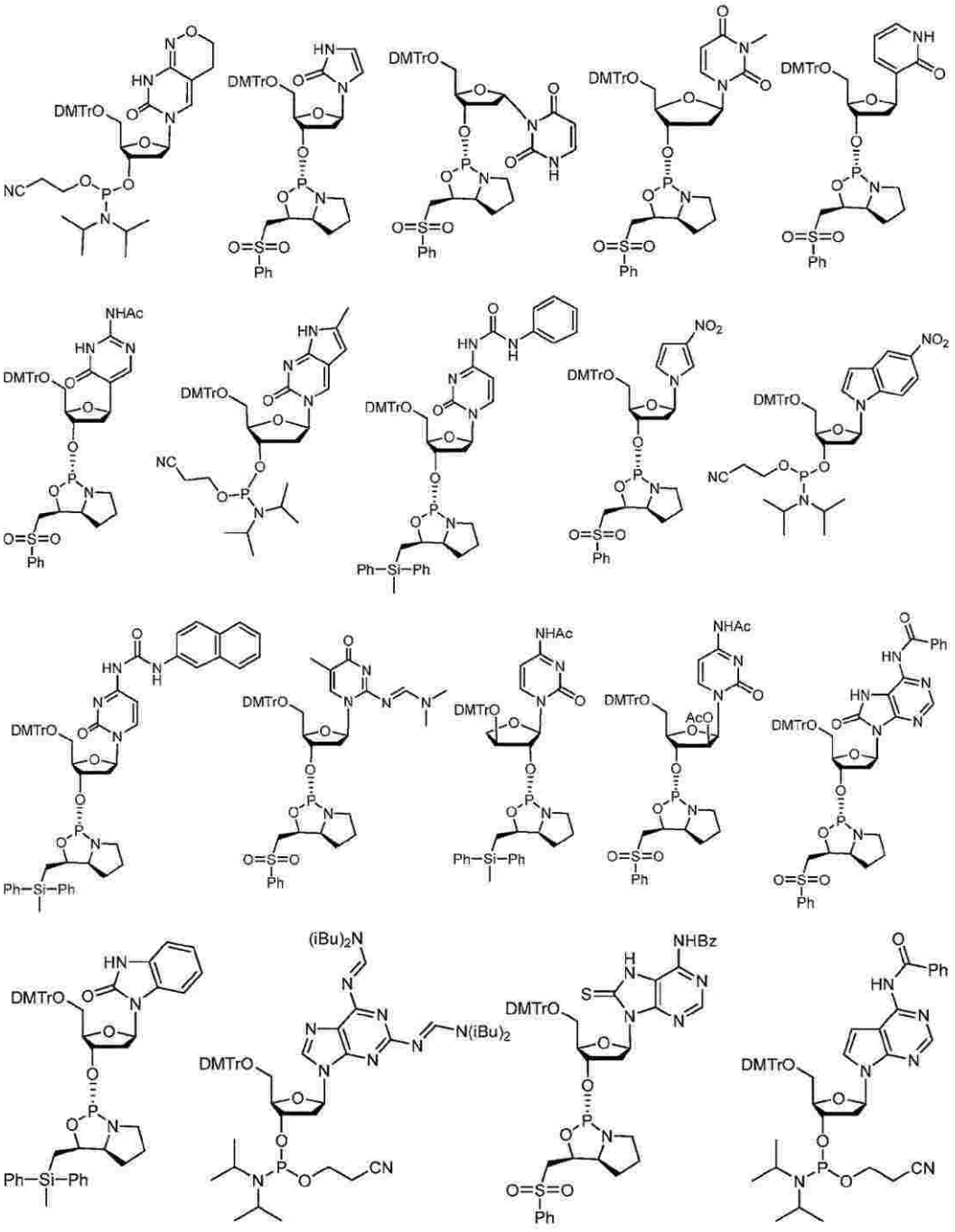
【化９０４】



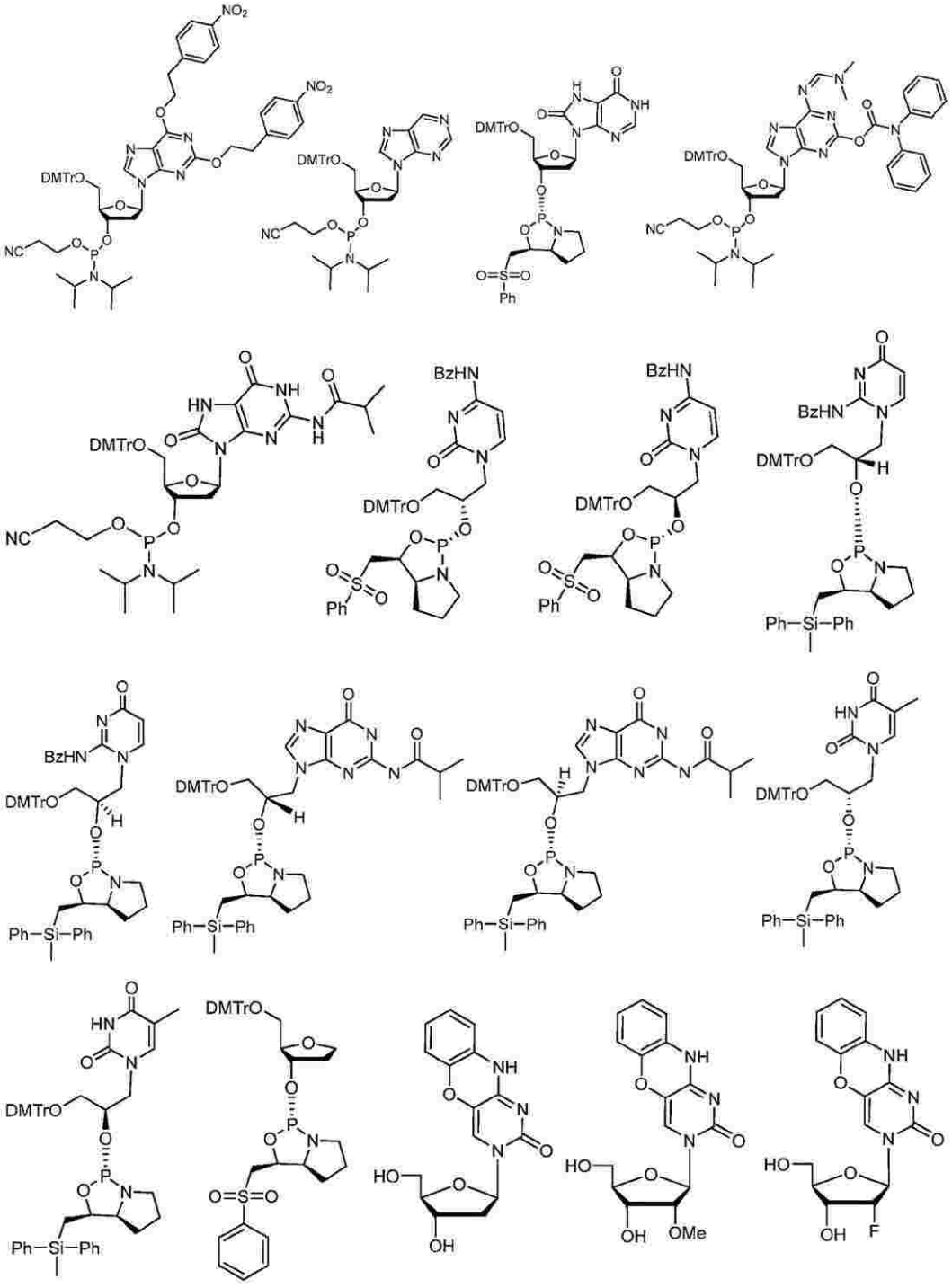
【化９０５】



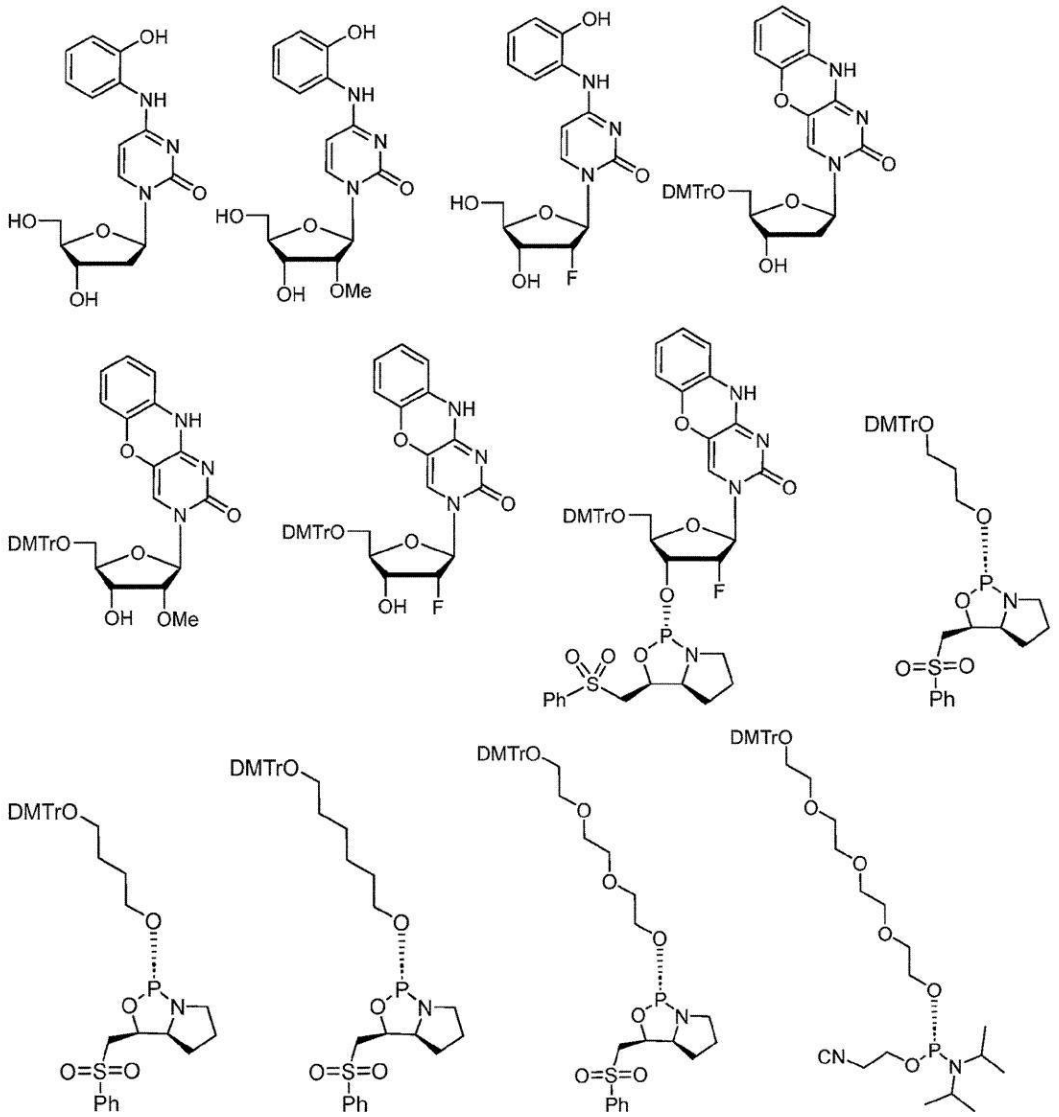
【化９０６】



【化９０７】



【化９０８】



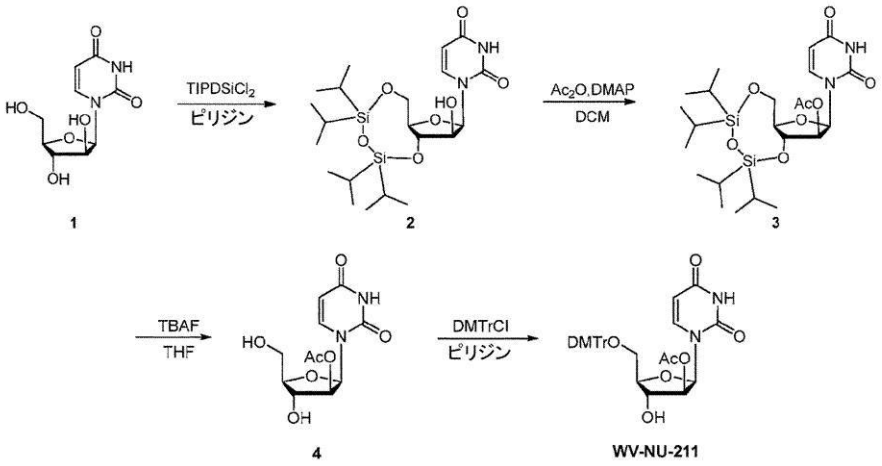
【３４９４】

様々な追加の有用な化合物を調製するためのある特定の有用な技術を、例として下記で説明する。

【３４９５】

酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２１１）の合成

【化９０９】



ステップ１．ピリジン（５００ｍＬ）中の化合物１（３６ｇ，１４７．４２ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、Ｎ$_2$中で０℃にて、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（５１．１５ｇ，１６２．１６ｍｍｏｌ，５１．８８ｍＬ，１．１当量）を滴下した。２時間後、この混合物を、１０時間にわたり０～２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応液体を、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）により精製した。白色固形物として化合物２（６８ｇ，１３９．７１ｍｍｏｌ，収率９７．１４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．０８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１４－１．０１（ｍ，２８Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４８７．３；純度：９４．７７％．

【３４９６】

ステップ２．ＤＣＭ（７００ｍＬ）及びＰｙ（３７ｍＬ）中の化合物２（６８ｇ，１３９．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（１７．１２ｇ，１６７．６６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１７．０７ｇ，１３９．７１ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水４００ｍＬで希釈し、次いで分離し、有機相を採取した。合わせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物３（７３ｇ，粗製物）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５５１．３．

【３４９７】

ステップ３．ＴＨＦ（７００ｍＬ）中の化合物３（７３ｇ，１３８．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，２０７．１０ｍＬ）及びＡｃＯＨ（８．２９ｇ，１３８．０６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝２０：１～５：１）により精製した。減圧下での濃縮の後、６００ｍＬの酢酸エチルを１０分間撹拌し、白色固形物をろ過により得た。化合物４（１２ｇ，収率４０．００％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），

１．９３（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３０９．１．

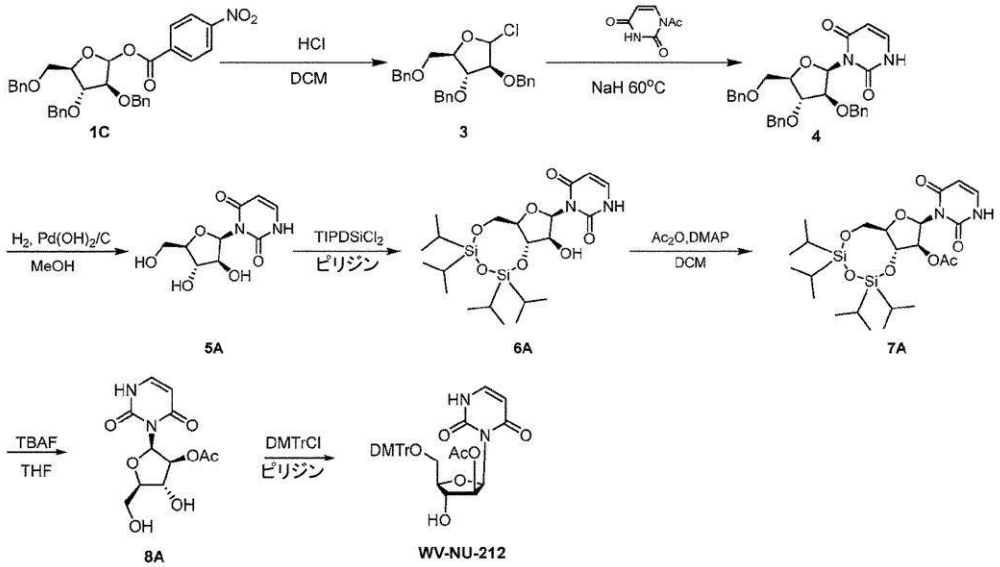
【３４９８】

ステップ４．ピリジン（１２０ｍＬ）中の化合物３（１２ｇ，４１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１４．２０ｇ，４１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１６時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２１１（１９．８ｇ，３３．６４ｍｍｏｌ、収率８２．５０％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．３７（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．２０（ｍ，１１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５８７．２；純度：９６．８９％．

【３４９９】

酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２１２）の合成

【化９１０】



ステップ１．２バッチ：ＨＣｌ（３．２０ｇ，８７．７８ｍｍｏｌ，３．１４ｍＬ，１当量）を、ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の１Ｃ（５０ｇ、８７．７８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に０．３時間にわたり０℃でバブリングした。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）は、化合物１Ｃが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。化合物３（７７ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

【３５００】

ステップ２．２バッチ：ＭｅＣＮ（３００ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１８．９３ｇ，１２２．８０ｍｍｏｌ，１．４当量）の溶液に対して、氷浴を使用することにより０℃まで反応混合物を冷却し、次いで、ＮａＨ（５．２６ｇ，１３１．５７ｍｍｏｌ，純度６０％，１．５当量）を反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物３（３８．５ｇ，８７．７１ｍｍ

ｏｌ、１当量）を、混合物に添加した。この混合物を、４時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物３が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を、H_2O　５００ｍＬとＥｔＯＡｃ　３０００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製して、化合物４（２０，３８．４８ｍｍｏｌ，収率２１．９４％，純度９９％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝８．６４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．４１（ｍ，１７Ｈ），６．７９－６．９７（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．７１（ｍ，８Ｈ），４．０８－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７２ｐｐｍ（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：Ｍ＋Ｈ＋＝５１５．

【３５０１】

ステップ３．化合物４（２０ｇ，３８．８７ｍｍｏｌ，１当量）の溶液を、ＭｅＯＨ（６００ｍＬ）中で溶解させた。$Pd(OH)_2$（３．２０ｇ，４．５６ｍｍｏｌ，純度２０％，１．１７ｅ－１当量）の添加に、ＨＣｌ（１Ｍ，５８．３０ｍＬ，１．５当量）の添加が続いた。反応混合物を、H_2雰囲気（１０ｐｓｉ）下にて４．５時間にわたり１５℃で激しく撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝５：１）は、化合物４が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。真空中で濃縮して、さらに精製することなく無色油状物として化合物５Ａ（９．４ｇ，粗製物）を得た。

【３５０２】

ステップ４．ピリジン（３０ｍＬ）中の５Ａ（９ｇ，３６．８５ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１３．９５ｇ，４４．２３ｍｍｏｌ，１４．１５ｍＬ、１．２当量）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物５Ａが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物を、H_2O　２０ｍＬとＥｔＯＡｃ　６０ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水２３ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物６Ａ（１０ｇ，２０．５５ｍｍｏｌ，収率５５．７５％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４７－５．５５（ｍ，２Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．６３（ｍ，１Ｈ），０．９５－１．１２ｐｐｍ（ｍ，２８Ｈ）；ＬＣＭＳ（$M+H^+$）：４８７．

【３５０３】

ステップ５．ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の化合物６Ａ（１１．００ｇ，２２．６０ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、Ａｃ２Ｏ（２．０８ｇ，２０．３４ｍｍｏｌ，１．９１ｍＬ，０．９当量）及びＤＭＡＰ（１．３８ｇ，１１．３０ｍｍｏｌ，０．５当量）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物６Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、ＤＣＭ　２００ｍＬとＨ２Ｏ　１００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水５ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物７Ａ（９ｇ，１７．０２ｍｍｏｌ，収率７５．３１％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝

４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．８０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．９１（ｍ，３Ｈ），０．８９－１．１２ｐｐｍ（ｍ，２８Ｈ）．

【３５０４】

ステップ６．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物７Ａ（９ｇ，１７．０２ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，３４．０４ｍＬ，２当量）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）は、化合物７Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。ろ過を真空中で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物８Ａ（３ｇ，１０．４８ｍｍｏｌ，収率６１．５７％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．０６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．６２（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．７１（ｍ，３Ｈ），１．９１ｐｐｍ（ｓ，３Ｈ）．

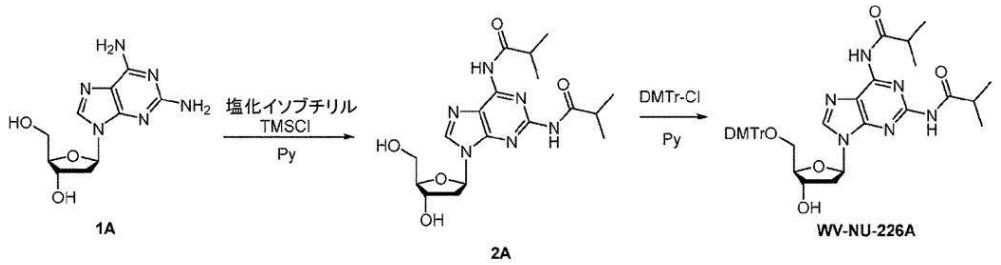
【３５０５】

ステップ７．ピリジン（５０ｍＬ）中の化合物８Ａ（２．９ｇ，１０．１３ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．０９ｇ，９．１２ｍｍｏｌ，０．９当量）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物８Ａが完全に消費され、（１つの新たなスポット）が形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによれば（クリーン）であった。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ　２００ｍＬとH_2O　１００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２１２）（２ｇ，３．４０ｍｍｏｌ，収率３３．５４％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．３０（ｍ，７Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，４Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．５７（ｍ，２Ｈ），５．１８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９５（ｍ，１Ｈ），１．８９ｐｐｍ（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５８７；ＬＣＭＳ純度：９６．８９９．

【３５０６】

Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（ＷＶ－ＮＵ－２２６Ａ）の合成

【化９１１】



ステップ１．Ｐｙ（５００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，６－ジアミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１Ａ）（１０．５ｇ，３９．４４ｍｍｏｌ））の溶液に、ＴＭＳＣｌ（３９．９０ｇ，３６７．２６ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を、３０分間にわたり２５℃で撹拌した。次いで、２－メチルプロパノイルクロリド（３４．０２ｇ，３１９．２９ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、H_2O（１００ｍＬ）を添加し、引き続いて５分後、２８％　ａｑ．アンモニア（１００ｍＬ）を導入した。３０分間にわたり２５℃で撹拌を続けた。反応混合物から溶媒を蒸発させ、残存する油状の残渣をトルエン（３×１００ｍＬ）で蒸発させ、粗製の油状生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１～５：１）で精製した。Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（２Ａ）（８．２ｇ，収率５１．２５％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．５０（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｔｄ，Ｊ＝６．６，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．３，６．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１２．３Ｈｚ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４０７．２．

【３５０７】

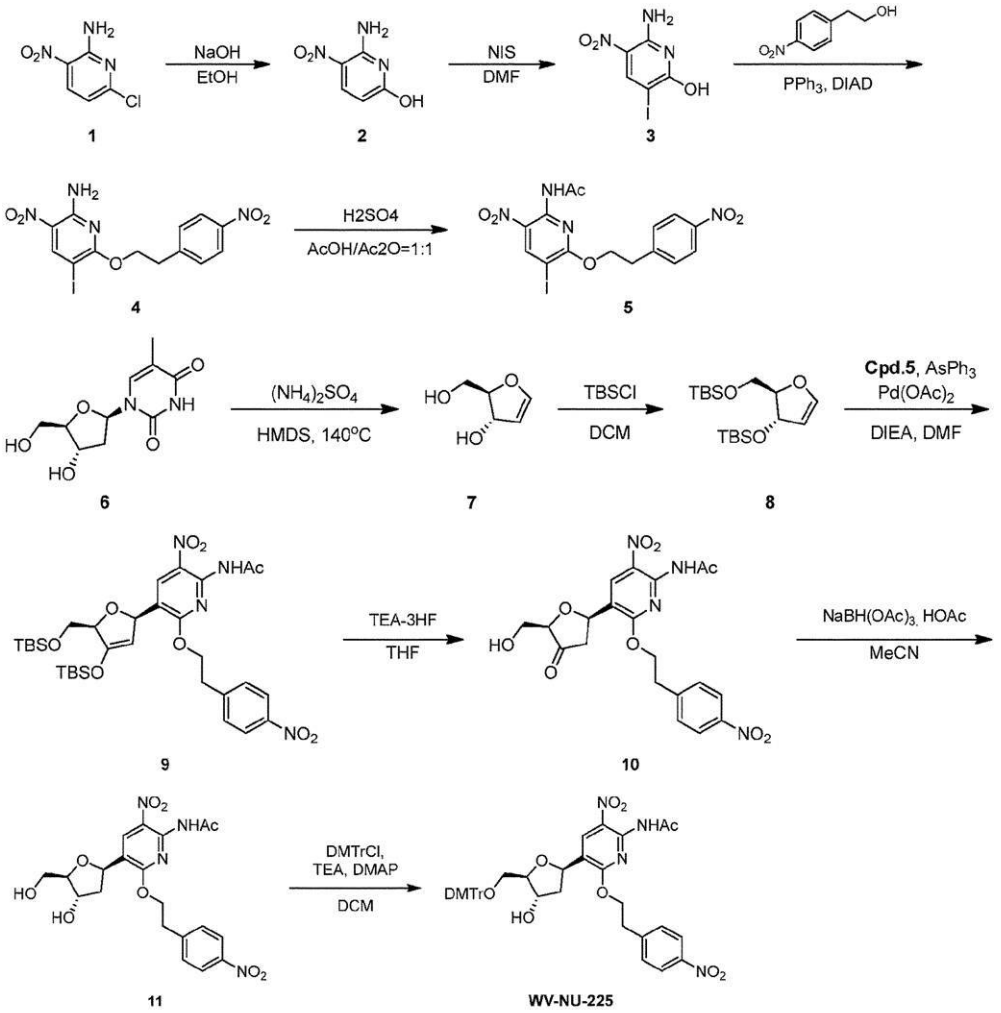
ステップ２．Ｐｙ（１００ｍＬ）中のＮ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（２Ａ）（８ｇ，１９．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＤＭＴ－Ｃｌ（７．３４ｇ，２１．６５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊１００ｍｍ＊１０ｕ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％，２０分）で精製した。Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（ＷＶ－ＮＵ－２２６Ａ）（３．４ｇ，収率３４．００％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．５０（ｓ，１Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，７Ｈ），６．８２－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．３９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），

３．９９－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｑｄ，Ｊ＝６．３，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：７０７．４，純度：１００．０％。

【３５０８】

Ｎ－（５－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３－ニトロ－６－（４－ニトロフェネトキシ）ピリジン－２－イル）アセトアミド（ＷＶ－ＮＵ－２２５）の合成

【化９１２】



ステップ１．還流ＥｔＯＨ（８００ｍＬ）及びH_2O（３００ｍＬ）中の化合物１（５０ｇ、２８８．０９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮａＯＨ（１０Ｍ，１８２．６５ｍＬ）を添加した。混合物を、５分間にわたり１１０℃で撹拌した。反応混合物は透明になり、色は黄色から橙色になった。得られた橙色溶液を、氷上で冷却した。水性６Ｍ　ＨＣｌによる酸性化によって、大量の黄色沈殿物を得た。ろ過及び固形物は、所望の生成物であった。化合物２（４４ｇ，粗製物）を、黄色固形物として得た。

【３５０９】

ステップ２．化合物２（４４ｇ，２８３．６７ｍｍｏｌ）を、高真空下でＤＭＦによる共蒸発により無水にし、次いで、ＤＭＦ（４５０ｍＬ）中で再懸濁させ、ＮＩＳ（９５．７３ｇ，４２５．５０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた赤色の透明な溶液を、暗所において２０時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。反応溶液を、激しく撹拌された水（４Ｌ）にゆっくりと添加し、得られた懸濁液

をろ過し、固形物が望ましい。化合物３（５９ｇ，粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２７９．９．

【３５１０】

ステップ３．ＴＨＦ（１５００ｍＬ）中の化合物３（５９ｇ，２０９．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（４－ニトロフェニル）エタノール（４４．２５ｇ，２６４．７１ｍｍｏｌ）、PPh_3（８２．６０ｇ，３１４．９４ｍｍｏｌ，１．５当量）及びＤＥＡＤ（５４．８５ｇ，３１４．９４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル：ＤＣＭ＝１／０～０／１）で精製して、黄色固形物を得て、次いで、それを石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ／２００ｍＬ）で処理し、不溶性固形物をろ過し、乾燥させた。化合物４（３０ｇ，収率３３．２２％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４２９．１．

【３５１１】

ステップ４．ＡｃＯＨ（１２０ｍＬ）及びAc_2O（１２０ｍＬ）中の化合物４（１５ｇ，３４．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2SO_4（１．７１ｇ，１７．４４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１時間にわたり６５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$により中和し、次いで、混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物５（１５ｇ，収率９１．１０％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４７３．１

【３５１２】

ステップ５．化合物６（１００ｇ，４１２．８３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で乾燥されたフラスコに導入した。ＨＭＤＳ（１０００ｍＬ）を添加し、溶液を溶解されるまで撹拌した。$(NH_4)_2SO_4$（８７．２８ｇ，６６０．５３ｍｍｏｌ）の添加の後、溶液を４時間にわたり１４０℃で還流させた。ＴＬＣは、出発材料が消費されたことを示し、いくつかのスポットがＴＬＣ上で示され、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製して、黄色油状物として化合物７（２１ｇ，収率４３．８１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝６．４８－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｄｔ，Ｊ＝２．６，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔｄ，Ｊ＝６．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５ｐｐｍ（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【３５１３】

ステップ６．ＤＣＭ（１０００ｍＬ）中の化合物７（２１ｇ，１８０．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（８１．７８ｇ，５４２．５７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（６１．５６ｇ，９０４．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物７が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）により精製して、黄色油状物として化合物８（２１ｇ，収率３３．６９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝６．５９－６．６７（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，６．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８３－０．８８（ｍ，１８Ｈ），０．８３－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．０２－０．０９ｐｐｍ（ｍ，１２Ｈ）．

【３５１４】

ステップ７．ＢＳＡ（３３．３９ｇ，１６４．１３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の化合物８（１９．７４ｇ，５７．２８ｍｍｏｌ．）の懸濁液にN_2雰囲気下で滴下した。１時間にわたる撹拌後、この反応体は、透明な溶液となった。次いで、ＤＩＥＡ（２１．２１ｇ，１６４．１３ｍｍｏｌ）及び化合物５（２５ｇ，５２．９４ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。別個のフラスコ中において、トリフェニルアルサン（３．２４ｇ，１０．５９ｍｍｏｌ）及びジアセトキシパラジウム（１．１９ｇ，５．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中で溶解させ、混合物を、３０分間にわたり２０℃で撹拌した。次いで、この混合物を、第１のフラスコにゆっくりと添加し、混合物を１２時間にわたり８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。反応を、H_2O（６００ｍＬ）の添加でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。この残渣を、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）中で再溶解させ、Ｈ２Ｏ（２＊５００ｍＬ）及び塩水（５００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物９（１１ｇ，収率３０．１６％）を、褐色ゴム質として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．８２－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），４．６２－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝３．９，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．１７（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，６Ｈ），０．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：６８７．４．

【３５１５】

ステップ８．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物９（１０．８ｇ，１５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（２５．２７ｇ，１５６．７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下にて６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物を、水１００ｍＬ＊２で洗浄した。化合物１０（７．２２ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４５９．３．

【３５１６】

ステップ９．ＡＣＮ（１００ｍＬ）中の化合物１０（７．２２ｇ，１５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１３．２９ｍｇ，６２．７３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、水１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル３００ｍＬ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物１１（６ｇ，収率８２．７４％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．７５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝５．７，９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｔ，Ｊ＝２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝１．９，５．８，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝５．８，９．８，１２．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４６１．３．

【３５１７】

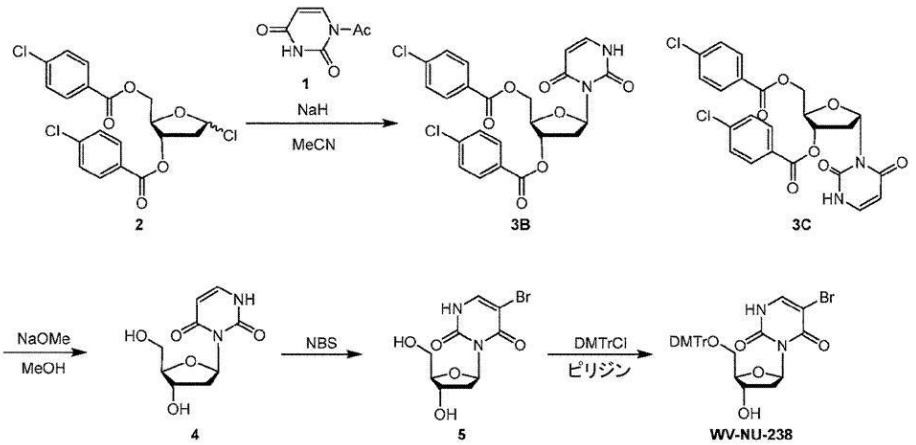
ステップ１０．ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の化合物１１（６ｇ，１２．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（１３．１３ｇ，１２９．７６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（７９２．６０ｍｇ

，６．４９ｍｍｏｌ）及びＤＭＴＣｌ（５．２８ｇ，１５．５７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２０時間にわたり３０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、メタノール２０ｍＬの添加により２０℃でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。Ｎ－（５－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３－ニトロ－６－（４－ニトロフェネトキシ）ピリジン－２－イル）アセトアミド（ＷＶ－ＮＵ－２２５）（７．６ｇ，収率７５．３５％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，６Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝１．７，５．７，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝６．１，１０．０，１３．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：７６３．３；純度：９８．３８％．

【３５１８】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ブロモピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２３８）の合成

【化９１３】



ステップ１．４バッチ：清潔で乾燥した三口の３リットル丸底フラスコに、１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１７ｇ，１１０．３０ｍｍｏｌ，１当量）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＡＣＮ（１７００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を使用して反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（６．６２ｇ，１６５．４５ｍｍｏｌ，純度６０％，１．５当量）を、反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（６６ｇ，１５３．６０ｍｍｏｌ，１．３９当量）を少量ずつ添加し、反応混合物を３０分間にわたり０℃及び３時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．２５）は、化合物２が消費され、新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、４つのバッチのろ液を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／２）により精製し、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５０ｍＬ）により１５分間にわたり６０℃で粉砕し、ろ過し、ケーキを３回再粉砕し、ケーキを真空下で乾燥させて、生成物を得て、全ての母液を濃縮して、粗製物を得た。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，

５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（２５ｇ，４９．４８ｍｍｏｌ，収率１１．２１％）を、白色固形物として得て、４０ｇの粗製物が存在した。

【３５１９】

ステップ２．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（２０ｇ，３９．５８ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（５．３５ｇ，９８．９５ｍｍｏｌ，２．５当量）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．０５）は、化合物３Ｂが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl　５．３５ｇの添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１、次いで酢酸エチル／メタノール＝１／０～５／１）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（８ｇ，３５．０６ｍｍｏｌ，収率８８．５７％）を、白色固形物として得た。

【３５２０】

ステップ３．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ、４Ｓ、５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２、４（１Ｈ、３Ｈ）－ジオン（４）（６．４ｇ、２８．０５ｍｍｏｌ、１ｅｑ．）の溶液に、ＮＢＳ（５．９９ｇ、３３．６５ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、水２００ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　４０ｍＬ（２００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、塩水３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝１／１～５／１）により精製した。５－ブロモ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）（４．７ｇ，１５．３０ｍｍｏｌ，収率５４．５７％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：３０５．０

【３５２１】

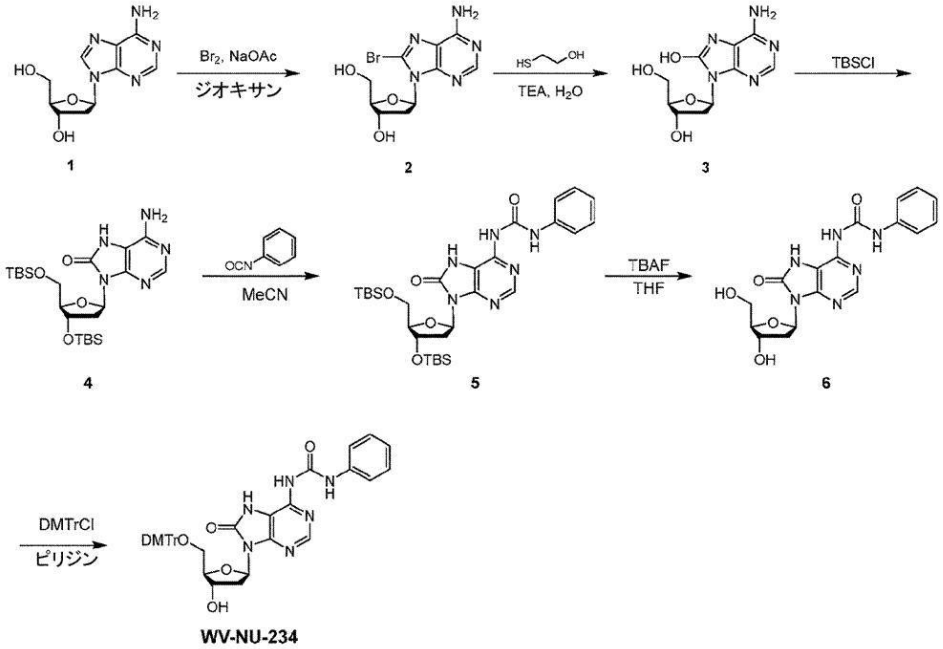
ステップ４．Ｐｙ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）（４．７ｇ，１５．３０ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．９６ｇ，１７．６０ｍｍｏｌ，１．１５当量）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。この反応混合物を、$NaHCO_3$　２０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで水５０ｍＬで希釈し、酢酸エチル１５０ｍＬ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１００ｍＬ（５０ｍＬ＊２）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、５％　ＴＥＡ）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ブロモピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２３８）（５．７ｇ，９．０６ｍｍｏｌ，収率５９．１８％，純度９６．８４％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝４．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．８

Ｈｚ，６Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝３．１，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝４．１，８．４，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：６０７．２；純度：９６．８４％．

【３５２２】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－フェニルウレア（ＷＶ－ＮＵ－２３４）の合成

【化９１４】



ステップ１．２バッチ：ジオキサン（４００ｍＬ）及びＡｃＯＮａ（０．５Ｍ，１．８７Ｌ，４．７１当量）緩衝液（ｐＨ４．３）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（５０ｇ，１９９．０１ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、撹拌しつつ、Br_2（３８．１６ｇ，２３８．８１ｍｍｏｌ，１２．３１ｍＬ，１．２当量）の溶液を滴下した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。仕上げのために、２つのバッチを組み合わせた。この混合物に、赤色が消失するまで濃$Na_2S_2O_5$を添加した。この混合物を、０．５ｍ　ＮａＯＨでｐＨ７．０に中和した。残渣を蒸発させ、白色固形物が沈殿した。この固体をろ別し、冷１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－８－ブロモ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１１０ｇ，３３３．１９ｍｍｏｌ，収率８３．７１％）を黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．２２－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．５，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５８－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．５，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝６．１，７．８，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝２．６，６．４，１３．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３３０．１４．

【３５２３】

ステップ２．２バッチ：水（１５００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－８－ブロモ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ

