

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7511326号
(P7511326)

(45)発行日 令和6年7月5日(2024.7.5)

(24)登録日 令和6年6月27日(2024.6.27)

(51)国際特許分類		F I		
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A
A 6 1 K	31/712 (2006.01)	A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7125(2006.01)	A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
請求項の数 8 (全653頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2018-517191(P2018-517191)	(73)特許権者	516212924	
(86)(22)出願日	平成28年10月7日(2016.10.7)		ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテ	
(65)公表番号	特表2018-537952(P2018-537952 A)		ッド	
			WAVE LIFE SCIENCES	
(43)公表日	平成30年12月27日(2018.12.27)		LTD.	
(86)国際出願番号	PCT/US2016/056123		シンガポール 018936 シンガポー	
(87)国際公開番号	WO2017/062862		ル, #12-00 マリナ ワン イースト	
(87)国際公開日	平成29年4月13日(2017.4.13)		タワー, 7 ストライツ ビュー	
審査請求日	令和1年10月4日(2019.10.4)	(74)代理人	100116850	
審判番号	不服2022-4649(P2022-4649/J1)		弁理士 廣瀬 隆行	
審判請求日	令和4年3月30日(2022.3.30)	(72)発明者	バトラー デビット チャールズ ドネル	
(31)優先権主張番号	62/239,839		アメリカ合衆国 02138 マサチュー	
(32)優先日	平成27年10月9日(2015.10.9)		セッツ, ケンブリッジ 733 コンコー	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ド アベニュー ウェイブ ライフ サイエ	
	最終頁に続く		ンシズ リミテッド内	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 オリゴヌクレオチド組成物およびその方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

オリゴヌクレオチド組成物であって、

- (1)塩基配列；
- (2)骨格の架橋パターン；
- (3)骨格のキラル中心のパターン；および
- (4)骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の複数のオリゴヌクレオチドを含み、組成物は、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、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体の調製物と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドは、5' -末端に5又はそれ以上の連続するS p配置であるホスホロチオエート結合を含み、3' -末端に5又はそれ以上の連続するS p配置であるホスホロチオエート結合を含み、それらの間に1個以上のリン酸ジエステルヌクレオチド間架橋および／または1個以上のR p配置であるホスホロチオエート結合を含み、

前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドは、5' -末端に5又はそれ以上の連続する2' -F糖修飾を含む2' -F糖修飾の第1ブロックと、3' -末端又はそれ以上の連続する2' -F糖修飾を含む2' -F糖修飾の第2ブロックを含む

オリゴヌクレオチド組成物。

【請求項 2】

前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドが、それぞれ 1 個以上の糖修飾をさらに含む、
請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記糖修飾が、2'-O-メチル、2'-MOE、モルホリノおよび二環式糖部分から選択される 1 個以上の修飾を含む、
請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記糖修飾が、1 つ以上の 2'-O-メチル糖部分を含む、
請求項 3 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、10 又はそれ以上のキラルなヌクレオチド間架橋で、共通の立体化学配置を共有する 15 塩基以上を含む、
請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも 10 % が、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、
請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、および骨格リン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの少なくとも 10 % が、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、

20

請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

(1) 塩基配列； (2) 骨格の架橋パターン； (3) 骨格のキラル中心のパターン；および (4) 骨格のリン修飾のパターン によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類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製造する方法であって、前記組成物は、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、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体の調製物と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドは、5'-末端に 5 又はそれ以上の連続する Sp 配置であるホスホロチオエート結合を含み、3'-末端に 5 又はそれ以上の連続する Sp 配置であるホスホロチオエート結合を含み、それらの間に 1 個以上のリン酸ジエステルヌクレオチド間架橋および／または 1 個以上の Rp 配置であるホスホロチオエート結合を含み、前記特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドは、5'-末端に 5 又はそれ以上の連続する 2'-F 糖修飾を含む 2'-F 糖修飾の第 1 ブロックと、3'-末端に 5 又はそれ以上の連続する 2'-F 糖修飾を含む 2'-F 糖修飾の第 2 ブロックを含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

40

【0001】

本出願は、2015 年 10 月 9 日に出願された米国仮出願第 62/239,839 号、2016 年 5 月 4 日に出願された第 62/331,961 号、および 2016 年 5 月 4 日に出願された第 62/331,966 号に対する優先権を主張し、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

オリゴヌクレオチドは治療上または診断上の研究およびナノマテリアルの応用に役立っている。自然発生した核酸（たとえば、未修飾 DNA または RNA）はその細胞外および細胞内ヌクレアーゼに対する不安定な性質および／または細胞透過および細胞分布がしに

50

くい性質により治療での使用が限られている。たとえば新たなアンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNAオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物のような新しく改良されたオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物が必要とされている。

【発明の概要】

【0003】

特に、本開示は、オリゴヌクレオチドの構造要素、例えば、塩基配列、化学修飾（例えば、糖、塩基および／またはヌクレオチド間架橋の修飾、およびそのパターン）、および／または立体化学（例えば、骨格キラル中心の立体化学（キラルなヌクレオチド間架橋）、および／またはそのパターン）が、例えば、タンパク質結合の特徴、安定性、スプライシングを変更する能力などによって介在され得るようなオリゴヌクレオチド特性、例えば、活性、毒性に顕著な影響を与え得るという認識を包含する。いくつかの実施形態において、本開示は、制御された構造要素（例えば、制御された化学修飾および／または制御された骨格立体化学パターン）を有するオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物が、限定されないが、特定の活性、毒性などを含む予想されない特性を与えることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド特性、例えば、活性、毒性などが、化学修飾（例えば、糖、塩基、ヌクレオチド間架橋などの修飾）、キラル構造（例えば、キラルなヌクレオチド間架橋の立体化学およびそのパターンなど）、および／またはこれらの組み合わせによって調整することができることを示す。

【0004】

特に、いくつかの実施形態において、本開示は、転写物のスプライシングを変更するための組成物および方法を提供する。プレmRNAなどの転写物のスプライシングは、転写物が多く的高等真核生物においてその生物学的機能を果たすための必須の工程である。スプライシングプロセスにおける欠陥および／または機能不全は、生物学的機能に影響を及ぼす場合があり、および／または病理学的結果を有する場合がある。例えば、多くのヒトの遺伝病は、スプライシング欠陥を引き起こす突然変異によって引き起こされ、多くの疾患は、明白な突然変異に起因しないスプライシング欠陥に関連する。いくつかの実施形態において、本開示は、標的化スプライシング、特に、本開示に記載される化学修飾および／または立体化学パターンを有するオリゴヌクレオチドを含む組成物による標的化スプライシングが、効果的に、疾患に関連する異常なスプライシングを修正し、および／または新しい所望な生物学的機能を修復し、回復し、または追加することができる所望な生成物（例えば、mRNA、タンパク質など）を生じる有益なスプライシングを導入し、および／または増強することができることを認識する。例えば、いくつかの実施形態において、DMDの突然変異エキソン51を含むと、フレームシフト、早期停止コドンおよび／または1つ以上の下流エキソンの欠失を引き起こす場合がある。いくつかの実施形態において、本開示は、リーディングフレームを回復させるためにDMDのエキソン51を効果的にスキップするための組成物および方法を提供し、その結果、もっと短いが、部分的に機能的なジストロフィンを産生することができる。いくつかの実施形態において、本開示は、リーディングフレームを回復させるためにDMDの突然変異エキソン51を効果的にスキップするための組成物および方法を提供し、その結果、もっと短いが、部分的に機能的なジストロフィンを産生することができる。いくつかの実施形態において、提供される組成物および方法は、望ましくないスプライシング産物の量を効果的に減らすために転写物のスプライシングを改変することができる。例えば、いくつかの実施形態において、フレームシフトおよび／または時期尚早終止コドンを有するmRNAを生じるようなプレmRNAの1つ以上のエキソンをスキップすることによって、提供される組成物および方法は、遺伝子を効果的にノックダウンする。いくつかの実施形態において、このような遺伝子は、突然変異遺伝子である。当業者は、提供される技術（オリゴヌクレオチド、組成物、方法など）は、他のDMDエキソン、または他の転写物の1つ以上のエキソン、例えば、米国特許第7,534,879号に記載され、ある疾患および／または状態を治療するために本開示に従って本明細書に参照により組み込まれるものをスキップするのもにも利用することができることを理解するだろう。

10

20

30

40

50

【0005】

いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾、立体化学およびそれらの組み合わせを使用して、限定されないが、転写産物のスプライシングを調節する能力を含め、オリゴヌクレオチド組成物の特性を改善することができるという認識を包含する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドによる転写スプライシングを改善するために有用な化学修飾およびそのパターンを提供する。

【0006】

特に、本開示は、立体化学を使用し、オリゴヌクレオチド組成物による転写物のスプライシングを調整することができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの特性、例えば転写物のスプライシングを変更する能力を改善する化学修飾および立体化学の組み合わせを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、リファレンス条件（例えば、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物（例えば、同じ塩基配列、同じ化学修飾などを有するオリゴヌクレオチドの立体的に無作為な組成物、別の立体異性体のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物など）およびこれらの組み合わせが存在すること）と比較して、1つ以上の所望な生物学的効果、例えば、所望なタンパク質産生の増加、フレームシフト突然変異および／または早期終止コドンをもつmRNAを産生することによる遺伝子のノックダウン、フレームシフト突然変異および／または早期終止コドンをもつmRNAを発現する遺伝子のノックダウンなどをもたらしことができる変更したスプライシングを与える、キラリティが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において、リファレンス条件と比較して、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、驚くほど有効である。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果（例えば、所望のmRNA、タンパク質などの量の増加、望ましくないmRNA、タンパク質などの量の減少によって測定されるような）は、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍または100倍である。

【0007】

本開示は、毒性の低いオリゴヌクレオチド組成物およびその方法を提供するという課題を認識している。いくつかの実施形態において、本開示は、毒性が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、免疫応答が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドによって誘発される様々な毒性が、補体活性化に関係があることを認識している。いくつかの実施形態において、本開示は、補体活性化が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、代替的な経路を介する、補体活性化が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、伝統的な経路を介する、補体活性化が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、薬物によって誘発される血管損傷が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、注射部位の炎症が低下したオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、当業者に広く知られており、当業者によって実施される1個以上のアッセイ（例えば、本明細書に記載されるような、完全な活性化産物、タンパク質結合などの量の評価）によって評価することができる。

【0008】

いくつかの実施形態において、本開示は、hTLR9活性の高められた拮抗作用を有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において、特定の疾患（例えばDM1）は、例えば筋肉組織における炎症と関連する。いくつかの実施形態において、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法など）は、高められた活性を有する（例えば、DM1の突然変異エキソン51（または遺伝子型に応じて他のエキソン）のエキソンスキッピングによる）タンパク質および炎症に関連する1つ以上の状態および／または疾患にとって有益であり得るhTLR9アンタゴニスト活性を有するタンパク質

10

20

30

40

50

を両方とも提供する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドおよび／またはその組成物は、エキソスキッピング能力およびh T L R 9 アンタゴニスト活性の両方を提供する。いくつかの実施形態において、1つ以上の脂質部分を含むオリゴヌクレオチド（例えば、脂質とコンジュゲート化したオリゴヌクレオチド）は、予想外に高いエキソスキッピング効率およびh T L R 9 アンタゴニスト活性をもたらす。いくつかの実施形態において、1つ以上の脂質部分を含む所定量のオリゴヌクレオチド（例えば、脂質とコンジュゲート化したオリゴヌクレオチド）を含むキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、予想外に高いエキソスキッピング効率およびh T L R 9 アンタゴニスト活性をもたらす。

【0009】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド特性、例えば、活性、毒性などを化学修飾によって調整することができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を有し、1個以上の修飾された糖部分、1個以上の天然のリン酸架橋、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を有し、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、1個以上の修飾された糖部分、1個以上の天然のリン酸架橋、またはこれらの組み合わせを含む。例えば、いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を有し、1個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を有し、1個以上の修飾された糖部分と、1個以上の天然のリン酸架橋とを含む。いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を有し、1個以上の修飾された糖部分と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を有し、1個以上の修飾された糖部分と、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、提供される第1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は、第1の複数のオリゴヌクレオチドの量があらかじめ決められており、第1の複数のオリゴヌクレオチドが、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋で共通の立体化学配置を共有するという点でキラリティが制御されている。例えば、いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、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、35、40、45、50個、またはもっと多くのキラルなヌクレオチド間架橋で、共通の立体化学配置を共有し、それぞれの立体化学配置は、独立してR pまたはS pである。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋で、共通の立体化学配置を共有する。いくつかの実施形態において、組成物の所定の量のオリゴヌクレオチドが共通の立体化学配置（独立してR pまたはS p）を共有するキラルなヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されたヌクレオチド間架橋と呼ばれる。いくつかの実施形態において、提供される組成物の所定の量のオリゴヌクレオチド（例えば、特定の組成物例の第1の複数のオリゴヌクレオチド）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、35、40、45、50個、またはもっと多くのキラリティが制御されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも5個のヌクレオチド間架橋が、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、少なくとも10個のヌクレオ

10

20

30

40

50

チド間架橋が、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、少なくとも10個のヌクレオチド間架橋が、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、それぞれのヌクレオチド間架橋が、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、ウィングーコアーウィング構造を有する。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたリン酸架橋を含み、天然のリン酸架橋を含まず、コアは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋とを含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の天然のリン酸架橋と、場合により、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、コアは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含み、コアは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1つ以上の天然のリン酸架橋とを含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含み、コアは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、ウィングは、修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、置換されたホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、本開示に記載される式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、2'-修飾されている。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-Rである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-ORである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。より詳細に記載されるように、提供されるオリゴヌクレオチドは、1種類より多い糖修飾を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fおよび2'-OR¹修飾の両方を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fおよび2'-OMe修飾の両方を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fおよび2'-OMe修飾の両方と、ホスホロチオエートおよび天然のリン酸架橋の両方を含む。いくつかの実施形態において、キラリなヌクレオチド間架橋、例えば、ホスホロチオエート架橋は、それぞれ、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、このような提供される組成物は、毒性が低い。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、補体活性化が低い。

【0010】

いくつかの実施形態において、本開示は、タンパク質結合プロフィールが改良された、例えば、有害なタンパク質結合が低下し、および／または有益なタンパク質結合が増加し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において、本開示は、改良されたタンパク質結合プロフィールを有するオリゴヌクレオチド組成物を提供することを含む、オリゴヌクレオチド組成物の改良された送達のための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物によるタンパク質結合を、化学修飾、立体化学、またはこれらの組み合わせによって調整することができることを示す。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物によるタンパク質結合は、修飾されたヌクレオチド間架橋の組み込みによって調整することができる。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋の割合が上がると、特定のタンパク質に対するオリゴヌクレオチドの結合が増加する。いくつかの実施形態において、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を天然のリン酸架橋で置き換えると、特定のタンパク質に対する結合が低下する。いくつかの実施形態において、1個以上の天然のリン酸架橋を、修飾されたヌクレオチド間架橋で置き換えると、特定のタンパク質に対する結合が増大する。いくつかの実施形態において、特定の化学修飾は、特定のタンパク質に対するタンパク質結合を増大させる。いくつかの実施形態において、特定の化学修飾は、特定のタンパク質に対するタンパク質結合を低下させる。いくつかの実施形態において、同じ種類のものの

10

20

30

40

50

異なる化学修飾は、異なるタンパク質結合を与える。例えば、いくつかの実施形態において、 $2' - \text{MOE}$ は、 $2' - \text{OMe}$ と比較して、タンパク質結合を低下させる（例えば、少なくとも配列、立体化学などの特定の内容において）。

【0011】

特に、本開示は、立体的に無作為なオリゴヌクレオチド調製物が、互いに異なる、例えば、オリゴヌクレオチド鎖中の個々の骨格キラル中心の立体化学的構造において互いに異なる、複数の別個の化学部分を含むという認識を包含している。骨格キラル中心の立体化学を制御しないと、立体的に無作為なオリゴヌクレオチド調製物は、決定されていない量のオリゴヌクレオチド立体異性体を含む、制御されていない組成物を与える。これらの立体異性体は、同じ塩基配列および／または化学修飾を有し得る、これらの立体異性体は、それらの異なる骨格立体化学に起因して少なくとも異なる化学部分であり、本明細書に示されるように、異なる特性（例えば、活性、毒性、分布など）を有し得る。とりわけ、本開示は、目的のオリゴヌクレオチドの特定の立体異性体であるか、または目的のオリゴヌクレオチドの特定の立体異性体を含む、キラリティが制御された組成物を提供する。キラリティが制御されていない組成物とは対照的に、キラリティが制御された組成物は、オリゴヌクレオチドの特定の立体異性体を所定量含む。いくつかの実施形態において、特定の立体異性体は、例えば、その塩基配列、その長さ、その骨格の架橋パターンおよびその骨格のキラル中心のパターンによって定義されてもよい。当該技術分野で理解されるように、いくつかの実施形態において、塩基配列は、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシド残基の同一性および／または修飾状態（例えば、標準的な天然にあるヌクレオチド、例えば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミンおよびウラシルに対する、糖および／または塩基要素の同一性および／または修飾状態）および／またはこのような残基のハイブリダイゼーションの特徴（すなわち、特定の相補的な残基とハイブリダイズする能力）を指していてもよい。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド中に特定のキラル構造が含まれることおよび／または配置することによって達成される特性の改良（例えば、改良された活性、低い毒性など）が、化学修飾、例えば、特定の骨格の架橋、残基の修飾などを使用することによって（例えば、特定の種類の修飾されたホスフェート〔例えば、ホスホロチオエート、置換されたホスホロチオエートなど〕、糖の修飾〔例えば、 $2' -$ 修飾など〕、および／または塩基の修飾〔例えば、メチル化など〕の使用によって）達成されるものに匹敵し得るか、またはよりよいものになり得ることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、ある種の化学修飾（例えば、 $2' - \text{F}$ 、 $2' - \text{OMe}$ 、ホスホロチオエートヌクレオチド間架橋、脂質のコンジュゲート化など）を含むオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物が、予想外に高いエキソンスキッピング効率を示すことを示す。

【0012】

特に、本開示は、立体化学を使用し、オリゴヌクレオチド組成物の毒性を調整することができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの対応する立体的に無作為な（またはキラリティが制御されていない）オリゴヌクレオチド組成物と比較した場合、毒性が低い、キラリティが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において、より多くのRpキラルなヌクレオチド間架橋を含むオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物ほど、毒性が低い。いくつかの実施形態において、1個のRpキラルなヌクレオチド間架橋を有するオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、他のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物および／または同じ塩基配列と化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの対応する立体的に無作為なオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が高い。いくつかの実施形態において、1個のRpキラルなヌクレオチド間架橋は、配列の中央にある。いくつかの実施形態において、 $5' -$ 末端および／または $3' -$ 末端に1個以上のRpキラルなヌクレオチド間架橋を含むオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、毒性が低い。いくつかの実施形態において、 $5' -$ 末端および／または $3' -$ 末端に1個以上の天然の

リン酸架橋を含むオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、毒性が低い。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、式Ⅰの構造を有する。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、置換されたホスホロチオエート架橋である。

【0013】

特に、本開示は、いくつかの実施形態において、場合により、オリゴヌクレオチドの1個以上の他の特徴（例えば、化学修飾、修飾パターン、例えば、架橋パターン、ヌクレオシド修飾パターン、脂質または他の部分に対するコンジュゲート化など）の調節／最適化と組み合わせて、骨格のキラル中心のパターンを最適化することによって、オリゴヌクレオチドの特性（例えば、活性、毒性、分布、薬物動態など）を調節することができることを認識している。いくつかの実施形態において、本開示は、いくつかの実施形態において、場合により、オリゴヌクレオチドの1個以上の他の特徴（例えば、化学修飾、修飾パターン、例えば、架橋パターン、ヌクレオシド修飾パターンなど）の調節／最適化と組み合わせて、骨格のキラル中心のパターンを最適化することによって、オリゴヌクレオチドの特性（例えば、活性、毒性など）を調節することができることを認識している。いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾、例えば、ヌクレオシドおよびヌクレオチド間架橋の修飾が、高められた特性を与えることができることを認識し、示す。いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾と立体化学の組み合わせが、予想できない非常に改良された特性（例えば、活性、毒性、分布、薬物動態など）を与えることができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾と立体化学の組み合わせが、予想できない非常に改良された特性（例えば、活性、毒性、分布、薬物動態など）を与えることができることを示す。いくつかの実施形態において、化学的な組み合わせ（例えば、糖、塩基および／またはヌクレオチド間架橋の修飾）を立体化学パターンと組み合わせ、低い毒性、よりよいタンパク質結合プロフィールなどを含む驚くべき高められた特性を有するオリゴヌクレオチドおよびその組成物を与える。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが制御されており、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1個以上の糖部分の2'-修飾、1個以上の天然のリン酸架橋および1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが制御されており、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1個以上の糖部分の2'-修飾、1個以上の天然のリン酸架橋および1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋の組み合わせを含み、5'-末端および／または3'-末端のヌクレオチド間架橋は、キラルである。いくつかの実施形態において、5'-末端および3'-末端のヌクレオチド間架橋が両方ともキラルである。いくつかの実施形態において、5'-末端および3'-末端のヌクレオチド間架橋が両方ともキラルであり、Spである。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが制御されており、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1個以上の糖部分の2'-修飾、1個以上の天然のリン酸架橋、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋および(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mの立体化学パターンの組み合わせを含み、ここで、m>2である。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、式Ⅰの構造を有する。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、置換されたホスホロチオエート架橋である。

【0014】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィングおよびコア領域を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング-コア-ウィング構造を有し、コア領域は、ウィング領域にはない1個以上の糖部分および／またはヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴ

10

20

30

40

50

ヌクレオチドは、ウィングーコアーウィング構造を有し、コア領域は、ウィング領域にはない1個以上の糖部分およびヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィングーコアーウィング構造を有し、コア領域は、ウィング領域にはない1個以上の糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィングーコアーウィング構造を有し、コア領域は、ウィング領域にはない1個以上のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態では、コア領域は、修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、コア領域のそれぞれの糖部分が修飾される。糖修飾の例は、当該技術分野で広く知られており、本開示に記載されているものを含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、コアは、キラリティが制御された少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、S p配置またはR p配置のホスホロチオエート）およびキラルではない少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を含む。いくつかの実施形態において、コアは、S p配置のキラリティが制御されたホスホロチオエートである少なくとも1個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を含む。いくつかの実施形態では、各ウィング領域は、修飾された糖部分を含まない。いくつかの実施形態において、コア領域は、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、コアヌクレオシドの後のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、天然のリン酸架橋である。いくつかの実施形態において、ウィングは、キラリティが制御された少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、S p配置またはR p配置のホスホロチオエート）およびキラルではない少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、S p配置のキラリティが制御されたホスホロチオエートである少なくとも1個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、コアヌクレオシドの後のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。例えば、W V - 1 1 1 1を参照。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、キラリティが制御された少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、S p配置またはR p配置のホスホロチオエート）および架橋のリンでキラルではない少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、S p配置のキラリティが制御されたホスホロチオエートである少なくとも1個のヌクレオチド間架橋と、架橋のリンでキラルではない少なくとも1個のヌクレオチド間架橋（例えば、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエート）を含む。

【0015】

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、ブロックマーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含むアルトマーである。いくつかの実施形態において、ブロックマーまたはアルトマーは、化学修飾（存在する場合または存在しない場合を含む）、例えば、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間架橋修飾、立体化学などによって定義することができる。

【0016】

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、異なるヌクレオチド間架橋を含むブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間架橋と、天然のリン酸架橋とを含むブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間架橋を含む交互に並ぶブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間架橋と天

10

20

30

40

50

然のリン酸架橋とを含む交互に並ぶブロックを含む。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、異なる修飾されたヌクレオチド間架橋を含む交互に並んだブロックを含む。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックは、本明細書に記載の骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む各ブロックは、同じ骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックは、異なる骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックは、異なる長さおよび／または修飾を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックは、同じ長さおよび／または修飾を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックは、同じ長さを有する。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むブロックは、同じヌクレオチド間架橋を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5' - 末端に第1のブロック（5' - ブロック）を含み、3' - 末端に第2のブロック（3' - ブロック）を含み、それぞれが独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックおよび3' - ブロックは、それぞれ独立して、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多い修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。

10

いくつかの実施形態において、5' - ブロックは、4個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックは、5個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックは、6個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックは、7個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、4個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、5個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、6個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、7個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックおよび3' - ブロックは、それぞれ独立して、少なくとも4個の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックおよび3' - ブロックは、それぞれ独立して、少なくとも5個の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックおよび3' - ブロックは、それぞれ独立して、少なくとも6個の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックおよび3' - ブロックは、それぞれ独立して、少なくとも7個の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ブロック内の修飾されたヌクレオチド間架橋は、連続している。いくつかの実施形態において、5' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、5' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、5' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、5' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、S pである。いくつかの実施形態において、3' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、3' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、3' - ブロックのそれぞれの架橋は、独立して、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、3' - ブロックのそれぞれの架橋は、S pである。

20

30

40

【0017】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖修飾を含むブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の2' - F修飾を含む1個以上のブロック（2' - Fブロック）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、連続する2' - F修飾を含むブロックを含む。い

50

くつかの実施形態において、ブロックは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多い連続する2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ブロックは、4個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ブロックは、5個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ブロックは、6個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ブロックは、7個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の2'-OR¹修飾を含む1個以上のブロック(2'-OR¹ブロック)を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-Fブロックおよび2'-OR¹ブロックの両方を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ2'-Fブロックおよび2'-OR¹ブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端に第1の2'-Fブロックと、3'-末端に第2の2'-Fブロックとを含み、それぞれ独立して、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの連続する2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、それぞれが独立して4個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、それぞれが独立して5個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、それぞれが独立して6個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、それぞれが独立して7個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ブロックを含み、ここで、5'-ブロックのそれぞれの糖部分は、2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3'-ブロックを含み、ここで、3'-ブロックのそれぞれの糖部分は、2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、そのように提供されるオリゴヌクレオチドは、5'および3'の2'-Fブロックの間に、1個以上の2'-OR¹ブロックを含み、場合により、1個以上の2'-Fブロックを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、そのように提供されるオリゴヌクレオチドは、5'および3'の2'-Fブロックの間に、1個以上の2'-OR¹ブロックと、1個以上の2'-Fブロックを含む(例えば、WV-3407、WV-3408など)。

【0018】

いくつかの実施形態において、ブロックは、立体化学ブロックである。いくつかの実施形態において、ブロックは、そのブロックのそれぞれのヌクレオチド間架橋がR_pであるようなR_pブロックである。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、R_pブロックである。いくつかの実施形態において、3'-ブロックは、R_pブロックである。いくつかの実施形態において、ブロックは、そのブロックのそれぞれのヌクレオチド間架橋がS_pであるようなS_pブロックである。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、S_pブロックである。いくつかの実施形態において、3'-ブロックは、S_pブロックである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、R_pブロックおよびS_pブロックの両方を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上のR_pを含むが、S_pブロックを含まない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上のS_pを含むが、R_pブロックを含まない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、それぞれのヌクレオチド間架橋が天然のリン酸架橋である1個以上のPOブロックを含む。

【0019】

いくつかの実施形態において、5'-ブロックはS_pブロックであり、各糖部分は2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、S_pブロックであり、ここで、各ヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋であり、各糖部分は2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、S_pブロックであり、ここで、各ヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋であり、各糖部分は、2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、4個以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、5個以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-ブロックは、6個以上のヌクレオシド単位を含