フラン－３－オール（５５ｇ，１６６．６０ｍｍｏｌ，１当量）、２－メルカプトエタノール（３９．２２ｇ，５０１．９０ｍｍｏｌ，３５．０１ｍＬ，３．０１当量）、及びＴＥＡ（１６８．５８ｇ，１．６７ｍｏｌ，２３１．８８ｍＬ，１０当量）の溶液を、４時間にわたり１１０℃下で撹拌した。溶媒を減圧下で除去して残渣を得、この残渣を、ＭＰＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝５：１，１０：１）で精製して、６－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－８－オール（６５ｇ，２４３．２３ｍｍｏｌ，収率７３．００％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ　：（Ｍ＋Ｈ＋）：２６７．２４

【３５２４】

ステップ３．３バッチ：ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の化合物３（１５ｇ，５６．１３ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（３．４３ｇ，２８．０６ｍｍｏｌ，０．５当量）、ＴＢＳＣｌ（３３．８４ｇ，２２４．５２ｍｍｏｌ，２７．５１ｍＬ，４当量）及びイミダゾール（１９．１１ｇ，２８０．６５ｍｍｏｌ，５当量）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）は、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。水（１５ｍＬ）、ＤＣＭ　６０ｍＬ（２０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物４（３０ｇ，６０．５１ｍｍｏｌ，収率５３．９１％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４９６．３．

【３５２５】

ステップ４．ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）中の化合物４（１０．１ｇ，２０．３７ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、イソシアナトベンゼン（７．２８ｇ，６１．１２ｍｍｏｌ，６．６２ｍＬ，３当量）を混合物に添加し、この溶液を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。この反応混合物を濃縮して、粗製物を得た。混合物を、ＭＰＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝３０：１、２０：１、１０：１）により精製した。黄色油状物として化合物５（１０ｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．５１（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１２（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｓ，５Ｈ），０．７９（ｓ，１０Ｈ），０．７１（ｓ，１０Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６１５．４．

【３５２６】

ステップ５．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物５（１０ｇ，１６．２６ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，３２．５３ｍｍｏｌ，２当量）を添加し、混合物を０．５時間にわたり２０℃で撹拌した。この混合物を濃縮して、粗製物を得た。この混合物を、ＭＰＬＣ（SiO_2，石油エーテル／酢酸エチル＝５：１，１：１，０：１）で精製して、化合物６（６ｇ，粗製）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．５，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝２．５，６．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３８７．２．

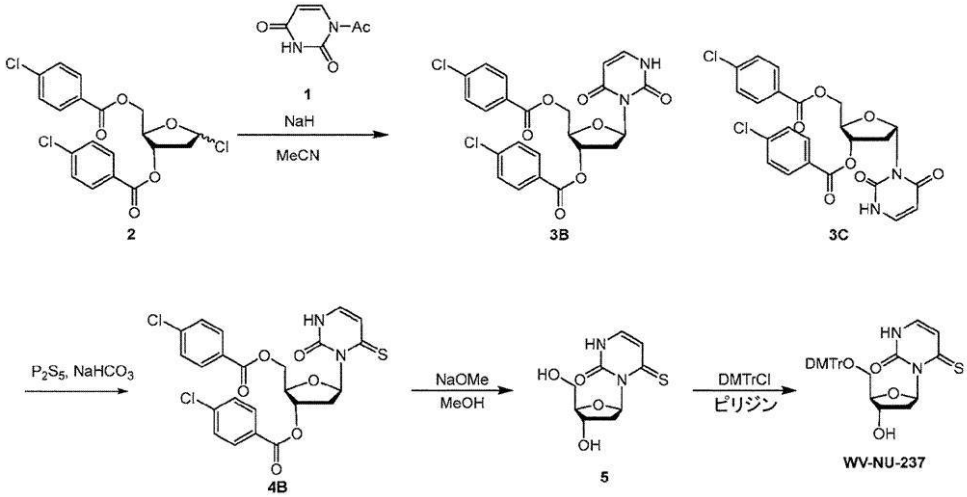
【３５２７】

ステップ６．２バッチ。ピリジン（３０ｍＬ）中の化合物６（２．５ｇ，６．４７ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２．１９ｇ，６．４７ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。この混合物を、０．５時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）は、化合物６が残存し、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。２つの反応体を仕上げのために合わせた。反応混合物を、水５０ｍＬの１５℃での添加によりクエンチし、酢酸エチル１５０ｍＬ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１：０～０：１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２３４（４．４ｇ，６．３９ｍｍｏｌ，収率４９．３８％）を、黄色固形物及びＷＶ－ＮＵ－２３４（２ｇ，５．１８ｍｍｏｌ，収率８０．００％）として得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ ２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ １００Ａ ５ｇ；移動相：［水－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７０％@２０ｍＬ／分）により精製して、１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－フェニルウレア（ＷＶ－ＮＵ－２３４）（４ｇ，５．８１ｍｍｏｌ，収率８０．００％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．６５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．５２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｂｒ ｓ，４Ｈ），７．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，７Ｈ），７．０７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．８３－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０７－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，６Ｈ），３．２４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６８８．７３，純度：９８．３３％。

【３５２８】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリジン－２（１Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２３７）の合成

【化９１５】



ステップ１．４バッチ：清潔で乾燥した三口の３リットル丸底フラスコに、化合物１（１７ｇ，１１０．３０ｍｍｏｌ，１当量）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＡＣＮ（１７００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を用いて反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（６．６２ｇ，１６５．４５ｍｍｏｌ，純度６０％，１．５当量）を、反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（６６ｇ，１５３．６０ｍｍｏｌ，１．３９当量）を少量ずつ添加し、反応混合物を３０分間にわたり０℃及

び３時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．２５）は、化合物２が消費され、新たなスポットが形成されたことを示す。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、４つのバッチのろ液を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／２）により精製し、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５０ｍＬ）により１５分間にわたり６０℃で粉砕し、ろ過し、ケーキを３回再粉砕し、ケーキを真空下で乾燥させて、生成物を得て、全ての母液を濃縮して、粗製物を得た。化合物３Ｂ（４９ｇ，９６．９７ｍｍｏｌ，収率２１．９８％）を、白色固形物として得て、２０ｇの粗製物が存在した。

【３５２９】

ステップ２．ジエチレングリコールジメチルエーテル（２５０ｍＬ）中の化合物３Ｂ（１３ｇ，２５．７３ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、P_2S_5（９．７２ｇ，４３．７４ｍｍｏｌ，４．６５ｍＬ，１．７当量）及び$NaHCO_3$（７．３５ｇ，８７．４７ｍｍｏｌ，３．４０ｍＬ，３．４当量）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１３０℃で撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ２８９９８－９８６－Ｐ１Ａ１）は、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物をH_2O　１００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ　１５０ｍＬ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗製物を合わせ、次いでＤＣＭ１００ｍＬ＊３により３０分間にわたり２５℃で粉砕した。化合物４Ｂ（１１ｇ，１５．６１ｍｍｏｌ，収率４１．７４％，純度７４％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（$M-H^+$）：５１９．０．

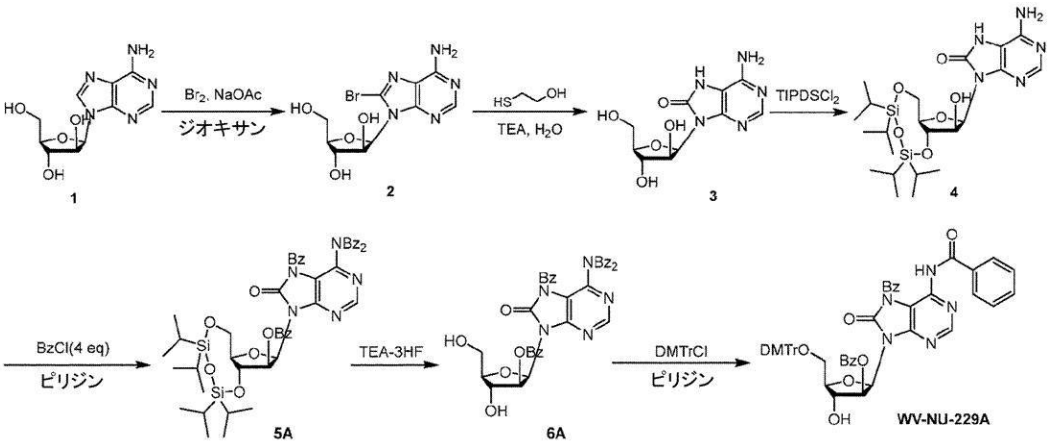
【３５３０】

ステップ３．メタノール（１００ｍＬ）中の化合物４Ｂ（９．９ｇ，１８．９９ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（３．０８ｇ，５６．９７ｍｍｏｌ，３当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ２８９９８－９９６－Ｐ１Ａ１）は、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl　３ｇの添加によりクエンチし、次いで減圧にして、残渣を得た。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（８００ｇ　Ａｇｅｌａ　Ｃ１８、Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ、１２０ｍｌ／分、５～３５％　３０分；３５％　３０分）により精製した。化合物５（３ｇ、粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（$M-H^+$）：２４３．３．

【３５３１】

ステップ４．バッチ１：Ｐｙ（７００ｍＬ）中の化合物５（１ｇ、４．０９ｍｍｏｌ、１ｅｑ．）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１．６６ｇ、４．９１ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ．）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ２８９９８－１００７－Ｐ１Ａ１）は、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、メタノール５ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．４）。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２３７）（１．１２ｇ，１．９６ｍｍｏｌ、収率４７．８５％、純度９５．６１％）を、黄色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．９７－１１．３１（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝４．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．１６（ｍ，８Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，６Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝６．１，９．０，１３．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（$M-H^+$）：５４５．２；純度：９５．６１％．

【３５３２】
安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（６－ベンズアミド－７－ベンゾイル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２２９Ａ）の合成
【化９１６】



ステップ１．２バッチ。H_2O（９００ｍＬ）中の化合物１（３０ｇ，１１２．２６ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（１８．５１ｇ，２２５．６４ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．５Ｍ）緩衝液（ｐＨ　４．７）の溶液に、撹拌しつつ、ジオキサン（４００ｍＬ）中のBr_2（２１．５３ｇ，１３４．７１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１が消費され、所望のものが見出されたことを示した。２バッチの反応体を、仕上げ／精製のために組み合わせた。この混合物に、赤色が消えるまで、濃$Na_2S_2O_5$を添加した。この混合物を、０．５ｍ　ＮａＯＨでｐＨ７．０に中和した。残渣を蒸発させ、白色固形物が沈殿した。固形物をろ別し、冷１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させた。化合物２（７４ｇ，収率９５．２２％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ）$^-$：３４６．１．

【３５３３】
ステップ２．３バッチ。水（４００ｍＬ）中の化合物２（２４ｇ，６９．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メルカプトエタノール（２７．０９ｇ，３４６．６８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７０．１６ｇ，６９３．３７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１１０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。３バッチの反応体を、仕上げのために組み合わせた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、水を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物３（３４ｇ，収率５７．７１％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：２８４．１．

【３５３４】
ステップ３．３バッチ。ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物３（１１ｇ，３８．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中で０℃にて、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１３．４８ｇ，４２．７２ｍｍｏｌ）を滴下した。２時間後、この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル９００ｍＬ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物４（３５ｇ，６６．５７ｍｍｏｌ，収率５７．１４％）を、黄色油状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．２６（ｓ，１

Ｈ），８．５７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．４９－６．３５（ｍ，２Ｈ），６．０６－５．９０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｄｔ，Ｊ＝２．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｓ，４Ｈ），０．９８－０．９１（ｍ，２５Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：８９７．３，純度：９９．４６％。

【３５３５】

ステップ４．ピリジン（１４０ｍＬ）中の化合物４（１４ｇ，２６．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢｚＣｌ（１４．９７ｇ，１０６．５２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物５Ａ（１０ｇ，収率３９．８６％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－H^+）：９４２．６．

【３５３６】

ステップ５．ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物５Ａ（５ｇ，５．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（２．５７ｇ，１５．９２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物６Ａ（２．２ｇ，収率５９．２５％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．５８－８．５５（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．６９（ｍ，８Ｈ），７．６５－７．５０（ｍ，８Ｈ），７．４６－７．３２（ｍ，７Ｈ），６．５６－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．７６（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６１（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：７００．３．

【３５３７】

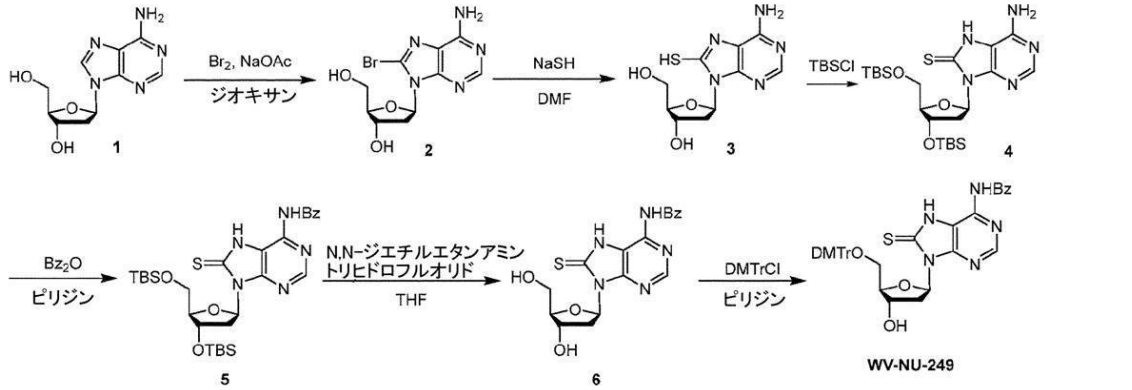
ステップ６．ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の化合物６Ａ（２，７ｇ，３．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１．４４ｇ）、ＴＥＡ（７８０．９８ｍｇ，７．７２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物６Ａが完全に消費され、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水２００ｍＬで希釈し、酢酸エチル９００ｍＬ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２２９Ａ（２．２ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～０：１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２２９Ａ（３．８ｇ，４．２３ｍｍｏｌ、収率８０．８５％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．３９－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，６Ｈ），７．３７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．７８（ｍ，４Ｈ），６．６１－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．６５（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：８９７．３，純度：９９．４６％。

【３５３８】

Ｎ－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－チオキソ

－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミド（ＷＶ－ＮＵ－２４９）の合成

【化９１７】



ステップ１．３バッチ。３Ｌの反応器に、ＮａＯＡｃ（２０．２４ｇ，２４６．７７ｍｍｏｌ）、水（１２５０ｍＬ）、及びジオキサン（５００ｍＬ）を充填し、ｐＨを４．７に調整した。次に、化合物１（３１ｇ，１２３．３９ｍｍｏｌ）を添加した。Br_2（２３．６７ｇ，１４８．１０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５００ｍＬ）中で希釈し、後に反応混合物に添加した。次いで、この混合物をN_2雰囲気下にて５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。３つの反応体を、仕上げのために組み合わせた。反応混合物を、赤色になるまで二亜硫酸ナトリウムの添加によりクエンチし、次いでｐＨを７に調整した。固形物が沈殿するまで減圧下で濃縮した。反応混合物をろ過した。フィルターケーキを、減圧により乾燥させて、黄色固形物を得た。化合物２（１００ｇ，収率８１．８３％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ）$^+$：１５７．２、純度：９０．３０％。

【３５３９】

ステップ２．２バッチ。ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の化合物２（１０ｇ，３０．２９ｍｍｏｌ）、ＮａＳＨ（５．０９ｇ，９０．８７ｍｍｏｌ，３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、この混合物を、N_2雰囲気下にて１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。２つの反応体を、仕上げのために組み合わせた。ｐＨを６に調整する。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。黄色油状物としての粗生成物３（１７ｇ、粗製物）を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【３５４０】

ステップ３．ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の化合物３（１７ｇ，６０．０１ｍｍｏｌ）、ＴＢＳＣｌ（２７．１３ｇ，１８０．０２ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２０．４３ｇ，３００．０３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、この混合物を、N_2雰囲気下にて３時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。反応体を、３０００ｍＬの水の添加によりクエンチした。５０００ｍＬのCH_2Cl_2で３回抽出し、有機相を、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。化合物４（２４．４ｇ，収率７９．４５％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．４９（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），０．８９（ｓ，１０Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．１３－０．０７（ｍ，１Ｈ），０．１０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，５Ｈ），０．０４（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，６Ｈ）；Ｌ

ＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１２．２，純度：９１．３４％。

【３５４１】

ステップ４．ピリジン（８０ｍＬ）中の化合物４（７．３ｇ，１４．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．７４ｇ，１４．２６ｍｍｏｌ）、安息香酸ベンゾイル（４．８４ｇ，２１．３９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、１２時間にわたり７０℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。この混合物を、H_2O（５００ｍＬ）で希釈し、水層を、ジクロロメタン（３ｘ５００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、蒸発乾固した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）により精製した。化合物５（７ｇ，１１．３６ｍｍｏｌ，収率８７．５０％）を、白色固形物として得た。

【３５４２】

ステップ５．ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の化合物５（７ｇ，１１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＦ：ＴＥＡ（１０．９９ｇ，６８．１９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、この残渣を、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。精製することなく、次の工程のために使用した。化合物６（２．１ｇ、粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３８６．２．

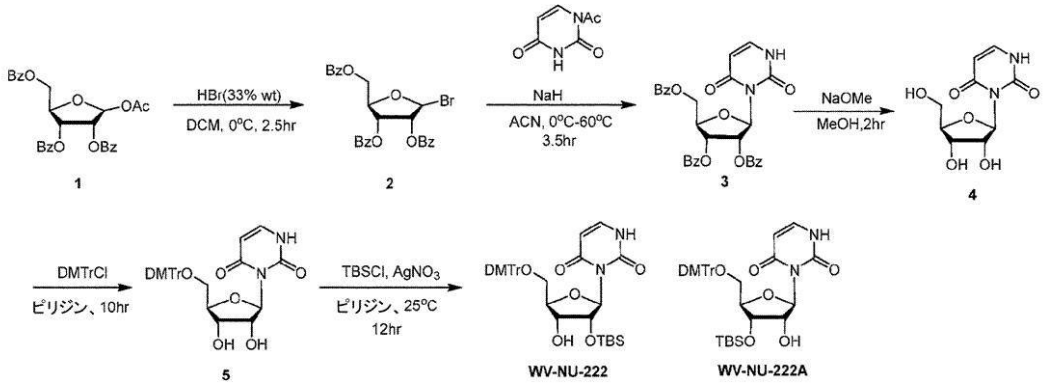
【３５４３】

ステップ６．ピリジン（２０ｍＬ）中の化合物６（２．１ｇ，５．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（３３１．１２ｇ，２．７１ｍｍｏｌ）及びＤＭＴｒＣｌを添加した。この反応混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。３．８ｇの生成物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．７８－１２．６１（ｍ，１Ｈ），１１．４１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，６Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．９２－６．７４（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９９（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，６Ｈ），３．３２－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６８８．３，純度：９９．５７％。

【３５４４】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２２２）及び３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２２２Ａ）の合成

【化９１８】



ステップ１．ＤＣＭ（２０００ｍＬ）中の化合物１（２００ｇ，３９６．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中において０℃で臭化水素（３８８．８１ｇ，１．５９ｍｍｏｌ、純度３３％）を添加した。この混合物を、２時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応の混合物を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、粗生成物から残存している酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。化合物２（２０８ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【３５４５】

ステップ２．４バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２２．８８ｇ，１４８．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（７．９２ｇ，１９７．９７ｍｍｏｌ，純度６０％）をN_2中において３０分間にわたり０℃で添加した。次いで、３０分間にわたり２５℃で化合物２（５２ｇ，９８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、４０℃まで加熱した。次いで、この混合物を、２時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、４つの新たなスポットが形成されたことを示した。ろ過により固形物を除去し、有機相を真空濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）により精製した。化合物３（７６ｇ，収率３４．５５％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６８－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），６．１１－６．０５（ｍ，２Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．４８（ｍ，１Ｈ）．

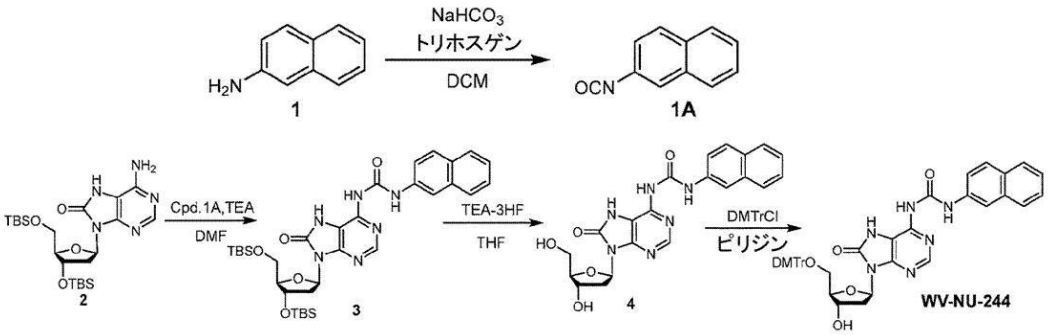
【３５４６】

ステップ３．次いで、ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の化合物３（４０ｇ，７１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１１．６５ｇ，２１５．６３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体にNH_4Cl（１１ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。粗製物を、ＭｅＯＨ（２００ｍｌ）中で溶解させ、次いで、２０分目に２５℃でＥｔＯＡｃ（１０００ｍｌ＊３）に注いだ。次いで、ろ過して、白色固形物を得て、減圧濃縮により乾燥させた。化合物４（１５ｇ，収率８５．４６％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．４３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝３．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝３．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．１，１１．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２６７．１

，純度：９６．１５％。
【３５４７】
ステップ４．Ｐｙ（１５００ｍＬ）中の化合物４（１４ｇ，５７．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｎ_2$中でＤＭＴ－Ｃｌ（１９．４３ｇ，５７．３３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物、ＭｅＯＨ　５０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物５（２３ｇ，４２．０８ｍｍｏｌ，収率７６．６７％）を、赤色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．５１－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８２（ｍ，４Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｔ，Ｊ＝３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，６Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（$Ｍ－Ｈ^+$）：５４５．４．
【３５４８】
ステップ５．ＴＨＦ（２２０ｍＬ）中の化合物５（２２ｇ，４０．２５ｍｍｏｌ）及びＰｙ（６３．６８ｇ，８０５．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、$ＡｇＮＯ_3$（２５．５８ｇ，１５０．５９ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（９．１０ｇ，６０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物５が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体をろ過して、不溶物を除去し、$Ｈ_2Ｏ$　５００ｍＬの間で分配し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を塩水５００ｍＬで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊１００ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（$ＮＨ_4ＨＣＯ_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～８５％，２０分）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２２２（６．９４ｇ，収率３６．５３％）を、白色固形物として得て、化合物ＷＶ－ＮＵ－２２２Ａ（７．７７ｇ，収率４０．８９％）を、白色固形物として得た。
【３５４９】
ＷＶ－ＮＵ－２２２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，７Ｈ），６．９２－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｄｔ，Ｊ＝３．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（$Ｍ－Ｈ^+$）：６５９．３，純度：９４．７７％。
【３５５０】
ＷＶ－ＮＵ－２２２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｄｔ，Ｊ＝２．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．６，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），０．７４（ｓ，９Ｈ），－０．０２－－０．１５（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（$Ｍ－Ｈ^+$）：６５９．３，純度：９４．８９％。
【３５５１】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）ウレア（ＷＶ－ＮＵ－２４４）の合成

【化９１９】



ステップ１．ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の化合物１（２５ｇ，１７４．６０ｍｍｏｌ）及びＮａＨＣＯ$_3$（２５０ｍＬ）の混合物に、トリホスゲン（１９．１７ｇ，６４．６０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この混合物を、１．５時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水した。ろ過の後、有機物を濃縮して油を得て、これを静置して固体化させて、化合物を得た。化合物１Ａ（２８ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。

【３５５２】

ステップ２．ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の化合物２（２５ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物１Ａ（８．５３ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５．１０ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、８％の化合物２が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、３４％の所望の化合物３が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。化合物３（３３．５３ｇ、粗製物）を、褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６６３．４．

【３５５３】

ステップ３．ＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の化合物３（３３．５３ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ－３ＨＦ（８１．２９ｇ，５０４．２６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり４０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が完全に消費され、３５％の所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。化合物を、ろ過し、残渣及びろ液を得た。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。化合物４（２２ｇ，粗製物）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４３５．２．

【３５５４】

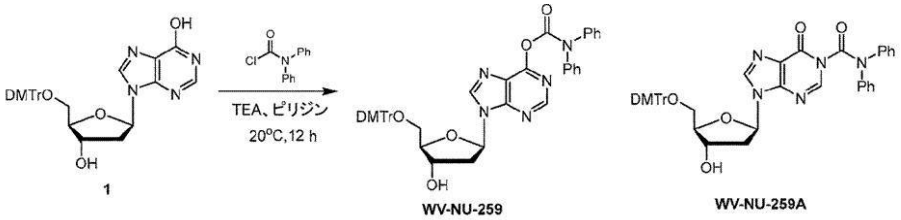
ステップ４．ピリジン（１００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１００ｍＬ）中の化合物４（１１ｇ，２５．２１ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（８．５４ｇ，２５．２１ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり４０℃で撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ５２２６２－４６－Ｐ１Ａ３）は、７％の化合物４が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、２３％の所望の化合物ＷＶ－ＮＵ－２４４が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４４（４．１４ｇ，収率２１．５７％）を、薄紅色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１９．８Ｈｚ，３Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．

８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．８３－６．７３（ｍ，４Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，６Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：７３７．４．

【３５５５】

ジフェニルカルバミン酸９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－６－イル（ＷＶ－ＮＵ－２５９）及び９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－カルボキサミド（ＷＶ－ＮＵ－２５９Ａ）の合成

【化９２０】



ピリジン（６００ｍＬ）中の化合物１（４０ｇ，７２．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（７２．９８ｇ，７２１．２５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジフェニルカルバモイルクロリド（２３．３９ｇ，１００．９８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによれば（クリーン）であった。反応混合物を、H_2O　２０００ｍＬとＥｔＯＡｃ　１０００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水５００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２５９Ａ（３８．２５ｇ，収率７０．０９％）を、黄色固形物として得た。化合物ＷＶ－ＮＵ－２５９（７．２ｇ，収率２．２４％）を、黄色固形物として得た。

【３５５６】

ＷＶ－ＮＵ－２５９Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝８．７４－８．８３（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．５４（ｍ，１９Ｈ），６．７７－６．８７（ｍ，４Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．０１－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．３３ｐｐｍ（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：７４８．

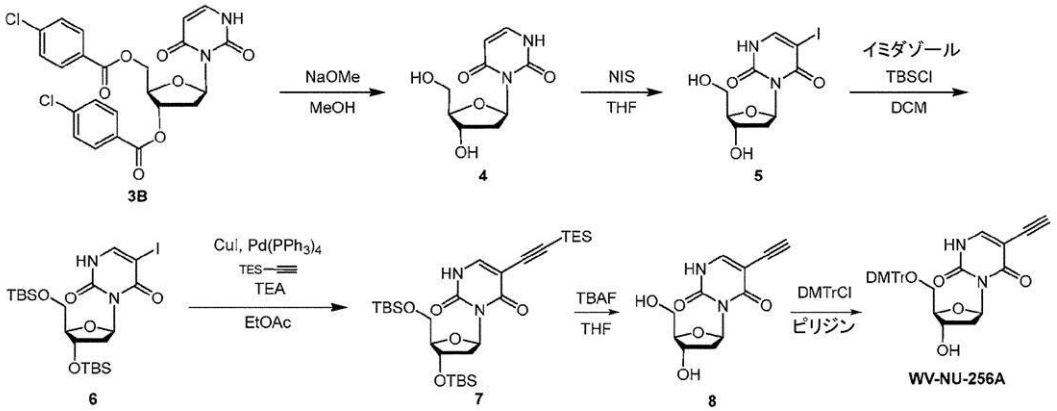
【３５５７】

ＷＶ－ＮＵ－２５９：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝８．７４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．５６（ｍ，８Ｈ），７．２４－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．０９－７．２３（ｍ，７Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．９８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，６Ｈ），３．１３－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４０ｐｐｍ（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：７４８．

【３５５８】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチニルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５６Ａ）の合成

【化９２１】



ステップ１．ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の化合物３Ｂ（２６ｇ，５１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（７．５１ｇ，１３８．９３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３Ｂが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝１００／１～１／１）により精製した。化合物４（１１ｇ，収率９３．６８％）を、白色固形物として得た。

【３５５９】

ステップ２．ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の化合物４（１１ｇ，４８．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（２７．１１ｇ，１２０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この混合物を、真空中で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物５（１３．５ｇ，収率７９．０９％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｔ，Ｊ＝７．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．９２ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【３５６０】

ステップ３．ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の化合物５（１１ｇ，３１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（９．３６ｇ，６２．１３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（３．１７ｇ，４６．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物６（１７ｇ，収率９３．９３％）を、白色固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝７．４９（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｔ，Ｊ＝７．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．８６（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－２．０６（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１８Ｈ），０．００ｐｐｍ（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｎａ$^+$）＝６０５．

【３５６１】

ステップ４．ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中の化合物６（１０ｇ，１７．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（２．６１ｇ，２５．７５ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１６．３４ｍｇ，８５．８２ｕｍｏｌ）、トリエチル（エチニル）シラン（７．２２ｇ，５１．４９ｍｍｏｌ，３当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６０．２４ｍｇ，８５．８２ｕｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物６が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物７（６．５ｇ，収率６３．６５％）を、白色固形物として得た。

【３５６２】

ステップ５．ＴＨＦ（６５ｍＬ）中の化合物７（６．５ｇ，１０．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（２Ｍ，２１．８５ｍＬ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物７が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物８（２．５ｇ，収率９０．７３％）を、白色固形物として得た。

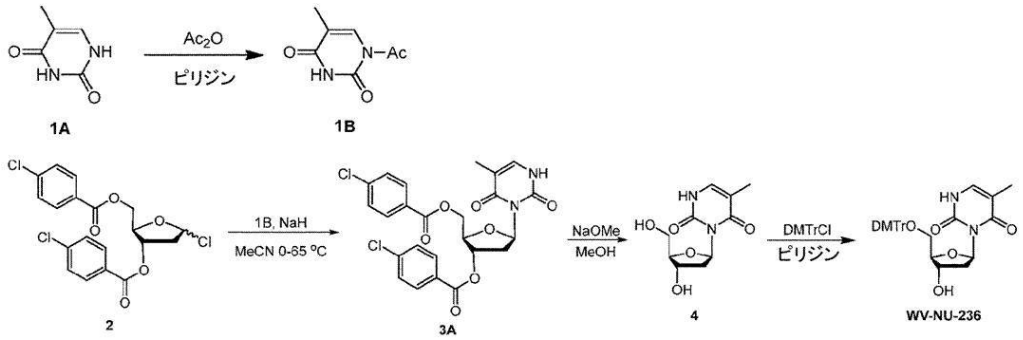
【３５６３】

ステップ６．Ｐｙ（２０ｍＬ）中の化合物８（２．５ｇ，９．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．３６ｇ，９．９１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物８が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ　５０ｍＬとＥｔＯＡｃ　１００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水５０ｍＬで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２５６Ａ（３．３ｇ，収率６０．０３％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝９．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．３９（ｍ，８Ｈ），７．１８－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．７９－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，６Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３０ｐｐｍ（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５３　純度：９８％である。

【３５６４】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２３６）の合成

【化９２２】



ステップ１．ピリジン（４００ｍＬ）中の化合物１Ａ（４１．４ｇ，３２８．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（２０１．０８ｇ，１．９７ｍｏｌ）を添加した。この混合物

を、３時間にわたり１２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１により５分間にわたり１５℃で粉砕した。化合物１Ｂ（４６ｇ，収率８３．３３％）を、白色固形物として得た。

【３５６５】

ステップ２．清潔で乾燥した三口の１Ｌ丸底フラスコに、化合物１Ｂ（１１．７４ｇ，６９．８２ｍｍｏｌ）を充填し、N_2雰囲気下で乾燥ＭｅＣＮ（３００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を使用して反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、この反応混合物に、ＮａＨ（４．１９ｇ，１０４．７３ｍｍｏｌ，純度６０％）を少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。化合物２（３０ｇ，６９．８２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した後、反応混合物を３０分間にわたり０～４５℃で１時間及び２時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が消費され、新たなスポットが形成されたことを示した。次いで、この反応混合物を１５℃まで冷却し、Ｗｈａｔｍａｎろ紙を使用して焼結漏斗に通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。次いで、粗生成物を、１５℃でのＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）からの再結晶により精製した。化合物３Ａ（６ｇ，収率１６．５５％）を、白色固形物として得た。

【３５６６】

ステップ３．ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）中の化合物３Ａ（６．５ｇ，１２．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１．６９ｇ，３１．２９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３Ａが完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl固体（１．７ｇ）でクエンチし、固体をろ過し、ろ液を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。化合物４（２．８ｇ，収率９２．４１％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９３－１０．８３（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．６１－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．１，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２４１．２．

【３５６７】

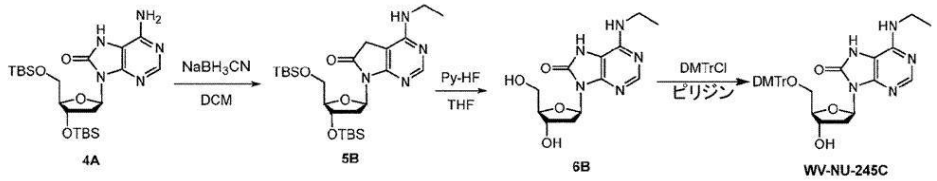
ステップ４．ピリジン（７０ｍＬ）中の化合物４（２．８ｇ，１１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（４．３１ｇ，１２．７２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物をH_2O　１００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ　２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で洗浄し、飽和Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２３６（５ｇ，収率７５．７１％）を、黄色泡状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝１．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．３，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，６Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝４．２，８．３，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２

．０７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４３．２，ＬＣＭＳ　純度：９５．４％。

【３５６８】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－（エチルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４５Ｃ）の合成

【化９２３】



ステップ１．ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の化合物４Ａ（６．６６ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）、テトライソプロポキシチタン（４．３０ｇ，１５．１３ｍｍｏｌ）の溶液を２時間撹拌した後、反応体は透明な溶液になった。次いで、ナトリウムトリアセトキシボラウニド（３２．０６ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４Ａが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。ＴＬＣは、化合物４Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。反応混合物を、H_2O（１００ｍＬ）とＤＣＭ（４００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、塩水４０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３／１）により精製した。化合物５Ｂ（１０ｇ，収率６３．１０％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）：５２４．

【３５６９】

ステップ２．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物５Ｂ（９ｇ，１７．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジンヒドロフルオリド（６．８１ｇ，５１．５４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり３７℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５Ｂが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～５／１）により精製した。化合物６Ｂ（５ｇ，収率９８．５５％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）＝２９６。

【３５７０】

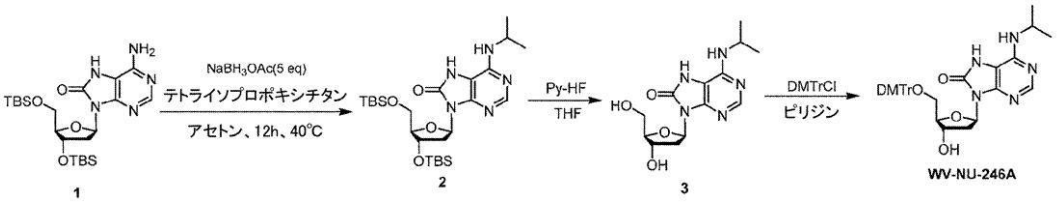
ステップ３．Ｐｙ（６０ｍＬ）中の化合物６Ｂ（５ｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（５．７４ｍｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物６Ｂが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、H_2O（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４５Ｃ（４．２ｇ，収率３８．１８％）を、黄色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．２６（ｍ，７Ｈ），６．７５－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，６Ｈ），３．４２－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０７ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭ

Ｓ：（Ｍ－Ｈ＋）＝５９６．

【３５７１】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－（イソプロピルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４６Ａ）の合成

【化９２４】



ステップ１．アセトン（４００ｍＬ）中の化合物１（２０ｇ，４０．３４ｍｍｏｌ）、テトライソプロポキシチタン（４０．１３ｇ，１４１．２０ｍｍｏｌ）の溶液。４時間にわたる６０℃で撹拌した後、この反応体は、透明な溶液となった。次いで、ナトリウムトリアセトキシボラウニド（３２．０６ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、H_2O　５００ｍＬとＤＣＭ　２０００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３／１）により精製した。化合物２（９ｇ，収率４１．４８％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０８（ｍ，１Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６０（ｄｔ，Ｊ＝５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．４５（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．０１－１．２４（ｍ，７Ｈ），０．７４－０．８２（ｍ，１７Ｈ），－０．１５－０．０１ｐｐｍ（ｍ，１１Ｈ）．

【３５７２】

ステップ２．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物２（９ｇ，１６．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン；ヒドロフルオリド（４．８８ｇ，４１．８３ｍｍｏｌ，純度８５％）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり３７℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～５／１）により精製した。化合物３（３．３ｇ，収率６３．７６％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）＝３１０。

【３５７３】

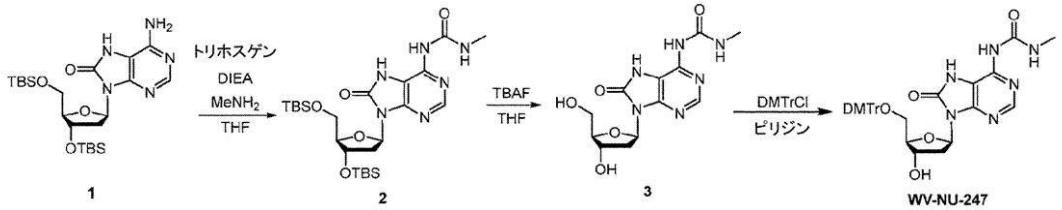
ステップ３．Ｐｙ（３３ｍＬ）中の化合物３（３．３ｇ，１０．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（３．６１ｇ，１０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物６が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、H_2O　８０ｍＬとＥｔＯＡｃ　２００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水８０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４６Ａ（５．２ｇ，収率７４．５８％）を、紫色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6

，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．３３（ｍ，８Ｈ），６．７４－６．８６（ｍ，４Ｈ），６．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，６Ｈ），３．１２－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１９ｐｐｍ（ｑｄ，Ｊ＝７．２，３．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）＝６１０；純度＝９３％．

【３５７４】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（ＷＶ－ＮＵ－２４７）の合成

【化９２５】



ステップ１．ＴＨＦ（１５００ｍＬ）中の化合物１（３０ｇ，６０．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１９．５５ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（７．７０ｇ，２５．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、この混合物を１０分間にわたり撹拌した。次いで、ＭｅＮＨ$_2$（２Ｍ，６０．５１ｍＬ）を添加し、この混合物をさらに２０分間にわたり撹拌し、次いで、１５℃まで温め、Ｎ$_2$下で１２時間にわたり撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。過剰なトリホスゲンを、１００ｍＬの水でクエンチし、次いで、この混合物を濃縮した。この残渣を、水２００ｍＬと酢酸エチル２００ｍＬ＊３の間で分配し、有機相を回収し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液１００ｍＬ及び塩水１００ｍＬで洗浄した。次いで、それを無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。次いで、粗生成物を、２０ｍＬメタノールにより１０分間にわたり１５℃で粉砕した。化合物２（３．５ｇ，収率１０．６１％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５１．５．

【３５７５】

ステップ２．ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物２（３．５ｇ，６．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，１５．８３ｍＬ）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）により精製した。化合物３（１．８ｇ，収率８７．６７％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：３２３．２．

【３５７６】

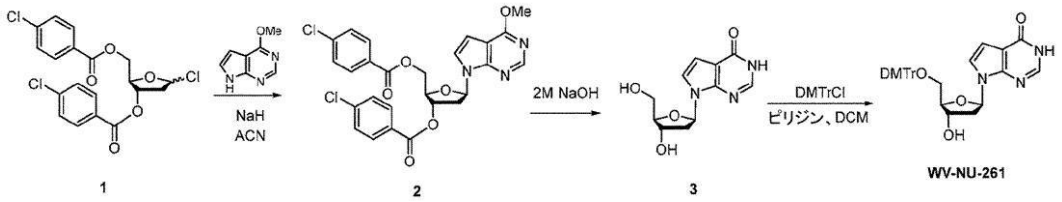
ステップ３．Ｐｙ（５０ｍＬ）中の化合物３（０．９ｇ，２．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１．０３ｇ，３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、クエンチし、飽和ＮａＨＣＯ$_3$　５０ｍＬの添加により希釈し、次いで、酢酸エチル２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１００ｍＬで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、続いて酢酸エチル／メタノール＝１／０～０／１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４７（１

ｇ，収率５３．４７％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．０８（ｍ，７Ｈ），６．８７－６．７０（ｍ，４Ｈ），６．１９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：６２５．３；純度：９３．００％．

【３５７７】

７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６１）の合成

【化９２６】



ステップ１．ＡＣＮ（２００ｍＬ）中の４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４．５ｇ，３０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１．８１ｇ，４５．２６ｍｍｏｌ，純度６０％）を０℃で添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌し、次いで、化合物１（１９．４５ｇ，４５．２６ｍｍｏｌ）を上の反応混合物に添加し、４時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～３：１）により精製した。化合物２（１１ｇ，収率７８．５７％）を、白色固形物として得た。

【３５７８】

ステップ２．ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の化合物２（１０ｇ，１８．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（２Ｍ，９２．１９ｍＬ）を添加した。この反応混合物を、１２時間にわたり９０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ジクロロメタン：メタノール＝６０：１～０：１）により精製した。化合物３（４．２ｇ，収率９０．６７％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５０－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．５９－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：２５０．２．

【３５７９】

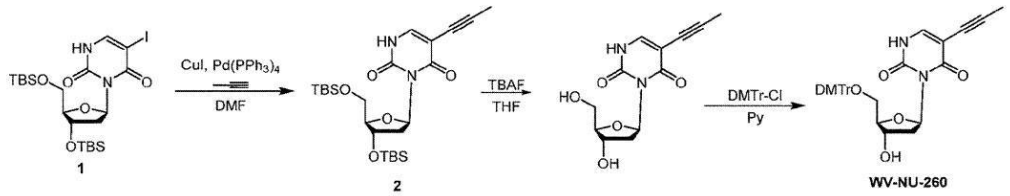
ステップ３．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物３（３．５ｇ，１３．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．１９ｇ，１５．３２ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。数滴のメタノール５ｍｌを添加して、未反応のＤＭＴｒＣｌを加水分解し、この混合物を、１０分間にわたり撹拌し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２６１（３．２ｇ，収率４０．１１％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，７Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９１－６

．８０（ｍ，４Ｈ），６．５２－６．４７（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝４．１，６．２，１３．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５５２．３，純度：９６．６７％。

【３５８０】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２６０）の合成

【化９２７】



ステップ１．ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の化合物１（２．９ｇ，４．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（５７９．２３ｍｇ，５．７２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．７４ｍｇ，２４．８９ｕｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１７．４７ｍｇ，２４．８９ｕｍｏｌ）、プロパ－１－イン（２Ｍ，１４．９３ｍＬ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応体１が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７０％～９５％、２０分）により精製した。化合物２（０．５ｇ，収率２０．３０％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Na^+）：５１７．

【３５８１】

ステップ２．ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の化合物２（１．５ｇ，３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，９．１０ｍＬ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～５／１）により精製した。化合物３（０．８０７ｇ、粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Na^+）：２８９．

【３５８２】

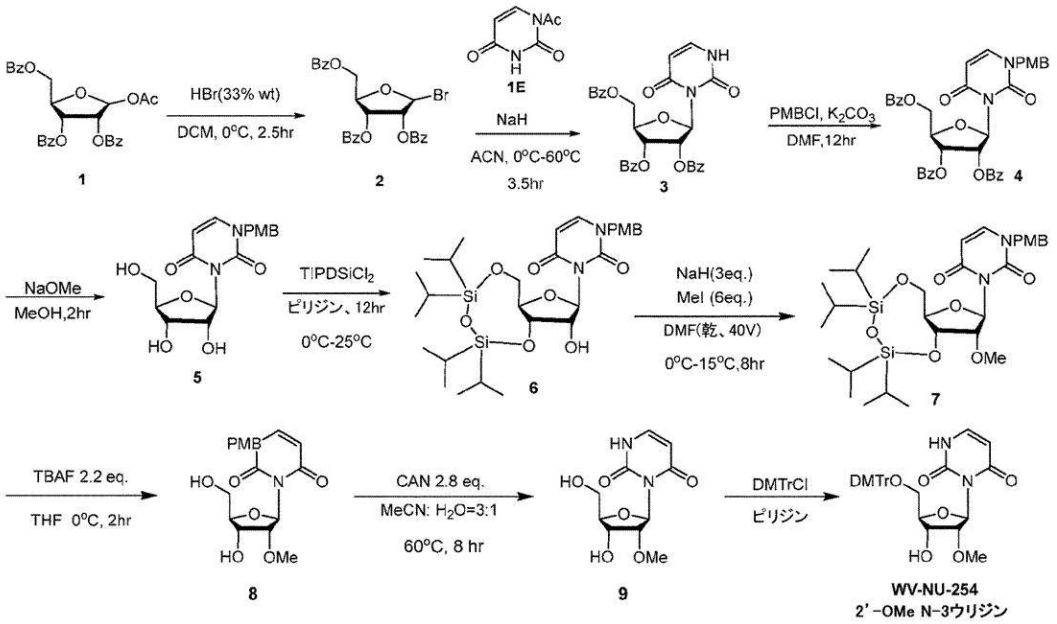
ステップ３．Ｐｙ（１０ｍＬ）中の化合物３（０．７ｇ，２．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（８９０．８１ｍｇ，２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この反応混合物を、ＥｔＯＡｃ　１００ｍＬとH_2O　３０ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水３０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６０（１ｇ，収率６２．８８％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．３６（ｍ，７Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．

８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０５ｐｐｍ（ｓ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５６７，純度：９４％。

【３５８３】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５４）の合成

【化９２８】



ステップ１．ＤＣＭ（２０００ｍＬ）中の化合物１（２００ｇ，３９６．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$中において０℃で臭化水素（３８８．８１ｇ，２６０．９５ｍｍｏｌ、純度３３％）を添加した。この混合物を、２時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応の混合物を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（３００ｍＬ＊５）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、残存している酢酸を除去し、粗生成物を真空中で乾燥させた。化合物２（２０８ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【３５８４】

ステップ２．４バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の化合物１Ｅ（２２．８８ｇ，１４８．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（７．９２ｇ，純度６０％）をＮ$_2$中において３０分間にわたり０℃で添加した。次いで、３０分間にわたり２５℃で化合物２（５２ｇ，９８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、４０℃まで加熱した。次いで、この混合物を、２時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、４つの新たなスポットが形成されたことを示した。ろ過により固形物を除去し、有機相を真空濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）により精製した。化合物３（６０ｇ，収率２７．２７％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．１２－６．０５（ｍ，２Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．４８（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５７９．３，純度：９４．１６％。

【３５８５】

ステップ３．ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の化合物３（２０ｇ，３５．９４ｍｍｏｌ）の溶

液に、K_2CO_3（７．４５ｇ，５３．９１ｍｍｏｌ）及びＰＭＢ－Ｃｌ（６．１９ｇ，３９．５３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水２００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１５：１～０：１）により精製した。化合物４（２３ｇ，収率９４．５８％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：７００．３、純度：９８．３５％。

【３５８６】

ステップ４．次いで、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の化合物４（２３ｇ，３３．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（５．５１ｇ，１０１．９７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体にNH_4Cl（５．６ｇ）を添加し、１０分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝３：１）により精製した。化合物５（１２ｇ，収率９６．９０％）を、黄色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９８－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．２９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３６５．２，純度：９９．５１％。

【３５８７】

ステップ５．ピリジン（２００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）（１２ｇ，３２．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１３．５１ｇ，４２．８２ｍｍｏｌ）をN_2中において１時間にわたり０℃でゆっくりと添加した。この混合物を、１１時間にわたり０℃～２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～０：１）により精製した。３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＳ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６）（１５ｇ，収率７５．０５％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６０７．４、純度：９５．８８％。

【３５８８】

ステップ６．５バッチ：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＳ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６）（５ｇ，８．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（９８８．６１ｍｇ，２４．７２ｍｍｏｌ，純度６０％）及びＭｅＩ（７．０２ｇ，４９．４４ｍｍｏｌ）をN_2中において０℃で添加した。混合物を、１０時間にわたり０℃～１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物６が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。５バッチの混合物の反応を、NH_4Cl　１０００ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、H_2O　５００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ＊４）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、

減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。１－（４－メトキシベンジル）－３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メトキシテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７）（２１．５ｇ，収率８４．０６％）を、黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．２３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），１．１７－１．０１（ｍ，２８Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６２１．４，純度：９９．０９％。

【３５８９】

ステップ７．ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－（４－メトキシベンジル）－３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メトキシテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７）（１９ｇ，収率３０．６０％）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，６１．２０ｍＬ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物７が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８）（１０．９ｇ，収率９４．１４％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．４，５．３，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｔｄ，Ｊ＝６．３，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（$M+H^+$）：４０１．２，純度：９６．３７％。

【３５９０】

ステップ８．ＡＣＮ（４００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８）（１０．９ｇ，２８．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＡＮ（３９．４８ｇ，７２．０２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、３時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物８が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～１０％、２０分）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９）（３．６ｇ，収率４８．６５％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）

，４．８６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝３．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．４，５．３，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２８１．１，純度：１００．０％。

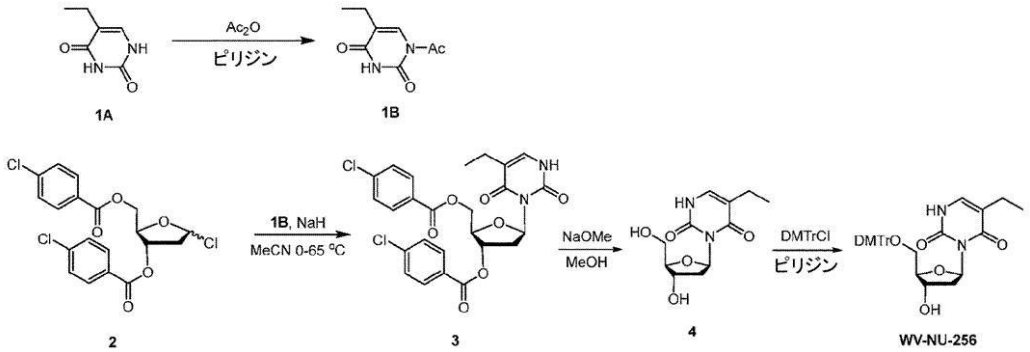
【３５９１】

ピリジン（５０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９）（３．５ｇ，１３．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（４．５９ｇ，１３．５５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、６時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物９が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝５：１、５％ＴＥＡ）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５４）（６．３ｇ，収率８２．８９％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．７４（ｍ，５Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．９，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝３．１，７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝３．０，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５９．３，純度：９９．１０％。

【３５９２】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５６）の合成

【化９２９】



ステップ１．ピリジン（５００ｍＬ）中の５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ａ）（５０ｇ，３５６．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（２１８．５４ｇ，２．１４ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、３時間にわたり１２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル（５００ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過し、ケーキを、減圧下で乾燥させて、生成物を得た。１－アセチル－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（５０ｇ，収率７６．９２％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，

３Ｈ），２．２８（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【３５９３】

ステップ２．４バッチ：清潔で乾燥した三口の２Ｌ丸底フラスコに、１－アセチル－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（１０ｇ，５４．８９ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＡＣＮ（１０００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を用いて反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（３．２９ｇ，８２．３４ｍｍｏｌ，純度６０％）を、この反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（３２．７８ｇ，７６．３０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で及び３時間にわたり６５℃で反応混合物を撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。この粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１（２００ｍＬ）からの６０℃での再結晶により精製した。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－エチル－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３）（５．７ｇ，収率１９．００％）を、白色固形物及び１０ｇの粗製物として得た。

【３５９４】

ステップ３．ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－エチル－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３）（７．５ｇ，１４．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１．９０ｇ，３５．１５ｍｍｏｌ）を添加した　この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物に、乾燥ＮＨ４Ｃｌ（１．９ｇ）を添加し、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。５－エチル－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（３．４ｇ，収率８７．８３％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．６，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝５．１，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２５５．２．

【３５９５】

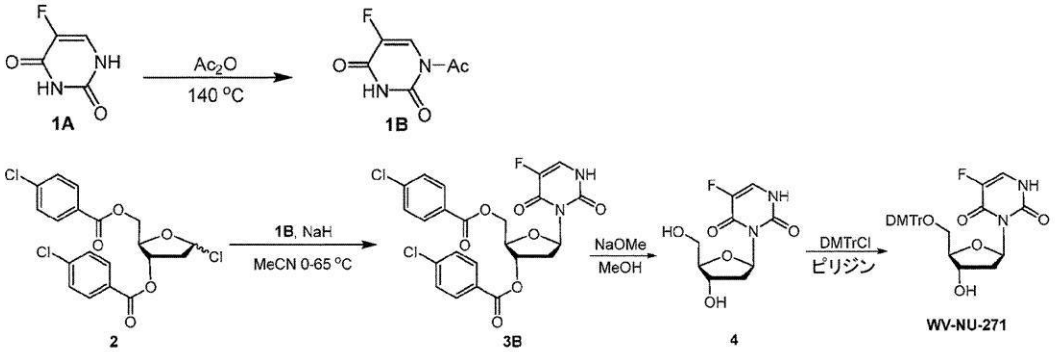
ステップ４．ピリジン（９０ｍＬ）中の５－エチル－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（３．４ｇ，１３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（４．９５ｇ，１４．５９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応体を、H_2O　１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水（１００ｍＬ＊２）で洗浄し、乾燥Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェ

ニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５６）（５．８ｇ，収率７６．２４％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，７Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，６Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝４．２，８．４，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０１－０．９５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５５７．３，ＬＣＭＳ　純度：９７．４％。

【３５９６】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７１）の合成

【化９３０】



ステップ１．５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ａ）（５２ｇ，３９９．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_{2}$Ｏ（５４５．００ｇ，５．３４ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１４０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１（１００ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過し、ケーキを減圧下で乾燥させて、生成物を得た。１－アセチル－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（４８ｇ，収率６９．７７％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１２．１５－１２．０２（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）．

【３５９７】

ステップ２．清潔で乾燥した三口の３Ｌ丸底フラスコに、１－アセチル－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（１８ｇ，１０４．５８ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＭｅＣＮ（１８００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を用いて反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（６．２７ｇ，１５６．８７ｍｍｏｌ，純度６０％）を、この反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（６２．４６ｇ，１４５．３７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で及び３時間にわたり６５℃で反応混合物を撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル（２００ｍＬ）及び石油エーテル（６００ｍＬ）により１５分間かけて６５℃で粉砕し、ろ過し、ケーキを３回洗浄し、ケーキを真空下で乾燥させて、生成物を得て、全ての母液を濃縮して、粗製物を得た。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，

３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－フルオロ－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（１４ｇ，収率２５．５８％）を、白色固形物として得た。

【３５９８】

ステップ３．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－フルオロ－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（１４ｇ，２６．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（３．６１ｇ，６６．８８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３Ｂが完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl固体（３．６ｇ）でクエンチし、固体をろ過し、ろ液を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（５．７４ｇ，収率８７．１０％）を、白色泡状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．４７－１０．６６（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．１，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２９（ｔｄ，Ｊ＝４．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｄｄ，Ｊ＝６．２，７．２，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２６９．２．

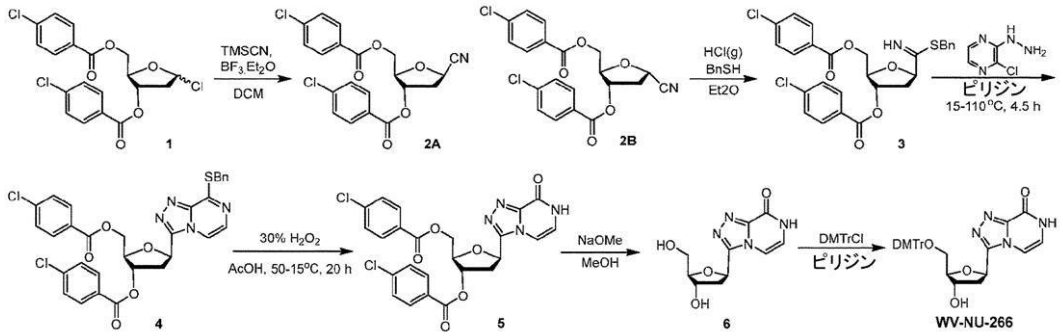
【３５９９】

ステップ４．ピリジン（１４０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（５．７ｇ，２３．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（８．６３ｇ，２５．４７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、Ｈ２Ｏ　１５０ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製して、３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７１）（１０．４ｇ，７９．５６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，６Ｈ），６．８４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，４Ｈ），６．５９－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，７Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．２，８．３，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５４７．２，ＬＣＭＳ　純度：９７．１５％。

【３６００】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６６）の合成

【化９３１】



ステップ１．ＤＣＭ（１４００ｍＬ）中の化合物１（７０．００ｇ，１６２．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣＮ（２４．２４ｇ，２４４．３７ｍｍｏｌ）及び$BF_3.Et_2O$（４６．２４ｇ，３２５．８３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応を、炭酸水素アンモニウム飽和溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、さらに３０分間撹拌した。２つのバッチのスラリーを合わせ、CH_2Cl_2（２＊１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、Na_2SO_4で脱水し、蒸発乾固した。粗生成物を、（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）の１０００ｍＬの混合溶媒により３０分間かけて１５℃で２回粉砕した。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－シアノテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２Ａ）（６２ｇ，収率４５．２９％）を、灰色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．０５－７．９６（ｍ，４Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），５．６８－５．５６（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４３（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｄｄ，Ｊ＝４．１，８．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【３６０１】

ステップ２．Et_2O（１５００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－シアノテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２Ａ）（５２ｇ，１２３．７４ｍｍｏｌ）及びＢｎＳＨ（３１．３４ｇ，２５２．３３ｍｍｏｌ）の溶液は、無水ＨＣｌにより２時間にわたり０℃で飽和させた（４５分後、白色沈殿物が形成された）。次いで、この混合物を６時間にわたり－１０℃で維持した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。白色沈殿物を、ろ過により単離し、無水Et_2O　５００ｍＬで洗浄し、ケーキを乾燥させて、生成物を得た。４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルチオ）（イミノ）メチル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３）（６７ｇ，粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋H^+）：５４５．１．

【３６０２】

ステップ３．Ｐｙ（１５００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルチオ）（イミノ）メチル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３）（３７ｇ，６７．９６ｍｍｏｌ）及び（３－クロロピラジン－２－イル）ヒドラジン（１９．６５ｇ，１３５．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、３時間にわたり１５℃、次いで１．５時間にわたり１１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルチオ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（４）（１４ｇ，収率３２．４２％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６３５．２．

【３６０３】
ステップ４．ＡｃＯＨ（２２０ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルチオ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（４）（２２ｇ，３４．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O_2（２１．８１ｇ，１９２．３６ｍｍｏｌ、純度３０％）を５０℃で添加した。この混合物を、２０時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。ＡｃＯＨを真空中で除去して、淡黄色のシロップを得て、これにH_2O（５００ｍＬ）を添加した。この溶液のｐＨを、３Ｎ　ＮａＯＨ溶液により６にした。得られた沈殿物を、ろ過により単離し、２００ｍＬ　ＭｅＯＨから再結晶させて、粗製物を得た。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（５）（１８．３２ｇ，粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋H^+）：５２９．１．

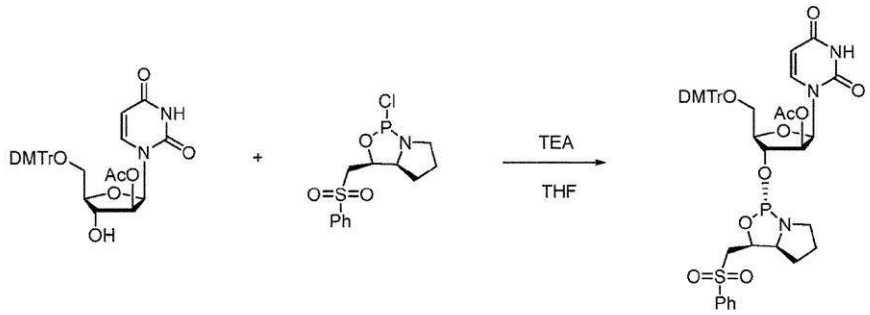
【３６０４】
ステップ５．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（５）（１８．３２ｇ，３４．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（４．６７ｇ，８６．５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、NH_4Cl　４．７ｇの添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（６）（８．７３ｇ，粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：２５３．１．

【３６０５】
ステップ６．Ｐｙ（２００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（６）（８．５８ｇ，３４．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１１．５３ｇ，３４．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、クエンチし、飽和$NaHCO_3$　１００ｍＬの添加により希釈し、次いで、酢酸エチル２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、ＤＣＭ　１００ｍＬ＊３で１５分間にわたり粉砕した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６６）（６．０８ｇ、収率３１．０７％）を、白色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１３（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．８３－６．７４（ｍ，５Ｈ），５．５８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），３．０８－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔｄ，Ｊ＝６．６，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝４．０，６．９，１２．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５３．２，純度：９６．４２％。

【３６０６】
酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）

テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イルの合成

【化９３２】

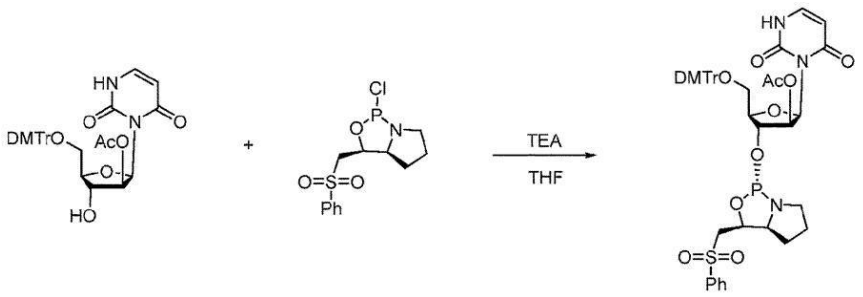


ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の乾燥酢酸［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－２－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］（９．５ｇ，１６．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．９５ｍＬ，３５．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．４３Ｍ，５６．３ｍＬ，２４．２１ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。水浴を取り除いた。この濁った反応溶液を、１時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣにより、反応が完了したことが示された。この反応を、水（１４５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．９３７ｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、白色泡状物（１０．９６ｇ，収率７７．９％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，４Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，４．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６４（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．１，１０．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，８．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．８３；ＭＳ（ＥＳＩ），８７０．６３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６０７】

酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イルの合成

【化９３３】

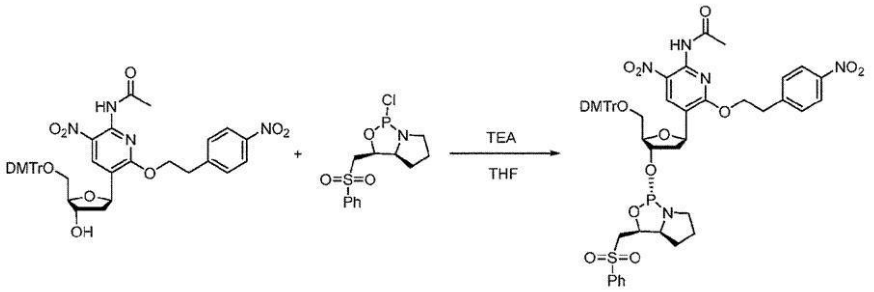


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥酢酸［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］（１．９ｇ，３．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９９ｍＬ，７．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，５．３８ｍＬ，４．８４ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。水浴を取り除いた。濁った反応溶液を、２時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応がほぼ完了したことを示した。さらに１時間にわたり撹拌した。この反応を、水（２９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３８７ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．０２ｇ，収率３６．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．９Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．８Ｈｚ，４Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｔｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．７３（ｍ，６Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．７４（ｑｄ，Ｊ＝９．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．７７（ｄｐ，Ｊ＝１２．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝９．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．１１－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．８８；ＭＳ（ＥＳＩ），８７０．４６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６０８】

Ｎ－（５－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－３－ニトロ－６－（４－ニトロフェネトキシ）ピリジン－２－イル）アセトアミドの合成

【化９３４】

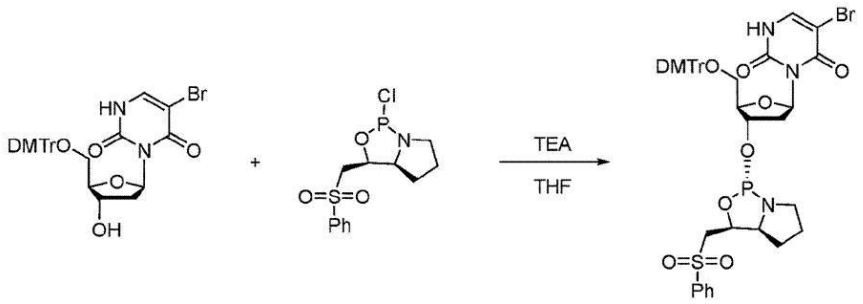


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［５－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－３－ニトロ－６－［２－（４－ニトロフェニル）エトキシ］－２－ピリジル］アセトアミド（２．０ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９１ｍＬ，６．５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，５．２３ｍＬ，４．７１ｍｍｏｌ）を、滴下した。水浴を取り除いた。濁った反応溶液を４時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２４μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３１４ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～７０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を淡黄色泡状物（１．８９７ｇ，収率６９．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔｔ，Ｊ＝７．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．８Ｈｚ，４Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８０（ｍ，４Ｈ），５．１４－５．０８（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．５，１０．５，７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｄｑ，Ｊ＝１５．５，６．３，５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｑｄ，Ｊ＝１０．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．５，７．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．４５；ＭＳ（ＥＳＩ），１０８６．１７［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３６０９】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ブロモピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９３５】

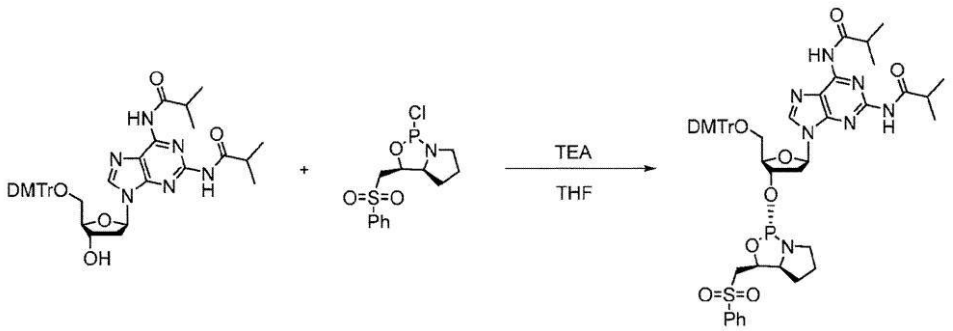


ＴＨＦ（２１ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－ブロモ－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．８ｇ，４．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６ｍＬ，１１．４９ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．１９ｍＬ，８．２７ｍｍｏｌ）を、滴下した。得られたスラリーを、２時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（５５１ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４５～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％　トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、茶色がかった灰白色泡状物（２．４３３ｇ，収率５９．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｔｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｔｄ，Ｊ＝６．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５１（ｓ，３Ｈ），３．７４８（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｐ，Ｊ＝１１．７，６．５，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，８．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．９，７．７，３．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０１（ｍ，２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５０．１９；ＭＳ（ＥＳＩ），８９０．４６／８９２．４５［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【３６１０】

Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）の合成

【化９３６】

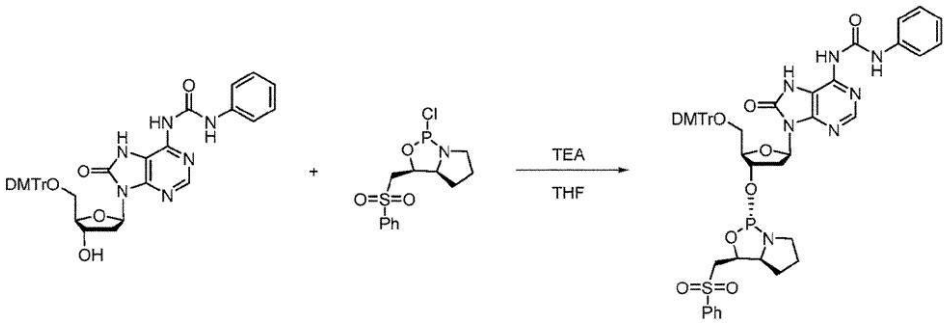


ＴＨＦ（２４．４ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－（２－メチルプロパノイルアミノ）プリン－６－イル］－２－メチル－プロパンアミド（３．２５ｇ，４．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６ｍＬ，１１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．１７ｍＬ，８．２５ｍｍｏｌ）を、滴下した。水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（５５１ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、白色泡状物（２．５２ｇ，収率５５．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄｄｔ，Ｊ＝８．８，５．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｑｄ，Ｊ＝９．８，３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，５．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），１．８８（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．７，７．６，３．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｑｄ，Ｊ＝７．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１４－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．６９；ＭＳ（ＥＳＩ），９９２．７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３６１１】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－フェニルウレアの合成

【化９３７】

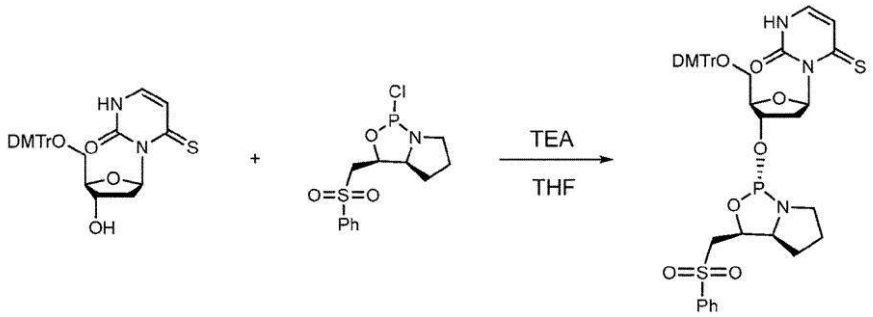


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥１－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］－３－フェニル－ウレア（３．９５ｇ，５．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．０ｍＬ，１４．３４ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１１．４７ｍＬ，１０．３２ｍｍｏｌ）を、滴下した。水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（５２μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６８８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を淡黄色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％　アセトニトリル（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を灰白色泡状物（１．７０ｇ，収率３０．６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１１．６７（ｓ，２Ｈ），１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｔ，Ｊ＝２６．１，８．９Ｈｚ，６Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，４Ｈ），６．３８－６．３２（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｐ，Ｊ＝１０．０，９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．６５；ＭＳ（ＥＳＩ），９７０．４５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６１２】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンの合成

【化９３８】

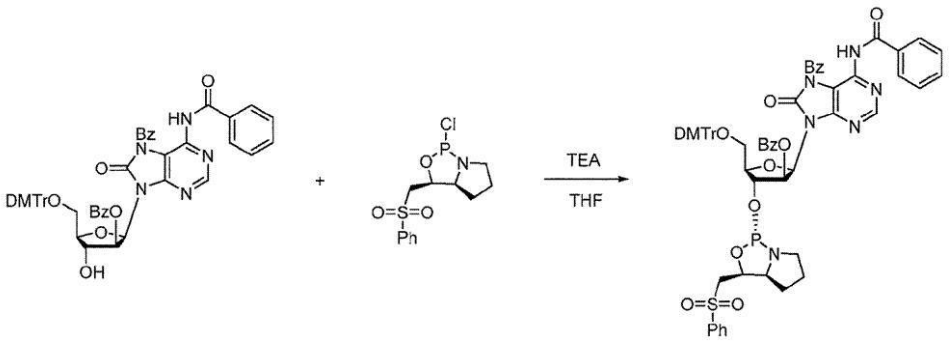


ＴＨＦ（１６．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－４－チオキソ－１Ｈ－ピリミジン－２－オン（２．２ｇ，４．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．４ｍＬ，１０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，８．０５ｍＬ，６．０４ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４８３ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を淡黄色泡状物（１．３５ｇ，収率４０．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｐ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．２６（ｍ，５Ｈ），２．９７－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝１０．５，９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．１５；ＭＳ（ＥＳＩ），８２８．３８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６１３】

安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（６－ベンズアミド－７－ベンゾイル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イルの合成

【化９３９】

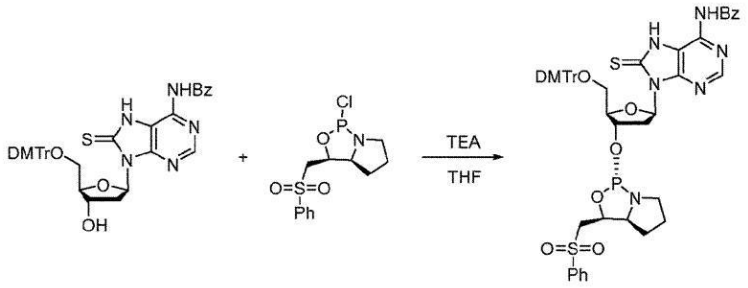


ＴＨＦ（１９ｍＬ）中の乾燥安息香酸［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－２－（６－ベンズアミド－７－ベンゾイル－－８－オキソ－プリン－９－イル）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］（２．５ｇ，２．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９７ｍＬ，６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，６．３１ｍＬ，４．７３ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３３４ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の１５～７０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、灰白色泡状物（１．５４ｇ，収率４６．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，７Ｈ），７．３３（ｄｔ，Ｊ＝６．４，２．８Ｈｚ，３Ｈ），７．２８（ｑ，Ｊ＝６．６，４．７Ｈｚ，４Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７１（ｍ，４Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝８．８，８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｑｄ，Ｊ＝１４．３，６．２Ｈｚ，３Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．７１；ＭＳ（ＥＳＩ），１１７９．４３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【３６１４】

Ｎ－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－チオキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミドの合成

【化９４０】

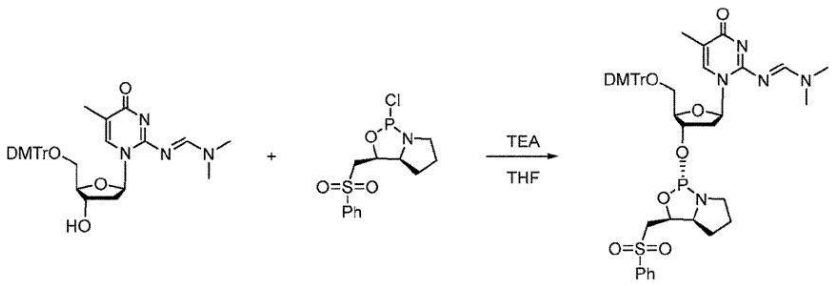


ＴＨＦ（１９ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－チオキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］ベンズアミド（２．５ｇ，３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．２６ｍＬ，９．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，８．２２ｍＬ，６．１６ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３３μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４３５ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を黄色泡状物（２．９６ｇ，収率８４．０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．６７（ｓ，２Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７３（ｍ，４Ｈ），５．２５－５．１８（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｔｔ，Ｊ＝７．３，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．９，１１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｑ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｑ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．８５；ＭＳ（ＥＳＩ），９７１．４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６１５】

（Ｅ）－Ｎ’－（１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミダミドの合成

【化９４１】

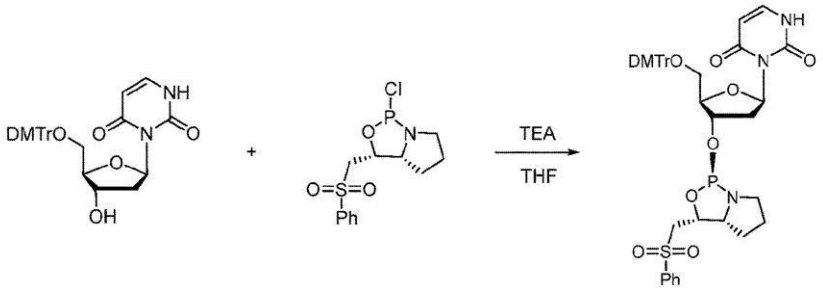


ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の５’－ＯＤＭＴｒ－Ｎ－ＤＭＦ－５－メチル－イソシチジン（２０ｇ，３３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１１．６４ｍＬ，８３．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，７５．７２ｍＬ，５６．７９ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。スラリーを、６．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３０１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４．０ｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用し、次いで勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～９０％アセトニトリル（各移動相は５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を灰白色泡状物（２１．９ｇ，収率７４．３％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），６．８１－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｄｑ，Ｊ＝１２．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｐ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １５２．５３；ＭＳ（ＥＳＩ），８８２．５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【３６１６】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，３ａＲ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９４２】

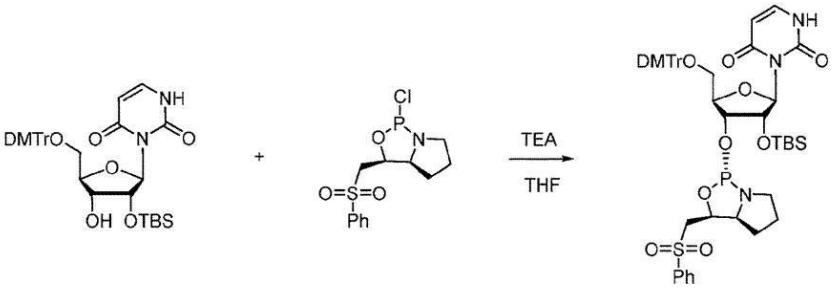


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ，９．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３．２８ｍＬ，２３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｒ，３ａＲ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．８Ｍ，１８．８５ｍＬ，１５．０８ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（８５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．１３ｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（６．３ｇ，収率８２．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｄｔ，Ｊ＝６．７，４．５，２．５Ｈｚ，４Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（五重線，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．６０（五重線，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝９．１２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６０（五重線，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０９（ｈ，Ｊ＝１０．１，９．５Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５５．８６；ＭＳ（ＥＳＩ），８１２．４６［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【３６１７】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９４３】