む。いくつかの実施形態において、5' - ブロックは、7 個以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、S p ブロックであり、各糖部分は、2' - F 修飾を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、S p ブロックであり、ここで各ヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋であり、各糖部分は、2' - F 修飾を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、S p ブロックであり、ここで、各ヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋であり、各糖部分は、2' - F 修飾を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、4 個以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、5 個以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、6 個以上のヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3' - ブロックは、7 個以上のヌクレオシド単位を含む。

10

【0020】

いくつかの実施形態において、ある領域またはオリゴヌクレオチドの中のある種のヌクレオシドの後に、特定の種類のヌクレオチド間架橋、例えば、天然のリン酸架橋、修飾されたヌクレオチド間架橋、R p キラルなヌクレオチド間架橋、S p キラルなヌクレオチド間架橋などが続く。いくつかの実施形態において、A の後に S p が続く。いくつかの実施形態において、A の後に R p が続く。いくつかの実施形態において、A の後に天然のリン酸架橋 (P O) が続く。いくつかの実施形態において、U の後に S p が続く。いくつかの実施形態において、U の後に R p が続く。いくつかの実施形態において、U の後に天然のリン酸架橋 (P O) が続く。いくつかの実施形態において、C の後に S p が続く。いくつかの実施形態において、C の後に R p が続く。いくつかの実施形態において、C の後に天然のリン酸架橋 (P O) が続く。いくつかの実施形態において、G の後に S p が続く。いくつかの実施形態において、G の後に R p が続く。いくつかの実施形態において、G の後に天然のリン酸架橋 (P O) が続く。いくつかの実施形態において、C および U の後に S p が続く。いくつかの実施形態において、C および U の後に R p が続く。いくつかの実施形態において、C および U の後に天然のリン酸架橋 (P O) が続く。いくつかの実施形態において、A および G の後に S p が続く。いくつかの実施形態において、A および G の後に R p が続く。いくつかの実施形態において、A および G の後に天然のリン酸架橋 (P O) が続く。例えば、WV - 1 1 1 1、WV - 1 1 1 2、WV - X X X 1などを参照。

20

【0021】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分および修飾されていない糖部分を含む、交互に並ぶブロックを含む。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、2' - 修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ2' - OMe 修飾された糖部分および修飾されていない糖部分を含む。例えば、WV - 1 1 1 2、WV - 1 1 1 3などを参照。

30

【0022】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾された糖部分および／または修飾されていない糖部分を含む、交互に並ぶブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾された糖部分および修飾されていない糖部分を含む、交互に並ぶブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾された糖部分を含む、交互に並ぶブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、異なる修飾された糖部分を含む交互に並ぶブロックを含み、修飾された糖部分は、異なる2' - 修飾を含む。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、それぞれ2' - OMe および2' - Fを含む、交互に並ぶブロックを含む。例えば、WV - 1 7 1 2、WV 1 7 1 3、WV - 1 7 1 4などを参照。

40

【0023】

いくつかの実施形態において、ある領域またはオリゴヌクレオチドの中のある種のヌクレオシドが、別の種類のヌクレオシドと比較して、場合により異なる修飾によって修飾されている。いくつかの実施形態において、ある領域またはオリゴヌクレオチドの中

50

のある種のヌクレオシドが、別の種類のヌクレオシドと比較して、異なる修飾によって修飾される。例えば、いくつかの実施形態において、ピリミジンヌクレオシドは、2' - F 修飾を含み、プリンヌクレオシドは、2' - OMe 修飾を含む。いくつかの他の実施形態において、ピリミジンヌクレオシドは、2' - OMe 修飾を含み、プリンヌクレオシドは、2' - F 修飾を含む。いくつかの実施形態において、G および C は、1 種類の糖修飾を有し、A および U は、別の種類の糖修飾を有する。いくつかの実施形態において、G および C は、2' - OMe 修飾を含み、A および U は、2' - F 修飾を含む。いくつかの実施形態において、G および C は、2' - F 修飾を含み、A および U は、2' - OMe 修飾を含む。

【0024】

いくつかの実施形態において、修飾されていない糖部分の後のヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されていない糖部分の後のヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されていない糖部分の後のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されていない糖部分の後のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分の後のヌクレオチド間架橋は、天然のリン酸架橋である。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分の後のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、天然のリン酸架橋である。例えば、WV-1111、WV1112などを参照。

【0025】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3' - ヌクレオチド間架橋が修飾されたヌクレオチド間架橋である、1 個以上の 2' - F 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されており、Rp である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されており、Sp である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3' - ヌクレオチド間架橋が修飾された天然のリン酸架橋である、1 個以上の 2' - OR¹ 修飾された糖部分を含む。

【0026】

いくつかの実施形態において、提供される骨格のキラル中心のパターンは、(Sp)m (Rp)n 単位、(Rp)n (Sp)m 単位、(Np)t (Rp)n (Sp)m 単位または (Sp)t (Rp)n (Sp)m 単位の繰り返しを含む。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、(Sp)m (Rp)n である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、SpRp である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、SpSpRp である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、SpRpRp である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、RpRpSp である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、(Rp)n (Sp)m である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、(Np)t (Rp)n (Sp)m である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、(Sp)t (Rp)n (Sp)m である。

【0027】

いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(Rp/Sp) - (全てRpまたは全てSp) - (Rp/Sp) を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(Rp) - (全てSp) - (Rp) を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(Sp) - (全てSp) - (Sp) を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(Sp) - (全てRp) - (Sp) を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心パターンは、(Rp/Sp) - (繰り返す(Sp)m(Rp)n) - (Rp/Sp) を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(Rp/Sp) - (繰り返すSpSpRp) - (Rp/Sp) を含む。

【0028】

いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(Rp/Sp

) - (全て R p または全て S p) - (R p / S p) である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(S p) - (全て S p) - (S p) である。いくつかの実施形態において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、S p である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(R p) - (全て S p) - (R p) である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(S p) - (全て R p) - (S p) である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(R p / S p) - (繰り返す (S p) m (R p) n) - (R p / S p) である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、(R p / S p) - (繰り返す S p S p R p) - (R p / S p) である。

【0029】

いくつかの実施形態において、本開示は、毒性が低い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において、本開示は、改良されたタンパク質結合プロフィール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において、本開示は、アルブミンに対する改良された結合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において、提供される組成物は、毒性が低く、特定の望ましいタンパク質に対する改良された結合を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、毒性が低く、特定の望ましいタンパク質に対する改良された結合を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、同時に、同じ量の、または非常に改良された安定性および／または活性、例えば、よりよい標的開裂パターン、よりよい標的効率、よりよい標的特異性などを与える。

【0030】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、

(1) 転写物中の標的配列に相補的な共通の塩基配列を有し；

(2) 1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0031】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする。

【0032】

いくつかの実施形態において、リファレンス条件は、組成物が存在しないことである。いくつかの実施形態において、リファレンス条件は、リファレンス組成物が存在することである。複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む例示的なリファレンス組成物は、本開示において広範に記載される。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドと比較して、異なる構造要素（化学的修飾、立体化学など）を有する。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体的に無作為な調製物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、立体異性体の混合物であり、一方、提供される組成物は、1つの立体異性体のキラリティが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において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有する。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドと同じ化学修飾を有する。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドと同じ糖修飾を有する。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基修飾を有する。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレ

オチドと同じヌクレオチド間架橋修飾を有する。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、提供される組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドと同じ立体化学を有するが、異なる化学修飾、例えば塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間架橋修飾などを有する。

【0033】

スプライシング系の例は、当該技術分野で広く知られている。いくつかの実施形態において、スプライシング系は、関連する標的転写物のスプライシングを達成するのに十分な成分を含む *in vivo* 系または *in vitro* 系である。いくつかの実施形態において、スプライシング系は、スプライソソーム（例えば、そのタンパク質および／またはRNA成分）であるか、またはスプライソソームを含む。いくつかの実施形態において、スプライシング系は、オルガネラ膜（例えば、核膜）および／またはオルガネラ（例えば、核）であるか、またはこれらを含む。いくつかの実施形態において、スプライシング系は、細胞またはその集合であるか、またはこれらを含む。いくつかの実施形態において、スプライシング系は、組織であるか、または組織を含む。いくつかの実施形態において、スプライシング系は、生物、例えば動物、例えばマウス、ラット、サル、ヒトなどの哺乳動物であるか、または哺乳動物を含む。

【0034】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、

(1) 転写産物中の標的配列に相補的な共通の塩基配列を有し；

(2) 1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0035】

いくつかの実施形態において、本開示は、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1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する。

【0036】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、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体の調製と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0037】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含むか；または

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0038】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

10

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0039】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

20

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0040】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

30

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0041】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2個のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含み；

40

コア領域の5'-末端に対するウィング領域は、ウィング中に、少なくとも1個の修飾されたヌクレオチド間架橋に続き、天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域の3'-末端に対するウィング領域は、ウィング中に、少なくとも1個の修飾されたヌクレオチド間架橋に続き、天然のリン酸架橋を含み；

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0042】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個のウィング領域と1個のコア領域を含む第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

50

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

ウィング領域は、2塩基長以上の長さを有し、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含み；

ウィング領域はコア領域の5' -末端に対するものであり、その3' -末端で2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含むか、またはウィング領域はコア領域の3' -末端に対するものであり、その5' -末端で2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0043】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2個のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含み；

コア領域の5' -末端に対するウィング領域は、その3' -末端で2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含み；

コア領域の3' -末端に対するウィング領域は、その5' -末端で2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0044】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；および

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0045】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；および

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0046】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、第1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) 共通の塩基配列を有し；

(2) 1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含み；

それぞれのウィング領域が、少なくとも1個の修飾された糖部分を含み；および

それぞれのコア領域が、少なくとも1個の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0047】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本開示は：

- 1) 共通塩基配列および長さ；
- 2) 骨格結合の共通パターン；および
- 3) 骨格キラル中心の共通パターン

を有することにより定義される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、この組成物は、組成物中の所定のレベルのオリゴヌクレオチドが、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有する、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。

【0048】

いくつかの実施形態において、本開示は：

- 1) 共通塩基配列および長さ；
- 2) 骨格結合の共通パターン；および
- 3) 骨格キラル中心の共通パターン；

によって特徴づけられる、特定のオリゴヌクレオチドタイプ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、この組成物は、同じ塩基配列および長さ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に比べて、特定のオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドに関して濃縮されるという点でキラル制御される。

【0049】

いくつかの実施形態において、本開示は：

- 1) 共通塩基配列および長さ；
- 2) 骨格結合の共通パターン；および
- 3) 骨格キラル中心の共通パターン

によって特徴づけられる、特定のオリゴヌクレオチドタイプ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、この組成物は、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約10%が、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有する、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。

【0050】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド構成要素（例えば、化学修飾、骨格結合、骨格キラル中心および／または骨格リン修飾のパターン）の組み合わせが、驚くほどに改善された生物活性などの特性を与え得ることを認める。いくつかの実施形態において、本開示は、1つまたは複数の翼領域および共通コア領域を含む所定のレベル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、ここで：

各翼領域は独立して、2塩基以上の長さを有し、かつ独立して任意選択で、1個または複数のキラルなインターヌクレオチド結合を含み；

コア領域は独立して、2塩基以上の長さを有し、かつ独立して、1個または複数のキラルなインターヌクレオチド結合を含み、かつ共通コア領域は：

- 1) 共通塩基配列および長さ；
- 2) 骨格結合の共通パターン；および
- 3) 骨格キラル中心の共通パターン

を有する。

【0051】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の修飾された糖部分を含み；および

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の天然のリン

10

20

30

40

50

酸架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0052】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの各ウィング領域は、独立して3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い塩基を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、独立して3個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、独立して4個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、独立して5個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、独立して6個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、独立して7個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、ウィングのそれぞれの糖部分が修飾される。いくつかの実施形態において、1つの修飾は、2'-修飾である。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-修飾である。いくつかの実施形態において、1つの修飾は、2'-Fである。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-Fである。いくつかの実施形態において、1つの修飾は、2'-OR¹である。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-OR¹である。いくつかの実施形態において、1つの修飾は、2'-OR¹である。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-OMeである。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-OMeである。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-MOEである。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、2'-MOEである。いくつかの実施形態において、修飾は、LNA糖修飾である。いくつかの実施形態において、それぞれの修飾は、LNA糖修飾である。いくつかの実施形態において、ウィング中のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、キラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング中のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、Spキラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域は、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上のSpホスホロチオエート架橋とを含む。

【0053】

いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドの量、例えば、複数のオリゴヌクレオチド（例えば、第1の複数のオリゴヌクレオチド、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドなど）の量が、あらかじめ決定されている。例えば、当業者によって容易に理解されるように、複数のオリゴヌクレオチド（例えば第1の複数のオリゴヌクレオチド）のキラリティが制御された提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、所定の量のこのような複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【0054】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAG AUGGCAUUUCUの塩基配列を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUUGGCAUUUCUを含む塩基配列を有し、30塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUUGGCAUUUCUを含む塩基配列を有し、40塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUUGGCAUUUCUを含む塩基配列を有し、50塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含む塩基配列を有し、30塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含む塩基配列を有し、40塩基長までの長さを有する。いくつかの実施

形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含む塩基配列を有し、50塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含む塩基配列を有し、30塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含む塩基配列を有し、40塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含む塩基配列を有し、50塩基長までの長さを有する。

10

【0055】

いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列はUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは、30塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは、40塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは、50塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは、30塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは、40塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは、50塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含み、オリゴヌクレオチドは、30塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含み、オリゴヌクレオチドは、40塩基長までの長さを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含み、オリゴヌクレオチドは、50塩基長までの長さを有する。

20

30

【0056】

いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUであり、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも1個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも1個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは40塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも1個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは50塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも1個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも1個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは40塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも1個のキラリ

40

50

10

20

30

40

50

【0058】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAU
UUCUであり、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御
された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGA
GAUGGCAUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、
骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。
いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAU
UUCUを含み、オリゴヌクレオチドは40塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の
共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施
形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUを含み、
オリゴヌクレオチドは50塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、
少なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共
通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUの少なくとも15個の連続
する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の
共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施
形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUの少なく
とも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは40塩基長までの長さを有し、
骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。
いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAU
UUCUの少なくとも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは50塩基長ま
での長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御
された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGA
GAUGGCAUUCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含み、オリ
ゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少
なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通
の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUの塩基配列から5個以下のミ
スマッチを有する配列を含み、オリゴヌクレオチドは40塩基長までの長さを有し、骨格
キラル中心の共通パターンは、少なくとも3個のキラリティが制御された中心を含む。い
くつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUU
UCUの塩基配列から5個以下のミスマッチを有する配列を含み、オリゴヌクレオチドは5
0塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、少なくとも3個のキラリ
ティが制御された中心を含む。

【0059】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAU
UUCUであり、骨格キラル中心の共通パターンは、それぞれがSp配置のホスホロチオ
エートである少なくとも5個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態
において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUを含み、オリ
ゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、それ
ぞれがSp配置のホスホロチオエートである少なくとも5個のキラリティが制御された中
心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAU
GGCAUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは40塩基長までの長さを有し、骨格キラル
中心の共通パターンは、それぞれがSp配置のホスホロチオエートである少なくとも5
個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列
は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUを含み、オリゴヌクレオチドは50塩基
長までの長さを有し、骨格キラル中心の共通パターンは、それぞれがSp配置のホスホロ
チオエートである少なくとも5個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施
形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUCUの少なく
とも15個の連続する塩基を含み、オリゴヌクレオチドは30塩基長までの長さを有し、
骨格キラル中心の共通パターンは、それぞれがSp配置のホスホロチオエートである少な
くとも5個のキラリティが制御された中心を含む。いくつかの実施形態において、共通の

10

20

30

40

50

30

40

50

30

50

20

30

50

20

50

のパターンは、R p 配置の3個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、R p 配置の2個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、R p 配置の1個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない（非限定的な例として、ホスホジエステル）8個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない7個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない6個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない5個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない4個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない3個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない2個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、キラルではない1個以下のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、S p 配置の少なくとも10個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない8個以下のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、S p 配置の少なくとも11個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない7個以下のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、S p 配置の少なくとも12個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない6個以下のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、S p 配置の少なくとも13個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない6個以下のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、S p 配置の少なくとも14個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない5個以下のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心の共通のパターンは、S p 配置の少なくとも15個のヌクレオチド間架橋と、キラルではない4個以下のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、S p 配置のヌクレオチド間架橋は、場合により連続していてもよく、連続していなくてもよい。いくつかの実施形態において、R p 配置のヌクレオチド間架橋は、場合により連続していてもよく、連続していなくてもよい。いくつかの実施形態において、キラルではないヌクレオチド間架橋は、場合により連続していてもよく、連続していなくてもよい。

【0064】

ウィングとコアは、任意の構造要素によって定義することができる。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、ヌクレオシド修飾によって定義され、ウィングは、コア領域にないヌクレオシド修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド修飾のウィングーコア構造を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド修飾のコアーウィング構造を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド修飾のウィングーコアーウィング構造を有する。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、糖部分の修飾によって定義される。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、塩基部分の修飾によって定義される。いくつかの実施形態において、ウィング領域中のそれぞれの糖部分は、コア領域には見出されない同じ2'-修飾を有する。いくつかの実施形態において、ウィング領域中のそれぞれの糖部分は、コア領域の中のいずれの糖修飾とも異なる同じ2'-修飾を有する。いくつかの実施形態において、ウィング領域中のそれぞれの糖部分は、同じ2'-修飾を有し、コア領域は、2'-修飾を持たない。いくつかの実施形態において、2個以上のウィングが存在する場合、1個のウィング領域中のそれぞれの糖部分は、同じ2'-修飾を有するが、第1のウィング領域中の共通の2'-修飾は、第2のウィング領域中の共通の2'-修飾と同じであるか、または異なってもよい。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、

10

20

30

40

50

骨格のヌクレオチド間架橋のパターンによって定義される。いくつかの実施形態において、ウィングは、ある種のヌクレオチド間架橋、および／またはヌクレオチド間架橋のパターンを含み、これらはコアの中には見出されない。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、修飾されたヌクレオチド間架橋と、天然のリン酸架橋の両方を含む。いくつかの実施形態において、コア領域の5' - 末端に対するウィングの5' - 末端でのヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の3' - 末端に対するウィングの3' - 末端でのヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラルなヌクレオチド間架橋である。

【0065】

いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも3個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも4個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも5個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも6個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも3個の連続する2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも4個の連続する2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも5個の連続する2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも6個の連続する2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、連続する2' - F修飾の1つを有する各ヌクレオチド単位のヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、連続する2' - F修飾の1つを有する各ヌクレオチド単位のヌクレオチド間架橋は、独立して、S pキラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、連続する2' - F修飾の1つを有する各ヌクレオチド単位のヌクレオチド間架橋は、S pホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、コアは、2' - F修飾、2' - O¹⁸R修飾、または2' - OHのうち、いずれか2つ以上を含む。いくつかの実施形態において、コアは、2' - F修飾、2' - OMe修飾、または2' - OHのうち、いずれか2つ以上を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも1個の2' - OMe修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個の2' - OMe修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも3個の2' - OMe修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個の2' - OMe修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも4個の2' - OMe修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも1個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも3個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも4個の2' - F修飾を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも1個の2' - F修飾と、少なくとも1個の2' - OMe修飾とを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも1個の2' - F修飾と、少なくとも2個の2' - OMe修飾とを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個の2' - F修飾と、少なくとも1個の2' - OMe修飾とを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個の2' - F修飾と、少なくとも2個の2' - OMe修飾とを含む。いくつかの実施形態において、コアおよび／またはウィングにおける2' - F修飾は、連続的または非連続的である。いくつかの実施形態において、コアおよび／またはウィングにおける2' - OMe修飾は、連続的または非連続的である。いくつかの実施形態において、コアおよび／またはウィングにおける2' - OHは、連続的または非連続的である。いくつかの実施形態において、コアは、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。

【0066】

いくつかの実施形態において、各ウィングは、少なくとも1個のキラルなヌクレオチド間架橋と、少なくとも1個の天然のリン酸架橋とを含む。いくつかの実施形態において、各ウィングは、少なくとも1個の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において

10

20

30

40

50

、各ウィングの糖部分が修飾される。いくつかの実施形態において、ウィングの糖部分は、コア領域に存在しない修飾によって修飾される。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、その末端の一方または両方に修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、その5' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、その3' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、その5' -末端および3' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの5' -末端に対するものであり、ウィングは、その5' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの5' -末端に対するものであり、ウィングは、その3' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの5' -末端に対するものであり、ウィングは、その5' -末端および3' -末端の両方に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの3' -末端に対するものであり、ウィングは、その5' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの3' -末端に対するものであり、ウィングは、その3' -末端に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの3' -末端に対するものであり、ウィングは、その5' -末端および3' -末端の両方に、修飾されたヌクレオチド間架橋のみを有する。

【0067】

いくつかの実施形態において、コア領域の中のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、修飾されている。いくつかの実施形態において、コア領域の中のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、キラルである。いくつかの実施形態において、コア領域は、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mの骨格のキラル中心のパターンを含む。いくつかの実施形態において、コア領域の骨格のキラル中心のパターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mである。いくつかの実施形態において、コア領域は、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mの骨格のキラル中心のパターンを含み、ここで、 $m > 2$ である。いくつかの実施形態において、コア領域の骨格のキラル中心のパターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mであり、ここで、 $m > 2$ である。特に、いくつかの実施形態において、このようなパターンは、標的配列（例えば、RNA配列）の制御された開裂を与えることができるか、または高めることができる。

【0068】

いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも4個のホスホロチオエート（ホスホロチオエート架橋）を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも5個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、少なくとも6個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも3個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも4個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも5個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも6個のホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個のホスホジエステル（天然のリン酸架橋）を含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも3個のホスホジエステルを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも4個のホスホジエステルを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも5個のホスホジエステルを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも6個のホスホジエステルを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも1個のホスホジエステルと、少なくとも1個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態に

において、コアは、少なくとも1個のホスホジエステルと、少なくとも2個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個のホスホジエステルと、少なくとも1個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個のホスホジエステルと、少なくとも2個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも2個のホスホジエステルと、少なくとも3個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも3個のホスホジエステルと、少なくとも2個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態において、コアは、少なくとも3個のホスホジエステルと、少なくとも3個のホスホロチオエートとを含む。いくつかの実施形態において、コアおよび／または一方または両方のウィングにおけるホスホジエステルは、場合により連続していてもよく、または連続していなくてもよい。いくつかの実施形態において、コアおよび／または一方または両方のウィングにおけるホスホロチオエートは、場合により連続していてもよく、または連続していなくてもよい。

10

【0069】

いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、個々のオリゴヌクレオチドタイプの所定のレベルのオリゴヌクレオチドを含むという点でキラル制御されるオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、オリゴヌクレオチドタイプは：

- 1) 塩基配列；
- 2) 骨格結合のパターン；
- 3) 骨格キラル中心のパターン；および
- 4) 骨格リン修飾のパターン

により定義される。

20

【0070】

上で述べ、かつ当技術分野において理解されるように、いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、オリゴヌクレオチド内のヌクレオシド残基（例えば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミンおよびウラシルなどの標準的な天然のヌクレオチドと比べた、糖成分および／または塩基成分）の同一性および／または修飾状態、ならびに／あるいはこのような残基のハイブリダイゼーション性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズできる能力）を指してもよい。

30

【0071】

いくつかの実施形態において、特定のオリゴヌクレオチドタイプは、

- 1 A) 塩基同一性；
- 1 B) 塩基修飾のパターン；
- 1 C) 糖修飾のパターン；
- 2) 骨格結合のパターン；
- 3) 骨格キラル中心のパターン；および
- 4) 骨格リン修飾のパターン

により定義されてもよい。

従って、いくつかの実施形態において、特定のタイプのオリゴヌクレオチドは、同一の塩基を共有してもよいが、それらの塩基修飾および／または糖修飾のパターンが異なってもよい。いくつかの実施形態において、特定のタイプのオリゴヌクレオチドは、同一の塩基および塩基修飾のパターン（例えば、塩基修飾の不在を含む。）を共有してもよいが、糖修飾のパターンが異なってもよい。

40

【0072】

いくつかの実施形態において、特定のタイプのオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列（長さを含む。）、糖部分および塩基部分への化学修飾の同じパターン、骨格結合の同じパターン（例えば、天然のホスフェート結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合およびこれらの組み合わせのパターン）、骨格キラル中心の同じパターン（例えば、キラルなインターヌクレオチド結合の立体化学（R p / S p）のパターン

50

）ならびに骨格リン修飾の同じパターン（例えば、 $-S-$ 、および式 I の $-L-R^1$ などのインターヌクレオチドリン原子への修飾のパターン）を有するという点で化学的に同一である。

【0073】

いくつかの実施形態において、本開示は、複数の（例えば、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個を超える）ヌクレオチド間架橋を含み、特に、複数の（例えば、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個を超える）キラルなヌクレオチド間架橋を含むオリゴヌクレオチドのための、オリゴヌクレオチドのキラリティが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において、オリゴヌクレオチドの立体的に無作為な調製またはラセミ体の調製において、少なくとも 1 つのキラルなヌクレオチド間架橋は、90:10、95:5、96:4、97:3 または 98:2 より小さなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラリティが制御された調製において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、90:10、95:5、96:4、97:3 または 98:2 より大きなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラリティが制御された調製において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、95:5 より大きなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラリティが制御された調製において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、96:4 より大きなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラリティが制御された調製において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、97:3 より大きなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラリティが制御された調製において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、98:2 より大きなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラリティが制御された調製において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、99:1 より大きなジアステレオ選択性で作られる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋のジアステレオ選択性は、モデル反応（例えば、ダイマーがキラルなヌクレオチド間架橋と同じヌクレオチド間架橋を有し、ダイマーの 5'-ヌクレオシドが、キラルなヌクレオチド間架橋の 5'-末端に対するヌクレオシドと同じであり、ダイマーの 3'-ヌクレオシドが、キラルなヌクレオチド間架橋の 3'-末端に対するヌクレオシドと同じである、本質的に同じ条件または匹敵する条件でのダイマーの生成）によって測定されてもよい。

【0074】

特に、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物と、活性、毒性などのような特性を最適化するための技術を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物の毒性を下げるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物の投与に関連する、免疫応答を下げるための方法（すなわち、組成物中のオリゴヌクレオチドに対する望ましくない免疫応答が、例えば、匹敵するかまたは同一のヌクレオチド配列のヌクレオチドのリファレンス組成物を用いて観察されたものに対して低下する、オリゴヌクレオチド組成物を投与する方法）を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物の投与に関連して補体活性化を下げるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物のタンパク質結合プロフィールを改良するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物によって、特定のタンパク質に対する結合を高めるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物によって、特定のタンパク質に対する結合を高めるための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物の送達を高めるための方法を提供する。特に、本開示は、標的に対するオリゴヌクレオチドの最適な送達

が、いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドを所望な位置に運ぶことができるような特定のタンパク質に対するオリゴヌクレオチドの結合と、例えば、これらの標的とのハイブリダーゼーション、これらの標的の開裂、翻訳の阻害、転写過程の調整のような所望な機能を発揮するためにオリゴヌクレオチドを特定のタンパク質から適切に放出することができるようなオリゴヌクレオチドの放出とのバランスを含むという認識を包含している。本開示で例示されるように、本開示は、特に、オリゴヌクレオチド特性の改良を、化学修飾および／または立体化学によって達成することができるということを認識している。