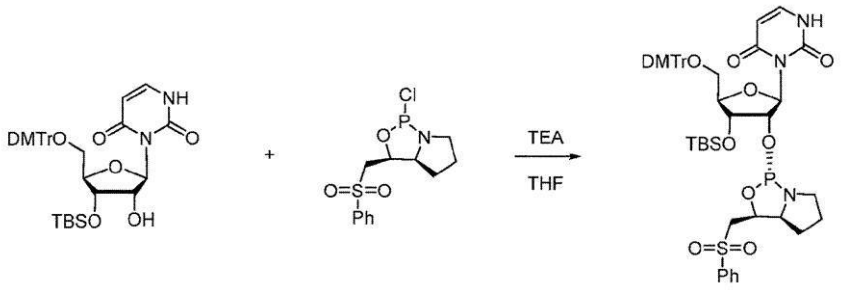


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ，７．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６４ｍＬ，１８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１７．１５ｍＬ，１２．８６ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間４５分にわたり室温で撹拌した。この反応を、水（６８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（９０８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（４．２０６ｇ，収率５８．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．５１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．５８（ｑ，Ｊ＝７．２，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｑ，Ｊ＝１０．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｑ，Ｊ＝６．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．００（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，３Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．３７；ＭＳ（ＥＳＩ），９４２．４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６１８】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９４４】

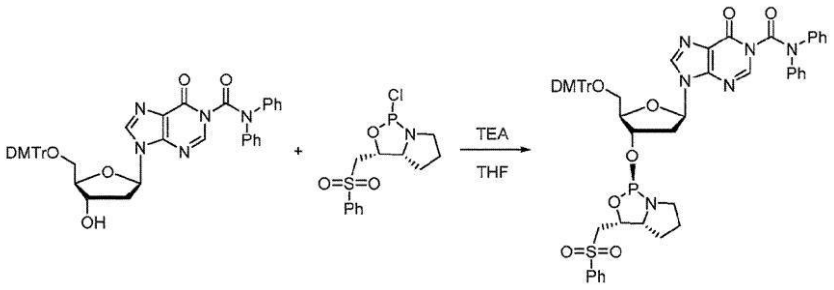


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ，７．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６４ｍＬ，１８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１８．１６ｍＬ，１３．６２ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（６８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（９０８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～９５％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（３．５８７ｇ，収率５０．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｔ，Ｊ＝９．４，２．２Ｈｚ，４Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｔｔ，Ｊ＝１０．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．１８（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，８．３Ｈｚ，１Ｈ），０．７８（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ），－０．０８（ｓ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．５０；ＭＳ（ＥＳＩ），９４２．４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６１９】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，３ａＲ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－カルボキサミドの合成

【化９４５】

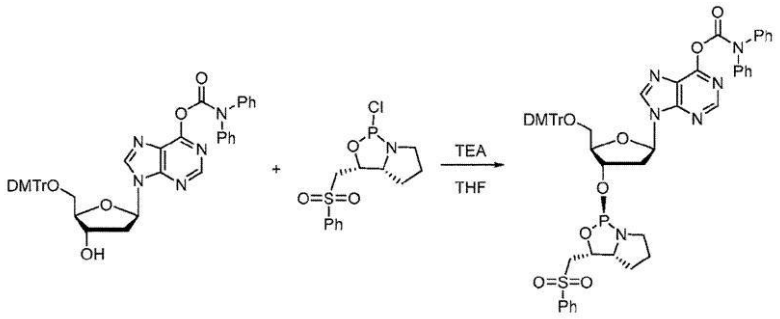


ＴＨＦ（９８ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－プリン－１－カルボキサミド（１３．０６ｇ，１７．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６．０７ｍＬ，４３．５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｒ，３ａＲ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．８０Ｍ，３９．１９ｍＬ，３１．３５ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１５７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（２．０８ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１４．７ｇ，収率８１．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，６Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｓ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｑ，Ｊ＝７．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７８２（ｓ，３Ｈ），３．７８１（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．７，１０．３，８．６Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５６．７９（マイナー），１５６．３４（メジャー）；マイナー：メジャー＝４７：５３；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０３３．１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【３６２０】

ジフェニルカルバミン酸９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，３ａＲ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－６－イルの合成

【化９４６】

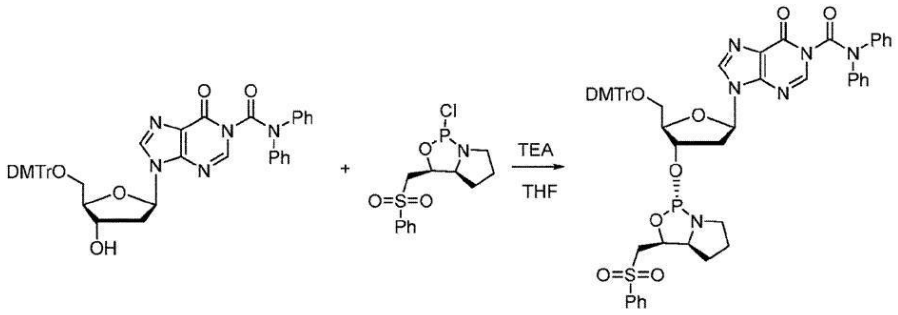


ＴＨＦ（２７ｍＬ）中の乾燥Ｎ，Ｎ－ジフェニルカルバミン酸［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］プリン－６－イル］（３．６ｇ，４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６７ｍＬ，１２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｒ，３ａＲ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．８０Ｍ，１０．８ｍＬ，８．６４ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４３μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（５７６ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～８０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（３．９４ｇ，収率７９．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，４Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．７，５．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄｄｔ，Ｊ＝８．８，６．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４９（ｓ，３Ｈ），３．７４７（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．８，９．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１４（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．６，１０．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５６．３８；ＭＳ（ＥＳＩ），１０３３．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３６２１】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－カルボキサミドの合成

【化９４７】

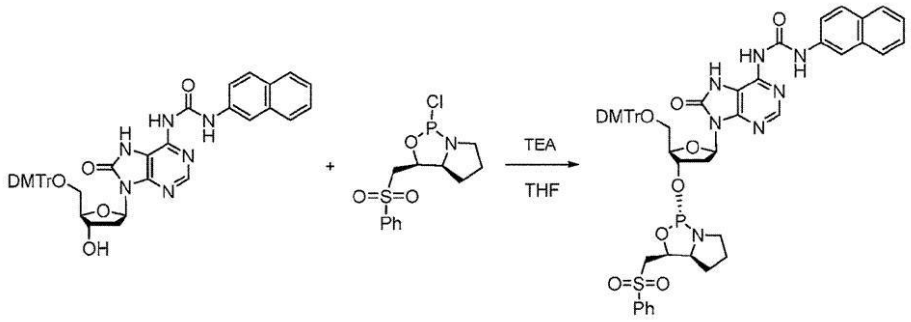


ＴＨＦ（７５ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－プリン－１－カルボキサミド（１０．０ｇ，１３．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．６５ｍＬ，３３．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，３２．０１ｍＬ，２４．０１ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（９．９１ｇ，収率７１．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．２５－７．０４（ｍ，８Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７７７（ｓ，３Ｈ），３．７７６（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．４６（メジャー），１５２．３３（マイナー）；メジャー：マイナー＝５６：４４；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０３３．４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【３６２２】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）ウレアの合成

【化９４８】

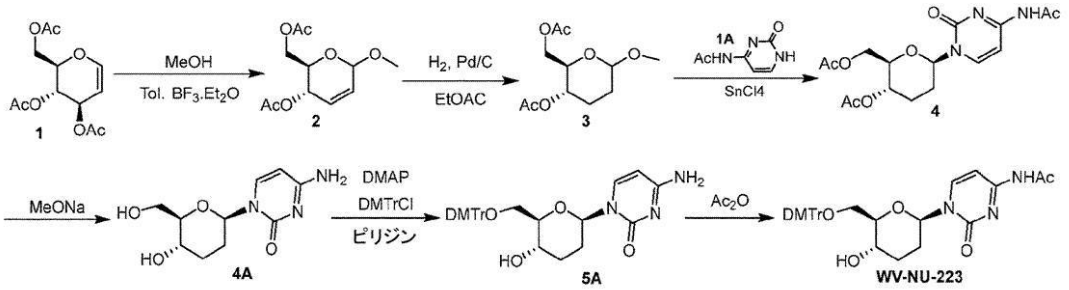


ＴＨＦ（２２．５ｍＬ）中の乾燥１－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］－３－（２－ナフチル）ウレア（３．０ｇ，４．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．４１ｍＬ，１０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，９．７５ｍＬ，７．３１ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてアセトニトリル中の０～１００％　ＥｔＯＡｃ（ＥｔＯＡｃは２．５％ＴＥＡを含有し、アセトニトリルは１．０％ＴＥＡを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．１７ｇ，収率５２．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１１．９７（ｓ，１Ｈ），１０．４６（ｓ，１Ｈ），９．６９（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ，４Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７０（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，７Ｈ），３．４９（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｑ，Ｊ＝１３．０，７．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｔｑ，Ｊ＝１０．６，４．５，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１０（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．６９（メジャー），１４５．６４（マイナー）；メジャー：マイナー＝８３：１７；ＭＳ（ＥＳＩ），１０２０．１１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【３６２３】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミド（ＷＶ－ＮＵ－２２３）の合成

【化９４９】



ステップ１．三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（２２．１６ｇ，１５６．１１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２．９５ｇ，４０４．０４ｍｍｏｌ，１６．３５ｍＬ，２．２当量）及びＴｏｌ．（６００ｍＬ）中の化合物１（５０ｇ，１８３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。この混合物を、６．５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。溶液を０℃まで冷却し、Et_3N（２０．４５ｍＬ）でクエンチし、０℃で１０分間維持した後、Na_2CO_3（１９．４５ｇ）を溶液に添加した。ろ液を濃縮して残渣を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１、１．０ｖｏｌ％　Et_3Nを伴う）により精製した。化合物２（４４ｇ，収率９８．０９％）を、無色油状物として得た。^1H　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝５．７３－５．８７（ｍ，２Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０２ｐｐｍ（ｓ，４Ｈ）．ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）、Ｒｆ＝０．２３。

【３６２４】

ステップ２．ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中の化合物２（４４ｇ，１８０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．０７ｍｇ，１８０．１５ｍｍｏｌ，純度１０％）を添加した。この混合物を、H_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下にて１８時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。不溶性材料を、セライトのパッドに通してろ過により除去した。パッドをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物３（４３ｇ，収率９６．９３％）を、無色油状物として得た。^1H　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝４．６７－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．８１－２．０２ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）．ＴＬＣ：（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．３０。

【３６２５】

ステップ３．ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中の化合物１Ａ（３７．４４ｇ，２４４．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＳＡ（７１．０４ｇ，３４９．２３ｍｍｏｌ，８６．３２ｍＬ）及び化合物３（４３ｇ，１７４．６１ｍｍｏｌ）及び$SnCl_4$（６８．２４ｇ，２６１．９２ｍｍｏｌ，３０．６０ｍＬ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり４５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、H_2O（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、塩水３０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／

１）により精製した。化合物４（３４ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【３６２６】

ステップ４．ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の化合物４（２４ｇ，６５．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3ONa（１０．５９ｇ，１９６．００ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＨＰＬＣは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。ろ液を、真空中で濃縮した。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ条件）により精製した。化合物４Ａ（１３ｇ，収率８２．４８％）を、白色固形物として得た。

【３６２７】

ステップ５．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ａ（１３ｇ，５３．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（１８．２６ｇ，５３．８９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、６時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４Ａが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この反応混合物を、H_2O（５００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物５Ａ（１３ｇ，収率４４．３８％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ－H^+）＝５４２。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）Ｒｆ＝０．３３。

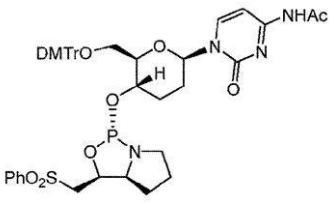
【３６２８】

ステップ６．Ｐｙｒ．（１３０ｍＬ）中の化合物５Ａ（１３ｇ，２３．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（２．４４ｇ，２３．９１ｍｍｏｌ，２．２４ｍＬ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）は、化合物５Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この混合物を、真空中で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２２３（７．７ｇ，収率５２．７８％，純度９６％）を、白色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．９３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１４－７．３４（ｍ，８Ｈ），６．７９－６．９１（ｍ，４Ｈ），５．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．７２ｐｐｍ（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ＝（Ｍ－H^+）＝５８５．６。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）、Ｒｆ＝０．４３。

【３６２９】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミド（ＣＳＭ－０１９－Ｌ－ＰＳＭ）の合成

【化９５０】

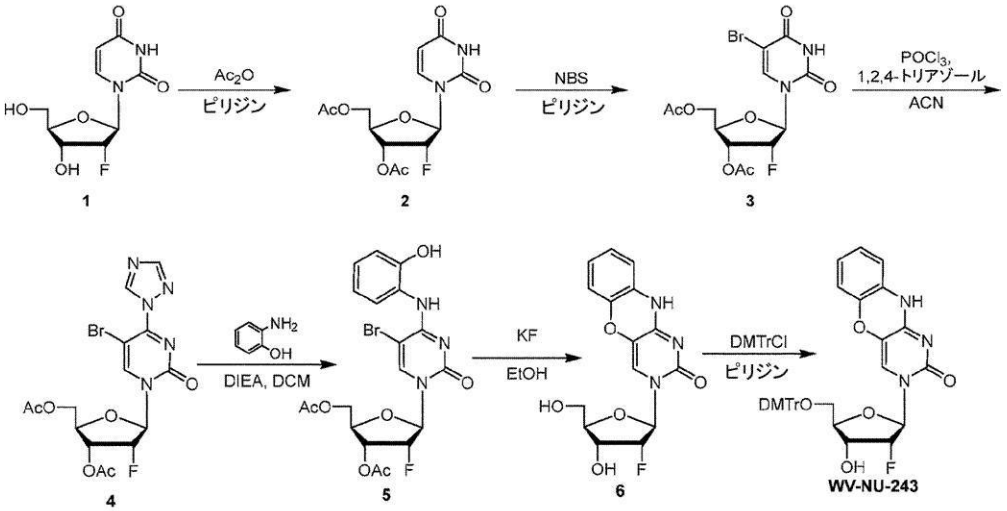


アミダイト６を、一般的な手順を使用して合成した。収率、７４％。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１４９．４４；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ　Ｃ$_{45}$Ｈ$_{49}$Ｎ$_4$Ｏ$_{10}$ＰＳ［Ｍ＋Ｋ］$^+$に関する計算値９０７．２５、実測値：９０７．１４［Ｍ＋Ｋ］$^+$。

【３６３０】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４３）の合成

【化９５１】



ステップ１．２バッチ：ピリジン（１０００ｍＬ）中の化合物１（１００ｇ，１０６．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（１６５．８７ｇ，１．６２ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１８時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、石油エーテル１０００ｍＬ＊２で洗浄した。化合物２（２６８ｇ，収率９９．８９％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９３－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．４，７．９，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）．ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．８。

【３６３１】

ステップ２．２バッチ：Ｐｙ（１３００ｍＬ）中の化合物２（１３４ｇ，４０５．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（９３．８８ｇ，５２７．４５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１８時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製した。化合物３（３２３ｇ，収率９７．２８％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．９９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），５．９７－５．７９（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝５．３，７．９，１８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：４１１．０．ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：２、Ｒｆ＝０．８。

【３６３２】
ステップ３．２バッチ：ＡＣＮ（１３００ｍＬ）中の１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（８１．０２ｇ，１．１７ｍｏｌ）、$POCl_3$（４４．９７ｇ，２９３．２８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（１４８．３９ｇ，１．４７ｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加し、３０分後、ＡＣＮ（２００ｍＬ）中の化合物３（３０ｇ，７３．３２ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を１時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。過剰なＴＥＡ（１５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を添加し、３０分間にわたり撹拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、ジクロロメタン（５００ｍＬ）と炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）の間で分配した。２つのバッチの混合物を合わせ、水層をジクロロメタン（５００ｍＬ＊３）で抽出し、合わせた有機層を塩水５００ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を蒸発させて、淡黄色固形物を得て、これを高真空下で乾燥させた。化合物４（６０ｇ、粗製物）を、黄色固形物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：２、Ｒｆ＝０．４。

【３６３３】
ステップ４．２バッチ：ＤＣＭ（１２００ｍＬ）中の化合物４（６０ｇ，１３０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（４２．１２ｇ，３２５．９４ｍｍｏｌ）及び２－アミノフェノール（３５．５７ｇ，３２５．９４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を、５％ クエン酸（５００ｍｌ）及びＨ２Ｏ ５００ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、２つのバッチの混合物を合わせ、ジクロロメタン（１０００ｍｌ＊２）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて粗製物を得た。粗製物を、酢酸エチル１０００ｍＬ＊３で洗浄した。化合物５（４３ｇ，収率６５．９３％）を、褐色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：４９９．２．

【３６３４】
ステップ５．ＥｔＯＨ（１．５Ｌ）中の化合物５（３０ｇ，５９．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＦ（６９．６８ｇ，１．２０ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり９５℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を、１５℃まで冷却し、次いでろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物６（２０ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：３３６．０。

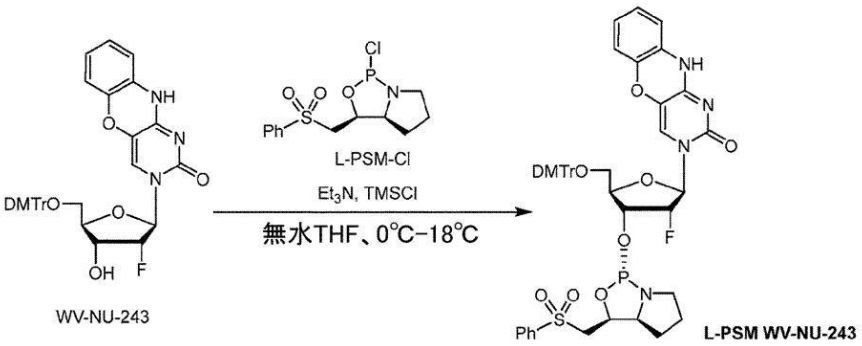
【３６３５】
ステップ６．Ｐｙ（１０００ｍＬ）中の化合物６（２０ｇ，５９．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２２．２３ｇ，６５．６２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を、メタノール５０ｍＬの添加により１５℃でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０から０／１、その後、酢酸エチル：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。次いで、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Agela Dura Shell Ｃ１８ ２５０＊７０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、１８分）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４３（３．６８ｇ，収率６７％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．７７－９．９４（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．１，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｂｒｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：

６３６．２，純度：１００％。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．３）。

【３６３６】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（Ｌ－ＰＳＭ－ＷＶ－ＮＵ－２４３　アミダイト）の合成

【化９５２】



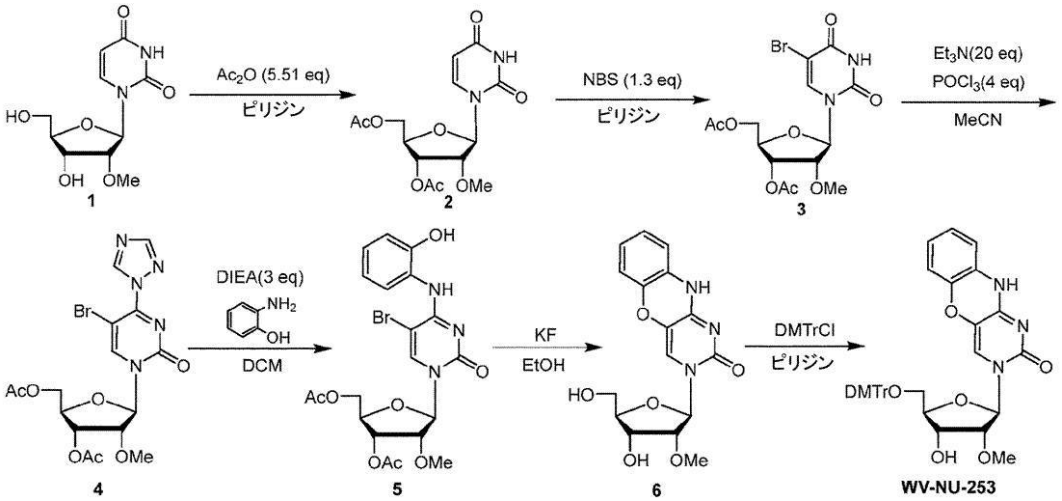
２５０ｍＬサイズの三口フラスコ中のヌクレオシドＷＶ－ＮＵ－２４３（１．７２ｇ，２．７０ｍｍｏｌ，１．０当量）を無水トルエン（３０ｍＬ）と共沸させ、高真空で４８時間にわたり乾燥させた。このフラスコに、アルゴン下で無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）を添加し、溶液を－１０℃まで冷却した。この反応混合物に、トリエチルアミン（４．０当量）を添加し、続いてＴＭＳＣｌ（１．０当量）、次いでＬ－ＰＳＭ－Ｃｌ（０．８Ｍ）溶液（２．０当量）を１０分間かけて添加した。この反応混合物を室温まで温め、反応の進行をＨＰＬＣで監視した。出発材料の消失後、反応を水の添加によりクエンチし、モレキュラーシーブの添加により乾燥させた。この反応混合物を、フリットガラスチューブに通してろ過した。反応フラスコ及び沈殿物を、無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）で洗浄した。得られたろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２，ヘキサン中の４０～１００％　酢酸エチル）により精製して、Ｌ－ＰＳＭ－ＷＶ－ＮＵ－２４３アミダイトを黄色固形物（２．１ｇ，収率８４％）として得た。ＬＣＭＳ：$C_{45}H_{46}N_5O_9PS$（Ｍ－Ｈ$^+$）：９１９．２７．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７８（ｍ，５Ｈ），６．７４（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄｔ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），５．００（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８０－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，８Ｈ），３．５６－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄｔｔ，Ｊ＝１１．８，７．７，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．３，６．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，１Ｈ）．^{31}ＰＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝１５５．４０．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝２００．１２．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１７１．８１，１５９．２７，１５９．２４，１５６．２０，１５４．２９，１４４．８２，１４２．８９，１３９．７４，１３６．２７，１３５．９７，１３４．７１，１３０．

８９，１３０．７１，１２９．９９，１２８．９２，１２８．９０，１２８．８２，１２８．６７，１２７．６６，１２６．６６，１２４．９０，１２４．５９，１２１．９９，１１８．７４，１１５．８９，１１３．９５，１１３．９３，９４．２４，９２．９７，８９．３２，８９．１０，８７．６０，８１．７６，８１．７４，７５．３８，７５．３２，６９．４３，６９．３６，６９．３３，６９．２６，６６．７８，６６．７５，６１．０６，６０．９２，５８．７７，５８．７４，５５．８４，５５．８２，４７．１８，４６．９５，２８．０３，２６．６９，２６．６７，２１．７２，１４．８７．

【３６３７】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２５３）の合成

【化９５３】



ステップ１．ピリジン（７２０ｍＬ）中の化合物１（９０ｇ，３４８．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（１９６．２０ｇ，１．９２ｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を、１８時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。残渣を、ジクロロメタン（１０００ｍｌ）中で溶解させ、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（４＊１０００ｍｌ）で洗浄した。水層を、ジクロロメタン（２＊７５０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。さらに精製することなく、次の工程のために使用した。化合物２（１００ｇ，収率８３．８２％）を、黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．６０－１１．３３（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３４１．２．

【３６３８】

ステップ２．ピリジン（１０００ｍＬ）中の化合物２（１００ｇ，２９２．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（６７．５９ｇ、３７９．７８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、１８時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。反応混合物を、ジクロロメタン（１０００ｍｌ）で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（３ｘ８００ｍｌ）で洗浄した。水層を、ジクロロメタン（２ｘ５００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製した。化合物３（１１７ｇ，収率９５．０８％）を、白色固形物として得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．９７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ）

，５．８０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，４Ｈ），３．３３－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４４４．３．ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１），Ｒｆ＝０．３７。

【３６３９】

ステップ３．ＡＣＮ（１０００ｍＬ）中の１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（９１．８３ｇ，１．３３ｍｏｌ）及びＰＯＣｌ$_3$（５０．９６ｇ，３３２．３９ｍｍｏｌ，３０．８９ｍＬ）の懸濁液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（１６８．１７ｇ，１．６６ｍｏｌ，２３１．３２ｍＬ）を０℃（氷浴）でゆっくりと添加した。２０分間にわたり撹拌した後、ＡＣＮ（５００ｍＬ）中の化合物３（３５ｇ，８３．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、反応フラスコに添加した。氷浴を取り除き、この混合物を３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。過剰なトリエチルアミン（７００ｍＬ）及び水（３００ｍＬ）を添加し、３０分間にわたり撹拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、ジクロロメタン（５００＊３ｍＬ）と炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）の間で分配した。水層を、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を蒸発させて、淡黄色固形物を得て、これを高真空下で乾燥させた。この混合物を、さらに精製することなく次の工程のために使用した。化合物４（３９ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）、Ｒｆ＝０．３６。

【３６４０】

ステップ４．ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の化合物４（３９ｇ，８２．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、２－アミノフェノール（２７．０４ｇ，２４７．７５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３２．０２ｇ，２４７．７５ｍｍｏｌ，４３．１５ｍＬ）を添加した。この反応混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。この反応混合物を、５％ クエン酸（２００ｍｌ）の添加によりクエンチした。水層を、ジクロロメタン（２００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、泡状物を得た。粗生成物を、１２時間にわたり２５℃で（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）５００ｍｌにより粉砕した。化合物５（２０ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）、Ｒｆ＝０．５７。

【３６４１】

ステップ５．ＥｔＯＨ（１５００ｍＬ）中の化合物５（３０ｇ，５８．５６ｍｍｏｌ）、ＫＦ（３４．０２ｇ，５８５．５９ｍｍｏｌ）の溶液に対して、この混合物を７２時間にわたり９０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この混合物を濃縮して粗製物を得て、この混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１（２０００ｍＬ）で洗浄し、ろ過し、ろ液を濃縮して、化合物６（２０ｇ，収率９８．３３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３４８．１．

【３６４２】

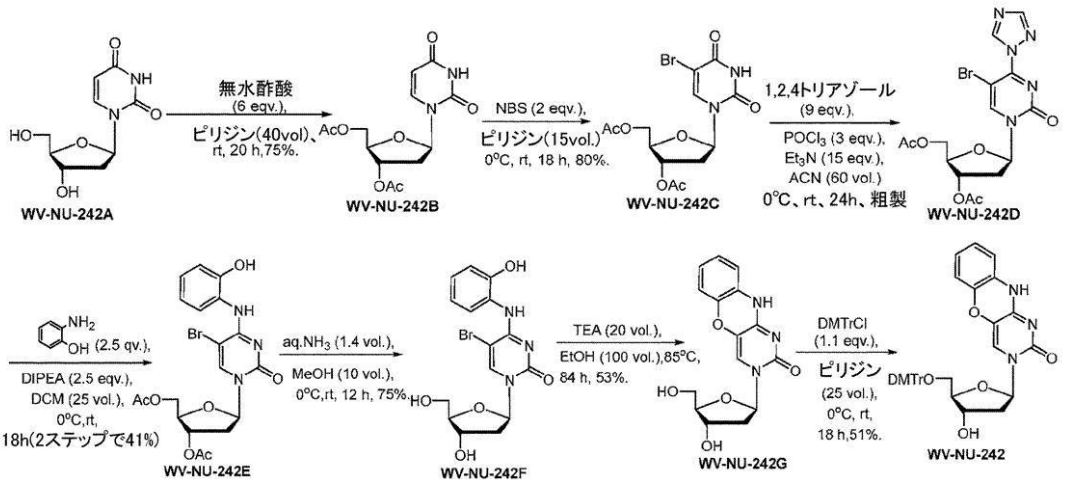
ステップ６．ピリジン（２０００ｍＬ）中の化合物６（２０ｇ，５７．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２５．３６ｇ，７４．８６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物６が消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この混合物を濃縮して、粗製物を得た。この残渣を、ＭＰＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１，１０：１）により精製した。この粗生成物を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で粉砕した：ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）を、５分間にわたり１５℃で撹拌された石油エーテル（１０ｍＬ）に添加した。ろ過し、ケーキを乾燥させて、ＷＶ－ＮＵ－２５３（１０．７ｇ，収率２６．９４％）を黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．７０（ｍ，６Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝１．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，９Ｈ），３．５１－３．３９（

ｍ，２Ｈ），２．５５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：６４８．３，ＬＣＭＳ　純度：９４．１９３％。ＴＬＣ：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１，Ｒｆ＝０．３８．

【３６４３】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４２）の合成

【化９５４】



ステップ１．乾燥ピリジン（７５０ｍＬ，１５ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ａ）（５０ｇ，０．２１９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酢酸（１２４．３ｍＬ，１．３１５ｍｏｌ．）を３０分間かけて０℃で滴下した。次いで、この反応体をさらに、１８時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。この反応混合物を真空下で濃縮して、粗製の塊を得た。この塊を、トルエン（２ｘ１００ｍＬ）と共蒸留し、真空下で乾燥させて、灰白色固形物（５１ｇ）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の７％ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ＝１０．３９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．３Ｈｚ），７．２０（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．３Ｈｚ，，Ｊ２＝６．２Ｈｚ），５．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．３Ｈｚ）５．１８（ｍ，１Ｈ），）５．１８（ｍ，１Ｈ）），４．２２（ｍ，２Ｈ））４．１７（ｍ，１Ｈ））２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ）２．０６（ｍ，６Ｈ，Ｊ１＝６．９Ｈｚ）ＭＳ：ｍ／Ｃ$_{１３}$Ｈ$_{１６}$Ｎ$_{２}$Ｏ$_{７}$に関する計算値　３１２．３；実測値［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$、３１３．１４。

【３６４４】

ステップ２．乾燥ピリジン（６００ｍＬ，１５ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｂ）（４０ｇ，０．１２８ｍｏｌ）の撹拌溶液に、３０分間かけて０℃で新たに結晶化されたＮＢＳ（４１．０７ｇ，０．２３０５ｍｏｌ．）を添加した。上記反応体を１８時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮した。粗製物を、ＤＣＭ（６００ｍＬ）中で溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ$_{３}$（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{２}$ＳＯ$_{４}$で乾燥させ、真空下で濃縮して、ゴム状の塊を得た。粗製物を、３０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３Ｃ）（３８ｇ，７６％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ヘキサン中６０％　ＥｔＯＡｃ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ＝１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８７．９Ｈｚ，，Ｊ２＝６．３Ｈｚ），５．１８（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｄ，２Ｈ，Ｊ１＝４．７Ｈｚ）４．１９（ｍ，１Ｈ），）２．５７（ｓ，１Ｈ））），２．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．６Ｈｚ））

２．３１（ｄｄｄ，１Ｈ））２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），ＭＳ：ｍ／ｚ　$C_{13}H_{15}BrN_2O_7$に関する計算値、３９１．２；実測値［Ｍ＋２］$^+$、３９３。

【３６４５】

ステップ３．乾燥アセトニトリル（１．７Ｌｉｔ，５０ｖｏｌ．）中の１，２，４－トリアゾール（６３．５２ｇ，０．９２ｍｏｌ）の撹拌溶液に、$POCl_3$（２８．６３ｍＬ，０．３０６３ｍｏｌ）を０℃で添加した後、４０分間かけてトリメチルアミン（２０９ｍＬ，１．５３４ｍｏｌ）を滴下した。次いで、この混合物を２時間にわたり０℃～１０℃で撹拌した。この混合物に、乾燥アセトニトリル（３００ｍＬ）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｃ）（４０ｇ，０．１０２３ｍｏｌ）の溶液を、１時間かけて０℃で滴下した。次いで、この混合物を室温に戻し、２４時間にわたり撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。この反応混合物を真空下で濃縮した。粗製物をＤＣＭ（１Ｌｉｔ）中で溶解させ、飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｄ）（４０ｇ）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ヘキサン中６０％　ＥｔＯＡｃ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ＝９．２８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），６．１１（ｔ，１Ｈ，１Ｈ，Ｊ１＝６．５），５．２４（ｍ，１Ｈ），４．４（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ１＝２１．０　Ｊ２＝１２．１　Ｊ３＝４．３），２．５９（ｍ，２Ｈ，），２．０９（ｄ，６Ｈ，Ｊ１＝４．８），ＭＳ：ｍ／ｚ　$C_{15}H_{16}BrN_2O_6$に関する計算値　４４２．２；実測値　４４４．０８．［Ｍ＋２］$^+$。

【３６４６】

ステップ４．乾燥アセトニトリル（８００ｍＬ，２０ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｄ）（４０ｇ，０．０９０７ｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－アミノフェノール（２４．７１ｇ，０．２２６７ｍｏｌ．）、ＤＢＵ（３３．７９ｍｌ，０．２２６７ｍｏｌ）を２０分間かけて０℃で滴下した。上記反応体を１８時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮して、粗化合物を得た。粗製物を、５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤みがかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３Ｃ）（２０ｇ，２ステップで４１％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ヘキサン中７０％　ＥｔＯＡｃ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ＝１０．２３（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．２Ｈｚ，，Ｊ２＝１．５Ｈｚ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．８Ｈｚ，，Ｊ２＝１．３Ｈｚ），６．８５（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝６．１Ｈｚ，Ｊ２＝２．８Ｈｚ）４．２６（ｍ，３Ｈ），）２．３８（ｓ，２Ｈ）），２．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．７Ｈｚ），ＭＳ：ｍ／ｚ　$C_{19}H_{20}BrN_3O_7$に関する計算値　４８２．３；実測値　４８４．０５［Ｍ＋２］$^+$。

【３６４７】

ステップ５．メタノール（２００ｍＬ，１０ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｅ）（２０ｇ，０．０４１４９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０分間かけて０℃で２５％アンモニア水溶液（２８ｍＬ　１．４ｖｏｌ）を滴下した。上記反応体を１２時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し；トルエン（２ｘ１００ｍｌ）と共蒸留し、乾燥させて、粗製のゴム状の塊を得た。粗製の塊を、５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３Ｆ）（１２ｇ，７５％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の１０％　ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ＝１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．６Ｈｚ，，Ｊ２＝１．４Ｈｚ），７．０１（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．２Ｈｚ，，Ｊ２＝１．６Ｈｚ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ，，Ｊ１＝８．３Ｈｚ，，Ｊ２＝１．４Ｈｚ），６．８

５（ｍ，１Ｈ），６．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．２Ｈｚ，），５．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝４．１Ｈｚ），５．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝４．８Ｈｚ），４．２４（ｍ，１Ｈ，）３．８２（ｑ，１Ｈ，，Ｊ１＝３．２Ｈｚ），）３．６３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ１＝３９．２Ｈｚ，Ｊ２＝７．７Ｈｚ，Ｊ３＝３．９Ｈｚ，）），２．２１（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ１＝６．５Ｈｚ，Ｊ２＝４．３Ｈｚ），），２．０８（ｍ，１Ｈ，）ＭＳ：ｍ／ｚ　$C_{15}H_{16}BrN_3O_5$に関する計算値　３９８．３；実測値　４００．０５［Ｍ＋２］$^+$。

【３６４８】

ステップ６．無水エタノール（３５０ｍＬ，５０ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｆ）（７ｇ，０．０１７９９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１４０ｍＬ，２０ｖｏｌ）を１０分かけて室温で滴下した。上記反応体を８０時間にわたり８５℃で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮して、粗製物を得て、これを、７％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３Ｇ）（３ｇ，５２％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ＝７．６７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｍ，２Ｈ），６．１２（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．７Ｈｚ，），４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｍ，１Ｈ，），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｍ，２Ｈ，），２．０４（ｍ，２Ｈ，），１．１７（ｔ，３Ｈ，Ｊ１＝７．３Ｈｚ）ＭＳ：ｍ／ｚ　$C_{15}H_{15}N_3O_5$に関する計算値　３１７．３；実測値　３１６．１６［Ｍ－１］$^+$。

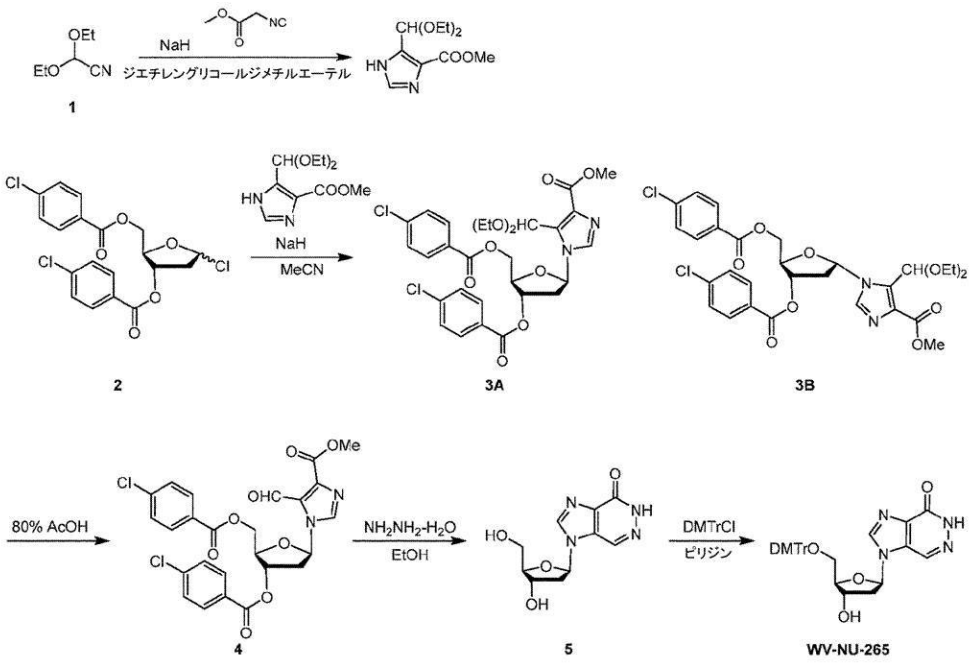
【３６４９】

ステップ７．乾燥ピリジン（７５ｍＬ，２５ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｇ）（３ｇ，０．００９４ｍｏｌ）の撹拌溶液に、３０分間かけて０℃でＤＭＴＣｌ（３．５１ｇ，０．０１０４ｍｏｌ）を少量ずつ添加した　上記反応体を１８時間にわたり撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮して、粗製の塊を得た。粗製物を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中で溶解させ、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮して、黄色固形物を得た。粗製物を、３％　ＥｔＯＨ／ＤＣＭ中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３）（３ｇ，５１％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の７％　ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ＝７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｍ，７Ｈ），７．２２（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．７Ｈｚ），６．８５（ｍ，８Ｈ），６．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．５Ｈｚ），５．２７（ｓ，１Ｈ，），４．２８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．９Ｈｚ　Ｊ２＝５．０Ｈｚ），３．８９（ｍ，１Ｈ，），３．７２（ｍ，７Ｈ，），３．２６（ｑ，１Ｈ，Ｊ１＝５．２Ｈｚ），３．１１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝１０．４Ｈｚ，Ｊ２＝２．７Ｈｚ），２．１６２（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．０Ｈｚ）ＭＳ：ｍ／ｚ　$C_{36}H_{33}N_3O_7$に関する計算値　６１９．７；実測値　６１８．３０［Ｍ－１］$^+$。

【３６５０】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６５）の合成

【化９５５】



ステップ１．ジエチレングリコールジメチルエーテル（３００ｍＬ）中のＮａＨ（１１．１５ｇ，２７８．７３ｍｍｏｌ，純度６０％）の溶液に、ジエチレングリコールジメチルエーテル（５０ｍＬ）中の３－オキソペンタンニトリル（１５．０４ｇ，１５４．８５ｍｍｏｌ）及び２，２－ジエトキシアセトニトリル（２０ｇ，１５４．８５ｍｍｏｌ）を約０．５時間にわたり０℃で滴下した。添加の後、得られた混合物を、１時間にわたり８０℃で撹拌した。ＴＬＣは、２，２－ジエトキシアセトニトリルが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、ＤＣＭ　１０００ｍＬとH_2O　５００ｍＬの間で分配した。有機相を分離し、塩水３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１により３０分間にわたり１５℃で粉砕した。５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２２ｇ，収率６２．２５％）を黄色固形物として得た。

【３６５１】

ステップ２．ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中の５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２０ｇ，８７．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（４．２１ｇ，１０５．１５ｍｍｏｌ，純度６０％）を０℃で滴下した。添加の後、この混合物を、０．５時間にわたりこの温度で撹拌し、次いで、４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ）－５－クロロ－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３７．６５ｇ，８７．６３ｍｍｏｌ）を１５℃で滴下した。得られた混合物を、２時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ）－５－クロロ－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去した。この反応混合物を、H_2O　５００ｍＬの１５℃での添加によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ　１５００ｍＬで抽出し、合わせた有機層を塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２０ｇ，収率３６．７３％）を、白色固形物として得た。

【３６５２】
ステップ３．ＡｃＯＨ（３０ｍＬ）／Ｈ２Ｏ（１２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１７ｇ，２７．３５ｍｍｏｌ）の溶液。この混合物を、１４時間にわたり１５℃で撹拌した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。得られた固形物を、ろ過により単離し、洗浄し、真空下で乾燥させて、残渣を得た。この残渣は、さらなる精製を伴わなかった。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１４．９７ｇ，収率１００．００％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．２９（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．７７（ｍ，３Ｈ），３．８４－３．９３（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．５，６．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７２ｐｐｍ（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【３６５３】
ステップ４．ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１３ｇ，２３．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2NH_2．H_2O$（６．９９ｇ，１１８．７６ｍｍｏｌ，純度８５％）を添加した。混合物を８０℃で７２時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。得られた固形物を、ろ過し、エタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させて、灰白色固形物として残渣を得た。この残渣は、さらなる精製を伴わなかった。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（３．５ｇ，収率５８．４２％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝１２．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５０－８．７１（ｍ，２Ｈ），６．３８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３２－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３７ｐｐｍ（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

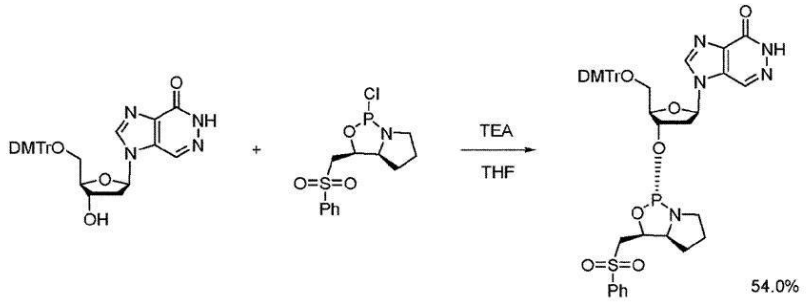
【３６５４】
ステップ５．ＰＹ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（４．５ｇ，１７．８４ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（６．６５ｇ，１９．６３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．０９ｇ，８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。この反応混合物を、H_2O（３００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、塩水３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６５（６．５ｇ、収率６５．６９％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１２．７７（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．２８（ｍ，９Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．４Ｈｚ，４Ｈ），６．４２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑｕｉｎ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，

２Ｈ），２．６７－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．４９ｐｐｍ（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）＝５５３，ＬＣＭＳ純度：９６．１％である。

【３６５５】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンの合成

【化９５６】



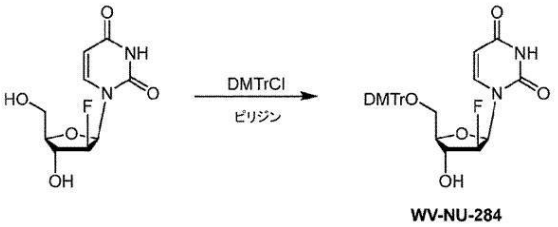
ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－７－オン（３．００ｇ，５．４１ｍｍｏｌ）のスラリーに、トリエチルアミン（１．６６ｍＬ，１１．９ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．６２ｍＬ，８．６６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、６時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４９ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～４０％　ＡＣＮを適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、白色泡状物として標題の化合物（２．４５ｇ，収率５４．０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｔ，Ｊ＝７．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｔｄ，Ｊ＝３．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７５（ｓ，３Ｈ），３．７７２（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．０，７．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１４．９，１０．８，７．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｔｄｄ，Ｊ＝９．０，７．７，６．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．６，１０．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５４．４０；ＭＳ（ＥＳＩ），８７６．０５［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３６５６】

１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）

ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２８４）の合成

【化９５７】

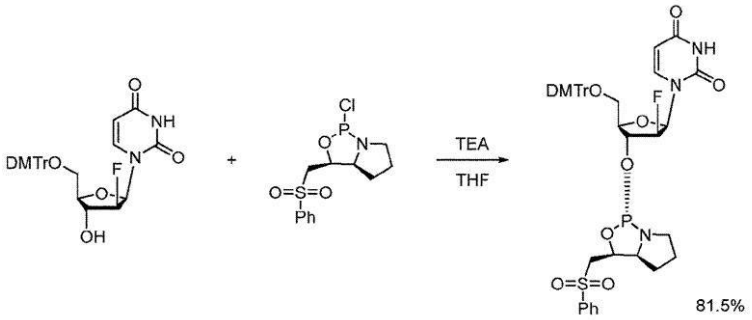


ピリジン（３５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１５ｇ，６０．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２２．７１ｇ，６７．０２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、H_2O　３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２８４（２９．５ｇ，収率８８．２６％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．５１（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，７Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４７．３，ＬＣＭＳ　純度：９７．８％；ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝２：１）、Ｒｆ＝０．４。

【３６５７】

１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９５８】



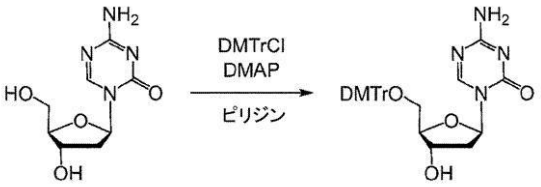
ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の乾燥１－［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ，２７．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（８．３８ｍＬ，６０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，

３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，４８．６ｍＬ，４３．８ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２４６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３．２８ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１８．５ｇ，収率８１．５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７０（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．１９（ｄｄ，Ｊ＝１８．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝５１．２，３．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．４，９．２，４．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．６，１３．０，９．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄｄｄｄ，Ｊ＝９．５，７．４，５．４，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．８，１０．２，８．５Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．５１；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１９７．０６；ＭＳ（ＥＳＩ），８３０．１８［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【３６５８】

４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン（ＷＶ－２７４Ａ）の合成

【化９５９】



WV-NU-274A

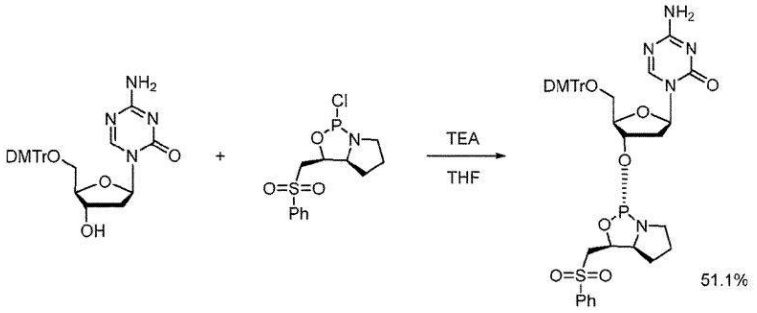
ピリジン（２００ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン（５．００ｇ，２１．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中においてＤＭＴ－Ｃｌ（７．４２ｇ，２１．９１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．３４ｇ，１０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：メタノール＝１：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７４Ａ（１７ｇ，収率９１．４０％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），６．０４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ）；ＴＬ

Ｃ：酢酸エチル：メタノール＝５：１、Ｒｆ＝０．４１；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５２９．３、ＬＣＭＳ純度：９８．２７％。

【３６５９】

４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オンの合成

【化９６０】



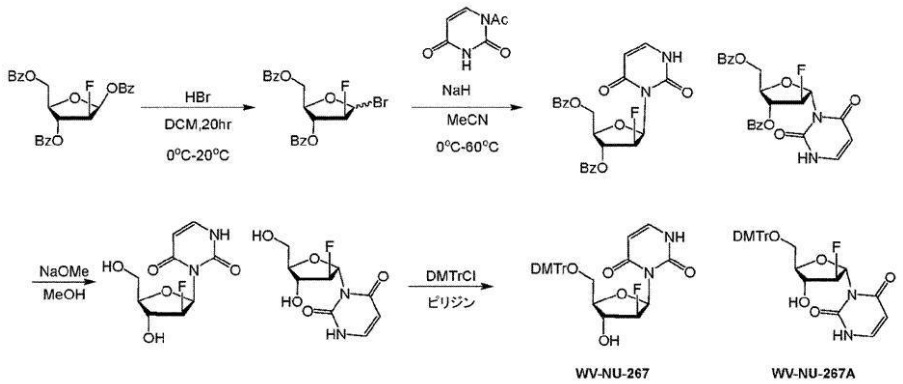
ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１，３，５－トリアジン－２－オン（３．００ｇ，５．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．９７ｍＬ，１４．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１３．６ｍＬ，１０．２ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（５１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６７８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～４０％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を黄色がかった灰白色泡状物（２．３５ｇ，収率５１．１％）として得た。^{1}H　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄｑ，Ｊ＝８．６，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，４Ｈ），６．１２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｄｔ，Ｊ＝６．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄｑ，Ｊ＝１０．１，６．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．１４（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．８，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，７．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｄｔｔ，Ｊ＝９．９，５．４，２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．７，１０．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}P　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．７１；ＭＳ（ＥＳＩ），８５２．４５［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３６６０】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２６７）及び３－（（２Ｓ，

３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２６７Ａ）の合成

【化９６１】



ステップ１．２バッチ：ＤＣＭ（１５００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイルジベンゾエート（７５ｇ、１６１．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中、０°Ｃで臭化水素（１５８．３７ｇ、６４５．９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～２０℃で２０時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。２バッチの反応混合物を５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５×２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、次いで、粗生成物から残留酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（１３６ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【３６６１】

ステップ２．４バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２．３８ｇ、８０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６．４３ｇ、１６０．６６ｍｍｏｌ）を０°Ｃで０．５時間にわたって添加し、次いで（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（３４ｇ、８０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～６０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエートが完全に消費され、２つの新しいスポットが形成されたことを示した。４つのバッチの反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：１）によって精製した。（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（１３ｇ，収率８．９０％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．３６－１１．３０（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３２－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．９６－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，１Ｈ）．ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５、Ｒｆ＝０．１７。（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（４９ｇ，収率３３．５６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．３

Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．４７（ｍ，５Ｈ），６．６９－６．５４（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．０１（ｍ，１Ｈ），５．９２－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｔｄ，Ｊ＝３．７，７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．４７（ｍ，２Ｈ）；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５、$Ｒｆ_2$＝０．１１。

【３６６２】

ステップ３．ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（１３ｇ、２８．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（３．０９ｇ、５７．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応体に$ＮＨ_4Ｃｌ$（３．１ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．６ｇ，収率９４．２９％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４６（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋$Ｈ^+$）：２６９．２，純度：９６．９％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．２１。

【３６６３】

ステップ４．Ｐｙ（５ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．６ｇ，２６．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｎ_2$中、ＤＭＴＣｌ（９．０８ｇ，２６．８１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝０：１～１：０～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝５：１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６７（１３ｇ，収率８８．４０％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１５（ｍ，７Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，４Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．５４（ｍ，２Ｈ），５．３５－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－３．０３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－$Ｈ^+$）：５４７．３，純度：９５．９２％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．４８。

【３６６４】

ステップ５．ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（４９ｇ、１０７．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１２．８２ｇ、２３７．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応体に$ＮＨ_4Ｃｌ$（１２ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製した。３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５ｇ，収率９６．１５％）を、黄色固形物として得た。^{1}

ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８０－１０．７１（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４２－６．３１（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．６８－５．５９（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．０，１２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２４７．２，純度：９８．２６％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．２１。

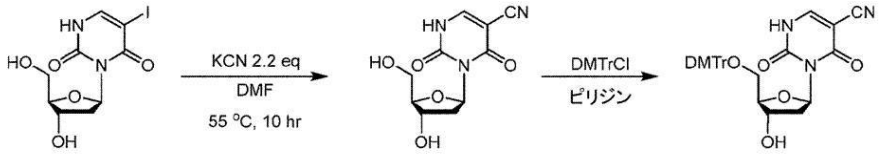
【３６６５】

ステップ６．Ｐｙ（５００ｍＬ）中の３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５ｇ，１０１．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中、ＤＭＴｒＣｌ（３４．４１ｇ，１０１．５５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝５：１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６７Ａ（３４ｇ，収率６１．０４％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８１－１０．７８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，７Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．５０－６．４０（ｍ，１Ｈ），５．８７－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．６２（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５４７．３，純度：９３．０７％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．４８。

【３６６６】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（ＷＶ－２７２）の合成

【化９６２】



WV-NU-272

ステップ１．ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３．６ｇ，１０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＣＮ（１．５１ｇ，２３．１９ｍｍｏｌ、９９３．４２ｕＬ）及び１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（１０．７５ｇ，４０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、５５℃で１５時間撹拌した。この混合物にｐＨを９に調整するための飽和$NaHCO_3$溶液を添加した。混合物をH_2O　３００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ　２００ｍＬ＊３で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：０～５：１）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（２．０ｇ，収率７７．６９％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２５２．１；ＴＬＣ：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１，Ｒｆ＝０．５２．

【３６６７】

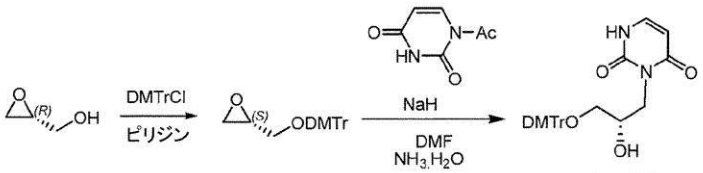
ステップ２．２バッチ：ピリジン（３０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－

ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（２．５ｇ、９．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．３５ｇ、９．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１５℃で１時間撹拌した。１０ｍＬのＭｅＯＨを混合物に添加し、反応混合物を減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～０：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７２（９ｇ，収率８２．０６％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．３８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，４Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝４．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．３，８．３，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．９４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５５４．３，純度：９３．７０％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：２、Ｒｆ＝０．４５。

【３６６８】

（Ｓ）－３－（３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－ヒドロキシプロピル）－ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２３９）の合成

【化９６３】



WV-NU-239

ステップ１．２つのバッチを設定した：ピリジン（１２５０ｍＬ）中の（Ｒ）－オキシラン－２－イルメタノール（２５ｇ、３３７．４８ｍｍｏｌ、２２．３２ｍＬ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１２５．７８ｇ、３７１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１０時間撹拌した。２つのバッチを混合した。この混合物を、H_2O　２０００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２０００ｍＬ＊３）で抽出した。有機相を、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）により精製した。（Ｓ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（１６０ｇ，粗製物）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３。

【３６６９】

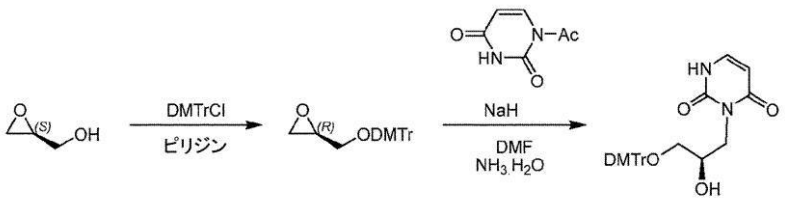
ステップ２．５つのバッチを設定した：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．５０ｇ、２９．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２２３．１４ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ、純度６０％）及び（Ｓ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（１０ｇ、２６．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。５つのバッチを混合した。混合物の溶液に、$NH_3.H_2O$（７２．８０ｇ、５１９．３２ｍｍｏｌ、純度２５％）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１４％の中間体が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、４０％の所望の化合物が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。この残渣を、H_2O　３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＣｌ　３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、酢酸エチル／メタノール＝１／０～５０／１）により精製し

た。化合物ＷＶ－ＮＵ－２３９（５ｇ，収率６２．５０％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，４Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，７Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．８１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４８７．２，ＬＣＭＳ　純度：９５．３７％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．３。

【３６７０】

（Ｒ）－３－（３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－ヒドロキシプロピル）－ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２４０）の合成

【化９６４】



WV-NU-240

ステップ１．ピリジン（１０００ｍＬ）中の（Ｓ）－オキシラン－２－イルメタノール（２０ｇ、２６９．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（９１．４８ｇ、２６９．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。（Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（７２ｇ，収率７０．８４％）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３。

【３６７１】

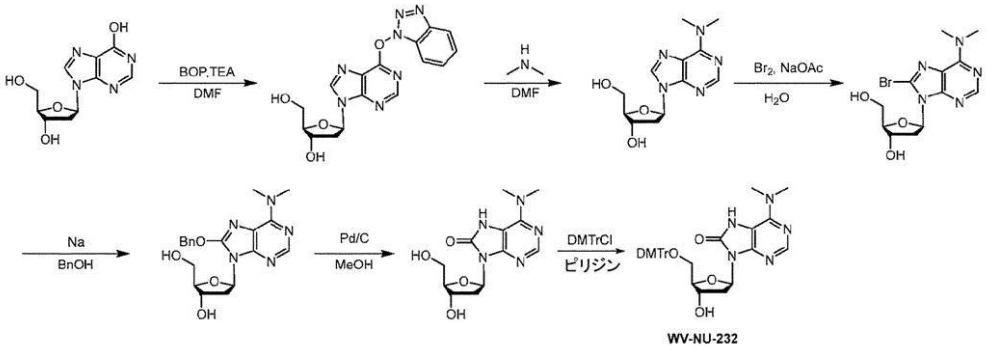
ステップ２．５つのバッチ：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．５０ｇ、２９．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２２３．０８ｍｇ、５．５８ｍｍｏｌ、純度６０％）及び（Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（１０ｇ、２６．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。５つのバッチを混合した。混合液に、$NH_3 . H_2O$（３６４．０４ｇ、２．６０ｍｏｌ、純度２５％）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１８％の中間体が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、２５％の所望の化合物ＷＶ－ＮＵ－２４０が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。この残渣を、H_2O　３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＣｌ　３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、酢酸エチル／メタノール＝１／０～５０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４０（２．５ｇ，収率３．８８％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０１（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８３（ｍ，４Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，７Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．７，９．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４８７．２，純度９９．３６％；ＴＬＣ石油エーテル：

酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．３。

【３６７２】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－（ジメチルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＷＶ－２３２）の合成

【化９６５】



ステップ１．ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（４５ｇ、１７８．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＯＰ（１５７．８２ｇ、３５６．８２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３６．１１ｇ、３５６．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この混合物は、さらなる精製を伴わなかった。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（粗生成物６５．８９ｇ）を、白色固形物として得た。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝６：１）Ｒｆ＝０．４８。

【３６７３】

ステップ２．ＤＭＦ（６５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６４．６５ｇ、１７４．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（１７０．１７ｇ、５２２．２８ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルメタンアミン（２３．５４ｇ、２０８．９１ｍｍｏｌ、純度４０％）を添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この混合物を濾過し、真空中で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（３０ｇ、収率６１．７０％）を、白色固形物として得た。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝５：１）Ｒｆ＝０．５５。

【３６７４】

ステップ３．酢酸ナトリウム（０．５Ｍ、２６０．００ｍＬ、５．５９当量）及びＡｃＯＨ（０．５Ｍ）緩衝液（ｐＨ４．７）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６．５ｇ、２３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、Br_2（４．４６ｇ、２７．９３ｍｍｏｌ、１．４４ｍＬ、１．２当量）を添加した。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００／１～０／１）により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－ブロモ－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１１ｇ、収率６５．９８％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝８．１０－８．３０（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．６

１（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．５Ｈｚ，３Ｈ），３．４９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．８Ｈｚ，６Ｈ），３．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．５，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１９ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＴＬＣ（酢酸エチル：ジクロロメタン＝１０：１）Ｒｆ＝０．４３．

【３６７５】

ステップ４．ＢｎＯＨ（２００ｍＬ）中のＮａ（４．４９ｇ、１９５．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、混合物を１５℃で１時間撹拌し、次いでＢｎＯＨ（１００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－ブロモ－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７ｇ、１９．５４ｍｍｏｌ）の溶液を１５℃で滴下した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の添加によりクエンチした。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン＝１００／０～０／１）により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンゾイル）－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７ｇ、収率３０．９８％）を、黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝７．５０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．４８（ｍ，３Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．５８（ｍ，２Ｈ），５．１３－５．２８（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．４３（ｍ，６Ｈ），２．８９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１０ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＴＬＣ（酢酸エチル：ジクロロメタン＝１０：１，Ｒｆ＝０．２）．

【３６７６】

ステップ５．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルオキシ）－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でＰｄ／Ｃ（１ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ、純度１０％）を添加した。この懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。この混合物を、１２時間にわたり１５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下にて撹拌した。この混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００／１～５／１）により精製した。６－（ジメチルアミノ）－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（５．３ｇ、収率９８．８２％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）＝２９６；ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１），Ｒｆ＝０．２。

【３６７７】

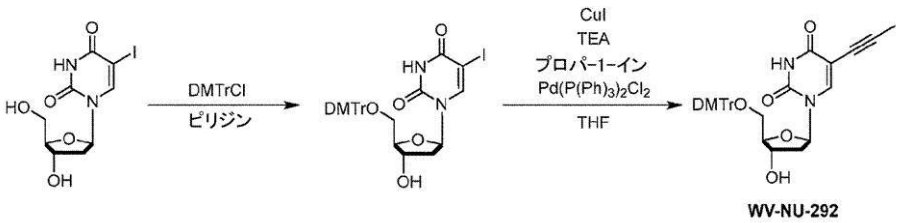
ステップ６．Ｐｙ（１００ｍＬ）中の６－（ジメチルアミノ）－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（５ｇ、１６．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．７４ｇ、１６．９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、H_2O（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）の間で分配した。有機相を分離し、塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２３２（７ｇ、収率６６．０６％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．９０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１５－７．３０（ｍ，７Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１９．９，８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．２１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈ

ｚ，６Ｈ），３．１０－３．２２（ｍ，８Ｈ），３．０５（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０９ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）＝５９６，ｐｕｒｉｔｙ＝９５．５％；ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１），Ｒｆ＝０．６．

【３６７８】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２９２）の合成

【化９６６】



ステップ１．ピリジン（１０００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０ｇ，５６．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１９．１４ｇ，５６．４８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（７．５９ｇ，６２．１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2CO_3　２００ｍＬを添加することによってクエンチし、水３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１６ｇ，収率４３．１５％）を、白色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．１０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２３－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６５５．３；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）、Ｒｆ＝０．３５

【３６７９】

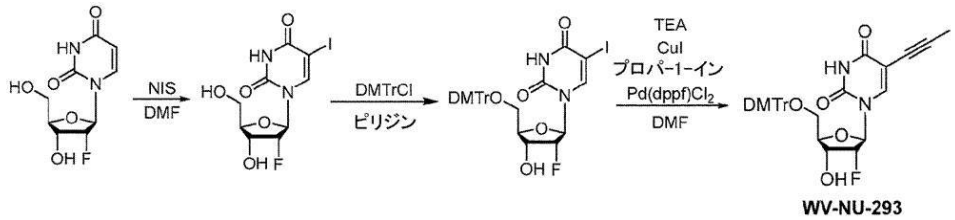
ステップ２．ＴＨＦ（１０００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１１．８７ｇ、１８．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化銅（１．７２ｇ、９．０４ｍｍｏｌ）、ジクロロパラジウム、トリフェニルホスファン（１．２７ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７．３２ｇ、７２．３３ｍｍｏｌ）、N_2中のプロパ－１－イン（１Ｍ、１８０．８２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。反応混合物を飽和Na_2CO_3　２００ｍＬを添加することによってクエンチし、水３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２９２（８．５８ｇ，収率６３．８７％）を、黄色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）

δ＝１１．６５－１１．５６（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５６７．３，ＬＣＭＳ　純度：９１．８９％；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝１：１、Ｒｆ＝０．２。

【３６８０】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２９３）の合成

【化９６７】



ステップ１．ＤＭＦ（８００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２４ｇ，９７．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（６５．８０ｇ，２９２．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１４ｇ，収率３８．６０％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．７２（ｓ，１Ｈ），８．５５－８．５０（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｄｄ，Ｊ＝０．９，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１１－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：３７１．１．ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）Ｒｆ＝０．４。

【３６８１】

ステップ２．ピリジン（２５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２．６ｇ，３３．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１２．６２ｇ，３７．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０ｇ，収率８７．５７％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ

，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．９Ｈｚ，４Ｈ），５．８７－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６５３．２；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）、Ｒｆ＝０．３

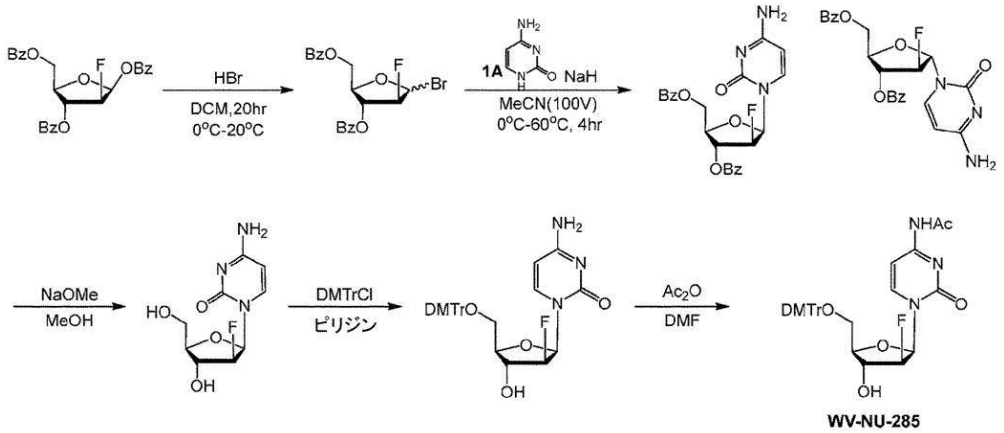
【３６８２】

ステップ３．ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２ｇ、１７．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｕＩ（１．６９ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２．６０ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１８．００ｇ、１７７．９２ｍｍｏｌ）及びプロパ－１－イン（１Ｍ、１７７．９２ｍＬ）を２５℃で１２時間にわたって添加した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を、Na_2CO_3　２００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＣｌ　５００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２９３（２．２６ｇ，収率２３．９５％）を、褐色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，４Ｈ），５．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５８５．３，ＬＣＭＳ　純度：９９．０４％；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝１：１、Ｒｆ＝０．２。

【３６８３】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミド（ＷＶ－２８５）の合成

【化９６８】



ステップ１．ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイルジベンゾエート（５０ｇ、１０７．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中０℃で臭化水素（１０５．５８ｇ、４３０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～２０℃で２０時間撹拌した。２バッチの反応混合物を５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５×２００ｍＬ）で洗

浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。次いで、粗生成物から残存している酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（４５ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３７。

【３６８４】

ステップ２．ＡＣＮ（２２００ｍＬ）中の４－アミノピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１７．７２ｇ、１５９．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（８．５１ｇ、２１２．６５ｍｍｏｌ）を０℃で０．５時間にわたって添加した。次いで、（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（４５ｇ、１０６．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、０～６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）で精製し、生成物の混合物２３ｇを得、生成物の混合物を分取ＨＰＬＣ：（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％，２０分）によって精製した。（２Ｒ、３Ｒ、４Ｓ、５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（５．７ｇ、１２．５７ｍｍｏｌ）を黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．１０－７．９５（ｍ，４Ｈ），７．７７－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３６－６．２６（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．６０（ｍ，２Ｈ），５．５８－５．５０（ｍ，１Ｈ），５．５５－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．５６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４５４．２；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５、Ｒｆ＝０．０４。

【３６８５】

ステップ３．ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－３－イルベンゾエート（５．６ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＮａＯＭｅ（１．４７ｇ、２７．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応体にNH_4Cl（１２ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝２：１）により精製した。４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３ｇ，収率９９．０６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．０８（ｄｄ，Ｊ＝３．７，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０３－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１．７，１８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：２４６．１，純度：１００％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．００。

【３６８６】

ステップ４．Ｐｙ（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３ｇ，１２．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中、ＤＭＴ－Ｃｌ（４．１５ｇ，１２．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５：１～０：１～酢酸エチル：

ＭｅＯＨ＝１：１）により精製した。４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２．７ｇ、収率４０．３０％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４６．４，純度：９２．７６％；ＴＬＣ：酢酸エチル：メタノール＝８：１、Ｒｆ＝０．３４。

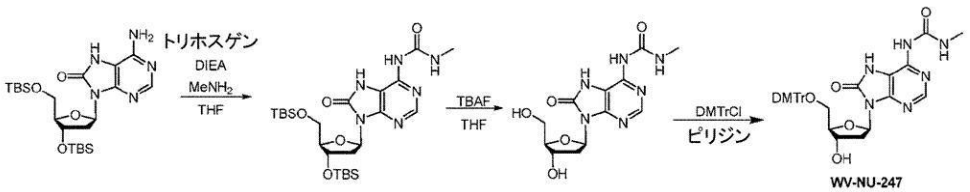
【３６８７】

ステップ５．ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２．７ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のAc_2O（１．１１ｇ、１０．８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～１０：１，５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２８５（２．３ｇ，収率７９．１１％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２２（ｍ，９Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝３．９，１６．１Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．００（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５８８．３，純度：９８．７５％；ＴＬＣ：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、Ｒｆ＝０．３８。

【３６８８】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（ＷＶ－２４７）の合成

【化９６９】



ステップ１．３バッチ：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（１０ｇ、２０．１７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６．５２ｇ、５０．４３ｍｍｏｌ）の溶液及びトリホスゲン（２．６８ｇ、９．０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌した後、$MeNH_2$（３７．７ｇ、３６４．１３ｍｍｏｌ、純度３０％）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。混合物を氷水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出し、組み合わせた有機物をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗製物を得た。残渣をＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、５：１）で精製し、次いで混合物を（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）で粉砕し、濾過し、ケーキを濃縮して、１－（９－（（２Ｒ、４Ｓ、５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８、９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（６ｇ、１７．９３％収率）及び６－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テト

ラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（７ｇ、収率２３．３３％）を、黄色固形物として回収した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．２２－１０．０８（ｍ，１Ｈ），９．３２－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．１０（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．００（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７８（ｍ，９Ｈ），０．７３－０．７０（ｍ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ），－０．１０－－０．１８（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：５５３．２；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．６１。

【３６８９】

ステップ２．ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（６ｇ、１０．８５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＴＢＡＦ（１Ｍ、２７．１３ｍＬ、２．５ｅｑ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。この反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物をＭＰＬＣ（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝５：１、１０：１、８：１）で精製し、１－（９－（（２Ｒ、４Ｓ、５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８、９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（粗生成物３．５ｇ）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３２５．１；ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝８：１）Ｒｆ＝０．１５。

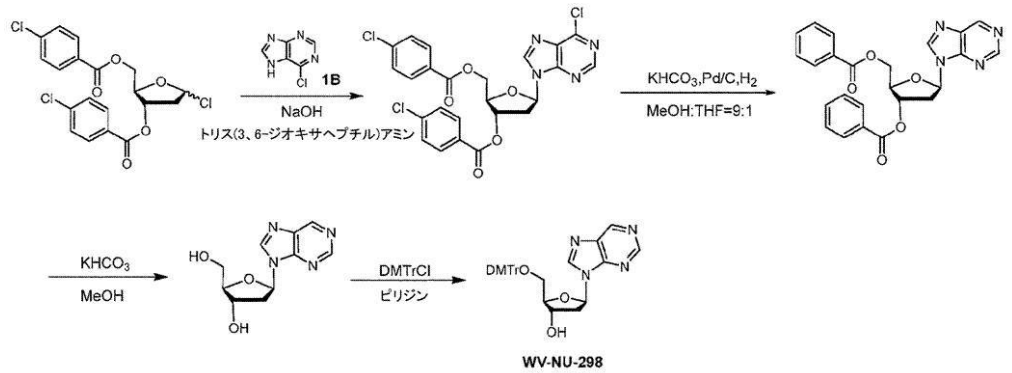
【３６９０】

ステップ３．ピリジン（５０ｍＬ）中の１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（３．５ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＴＣｌ（３．６６ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を加え、５分間撹拌し、混合物を濃縮して粗生成物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2，石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、次いで酢酸エチル／メタノール＝１／０～０／１、５％ＴＥＡ）で精製して、ＷＶ－ＮＵ－２４７（４ｇ，収率５８．８７％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．３４－１０．２０（ｍ，１Ｈ），９．３９－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．３０－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８５－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．２２－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：６２５．３；純度：９８．６％純度；ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）Ｒｆ＝０．４３。

【３６９１】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－オール（ＷＶ－２９８）の合成

【化９７０】



ステップ１．ＡＣＮ（１０００ｍＬ）中の６－クロロ－７Ｈ－プリン（１０ｇ、６４．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１８．００ｇ、４５０．０３ｍｍｏｌ）、２－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ、Ｎ－ビス［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］エタナミン（２０９．２６ｍｇ、６４７．０１μｍｏｌ）及び（２Ｒ、３Ｓ）－５－クロロ－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－クロロベンゾエート（３０．５８ｇ、７１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（２９ｇ，収率８１．８３％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６７－７．５０（ｍ，４Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７９－５．７３（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５４（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝３．５，６．２，１４．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５６９；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）、Ｒｆ＝０．６

【３６９２】

ステップ２．６バッチ：ＭｅＯＨ（４５０ｍＬ）及びＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル４－クロロベンゾエート（２５ｇ、４５．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３ｇ、４５．６４ｍｍｏｌ、純度３０％）及びＫＨＣＯ$_{3}$（１０．０５ｇ、１００．４１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、Ｈ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下で１５時間にわたり２５℃で撹拌した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。仕上げのためにバッチを組み合わせた。（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（８０ｇ、粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４４５．３．

【３６９３】

ステップ３．３バッチ。ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（４０ｇ、９０．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＨＣＯ$_{3}$（１８．０２ｇ、１８０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。仕上げのためにバッチを組み合わせた。この粗生成物を、石油エーテル（５００ｍｌ）：酢酸エチル（１００ｍＬ）からの２５℃での再結晶によって精製した。ＭｅＯＨ（５００ｍ

Ｌ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチルベンゾエート（４０ｇ、９０．００ｍｍｏｌ）の溶液に、$KHCO_3$（１８．０２ｇ、１８０．００ｍｍｏｌ）を添加した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．１８（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６８－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｔｄ，Ｊ＝６．３，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：２３７．２；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝１：１、Ｒｆ＝０．３

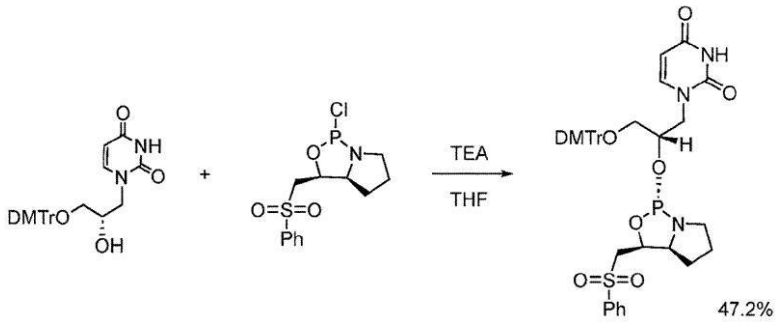
【３６９４】

ステップ４．３バッチ。Ｐｙ（７００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－オール（２０ｇ、８４．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２８．６９ｇ、８４．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物にメタノール（５０ｍＬ）を加え、減圧下で濃縮して、残渣を得た。仕上げのためにバッチを組み合わせた。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１～ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２９８（３０ｇ，収率２２．０６％）を、橙色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．１８（ｓ，１Ｈ），８．９０－８．８１（ｍ，１Ｈ），８．７７－８．６８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，７Ｈ），６．８２－６．７０（ｍ，４Ｈ），６．５５－６．４６（ｍ，１Ｈ），５．４８－５．３７（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－H^+）：５３７．３，ＬＣＭＳ　純度：９０．１３％；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝０：１、Ｒｆ＝０．３。

【３６９５】

１－（（Ｓ）－３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）プロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９７１】



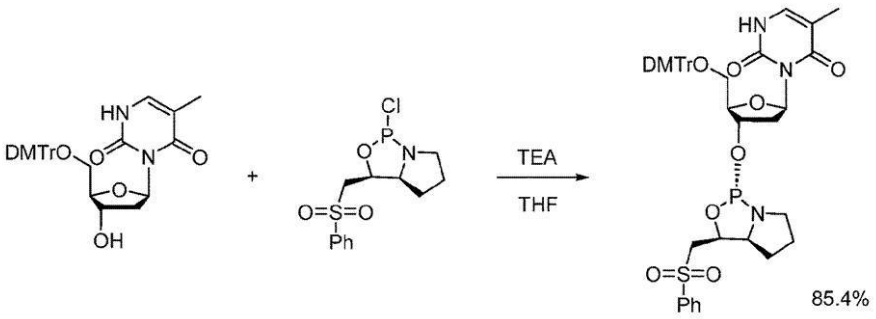
ＴＨＦ（６ｍＬ）中の乾燥１－［（２Ｓ）－３－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］－２－ヒドロキシ－プロピル］ピリミジン－２，４－ジオン（７８７ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．５６ｍＬ，４．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，３．８７ｍＬ，２．９０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１９３ｍｇ）

を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（０．５８７ｇ，収率４７．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５０（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，４Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，７．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９３（ｓ，３Ｈ），３．７９１（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｔｔｄ，Ｊ＝１３．９，９．５，８．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，１０．５，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６９（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．１，７．１，６．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５５．４２；ＭＳ（ＥＳＩ），７７０．０９［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３６９６】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９７２】



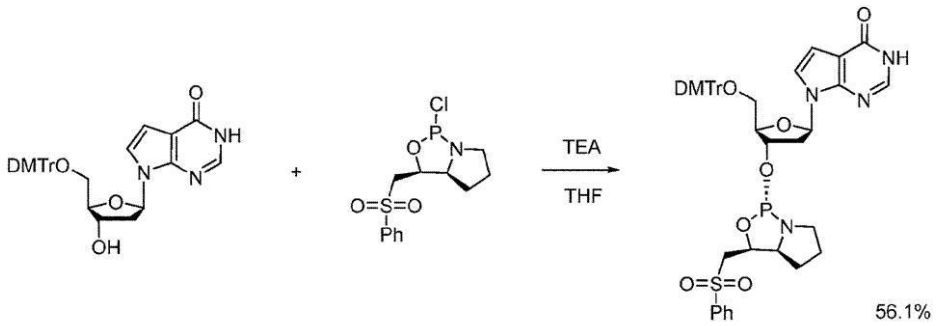
ＴＨＦ（３６ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－メチル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．８０ｇ，８．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３．０７ｍＬ，２２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，２１．２ｍＬ，１５．９ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（７９μＬ）によりクエンチした。無水ＭｇＳＯ$_{4}$（１．０６ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（６．２３ｇ，収率８５．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，