【0075】

本明細書に記載されるように、提供される組成物および方法は、転写物のスプライシングを変更することができる。いくつかの実施形態において、提供される組成物および方法は、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件と比較して、転写物の改善されたスプライシングパターンを提供する。改善は、任意の所望の生物学的機能の改善であってもよい。いくつかの実施形態において、例えばDMDにおいて、改善は、改善された生物学的活性を有するジストロフィンタンパク質を産生するmRNAの産生である。いくつかの他の実施形態において、例えば、改善は、強制的なスプライシングによって誘発されるナンセンス変異依存分解(DSD-NMD)による、腫瘍の進行、悪性および血管新生を軽減するためのSTAT3、HNRNP H1および／またはKDRの下方制御である。

【0076】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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、標的転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下に対して、変更される、標的転写物のスプライシングを変更する方法を提供する。

【0077】

いくつかの実施形態において、本開示は、標的転写物から、スプライシングされた産物のセットを生成する方法であって、この方法が、

組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で生成するセットとは異なるスプライシングされた産物のセットが生成するのに十分な条件下で、所定の量で、所定の時間、標的転写物を含むスプライシング系と、第1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とを接触させる工程を含む、方法を提供する。

【0078】

当該技術分野で広く知られているように、多くの疾患および／または状態が、転写スプライシングに関連している。例えば、Garcia-Blancoら、Alternative splicing in disease and therapy, Nat. Biotechnol. 2004年5月; 22(5): 535-46; Wangら、Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery, Nat. Rev. Genet. 2007年10月; 8(10): 749-61; Havensら、Targeting RNA splicing for disease therapy, Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2013年5-6月; 4(3): 247-66を参照。いくつかの実施形態において、本開示は、疾患を治療または予防するための組成物および方法を提供する。

【0079】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド組成物を被験体に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【0080】

いくつかの実施形態において、本開示は、

(1) 転写産物中の標的配列に相補的な共通の塩基配列を有し；

(2) 1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、第1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被験体に投与することを含み、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【0081】

いくつかの実施形態において、本開示は、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1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被験体に投与することを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、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体の調製物に比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【0082】

いくつかの実施形態において、疾患は、提供される組成物を投与した後に、1つ以上のスプライシングされた転写物が修復、回復または新しい有益な機能を導入するものである。例えば、DMDにおいて、1つ以上のエクソンをスキップした後、ジストロフィンの機能は、開裂されたが（部分的に）活性な態様を介して回復することができるか、または部分的に回復することができる。いくつかの実施形態において、疾患は、提供される組成物を投与した後に、1つ以上のスプライシングされた転写物が修復し、遺伝子は、遺伝子転写物のスプライシングを変更することによって効果的にノックダウンされるものである。

【0083】

いくつかの実施形態において、疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。いくつかの実施形態において、疾患は、脊髄性筋萎縮症である。いくつかの実施形態において、疾患は、癌である。

【0084】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通の塩基配列を含む共通の塩基配列を共有し、ヌクレオチド配列は、標的転写物の標的配列に相補的な第1の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によって、疾患を治療する方法を提供し、

その改善点は、オリゴヌクレオチド組成物として、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物を用いることを含むことである。

【0085】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通の塩基配列を含む共通の塩基配列を共有し、ヌクレオチド配列は、標的転写物の標的配列に相補的な第1の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によって、疾患を治療する方法を提供し、

その改善点は、オリゴヌクレオチド組成物として、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組

10

20

30

40

50

成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物を用いることを含むことである。

【0086】

いくつかの実施形態において、共通の配列は、表 A 1 から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、共通の配列は、表 A 1 から選択される配列である。

【0087】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第 1 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投与する方法であって、

キラリティが制御された第 1 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投与することを含み、第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

10

【0088】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第 1 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投与する方法であって、

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが 1 個以上の修飾された糖部分を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、この組成物が、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、1 個以上の修飾された糖部分の少なくとも 1 個を欠くりファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

20

【0089】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第 1 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投与する方法であって、

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが 1 個以上の天然のリン酸架橋と 1 個以上の修飾されたリン酸架橋を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、

オリゴヌクレオチド組成物が、オリゴヌクレオチドが天然のリン酸架橋を含まない以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも 1 つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

30

【0090】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第 1 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投与する方法であって、

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが 1 個以上の修飾された糖部分を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、この組成物が、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、1 個以上の修飾された糖部分の少なくとも 1 個を欠くりファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

【0091】

いくつかの実施形態において、本開示は、それぞれが共通の塩基配列を有し、修飾された糖部分を含む第 1 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被験体に投与する工程を含む方法を提供し、ここで、このオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通の塩基配列を有するが、修飾された糖部分を含まない複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む、それ以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも 1 つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする。

40

【0092】

いくつかの実施形態において、本開示は、それぞれが共通の塩基配列を有し、1 個以上の天然のリン酸架橋と 1 個以上の修飾されたリン酸架橋を含む第 1 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被験体に投与する工程を含む方法を提供し、ここで、このオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通の塩基配列を有するが、天然のリン酸

50

架橋を含まない複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む、それ以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする。

【0093】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を被験体に投与する工程を含む方法を提供し、ここで、このキラリティが制御された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を含み、異なるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物または立体的に無作為なオリゴヌクレオチド組成物を含む、それ以外は相当するリファレンスオリゴ組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする。

10

【0094】

いくつかの実施形態において、毒性の低下は、補体活性化の低下であるか、または補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、補体活性化の低下であるか、または補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、代替的な経路を介する補体活性化の低下を含む。

【0095】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、炎症誘発応答を誘発することができる。いくつかの実施形態において、本開示は、炎症を減らすための組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、炎症誘発応答を減らすための組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、提供される組成物を用い、注射部位の炎症を減らすための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、提供される組成物を用い、薬物によって誘発される血管損傷を減らすための方法を提供する。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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む方法であって、この組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを含むリファレンス組成物と比較して、注射部位の炎症の低下を示し、リファレンスの複数オリゴヌクレオチドのそれぞれは、共通の塩基配列も有しているものの、第1の複数のオリゴヌクレオチドとは、

30

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的構造において互いに異なり；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有し；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含まないという点で構造的に異なる、方法を提供する。

【0097】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

40

同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、注射部位の炎症が低いことを特徴とする、第1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を投与することを含む改良である方法を提供する。

【0098】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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む方法であって、この組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを含むリファレンス組成物と比較して、変更されたタンパク質結合を示し、リファレンスの複数オリゴヌクレオチドのそれぞれは、共通の塩基配列も有しているものの、第1の複数のオリゴヌクレオチドとは、

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的

50

構造において互いに異なり；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有し；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含まないという点で構造的に異なる、方法を提供する。

【0099】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、変更されたタンパク質結合を特徴とする、第1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投与することを含む改良である方法を提供する。

【0100】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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む方法であって、この組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを含むリファレンス組成物と比較して、改良された送達を示し、リファレンスの複数オリゴヌクレオチドのそれぞれは、共通の塩基配列も有しているものの、第1の複数のオリゴヌクレオチドとは、

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的構造において互いに異なり；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有し；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含まないという点で構造的に異なる、方法を提供する。

【0101】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、改良された送達を特徴とする、第1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を投与することを含む改良である方法を提供する。

【0102】

いくつかの実施形態において、本開示は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545およびWV-3546から選択される、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528およびWV-2530から選択される、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545またはWV-3546のキラリティが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

10

20

30

40

50

40

50

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド

10

20

30

40

50

30

40

50

50

【 0 1 0 6 】

50

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において、本開示は、いずれかの表から選択されるオリゴヌクレオチドのキラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドが脂質にコンジュゲート化している、いずれかの表から選択されるオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0107】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、25塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、25塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、30塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、35塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、40塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、45塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、50塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、55塩基長以下である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、60塩基長以下である。

【0108】

いくつかの実施形態において、脂質は、脂肪酸である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、脂肪酸にコンジュゲート化する。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個、またはもっと多くの炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、10個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、11個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、12個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、13個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、14個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、15個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、16個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、17個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、18個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、19個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、20個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、21個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、22個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、23個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、24個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、25個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、26個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、27個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、28個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、29個以上の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、30個以上の炭素原子を含む。

【0109】

いくつかの実施形態において、脂質は、ステアリン酸またはタービナル酸である。いくつかの実施形態において、脂質は、ステアリン酸である。いくつかの実施形態において、脂質は、タービナル酸である。

【0110】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基を含み、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')$

S(O)₂-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである。

【0111】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0112】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0113】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上のC₁₋₄脂肪族基で置換されていてもよい、C₁₀-C₆₀直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0114】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基を含み、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C≡C-、C₁-C₆ヘテロ脂肪族部分、-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)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -N(R')S(O)₂-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである。

【0115】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0116】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0117】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上のC₁₋₄脂肪族基で置換されていてもよい、C₁₀-C₆₀直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0118】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₄₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基を含み、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C≡C-、C₁-C₆ヘテロ脂肪族部分、-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)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -N(R')S(O)₂-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)-および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである。

【0119】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0120】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよいC₁₀-C₆₀の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0121】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{60}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0122】

いくつかの実施形態において、脂質は、置換されていない $C_{10}-C_{80}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0123】

いくつかの実施形態において、脂質は、1個以下の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0124】

いくつかの実施形態において、脂質は、2個以上の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

10

【0125】

いくつかの実施形態において、脂質は、置換されていない $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0126】

いくつかの実施形態において、脂質は、1個以下の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0127】

いくつかの実施形態において、脂質は、2個以上の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

20

【0128】

いくつかの実施形態において、脂質は、置換されていない $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0129】

いくつかの実施形態において、脂質は、1個以下の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0130】

いくつかの実施形態において、脂質は、2個以上の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0131】

いくつかの実施形態において、脂質は、 $C_{10}-C_{40}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

30

【0132】

いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{40}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。

【0133】

いくつかの実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸(DHAまたはcis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される。

40

【0134】

いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化していない。

【0135】

いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化している。

【0136】

いくつかの実施形態において、脂質は、リンカーを用いてオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化している。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-L-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、コンジュゲートは、 $A^c-[-L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$

50

の構造を有する。

【0137】

いくつかの実施形態において、本開示は、 $A^c - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ または $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$

の構造を有す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であって、ここで、

A^c は、オリゴヌクレオチド鎖であり ($[H]_b - A^c$ は、オリゴヌクレオチドである) ;

a は、1~1000であり ;

b は、1~1000であり ;

各 L^{LD} は、独立して、リンカー部分であり ;

各 R^{LD} は、独立して、脂質部分または標的とする要素である、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0138】

いくつかの実施形態において、本開示は、 $A^c - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ または $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$

の構造を有す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であって、ここで、

A^c は、オリゴヌクレオチド鎖であり ($[H]_b - A^c$ は、オリゴヌクレオチドである) ;

a は、1~1000であり ;

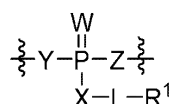
b は、1~1000であり ;

各 L^{LD} は、独立して、共有結合または場合により置換されていてもよい $C_1 - C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 T^{LD} と置き換わっていてもよく、または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $C_1 - C_6$ ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく、

各 R^{LD} は、独立して、場合により置換されていてもよい $C_1 - C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $C_1 - C_6$ ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく、

T^{LD} は、

【化1】



の構造を有し、

W は、 O 、 S または Se であり ;

10

20

30

40

50

X、YおよびZは、それぞれ独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ またはLであり；

Lは、共有結合であるか、または、場合により置換されていてもよい直鎖または分枝鎖の C_1-C_{10} アルキレンであり、Lの1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；

10

R^1 は、ハロゲン、R、または場合により置換されていてもよい C_1-C_{50} 脂肪族であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；

20

各 R' は、独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であるか、または；

2個の R' は、その間にある原子と合わせて、場合により置換されていてもよいアリール、炭素環、ヘテロ環、またはヘテロアリール環を形成し；

$-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、場合により置換されていてもよい二価の環であり；

各Rは、独立して、水素であるか、または C_1-C_6 脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、場合により置換されていてもよい基である、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0139】

30

いくつかの実施形態において、 $[H]_b-Ac$ (b は1~1000である)は、表のいずれか一つのオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、 $[H]_b-Ac$ は、表2のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、 $[H]_b-Ac$ は、表3のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、 $[H]_b-Ac$ は、表4のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、 $[H]_b-Ac$ は、は、脂質部分を含まない表4のオリゴヌクレオチドである。

【0140】

いくつかの実施形態において、 T^{LD} 内のPは P^* である。いくつかの実施形態において、コンジュゲートは、 $[(Ac)_a-L^{LD}]_b-R^{LD}$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、コンジュゲートは、 $(Ac)_a-L^{LD}-R^{LD}$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 a は、1~100である。いくつかの実施形態において、 a は、1~50である。いくつかの実施形態において、 a は、1~40である。いくつかの実施形態において、 a は、1~30である。いくつかの実施形態において、 a は、1~20である。いくつかの実施形態において、 a は、1~15である。いくつかの実施形態において、 a は、1~10である。いくつかの実施形態において、 a は、1~9である。いくつかの実施形態において、 a は、1~8である。いくつかの実施形態において、 a は、1~7である。いくつかの実施形態において、 a は、1~6である。いくつかの実施形態において、 a は、1~5である。いくつかの実施形態において、 a は、1~4である。いくつかの実施形態において、 a は、1~3である。いくつかの実施形態において、 a は、1~2である。いくつかの実施形態において、 a は、1である。いくつかの実施形態において、

40

50

a は、2である。いくつかの実施形態において、 a は、3である。いくつかの実施形態において、 a は、4である。いくつかの実施形態において、 a は、5である。いくつかの実施形態において、 a は、6である。いくつかの実施形態において、 a は、7である。いくつかの実施形態において、 a は、8である。いくつかの実施形態において、 a は、9である。いくつかの実施形態において、 a は、10である。いくつかの実施形態において、 a は、10を超える。いくつかの実施形態において、 b は、1～100である。いくつかの実施形態において、 b は、1～50である。いくつかの実施形態において、 b は、1～40である。いくつかの実施形態において、 b は、1～50である。いくつかの実施形態において、 b は、1～30である。いくつかの実施形態において、 b は、1～20である。いくつかの実施形態において、 b は、1～15である。いくつかの実施形態において、 b は、1～10である。いくつかの実施形態において、 b は、1～9である。いくつかの実施形態において、 b は、1～8である。いくつかの実施形態において、 b は、1～7である。いくつかの実施形態において、 b は、1～6である。いくつかの実施形態において、 b は、1～5である。いくつかの実施形態において、 b は、1～4である。いくつかの実施形態において、 b は、1～3である。いくつかの実施形態において、 b は、1～2である。いくつかの実施形態において、 b は、1である。いくつかの実施形態において、 b は、2である。いくつかの実施形態において、 b は、3である。いくつかの実施形態において、 b は、4である。いくつかの実施形態において、 b は、5である。いくつかの実施形態において、 b は、6である。いくつかの実施形態において、 b は、7である。いくつかの実施形態において、 b は、8である。いくつかの実施形態において、 b は、9である。いくつかの実施形態において、 b は、10より大きい。いくつかの実施形態において、コンジュゲートは、 $A^C - L^{LD} - R^{LD}$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 A^C は、その糖、塩基および／またはヌクレオチド間架橋部分の1つ以上を介してコンジュゲート化する。いくつかの実施形態において、 A^C は、その5'-OH (5'-O-)を介してコンジュゲート化する。いくつかの実施形態において、 A^C は、その3'-OH (3'-O-)を介してコンジュゲート化する。いくつかの実施形態において、コンジュゲート化の前、 $A^C - (H)_b$ (b は A^C の価数に依存して1～1000の整数である)は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド、例えば表のいずれか一つに記載のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、 L^{LD} は、 $-L-$ である。いくつかの実施形態において、 L^{LD} は、ホスホロチオエート基を含む。いくつかの実施形態において、 L^{LD} は、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-OP(=O)(S^-)-O-$ である。いくつかの実施形態において、 $-C(O)NH$ 末端は、 R^{LD} に連結され、 $-O-$ 末端はオリゴヌクレオチドに、例えば5'-末端または3'-末端を介して連結される。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい C_{10} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} または $C_{25} \sim C_{20}$ 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{35} 、 C_{40} 、 C_{45} 、 C_{50} 、 C_{60} 、 C_{70} または C_{80} の脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{10} \sim 80$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{20} \sim 80$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{10} \sim 70$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{20} \sim 70$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{10} \sim 60$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{20} \sim 60$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{10} \sim 50$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{20} \sim 50$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{10} \sim 40$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{20} \sim 40$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{10} \sim 30$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、場合により置換されていてもよい $C_{20} \sim 30$ 脂肪族である。

10

20

30

40

50

0-30 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない C_{10} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} または $C_{25} \sim C_{20}$ 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{35} 、 C_{40} 、 C_{45} 、 C_{50} 、 C_{60} 、 C_{70} または C_{80} の脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{10} \sim 80$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{20} \sim 80$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{10} \sim 70$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{20} \sim 70$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{10} \sim 60$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{20} \sim 60$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{10} \sim 50$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{20} \sim 50$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{10} \sim 40$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{20} \sim 40$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{10} \sim 30$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、置換されていない $C_{20} \sim 30$ 脂肪族である。

【0141】

いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1つ以上のさらなる成分をさらに含む、上記の組成物のいずれか一つである。

【0142】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドに対する脂質のコンジュゲート化は、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの特性を改善する。いくつかの実施形態において、改善される特性としては、活性の増加（例えば、有害なエキソンの所望のスキッピングを誘導する能力の増加）、毒性の減少、および／または組織への改善された分布が挙げられる。いくつかの実施形態において、組織は、筋肉組織である。いくつかの実施形態において、組織は、骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。いくつかの実施形態において、改善される特性には、 $hTLR9$ アゴニスト活性の低下が含まれる。いくつかの実施形態において、改善される特性には、 $hTLR9$ アンタゴニスト活性が含まれる。いくつかの実施形態において、改善される特性には、 $hTLR9$ アンタゴニスト活性の増加が含まれる。

【0143】

一般的に、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチド組成物の特性は、任意の適切なアッセイを用いて評価することができる。異なる組成物（例えば、立体が制御されたものと、制御されていないもの、および／または異なる立体制御された組成物）についての相対的な毒性および／またはタンパク質結合の特性は、典型的には、望ましくは同じアッセイで決定され、いくつかの実施形態において、実質的に同時に決定され、いくつかの実施形態において、歴史的な結果を参照しつつ決定される。

【0144】

当業者は、特定のオリゴヌクレオチド組成物に適したアッセイを認識しており、および／または容易に開発することができるだろう。本開示は、特定のアッセイ、例えば、オリゴヌクレオチド組成物の挙動の1つ以上の特徴、例えば、補体活性化、注射部位の炎症、タンパク質結合などを評価するのに有用であり得るアッセイの記載を提供する。

【0145】

例えば、オリゴヌクレオチド組成物の毒性および／またはタンパク質結合の特性の評価に有用であり得る特定のアッセイは、本明細書に記載および／または例示される任意のアッセイを含んでいてもよい。

定義

【0146】

脂肪族：本明細書中で使用されるとき、「脂肪族」または「脂肪族基」という語は、他の分子へのひとつの結合点を有する、完全に飽和もしくは1つ以上の不飽和単位を含有す

10

20

30

40

50

る直鎖（すなわち、分岐でない）もしくは分岐鎖、置換もしくは非置換炭化水素鎖、または完全に飽和もしくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族でない単環式炭化水素もしくは多環式炭化水素（本明細書で、「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも呼ぶ）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。特に指定しない限り、脂肪族基は、1～10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、1～6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、1～5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、1～4個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、他の分子へのひとつの結合点を有する、完全に飽和もしくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族でない単環式もしくは二環式 $C_3 \sim C_{10}$ 炭化水素を表す。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、他の分子へのひとつの結合点を有する、完全に飽和もしくは1つ以上の不飽和単位を含有するが、芳香族でない単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素を表す。適切な脂肪族基としては、直鎖または分岐鎖、置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらの複合体が挙げられるが、これに限定されない。

10

【0147】

アルキレン：「アルキレン」という語は、二価アルキル基を表す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、式中、 n は正整数、好ましくは、1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。置換アルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が、置換基で置換されたポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について下に記載のものが挙げられる。

20

【0148】

アルケニレン：「アルケニレン」という語は、二価アルケニル基を表す。置換アルケニレン基は、1つ以上の水素原子が、置換基で置換された、少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について下に記載のものが挙げられる。

【0149】

動物：本明細書中で使用されるとき、「動物」という語は、動物界の任意の成員を表す。いくつかの実施形態では、「動物」は、発育の任意の段階における、ヒトを表す。いくつかの実施形態では、「動物」は、発育の任意の段階における、非ヒト動物を表す。特定の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳類（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、および／またはブタ）である。いくつかの実施形態では、動物としては、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、および／または蠕虫類を挙げられるが、これに限定されない。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、遺伝子組み換え動物、および／またはクローンであり得る。

30

【0150】

およそ：本明細書中で使用されるとき、数を表すときの「およそ」または「約」という語は、一般に、特に明記もしくは特に文脈から明白でない限り（かかる数が、0%より小さいまたは100%超の可能な値である場合を除き）、該数のどちらの方向でも（より大きいまたはより小さい）、5%、10%、15%、または20%の範囲内に含まれる数を含むと考える。いくつかの実施形態では、投与量を表すときの「約」という語の使用は、 $\pm 5 \text{ mg/kg/day}$ を意味する。

40

【0151】

アリール：単独でまたは「アラルキル」、「アラルコシ」、または「アリールオキシアリール」として大きな部分の一部として使用される「アリール」という語は、構造の少なくとも1つの環が芳香族であり、構造の各環が3～7環員を含む、全5～14環員を有する単環式および二環式環構造を表す。「アリール」という語は、「アリール環」という語

50

と、互換的に使用され得る。本発明の特定の実施形態では、「アリール」は、限定されないが、1つ以上の置換基を有してもよい、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル (anthracyl) などを含む芳香族環構造を表す。インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル (naphthimidyl)、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなどの、芳香族環が1つ以上の非芳香族環と縮合している基も、本明細書で、「アリール」という語の範囲に含まれる。

【0152】

特徴的部分：本明細書中で使用されるとき、タンパク質またはポリペプチドの「特徴的部分」という言い回しは、全体で、タンパク質またはポリペプチドの特徴である一続きのアミノ酸、または一続きのアミノ酸の集合を含むものである。かかる各連続鎖は、一般に、少なくとも2つのアミノ酸を含むだろう。さらに、当業者は、通常、少なくとも、5、10、15、20またはそれ以上のアミノ酸が、タンパク質の特徴であるために必要であることを認識するだろう。一般に、特徴的部分は、上記特定の配列相同性に加えて、少なくとも1つの機能的特徴を、関連性ある無傷タンパク質と共有する。

【0153】

特徴的配列：「特徴的配列」は、ポリペプチドまたは核酸のファミリーの全成員中で見られる配列であり、従って、該ファミリーの成員を定義するために、当業者により使用され得る。

【0154】

特徴的構造要素：「特徴的構造要素」という語は、ポリペプチド、小分子、または核酸のファミリーの全成員中で見られる、はっきりと区別できる構造要素（例えば、骨格構造、懸垂部分の集合、配列要素、他）を表し、従って、該ファミリーの成員を定義するために、当業者により使用され得る。

【0155】

同等：「同等」という語は、得られた結果または観察された現象の比較を可能となるように、互いに十分似ている状態または環境の2つ（またはそれ以上）のセットを言い表すために、本明細書で使用される。いくつかの実施形態では、状態または環境の同等なセットは、複数の実質的に同じ特徴および1つまたは少数の変更された特徴により特徴付けられる。当業者は、実質的に同じ特徴の十分な数と型により特徴付けられ、異なるセットの状態または環境下で得られる結果または観察される現象における違いが、状態のセットが、変更されるそれらの特徴中の差異を原因とするまたは示すという合理的結論を正当化できるとき、互いに同等であることを認識するだろう。

【0156】

投与計画：本明細書中で使用されるとき、「投与計画」または「治療レジメン」は、通常、ある期間により分けられて、対象に個別に投与される1組の単位用量（通常、1つ以上）を表す。いくつかの実施形態では、所与の治療薬は、1つ以上の用量を含み得る所要投与計画を有する。いくつかの実施形態では、投与計画は、その各々が、同じ長さの期間により互いに分離した複数の用量を含み；いくつかの実施形態では、投与計画は、複数の用量および別々の用量を分ける少なくとも2つの異なる期間を含む。いくつかの実施形態では、投与計画内の全用量は、同じ単位投与量である。いくつかの実施形態では、投与計画内の異なる用量は、異なる量である。いくつかの実施形態では、投与計画は、1番目の投与量で1番目の用量、次いで、1番目の投与量と異なる2番目の用量で1つ以上の追加の用量を含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、1番目の投与量で1番目の用量、次いで、1番目の投与量と同じ2番目の用量で1つ以上の追加の用量を含む。

【0157】

同等の薬剤：本開示を読んで、当業者は、本発明の文脈中の有用な薬剤の範囲が、本明細書で具体的に言及または例示したものに限定されないことを認識するだろう。具体的には、当業者は、活性剤が、通常、骨格および結合した懸垂部分から成る構造を有することを認識しており、従ってかかる骨格および／または懸垂部分の簡単な変更が、薬剤の活性を有意に変化させないことを理解するだろう。例えば、いくつかの実施形態では、同等の

10

20

30

40

50

3次元構造および／または化学反応特性の基を有する1つ以上の懸垂部分の置換は、親の基準化合物または部分と同等の置換された化合物または部分を生成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の懸垂部分の付加または分離は、親の基準化合物と同等な置換された化合物を生成し得る。いくつかの実施形態では、例えば、少数の結合（通常、5、4、3、2以下、または1つの結合、およびしばしば一重結合のみ）の付加または分離による骨格構造の変更は、親の基準化合物と同等置換された化合物を生成し得る。多くの実施形態では、同等の化合物は、例えば、容易に入手可能な物質、試薬および従来または提供される合成手順を用いて、下記一般的反応スキームで示された方法、またはその変法により、合成され得る。これらの反応で、それ自体では既知であるが、ここで言及されない変更も利用可能である。

【0158】

同等の投与量：「同等の投与量」という語は、同じ生物学的結果をもたらす異なる薬剤的に活性な薬剤の投与量を比較するために、本明細書で使用される。2つの異なる薬剤の投与量は、もし、それらが、同等のレベルまたは程度の生物学的結果を達成するならば、本発明に従って、互いに「同等」とであると見なされる。いくつかの実施形態では、本発明に従って使用される異なる医薬の同等の投与量は、本明細書で記載の生体外および／または生体内アッセイを用いて決定される。いくつかの実施形態では、本発明に従って使用される1つ以上のリソソーム活性剤は、基準リソソーム活性剤の用量と同等の用量で利用され；いくつかの実施形態では、かかる目的の基準リソソーム活性剤は、小分子アロステリック活性化剤（例えば、ピラゾロピリミジン類（pyrazolopyrimidines））、イミノ糖類（imminosugars）（例えば、イソファゴミン）、酸化防止剤（例えば、n-アセチルステイン）、および細胞輸送の制御因子（例えば、Rab1aポリペプチド）から成る群から選択される。