クロロホルム－ｄ）δ　８．８９（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｔｔ，Ｊ＝７．３，１．８Ｈｚ　１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．９４－４．８６（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔｄ，Ｊ＝６．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５１（ｓ，３Ｈ），３．７４７（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．２７（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．７，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．７，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０（ｄｔ，Ｊ＝８．２，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｔｄｔ，Ｊ＝７．８，５．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．０６（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．６，１０．１，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．６４；ＭＳ（ＥＳＩ），８６６．０１［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３６９７】

７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オンの合成

【化９７３】



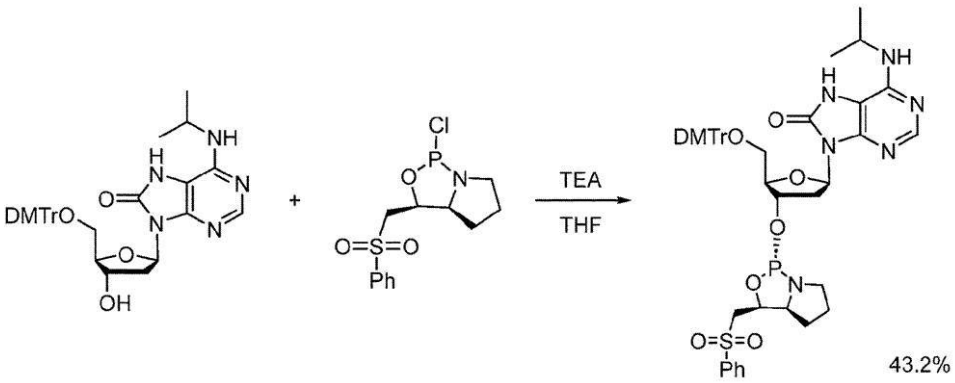
ＴＨＦ（２２．５ｍＬ）中の乾燥７－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（３．００ｇ，５．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．８９ｍＬ，１３．５ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１３．０ｍＬ，９．７５ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４９μＬ）によりクエンチした。無水ＭｇＳＯ$_4$（６５０ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～５０％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（２．５５ｇ，収率５６．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１２．３５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．８Ｈｚ，１

Ｈ），４．９９（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄｄｔ，Ｊ＝９．０，５．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．７，７．６，３．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．６９；ＭＳ（ＥＳＩ），８７５．１０［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３６９８】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－（イソプロピルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンの合成

【化９７４】



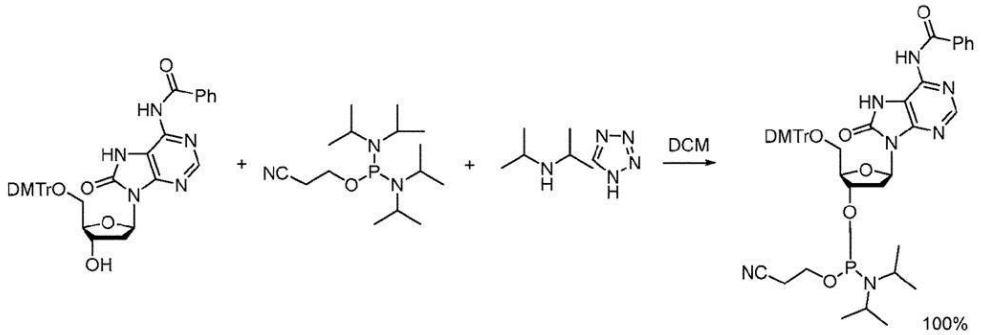
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－（イソプロピルアミノ）－７Ｈ－プリン－８－オン（２．００ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．１４ｍＬ、８．１７ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，６．９８ｍＬ，５．２３ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３９２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１５％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（１．２６ｇ，収率４３．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７１（ｍ，４Ｈ），６．２９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．４８（ｍ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝６．２，５．３Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７３７（ｓ，３Ｈ），３．７３５（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｐ，Ｊ＝９．４，４．８，４．３Ｈｚ，２Ｈ）

，３．３７（ｄｄｔ，Ｊ＝１９．６，９．３，５．３Ｈｚ，３Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｑｄ，Ｊ＝９．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．２，８．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．６，１１．７，８．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｈ，Ｊ＝７．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，６Ｈ），１．１２（ｔｄ，Ｊ＝１１．１，１０．５，６．３Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．５５；ＭＳ（ＥＳＩ），８９５．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３６９９】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ベンズアミド－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（２－シアノエチル）ジイソプロピルホスホラミダイトの合成

【化９７５】

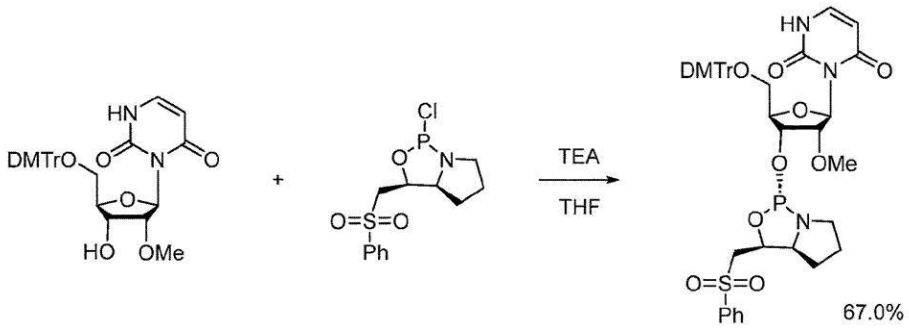


ＤＣＭ（８４ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］ベンズアミド（３０．０ｇ、４４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で２－シアノエチルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（３５．４ｍＬ、１１１ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。溶液を５分間撹拌し、ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド（２．２９ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。０℃で５分間撹拌を続けた。氷水浴を外した。得られた反応溶液を、６時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～７０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３９．３ｇ，収率１００％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄｔ，Ｊ＝７．７，３．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｑ，Ｊ＝９．１，８．６Ｈｚ，４Ｈ），６．４２（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，６Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝６．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｔｄ，Ｊ＝６．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１６（ｍ，９Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．４９，１４８．３０；ＭＳ（ＥＳＩ），８７４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７００】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－メトキシ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９７６】

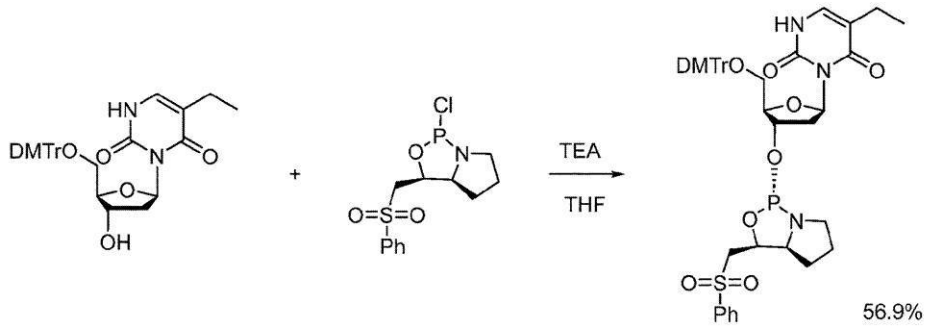


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．７２ｍＬ，１２．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．５１ｍＬ，８．５６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間１５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．０２ｇ，収率６７．０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７４（ｍ，５Ｈ），６．３５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄｔ，Ｊ＝９．５，６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｑ，Ｊ＝６．８，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．６６（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｑｄ，Ｊ＝９．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．１，８．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．５９；ＭＳ（ＥＳＩ），８４４．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７０１】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９７７】

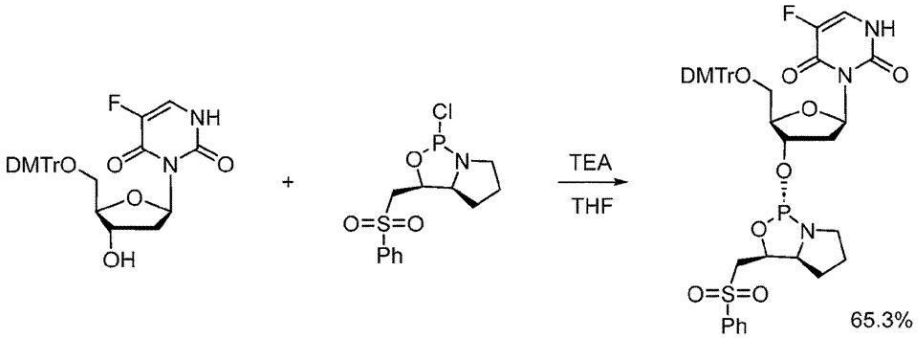


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－エチル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．７２ｍＬ，１２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．５５ｍＬ，８．５９ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４４ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～９０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（２．５７ｇ，収率５６．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．３８（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．４Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），４．９４－４．８７（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４５（ｓ，３Ｈ），３．７４０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．２５（ｍ，５Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｑｔ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．２，７．３，６．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．８１；ＭＳ（ＥＳＩ），８８０．５１［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３７０２】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９７８】

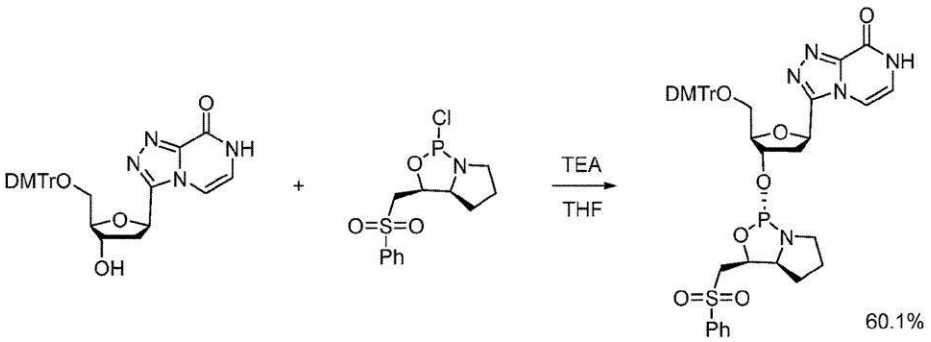


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．００ｇ，９．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．９２ｍＬ，２１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１６．２ｍＬ，１４．６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（８２μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０９ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（４．９５ｇ，収率６５．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｔ，Ｊ＝７．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｔｄ，Ｊ＝６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．２６（ｍ，５Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．２９；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－１６４．７８；ＭＳ（ＥＳＩ），８７０．１８［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３７０３】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オンの合成

【化９７９】

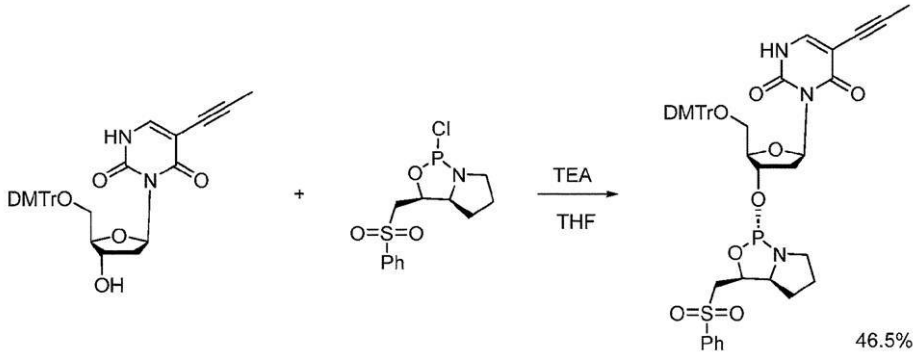


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－７Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－オン（３．００ｇ，５．４１ｍｍｏｌ）のスラリーに、トリエチルアミン（１．７３ｍＬ，１２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．６２ｍＬ，８．６６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、６時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４９ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．７２ｇ，収率６０．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ，４Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｔ，Ｊ＝７．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔｔ，Ｊ＝６．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，１０．１，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，１０．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｔｄｄ，Ｊ＝７．７，５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．５１；ＭＳ（ＥＳＩ），８３６．４３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７０４】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８０】

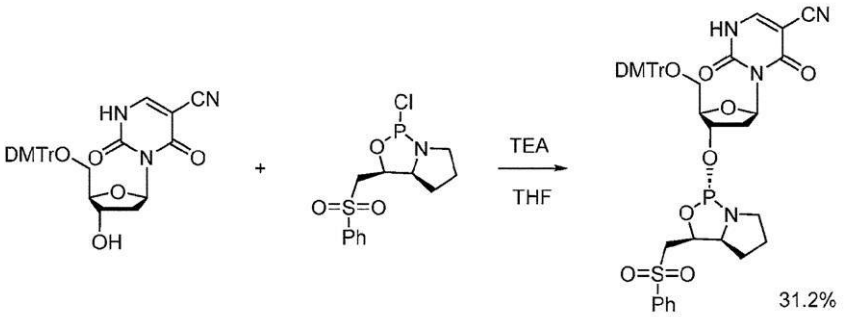


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－プロパ－１－イニル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６９ｍＬ，１２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．３８ｍＬ，８．４４ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６３３ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．０９ｇ，収率４６．５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，４Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８１（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５５（ｓ，３Ｈ），３．７５０（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，８．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｔｐ，Ｊ＝１０．９，３．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄｄｄｄ，Ｊ＝９．４，７．５，５．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５０．０８；ＭＳ（ＥＳＩ），８９０．１７［Ｍ＋Ｋ］$^+$．

【３７０５】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリルの合成

【化９８１】

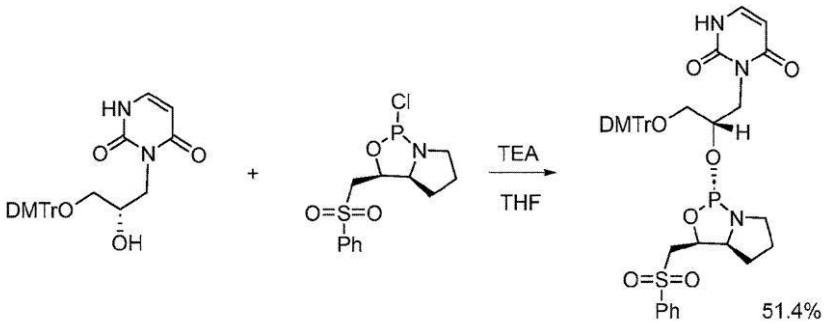


ＴＨＦ（２７ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－カルボニトリル（４．５０ｇ、８．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６０ｍＬ、１８．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１４．４ｍＬ，１３．０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（７３μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（９７２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～５０％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた粗生成物は純粋ではなかったため、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより再び精製して、標題の化合物を淡褐色泡状物（２．１２ｇ，収率３１．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７２（ｍ，５Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．９０（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，８．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｄｔｔ，Ｊ＝１１．８，７．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．１，９．６，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４７．５３；ＭＳ（ＥＳＩ），８３７．５７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７０６】

３－（（Ｓ）－３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）プロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８２】

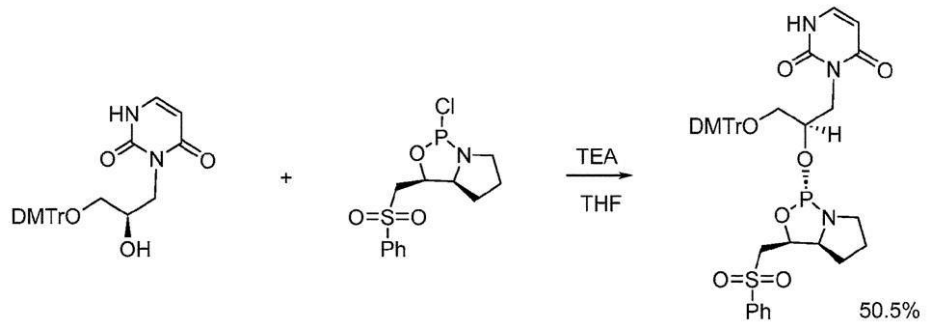


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｓ）－３－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］－２－ヒドロキシ－プロピル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．５０ｇ，５．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６４ｍＬ，１１．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．１０ｍＬ，８．１９ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６１４ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を灰白色泡状物（２．０３ｇ，収率５１．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４５（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３３（ｄｔ，Ｊ＝９．８，２．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．９Ｈｚ，４Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．２，７．８，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７６（ｍ，６Ｈ），３．６４（ｄｑ，Ｊ＝９．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．６，１０．２，９．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｄｐ，Ｊ＝１２．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．１，６．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１２－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．２８；ＭＳ（ＥＳＩ），８１０．２８［Ｍ＋Ｋ］$^+$．

【３７０７】

３－（（Ｒ）－３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）プロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８３】

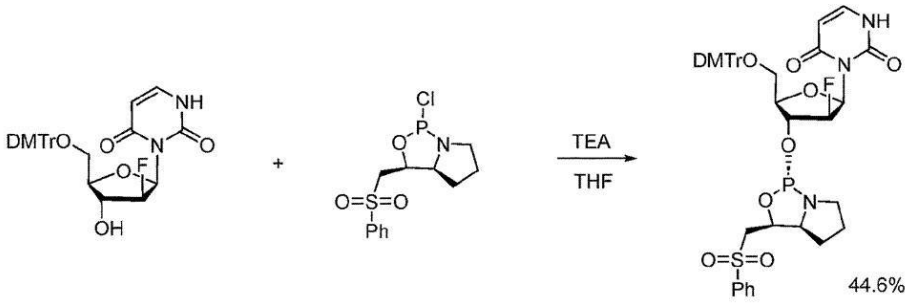


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ）－３－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］－２－ヒドロキシ－プロピル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．００ｇ，４．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．３１ｍＬ，９．４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，７．２８ｍＬ，６．５５ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４９１ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．６０ｇ，収率５０．５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，６．０，２．８Ｈｚ，４Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．７７（ｍ，４Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｄｑ，Ｊ＝１４．１，７．３，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｄｑ，Ｊ＝９．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，７．８，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｑｄ，Ｊ＝７．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０２（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５７．５９；ＭＳ（ＥＳＩ），７７０．１８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７０８】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８４】

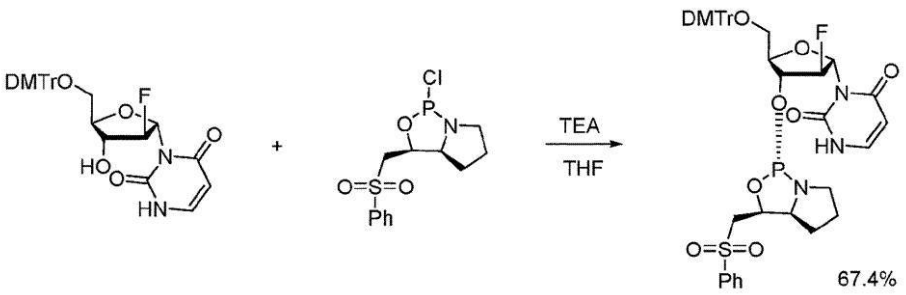


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．００ｇ，９．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．７９ｍＬ，２０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を－２０℃まで冷却し、（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１６．２ｍＬ，１４．６ｍｍｏｌ）を急速に滴下した。得られたスラリーをゆっくりと室温まで温め、室温で３時間撹拌し続けた。ＬＣＭＳは、微量のヌクレオシドが残っていることを示した。さらに４時間にわたり撹拌した。この反応を、水（８２μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０９ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．３８ｇ，収率４４．６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１６（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７２（ｍ，６Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝５４．１，７．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．３，７．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝９．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２６（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｑｄ，Ｊ＝９．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｐｔ，Ｊ＝８．８，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．１８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１９９．７１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）；ＭＳ（ＥＳＩ），８３０．５６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７０９】

３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８５】

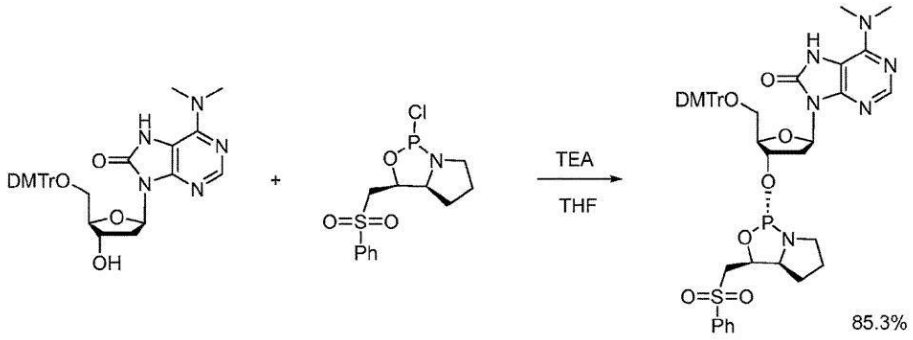


ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１０．０ｇ，１８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（５．５９ｍＬ，４０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，３４．４ｍＬ，３１．０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１６４μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（２．１８ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製した。純度の低い生成物画分を合わせ、濃縮し、同じ勾配を適用してもう一度精製した。２回のカラム精製からの純粋な生成物画分を合わせて濃縮し、さらに高真空下で乾燥させて、標題化合物を白色泡状物として得た（１０．２ｇ、収率６７．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９１－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄｔ，Ｊ＝５６．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｄｔ，Ｊ＝８．２，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３０（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．２，８．５，８．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．７８；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１８６．６２；ＭＳ（ＥＳＩ），８３０．４６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７１０】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－（ジメチルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンの合成

【化９８６】

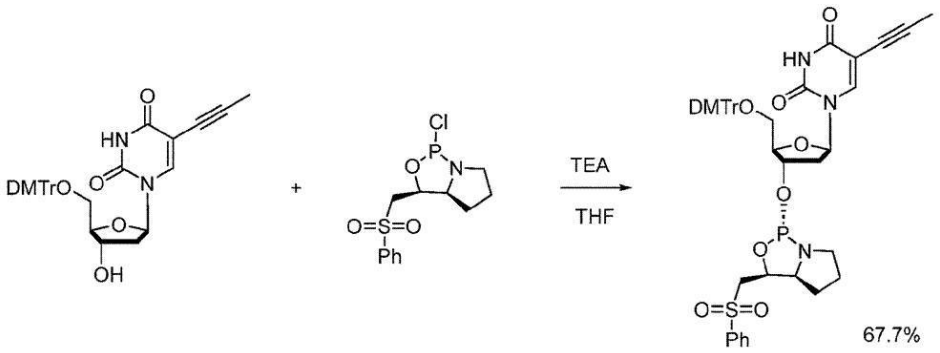


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－（ジメチルアミノ）－７Ｈ－プリン－８－オン（３．００ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．５４ｍＬ、１１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．４８ｍＬ，８．５３ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６０２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．７７ｇ，収率８５．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，４Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｐ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，６Ｈ），３．１０（ｑｄ，Ｊ＝９．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄｑ，Ｊ＝１２．４，８．７，４．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｔｑ，Ｊ＝１９．２，１０．２，８．７Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．２２；ＭＳ（ＥＳＩ），８８１．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７１１】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８７】

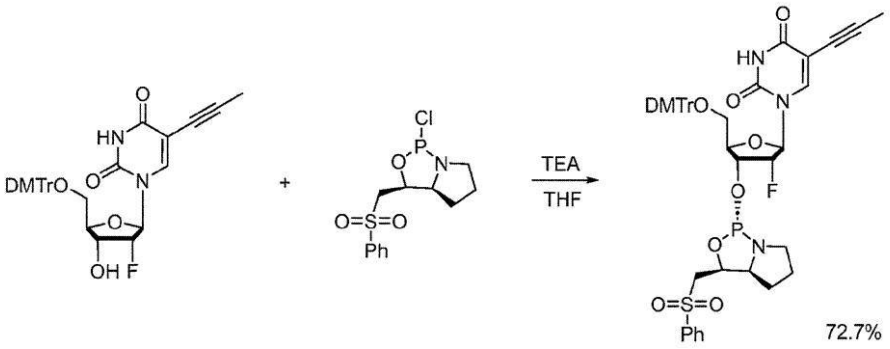


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥１－［（２Ｒ，４Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－プロパ－１－イニル－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６２ｍＬ，１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．９７ｍＬ，８．９７ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６３３ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．０４ｇ，収率６７．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８３（ｍ，４Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｔ，Ｊ＝７．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝９．８，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｔｔ，Ｊ＝８．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１２．１，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．８８；ＭＳ（ＥＳＩ），８５０．４６［Ｍ－Ｈ］$^-$）．

【３７１２】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９８８】

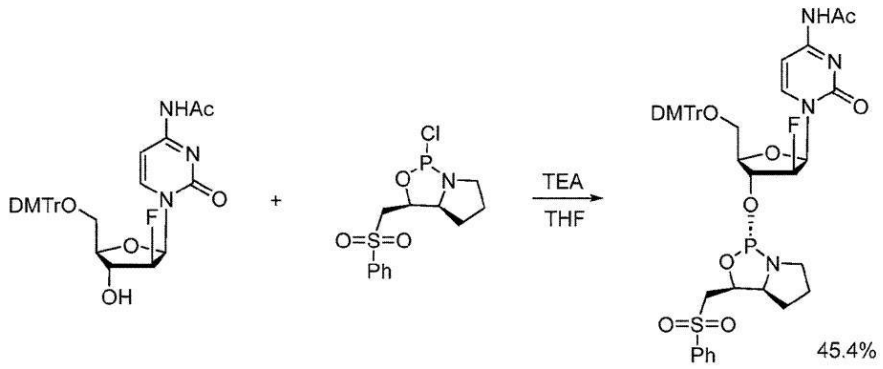


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の乾燥１－［（３Ｓ，４Ｓ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－プロパ－１－イニル－ピリミジン－２，４－ジオン（２．００ｇ，３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．０９ｍＬ，７．８４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，６．４４ｍＬ，５．８０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４０９ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を褐色がかった灰白色泡状物（２．１６ｇ，収率７２．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９２（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．０Ｈｚ，４Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．００（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝５２．０，４．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１５．１，８．５，６．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．７８３（ｓ，３Ｈ），３．７８１（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｑｄ，Ｊ＝１０．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｄｑｔ，Ｊ＝１１．０，７．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５４．１１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－２０１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ）；ＭＳ（ＥＳＩ），８６８．３７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）．

【３７１３】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミドの合成

【化９８９】



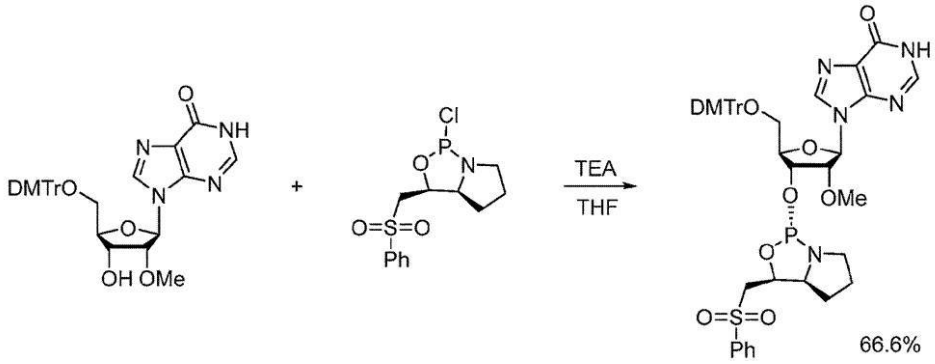
ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［１－［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニルメトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－オキソ－ピリミジン－４－イル］アセトアミド（２．００ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．０９ｍＬ、７．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，６．４１ｍＬ，５．７７ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。追加のトリエチルアミン（０．３１ｍＬ，２．２ｍｍｏｌ）を添加した。追加の（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１．８８ｍＬ，１．７０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。スラリーを、さらに２時間にわたり室温で撹拌した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．３５ｇ，収率４５．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，７Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），６．２１（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝５１．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．９，９．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑｄ，Ｊ＝９．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｐｄ，Ｊ＝７．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．２３；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－１９７．００；ＭＳ（ＥＳＩ），８７３．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７１４】

９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－メトキシ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９

－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オンの合成

【化９９０】

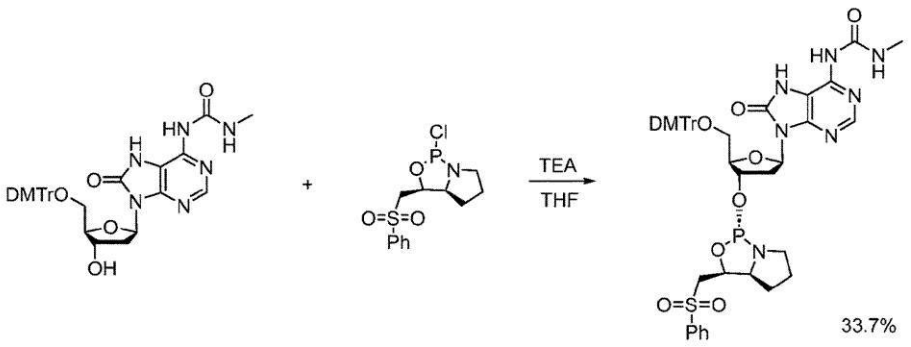


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥５’－ＤＭＴ－２’－Ｏ－メチルイノシン（５．００ｇ，８．５５ｍｍｏｌ）の濁った溶液に、トリエチルアミン（２．８６ｍＬ，２０．５ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１７．１ｍＬ，１５．４ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、３．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、微量のヌクレオシド出発材料が残存したことを示した。反応混合物を、さらに２．５時間にわたり撹拌した。反応混合物が非常に混濁したため、追加のＴＨＦ（７５ｍＬ）を添加した。この反応を、水（７７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０３ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＤＣＭ中の０～１００％　ＡＣＮ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（４．９４ｇ，収率６６．６％）として得た。^{1}H　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１２．６２（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．１Ｈｚ，４Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄｔ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．４２－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．３，７．５，４．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．６，９．７，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）．；^{31}P　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５４．６１；ＭＳ（ＥＳＩ），８６８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７１５】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレアの合成

【化９９１】

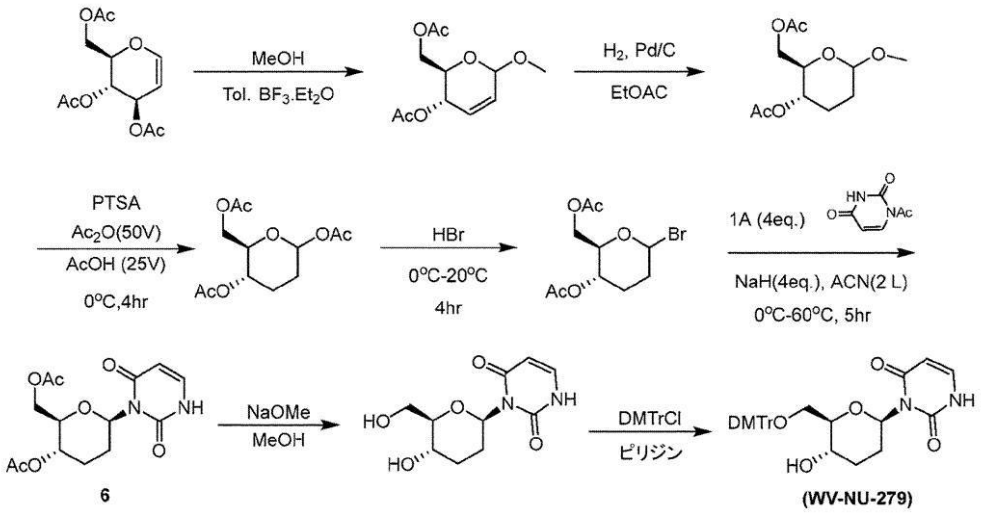


ＴＨＦ（６ｍＬ）中の乾燥１－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］－３－メチル－ウレア（１．００ｇ，１．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．４９ｍＬ，３．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，２．８４ｍＬ，２．５５ｍｍｏｌ）を滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣは、微量のヌクレオシド出発材料が残存したことを示した。反応混合物を、さらに３時間にわたり撹拌した。この反応を、水（１４μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１９１ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％　ＡＣＮ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（０．４８９ｇ，収率３３．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．５５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．０３（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），３．０２（ｔｄ，Ｊ＝１０．１，９．５，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｔｔ，Ｊ＝１１．８，７．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．５，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．９７；ＭＳ（ＥＳＩ），９０８．４７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）．

【３７１６】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７９）の合成。

【化９９２】



ステップ１．三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート（２２．１６ｇ、１５６．１１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２．９５ｇ、４０４．０４ｍｍｏｌ、１６．３５ｍＬ、２．２当量）及びＴｏｌ中の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジイルジアセテート（５０ｇ、１８３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を２０℃で６．５時間撹拌した。ＴＬＣによると反応物はクリーンであった。溶液を０℃まで冷却し、Et_3N（２０．４５ｍＬ）でクエンチし、０℃で１０分間維持した後、Na_2CO_3（１９．４５ｇ）を溶液に添加した。ろ液を濃縮して残渣を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１、１．０ｖｏｌ％ Et_3Nを伴う）により精製した。（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（４４ｇ、収率９８．０９％）を、無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝５．７３－５．８７（ｍ，２Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０２ｐｐｍ（ｓ，４Ｈ）；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．２３．

【３７１７】

ステップ２．ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（４４ｇ、１８０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．０７ｍｇ、１８０．１５ｍｍｏｌ、純度１０％）を加えた。この混合物を、H_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下にて１８時間にわたり２５℃で撹拌した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。不溶性材料を、セライトのパッドに通してろ過により除去した。パッドをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（４３ｇ、収率９６．９３％）を、無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝４．６７－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．８１－２．０２ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）；ＴＬＣ：（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．３０。

【３７１８】

ステップ３．２バッチ：ＡｃＯＨ（１３５ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキ

シ－６－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（５４ｇ、２１９．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（２９４．３０ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＰＴＳＡ（７５．５２ｇ、４３８．５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で４時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応物を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、粗生成物から残存している酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１５：～０：１）により精製した。（５Ｓ，６Ｒ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，５－ジイルジアセテート（１０９．６ｇ、収率８４．３１％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝５．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄｔ，Ｊ＝４．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８９（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７０（ｍ，３Ｈ）；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５、Ｒｆ＝０．３９。

【３７１９】

ステップ４．ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の（５Ｓ，６Ｒ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，５－ジイルジアセテート（２３ｇ、８３．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中の臭化水素（１Ｍ）を添加した。混合物を０℃で４時間撹拌した。反応混合物を３００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５×２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、次いで、粗生成物から残留酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（２４ｇ、収率９６．９７％）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）、Ｒｆ＝０．２６。

【３７２０】

ステップ５．２バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の１－アセチル－１ｌ４－ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５．０７ｇ、１６２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６．５１ｇ、１６２．６４ｍｍｏｌ）を０℃で０．５時間にわたって添加し、その後N_2中の（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセタ（１２ｇ、４０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～６０℃で３．５時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物５が完全に消費され、３つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18 ２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％，２０分）によって精製した。（（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ）－３－アセトキシ－６－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（１．５ｇ、１１．５％収率）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．００（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｔ，Ｊ＝４．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，５．１，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，６Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（$M+H^+$）：３４９．１；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．０７。

【３７２１】

ステップ６．ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の（（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ）－３－アセトキシ－６－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチルアセテート（１．５ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（７４５．０４ｍｇ、１３．７９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で

２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物６が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体にNH_4Cl（０．７５ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝３：１）により精製した。３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１ｇ、収率８９．８１％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５０７．１、純度：９２．８２％；ＴＬＣ：酢酸エチル：メタノール＝９：１、Ｒｆ＝０．１３。

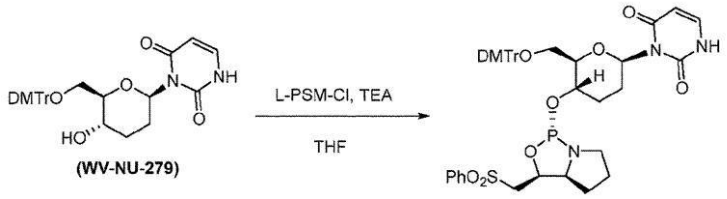
【３７２２】

ステップ７．Ｐｙ（１０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．８ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＤＭＴＣｌ（１．１２ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１～ＤＣＭＭｅＯＨ＝３：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７９（０．８ｇ，収率４４．４８％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１４－１１．０３（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），５．８７（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝６．３，９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４３．３，純度：９１．９１％；ＴＬＣ：ジクロロメタン：メタノール＝９：１、Ｒｆ＝０．４２。

【３７２３】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化９９３】

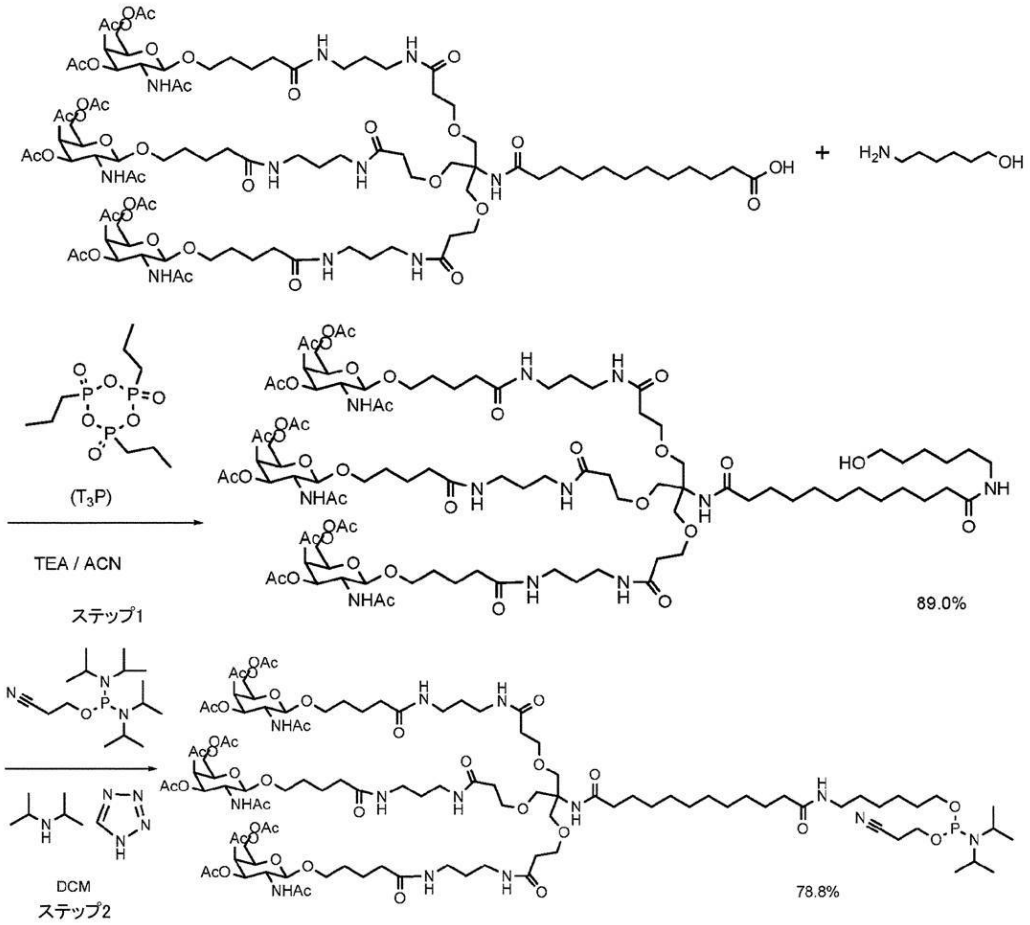


一般的な手順を使用して、ＷＶ－ＮＵ－２７９からアミダイト９（Ｎ５６８－３７４）を合成した。収率、３８％。^{31}Ｐ ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １５０．４１；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ $C_{43}H_{46}N_3O_{10}PS$［Ｍ＋Ｋ］$^+$に関する計算値８６６．２３、実測値：８６６．１９［Ｍ＋Ｋ］$^+$。

【３７２４】

立体的に不規則なＣ１２リンカー三分岐ＧａｌＮＡｃホスホラミダイトの合成。

【化９９４】



ステップ１．ＡＣＮ（３５０ｍＬ）中の６－アミノ－１－ヘキサノール（８．７６ｇ、７４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＧａｌＮＡｃアセチル誘導体（５０．０ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてトリエチルアミン（１０．４ｍＬ、７４．８ｍｍｏｌ）を添加した。Ｔ３Ｐ（３１．７ｇ、４９．８ｍｍｏｌ）（ＡＣＮ中５０重量％）を１０分かけてゆっくりと添加した。アルゴンバルーン保護下で、反応溶液を室温で２１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をＤＣＭ（３７５ｍｌ）中で再溶解させ、水（９５ｍＬ）で洗浄した。有機層と水層との間の濃褐色の層を含む水層をＤＣＭ（４×３７５ｍｌ）で逆抽出した。濃褐色の層が有機層に遊離した。得られた懸濁有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、３０分間撹拌した。有機物は透明溶液となった。有機物をプラスチック製のフィルター漏斗を通して濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を泡状物として得、これを、勾配としてＤＣＭ中の０～５０％ＭｅＯＨを適用する順相カラムクロマトグラフィー（Silica RediSepRf Gold 330g HP Column）により精製して、酢酸［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－（６－ヒドロキシヘキシルアミノ）－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル（４６．７ｇ、収率８９．０％）を泡状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３

Ｈ），６．９５－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．１Ｈｚ，３Ｈ），５．１８（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，３．９Ｈｚ，３Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．２Ｈｚ，３Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．４Ｈｚ，３Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，６Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，６Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，１１Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），３．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，７．４，４．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３４－３．２０（ｍ，１４Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，６Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，８Ｈ），２．１４（ｓ，９Ｈ），２．０４（ｓ，９Ｈ），１．９８（ｓ，９Ｈ），１．９４（ｓ，９Ｈ），１．７４（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，２５Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，５Ｈ），１．２９－１．２２（ｍ，１１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ），２１０５．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７２５】

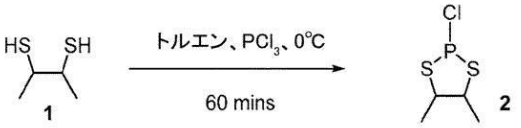
ステップ２．［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソプロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセト酢酸ジアセトキシテトラヒドロピラン－２－イル］メチルアセテート（４６．７ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）を、まず無水トルエン（２ｘ２３４ｍＬ）と共蒸発させて３５℃で乾燥させ、次に１：１比の無水トルエン／無水ＡＣＮ（２ｘ２３４ｍＬ）と共蒸発させて３５℃で乾燥させた。得られた泡状物を、反応前に一晩高真空下でさらに乾燥させた。アルゴンバルーン保護下で、ＤＣＭ（１３０ｍＬ）中の乾燥ＧａｌＮＡｃアルコール誘導体（４６．７ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）の溶液に、２－シアノエチルＮ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（１４．１ｍＬ、４４．４ｍｍｏｌ）を５分かけてゆっくりと添加した。ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド（１．５２ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応溶液を、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。^{31}Ｐ　ＮＭＲにより、目的の生成物が形成され、主生成物であることが示された。反応溶液を室温で濃縮した。得られた粗生成物を、０～１００％ＡＣＮ／酢酸エチル（移動相Ａは、１％ＴＥＡを含有し、移動相Ｂは、１－５％ＴＥＡを含有した）を勾配として適用して、通常相カラムクロマトグラフィー（Silica RediSepRf Gold 330g HP Column）で精製し、表題化合物を泡状物として得た（３９．８ｇ、収率７７．８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．２５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），６．８６－６．７７（ｍ，３Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．３２（ｍ，３Ｈ），５．２２－５．１５（ｍ，３Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．５Ｈｚ，３Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．５Ｈｚ，３Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，６Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．８７－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．２，８．０，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，１１Ｈ），３．５８（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．６，３．６Ｈｚ，３Ｈ），３．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，７．４，４．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，１４Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，６Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，８Ｈ），２．１４（ｓ，９Ｈ），２．０４（ｓ，９Ｈ），１．９９（ｓ，９Ｈ），１．９４（ｓ，９Ｈ），１．７５（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，２５Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，５Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，１３Ｈ），１．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，５．７Ｈｚ，１２Ｈ）．^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４７．２３．ＭＳ（ＥＳＩ）２３４３．０６［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【３７２６】

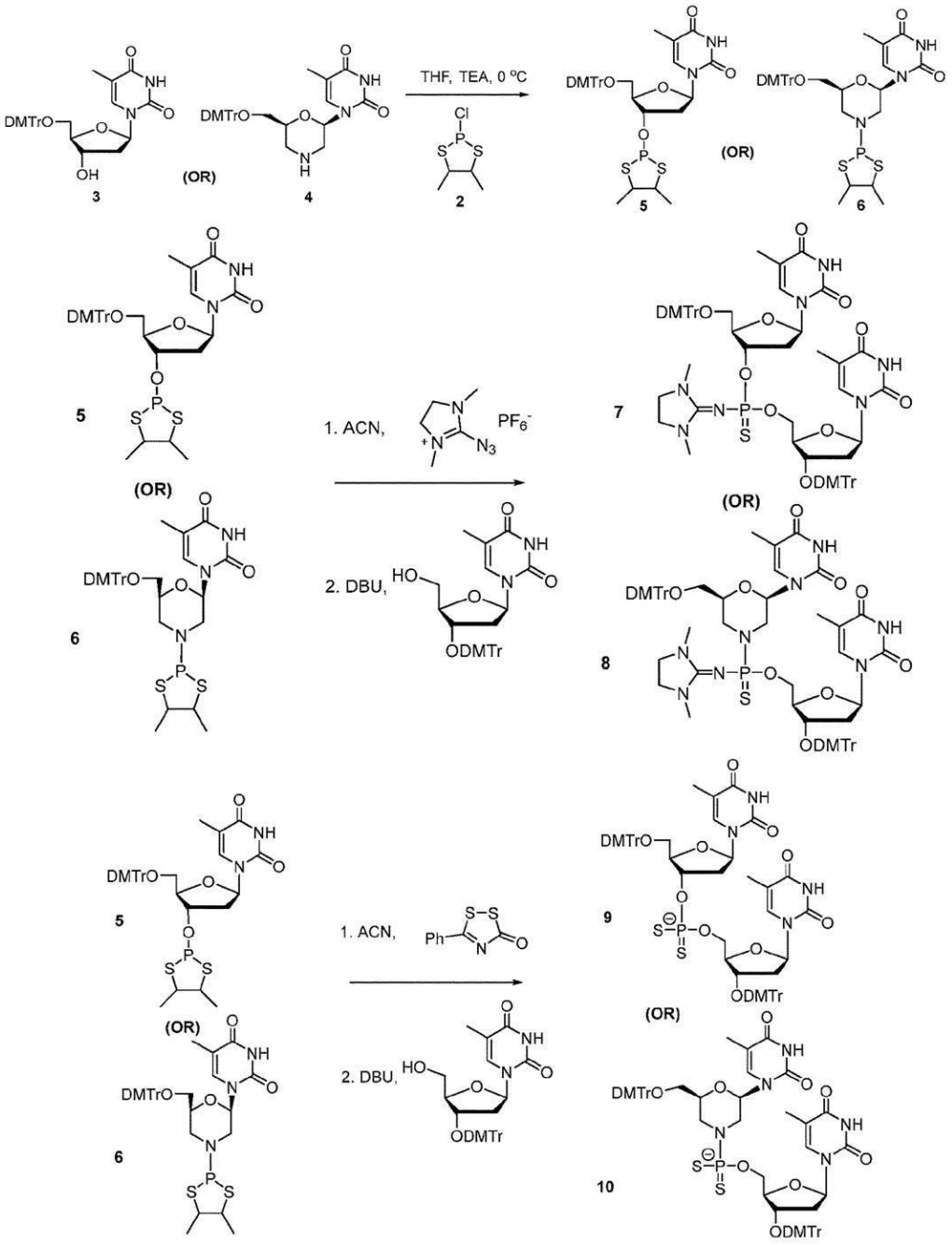
オリゴヌクレオチドの調製に有用な追加の化合物の調製は、いくつかの実施形態では、

国際公開第２０２２／０９９１５９号に記載の調製に従って、以下に記載した。

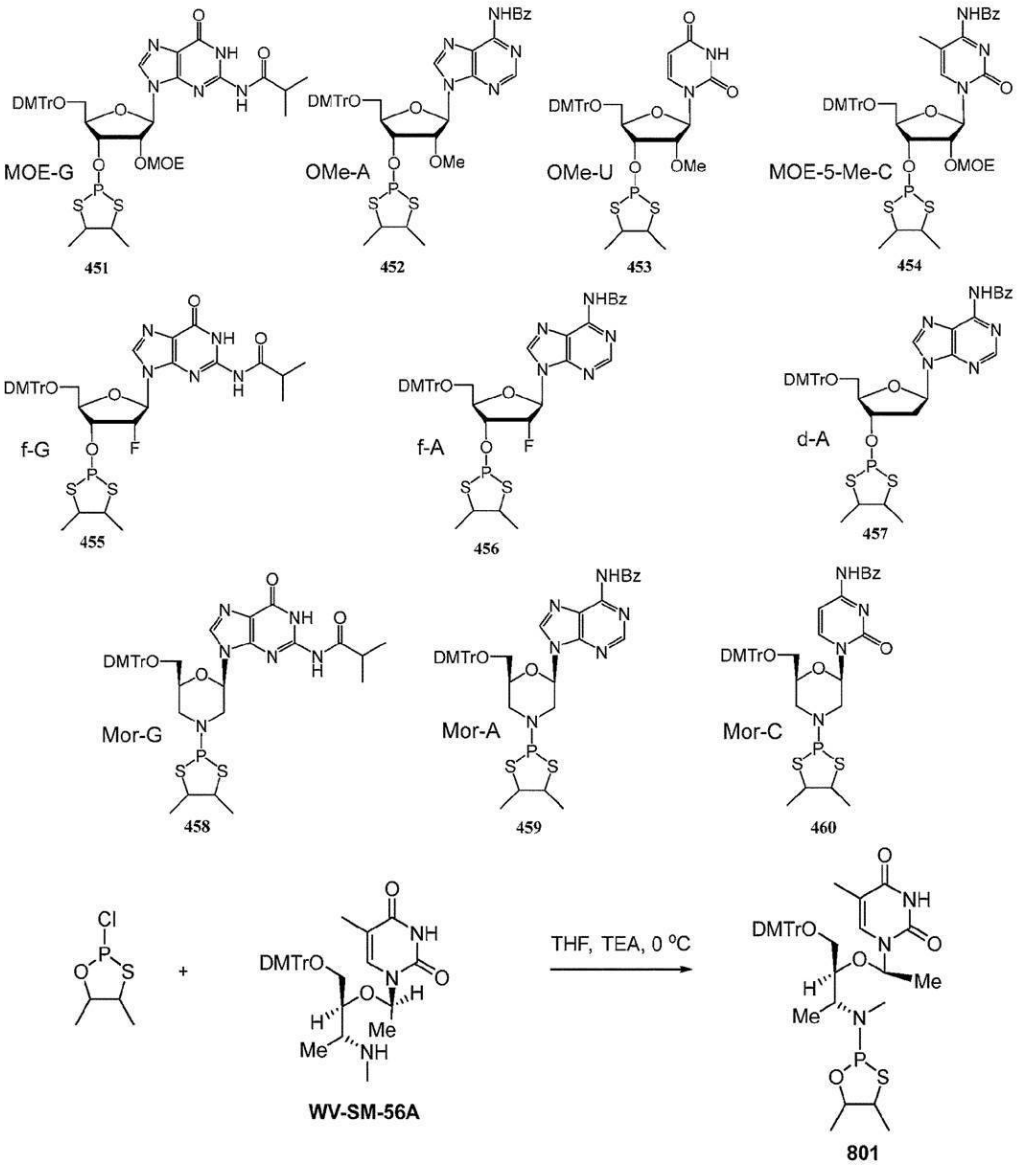
【化９９５】



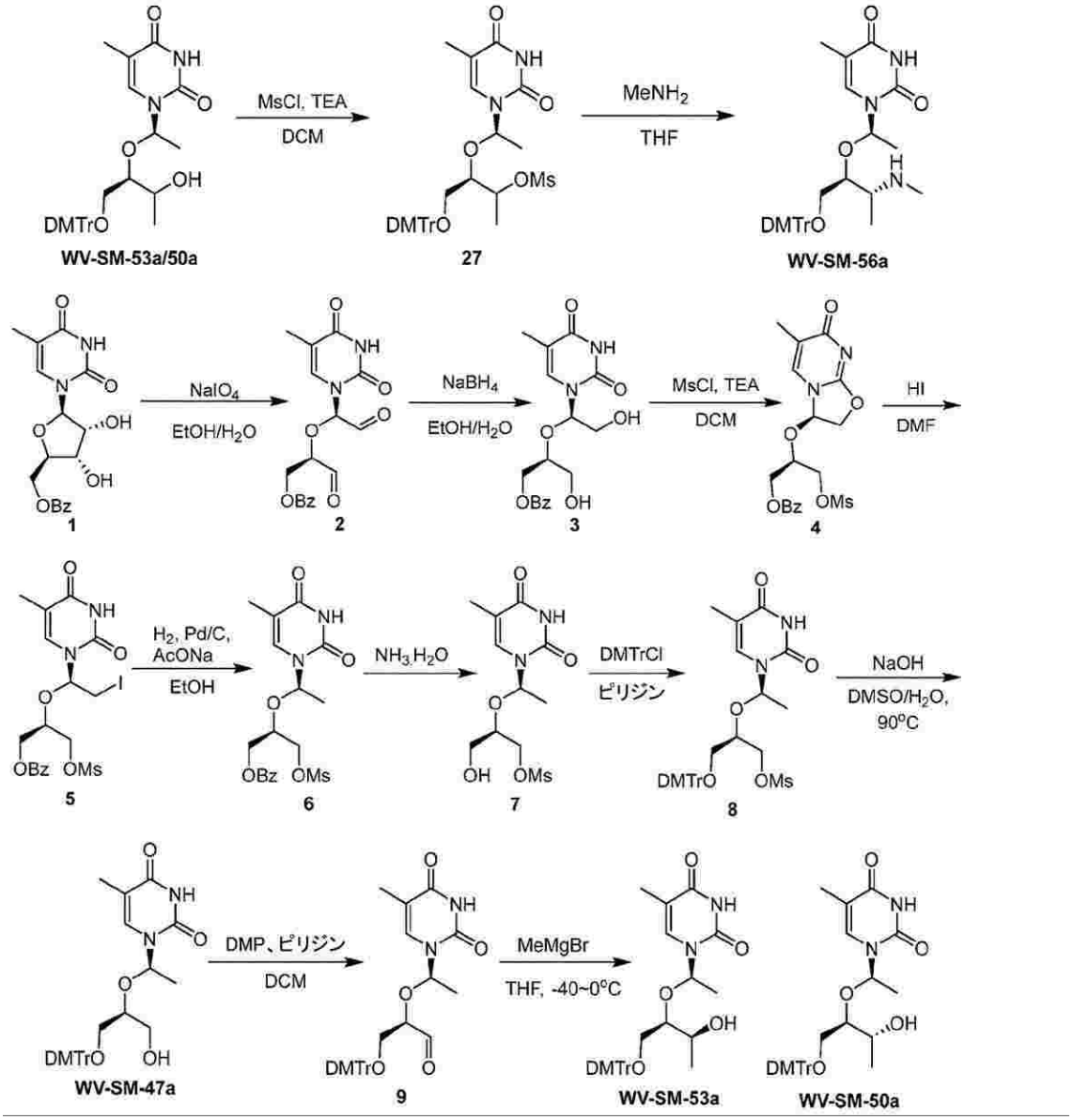
【化９９６】



【化９９７】


MOE-G
451
OMe-A
452
OMe-U
453
MOE-5-Me-C
454
f-G
455
f-A
456
d-A
457
Mor-G
458
Mor-A
459
Mor-C
460
THF, TEA, 0 ºC
WV-SM-56A
801

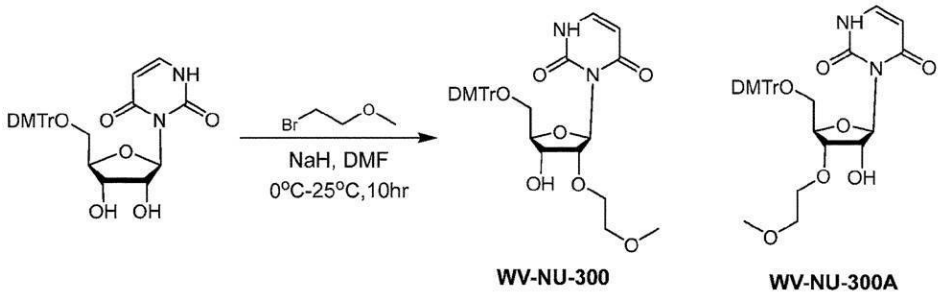
【化９９８】



【３７２７】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－（２－メトキシエトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－３００）及び３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－ヒドロキシ－４－（２－メトキシエトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－３００Ａ）の合成

【化９９９】

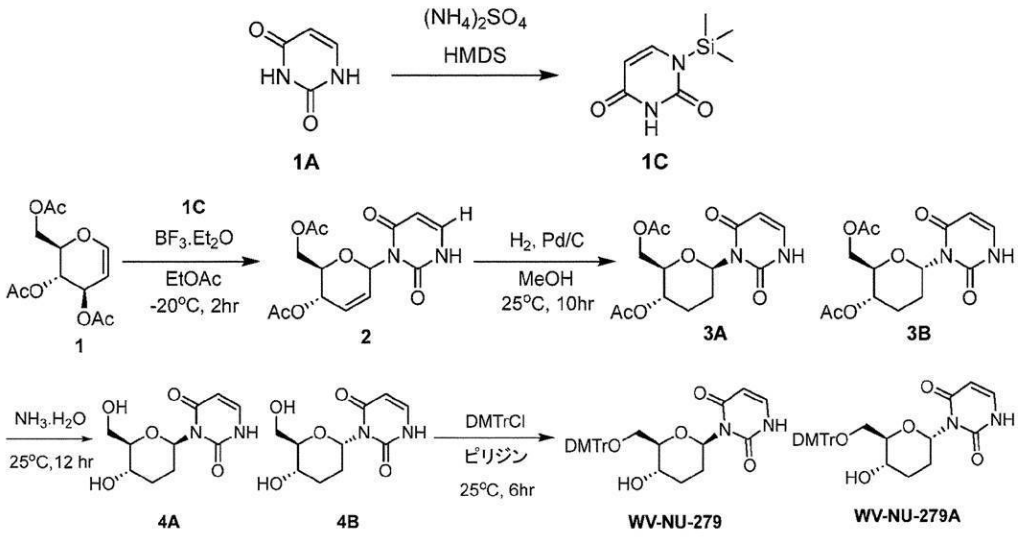


４バッチ：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（４７５．６５ｍｇ、１１．８９ｍｍｏｌ、純度６０％）をN_2下、０℃で０．５時間にわたって添加し、次いで１－ブロモ－２－メトキシエタン（１．２７ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。水（２５ｍＬ）をN_2下、０℃で混合物に滴下し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。この混合物を、分取ＨＰＬＣ　カラム：Waters Xbridge BEH C18　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％，１０分］によって精製して、ＷＶ－ＮＵ－３００（１．９ｇ、収率８．５２％）を黄色固形物として得、ＷＶ－ＮＵ－３００Ａ（７ｇ、粗製）は黄色固形物であり、ＷＶ－ＮＵ－３００ＡをＭＰＬＣ：カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、２２分　によってさらに精製して、（４ｇ，収率１６％）を白色固形物として得た。ＷＶ－ＮＵ－３００：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．２７－１１．０４（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．１７－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．５８（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，６Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：６０３．２，ＬＣＭＳ　純度：９９．２２％。ＷＶ－ＮＵ－３００Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．６４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８９－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．０３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：６０３．２，ＬＣＭＳ　純度：１００．００％。

【３７２８】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７９）及び３－（（２Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７９Ａ）の合成

【化１０００】



ステップ１．４バッチ：ＨＭＤＳ（１９２．５０ｇ、１．１９ｍｏｌ）中のピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５ｇ、２２３．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下で（NH_4）$_2SO_4$（５．８９ｇ、４４．６１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１４０℃で撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物１Ｃ（１０２．６ｇ、収率９２．６０％）を黄色油状物として得た。

【３７２９】

ステップ２．２バッチ：－２０℃の酢酸エチル（１０００ｍＬ）中の化合物１（５０ｇ、１８３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物１Ｃ（５１．３２ｇ、２７５．４８ｍｍｏｌ）を添加し、次いでN_2下でBF_3．Et_2O（３３８．８６ｇ、２．３９ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり－２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を、０℃で$NaHCO_3$　５００ｍＬによりクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得て、化合物２（７８ｇ，粗製物）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．２３－１１．０２（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．６１－６．３９（ｍ，１Ｈ），５．９９－５．９０（ｍ，１Ｈ），５．８９－５．６９（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９９（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３２５．１．

【３７３０】

ステップ３．ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）中の化合物２（７８ｇ、２４０．５３ｍｍｏｌ）の混合溶液に、H_2（４８５．８７ｍｇ，２４０．５３ｍｍｏｌ）１５ｐｓｉ下でＰｄ／Ｃ（１０ｇ、純度１０％）を添加した。混合物を、２５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ：カラム：Welch Xtimate C18　１８０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；勾配：１７分で０～２５％Ｂ　によって精製した。化合物３Ａ（１８ｇ，収率２６．４７％）を、白色固形物として得た。化合物３Ｂ（１８ｇ，収率２６．４７％）を、白色固形物として得た。化合物３Ａ　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｔ，Ｊ＝４．６，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，５．１，９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，６Ｈ），１．７４－１．６０

（ｍ，２Ｈ）．化合物３Ｂ　^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０９（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３４９．１．

【３７３１】

ステップ４．アンモニア（７Ｍ、１８０ｍＬ）中の化合物３Ａ（１８ｇ、５５．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４Ａ（１３ｇ、収率９７．２９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．３，１１．７Ｈｚ，３Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．３７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：２４３．１，純度：９７．５３％。

【３７３２】

ステップ４ｂ．アンモニア（７Ｍ、１８０ｍＬ）中の化合物３Ｂ（１８．００ｇ、５５．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３Ｂが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物４Ｂ（１３ｇ，収率９７．２９％）を、無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．４３（ｍ，５Ｈ），２．８３（ｄｑ，Ｊ＝５．２，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：２４３．１。

【３７３３】

ステップ５．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ａ（１３ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、ＤＭＴ－Ｃｌ（１８．１８ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物４Ａが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物、ＭｅＯＨ　２０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１～０：１～酢酸エチル：メタノール＝５：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７９（２１ｇ，収率７２．４１％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．１５（ｍ，７Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．８Ｈｚ，４Ｈ），５．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．２，９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５４３．１，純度：９８．８％。

【３７３４】

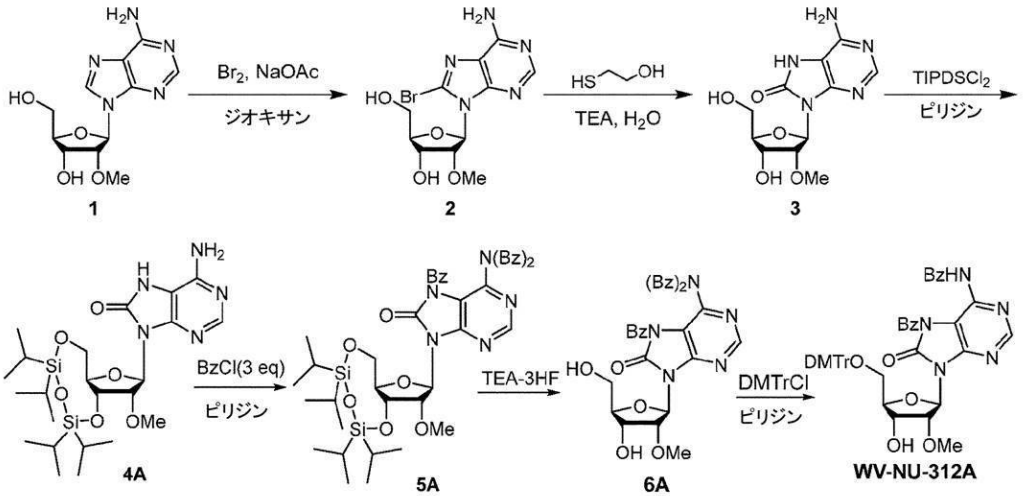
ステップ５ｂ．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ｂ（１３ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下、ＤＭＴ－Ｃｌ（１８．１８ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物４Ｂが完全に消費され、２つの新た

なスポットが形成されたことを示した。この反応混合物、ＭｅＯＨ　２０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１～０：１～酢酸エチル：メタノール＝５：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７９Ａ（８．８ｇ，収率３０．３４％）を白色固形物と得、８ｇの粗製物はさらに精製を要する。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３３－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８２（ｍ，４Ｈ），６．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．５８－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ$^+$）：５４３．２、ＬＣＭＳ純度：９４．４３％。

【３７３５】

Ｎ－（７－ベンゾイル－９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミド（ＷＶ－ＮＵ－３１２Ａ）の合成

【化１００１】



ステップ１．ジオキサン（３００ｍＬ）中の化合物１（１０ｇ、３５．５５ｍｍｏｌ）、Br_2（１１．３６ｇ、７１．１１ｍｍｏｌ）、ＮａＯＡｃ（０．５Ｍ、１４２．９２ｍＬ、ＨＯＡｃ緩衝液ｐＨ＝４．７）混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物に$Na_2S_2O_5$を添加して赤色が消えるまでクエンチし、次いでｐＨ＝７となるまで混合物に０．５Ｍ　ＮａＯＨを添加し、次いで混合物を減圧下で濃縮し、化合物２（１２．８ｇ、粗製物）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．４１（ｍ，２Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｔｄ，Ｊ＝４．０，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３６２．０．

【３７３６】

ステップ２．水（１３０ｍＬ）中の化合物２（１２．８ｇ，３５．５４ｍｍｏｌ）の溶

液に、ＴＥＡ（３５．９６ｇ，３５５．３９ｍｍｏｌ）及び２－スルファニルエタノール（１３．２６ｇ、１６９．６９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり１００℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、所望の化合物が検出された。反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮してH_2Oを除去し、次いで混合物をＲＰ－ＭＰＬＣ（NH_4HCO_3、H_2O／ＭｅＣＮ）で精製して、化合物３（８ｇ、８０％）を黄色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．４５－１０．３３（ｍ，１Ｈ），８．１０－７．９８（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．５５（ｍ，２Ｈ），５．８３－５．７３（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２９８．１．

【３７３７】

ステップ３．ピリジン（１００ｍＬ）中の化合物３（１０ｇ、３３．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１５．９２ｇ、５０．４６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この混合物を濃縮して、粗製物を得た。残渣をＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１，５：１，１：１）によって精製して、化合物４Ａ（１５ｇ、収率８２．６１％）を黄色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．５８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．４，８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２６Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５４０．３．

【３７３８】

ステップ４．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ａ（１３ｇ、２４．０８ｍｍｏｌ）の溶液にＢｚＣｌ（１１．８５ｇ、８４．３０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４Ａが消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）によって精製して、化合物５Ａ（１３ｇ、収率６３．３５％）を黄色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，６Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，１８Ｈ），１．００－０．９２（ｍ，８Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：８５３．６．

【３７３９】

ステップ５．ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の化合物５Ａ（１３ｇ、１５．２６ｍｍｏｌ）の溶液にＮ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（７．３８ｇ，４５．７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）によって精製して、化合物６Ａ（９ｇ、収率９６．７７％）を白色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．５４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．８４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，７Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，

Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｔｄ，Ｊ＝４．６，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｔｄ，Ｊ＝６．２，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：６１０．１．

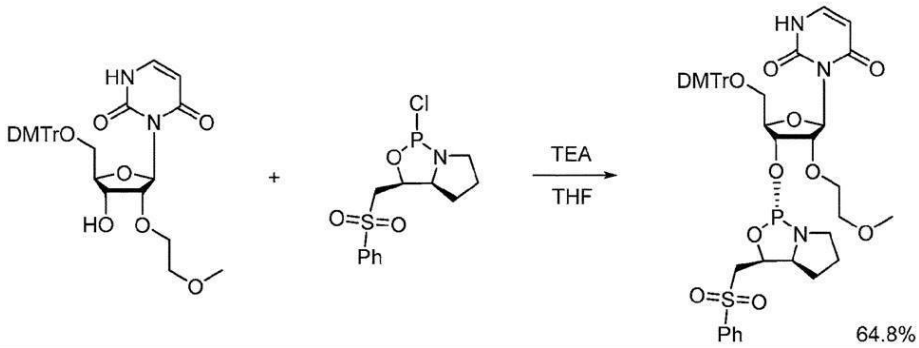
【３７４０】

ステップ６．ピリジン（１００ｍＬ）中の化合物６Ａ（９ｇ、１４．７６ｍｍｏｌ）の溶液にＤＭＴＣｌ（５．００ｇ、１４．７６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１５℃で１時間撹拌し、ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２、Ｒｆ＝０．６３）は、化合物６Ａが消費され、新たなスポットが見られることを示した。ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌し、混合物を濃縮して粗生成物を得た。残渣をＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１，５：１，１：１）によって精製して、ＷＶ－ＮＵ－３１２Ａ（９ｇ、収率７５．４６％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，６Ｈ），７．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１０（ｍ，７Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝２．９，８．９Ｈｚ，４Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：８０６．２，ＬＣＭＳ　純度：９２．４６％。

【３７４１】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－（２－メトキシエトキシ）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルフィニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１００２】



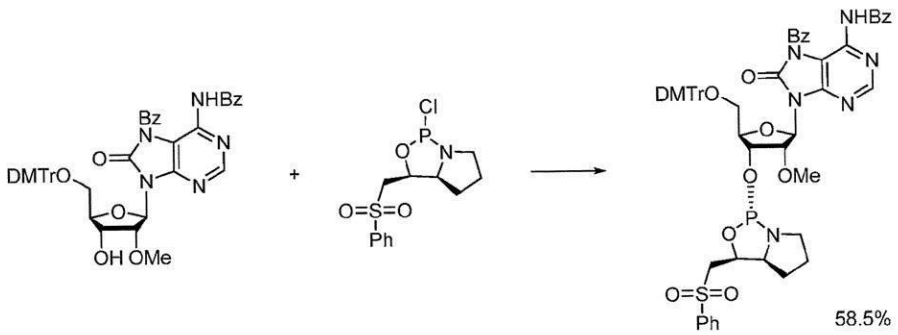
ＴＨＦ（１４ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－３－（２－メトキシエトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．８３ｇ，３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９７ｍＬ，６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９Ｍ溶液，５．３８ｍＬ，４．８４ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下した。氷／水浴を外した。得られた褐色がかった反応スラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２７μＬ）によりクエンチした。無水ＭｇＳＯ$_4$（３６０ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移

動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（１．７４ｇ，収率６４．８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９０－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄｔ，Ｊ＝６．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７４４（ｓ，３Ｈ），３．７４２（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝９．８，５．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５９－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｑｄ，Ｊ＝９．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．２，７．９，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．８４；ＭＳ（ＥＳＩ），８８６．６８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７４２】

Ｎ－（７－ベンゾイル－９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－メトキシ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミドの合成

【化１００３】



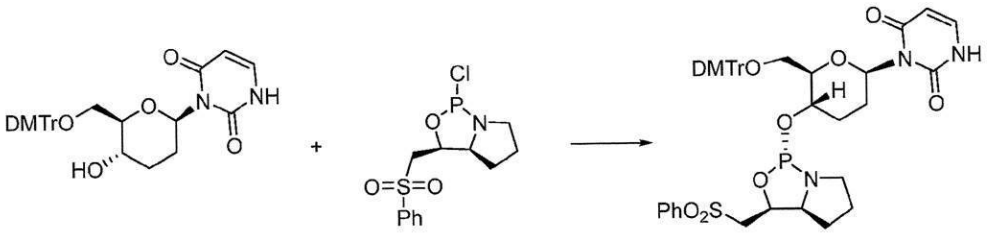
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［７－ベンゾイル－９－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニルメトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－プリン－６－イル］ベンズアミド（２．５０ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．２９ｍＬ、９．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７４６Ｍ溶液，５．８１ｍＬ，４．３３ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下した。氷／水浴を外した。得られたスラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２８μＬ）でクエンチした。無水$MgSO_4$（３７２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．９７ｇ，収率５８．５％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ３）δ　８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄｑ，Ｊ＝８．３，３．３Ｈｚ，４Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７３（ｍ，４Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｔｄ，Ｊ＝６．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｔ，Ｊ＝９．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝９．３，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｄｄｑ，Ｊ＝１４．２，９．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．２，８．０，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｔｄｄ，Ｊ＝１５．６，１０．８，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｑｄ，Ｊ＝８．６，７．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｄｑ，Ｊ＝１１．９，９．３Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ３）δ　１４７．４２；ＭＳ（ＥＳＩ），１０８９．０３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【３７４３】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１００４】



３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８．０ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）、トリエチルアミン（６．１４ｍＬ、４４．０６ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，３ａＳ）－１－クロロ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中０．９０Ｍ、２６．９ｍＬ、２４．２３ｍｍｏｌ）で処理することにより、３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７．８６ｇ、６４．６％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．９３（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．８８，６．３６Ｈｚ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｍ，４Ｈ），６．２７（ｍ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５

６（ｍ，１Ｈ），３．５　３－　３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｄｔ，Ｊ＝９．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７８（ｔｔ，Ｊ＝８．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６２（ｔｄ，Ｊ＝７．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．０８－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１５０．４１；ＭＳ（ＥＳＩ）８６６．２［Ｍ＋Ｋ］$^+$．

【３７４４】

３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）プロパン－１－オール（ＷＶ－ＬＩ－００９）の合成

【化１００５】

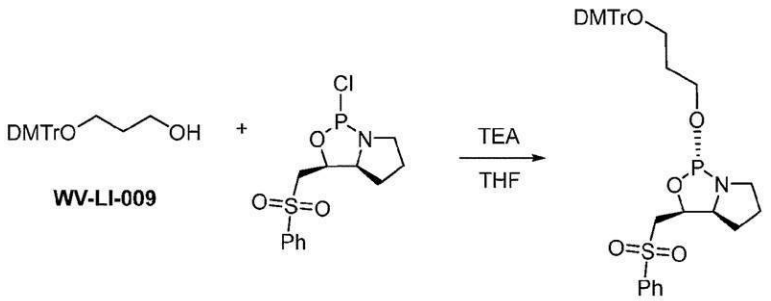


２バッチ。Ｐｙ（１０００ｍＬ）中のプロパン－１，３－ジオール（２０ｇ、２６２．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$下でＤＭＴ－Ｃｌ（６２．３４ｇ、１８３．９８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり２５℃で撹拌した。仕上げのために、２つのバッチの反応物を組み合わせた。ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を添加し、５分間撹拌し、次いで混合物を濃縮して減圧下で粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。黄色油状物として化合物ＷＶ－ＬＩ－００９（４４ｇ、収率２３．１６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．９２－６．８５（ｍ，４Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４０１．２，純度：１００％。

【３７４５】

（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－［２－［２－［２－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニルメトキシ］エトキシ］エトキシ］－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールの合成

【化１００６】



ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［ビス（４－メトキシフェニル）フェニルメトキシ］プロパン－１－オール（５．０ｇ、１３．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．０５ｍＬ、２９．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９Ｍ，２３．４７ｍＬ，２１．１４ｍｍｏｌ）を滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られた黄色溶液を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をセライトで濾過し、得られた濾液を濃縮して淡黄色の粗製泡状物を得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～５０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグ

ラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（２．９７９ｇ，収率６９．９％）として得た。（５．５８ｇ、収率６３．８％）。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１５３．９７；ＭＳ（ＥＳＩ），６６３．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７４６】

４－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）ブタン－１－オール（ＷＶ－ＬＩ－０１０）の合成

【化１００７】

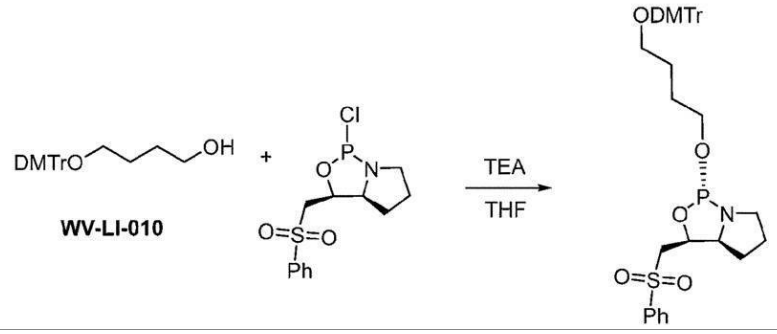


ピリジン（１５００ｍＬ）中のブタン－１，４－ジオール（４０ｇ、４４３．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１０５．２７ｇ、３１０．６９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればクリーンであった。反応混合物にメタノール（１００ｍＬ）を加え、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１～ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＬＩ－０１０（３６ｇ，収率６０．００％）を、黄色油状液として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．３９－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．９５－６．８１（ｍ，４Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．４０（ｍ，４Ｈ）．

【３７４７】

（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－［４－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］ブトキシ］－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールの合成

【化１００８】



ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥４－［ビス（４－メトキシフェニル）フェニルメトキシ］ブタン－１－オール（２ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．５６ｍＬ、１１．２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９Ｍ，９．０６ｍＬ，８．１５ｍｍｏｌ）を滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られた黄色スラリーを室温で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６２０ｍｇ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、得られた透明濾液を濃縮して淡黄色の粗製泡状物を得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の１０～５０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、灰白色泡状物（２．８３ｇ，収率８２．１％）として得た。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１５４．３１；ＭＳ

（ＥＳＩ），６７６．５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【３７４８】

６－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）ヘキサン－１－オール（ＷＶ－ＬＩ－０１１）の合成

【化１００９】

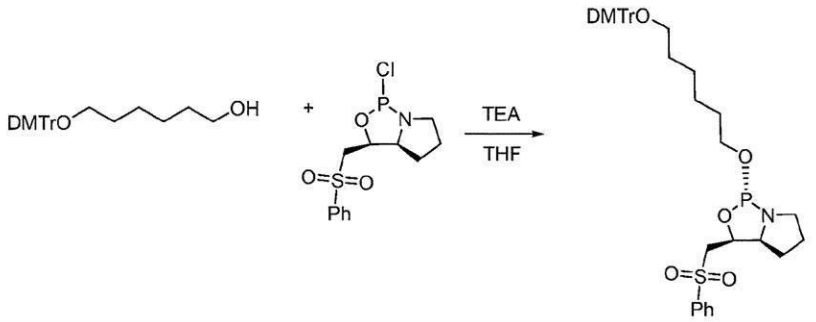


ヘキサン－１，６－ジオリンピリジン（１５００ｍＬ）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（８０．２８ｇ、２３６．９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で４時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）により精製した。黄色油状物として化合物ＷＶ－ＬＩ－０１１（４６．１４ｇ、収率３２．６９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，５Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，６Ｈ），３．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４１９．４．