【0159】

ヘテロ脂肪族：「ヘテロ脂肪族」という語は、C、CH、CH₂、またはCH₃から選択される1つ以上の単位が、独立して、ヘテロ原子により置換された脂肪族基を表す。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。

【0160】

ヘテロアリール：単独でまたは大きな部分、例えば、「ヘテロアラルキル」、または「ヘテロアラルコシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」という語は、5～10個の環原子、好ましくは、5個、6個、または9個の環原子を有し；環状配列中で共有される6個、10個、または14個のπ電子を有し；および炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を表す。「ヘテロ原子」という語は、窒素、酸素、または硫黄を表し、窒素もしくは硫黄のいずれの酸化形態も、およびいずれの塩基性窒素の四級化形態も含む。ヘテロアリール基としては、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、およびプテリジニルが挙げられるが、これに限定されない。本明細書で、「ヘテロアリール」および「ヘテロアルー」という語は、ヘテロ芳香族環が、ラジカルまたは結合点が芳香族環上にある1つ以上のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環に縮合している基も含む。制限されない例としては、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、およびピリド[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、単環式または二環式であり得る。「ヘテロアリール」という語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「芳香族複素環」という語と互換的に使

10

20

30

40

50

用され得、その語のいずれも、置換されていてもよい環を含む。「ヘテロアラルキル」という語は、ヘテロアリアルにより置換されたアルキル基を表し、該アルキルおよびヘテロアリアル部分は、独立して、置換されていてもよい。

【0161】

ヘテロ原子：「ヘテロ原子」という語は、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン、ホウ素、セレンまたはケイ素（窒素、ホウ素、セレン、硫黄、リン、もしくはケイ素のいずれもの酸化形態；いずれもの塩基性窒素の四級化形態または；複素環、例えば、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリル中の）、NH（ピロリジニル中の）もしくはNR⁺（N-置換ピロリジニル中の）の置換可能な窒素を含む）を意味する。

【0162】

複素環：本明細書中で使用されるとき、「複素環（heterocycle）」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環（heterocyclic ring）」という語は、互換的に使用され、飽和あるいは部分的に不飽和であり、炭素原子に加えて、1つ以上の、好ましくは、1～4個の上記のヘテロ原子を有する安定な3～7員単環式または7～10員二環式複素環式部分を表す。複素環の環原子を表すのに使用されるとき、「窒素」という語は、置換された窒素を含む。例えば、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和な環で、該窒素は、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のような）、NH（ピロリジニル中のような）または⁺NR（N-置換ピロリジニル中のような）であり得る。

【0163】

複素環は、安定構造をもたらすいずれのヘテロ原子または炭素原子にあるその側基に結合され得、いずれの環原子も置換されていてもよい。かかる飽和または部分的に不飽和な複素環式ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、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、ジオキサラニル、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、およびキヌクリジニルが挙げられるが、これに限定されない。「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」、および「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書で、互換的に使用され、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、またはテトラヒドロキノリニルなどの、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリアル基、ヘテロアリアル基、または脂肪族環に縮合する基を含み、該ラジカルまたは結合点は、ヘテロシクリル環上にある。ヘテロシクリル環は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という語は、ヘテロシクリルにより置換されたアルキル基を表し、該アルキルおよびヘテロシクリル部は、独立して、置換されていてもよい。

【0164】

腹腔内：本明細書中で使用されるとき、「腹腔内投与」および「腹腔内に投与された」という言い回しは、対象の腹膜中への化合物または組成物の投与を表すその技術分野で理解される意味を有する。

【0165】

生体外：本明細書中で使用されるとき、「生体外」という語は、生物（例えば、動物、植物、および／または微生物）内でなく、人工的環境、例えば、試験管または反応器中、細胞培養液中、その他で起こる事象を表す。

【0166】

生体内：本明細書で、「生体内」という語は、生物（例えば、動物、植物、および／または微生物）内で起こる事象を表す。

【0167】

低級アルキル：「低級アルキル」という語は、C₁～4直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。実例として低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

10

20

30

40

50

【0168】

低級ハロアルキル：「低級ハロアルキル」という語は、1つ以上のハロゲン原子で置換された $C_{1\sim4}$ 直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。

【0169】

置換されていてもよい：本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、「置換されていてもよい」部分を含み得る。一般に、「置換された」という語は、「してもよい」という語があるかないかに係わらず、該指定部分の1つ以上の水素が適切な置換基で置換されることを意味する。特に指示されない限り、「置換されていてもよい」基は、いずれかの所与の構造中の1つ以上の位置が、位置毎に同じあるいは異なり得るとき、該基の各置換可能な位置で適切な置換基を有し得る。本発明により考えられる置換基の組み合わせは、好ましくは、安定または化学的に有り得る化合物の生成をもたらすものである。本明細書中で使用されるとき、「安定」という語は、それらの製造、検出、および、特定の実施形態では、本明細書で開示の1つ以上の目的のそれらの回収、精製および使用を可能にする状態にあるとき、実質的に変化しない化合物を表す。

【0170】

「置換されていてもよい」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換されていてもよい $(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； 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 $(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR-$ 、 $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $P(O)R^\circ_2$ ； $OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； $-SiR^\circ_3$ ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分岐鎖アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分岐鎖アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ （式中、各 R° は、下記のように置換されてもよく、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5～6員ヘテロアリアル環）または5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリアル環、または、上記定義にもかかわらず、独立して出現する2つの R° が、それらの介在する原子と一緒に、下記のように置換されてもよく、独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分的に不飽和、もしくはアリアル単環式もしくは二環式環を形成する）である。

【0171】

R° 上の適切な一価置換基（または独立して出現する2つの R° が、それらの介在する原子と一緒に形成する環）は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^\bullet$ 、 $-($

$\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0\sim 2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1\sim 4}\text{直鎖または分岐鎖 アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、または $-\text{SSR}^\bullet$ （式中、各 $\text{R}^\bullet$ は非置換または、「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、および、独立して、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリール環から選択される）である。 R° の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=\text{O}$ および $=\text{S}$ が挙げられる。

【0172】

「置換されていてもよい」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、次のもの： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_{2}$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_{2}))_{2\sim 3}\text{O}-$ 、または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_{2}))_{2\sim 3}\text{S}-$ （式中、独立して出現する各 R^* は、水素、下記の置換され得る $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリール環から選択される）が挙げられる。「置換されていてもよい」基の隣接する置換可能な炭素に結合した適切な二価置換基として： $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_{2}))_{2\sim 3}\text{O}-$ （式中、独立して出現する各 R^* は、水素、下記の置換され得る $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または非置換5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリール環から選択される）が挙げられる。

【0173】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 、または $-\text{NO}_2$ （式中、各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換または、「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンにのみ置換され、および、独立して、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリール環である）が挙げられる。

【0174】

「置換されていてもよい」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+_{2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^+_{2}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^+_{2}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^+_{2}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ ；（式中、各 R^+ は、独立して、ハロゲン、下記の置換され得る $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、非置換 $-\text{OPh}$ 、または非置換5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリール環、または、上記定義にもかかわらず、独立して出現する2つの R^+ が、それらの介在する原子と一緒に、独立して、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換3～12員飽和、部分的に不飽和、もしくはアリール単環式もしくは二環式環を形成する）が挙げられる。

【0175】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 、または $-\text{NO}_2$ （式中、各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換または、「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンにのみ置換され、および、独立して、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0\sim 1}\text{Ph}$ 、または5～6員飽和、部分的に不飽和、または窒素、酸素、もしくは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アリール環である）である。

【0176】

経口：本明細書中で使用されるとき、「経口投与」および「経口的に投与した」という

10

20

30

40

50

言い回しは、化合物または組成物の、口による投与を表し、その技術分野で理解される意味を有する。

【0177】

非経口：本明細書中で使用されるとき、「非経口投与」および「非経口的に投与した」という言い回しは、通常注射による、腸内および局所的投与でない投与方法を表す、その技術分野で理解される意味を有し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、および胸骨内注射および注入が挙げられるが、これに限定されない。

【0178】

部分的に不飽和：本明細書中で使用されるとき、「部分的に不飽和」という語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を表す。「部分的に不飽和」という語は、不飽和の複数部を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義したアリアルまたはヘテロアリアル部分を含むことを意図しない。

【0179】

中で使用されるときで、「医薬組成物」という語は、1つ以上の薬剤的に許容可能な担体と一緒に処方した活性剤を表す。いくつかの実施形態では、活性剤は、適切な集団に投与した時に、所定の治療効果を達成する統計的有意な確率を示す治療レジメンでの投与に適切な単位投与量中に存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固体または液体の形態で投与するために特に処方され得、次の用途のもの：経口投与、例えば、水薬（水性もしくは非水性溶液または懸濁液）、錠剤、例えば、口腔、舌下、および全身吸収用途のもの、巨丸剤、散剤、顆粒剤、舌に適用するペースト剤；例えば、滅菌溶液もしくは懸濁液、または徐放処方物として、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射による非経口投与；例えば、皮膚、肺、もしくは口腔に適用するクリーム剤、軟膏剤、または徐放性パッチ剤もしくはスプレー剤として局所投与；例えば、ペッサリー、クリーム剤、もしくは泡末剤として腔内または直腸内に；舌下に；眼に；経皮的に；または経鼻的に、肺、および他の粘膜面が挙げられる。

【0180】

薬剤的に許容可能：本明細書中で使用されるとき、「薬剤的に許容可能」という言い回しは、健全な医学的判断内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過剰な有害性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしで、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適切な、化合物、物質、組成物、および／または剤形を表す。

【0181】

薬剤的に許容可能な担体：本明細書中で使用されるとき、「薬剤的に許容可能な担体」という語は、1つの器官、または身体の部分から、別の器官、または身体の部分に運搬または輸送にかかわる液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの薬剤的に許容可能な材料、組成物または媒体を意味する。各担体は、処方物の他成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬剤的に許容可能な担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては：ラクトース、グルコースおよびショ糖などの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐薬蠟などの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール類；グリセリンなどのポリオール類、ソルビトール、マニトールおよびポリエチレングリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質フリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類および／またはポリ酸無水物；および製剤処方物で使用される他の無害性適合物質が挙げられる。

【0182】

薬剤的に許容可能な塩：本明細書中で使用されるとき、「薬剤的に許容可能な塩」とい

10

20

30

40

50

う語は、薬剤的文脈中での使用に適切なかかる化合物の塩、すなわち、健全な医学的判断内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過度の有害性、刺激、アレルギー応答などがなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適切な塩を表す。薬剤的に許容可能な塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)で、詳細に、薬剤的に許容可能な塩を記載している。いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な塩としては、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 (camphorate)、樟脳スルホン酸塩、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、グルコヘプタン酸塩、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-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクツビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸、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、これに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩類は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。いくつかの実施形態では、薬剤的に許容可能な塩としては、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およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて生成した無害性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

【0183】

プロドラッグ：一般的、「プロドラッグ」は、本明細書で使用される語として、当技術分野で理解されるように、生物に投与した時、身体中で代謝されて、興味ある活性（例えば、治療または診断）剤を送達する実体である。典型的に、かかる代謝は、活性剤が生成されるように、少なくとも1つの「プロドラッグ部分」の除去を引き起こす。「プロドラッグ」の様々な形態が、当技術分野で周知である。かかるプロドラッグ部分の例としては：

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, 42:309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;
- b) Prodrugs and Targeted Delivery, edited by J. Rautio (Wiley, 2011) ;
- c) Prodrugs and Targeted Delivery, edited by J. Rautio (Wiley, 2011) ;
- d) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen ;
- e) Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Prodrugs”, by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991) ;
- f) Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992) ;
- g) Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988) ;
- h) Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)

および参照。

【0184】

本明細書に記載の他の化合物のように、プロドラッグは、様々な形態、例えば、結晶形、塩形態、他などのいずれでも、提供され得る。いくつかの実施形態では、プロドラッグは、その薬剤的に許容可能な塩として提供される。

【0185】

保護基：本明細書中で使用されるとき、「保護基」という語は、当技術分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts,

3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (この全文をおは、参照することにより、本明細書中に組み入れられたものとする) 中、詳細に記載されたものを含む。Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, edited by Serge L. Beaucage et al. 06/2012 (第2章の全文は、参照することにより、本明細書中に組み入れられたものとする) 中に記載のヌクレオチドおよびヌクレオチド化学に特に適応される保護基も含まれる。適切なアミノ保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート (DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナンシルカルバメート (Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート (Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート (hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート (Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート (DB-*t*-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート (Bpoc)、1-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート (*t*-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート (Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート (BOC)、1-アダマンチルカルバメート (Adoc)、ビニルカルバメート (Voc)、アリルカルバメート (Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、シンナミルカルバメート (Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバメート (Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバメート、*p*-ブromoベンジルカルバメート、*p*-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (MsZ)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート (Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバメート (Mtpc)、2,4-ジメチルチオフェニルカルバメート (Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート (Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、*m*-クロロ-*p*-アクリロキシベンジルカルバメート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンズイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (Tcroc)、*m*-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメート、*o*-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバメート、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、*t*-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*p*-デシルオキシベンジルカルバメート、2,2-ジメトキシカルボニルビニルカルバメート、*o*-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1

10

20

30

40

50

ーシクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)
)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメ
 ート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル
)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメ
 ート、2,4,6-トリ-tert-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニ
 ウム)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリメチルベンジルカルバメート、ホルムア
 ミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセ
 トアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-
 ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-
 フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセト
 アミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ)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-ニトロシンナミド、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-ジチアコハク酸イミ
 ド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-
 1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物(STABASE)
 、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置
 換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,
 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリ
 メチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン
 、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミ
 ン、第四級アンモニウム塩類、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
 エ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
 エ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-またはタングステン)カルボニル]ア
 ミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、ア
 ミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンア
 ミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホロアミ
 ダート類、ジベンジルホスホロアミダート、ジフェニルホスホロアミダート、ベンゼン
 スルフェナミド、o-ニトロベンゼンスルフェナミド(Nps)、2,4-ジニトロベンゼ
 ンスルフェナミド、ペンタクロロベンゼンスルフェナミド、2-ニトロ-4-メトキシベ
 ンゼンスルフェナミド、トリフェニルメチルスルフェナミド、3-ニトロピリジンスル
 フェナミド(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

10

20

30

40

50

チルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、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 (D N M B S)、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、およびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【0186】

適切に保護されたカルボン酸としては、シリル-、アルキル-、アルケニル-、アリール-、およびアリールアルキル-保護カルボン酸が挙げられるが、これに限定されない。適切なシリル基の例としては、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などが挙げられる。適切なアルキル基の例としてはメチル、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。適切なアルケニル基の例としては、アリルが挙げられる。適切なアリール基の例としては、置換されていてもよいフェニル、ビフェニル、またはナフチルが挙げられる。適切なアリールアルキル基の例としては、置換されていてもよいベンジル (例えば、*p*-メトキシベンジル (M P M)、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)、および2-および4-ピコリルが挙げられる。

【0187】

適切なヒドロキシル保護基としては、メチル、メトキシメチル (M O M)、メチルチオメチル (M T M)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチシリル)メトキシメチル (S M O M)、ベンジルオキシメチル (B O M)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (P M B M)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-A O M)、グアヤコールメチル (G U M)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (P O M)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (M E M)、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 (S E M O R)、テトラヒドロピラニル (T H P)、3-ブromo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 (M T H P)、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-メトキシピペラジン-4-イル (C T M P)、1, 4-ジオキサ-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romo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)キサントニル、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、ベンズイソチアゾリル 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)、ギ酸エステル、ベンゾイルギ酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、*p*-クロロフェノキシ酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル (レブリン酸エステル)、4, 4-(エチレンジチオ) ペンタン酸エステル (レプリノイルジチオアセタール)、ピバル酸エステル、アダマンテート、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、*p*-フェニル安息香酸エステル、2, 4, 6-トリメチル安息香酸エステル (メシトエート (mesitoate))、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 (Trocc)、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-エトキシー-1-ナフチル、ジチオ炭酸メチル、2-ヨード安息香酸エステル、4-アジド酪酸エステル、4-ニトロ-4-メチルペンタン酸エステル、*o*-(ジブロモメチル) 安息香酸エステル、2-ホルミルベンゼンスルホン酸エステル、2-(メチルチオメトキシ) エチル、4-(メチルチオメトキシ) 酪酸エステル、2-(メチルチオメトキシメチル) 安息香酸エステル、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸エステル、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル) フェノキシ酢酸エステル、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル) フェノキシ酢酸エステル、クロロジフェニル酢酸エステル、イソ酪酸エステル、モノコハク酸エステル、(E)-2-メチル-2-ブテン酸エステル、*o*-(メトキシカルボニル) 安息香酸エステル、 α -ナフトエ酸、硝酸エステル、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバメート、ハウ酸エステル、ジメチルホスフィノチオニル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート、硫酸エステル、メタンスルホン酸エステル (メシル酸エステル)、ベンジルスルホン酸エステル、およびトシレート (Ts) が挙げられる。1, 2-または1, 3-ジオール類を保護するためには、該保護基としては、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ンリデン) 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)、環状炭酸エステル類、環状ボロン酸エステル類、ボロン酸エチル、およびボロン酸フェニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0188】

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、ベンゾイルギ酸エステル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ピバロイル、炭酸9-フルオレニルメチル、メシレート、トシレート、トリフレート、トリチル、モノメトキシトリチル(MMT_r)、4,4'-ジメトキシトリチル、(DMT_r)および4,4',4''-トリメトキシトリチル(TMTr)、2-シアノエチル(CEまたは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、レプリニル、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(Ptm_t)、9-フェニルキサンテン-9-イル(pixel)または9-(*p*-メトキシフェニル)キサンテン-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および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および4,4'-ジメトキシトリチル基から成る群から選択される。

【0189】

いくつかの実施形態において、リン保護基は、オリゴヌクレオチド合成の間、ヌクレオチド間リン架橋に結合している基である。いくつかの実施形態において、リン保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート架橋の硫黄原子に結合している。いくつかの実施形態において、リン保護基は、ヌクレオチド間ホスホロチオエート架橋の酸素原子に結合している。いくつかの実施形態において、リン保護基は、ヌクレオチド間リン酸架橋の酸素原子に結合している。いくつかの実施形態において、リン保護基は、2-シアノエチル(CEまたは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または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-1-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、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。

【0190】

タンパク質：本明細書中で使用されるとき、「タンパク質」という語は、ポリペプチド(すなわち、ペプチド結合によりもう1つと結合した少なくとも2つのアミノ酸の鎖)を表す。いくつかの実施形態では、タンパク質は、天然に存在するアミノ酸のみを含む。いくつかの実施形態では、タンパク質は、1つ以上の天然に存在しないアミノ酸(例えば、隣接アミノ酸と1つ以上のペプチド結合を形成する部分)を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質鎖の1つ以上の残基は、非アミノ酸部分(例えば、グリカン、他)を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質は、例えば、1つ以上のジスルフィド結合により結合または他手段により会合した1つより多いポリペプチド鎖を含む。いくつかの実施形態では、タンパク質は、L-アミノ酸、D-アミノ酸、または両方を含む；いくつかの実

施形態では、タンパク質は、当技術分野で周知の1つ以上のアミノ酸修飾物または類似体を含む。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化、他が挙げられる。「ペプチド」という語は、一般に、約100個未満のアミノ酸、約50個未満のアミノ酸、約20個未満のアミノ酸、または約10個未満のアミノ酸の長さを有するポリペプチドを表すために使用される。いくつかの実施形態では、タンパク質は抗体、抗体フラグメント、その生物学的活性部分、および／またはその特徴的部分である。

【0191】

試料：本明細書において用いられる「試料」は、そこから得られる、特異的な生物または材料である。いくつかの実施形態において、試料は、本明細書に記載の、対象となる源から得られる、またはそれに由来する生物試料である。いくつかの実施形態では、対象となる源は、動物またはヒトなどの生物を含む。いくつかの実施形態では、生物試料は、生物組織または生体液を含む。いくつかの実施形態では、生物試料は、骨髄；血液；血液細胞；腹水；組織または細針生検試料；細胞含有体液；浮遊核酸；痰；唾液；尿；脳脊髄液；腹水；胸水；糞便；リンパ液；婦人科液；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻スワブ；導管洗浄液または気管支肺胞洗浄液などの洗液または洗浄液；吸引液；擦過；骨髄検体；組織生検検体；外科検体；糞便、他の体液、分泌液、および／またはそれからの細胞、他であるか、またはそれらのうちいずれか一つかそれ以上を含む。いくつかの実施形態では、生物試料は、個体から得られる細胞であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、試料は、いずれかの適切な手段により、対象となる源から直接得られる「一次試料」である。例えば、いくつかの実施形態では、一次生物試料は、生検（例えば、細針吸引または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ液、糞便、他）の収集、他から成る群から選択される方法により得られる。いくつかの実施形態では、文脈から明白になるように、「試料」という語は、一次試料を処理により（例えば、その1つ以上の成分の除去および／またはそれに1つ以上の薬剤の添加により）得られる調製物を表す。例えば、半透膜を用いた濾過。かかる「処理試料」は、例えば、試料から抽出または一次試料を、mRNAの増幅もしくは逆転写、単離および／または特定成分の精製、他などの技術による処理により得られる核酸またはタンパク質を含み得る。いくつかの実施形態において、試料は生物である。いくつかの実施形態において、試料は植物である。いくつかの実施形態において、試料は動物である。いくつかの実施形態において、試料はヒトである。いくつかの実施形態において、試料は、ヒト以外の生物である。

【0192】

立体化学異性体：本明細書中で使用されるとき、「立体化学異性体」という言い回しは、同じ一連の結合により結合された同じ原子で組み立てられているが、互換性でない異なる三次元構造を有する異なる化合物を表す。本発明のいくつかの実施形態では、提供される化学組成物は、化合物の個々の立体化学異性体の純粋な合成物であり得、またはそれを含み得る；いくつかの実施形態では、提供される化学組成物は、該化合物の2つ以上の立体化学異性体の混合物であり得、またはそれを含み得る。特定の実施形態では、かかる混合物は、同量の異なる立体化学異性体を含む；特定の実施形態では、かかる混合物は、異なる量の少なくとも2つの異なる立体化学異性体を含む。いくつかの実施形態では、化学組成物は、該化合物の全ジアステレオマーおよび／または鏡像異性体を含み得る。いくつかの実施形態では、化学組成物は、化合物の全部より少ないジアステレオマーおよび／または鏡像異性体を含み得る。いくつかの実施形態では、もし、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が所望されるならば、例えば、不斉合成、またはキラル補助基を用いた誘導により合成され得、得られたジアステレオマー混合物は分離し、補助基を開裂して、純粋な所望の鏡像異性体を得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基を含む場合、ジアステレオマー塩を、適切な光学活性酸を用いて生成し、例えば、分別再結晶により分割する。

【0193】

対象：本明細書中で使用されるとき、「対象」または「被験者」という語は、提供される化合物または組成物が、例えば、実験、診断、予防、および／または治療目的用途で、本発明に従って投与されるいずれもの生物を表す。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、およびヒト；昆虫；蠕虫；他などの哺乳類）および植物が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、疾病、障害、および／または症状を患っている、および／またはこれらにかかり易い。

【0194】

実質的：本明細書中で使用されるとき、「実質的」という語は、対象としている特徴または特性の全部またはほとんど全部の範囲もしくは程度を示す定性的状態を表す。生物学技術分野の当業者は、生物学および化学的現象が、めったに、完結および／または完了もしくは達成もしくは絶対的結果を回避しないことを理解するだろう。従って、「実質的」という語は、多くの生物学および／または化学的現象に本来備わる完全性の潜在的欠如を取り込むために、本明細書で使用される。

10

【0195】

患っている：疾病、障害、および／または症状を「患っている」個体は、疾病、障害、および／または症状の1つ以上の症候を診断された、および／または示している。

【0196】

（病気に）かかり易い：疾病、障害、および／または症状「にかかり易い」個体は、一般社会の成員よりも、該疾病、障害、および／または症状を発病するリスクが高いものである。いくつかの実施形態では、疾病、障害、および／または症状にかかり易い個体は、該疾病、障害、および／または症状と診断されない可能性がある。いくつかの実施形態では、疾病、障害、および／または症状にかかり易い個体は、該疾病、障害、および／または症状の症候を示し得る。いくつかの実施形態では、疾病、障害、および／または症状にかかり易い個体は、該疾病、障害、および／または症状の症候を示さない可能性がある。いくつかの実施形態では、疾病、障害、および／または症状にかかり易い個体は、該疾病、障害、および／または症状を発病するだろう。いくつかの実施形態では、疾病、障害、および／または症状にかかり易い個体は、該疾病、障害、および／または症状を発病しないだろう。

20

【0197】

全身的：本明細書中で使用されるとき、「全身的投与」、「全身的に投与された」、「末梢投与」、および「末梢的に投与された」という言い回しは、それが、レシピエントの全身に入るように化合物または組成物を投与することを表す、その技術分野で理解される意味を有する。

30

【0198】

互変異性体：本明細書中で使用されるとき、「互変異性体」という言い回しは、容易に転換可能な異なる異性体の有機化合物を言い表すために使用される。互変異性体は、一重結合および隣接する二重結合の転換と同時に起こる、水素原子またはプロトンのホルマー移動により特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、互変異性体は、プロトン互変異性（すなわち、プロトンの再配置）からもたらされ得る。いくつかの実施形態では、互変異性体は、原子価互変異性（すなわち、結合電子の急速な再配置）からもたらされ得る。かかる全互変異性体は、本発明の範囲内に含まれるものとする。いくつかの実施形態では、化合物の互変異性体は、別々の物質を合成する試みが、結果的に、混合物を生成するように、互いに可動な平衡中に存在する。いくつかの実施形態では、化合物の互変異性体は、分離可能および単離可能な化合物である。本発明のいくつかの実施形態では、化学組成物は、化合物の単一の互変異性体の純粋な合成物である、またはそれを含みものを提供され得る。本発明のいくつかの実施形態では、化学組成物は、化合物の2つ以上の互変異性体の混合物として提供され得る。特定の実施形態では、かかる混合物は、同量の異なる互変異性体を含む；特定の実施形態では、かかる混合物は、化合物の、異なる量の少なくとも2つの互変異性体を含む。本発明のいくつかの実施形態では、化学組成物は、化合物の全互変異性体を含み得る。本発明のいくつかの実施形態では、化学組成物は、化合物の全部より少ない互変異性体を含み得る。本発明のいくつかの実施形態では、化学組成物は、相互転換の結果として時間とともに変化する量で、化合物の1つ以上の互変異性体を含み得る。本発明のいくつかの実施形態では、該互変異性は、ケトエノール互変異性である

40

50

。化学技術分野の当業者は、ケトエノール互変異性を、化学技術分野で周知のいずれかの適切な試薬を用いて、「捕捉」（すなわち、「エノール」体を保持するように化学的に修飾）し得、当技術分野で周知の1つ以上の適切な技術を用いて、引き続いて単離され得るエノール誘導体を得られる。特に指示がない限り、本発明は、純粋な形態または互いの混合物であろうとなかろうと、関連する化合物の全互変異性体を包含する。

【0199】

治療薬：本明細書中で使用されるとき、「治療薬」という語は、対象に投与されたとき、治療効果および／または所望の生物学的效果および／または薬理学的効果を誘発するいずれもの薬剤を表す。いくつかの実施形態では、治療薬は、疾病、障害、および／または症状の1つ以上の症候もしくは特徴を、軽減、寛解、解放、抑制、予防、発病遅延、重篤度軽減、および／または発生率低下させるために使用され得るいずれもの物質である。

10

【0200】

治療有効量：本明細書中で使用されるとき、「治療有効量」という語は、治療レジメンの一部として投与されるとき、所望の生物学的效果を誘発する物質（例えば、治療薬、組成物、および／または処方物）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、疾病、障害、および／または症状を患っている、またはかかり易い対象に投与するとき、該疾病、障害、および／または症状を治療、診断、予防、および／または発病遅延するために十分な量である。当業者により認識されるように、物質の有効量は、所望の生物学のエンドポイント、送達される物質、標的の細胞または組織、他などの要因に依存して変化し得る。例えば、疾病、障害、および／または症状を治療するための処方物中の化合物の有効量は、該疾病、障害、および／または症状の1つ以上の症候もしくは特徴を、軽減、寛解、解放、抑制、予防、発病遅延、重篤度軽減、および／または発生率低下させる量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単一の用量で投与される；いくつかの実施形態では、複数の単位用量が、治療有効量を送達するために必要である。

20

【0201】

治療：本明細書中で使用されるとき、「治療する」、「治療」または「治療すること」という語は、疾病、障害、および／または症状の1つ以上の症候もしくは特徴を、部分的にもしくは完全に、軽減、寛解、解放、抑制、予防、発病遅延、重篤度軽減、および／または発生率低下させるために使用されるいずれもの方法表す。治療は、疾病、障害、および／または症状の徴候を示さない対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、例えば、疾病、障害、および／または症状に関連する病理を発病するリスクを低下させる目的で、治療は、該疾病、障害、および／または症状の初期徴候のみ示す対象に投与され得る。

30

【0202】

不飽和：本明細書中で使用されるとき、「不飽和」という語は、部分が、1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0203】

単位用量：本明細書中で使用されるとき、「単位用量」という表現は、医薬組成物の単一用量として、および／または物理的に別々単位で投与される量を表す。多くの実施形態では、単位用量は、所定量の活性薬を含む。いくつかの実施形態では、単位用量は、全単一用量の該薬剤を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の単位用量は、全単一用量を達成するために投与される。いくつかの実施形態では、複数の単位用量の投与は、意図された効果を達成するために、必要または必要であると期待される。単位用量は、例えば、所定量の1つ以上の治療薬、所定量の固体形態、徐放性処方物または所定量の1つ以上の治療薬を含む薬剤送達装置、他を含むある体積の液体（例えば、許容可能な担体）であり得る。単位用量は、治療薬に加えて、いずれかの様々な成分を含む処方物中に存在し得ることは、認識されるだろう。例えば、許容可能な担体（例えば、薬剤的に許容可能な担体）、希釈剤、安定剤、緩衝剤、保存剤、他が、下記のように、含まれ得る。多くの実施形態では、特定治療薬の1日の適切な全投与量が、一部分、または複数の単位用量を含み得、例えば、健全な医学的判断の範囲内で主治医により決定され得ることは、当業者により理解されるだろう。いくつかの実施形態では、いずれかの特定対象もしくは生物のための

40

50

具体的有効用量レベルは、治療される障害および該障害の重篤度；使用される具体的活性化化合物の活性度；使用される具体的組成物；対象の年齢、体重、健康状態、性別および食事；投与回数、および使用される具体的化合物の排出率；治療持続期間；使用される具体的化合物と併用または同時使用される薬剤および／または追加療法、および医学分野で周知の同様な要因を含む様々な要因に依存し得る。

【0204】

野生型：本明細書中で使用されるとき、「野生型」という語は、「正常な」（突然変異の、病気の、変更された、他とは対照的に）状態または文脈中に、実際に見られる構造および／または活性を有する実体を表す、その技術分野で理解される意味を有する。当業者は、野生型遺伝子およびポリペプチドが、しばしば、複数の異なる形態（例えば、アレル）で存在することを認識するだろう。

【0205】

核酸：「核酸」という用語は、任意のヌクレオチド、その修飾変異体、その類似体、およびその重合体を含む。本明細書において用いられる「ポリヌクレオチド」という用語は、任意の長さのヌクレオチドの多量体型、リボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）あるいはこれらの修飾変異体または類似体のいずれかを指す。これらの用語は、分子の一次構造を指し、従って、二本鎖および一本鎖のDNAならびに二本鎖および一本鎖のRNAを含む。これらの用語は、均等物として、メチル化、保護化および／またはキャップ化ヌクレオチドまたはポリヌクレオチドなど（ただし、これらに限定されない。）のヌクレオチド類似体および修飾ポリヌクレオチドから作製されたRNAまたはDNAのいずれかの類似体を含む。これらの用語は、ポリーまたはオリゴリボヌクレオチド（RNA）およびポリーまたはオリゴデオキシリボヌクレオチド（DNA）；核酸塩基および／または修飾核酸塩基のN-グリコシドまたはC-グリコシドから誘導されるRNAまたはDNA；糖および／または修飾糖から誘導される核酸；ならびにホスフェート架橋および／または修飾リン原子架橋（本明細書において「インターヌクレオチド結合」とも呼ぶ。）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、ホスフェート架橋または修飾リン原子架橋の任意の組み合わせを含む核酸を包含する。例は、リボース部分を含む核酸、デオキシリボース部分を含む核酸、リボース部分およびデオキシリボース部分の両方を含む核酸、リボース部分および修飾リボース部分を含む核酸を含み、これらに限定されない。接頭語ポリーは、2～約10,000ヌクレオチドモノマー単位を含む核酸を指し、ここで、接頭語オリゴーは、2～約200ヌクレオチドモノマー単位を含む核酸を指す。

【0206】

ヌクレオチド：本明細書において用いられる「ヌクレオチド」という用語は、複素環式塩基、糖、および1つまたは複数のホスフェート基あるいはリン含有インターヌクレオチド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）およびウラシル（U））は、プリンまたはピリミジンの誘導體であるが、天然および非天然の塩基類似体も含まれるものと理解されるべきである。天然の糖は、ペントース（五炭糖）、（DNAを形成する）デオキシリボースまたは（RNAを形成する）リボースであるが、天然および非天然の糖類似体も含まれるものと理解されるべきである。ヌクレオチドは、インターヌクレオチド結合を介して結合され、核酸またはポリヌクレオチドを形成する。多くのインターヌクレオチド結合が当技術分野において既知である（例えば、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であるが、これらに限定されない）。人工核酸には、PNA（ペプチド核酸）、ホスホトリエステル、ホスホロチオネート、H-ホスホネート、ホスホルアミデート、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、および本明細書に記載のものなど、天然核酸のホスフェート骨格の他の変異体が含まれる。他の類似体（例えば、人工核酸、あるいは核酸または人工核酸に取り込むことができる成分）には以下が含まれる：ボラノホスフェートRNA、FANA、固定化核酸（LNA）、モルホリノ、ペプチド核酸（PNA）、トレオース核酸（TNA）

およびグリコール核酸（GNA）。当業者は、例えば、以下のいずれかに記載のものを含む、様々な修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体を認識している：Gryaznov, S; Chen, J. - K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Hendrixら、1997 Chem. Eur. J. 3:110; Hyrupら、1996 Bioorg. Med. Chem. 4:5; Jepsenら、2004 Oligo. 14:130-146; Jonesら、J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koizumiら、2003 Nuc. Acids Res. 12:3267-3273; Koshkinら、1998 Tetrahedron 54:3607-3630; Kumarら、1998 Bioo. Med. Chem. Lett. 8:2219-2222; Lauritsenら、2002 Chem. Comm. 5:530-531; Lauritsenら、2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13:253-256; Mesmaekerら、Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Moritaら、2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1:241-242; Moritaら、2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12:73-76; Moritaら、2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Nielsenら、1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsenら、1997 J. Chem. Soc. Perkin s Transl. 1:3423-3433; Obikaら、1997 Tetrahedron Lett. 38(50):8735-8; Obikaら、1998 Tetrahedron Lett. 39:5401-5404; Pallanら、2012 Chem. Comm. 48:8195-8197; Petersenら、2003 TRENDS Biotech. 21:74-81; Rajwanshiら、1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultzら、1996 Nucleic Acids Res. 24:2966; Sethら、2009 J. Med. Chem. 52:10-13; Sethら、2010 J. Med. Chem. 53:8309-8318; Sethら、2010 J. Org. Chem. 75:1569-1581; Sethら、2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22:296-299; Sethら、2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Pun it P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; ら、From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singhら、1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:10035-39; Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'oら、Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschotら、1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34:1338; Vasseurら、J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; 国際公開第20070900071号パンフレット; 国際公開第20070900071号パンフレット; または国際公開第2016/079181号パンフレット。

【0207】

ヌクレオシド：「ヌクレオシド」という語は、核酸塩基または修飾核酸塩基が、糖または修飾糖に共有結合で結合している部分を表す。

【0208】

糖：「糖」という語は、閉形態および／または開形態の単糖を表す。糖類としては、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、およびヘキソピラノース部分を挙げられるが、これに限定されない。本明細書で、該語は、その重合体が核酸類似体、グリコール核酸（「GNA」）の骨格を形成するグリコールなどの通常の糖分子

の代わりに使用される構造的類似体も包含する。

【0209】

修飾糖：「修飾糖」という語は、糖を置き換え得る部分を表す。該修飾糖は、空間配置、電子状態、または糖のいくつかの他物理化学的特性を模倣する。

【0210】

核酸塩基：「核酸塩基」という語は、配列特異的方法で、1つの核酸鎖をもう1つの相補鎖と結合させる水素結合に関連する核酸部分を表す。ほとんどの天然核酸塩基は、アデニン（A）、グアニン（G）、ウラシル（U）、シトシン（C）、およびチミン（T）である。いくつかの実施形態では、該天然核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。いくつかの実施形態では、該天然核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、「修飾核酸塩基」、例えば、アデニン（A）、グアニン（G）、ウラシル（U）、シトシン（C）、およびチミン（T）以外の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、該修飾核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、またはチミンである。いくつかの実施形態では、該修飾核酸塩基は、空間配置、電子状態、または核酸塩基のいくつかの他物理化学的特性を模倣し、配列特異的方法で、1つの核酸鎖をもう1つの相補鎖と結合させ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、融解挙動、細胞間酵素による認識またはオリゴヌクレオチド二本鎖の活性に実質的に影響なしで、該5つの全天然塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、またはグアニン）と対合し得る。

【0211】

キラルリガンド：「キラルリガンド」または「キラル助剤」という語は、キラルであり、反応が特定の立体選択性を有して実行され得るように、反応物中に取り入れ得る部分を表す。

【0212】

縮合試薬：縮合反応で、「縮合試薬」という語は、反応性の低い部位を活性化し、別試薬との作用感受性をより高くする試薬を表す。いくつかの実施形態では、かかる別試薬は、求核剤である。

【0213】

ブロック基：「ブロック基」という語は、官能基の反応性を遮蔽する基を表す。該官能基は、続いて、該ブロック基の除去により遮蔽を取り除き得る。いくつかの実施形態では、ブロック基は、保護基である。

【0214】

部分：「部分」という語は、分子の特異的セグメントまたは官能基を表す。化学的部分は、分子中に組み込まれた、または追加された化学的実体と、しばしば認識される。

【0215】

固形担体：「固形担体」という語は、核酸の合成を可能にするいずれもの担体を表す。いくつかの実施形態では、該語は、核酸合成を実行し、反応性基を導入するために誘導化する反応ステップで使用される媒体中に不溶なガラスまたは重合体を表す。いくつかの実施形態では、該固形担体は、高度架橋ポリスチレン（HCP）またはコントロールドポアガラス（CPG）である。いくつかの実施形態では、該固形担体は、コントロールドポアガラス（CPG）である。いくつかの実施形態では、該固形担体は、コントロールドポアガラス（CPG）および高度架橋ポリスチレン（HCP）の複合担体である。

【0216】

結合部分：「結合部分」という語は、末端ヌクレオチドと該固形担体間または末端ヌクレオチドと別のヌクレオチド、ヌクレオチドまたは核酸間に位置してもよいいずれの部分を表す。

【0217】

DNA分子：「DNA分子」という語は、その一本鎖形態または二重らせんデオキシリボヌクレオチド（アデニン、グアニン、チミン、またはシトシン）の重合形態を表す。本

10

20

30

40

50

用語は、該分子の一次および二次構造のみを表し、いずれの特定の三次形態にも限定しない。従って、本用語は、とりわけ、直鎖DNA分子（例えば、制限酵素フラグメント）、ウィルス、プラスミド、および染色体中に見られる二本鎖DNAを含む。特定二本鎖DNA分子構造を論じる中で、配列は、非転写鎖のDNA（すなわち、mRNAと相同配列を有する鎖）に沿って5'から3'の方向の配列のみを与える通例に従って、本明細書中で記載され得る。

【0218】

コード配列：DNA「コード配列」または「コード領域」は、適切な発現制御配列の制御下に置かれたとき、生体内ポリペプチドに転写および翻訳される二本鎖DNAである。コード配列の境界（「オープンリーディングフレーム」または「ORF」）は、5'（アミノ）末端での開始コドンおよび3'（カルボン酸）末端での翻訳終止コドンにより決定される。コード配列としては、限定されないが、原核生物配列、原核生物のmRNAからのcDNA、原核生物（例えば、哺乳類）のDNAからのゲノムDNA配列、および合成DNA配列が挙げられる。ポリアデニル化シグナルおよび転写終止配列は、通常、該コード配列の3'側に位置する。「非コード配列」または「非コード領域」という語は、アミノ酸に翻訳されないポリヌクレオチド配列の領域（例えば、5'および3'非翻訳領域）を表す。

【0219】

リーディングフレーム：「リーディングフレーム」という語は、二本鎖DNA分子の各方向に3つの計6つの可能なリーディングフレームの内の1つを表す。使用される該リーディングフレームは、DNA分子のコード配列内のアミノ酸をコードするために、どのコドンを使用するかを決定する。

【0220】

アンチセンス：本明細書において用いられるとき、「アンチセンス」核酸分子は、例えば、二本鎖cDNA分子のコード鎖に対して相補的な、mRNA配列に対して相補的な、または遺伝子のコード鎖に対して相補的な、タンパク質をコードする「センス」核酸に対して相補的であるヌクレオチド配列を含む。従って、アンチセンス核酸分子は、水素結合を介してセンス核酸分子と会合することができる。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、RNase H媒介切断に関与するオリゴヌクレオチドである；例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的mRNAの一部と配列特異的にハイブリダイズし、従って、RNase Hによる切断のためにmRNAを標的にする。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、野生型と標的の変異対立遺伝子とを区別することができる。いくつかの実施形態において、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、変異対立遺伝子のRNase H媒介切断には大きく関与するが、野生型対立遺伝子のRNase H媒介切断には、はるかに少ない程度に関与する（例えば、標的の野生型対立遺伝子のRNase H媒介切断には大きく関与しない）。

【0221】

ゆらぎ位置：本明細書中で使用されるとき、「ゆらぎ位置」は、コドンの3番目の位置を表す。いくつかの実施形態では、コドンのゆらぎ位置内のDNA分子中の突然変異は、アミノ酸レベルでサイレント変異または保存的変異をもたらす。例えば、グリシンをコードする4つのコドン、すなわち、GGU、GGC、GGAおよびGGGがあり、従って、いずれものゆらぎ位置のヌクレオチドの、A、U、CおよびGから選択される他のヌクレオチドへの変異は、コードされるタンパク質のアミノ酸レベルでの変化をもたらさず、従って、サイレント置換である。

【0222】

サイレント置換：「サイレント置換」または「サイレント変異」は、コドン内のヌクレオチドが変更されるが、該コドンによりコードされるアミノ酸残基の変化がもたらされないものである。例としては、AGGに変異したときでもまだ、Argをコードするコドン「CGG」などの特定のコドンの1番目の位置だけでなく、コドンの3番目の位置の突然変異が挙げられる。

【0223】

10

20

30

40

50

遺伝子：本明細書中で使用されるとき、「遺伝子」、「組み換え遺伝子」および「遺伝子構築物」という語は、タンパク質またはその部分をコードするDNA分子、またはDNA分子部分を表す。該DNA分子は、該タンパク質（エキソン配列として）をコードするオープンリーディングフレームを含み得、イントロン配列をさらに含み得る。本明細書で、「イントロン」という語は、タンパク質に翻訳されない所与の遺伝子中に存在、および全ての場合ではないが、いくつかの場合に、エキソン間で見られるDNA配列を表す。当技術分野で周知であるように、遺伝子が、1つ以上のプロモーター、エンハンサー、リプレッサーおよび／または該遺伝子の活性または発現を調節する他の制御配列と作動可能に結合する（または含み得る）ことは望まれ得る。

【0224】

相補DNA：本明細書中で使用されるとき、「相補DNA」または「cDNA」は、mRNAの逆転写により合成された組み換えポリヌクレオチドを含み、それから、介在配列（イントロン）が除去される。

【0225】

相同性：「相同性」または「同一性」または「類似性」は、2つの核酸分子間の配列類似性を表す。相同性および同一性は各々、比較目的で配置し得る各配列の位置の比較により決定され得る。該比較される配列の同位置が、同じ塩基により占有されるとき、その時、該分子は、その位置で同一である；同部位が、同じまたは類似の核酸残基（例えば、立体的および／または電子状態で類似）により占有されるとき、その時、該分子は、その位置で相同（類似）であると呼ばれ得る。相同性／類似性または同一性の百分率での表現は、比較される配列により共有される位置で、同一または類似の核酸の数の関数を表す。「無関係」または「非相同」な配列は、本明細書に記載の配列と、40%未満の同一性、35%未満の同一性、30%未満の同一性、または25%未満の同一性を共有する。2つの配列を比較するとき、残基（アミノ酸または核酸）の欠如または余分な残基の存在も、該同一性および相同性／類似性を低下させる。

【0226】

いくつかの実施形態では、「相同性」という語は、類似の機能またはモチーフと同一の遺伝子に使用される配列類似性の数学的に基づいた比較を記述する。本明細書に記載の核酸配列は、例えば、他のファミリー成員、関連する配列または相同体を特定するために、公開データベースに対して検索実行するための「問い合わせ配列」として使用され得る。いくつかの実施形態では、かかる検索は、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のNBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）を用いて実行され得る。いくつかの実施形態では、BLASTヌクレオチド検索は、本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得るために、NBLASTプログラム、スコア＝100、ワード長＝12で実行され得る。いくつかの実施形態では、比較目的でギャップアライメントを得るため、ギャップBLASTを、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402中に記載のように利用され得る。BLASTおよびギャップBLASTプログラムを利用するとき、それぞれのプログラム（例えば、XBLASTおよびBLAST）のデフォルトパラメータを使用され得る（www.ncbi.nlm.nih.gov参照）。

【0227】

同一性：本明細書中で使用されるとき、「同一性」は、配列を、配列マッチングが最大限になるように、すなわち、ギャップおよび挿入を考慮して、アライメントするとき、2つ以上の配列中の対応する位置における同一のヌクレオチド残基の百分率を意味する。同一性は、既知の方法により、容易に算出され得、Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; and Ca

10

20

30

40

50

rillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988)に記載のものが挙げられるが、これに限定されない。同一性を決定する方法は、被検配列間で最大に一致するように設計されている。さらに、同一性を決定する方法は、公的に入手可能なコンピュータプログラムでコードされている。2つの配列間の同一性を決定するコンピュータプログラム方法としては、GCGプログラムパッケージ (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, and FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215: 403-410 (1990) and Altschul et al. Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402 (1997)) が挙げられるが、これに限定されない。BLASTXプログラムは、NCBIおよび他出所から公的に入手可能である (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990))。周知のスミスウォーターマンアルゴリズムも、同一性決定に使用できる。

【0228】

非相同的：DNA配列の「非相同」領域は、より大きな配列に関連して全く発見されないより大きなDNA配列内のDNAの同定可能なセグメントである。従って、非相同領域が哺乳類遺伝子をコードするとき、該遺伝子は、通常、源生物ゲノム中の哺乳類ゲノムDNAに隣接しないDNA側にあり得る。非相同性コード配列の別例は、該コード配列自体が、全く発見されない配列 (例えば、ゲノムコード配列が無修飾遺伝子と異なるコドンまたはモチーフを有するイントロンまたは合成配列を含むcDNA) である。アレル変異または天然突然変異イベントは、本明細書に定義のDNAの非相同領域を生じさせない。

【0229】

塩基転位型突然変異：「塩基転位型突然変異」という語は、ピリミジン (シチジン (C) またはチミジン (T)) が、別のピリミジンにより置換される、またはプリン (アデノシン (A) またはグアノシン (G)) が、別のプリンにより置換される、DNA配列中の塩基の変化を表す。

【0230】

塩基転換型突然変異：「塩基転換型突然変異」という語は、ピリミジン (シチジン (C) またはチミジン (T)) が、プリンにより置換される、またはプリン (アデノシン (A) またはグアノシン (G)) が、ピリミジンにより置換される、DNA配列中の塩基の変化を表す。

【0231】

オリゴヌクレオチド：「オリゴヌクレオチド」という語は、核酸塩基、修飾核酸塩基、糖、修飾糖、リン酸架橋、または修飾リン原子架橋 (本明細書中、本明細書にさらに定義の「ヌクレオチド間結合」とも呼ぶ) のいずれもの組み合わせを含むヌクレオチドモノマーの重合体またはオリゴマーを表す。

【0232】

オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であり得る。本明細書で、「オリゴヌクレオチド鎖」という語は、一本鎖オリゴヌクレオチドを包含する。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域を有し得、二本鎖オリゴヌクレオチドは、一本鎖領域を有し得る。実例となるオリゴヌクレオチドとしては、構造遺伝子、制御領域および終端領域を含む遺伝子、ウィルスまたはプラスミドDNA、一本鎖および二本鎖 siRNA および他のRNA干渉剤 (RNAi 剤または iRNA 剤) などの自己複製系、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擬態、スーパーmir (supermir)、アプタマー、抗mir (antimir)、アンタゴmir (antagomir)、U Lアダプター、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、グアニン四重鎖オリゴヌクレオチド、RNAアクチベーター、免疫賦活性オリゴヌクレオチド、およ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。

【0233】

RNA干渉の誘導に有効である二本鎖および一本鎖オリゴヌクレオチドは、本明細書中、siRNA、RNAi 剤、または iRNA 剤とも呼ぶ。いくつかの実施形態では、これ

らのRNA干渉誘導オリゴヌクレオチドは、RNA i 誘導サイレンシング複合体（RISC）として知られる細胞質多タンパク質複合体と関連する。多くの実施形態では、一本鎖および二本鎖RNA i 剤は、それらが、RISC機構に入り、標的配列、例えば、標的mRNAのRISC介在の切断に関与し得るより小さいオリゴヌクレオチドを産生するために、内因性分子、例えば、ダイサーにより切断され得るほど十分に長い。

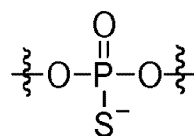
【0234】

本発明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ヌクレオチド長さの範囲であり得る。様々な関係する実施形態では、一本鎖、二本鎖、および三本鎖のオリゴヌクレオチドは、約4～約10ヌクレオチド、約10～約50ヌクレオチド、約20～約50ヌクレオチド、約15～約30ヌクレオチド、約20～約30ヌクレオチドの長さの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、約9～約39ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも4ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも5ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも6ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも7ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも8ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも9ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも10ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも11ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも12ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも15ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも20ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも25ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも30ヌクレオチド長さである。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも18ヌクレオチド長さの二本鎖の相補鎖である。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチドは、少なくとも21ヌクレオチド長さの二本鎖の相補鎖である。

【0235】

ヌクレオチド間結合：本明細書中で使用されるとき、「ヌクレオチド間結合」という言い回しは、一般に、オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位間のリン含有結合を表し、上記および本明細書中で、「糖間結合」および「リン原子架橋」と同義である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然DNAおよびRNA分子中に見られるホスホジエステル結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、該ホスホジエステル結合の各酸素原子が任意におよび独立して、有機部分または無機部分により置換される「修飾ヌクレオチド間結合」である。いくつかの実施形態では、かかる有機部分または無機部分は、 $=S$ 、 $=Se$ 、 $=NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SeR'$ 、 $-N(R'_2)B(R')_3$ 、 $-S-$ 、 $-Se-$ 、および $-N(R')-$ （式中、各 R' は、独立して、下記定義および記載の通りである）から選択されるが、これに限定されない。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ジエステル結合

【化2】



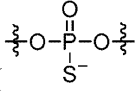
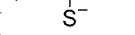
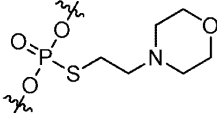
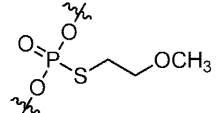
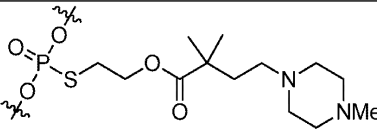
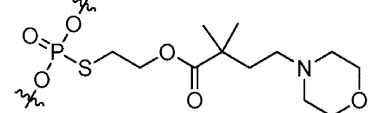
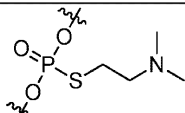
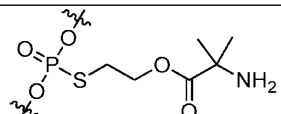
または修飾ホスホロチオエートトリエステル結合である。該ヌクレオチド間結合が、該結合の酸または塩基部分の存在により、所与のpHにおいて、アニオンまたはカチオンとし

て存在し得ることを、当業者は理解している。

【 0 2 3 6 】

別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド配列と共に使用する場合、s、s 1、s 2、s 3、s 4、s 5、s 6およびs 7は、それぞれ独立して、以下に示すような以下の修飾されたヌクレオチド間架橋を表す。

【表 1】

記号	修飾されたヌクレオチド間架橋
s	 ホスホロチオエート ()
s1	
s2	
s3	
s4	
s5	
s6	

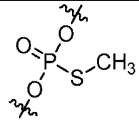
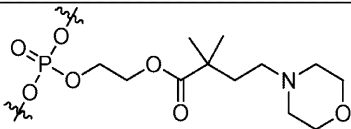
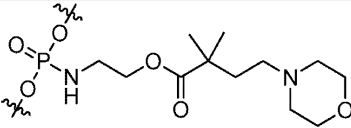
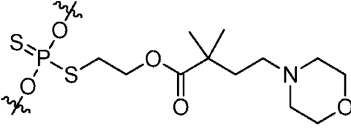
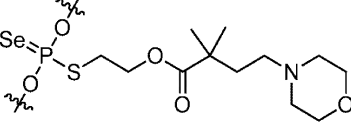
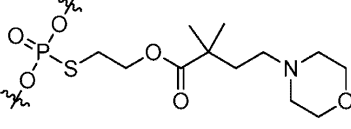
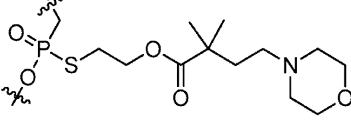
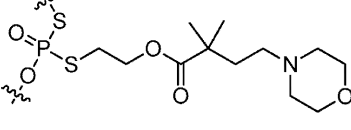
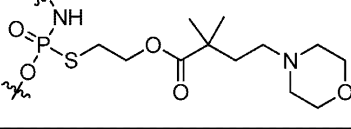
10