【３７４９】

（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－［６－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］ヘキソキシ］－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールの合成

【化１０１０】

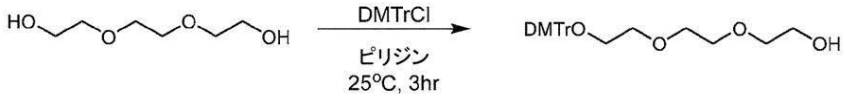


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥６－［ビス（４－メトキシフェニル）フェニルメトキシ］ヘキサン－１－オール（５ｇ、１１．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３．６５ｍＬ、２６．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に置いた。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９Ｍ，２１．１４ｍＬ，１９．０２ｍｍｏｌ）を滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを室温で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１０７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．４３ｇ）を添加した。混合物をセライトで濾過し、得られた透明濾液を濃縮して淡黄色の粗製泡状物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の２０～５０％のＥｔＯＡｃ勾配（いずれの移動相も、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、灰白色固形物（４．８１ｇ、収率５７．５％）として得た。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１５４．４９；ＭＳ（ＥＳＩ）７０２．４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【３７５０】

２－（２－（２－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン－１－オール（ＷＶ－ＤＬ－０１２）の合成

【化１０１１】

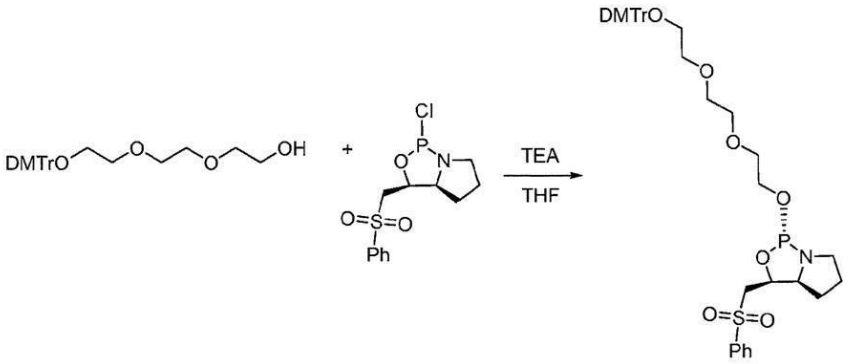


４バッチ：Ｐｙ（５００ｍＬ）中の２，２’－（エタン－１，２－ジイルビス（オキシ））ビス（エタン－１－オール）（１０ｇ、６６．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2下でＤＭＴｒＣｌ（１５．７９ｇ、４６．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌した。仕上げのために、４つのバッチ反応物を組み合わせた。ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を添加し、５分間撹拌し、次いで混合物を濃縮して減圧下で粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。黄色油状物として化合物ＷＶ－ＬＩ－０１２（２２ｇ、収率２３．１６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．４１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１９（ｍ，７Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．６２－３．４３（ｍ，１０Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【３７５１】

（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－［２－［２－［２－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニルメトキシ］エトキシ］エトキシ］－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールの合成

【化１０１２】



ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥２－［２－［２－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］エトキシ］エトキシ］エタノールの溶液に、トリエチルアミン（１．４８ｍＬ、１０．６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９Ｍ，８．８４ｍＬ，７．９６ｍｍｏｌ）を滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られた黄色スラリーを室温で３時間置いた。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をセライトで濾過し、得られた懸濁濾液を濃縮して淡黄色の粗製泡状物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の３０～６０％のＥｔＯＡｃ勾配（いずれの移動相も、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を、黄色油状物（１．０７ｇ、収率３２．９％）として得た。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１５４．２９；ＭＳ（ＥＳＩ）７３６．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【３７５２】

実施例３．オリゴヌクレオチド及び組成物の調製

オリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物（立体的に不規則及びキラル制御の

両方）を調製するための様々な技術が、本開示に従って利用され得、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号、同第２０２１／２３７２２３号、同第２０２２／０９９１５９、及び／又はＰＣＴ／ＵＳ２０２３／０１８７４２号で説明されている方法及び試薬が挙げられ、これらの方法及び試薬は、参照により本明細書に組み込まれる。

【３７５３】

いくつかの実施形態では、調製には、１つ以上のＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭサイクルが含まれる。以下に、特定のサイクル条件を例として挙げるが、当業者であれば、このような条件が最適化又は変更され得る（例えば、試薬、濃度等）ことを理解できる。

【３７５４】

通常のアミダイト合成サイクル

【３７５５】

【表３２】

ステップ	操作	試薬及び溶媒
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM
2	カップリング	0.2M モノマー/20% IBN-MeCN 0.5M CMIMT/MeCN
3	酸化	50mM I_2 / ピリジン-H_2O (9:1、v/v)
4	cap-2	20% Ac_2O、30% 2,6-ルチジン/MeCN 20% MeIm/MeCN

【３７５６】

ＤＰＳＥアミダイト合成サイクル

【３７５７】

【表３３】

ステップ	操作	試薬及び溶媒
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM
2	カップリング	0.2M モノマー/20% IBN-MeCN 0.5M CMIMT/MeCN
3	cap-1	20% Ac_2O、30% 2,6-ルチジン/MeCN
4	硫化	0.2M XH / ピリジン
5	cap-2	20% Ac_2O、30% 2,6-ルチジン/MeCN 20% MeIm/MeCN

【３７５８】

ＰＳＭアミダイト合成サイクル

【３７５９】

【表３４】

ステップ	操作	試薬及び溶媒
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM
2	カップリング	0.2M モノマー/20% IBN-MeCN 0.5M CMIMT/MeCN
3	cap-1	20% Ac_2O、30% 2,6-ルチジン/MeCN
4	イミド化	0.5M ADIH 試薬 / MeCN
5	cap-2	20% Ac_2O、30% 2,6-ルチジン/MeCN 20% MeIm/MeCN

【３７６０】
いくつかの実施形態では、５’末端での追加の化学的部分、例えば、ＧａｌＮＡｃ部分の導入のために、オリゴヌクレオチドを、最後のカップリングサイクルとしての適切なリンカー、例えば、Ｃ－６アミノリンカーとのカップリングにより合成する。
【３７６１】
サイクルの完了後、ＣＰＧ支持体を無水アミン溶液（例えば、２０％ジエチルアミン／アセトニトリル）で処理して、ＰＳＭキラル補助剤、シアノエチル基等を除去する。ＤＰＳＥは、ＨＦを含む脱シリル化試薬（例えば、７．３３：１．４７：０．７：０．５の比のＤＭＳＯ：水：ＴＥＡ：ＴＥＡ．３ＨＦ）で除去することができる。次いで、ＣＰＧを、濃NH_3（５．０ｍＬ、２００μＬ／ｕｍｏｌ）で、適切な温度で、適切な時間、例えば３７℃で２４時間処理することができる。いくつかの実施形態では、反応混合物を室温まで冷却し、ＣＰＧを膜濾過によって分離し、H_2Oで洗浄する。いくつかの実施形態では、粗製の材料（ろ液）を、ＬＴＱ及びＲＰ－ＵＰＬＣにより分析する。ＧａｌＮａｃ等の他の追加の化学的部分とコンジュゲートするある特定のオリゴヌクレオチドの場合には、アミノ基等の好適な反応基を含むオリゴヌクレオチドを、例えば、塩化ナトリウム勾配を使用するAKTA pure systemでのイオン交換クロマトグラフィーにより、精製できる。所望の生成物を脱塩し、さらに、ＧａｌＮＡｃ含有酸とコンジュゲートできる。コンジュゲーション反応の完了が見られた後、イオン交換クロマトグラフィーによって材料をさらに精製し、タンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）を使用して脱塩して、所望の生成物を得ることができる。
【３７６２】
生成した組成物は、様々な技術、例えば、ＵＶ、ＨＰＬＣ、ＵＰＬＣ、ＭＳ、ＮＭＲ等によって、評価及び特徴付けすることができる。
【３７６３】
多くのオリゴヌクレオチド及び組成物（例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチド及びその組成物）を調製して評価し、様々な活性（例えば、アデノシン編集）を提供することを確認した。
【３７６４】
実施例４．提供される技術は、編集を提供し得る。
特に、提供される技術は、標的アデノシンの効率的な編集を提供し得る。提供される技術の特性及び活性を評価、特徴付け、及び確認するために、様々な技術を利用できる。
【３７６５】
例えば、ある評価では、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に１ｕｇのＡＤＡＲｐ１１０又はＡＤＡＲｐ１５０発現プラスミドをトランスフェクトした。プラスミドトランスフェクションの８時間後、様々なオリゴヌクレオチド組成物（２０ｎＭ）を、ＡＤＡＲｐ１１０又はＡＤＡＲｐ１５０を発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。全てのトランスフェクションは生物学的反復（ｎ＝２）で実施された。４８時間後、当技術分野で知られているように、細胞を回収し、ＲＮＡを抽出し、ｃＤＮＡを生成し、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を実施して、ＡＣＴＢ転写物のコピーを単離した。ＡＣＴＢ転写物の編集は、サ

ンガー配列決定法及びその結果得られた配列データの解析を使用して評価した。図１－１、図１－２に示されているように、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、強力な標的アデノシン編集を提供することができる。

【３７６６】

実施例５．提供される技術は、編集を提供し得る。

本明細書で説明されている通り、ＰＯヌクレオチド間結合（例えば、天然リン酸結合）、ＰＳ（例えば、ホスホロチオエート）ヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１などのホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々なタイプの核酸塩基（例えば、３ｎＵなどのＮ$_0$位等）、様々なタイプの糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖、ＬＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、糖の場合、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）である）ブロック、又はそのパターン、編集領域の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側又は第２のドメインの第の２サブドメイン又は５’－Ｎ$_1$Ｎ$_0$Ｎ$_{-1}$－３’、様々なギャップ長（例えば、対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド）等を含むものを含む、様々なタイプの糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、立体化学、及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的ＮＲＦ２アデノシンを含む配列領域に完全に相補的な約１５ヌクレオチドの配列を含む第１のドメインと、標的アデノシンから３’側の離れた領域に完全に相補的な約１５ヌクレオチドの配列を含む第２のドメインとを備えて設計され、ここで、ＮＲＦ２転写物中の２つのドメインの相補的部分は、様々な長さのギャップによって分離されている。

【３７６７】

特定のデータが図２に示されており、提供される技術が編集を提供できることが確認され、様々な実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離されている第１及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なギャップ長を含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、ギャップを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。内因性ＡＤＡＲを発現するヒト初代星状細胞に、ＮＲＦ２を標的とする指定のオリゴヌクレオチドを含む組成物を、２５ｎＭの投与量でトランスフェクションにより投与した。４８時間後に細胞を回収し、ＲＮＡを収集し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集は、サンガー配列決定によって評価された。

【３７６８】

いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることがさらに確認された。いくつかの実施形態では、約２ヌクレオチド長～約３５ヌクレオチド長のギャップを含むオリゴヌクレオチドは、効果的な編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、約３５ヌクレオチド長までのギャップを含むオリゴヌクレオチドは、効果的な編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも約２ヌクレオチド長のギャップを含むオリゴヌクレオチドは、効果的な編集を提供することができる。

【３７６９】

実施例６．提供される技術は、編集を提供し得る。

本明細書で説明されている通り、ＰＯヌクレオチド間結合（例えば、天然リン酸結合）、ＰＳ（例えば、ホスホロチオエート）ヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１などのホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々なタイプの核酸塩基（例えば、３ｎＵなどのＮ$_0$位等）、様々なタイプの糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、

糖の場合、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換された$_{1}$Ｃ～$_{6}$脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）である）ブロック、又はそのパターン、編集領域の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側又は第２のドメインの第の２サブドメイン又は５’－$_{1}$ＮＮ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’、様々なギャップ長（例えば、対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド）等を含むものを含む、様々なタイプの糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、立体化学、及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインを含むように設計されており、ここで、第１のドメインは標的アデノシンを含む配列領域に相補的であり、第２ドメインは第２の標的アデノシンを含む配列領域に相補的である。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは複数の編集領域を含み得る。いくつかの実施形態では、ドメインは複数の編集領域を含み得る。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、本明細書で説明されている通りの編集領域を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの編集領域を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインと第２ドメインは、それぞれ独立して編集領域を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン編集領域は第１の標的アデノシンを標的とし、第２のドメイン編集領域は第２の標的アデノシンを標的とする。いくつかの実施形態では、第１のドメインは本明細書で説明されている通り５’－$_{1}$ＮＮ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’を含み、第２のドメインは本明細書で説明されている通り５’－$_{1}$ＮＮ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’を含む。いくつかの実施形態では、第１の標的アデノシンと第２の標的アデノシンは、標的転写物中の、例えば約１～１０、５～１５、１０～２０、１５～３０、２５～５０、４０～１００、５０～２００、１５０～５００、２５０～１０００個、又はそれを超える、核酸塩基のギャップによって分離される。本明細書で確認されている通り、提供される技術は、複数の標的アデノシンを選択的に編集するために利用することができる。

【３７７０】

特定のデータが図３に示されており、提供される技術が編集を提供できることが確認され、様々な実施形態では、第１のドメイン及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチド（第１のドメインは標的アデノシンを含む配列領域に相補的であり、第２のドメインは第２の標的アデノシンを含む配列領域に相補的である）が効果的な編集を提供できる。内因性ＡＤＡＲを発現するヒト初代星状細胞に、ＮＲＦ２を標的とする指定のオリゴヌクレオチドを含む組成物を、２５ｎＭの投与量でトランスフェクションにより投与した。４８時間後に細胞を回収し、ＲＮＡを収集し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集は、サンガー配列決定によって評価された。

【３７７１】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチド（第１のドメインは標的ＮＲＦ２アデノシンを含む配列領域に相補的であり、第２のドメインは第２の標的ＮＲＦ２アデノシンを含む配列領域に相補的である）が、効果的な編集を提供できることが確認された。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、両方の標的アデノシン部位で効果的な編集を提供できる。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、両方の標的アデノシン部位で同等の編集を提供できる。いくつかの実施形態では、約１５０ヌクレオチド長以上のギャップを含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、約１５０ヌクレオチド長までのギャップを含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも約１５０ヌクレオチド長のギャップを含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、約１５０ヌクレオチド長のギャップを含むオリゴヌクレオチドを利用して、２つの標的アデノシン部位を編集することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１の標的アデノシン及び第２の標的アデノシンでの編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、第１の標的アデノシンを含む第１の部分と、第

２の標的アデノシンを含む第２の部分は、様々な長さ、例えば、少なくとも約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、又は２００ヌクレオチド長のギャップによって分離されている。

【３７７２】

実施例７．提供される技術は、編集を提供し得る。

本明細書で説明されている通り、ＰＯ、例えば、（天然リン酸結合）ヌクレオチド間結合、ＰＳ（例えば、ホスホロチオエート）ヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１などのホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々なタイプの核酸塩基（例えば、３ｎＵなどのN_0位等）、様々なタイプの糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、糖の場合、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1-6}脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）である）ブロック、又はそのパターン、編集領域の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側又は第２のドメインの第の２サブドメイン又は５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’、様々なギャップ長（例えば、対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド）等を含むものを含む、様々なタイプの糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、立体化学、及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的Ｍａｌａｔ１アデノシンを含む配列領域に完全に相補的な約１５ｎｔの配列を含む第１のドメインと、標的アデノシンから３’側の離れた配列領域に完全に相補的な約１５ｎｔの配列を含む第２のドメインとを備えて設計され、ここで、２つのドメインは、様々な長さの介在ギャップを含む。

【３７７３】

特定のデータが図４に示されており、提供される技術が編集を提供できることが確認され、様々な実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離されている第１及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なギャップ長を含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、ギャップを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、転写物内の１つ以上の標的アデノシンでの編集を提供し得る。外因性ＡＤＡＲ発現のために、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミドをＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。２４時間後、細胞に、Ｍａｌａｔ１を標的とする指定のオリゴヌクレオチドを含む組成物を、２５ｎＭの投与量でトランスフェクションによりトランスフェクトした。４８時間後に細胞を回収し、ＲＮＡを収集し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集は、サンガー配列決定によって評価された。

【３７７４】

いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることが確認された。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約１００ヌクレオチド長以上のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約１０００ヌクレオチド長以上のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約６０００ヌクレオチド長以上のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドの設計は、標的転写物の予測される二次構造及び三次構造によって導かれ得る。

【３７７５】

実施例８．提供される技術は、編集を提供し得る。

本明細書で説明されている通り、ＰＯヌクレオチド間結合（例えば、天然リン酸結合）

、ＰＳ（例えば、ホスホロチオエート）ヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１などのホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々なタイプの核酸塩基（例えば、３ｎＵなどのＮ$_0$位等）、様々なタイプの糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、糖の場合、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）である）ブロック、又はそのパターン、編集領域の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側又は第２のドメインの第の２サブドメイン又は５’－Ｎ$_{1-}$ＮＮ$_0$Ｎ$_{-1}$－３’、様々なギャップ長（例えば、対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド）等を含むものを含む、様々なタイプの糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、立体化学、及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的ＭＥＣＰ２アデノシンを含む配列領域に完全に相補的な約１５（例えば、１５、１６等）ヌクレオチドの配列を含む第１のドメインと、標的アデノシンから３’側の離れた配列領域に完全に相補的な約１５（例えば、１５、１６等）ヌクレオチドの配列を含む第２のドメインとを備えて設計され、様々な長さの介在ギャップが配列領域間に存在する。

【３７７６】

特定のデータが図５－１～図５－３に示されており、提供される技術が編集を提供できることが確認され、様々な実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離されている第１及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なギャップ長を含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、ギャップを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、転写物内の１つ以上の標的アデノシンでの編集を提供し得る。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、外因性ＡＤＡＲ発現用のＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミド、及び外因性ＭＥＣＰ２発現用のＭＥＣＰ２をコードするプラスミドをトランスフェクトした。２４時間後、細胞に、ＭＥＣＰ２を標的とする指定のオリゴヌクレオチドを含む組成物を、２５ｎＭの投与量でトランスフェクションによりトランスフェクトした。４８時間後に細胞を回収し、ＲＮＡを収集し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集は、サンガー配列決定によって評価された。

【３７７７】

いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることが確認された。いくつかの実施形態では、様々な数のヌクレオチドを含み、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることがさらに確認された。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約５～２５ヌクレオチド、約１０～２０ヌクレオチド、約１５～１６ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド、又は約１６ヌクレオチドの第１のドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約５～２５ヌクレオチド、約１０～２０ヌクレオチド、約１５～１６ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド、又は約１６ヌクレオチドの第２のドメインを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、又は１１０ヌクレオチド長のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約２ヌクレオチド長～約１１０ヌクレオチド長のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約１００ヌクレオチド長を超えるギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドの設計は、標的転写

物の予測される二次構造及び三次構造によって導かれ得る。
【３７７８】
実施例９．提供される技術は、編集を提供し得る。
本明細書で説明されている通り、ＰＯヌクレオチド間結合（例えば、天然リン酸結合）、ＰＳ（例えば、ホスホロチオエート）ヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１などのホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々なタイプの核酸塩基（例えば、３ｎＵなどのN_0位等）、様々なタイプの糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、糖の場合、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1-6}脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ等）である）ブロック、又はそのパターン、編集領域の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側又は第２のドメインの第の２サブドメイン又は５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’、様々なギャップ長（例えば、対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド）、様々なリンカー（例えば、第１のドメインと第２のドメインの間に、様々なリンカー、例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］を含む、オリゴヌクレオチド）等を含むものを含む、様々なタイプの糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、立体化学、及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的ＭＥＣＰ２アデノシンを含む配列領域に完全に相補的な約１５（例えば、１５、１６等）ヌクレオチドの配列を含む第１のドメインと、標的アデノシンから３’側の離れた配列領域に完全に相補的な約１５（例えば、１５、１６等）ヌクレオチドの配列を含む第２のドメインとを備えて設計され、様々な長さの介在ギャップが配列領域間に存在する。
【３７７９】
特定のデータが図６に示されており、提供される技術が編集を提供できることが確認され、様々な実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離されている第１及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なギャップ長を含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、ギャップを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なリンカーを含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、リンカーを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、転写物内の１つ以上の標的アデノシンでの編集を提供し得る。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、外因性ＡＤＡＲ発現用のＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミド、及び外因性ＭＥＣＰ２発現用のＭＥＣＰ２をコードするプラスミドをトランスフェクトした。２４時間後、細胞に、ＭＥＣＰ２を標的とする指定のオリゴヌクレオチドを含む組成物を、２５ｎＭの投与量でトランスフェクションによりトランスフェクトした。４８時間後に細胞を回収し、ＲＮＡを収集し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集は、サンガー配列決定によって評価された。
【３７８０】
いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることが確認された。いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインと、第１のドメインと第２のドメインの間のリンカーとを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることがさらに確認された。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、リンカー、例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］を含む。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約又は少なくとも約８、１６、又

は３８ヌクレオチド長のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約８ヌクレオチド長～約３８ヌクレオチド長のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約３５ヌクレオチド長を超えるギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドの設計は、標的転写物の予測される二次構造及び三次構造によって導かれ得る。いくつかの実施形態では、リンカー、例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］を含む、オリゴヌクレオチドは、編集を提供できる。

【３７８１】

実施例１０．提供される技術は、編集を提供し得る。

本明細書で説明されている通り、ＰＯヌクレオチド間結合（例えば、天然リン酸結合）、ＰＳ（例えば、ホスホロチオエート）ヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１などのホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々なタイプの核酸塩基（例えば、３ｎＵなどのN_0位等）、様々なタイプの糖（例えば、２’－Ｆ修飾された糖、２’－ＯＭｅ修飾された糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、糖の場合、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換された$_1$Ｃ－$_6$脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ等）である）ブロック、又はそのパターン、編集領域の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側又は第２のドメインの第の２サブドメイン又は５’－$_1$$NN_0N_{-1}$－３’、様々なギャップ長（例えば、対応する第１の部分と第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された、第１のドメインと第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド）、様々なリンカー（例えば、第１のドメインと第２のドメインの間に、様々なリンカー、例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］を含む、オリゴヌクレオチド）等を含むものを含む、様々なタイプの糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、立体化学、及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。オリゴヌクレオチドは、標的Ｍａｌａｔ１アデノシンを含む配列領域に完全に相補的な１６ヌクレオチドの配列を含む第１のドメインと、標的アデノシンから３’側の離れた配列領域に完全に相補的な１６ヌクレオチドの配列を含む第２のドメインとを備えて設計され、様々な長さの介在ギャップが配列領域間に存在する。

【３７８２】

特定のデータが図７に示されており、提供される技術が編集を提供できることが確認され、様々な実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離されている第１及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なギャップ長を含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、ギャップを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの第１のドメインと第２のドメインの間に様々なリンカーを含むオリゴヌクレオチドは、参照（例えば、リンカーを有しないオリゴヌクレオチド）と比較して、同等又は増加した編集を提供することができる。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、転写物内の１つ以上の標的アデノシンでの編集を提供し得る。外因性ＡＤＡＲ発現のために、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードするプラスミドをＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。２４時間後、細胞に、Ｍａｌａｔ１を標的とする指定のオリゴヌクレオチドを含む組成物を、２５ｎＭの投与量でトランスフェクションによりトランスフェクトした。４８時間後に細胞を回収し、ＲＮＡを収集し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集は、サンガー配列決定によって評価された。

【３７８３】

いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインを含むものを含む、様々な構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることが確認された。いくつかの実施形態では、対応する第１及び第２の部分が様々な長さのギャップによって分離された第１及び第２のドメインと、第１のドメインと第２のドメインの間のリンカーとを含むものを含む、様々な

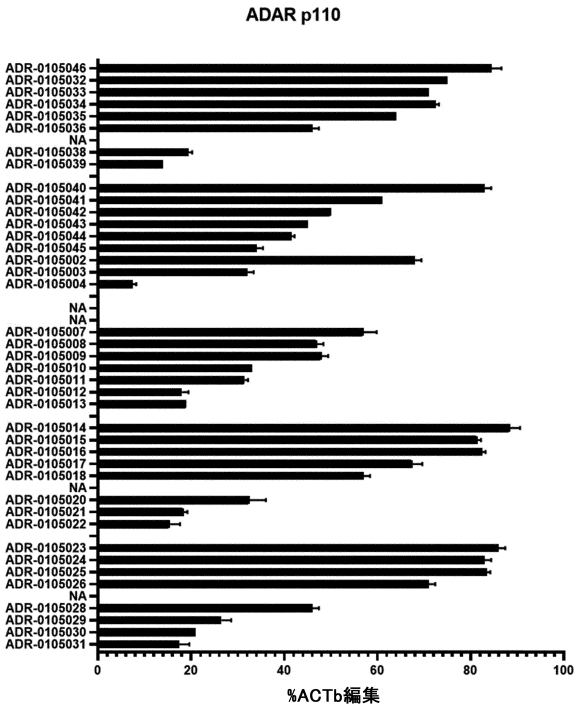
構造パターンのオリゴヌクレオチドが効果的な編集を提供できることがさらに確認された。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、リンカー、例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］を含む。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約又は少なくとも約１４、１９、又は２５ヌクレオチド長のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約１４ヌクレオチド長～約２５ヌクレオチド長のギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドは、約２０ヌクレオチド長を超えるギャップを含み得る。いくつかの実施形態では、このようなオリゴヌクレオチドの設計は、標的転写物の予測される二次構造及び三次構造によって導かれ得る。いくつかの実施形態では、リンカー、例えば、［ＳｐＣ３］、［ｏＣ４ｏ］、［ｏＣ６ｏ］、［Ｓｐ９］、又は［Ｓｐ１２］を含む、オリゴヌクレオチドは、編集を提供できる。

【３７８４】

様々な実施形態が本明細書に記載され、図示されているが、当業者は、機能を発揮し及び／又は本開示に記載される結果及び／又は利点の１つ以上を得るための様々な他の手段及び／又は構造を容易に構想することになり、そのような変形形態及び／又は変更形態のそれぞれが含まれるものとみなされる。より一般的には、当業者は、本明細書で説明されている全てのパラメータ、寸法、材料、及び構成が、例であることを意味しており、実際のパラメータ、寸法、材料、及び／又は構成が、本開示の教示が使用される特定の適用に依存する場合があることを容易に理解するであろう。当業者は、単に日常的な実験を使用して、本開示の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、又は確認し得るであろう。したがって、前述の実施形態が、単なる例示であり、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内で、特許請求される技術が、具体的に説明され及び特許請求されるものとは異なる方法で実践され得ることを理解されたい。加えて、２つ以上の特徴、系、物品、材料、キット、及び／又は方法の任意の組み合わせは、そのような特徴、系、物品、材料、キット、及び／又は方法が相互に矛盾していない場合には、本開示の範囲内に含まれる。

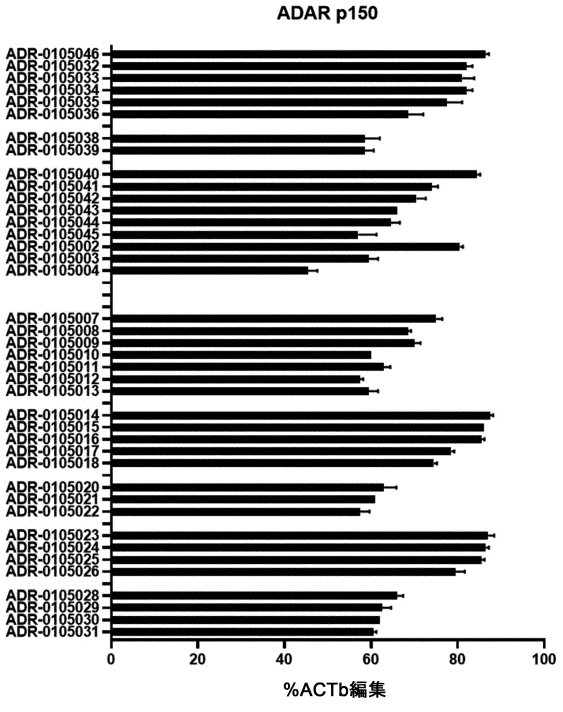
【図面】

【図１－１】



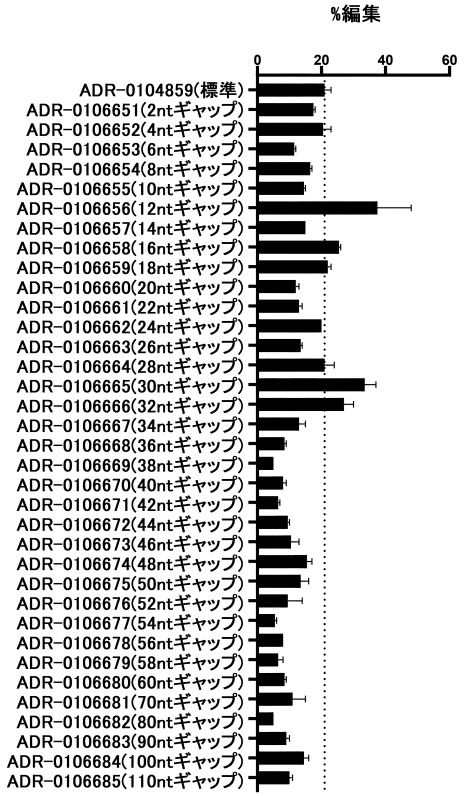
(A)

【図１－２】

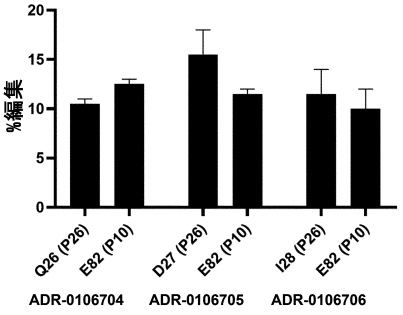


(B)
(続き)

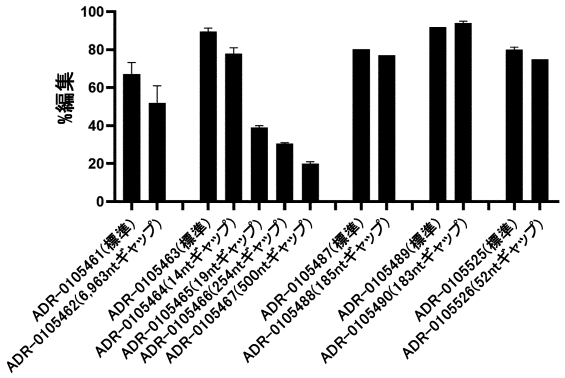
【図２】


%編集
0
20
40
60
ADR-0104859(標準)
ADR-0106651(2ntギャップ)
ADR-0106652(4ntギャップ)
ADR-0106653(6ntギャップ)
ADR-0106654(8ntギャップ)
ADR-0106655(10ntギャップ)
ADR-0106656(12ntギャップ)
ADR-0106657(14ntギャップ)
ADR-0106658(16ntギャップ)
ADR-0106659(18ntギャップ)
ADR-0106660(20ntギャップ)
ADR-0106661(22ntギャップ)
ADR-0106662(24ntギャップ)
ADR-0106663(26ntギャップ)
ADR-0106664(28ntギャップ)
ADR-0106665(30ntギャップ)
ADR-0106666(32ntギャップ)
ADR-0106667(34ntギャップ)
ADR-0106668(36ntギャップ)
ADR-0106669(38ntギャップ)
ADR-0106670(40ntギャップ)
ADR-0106671(42ntギャップ)
ADR-0106672(44ntギャップ)
ADR-0106673(46ntギャップ)
ADR-0106674(48ntギャップ)
ADR-0106675(50ntギャップ)
ADR-0106676(52ntギャップ)
ADR-0106677(54ntギャップ)
ADR-0106678(56ntギャップ)
ADR-0106679(58ntギャップ)
ADR-0106680(60ntギャップ)
ADR-0106681(70ntギャップ)
ADR-0106682(80ntギャップ)
ADR-0106683(90ntギャップ)
ADR-0106684(100ntギャップ)
ADR-0106685(110ntギャップ)

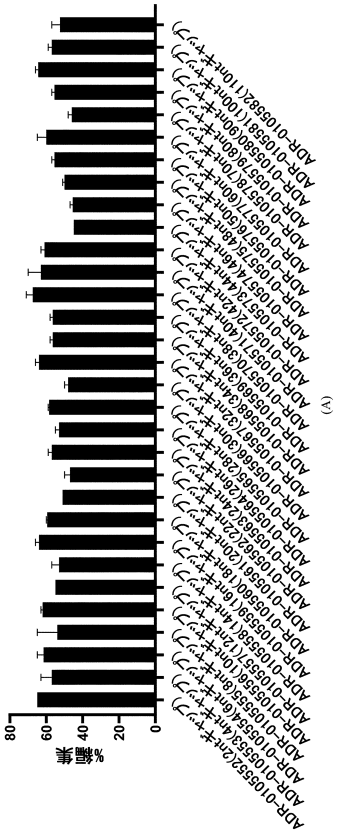
【図３】


%編集
0
5
10
15
20
Q26 (P26)
E82 (P10)
D27 (P26)
E82 (P10)
I28 (P26)
E82 (P10)
ADR-0106704
ADR-0106705
ADR-0106706

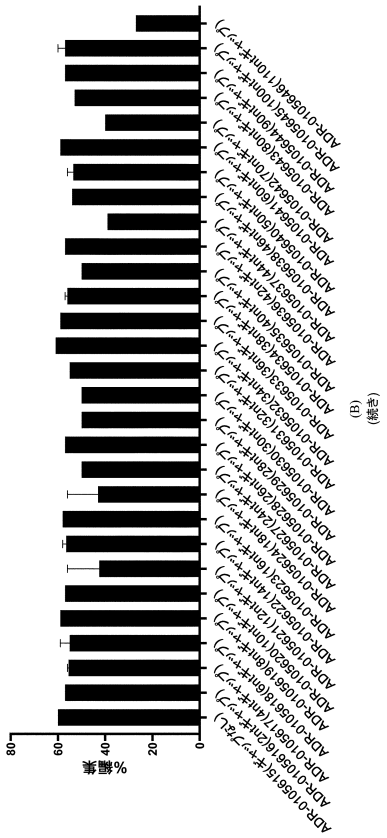
【図４】


%編集
0
20
40
60
80
100
ADR-0105461(標準)
ADR-0105482(6,963ntギャップ)
ADR-0105463(標準)
ADR-0105464(14ntギャップ)
ADR-0105465(19ntギャップ)
ADR-0105466(254ntギャップ)
ADR-0105467(500ntギャップ)
ADR-0105487(標準)
ADR-0105488(185ntギャップ)
ADR-0105489(標準)
ADR-0105490(183ntギャップ)
ADR-0105525(標準)
ADR-0105526(52ntギャップ)

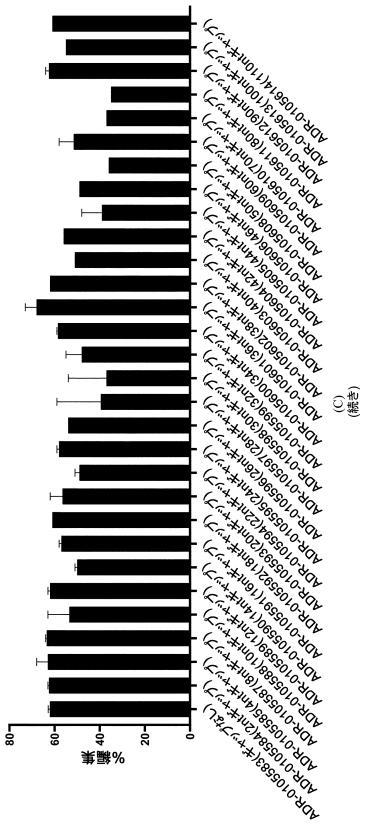
【図５－１】


%編集
0
20
40
60
80

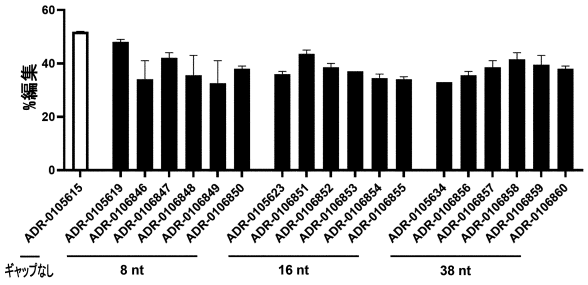
【図５－２】


%編集
0
20
40
60
80
(B)
(続き)

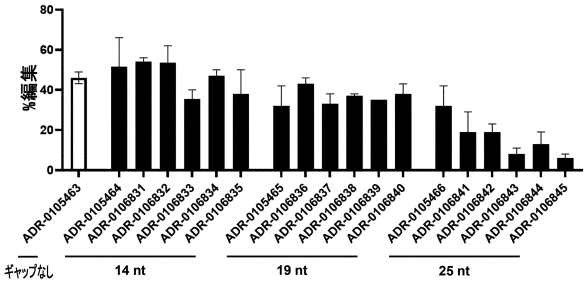
【図５－３】


%編集
0
20
40
60
80
(C)
(続き)

【図６】


%編集
0
20
40
60
ギャップなし
8 nt
16 nt
38 nt

【図７】


%編集
0
20
40
60
80
ギャップなし
14 nt
19 nt
25 nt

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/22142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C12N 15/11, C12N 15/113 (2023.01)
ADD. A61K 31/7088 (2023.01)

CPC - INV. C12N 15/111, C12N 15/113

ADD. A61K 31/7088, C12N 2310/322, C12N 2310/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X – Y	US 2022/0042084 A1 (Singular Genomics Systems, Inc.) 10 February 2022 (10.02.2022); para [0004], [0009], [0033], [0044] Fig. 4A	2-3 – 1, 4-5, 7-8, 27
X – Y	WO 2021/071858 A1 (WAVE LIFE SCIENCES LTD.) 15 April 2021 (15.04.2021); claim 74, para [0004], [00237], [00328], [00334]	36 – 4-5, 7-8, 27
Y	US 2011/0319283 A1 (Thompson) 29 December 2011 (29.12.2011); abstract, [0004]-[0005], [0008], [0030], [0047]	1, (4-5, 7-8, 27)/1
A	US 2020/0291398 A1 (Echigoya et al.) 17 September 2020 (17.09.2020); entire document	1-5, 7-8, 27, 36
A	US 2019/0218552 A1 (ProQR Therapeutics II B.V.) 18 July 2019 (18.07.2019); entire document	1-5, 7-8, 27, 36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 July 2023 (24.07.2023)	AUG 04 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/22142

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 39
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
have been found to be unsearchable because they are improper omnibus claims, not drafted in accordance with Rule 6.2(a).

3. ☒ Claims Nos.: 6, 9-26, 28-35, 37-38
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61K 48/00 (2006.01)		A61K	48/00		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　内藤 和彦

(72)発明者　シヴァリラ，チック シャクティ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　ルー，ゲンリャン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　ハーディング，イアン チャンドラー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　ゴッドフリー，ジャック デイビッド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　プ，トム リアンタン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　スタンドレー，ステファニー ミッシェル
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　カンダサミー，パチャムトゥ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　ヴァルギーズ，チャンドラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

Ｆターム（参考）　4B063　QA20 QQ53 QR32 QR63 QS02
4C084　AA13 NA14
4C086　AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA14 ZC51