20

30

40

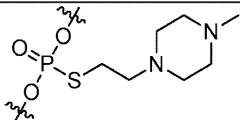
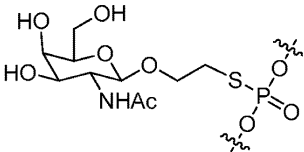
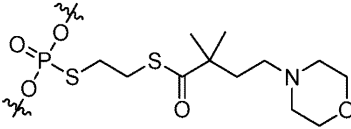
50

s7	
s8	
s9	
s10	
s11	
s12	
s13	
s14	
s15	

10

20

30

s16	
s17	
s18	

40

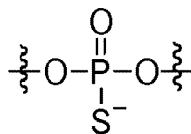
50

【0237】

例えば、(Rp, Sp) - ATsCs1GAは、1) TとC間のホスホロチオエートヌクレオチド間結合

(

【化3】

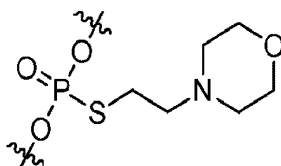


10

)

; および 2) CとG間の

【化4】



20

の構造を有する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有する。特に指定しない限り、オリゴヌクレオチド配列に先行するRp / Spの表記は、該オリゴヌクレオチド配列の順次5'から3'の該ヌクレオチド間結合のキラル結合リン原子の立体配置を言い表す。例えば、(Rp, Sp) - ATsCs1GAでは、TとC間の「s」結合のリンは、Rp立体配置を有し、CとG間の「s1」結合のリンは、Sp立体配置を有する。いくつかの実施形態では、「全(Rp)」または「全(Sp)」は、オリゴヌクレオチドの全キラル結合リン原子が、それぞれ、同じRpまたはSp立体配置を有することを示すために使用される。例えば、全(Rp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsCは、該オリゴヌクレオチドの全ての該キラル結合リン原子が、Rp立体配置を有することを示す；全(Sp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsCは、該オリゴヌクレオチドの全ての該キラル結合リン原子が、Sp立体配置を有することを示す。

30

【0238】

オリゴヌクレオチド型：本明細書中で使用されるとき、「オリゴヌクレオチド型」という言い回しは、特定の塩基配列、骨格結合パターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型パターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエート、他）、骨格キラル中心パターン（すなわち、結合リン立体化学パターン(Rp / Sp)）、および骨格リン修飾パターン（例えば、式Iの「-XLR¹」基のパターン）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。共通に表記された「型」のオリゴヌクレオチドは、互いに、構造的に同一である。

40

【0239】

当業者は、オリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位が、該結合リンにおける特定の立体化学および／または該結合リンにおける特定の修飾および／または特定の塩基および／または特定の糖を有するように、設計されおよび／または前以て選択され得るように、本発明の合成方法が、オリゴヌクレオチド鎖の合成中にある程度の制御を提供することを認識するだろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、該結合リンにおける特定の組み合わせの修飾を有するように、設計されおよび／または決定される。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ため、設計されおよび／または選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの1つ以上の上記構造的特徴を有するように、設計されおよび／または

50

選択される。本発明は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含むまたはから成る組成物（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、かかる全分子は、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、多くの実施形態では、提供される組成物は、通常、所定の相対量で、異なる型の複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【0240】

キラル制御：本明細書において用いられるとき、「キラル制御」は、オリゴヌクレオチド鎖内のあらゆるキラル結合リンの立体化学表記を制御できる能力を指す。「キラル制御されたオリゴヌクレオチド」という語句は、キラル結合リンに関して単一のジアステレオマー型で存在するオリゴヌクレオチドを指す。キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成から調製される。

10

【0241】

キラル制御オリゴヌクレオチド組成物：本明細書中で使用されるとき、「キラル制御オリゴヌクレオチド組成物」という言い回しは、所定のレベルの個々のオリゴヌクレオチド型を含むオリゴヌクレオチド組成物を表す。例えば、いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物は、1つ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の混合物を含む。実例となるキラル制御オリゴヌクレオチド組成物が、本明細書中にさらに記載される。

【0242】

キラル純粋：本明細書で、「キラル純粋」という言い回しは、全オリゴヌクレオチドが、該結合リンに関して単一のジアステレオ異性体で存在するキラル制御オリゴヌクレオチド組成物を言い表すために使用される。

20

【0243】

キラル均一：本明細書中で使用されるとき、「キラル均一」という言い回しは、全ヌクレオチド単位が、該結合リンにおいて、同じ立体化学を有するオリゴヌクレオチド分子または型を言い表すために使用される。例えば、そのヌクレオチド単位が、全て、結合リンにおいて、R_p立体化学を有するオリゴヌクレオチドは、キラル均一である。同様に、そのヌクレオチド単位が、全て、結合リンにおいて、S_p立体化学を有するオリゴヌクレオチドは、キラル均一である。

30

【0244】

所定の：所定は、例えば、無作為に起こるまたは達成の反対語として、計画的に選択されることを意味する。当業者は、本明細書を読み、本発明が、提供される組成物の調剤および／または封入のための特定のオリゴヌクレオチド型の選択を可能にし、提供される組成物が調剤されるように、任意に、選択された特定の相対量で、正確に、選択された特定の型の制御された調剤をさらに可能にする新規および驚くべき技術を提供することを理解するであろう。かかる提供される組成物は、本明細書に記載の「所定の」ものである。それらが、偶然、特定のオリゴヌクレオチド型の意図的な作成を制御できないプロセスを通して作成されたので、特定の個々のオリゴヌクレオチド型を含み得る組成物は、「所定の」組成物ではない。いくつかの実施形態では、所定の組成物は、（例えば、制御されたプロセスの反復を通して）意図的に複製され得るものである。

40

【0245】

結合リン：本明細書中で定義されるとき、「結合リン」という言い回しは、表される特定のリン原子が、ヌクレオチド間結合中に存在し、該リン原子が、天然DNAおよびRNA中に起こるヌクレオチド間結合のホスホジエステルのリン原子に対応することを示すために使用される。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あり、ホスホジエステル結合の各酸素原子が、有機または無機部分により、任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、式IのP*である。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、キラルである。いくつかの実施形態では、キラル結合リン原子は、式IのP*である。

50

【0246】

P修飾：本明細書中で使用されるとき、「P修飾」という語は、立体化学的修飾以外の結合リンにおけるいずれもの修飾を表す。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懸垂部分の付加、置換、または除去を含む。いくつかの実施形態では、該「P修飾」は、 $-X-L-R^1$ （式中、X、Lおよび R^1 は、独立して、本明細書および下記に定義および記載の通りである）である。

【0247】

ブロックマー：本明細書中で使用されるとき、「ブロックマー」という語は、その各個別のヌクレオチド単位を特徴付ける構造的特徴のパターンが、該ヌクレオチド間リン結合において共通の構造的特徴を共有する少なくとも2つの連続したヌクレオチド単位の存在により特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を表す。共通の構造的特徴は、該結合リンにおける共通立体化学または該結合リンにおける共通修飾を意味する。いくつかの実施形態では、該ヌクレオチド間リン結合における共通構造的特徴を共有する該少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、「ブロック」と呼ばれる。

【0248】

いくつかの実施形態では、ブロックマーは、「ステレオブロックマー」であり、例えば、少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、該結合リンにおいて、同じ立体化学を有する。かかる少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、「ステレオブロックマー」を形成する。例えば、少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位、TsおよびCs1が、結合リン（両方のSp）において、同じ立体化学を有するので、 $(Rp, Sp) - ATsCs1GA$ は、ステレオブロックマーである。同じオリゴヌクレオチドでは、 $(Rp, Sp) - ATsCs1$ は、ブロックを形成し、それは、立体ブロックである。

【0249】

いくつかの実施形態では、ブロックマーは、「P修飾ブロックマー」であり、例えば、少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、該結合リンにおいて、同じ修飾を有する。かかる少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、「P修飾ブロック」を形成する。例えば、 $(Rp, Sp) - ATsCsGA$ は、少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位、TsおよびCsが、同じP修飾（すなわち、両方がホスホロチオエートジエステルである）を有するので、P修飾ブロックマーである。 $(Rp, Sp) - ATsCsGA$ の同じオリゴヌクレオチドでは、TsCsは、ブロックを形成し、それは、P修飾ブロックである。

【0250】

いくつかの実施形態では、ブロックマーは、「結合ブロックマー」であり、例えば、少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、該結合リンにおいて、同じ立体化学および同じ修飾を有する。少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位は、「結合ブロック」を形成する。例えば、少なくとも2つの連続ヌクレオチド単位、TsおよびCsが、同じ立体化学（両方のRp）およびP修飾（両方のホスホロチオエート）を有するので、 $(Rp, Rp) - ATsCsGA$ は、結合ブロックマーである。 $(Rp, Rp) - ATsCsGA$ の同じオリゴヌクレオチドでは、TsCsは、ブロックを形成し、結合ブロックである。

【0251】

いくつかの実施形態では、ブロックマーは、独立して、立体ブロック、P修飾ブロックおよび結合ブロックから選択される1つ以上のブロックを含む。いくつかの実施形態では、ブロックマーは、1つのブロックに対するステレオブロックマー、および／または別のブロックに対するP修飾ブロックマー、および／またはさらに別のブロックに対する結合ブロックマーである。例えば、 $(Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp) - AAsTsCsGsAs1Ts1Cs1Gs1ATCG$ は、立体ブロックAsTsCsGsAs1（結合リンにおける全Rp）もしくはTs1Cs1Gs1（結合リンにおける全Sp）に関してステレオブロックマーであり、P修飾ブロックAsTsCsGs（全s結合）もしくはAs1Ts1Cs1Gs1（全s1結合）に関してP修飾ブロックマーであり、または結合ブロックAsTsCsGs（結合リンにおける全Rpおよび全s結合）もしくはTs1Cs1Gs1（結合リンにおける全Spおよび全s1結合）に関して結合ブ

10

20

30

40

50

ロックマーである。

【0252】

アルトマー (altmer) : 本明細書中で使用されるとき、「アルトマー」という語は、各個別のヌクレオチド単位を特徴付けるその構造的特徴パターンが、該ヌクレオチド間リン結合における特定の構造的特徴を共有する、オリゴヌクレオチド鎖中に連続する2つのヌクレオチド単位がないことで特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を表す。いくつかの実施形態では、アルトマーは、それが、繰り返しパターンを含むように設計される。いくつかの実施形態では、アルトマーは、それが、繰り返しパターンを含まないように設計される。

【0253】

いくつかの実施形態では、アルトマーは、「ステレオアルトマー」であり、例えば、該結合リンにおいて同じ立体化学を有する連続する2つのヌクレオチド単位はない。例えば、(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC。

【0254】

いくつかの実施形態では、アルトマーは、「P修飾アルトマー」であり、例えば、該結合リンにおいて同じ修飾を有する連続する2つのヌクレオチド単位はない。例えば、各結合リンが、他と異なるP修飾を有する、全 (Sp) CAs1GsT。

【0255】

いくつかの実施形態では、アルトマーは、「結合アルトマー」であり、例えば、該結合リンにおいて同一の立体化学または同一の修飾を有する連続する2つのヌクレオチド単位はない。例えば、(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp) - GsCs1CsTs1CsAs1GsTs1CsTs1GsCs1TsTs2CsGs3CsAs4CsC。

【0256】

ユニマー : 本明細書中で使用されるとき、「ユニマー」という語は、各個別のヌクレオチド単位を特徴付けるその構造的特徴パターンは、鎖内の全ヌクレオチド単位が、該ヌクレオチド間リン結合における少なくとも1つの共通構造的特徴を共有するものであるオリゴヌクレオチド鎖を表す。共通構造的特徴は、該結合リンにおける共通立体化学または該結合リンにおける共通修飾を意味する。

【0257】

いくつかの実施形態では、ユニマーは、「ステレオユニマー」であり、例えば、全ヌクレオチド単位は、該結合リンにおいて同じ立体化学を有する。例えば、該結合全てがSpリンを有する、全 (Sp) - CsAs1GsT。

【0258】

いくつかの実施形態では、ユニマーは、「P修飾ユニマー」であり、例えば、全ヌクレオチド単位は、該結合リンにおいて同じ修飾を有する。例えば、該ヌクレオチド間結合全てがホスホロチオエートジエステルである、(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC。

【0259】

いくつかの実施形態では、ユニマーは、「結合ユニマー」であり、例えば、全ヌクレオチド単位は、該結合リンにおいて同じ立体化学および同じ修飾を有する。例えば、該ヌクレオチド間結合全てが、Sp結合リンを有するホスホロチオエートジエステルである、全 (Sp) - GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC。

【0260】

ギャップマー : 本明細書中で使用されるとき、「ギャップマー」という語は、オリゴヌクレオチド鎖の少なくとも1つのヌクレオチド間リン結合がリン酸ジエステル結合、例え

10

20

30

40

50

ば、天然DNAまたはRNA中に見られるものなどであることで特徴付けられるオリゴヌクレオチド鎖を表す。いくつかの実施形態では、該オリゴヌクレオチド鎖の1つ以上のヌクレオチド間リン結合は、天然DNAまたはRNA中に見られるものなどのリン酸ジエステル結合である。例えば、CとA間の該ヌクレオチド間結合がリン酸ジエステル結合である、全 (Sp) - C A s 1 G s T。

【0261】

スキップマー：本明細書中で使用されるとき、「スキップマー」という語は、該オリゴヌクレオチド鎖の1つおきのヌクレオチド間リン結合が、リン酸ジエステル結合、例えば、天然DNAまたはRNA中に見られるものなどであり、該オリゴヌクレオチド鎖の1つおきのヌクレオチド間リン結合が、修飾されたヌクレオチド間結合である、ギャップマーの型を表す。例えば、全 (Sp) - A s T C s 1 G A s 2 T C s 3 Gである。

10

【0262】

本発明の目的のため、化学元素は、CAS編集、化学と物理のハンドブック、67版、1986-87年、内表紙の元素周期表に従って特定される。

【0263】

本発明の化合物および組成物に関する本明細書に記載の方法および構造は、薬剂的に許容可能な酸または塩基付加酸ならびにこれらの化合物および組成物の全立体異性体にも適用する。

【図面の簡単な説明】

【0264】

【図1】図1は、Δ48-50欠失を有するヒトDMD患者由来線維芽細胞 (d e l 4 8 - 5 0を有するDMD細胞) において、エキソン51のスキッピングを誘発するオリゴヌクレオチドの相対的な活性を示した。結果は、ランドマーWV-942に対して正規化された。用いられるTaqmanアッセイは、エキソン51をスキップしたDMD転写物を特異的に検出する。

20

【0265】

【図2】図2は、Δ48-50欠失を有するヒトDMD患者由来線維芽細胞において、エキソン51のスキッピングを誘導するオリゴヌクレオチドの相対的な活性を示した。結果は、未処理コントロールに対して正規化された。用いられるTaqmanアッセイは、エキソン51をスキップしたDMD転写物を特異的に検出する。

30

【0266】

【図3A】図3Aは、オリゴヌクレオチド処理を伴うか、または伴わない分化ヒトDMD線維芽細胞において、未処理コントロールと比較した筋肉分化マーカーの発現を示した。DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1およびRYR1に特異的なTaqmanアッセイを用いた。

【図3B】図3Bは、オリゴヌクレオチド処理を伴うか、または伴わない分化ヒトDMD線維芽細胞において、未処理コントロールと比較した筋肉分化マーカーの発現を示した。DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1およびRYR1に特異的なTaqmanアッセイを用いた。

【図3C】図3Cは、オリゴヌクレオチド処理を伴うか、または伴わない分化ヒトDMD線維芽細胞において、未処理コントロールと比較した筋肉分化マーカーの発現を示した。DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1およびRYR1に特異的なTaqmanアッセイを用いた。

40

【図3D】図3Dは、オリゴヌクレオチド処理を伴うか、または伴わない分化ヒトDMD線維芽細胞において、未処理コントロールと比較した筋肉分化マーカーの発現を示した。DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1およびRYR1に特異的なTaqmanアッセイを用いた。

【図3E】図3Eは、オリゴヌクレオチド処理を伴うか、または伴わない分化ヒトDMD線維芽細胞において、未処理コントロールと比較した筋肉分化マーカーの発現を示した。DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1およびRYR1に特異的なTaqmanアッセイを用いた。

50

n アッセイを用いた。

【図 3 F】図 3 F は、オリゴヌクレオチド処理を伴うか、または伴わない分化ヒト DMD 線維芽細胞において、未処理コントロールと比較した筋肉分化マーカーの発現を示した。DMD、DES、MYOD1、MYOG、MYH1 および RYR1 に特異的な Taqman アッセイを用いた。

【0267】

【図 4】C3a 補体活性化の時間経過の例。オリゴヌクレオチド濃度：330 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；37°C。

【0268】

【図 5】Bb 補体活性化の時間経過の例。オリゴヌクレオチド濃度：330 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；37°C。

【0269】

【図 6】アルブミン結合の例。

【0270】

【図 7 A】種々のオリゴヌクレオチドの配列および化学：WV395 および WV884～WV897。添え字、01 と、02 は、バッチ番号を示す。これらには、2'-OMe 修飾を含む立体的に純粋な（キラル的に純粋な）オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物が含まれる。

【図 7 B】種々のオリゴヌクレオチドの配列および化学：WV395 および WV884～WV897。添え字、01 と、02 は、バッチ番号を示す。これらには、2'-OMe 修飾を含む立体的に純粋な（キラル的に純粋な）オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物が含まれる。

【0271】

【図 8】図 8 A および 8 B。ヒトジストロフィンのエキソン 51 のスキッピングを誘発する種々のオリゴヌクレオチドの能力。図 8 B は、3 つ以上の複製を含むデータを編集したものである。コントロール：WV-942、WV-1714 および未処理。濃度：10 μM ；期間：分化培地で 4 日間；治療はジムノティック（gymnotic）であった（トランスフェクション試薬を用いない）。細胞：Del 48-50 [（ジストロフィン欠失エキソン 48-50）、DL589.2（ジストロフィン欠失エキソン 51-55）を有する患者由来の初代ヒト筋芽細胞]。

【0272】

【図 9 A】WV-2095 から WV-2109 を含め、種々のオリゴヌクレオチドのウィング上の PS（ホスホロチオエート）および 2'-F の組成物。WV-2106～WV-2109 はヘミマーである。

【図 9 B】WV-2095 から WV-2109 を含め、種々のオリゴヌクレオチドのウィング上の PS（ホスホロチオエート）および 2'-F の組成物。WV-2106～WV-2109 はヘミマーである。

【0273】

【図 10】図 10 A および図 10 B。ジストロフィンのエキソン 51 のスキッピングを誘発する種々のオリゴヌクレオチドの能力。図 10 B は、WV-1714 の追加データを示す。この実験のネガティブコントロールである WV-1683 は、マウスエキソン 23 を標的とする。

【0274】

【図 11 A】種々のオリゴヌクレオチドの配列および化学、WV-1108 および WV-2381～WV-2395。これらは、ウィングに PS（ホスホロチオエート）を有し、コアに PO（ホスホジエステル）を有する。

【図 11 B】種々のオリゴヌクレオチドの配列および化学、WV-1108 および WV-2381～WV-2395。これらは、ウィングに PS（ホスホロチオエート）を有し、コアに PO（ホスホジエステル）を有する。

【0275】

10

20

30

40

50

【図12】ジストロフィンのエキソン51のスキッピングを誘発する種々のオリゴヌクレオチドの能力。コントロール：WV-942（ドリサペルセン、立体的に無作為）および未処理。濃度：10 μ M；期間：分化培地で4日間；細胞：DeL 48-50；治療はジムノティックであった（トランスフェクション試薬を用いない）。

【0276】

【図13A】様々なオリゴヌクレオチドの配列および化学、WV-2366~WV-2370。これらは、ウィングにSp配置のホスホロチオエートを有し、コアにPO（ホスホジエステル）を有する。

【図13B】図13Aおよび13B。様々なオリゴヌクレオチドの配列および化学、WV-2366~WV-2370。これらは、ウィングにSp配置のホスホロチオエートを有し、コアにPO（ホスホジエステル）を有する。

10

【0277】

【図14】ジストロフィンのエキソン51のスキッピングを誘発する種々のオリゴヌクレオチドの能力。コントロール：WV-942および未処理。濃度：10 μ M；期間：分化培地で4日間；細胞：DeL 48-50；治療はジムノティックであった（トランスフェクション試薬を用いない）。

【0278】

【図15】WV-2313~WV-2320、WV-2223~WV-2230を含む、20マーまたは25マーである種々のオリゴヌクレオチドの配列および化学。

【0279】

【図16】ヒト（H）およびマウス（M）のジストロフィン配列と比較して、WV-2313~WV-2320、WV-2223~WV-2230を含む、20マーまたは25マーである種々のオリゴヌクレオチドの配列の位置。

20

【0280】

【図17】ジストロフィンのエキソン51のスキッピングを誘発する種々のオリゴヌクレオチドの能力。コントロール：WV-942および未処理。濃度：10 μ M；期間：分化培地で4日間；細胞：DeL 48-50；治療はジムノティックであった（トランスフェクション試薬を用いない）。

【0281】

【図18】ジムノティックな送達（脂質とコンジュゲート化していない）によって送達されるか、または脂質とコンジュゲート化することによって送達される（表5に列挙）、活性化合物であるオリゴヌクレオチドWV-942によるエキソンスキッピング。

30

【0282】

【図19】腓腹筋、心臓および大腿四頭筋肉組織に対する、ジムノティックな送達によって送達される（脂質にコンジュゲート化していない）か、または脂質にコンジュゲート化することによって送達されるオリゴヌクレオチドWV-942の送達に関連するin vivo薬物動態（PK）データ。試験された物品は、表4に列挙されている。左から右に、WV-942、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586およびWV-2587。

【0283】

40

【図20】腓腹筋、心臓および大腿四頭筋および横隔膜筋肉組織に対する、ジムノティックな送達によって送達される（脂質にコンジュゲート化していない）か、または脂質にコンジュゲート化することによって送達されるWV-942の送達に関連するin vivo薬物動態（PK）データ。左から右に、WV-942、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586およびWV-2587。

【0284】

【図21】異なる組織（大腿四頭筋および横隔膜）における脂質コンジュゲートの標準曲線。

【0285】

50

【図 2 2】異なる組織（心臓および腓腹筋）における脂質コンジュゲートの標準曲線。

【0 2 8 6】

【図 2 3】活性化合物へのコンジュゲート化のための脂質およびリンカーの構造の例。略語：O l i g o：オリゴヌクレオチドの一例。

【0 2 8 7】

【図 2 4】図 2 4 は、WV-942（ドリサベルセン）と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン 51 をスキップする際の、2'-F ウィングおよび PO または Rp のコアを有する立体的に純粋なオリゴヌクレオチドの有効性を示す。治療は 10 μ M、ジムノティック処理であった。

【0 2 8 8】

【図 2 5】図 2 5 は、WV-942 と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン 51 をスキップする際の立体的に純粋なオリゴヌクレオチドの有効性を示す。2つの異なる用量（3 μ M および 10 μ M）のデータが提示される。左下は、2'-F および 2'-OMe 修飾の異なるパターンを有する立体的に無作為な物質である。右下は、立体的に純粋なオリゴヌクレオチドである。

【0 2 8 9】

【図 2 6】図 2 6 は、WV-942 と比較して何倍に変化したかが示される、種々のオリゴヌクレオチドの有効性を示す。2つの異なる用量（3 μ M および 10 μ M）のデータが提示される。

【0 2 9 0】

【図 2 7 A】図 2 7 A は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 B】図 2 7 B は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 C】図 2 7 C は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 D】図 2 7 D は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 E】図 2 7 E は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 F】図 2 7 F は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 G】図 2 7 G は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528 および WV2530 の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字（01）、（02）、.01、.02 は、バッチ番号を示す。

【図 2 7 H】図 2 7 H は、オリゴヌクレオチド WV887、WV892、WV896、WV1714、WV2444、WV2445、WV2526、WV2527、WV2528

10

20

30

40

50

およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

【図27I】図27Iは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

【図27J】図27Jは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

10

【図27K】図27Kは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

【図27L】図27Lは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

【図27M】図27Mは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

20

【図27N】図27Nは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

【図27O】図27Oは、オリゴヌクレオチドWV 8 8 7、WV 8 9 2、WV 8 9 6、WV 1 7 1 4、WV 2 4 4 4、WV 2 4 4 5、WV 2 5 2 6、WV 2 5 2 7、WV 2 5 2 8およびWV 2 5 3 0の液体クロマトグラフおよびマスペクトルのデータを示す。添え字(01)、(02)、.01、.02は、バッチ番号を示す。

30

【0291】

【図28】図28は、WV-942と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン51をスキップする際の特定の提供されたキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。3つの異なる用量(1 μ M、3 μ Mおよび10 μ M)のデータが提示される。一般に、濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。治療は、ジミノティック(トランスフェクション試薬を用いない)であった。

【0292】

【図29】図29は、WV-942と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン51をスキップする際の特定の提供されたキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。0.3 μ M~30 μ Mの異なる用量のデータが提示される。一般に、濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。両方ともオリゴヌクレオチド-脂質コンジュゲートを含む、WV-3545(POおよびC6アミノリンカーによってステアリン酸とコンジュゲート化したWV-3473)およびWV-3546(POおよびC6アミノリンカーによってタービナル酸とコンジュゲートしたWV-3473)は、より高い効率を示した。治療は、ジミノティック(トランスフェクション試薬を用いない)であった。実験を3回繰り返し、平均データを示した。

40

【0293】

【図30】図30は、いくつかの例の提供されるオリゴヌクレオチドが、試験された条件下でhTLR9アゴニスト活性を有さないことを示す。実験を3回繰り返し、平均データを示した。

50

【0294】

【図31】図31は、種々の提供されるオリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドODN2006のhTLR9アゴニスト活性を妨害することができる（そしてhTLR9に拮抗する）ことを示している。示されるように、脂質（例えば、ステアリン酸（WV-3545）またはタービナル酸（WV-3546））とオリゴヌクレオチドのコンジュゲート（例えば、WV-3473（WV-3545およびWV-3546））は、hTLR9アンタゴニスト活性が顕著に増加している。アゴニストオリゴヌクレオチドODN2006の濃度を0.3 μ Mの一定に保持した。各オリゴヌクレオチドを、5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15および0.075 μ M（左から右）の減少していく濃度で試験した。治療は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。実験を3回繰り返し、平均データを示した。

10

【0295】

【図32】図32は、種々のオリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドODN2006のhTLR9アゴニスト活性を妨害することができる（そしてhTLR9に拮抗する）ことを示している。示されるように、脂質（例えば、ステアリン酸（WV-3545）またはタービナル酸（WV-3546））とオリゴヌクレオチドのコンジュゲート（例えば、WV-3473（WV-3545およびWV-3546））は、hTLR9アンタゴニスト活性が顕著に増加している。neg：ネガティブコントロール（バッファのみ）。ODN2006c：CpG配列をGpCに置き換えたアゴニストコントロール。PMO：エテプリルセン アゴニストオリゴヌクレオチドODN2006の濃度を0.3 μ Mの一定に保持した。各オリゴヌクレオチドを、5、2.5、1.25、0.6、0.3、0.15および0.075 μ M（左から右）の減少していく濃度で試験した。治療は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。実験を3回繰り返し、平均データを示した。

20

【0296】

【図33】図33は、WV-942およびPMO（エテプリルセン）と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン51をスキップする際の特定の提供されたキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。一般に、濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。0.1 μ M～10 μ Mの異なる用量のデータが提示される。DMD del48-50細胞を使用した。治療は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。

30

【0297】

【図34】図34は、WV-942およびPMO（エテプリルセン）と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン51をスキップする際の特定の提供されたキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。一般に、濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。3つの異なる用量（1 μ M、3 μ Mおよび10 μ M）のデータが提示される。DMD del48-50細胞を使用した。治療は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。neg：ネガティブコントロール。

【0298】

【図35】図35は、ヒトジストロフィンのエキソン51をスキップする際の特定の提供されたキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。一般に、濃度の上昇に伴い、スキップ効率が向上する。4つの異なる用量（1 μ M、3 μ M、10 μ Mおよび10 μ M）のデータが提示される。DMD del48-50細胞を使用した。治療は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。

40

【0299】

【図36】図36は、WV-942と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン51をスキップする際の特定の提供されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。用量10 μ Mのデータが提示される。治療は、ジムノティック（トランスフェクション試薬を用いない）であった。DMD del48-50細胞を使用した。

【0300】

50

【図 3 7】図 3 7 は、WV-942 と比較して、ヒトジストロフィンのエキソン 51 をスキップする際の特定の提供されたオリゴヌクレオチド組成物のスキップ効率の例を示す。3 μ M (右側の棒) および 10 μ M (左側の棒) の 2 つの用量のデータを示す。治療は、ジムノティック (トランスフェクション試薬を用いない) であった。試験した条件下では、脂質のコンジュゲート化はスキップを効率的に増加させた。

【0301】

【図 3 8 A】図 3 8 A は、種々の筋肉組織におけるオリゴヌクレオチドの分布の例を示す：腓腹筋 (図 3 8 A)。

【図 3 8 B】図 3 8 B は、種々の筋肉組織におけるオリゴヌクレオチドの分布の例を示す：三頭筋 (図 3 8 B)。

【図 3 8 C】図 3 8 C は、種々の筋肉組織におけるオリゴヌクレオチドの分布の例を示す：心臓 (図 3 8 C)。

【図 3 8 D】図 3 8 D は、種々の筋肉組織におけるオリゴヌクレオチドの分布の例を示す：横隔膜 (図 3 8 D)。

【発明を実施するための形態】

【0302】

合成オリゴヌクレオチドは、様々な用途で有用な分子ツールを与える。例えば、オリゴヌクレオチドは、治療用途、診断用途、研究用途、新しいナノマテリアル用途に有用である。天然にある核酸 (例えば、修飾されていない DNA または RNA) の使用は、例えば、エンドヌクレアーゼおよびエクソヌクレアーゼに影響を受けやすいことによって、制限される。このように、これらの欠点を回避するために、様々な合成対応物が開発されてきた。これらの合成対応物は、化学修飾、例えば、塩基の修飾、糖の修飾、骨格の修飾などを含み、特に、これらの分子が変性を受けにくいようにし、オリゴヌクレオチドの他の特性を改良するような化学修飾を含む、合成オリゴヌクレオチドを含む。化学修飾によって、毒性の増加などのような特定の望ましくない影響が生じることもある。構造的な観点から、ヌクレオチド間のリン酸架橋に対する修飾はキラリティを導入し、オリゴヌクレオチドの特定の特性は、オリゴヌクレオチドの骨格を形成するリン原子の配置によって影響を受けることがある。例えば、*in vitro* 試験は、アンチセンスヌクレオチドの特性、例えば、結合アフィニティ、相補的 RNA に特異的に結合する配列、ヌクレアーゼに対する安定性が、特に、骨格のキラリティ (例えば、リン原子の配置) によって影響を受けることを示している。

【0303】

特に、本開示は、オリゴヌクレオチドの構造要素、例えば、塩基配列、化学修飾 (例えば、糖、塩基および／またはヌクレオチド間架橋の修飾、およびそのパターン)、および／または立体化学 (例えば、骨格キラル中心の立体化学 (キラルなヌクレオチド間架橋)、および／またはそのパターン) が、例えば、タンパク質結合の特徴、安定性、スプライシングを変更する能力などによって介在され得るような特性、例えば、活性、毒性に顕著な影響を与え得るという認識を包含する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド特性は、化学修飾 (塩基、糖および／またはヌクレオチド間架橋の修飾) および／または立体化学 (骨格のキラル中心のパターン) を最適化することによって調節することができる。

【0304】

いくつかの実施形態において、本開示は、制御された構造要素 (例えば、制御された化学修飾および／または制御された骨格立体化学パターン) を有するオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物が、限定されないが、本明細書に記載されるものを含む予想されない特性を与えることを示す。いくつかの実施形態において、化学修飾 (例えば、塩基の修飾、糖の修飾、ヌクレオチド間架橋の修飾など) を有するオリゴヌクレオチドを含む提供される組成物は、改良された特性、例えば、スプライシングを変更する能力の改善、低い毒性または改良されたタンパク質結合プロフィールおよび／または改良された送達などを有する。特に、いくつかの実施形態において、本開示は、転写物のスプライシン

10

20

30

40

50

グを変更するための組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、転写物のスプライシングを改善するための組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、提供される組成物および方法によって変更された転写スプライシングは、望ましくない生物学的機能を抑制または除去することができるようにスプライシング産物を改変するなどによって、所望な、および／または改善された生物学的機能を有し、および／または望ましくない産物のノックダウンがされた産物の生成を含む。

【0305】

いくつかの実施形態において、転写物は、プレmRNAである。いくつかの実施形態において、スプライシング産物は、成熟RNAである。いくつかの実施形態において、スプライシング産物は、mRNAである。いくつかの実施形態において、変更は、1つ以上のエキソンをスキップすることを含む。いくつかの実施形態において、転写物のスプライシングは、エキソンのスキップが、エキソンスキッピングがない状態と比較して、改善された有益な活性を有するmRNAおよびタンパク質の量を増やすという点で改善されている。いくつかの実施形態において、フレームシフトを引き起こすエキソンがスキップされる。いくつかの実施形態において、望ましくない突然変異を含むエキソンがスキップされる。いくつかの実施形態において、早期終了コドンを含むエキソンがスキップされる。望ましくない突然変異は、タンパク質配列の変化を引き起こす突然変異であってもよく、サイレント変異であってもよい。いくつかの実施形態において、望ましくないSNPを含むエキソンがスキップされる。

【0306】

いくつかの実施形態において、転写物のスプライシングは、エキソンのスキップが、エキソンスキッピングがない状態と比較して、望ましくない活性を有するmRNAおよびタンパク質の量を下げるという点で改善されている。いくつかの実施形態において、標的は、1つ以上のエキソンのスキップによって、早期停止コドンおよび／またはフレームシフト突然変異を引き起こすような、エキソンのスキップによってノックダウンされる。

【0307】

リーディングフレームの修正は、欠失に隣接する1つまたは2つのエキソンをスキップすることによって、ナンセンス突然変異を含むフレーム内のエキソンをスキップすることによって、または重複するエキソンをスキップすることによって、達成される。

【0308】

いくつかの実施形態において、本開示は、スプライシングを変更（例えば、エキソンをスキップ）することによって、特定の望ましくない反復（例えば、CAG反復）を減らすための組成物および方法を提供する（例えば、Eversら、Targeting several CAG expansion diseases by a single antisense oligonucleotide、PLoS One. 2011; 6(9): e24308. doi: 10.1371/journal.pone.0024308; Muldersら、Triplet-repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy、Proc Natl Acad Sci U S A. 2009年8月18日; 106(33): 13915-20などを参照）。標的の例としては、HTT、ATXN3、DMPK、CNBP、AR、C9ORF72（家族性前頭側頭型認知症および筋萎縮性側索硬化症の標的）および以下に列举するものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【表 2】

疾患	配列	位置	拡大元の 親	反復数 (正常)	反復数 (前突 然変異)	反復数 (疾患)	体細胞不安定性	
T N R をコードする疾患								
DRPLA	CAG	ATN1 (exon 5)	P	6-35	35-48	49-88	有り	
HD	CAG	HTT (exon 1)	P	6-29	29-37	38-180	有り	
OPMD	GCN	PABPN1 (exon 1)	P and M	10	12-17	>11	検査した組織 には何も発見さ れず (視床下部) 有り	10
SCA1	CAG	ATXN1 (exon 8)	P	6-39	40	41-83	有り	
SCA2	CAG	ATXN2 (exon 1)	P	<31	31-32	32-200	未知	
SCA3 (Machado -Joseph disease)	CAG	ATXN3 (exon 8)	P	12-40	41-85	52-86	未知	
SCA6	CAG	CACNA1A(exon 47)	P	<18	19	20-33	発見されず	
SCA7	CAG	ATXN7 (exon 3)	P	4-17	28-33	>36 to >460	有り	20
SCA17	CAG	TBP (exon 3)	P > M	25-42	43-48	45-66	有り	
SMBA	CAG	AR (exon 1)	P	13-31	32-39	40	発見されず	
DM1	CTG	DMPK (3' UTR)	M	5-37	37-50	<50	有り	
DM2	CCTG	CNBP (intron 1)	不確実	<30	31-74	75- 11,000	有り	
T N R をコードしない疾患								
FRAX-E	GCC	AFF2 (5' UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知	
FRDA	GAA	FXN (intron 1)	劣性	5-30	31-100	70- 1,000	有り	
FXS	CGG	FMR1 (5' UTR)	M	6-50	55-200	200- 4,000	有り	
HDL2	CTG	JPH3 (exon 2A)	M	6-27	29-35	36-57	未知	30
SCA8	CTG	ATXN8OS (3' UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知	
SCA10	ATTCT	ATXN10(intron 9)	M and P (Mを用いる と小さな変化)	10-29	29-400	400- 4,500	有り	
SCA12	CAG	PPP2R2B (5' UTR)	M and P (Pを用いた 方が不安定)	7-28	28-66	66-78	発見されず	

AFF2、AF4/FMR2ファミリー、メンバー2；AR、アンドロゲン受容体；ATN1、アトロフィン1；ATXN、アタキシン；ATXN8OS、ATXN8対向鎖（タンパク質をコードしない）；CACNA1A、カルシウムチャネル、電位依存型、P/Q型、 $\alpha 1$ Aサブユニット；CNBP、CCHC型ジンクフィンガー核酸結合タンパク質；DM、筋緊張性ジストロフィー；DMPK、ジストロフィアミオトニカープロテインキナーゼ；DRPLA、歯状核ーパラジウム萎縮症；FMR1、脆弱X精神遅滞1；FRAX-E、精神遅滞、Xリンク、FRAXEに関連する；FRDA、フリードライヒ運動失調；FXN、フラタキシン；FXS、脆弱X症候群；FXTAS、脆弱X症候群に関連する震え／運動失調症候群；HD、ハンチントン病；HDL2、ハンチントン病様2；HTT、ハンチンチン；JPH3、ジャンクトフィリン3；M、母性；OPMD、眼咽頭筋ジストロフィー；P、父性；PABPN1、ポリ（A）結合タンパク質核1；PPP2R2B、プロテインホスファターゼ2、調節サブユニットB；SCA、脊髄小脳失調症；SMB A、球状球萎縮症；TBP、TATAボックス結合タンパク質；TNR、トリヌクレオチドリピート。

10

【0309】

いくつかの実施形態において、提供される組成物の中の提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、第1の複数のオリゴヌクレオチド）は、塩基の修飾、糖の修飾、および／またはヌクレオチド間架橋の修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基の修飾と糖の修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基の修飾とヌクレオチド間架橋の修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖の修飾とヌクレオチド間の修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、塩基の修飾、糖の修飾、およびヌクレオチド間架橋の修飾を含む。化学修飾の例（例えば、塩基の修飾、糖の修飾、ヌクレオチド間架橋の修飾など）は、限定されないが、本開示に記載されるものを含め、当該技術分野で広く知られている。いくつかの実施形態において、修飾された塩基は、置換されたA、T、C、GまたはUである。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2'-修飾である。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-F修飾である。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-O¹Rである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-OR¹であり、ここで、R¹は、場合により置換されていてもよいアルキルである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-MOEである。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、架橋した二環または多環の環である。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、5〜20個の環原子を含み、1個以上の環原子が場合により独立してヘテロ原子である、架橋した二環または多環の環である。環構造の例は、当該技術分野で広く知られており、例えば、BNA、LNAなどにみられるものである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を両方とも含む。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋と天然のリン酸架橋を両方とも含むオリゴヌクレオチドおよびその組成物は、改良された特性、例えば、活性および毒性などを与える。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、置換されたホスホロチオエート架橋である。

20

30

40

特に、本開示は、立体的に無作為なオリゴヌクレオチド調製物が、互いに異なる、例えば、オリゴヌクレオチド鎖中の個々の骨格キラル中心の立体化学的構造において互いに異なる、複数の別個の化学部分を含むという認識を包含している。骨格キラル中心の立体化学を制御しないと、立体的に無作為なオリゴヌクレオチド調製物は、決定されていない量

50

のオリゴヌクレオチド立体異性体を含む、制御されていない組成物を与える。これらの立体異性体は、同じ塩基配列を有し得るが、これらの立体異性体は、少なくともそれらの異なる骨格立体化学に起因して異なる化学部分であり、本明細書に示されるように、異なる特性（例えば、活性、毒性など）を有し得る。特に、本開示は、目的のオリゴヌクレオチドの特定の立体異性体であるか、またはこのような立体異性体を含む、新しい組成物を提供する。いくつかの実施形態において、特定の立体異性体は、例えば、その塩基配列、その長さ、その骨格の架橋パターンおよびその骨格のキラル中心のパターンによって定義されてもよい。当該技術分野で理解されるように、いくつかの実施形態において、塩基配列は、オリゴヌクレオチドにおけるヌクレオシド残基の同一性および／または修飾状態（例えば、標準的な天然にあるヌクレオチド、例えば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミンおよびウラシルに対する、糖および／または塩基要素の同一性および／または修飾状態）および／またはこのような残基のハイブリダイゼーションの特徴（すなわち、特定の相補的な残基とハイブリダイズする能力）を指していてもよい。いくつかの実施形態において、提供される組成物の中のオリゴヌクレオチドは、ウィング領域に糖の修飾、例えば、2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物の中のオリゴヌクレオチドは、中央（例えば、コア領域）に、糖の修飾を持たない領域を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の個々のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドを含み、個々の種類のオリゴヌクレオチドは、化学的に同一であり、例えば、これらは同じ塩基配列、同じパターンのヌクレオシド修飾（もしあれば、糖および塩基部分に対する修飾）、同じパターンの骨格のキラル中心、および同じパターンの骨格のリン修飾を有する、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。本開示は、特に、特定のオリゴヌクレオチドの個々の立体異性体が、互いに異なる安定性および／または活性（例えば、機能的な特性および／または毒性特性）を示すことができることを示す。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド中に特定のキラル構造を含めることおよび／または配置することによって達成される特性の改良は、特定の骨格の架橋、残基の修飾などを使用することによって（例えば、特定の種類の修飾されたホスフェート [例えば、ホスホロチオエート、置換されたホスホロチオエートなど]、糖の修飾 [例えば、2'-修飾など]、および／または塩基の修飾 [例えば、メチル化など] の使用によって）達成されるものに匹敵し得るか、またはよりよいものになり得ることを示す。特に、本開示は、いくつかの実施形態において、場合により、オリゴヌクレオチドの1個以上の他の特徴（例えば、架橋パターン、ヌクレオシド修飾パターンなど）の調節／最適化と組み合わせて、骨格のキラル中心のパターンを最適化することによって、オリゴヌクレオチドの特性（例えば、活性、毒性など）を調節することができることを認識している。本開示の様々な例によって例示されるように、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、改良された特性、例えば、低い毒性、改良されたタンパク質結合プロフィール、改良された送達などを示すことができる。

【0310】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の同位体の量の増加を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、水素、炭素、窒素などの1個以上の元素の1つ以上の同位体によって標識される。いくつかの実施形態において、提供される組成物の中の提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、第1の複数のオリゴヌクレオチド）は、塩基の修飾、糖の修飾、および／またはヌクレオチド間架橋の修飾を含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、豊富な量の重水素を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の位置で、重水素で標識される（ $-^1\text{H}$ を $-^2\text{H}$ に置き換える）。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに結合した任意の部分（例えば、標的化部分、脂質など）の1個以上の ^1H が、 ^2H で置換される。このようなオリゴヌクレオチドを、本明細書に記載された任意の組成物または方法に使用することができる。

【0311】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド特性は、立体化学（骨格のキラル中

心のパターン) および化学修飾 (塩基、糖および／またはヌクレオチド間架橋の修飾) を最適化することによって調節することができる。特に、本開示は、立体化学が、化学修飾を含むオリゴヌクレオチドの特性をさらに改良することができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドが、ヌクレオシド修飾、キラルなヌクレオチド間架橋および天然のリン酸架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。例えば、WV-1092 (mG*SmGmCmA mC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC) は、5'-ウィング領域および3'-ウィング領域に、2'-OMe修飾、リン酸架橋およびホスホロチオエート架橋を含み、コア領域にホスホロチオエート架橋を含む。

【0312】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの特性を予想できないほど大きく改良し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において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、驚くべき低い毒性を提供する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、驚くべき改良されたタンパク質結合プロフィールを提供する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、驚くべき高められた送達を提供する。いくつかの実施形態において、特定の特性の改良点、例えば、低い毒性、改良されたタンパク質結合プロフィール、および／または高められた送達などは、他の特性、例えば、活性、特異性などを犠牲にすることなく達成される。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、低い毒性、改良されたタンパク質結合プロフィール、および／または高められた送達、および改良された活性、安定性、および／または特異性 (例えば、標的特異性、開裂部位特異性など) を提供する。改良された活性 (例えば、高められた開裂速度、標的特異性、開裂部位特異性の増大など) は、限定されないが、WO/2014/012081号およびWO/2015/107425号に記載されるものが挙げられる。

【0313】

いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、増加した安定性を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、驚くべき増加した活性を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、増加した安定性と活性を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、驚くべき低い毒性を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、驚くべき低い免疫応答を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、驚くべき低い補体活性化を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、代替的な経路によって、驚くべき低い補体活性化を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、驚くべき改良されたタンパク質結合プロフィールを提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、特定のタンパク質に対する驚くべき増加した結合を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、驚くべき高められた送達を提供する。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mを含むか、またはこれらである。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mを含むか、またはこれらであり、ここで、m>2である。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、(Rp)n(Sp)m、(Np)t(Rp)n(Sp)mまたは(Sp)t(Rp)n(Sp)mを含むか、またはこれらであり、ここで、nは1であり、t>1であり、m>2である。いくつかの実施形態において、m>3である。いくつかの実施形態において、m>4である。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、1個以上のアキラルな天然のリン酸架橋を含む。

【0314】

いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾、例えば、ヌクレオシドおよびヌク

10

20

30

40

50

レオチド間架橋の修飾が、高められた特性を与えることができることを認識する。いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾と立体化学の組み合わせが、予想できない非常に改良された特性（例えば、生体活性、毒性など）を与えることができることを示す。いくつかの実施形態において、化学的な組み合わせ（例えば、糖、塩基および／またはヌクレオチド間架橋の修飾）を立体化学パターン（例えば、 $(R_p)n(S_p)m$ 、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ ）と組み合わせ、驚くべき高められた特性を有するオリゴヌクレオチドおよびその組成物を与える。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが制御されており、1個以上の糖部分、1個以上の天然のリン酸架橋、1個以上のホスホロチオエート架橋の2'-修飾と、 $(R_p)n(S_p)m$ 、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ の立体化学パターンとの組み合わせを含み、 $m > 2$ である。いくつかの実施形態において、 n は1、 $t > 1$ および $m > 2$ である。いくつかの実施形態において、 $m > 3$ である。いくつかの実施形態において、 $m > 4$ である。

【0315】

いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、 $(R_p)n(S_p)m$ 、 $(S_p)t(R_p)n$ 、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ 、 $(S_p)t(S_p)m$ または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ を含むか、またはこれらである。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、 $(R_p)n(S_p)m$ 、 $(S_p)t(R_p)n$ 、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ を含むか、またはこれらであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の1個以上の2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、 $(R_p)n(S_p)m$ 、 $(S_p)t(R_p)n$ 、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ を含むか、またはこれらであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の1個以上の2'-F修飾を含む。いくつかの実施形態において、骨格のキラル中心のパターンは、 $(R_p)n(S_p)m$ 、 $(S_p)t(R_p)n$ 、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ を含むか、またはこれらであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載の1個以上の2'-OR修飾を含む。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、 $(R_p)n(S_p)m$ を含むか、または $(R_p)n(S_p)m$ である。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、 $(S_p)t(R_p)n$ を含むか、または $(S_p)t(R_p)n$ である。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、 $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ を含むか、または $(N_p)t(R_p)n(S_p)m$ である。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、 $(S_p)t(S_p)m$ を含むか、または $(S_p)t(S_p)m$ であり、場合により、 $(S_p)t$ を有する区域と、 $(S_p)m$ を有する区域との間に、 n 個のアキラルなリン酸ジエステルヌクレオチド間架橋および／または立体的に無作為な（キラリティが制御されていない）キラルなヌクレオチド間架橋を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、その間に n 個のアキラルなリン酸ジエステルヌクレオチド間架橋が存在する。いくつかの実施形態において、その間に n 個の立体的に無作為なキラルなヌクレオチド間架橋が存在する。いくつかの実施形態において、骨格キラル中心のパターンは、 $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ を含むか、または $(S_p)t(R_p)n(S_p)m$ である。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して1より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して2より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して3より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して4より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して5より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して6より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して7より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独立して8より大きい。いくつかの実施形態において、 t および m は、それぞれ独

50

20

50

S O S S S S、S S S S S O S O S O S O S S S S S、S S S S S O S O S O S O S S S S S S、S S S S S S S O S O S O S O S S S S S S、S O S O S S S O O S、S S O S O S S S O O S S、S S S S O S O S S O O S S S、S S S S S O S O S S O O S S S S、S S S S S O S O S S O O S S S S、S O S O O S O O S、S S O S O O S O O S S、S S S S O S O O S O O S S S、S S S S S O S O O S O O S S S S、S S S S S S O S O O S O O S S S S、S S S S S S S O S O S S S S S、S O S O O S O O S、S S O S O S S S O O S O S、S S S S O S O S S O O S S、S S S S S O S O S S O O S O S S S、S S S S S S O S O S S O O S S S、S S S S S S S O S O S S S S S、S O S O O S O O S O、S S O S O O S O O S O S、S S S O S O O S O O S O S、S S S S S O S O O S O O S S S、S S S S S S O S O O S O S S S、S S S S S S S O S O S S S S、S S O S O S S S O O、S S S O S O S S O O S、S S S S S O S O S S S O O S、S S S S S S O S O S S S O O S S、O S S S S S S O S O S S S O O S S S、O O S S S S S S S O S O S S S O O S S S、O O S S S S S S S O S O S S S O O S S S S、O O S S S S S S S O S O S S S O O S S S S S および O O S S S S S S S O S O S S O O S S S S S S から選択され、ここで、Oは、非キラルヌクレオチド間架橋であり、Sは、S pキラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、非キラル中心は、ホスホジエステル架橋である。いくつかの実施形態において、S p配置のキラル中心は、ホスホロチオエート架橋である。

【 0 3 1 7 】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの5' - 末端領域（例えば、5' - ウィング）は、S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSSまたはSSSSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、それぞれのSは、Spホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの5' - 末端領域（例えば、5' - ウィング）は、S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSSまたはSSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1の（5' - 末端の）ヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、第1のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、第1のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、第1のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、第1のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、第1のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、それぞれのSは、Spホスホロチオエートのヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、独立して、-Fを含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、独立して、-Fを含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、各2' - 修飾は同じである。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2' - 修飾である。いくつかの実施形態において、2' - 修飾は、2' - 位である。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの3'-末端領域（例えば、3'-ウィング）は、S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSSまたはSSSSSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSSSの立体化学パターンを含む。いくつかの実施形態において、それぞれのSは、Spホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの3'-末端領域（例えば、3'-ウィング）は、S、SS、SSS、SSSS、SSSSS、SSSSSSまたはSSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、最後のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの最後の（3'-末端の）ヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSの立体化学パターンを含み、ここで、最後のSは、最後のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSの立体化学パターンを含み、ここで、最後のSは、最後のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、最後のSは、最後のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、最後のSは、最後のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、最後のSは、最後のヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、それぞれのSは、Spホスホロチオエートのヌクレオチド間架橋を表す。いくつかの実施形態において、3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、独立して、-Fを含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、独立して、-Fを含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、各2'-修飾は同じである。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2'-修飾である。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-O¹Rである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるように、5'-末端領域（例えば、5'-ウィング）と3'-末端領域（例えば、3'-末端ウィング）を両方とも含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、-Fを含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、2'-F糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、-Fを含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、2'-F糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は

10

20

30

40

50

50

ンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1個以上のヌクレオチド単位は、-Fを含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含む1つ以上のヌクレオチド単位は、2'-F糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、-Fを含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、第1のSは、提供されるオリゴヌクレオチドの第1のヌクレオチド間架橋を表し、3'-末端領域は、SSSSSSSの立体化学パターンを含み、ここで、5'-末端領域または3'-末端領域にSpヌクレオチド間架橋を含むそれぞれのヌクレオチド単位は、2'-F糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域と3'-末端領域の間に中間領域をさらに含み（例えば、コア領域）、中間領域は、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域と3'-末端領域の間に中間領域をさらに含み（例えば、コア領域）、中間領域は、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上のヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、1個以上の糖部分を含み、糖部分は、それぞれ独立して、2'-OR修飾を含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、2'-F修飾を含まない1個以上の糖部分を含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、1個以上のSpヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、1個以上のSpヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋とを含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、1個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、1個以上のRpヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋とを含む。いくつかの実施形態において、中間領域は、1個以上のRpヌクレオチド間架橋と、1個以上のSpヌクレオチド間架橋とを含む。

【0318】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域（例えば、5'-ウィング）に、-Fを含む1個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む2個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む3個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む4個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む5個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む6個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む7個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む8個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む9個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む10個以上のヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、-Fを含む2個以上の連続するヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、提供され

50

50

【 0 3 1 9 】

【 0 3 2 0 】

【 0 3 2 1 】

[illegible]

SSOOSSSS、OOSSSSSSSSOSOSSSOOS、OOSSSSSSSSOSOSSSOOSSS、OOSSSSSSSSOSOSSSOOSSSS、OOSSSSSSSSOSOSSSOOSSSSおよび／またはOOSSSSSSSSOSOSSSOOSSSSを含む骨格キラル中心の共通パターンを有し、ここで、Oは、非キラルヌクレオチド間架橋であり、Sは、Spヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列またはUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの15個の連続する塩基を含むか、またはこの配列からなる共通の塩基配列を共有し、40塩基長以下の長さを有し、SSSSを含む骨格キラル中心の共通パターンを有し、ここで、Sは、Sp配置のホスホロチオエート架橋であり、さらに、Rp配置のホスホロチオエート、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエートのうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列またはUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの15個の連続する塩基を含むか、またはこの配列からなる共通の塩基配列を有し、40塩基長以下の長さを有し、SSSSの配列を含む骨格キラル中心の共通パターンを有し、ここで、Sは、Sp配置のホスホロチオエートであり、さらに、Rp配置のホスホロチオエート、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエートのうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列またはUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの15個の連続する塩基を含むか、またはこの配列からなる共通の塩基配列を有し、40塩基長以下の長さを有し、Sp配置の4個のホスホロチオエートを含む骨格キラル中心の共通パターンを有し、ここで、Sp配置の4個のホスホロチオエートは、連続していてもよく、非連続であってもよく、さらに、Rp配置のホスホロチオエート、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエートのうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの塩基配列またはUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの15個の連続する塩基を含むか、またはこの配列からなる共通の塩基配列を有し、40塩基長以下の長さを有し、Sp配置の5個のホスホロチオエートを含む骨格キラル中心の共通パターンを有し、ここで、Sp配置の5個のホスホロチオエートは、連続していてもよく、非連続であってもよく、さらに、Rp配置のホスホロチオエート、ホスホジエステルまたはホスホロジチオエートのうち2つ以上を含む。

【0322】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾された糖部分を含む。

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌク

10

20

30

40

50

30

40

50

供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の80%以上が修飾されている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の85%以上が修飾されている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の90%以上が修飾されている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの糖部分の95%以上が修飾されている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのそれぞれの糖部分が修飾されている。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、修飾された糖部分は、2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-O¹Rである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-MOEである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、LNA糖修飾である。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-修飾である。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-OR¹または2'-Fである。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-OR¹または2'-Fであり、ここで、R¹は、場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-OR¹または2'-Fであり、ここで、少なくとも1つは2'-Fである。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-OR¹または2'-Fであり、ここで、R¹は、場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、少なくとも1つは、2'-OR¹である。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-OR¹または2'-Fであり、少なくとも1つは2'-Fであり、少なくとも1つは2'-O¹Rである。いくつかの実施形態において、各糖修飾は、独立して2'-OR¹または2'-Fであり、ここで、R¹は、場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、少なくとも1つは2'-Fであり、少なくとも1つは2'-OR¹である。

【0324】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、21個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、22個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、23個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、24個以上の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供

10

20

30

40

50

【 0 3 2 5 】

【 0 3 2 6 】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、２個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、３個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、４個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、５個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、６個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、７個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、８個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、９個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１０個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１１個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１２個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１３個以上の連続する２'－Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、１４個以上の連続する２'－Fを含む。

、修飾されたヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、S pである。いくつかの実施形態において、2' -修飾を含むヌクレオシドの後に、S pキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2' -Fを含むヌクレオシドの後に、S pキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2' -修飾を含むヌクレオシドの前に、S pキラルなヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、2' -Fを含むヌクレオシドの前に、S pキラルなヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、R pである。いくつかの実施形態において、2' -修飾を含むヌクレオシドの後に、R pキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2' -Fを含むヌクレオシドの後に、R pキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2' -修飾を含むヌクレオシドの前に、R pキラルなヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、2' -Fを含むヌクレオシドの前に、R pキラルなヌクレオチド間架橋がある。

【0329】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ2' -F修飾された糖部分と、2' -OR修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶ2' -F修飾された糖部分と、2' -OMe修飾された糖部分を含み、例えば[(2' -F)(2' -OMe)]_x、[(2' -OMe)(2' -F)]_xなどであり、xは1~50である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも2対の交互に並ぶ2' -Fおよび2' -OMe修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶホスホジエステルおよびホスホロチオエートのヌクレオチド間架橋を含み、例えば[(PO)(PS)]_x、[(PS)(PO)]_xなどを含み、xは1~50である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも2対の交互に並ぶホスホジエステルおよびホスホロチオエートのヌクレオチド間架橋を含む。

【0330】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。

【0331】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の天然のリン酸架橋を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、25個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、30個以上の天然のリン酸架橋を含む。

20

30

50

【 0 3 4 0 】

【 0 3 4 1 】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施

形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、21個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、22個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、23個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、24個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、25個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、30個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、35個の連続する2'-Fを含む。

【0342】

いくつかの実施形態において、2'-修飾を含むヌクレオシドの後に、修飾されたヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2'-修飾を含むヌクレオシドの前に、修飾されたヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラルなヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、Spである。いくつかの実施形態において、2'-修飾を含むヌクレオシドの後に、Spキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2'-Fを含むヌクレオシドの後に、Spキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2'-修飾を含むヌクレオシドの前に、Spキラルなヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、2'-Fを含むヌクレオシドの前に、Spキラルなヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋は、Rpである。いくつかの実施形態において、2'-修飾を含むヌクレオシドの後に、Rpキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2'-Fを含むヌクレオシドの後に、Rpキラルなヌクレオチド間架橋が続く。いくつかの実施形態において、2'-修飾を含むヌクレオシドの前に、Rpキラルなヌクレオチド間架橋がある。いくつかの実施形態において、2'-Fを含むヌクレオシドの前に、Rpキラルなヌクレオチド間架橋がある。

【0343】

いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1個以上の天然のリン酸架橋と、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。

【0344】

提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な数の天然のリン酸架橋を含んでもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供さ

【 0 3 4 8 】

20

【 0 3 4 9 】

50

下の連続する修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約6個以下の連続する修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約5個以下の連続する修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約4個以下の連続する修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約3個以下の連続する修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2個以下の連続する修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約20個以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約15個以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約10個以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約5個以下の修飾されていない糖部分を含む。

10

【0350】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約95%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約90%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約85%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約80%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約70%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約60%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約50%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約40%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約30%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約20%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約10%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約5%以下の修飾されていない糖部分を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドそれぞれの糖部分が、独立して修飾されている。

20

30

【0351】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、望ましくない標的および／または生物学的機能が抑制されるように転写スプライシングを変更する。いくつかの実施形態において、そのような場合、提供される組成物は、ハイブリダイゼーション後に転写物の開裂を誘発することもできる。

【0352】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、転写スプライシングを変更し、その結果、所望の標的および／または生物学的機能が增強される。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、化学修飾、立体化学および／またはこれらの組み合わせを組み込むことによって、接触後の標的転写物の開裂を効果的に抑制または防止する。

40

【0353】

いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ、1個以上の修飾された糖部分と、修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ、2個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ、3個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ、4個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ、5個以上の修飾された糖部分を

50

【 0 3 5 6 】

40

【 0 3 5 7 】

50

20

30

50

【 0 3 6 0 】

50

いくつかの実施形態において、リファレンス条件と比較して、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、驚くほど有効である。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果（例えば、所望のmRNA、タンパク質などの量の増加、望ましくないmRNA、タンパク質などの量の減少によって測定されるような）は、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍または100倍である。いくつかの実施形態において、変化は、リファレンス条件と比較した、所望のmRNA量の増加によって測定される。いくつかの実施形態において、変化は、リファレンス条件と比較した、望ましくないmRNA量の減少によって測定される。いくつかの実施形態において、リファレンス条件は、オリゴヌクレオチド処理が存在しないことである。いくつかの実施形態において、リファレンス条件は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有するオリゴヌクレオチドの立体的に無作為な組成物である。

10

【0364】

いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、2倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、3倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、4倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、5倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、6倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、7倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、8倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、9倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、10倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、11倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、12倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、13倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、14倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、15倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、20倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、25倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、30倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、35倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、40倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、45倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、50倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、60倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、70倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、80倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、90倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、100倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、200倍を超えて増強される。いくつかの実施形態において、所望の生物学的効果は、500倍を超えて増強される。

20

30

【0365】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個のウィング領域と、1個のコア領域とを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-ウィング-3'構造を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-ウィング-3'-ギャップマー構造のものである。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、異なっている。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、化学修飾が同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、2'-修飾が同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、ヌクレオチド間架橋の修飾が同一である。いくつかの実施形態において、2個の領域は、骨格のキラル中心のパターンが同一である。いくつかの実施形態にお

40

50

いて、2個のウィング領域は、骨格の架橋パターンが同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、骨格の架橋の種類のパターンが同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、骨格のリン修飾が同一である。

【0366】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個のウィング領域と、1個のコア領域とを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-3'ヘミマー構造を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-3'ヘミマー構造のものである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-コア-ウィング-3'ヘミマー構造を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-コア-ウィング-3'ヘミマー構造のものである。

10

【0367】

ウィング領域は、ウィング領域がコア領域とは異なる構造特徴を含むという点で、コア領域とは異なってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、ウィング領域は、異なる糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間架橋、ヌクレオチド間架橋の立体化学などを有するという点で、コア領域と異なる。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、糖の異なる2'-修飾を有するという点で、コア領域と異なる。

【0368】

いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。

20

【0369】

いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。

30

【0370】

いくつかの実施形態において、ウィング領域は、2個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、3個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、4個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、5個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、6個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、7個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、8個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、9個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、10個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、11個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、12個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、13個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、14個以上のヌクレ

40

50

オシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、15個以上のヌクレオシドを含む。

【0371】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個のウィング領域と、1個のコア領域とを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-ウィング-3'構造を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-ウィング-3'ギャップマー構造のものである。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、異なっている。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、化学修飾が同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、2'-修飾が同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、ヌクレオチド間架橋の修飾が同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、骨格キラル中心のパターンが同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、骨格の架橋パターンが同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、骨格の架橋の種類のパターンが同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、骨格のリン修飾が同一である。

10

【0372】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個のウィング領域と、1個のコア領域とを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-3'ヘミマー構造を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング-コア-3'ヘミマー構造のものである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-コア-ウィング-3'ヘミマー構造を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-コア-ウィング-3'ヘミマー構造のものである。

20

【0373】

ウィング領域は、ウィング領域がコア領域とは異なる構造特徴を含むという点で、コア領域とは異なっている。例えば、いくつかの実施形態において、ウィング領域は、異なる糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間架橋、ヌクレオチド間架橋の立体化学などを有するという点で、コア領域と異なる。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、糖の異なる2'-修飾を有するという点で、コア領域と異なる。

30

【0374】

いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。

40

【0375】

いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、ウィング領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、5'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。いくつかの実施形態において、3'-ウィング領域とコア領域との間のヌクレオチド間架橋は、コア領域の一部と考えられる。

50

【0376】

いくつかの実施形態において、ウィング領域は、2個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、3個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、4個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、5個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、6個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、7個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、8個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、9個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、10個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、11個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、12個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、13個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、14個以上のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、15個以上のヌクレオシドを含む。

10

【0377】

いくつかの実施形態において、ウィング領域は、2個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、3個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、4個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、5個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、6個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、7個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、8個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、9個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、10個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、11個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、12個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、13個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、14個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、15個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。

20

30

【0378】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、

- (1) 転写物中の標的配列に相補的な共通の塩基配列を有し；
- (2) 1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0379】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする。

40

【0380】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

- (1) 塩基配列；
- (2) 骨格の架橋パターン；
- (3) 骨格のキラル中心のパターン；および
- (4) 骨格のリン修飾のパターン

50

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、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体の調製と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0381】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含むか；または

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0382】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；および

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0383】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；および

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0384】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；および

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0385】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、

10

20

30

40

50

1 個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；および

それぞれのウィング領域は、独立して、1 個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1 個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0386】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1 個以上のウィング領域と1 個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1 個以上の天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0387】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1 個以上のウィング領域と1 個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1 個以上の天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0388】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2 個以上のウィング領域と1 個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1 個以上の天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0389】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2 個のウィング領域と1 個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1 個以上の天然のリン酸架橋を含み；

コア領域の5' - 末端に対するウィング領域は、ウィング中に、少なくとも1 個の修飾されたヌクレオチド間架橋に続き、天然のリン酸架橋を含み；および

コア領域の3' - 末端に対するウィング領域は、ウィング中に、少なくとも1 個の修飾されたヌクレオチド間架橋に続き、天然のリン酸架橋を含み；

コア領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0390】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

1 個のウィング領域と1 個のコア領域を含む第1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は、同じ塩基配列を有し；

ウィング領域は、2 塩基長以上の長さを有し、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1 個以上の天然のリン酸架橋を含み；

ウィング領域は、コア領域の 5' - 末端に対するものであり、その 3' - 末端で 2 個のヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含むか、またはウィング領域は、コア領域の 3' - 末端に対するものであり、その 5' - 末端で 2 個のヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0391】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物であって、

2 個のウィング領域と 1 個のコア領域を含む第 1 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は、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1 個以上の天然のリン酸架橋を含み；

コア領域の 5' - 末端に対するウィング領域は、その 3' - 末端で 2 個のヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；

コア領域の 3' - 末端に対するウィング領域は、その 5' - 末端で 2 個のヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含み；および

コア領域は、独立して、2 塩基長以上の長さを有し、独立して、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0392】

いくつかの実施形態において、本開示は、第 1 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、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、-F を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くのヌクレオシド単位を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0393】

いくつかの実施形態において、本開示は、第 1 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、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、-F を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0394】

いくつかの実施形態において、本開示は、第 1 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、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0395】

いくつかの実施形態において、本開示は、第 1 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、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0396】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0397】

10

いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くのキラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0398】

20

いくつかの実施形態において、本開示は、第1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、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くのキラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0399】

30

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む5'-末端領域を含み、および場合により、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含んでもよい、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0400】

40

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む5'-末端領域、および2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはも

50

っと多くの連続するヌクレオシド単位を含む 3' - 末端領域を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0401】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位（連続するヌクレオシド単位の第 1 のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの第 1 のヌクレオシド単位である）と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む 5' - 末端領域、および 2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位（連続するヌクレオシド単位の最後のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシド単位である）を含む 3' - 末端領域を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

10

【0402】

いくつかの実施形態において、本開示は、第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋と、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

20

【0403】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋と、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋とを含む 5' - 末端領域、および 2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位を含む 3' - 末端領域を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

30

【0404】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位（連続するヌクレオシド単位の第 1 のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの第 1 のヌクレオシド単位である）と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋と、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋とを含む 5' - 末端領域、および 2' - F 修飾された糖部分を含む 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位（連続するヌクレオシド単位の最後のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシド単位である

40

50

)を含む3'-末端領域を含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0405】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位（連続するヌクレオシド単位の第1のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの第1のヌクレオシド単位である）と、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、またはもっと多くの修飾されたヌクレオチド間架橋と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋とを含む5'-末端領域、2'-F修飾された糖部分を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するヌクレオシド単位（連続するヌクレオシド単位の最後のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシド単位である）と、2'-OR修飾を含む2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの糖部分とを含む3'-末端領域を含み、Rが、場合により置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族である、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0406】

いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む2個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む3個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む4個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む5個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む6個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む7個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む8個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む9個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端領域は、2'-Fを含む10個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む2個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む3個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む4個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む5個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む6個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む7個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む8個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む9個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端領域は、2'-Fを含む10個以上の連続するヌクレオシド単位を含む。

【0407】

いくつかの実施形態において、連続するヌクレオシド単位は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋の前にあるか、および／またはこれに続く。いくつかの実施形態において、連続するヌクレオシド単位は、それぞれ独立して、ホスホロチオエート架橋の前にあるか、および／またはこれに続く。いくつかの実施形態において、連続するヌクレオシド単位は、それぞれ独立して、キラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋の前にあるか、および／またはこれに続く。いくつかの実施形態において、連続するヌクレオシド単位は、それぞれ独立して、キラリティが制御されたホスホロチオエート架橋の前にあるか、および／またはこれに続く。いくつかの実施形態において、修飾された

ヌクレオチド間架橋は、式 I の構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式 I - a の構造を有する。

【0408】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む 5' - 末端領域と、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む 3' - 末端領域と、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋を含む、5' - 末端領域と 3' - 末端領域との間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0409】

いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、2 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、3 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、4 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、5 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、6 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、7 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、8 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、9 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' - 末端領域は、10 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、2 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、3 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、4 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、5 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、6 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、7 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、8 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、9 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' - 末端領域は、10 個以上の連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。

【0410】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む 5' - 末端領域と、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの連続する S p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む 3' - 末端領域と、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋を含む、5' - 末端領域と 3' - 末端領域との間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0411】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するSp修飾されたヌクレオチド間架橋を含む5'-末端領域と、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するSp修飾されたヌクレオチド間架橋を含む3'-末端領域と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋を含む、5'-末端領域と3'-末端領域との間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0412】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

10

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するSp修飾されたヌクレオチド間架橋を含む5'-末端領域と、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するSp修飾されたヌクレオチド間架橋を含む3'-末端領域と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋を含む、5'-末端領域と3'-末端領域との間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0413】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

20

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するSp修飾されたヌクレオチド間架橋を含む5'-末端領域と、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの連続するSp修飾されたヌクレオチド間架橋を含む3'-末端領域と、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの天然のリン酸架橋を含む、5'-末端領域と3'-末端領域との間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0414】

いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式I-aの構造を有する。

30

【0415】

本開示で実証されるように、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、転写スプライシング系において転写物と接触する場合、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする。いくつかの実施形態において、所望のスプライシング産物は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、またはもっと大きく増加する。いくつかの実施形態において、所望のスプライシングのリファレンスは、リファレンス条件下では存在しない（例えば、定量的PCRによって信頼性よく検出することができない）。いくつかの実施形態において、本開示で例示されるように、提供される組成物中の複数のオリゴヌクレオチド、例えば第1の複数のオリゴヌクレオチドの量は、あらかじめ決定されている。

40

【0416】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第1の複数の

50

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のそれぞれが、

$$5' - [Nu^D]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^3]_{z3} - 3'$$

の構造を有し、ここで、

各 Nu^5 は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^3 は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^S は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むヌクレオチド単位であり；

各 Nu^F は、独立して、 $-F$ を含むヌクレオチド単位であり；

$z1$ 、 $z2$ および $z3$ は、それぞれ独立して0～100であり、 $z1$ 、 $z2$ および $z3$ のうち、少なくとも1つは0ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位である。

【0417】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第1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のそれぞれが、

$$5' - [Nu^D]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^3]_{z3} - 3'$$

の構造を有し、ここで、

各 Nu^5 は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^3 は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^S は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むヌクレオチド単位であり；

各 Nu^F は、独立して、 $-F$ を含むヌクレオチド単位であり；

$z1$ 、 $z2$ および $z3$ は、それぞれ独立して0～100であり、 $z1$ 、 $z2$ および $z3$ のうち、少なくとも1つは0ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位であり；

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。

【0418】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第1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のそれぞれが、

$$5' - [Nu^D]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^S]_{z3} - 3'$$

の構造を有し、ここで、

各 Nu^S は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むヌクレオチド単位であり；

$z1$ 、 $z2$ および $z3$ は、それぞれ独立して0～100であり、 $z1$ 、 $z2$ および $z3$ のうち、少なくとも1つは0ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位である。

【0419】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第1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のそれぞれが、

$$5' - [Nu^D]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^S]_{z3} - 3'$$

の構造を有し、ここで、

各 Nu^S は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むヌクレオチド単位であり；

$z1$ 、 $z2$ および $z3$ は、それぞれ独立して0～100であり、 $z1$ 、 $z2$ および $z3$ のうち、少なくとも1つは0ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位であり；

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。

【0420】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第1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のそれぞれが、

$$5' - [Nu^F]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^F]_{z3} - 3'$$

10

20

30

40

50

の構造を有し、ここで、

各 Nu^F は、独立して、 $-F$ を含むヌクレオチド単位であり；

z_1 、 z_2 および z_3 は、それぞれ独立して $0 \sim 100$ であり、 z_1 、 z_2 および z_3 のうち、少なくとも1つは0ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位である。

【0421】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、第1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のそれぞれが、

$5' - [Nu^f]_{z_1} - [Nu^m]_{z_2} - [Nu^F]_{z_3} - 3'$

の構造を有し、ここで、

各 Nu^F は、独立して、 $-F$ を含むヌクレオチド単位であり；

z_1 、 z_2 および z_3 は、それぞれ独立して $0 \sim 100$ であり、 z_1 、 z_2 および z_3 のうち、少なくとも1つは0ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位であり；

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。

【0422】

いくつかの実施形態において、 A^c は、 $-5' - [Nu^f]_{z_1} - [Nu^m]_{z_2} - [Nu^3]_{z_3} - 3'$ である。いくつかの実施形態において、 A^f は、 $-5' - [Nu^f]_{z_1} - [Nu^m]_{z_2} - [Nu^S]_{z_3} - 3'$ である。いくつかの実施形態において、 A^f は、 $-5' - [Nu^F]_{z_1} - [Nu^m]_{z_2} - [Nu^F]_{z_3} - 3'$ である。

【0423】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^5 は、 Nu^S である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^3 は、 Nu^S である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^5 は、 Nu^S であり、少なくとも1つの Nu^3 は、 Nu^S である。いくつかの実施形態において、 Nu^5 および Nu^3 は、それぞれ独立して、 Nu^S である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^5 は、 Nu^F である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^3 は、 Nu^F である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^5 は、 Nu^F であり、少なくとも1つの Nu^3 は、 Nu^F である。いくつかの実施形態において、 Nu^5 および Nu^3 は、それぞれ独立して、 Nu^F である。

【0424】

いくつかの実施形態において、 Nu^S は、式Iの構造を有する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、式I-aの構造を有する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されている。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されており、 Sp である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ、キラリティが制御されており、 Sp である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されており、 Rp である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ、キラリティが制御されており、 Rp である。いくつかの実施形態において、各 Nu^S は、ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、各 Nu^S は、キラリティが制御されたホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、各 Nu^S は、キラリティが制御された Sp ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、各 Nu^S は、キラリティが制御された Rp ホスホロチオエート架橋を含む。橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $-F$ を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $-F$ を含む糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $2' - F$ 糖部分を含む。いくつかの実施形態において、各 Nu^f は、 $2' - F$ 糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^f は、修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $2' -$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態において、 Nu^S は、 $2' - \text{R}^1$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含み、ここで、 R^1 は、場合により置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $2' - \text{MOE}$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、 $2' - \text{OMe}$ 修飾された糖部分を含む。

【0425】

いくつかの実施形態において、 Nu^F は、 $-\text{F}$ を含む糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、 $2' - \text{F}$ 糖部分を含む。いくつかの実施形態において、各 Nu^F は、 $2' - \text{F}$ 糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、式Iの修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^S は、式I-aの構造を有する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、キラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、キラリティが制御された Sp 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、キラリティが制御されたホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、キラリティが制御された Sp ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、 $2' - \text{F}$ ホスホロチオエート単位である。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、キラリティが制御された $2' - \text{F}$ ホスホロチオエート単位である。いくつかの実施形態において、 Nu^F は、キラリティが制御された $\text{Sp} - 2' - \text{F}$ ホスホロチオエート単位である。いくつかの実施形態において、各 Nu^F は、キラリティが制御された $\text{Sp} - 2' - \text{F}$ ホスホロチオエート単位である。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式I-aの構造を有する。

【0426】

いくつかの実施形態において、 Nu^m は、修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、 $2' -$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、 $2' - \text{F}$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含み、ここで、 R^1 は、場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{F}$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含み、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{F}$ 修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{OR}^1$ 修飾された糖部分を含み、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{F}$ 修飾された糖部分を含み、ここで、 R^1 は、場合により置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{OMe}$ 修飾された糖部分を含み、少なくとも1つの Nu^m は、 $2' - \text{F}$ 修飾された糖部分を含む。

【0427】

いくつかの実施形態において、 Nu^m は、天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、キラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、キラリティが制御された Sp 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、キラリティが制御された Rp 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、キラリティが制御されたホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m は、キラリティが制御された Sp ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、 Nu^m

は、キラリティが制御された R p ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、キラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、キラリティが制御された R p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、キラリティが制御されたホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、キラリティが制御された S p ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Nu^m は、天然のリン酸架橋を含み、少なくとも 1 つの Nu^m は、キラリティが制御された R p ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式 I の構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、式 I - a の構造を有する。

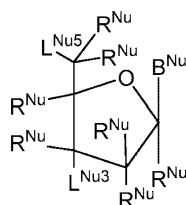
10

【0428】

20

いくつかの実施形態において、Nu^S、Nu^F および Nu^m は、それぞれ独立して、

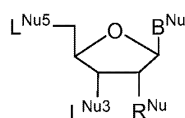
【化5】



の構造を有し、ここで、B^{Nu} は、場合により置換されていてもよい核酸塩基であり；各 R^{Nu} は、独立して、R¹、R'、-L-R¹ または -L-R' であり、ここで、R¹、R' および L は、それぞれ独立して、定義され、記載される通りであり；L^{Nu5} は、共有結合であるか、またはオリゴヌクレオチドの 5'-末端である場合、R^{Nu} であり；L^{Nu3} は、式 I の構造を有するヌクレオチド間架橋であるか、またはオリゴヌクレオチドの 3'-末端である場合、R^{Nu} である。いくつかの実施形態において、Nu^S、Nu^F および Nu^m は、それぞれ独立して、

30

【化6】



40

の構造を有する。いくつかの実施形態において、B^{Nu} は、場合により置換されていてもよい A、T、C、G および U である。いくつかの実施形態において、2 個の R^{Nu} 基は、その間にある原子と合わせて、環系を形成する。いくつかの実施形態において、2'-R^{Nu} は、2'-OR¹ であり、いくつかの実施形態において、2'-OMe、2'-MOE などである。いくつかの実施形態において、2'-R^{Nu} は、2'-F である。いくつかの実施形態において、L^{Nu5} は、共有結合である。いくつかの実施形態において、L^{Nu5} は、5'-OH または保護された 5'-OH である。いくつかの実施形態において、L^{Nu3} は、式 I の構造を有する。いくつかの実施形態において、L^{Nu3} は、3'-OH または保護され

50

の実施形態において、 z_3 は4以上である。いくつかの実施形態において、 z_3 は5以上である。いくつかの実施形態において、 z_3 は6以上である。いくつかの実施形態において、 z_3 は7以上である。いくつかの実施形態において、 z_3 は8以上である。いくつかの実施形態において、 z_3 は0以上である。いくつかの実施形態において、 z_3 は10以上である。

【0433】

いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して2以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して3以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して4以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して5以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して6以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して7以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して8以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して9以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 および z_3 のそれぞれは独立して10以上である。いくつかの実施形態において、 z_1 は z_3 に等しい。

【0434】

いくつかの実施形態において、 $[Nu^5]_{z_1}$ は、5'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^S]_{z_1}$ は、5'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^F]_{z_1}$ は、5'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^D]_{z_2}$ は、コアである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^3]_{z_3}$ は、3'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^S]_{z_3}$ は、3'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^F]_{z_3}$ は、3'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^5]_{z_1}$ は、5'-ウィングであり、 $[Nu^D]_{z_2}$ は、コアであり、 $[Nu^3]_{z_3}$ は、5'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^D]_{z_1}$ は、5'-ウィングであり、 $[Nu^m]_{z_2}$ は、コアであり、 $[Nu^S]_{z_3}$ は、5'-ウィングである。いくつかの実施形態において、 $[Nu^F]_{z_1}$ は、5'-ウィングであり、 $[Nu^D]_{z_2}$ は、コアであり、 $[Nu^F]_{z_3}$ は、5'-ウィングである。

【0435】

いくつかの実施形態において、 $[Nu^5]_{z_1}$ は、5'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^S]_{z_1}$ は、5'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^F]_{z_1}$ は、5'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^D]_{z_2}$ は、中間領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^3]_{z_3}$ は、3'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^S]_{z_3}$ は、3'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^F]_{z_3}$ は、3'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^5]_{z_1}$ は、5'-末端領域であり、 $[Nu^D]_{z_2}$ は、中間領域であり、 $[Nu^3]_{z_3}$ は、5'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^D]_{z_1}$ は、5'-末端領域であり、 $[Nu^D]_{z_2}$ は、中間領域であり、 $[Nu^S]_{z_3}$ は、5'-末端領域である。いくつかの実施形態において、 $[Nu^F]_{z_1}$ は、5'-末端領域であり、 $[Nu^m]_{z_2}$ は、中間領域であり、 $[Nu^F]_{z_3}$ は、5'-末端領域である。

【0436】

組成物の一例はWV-1497 ($mG^*mGmCmA mC^*A^*A^*G^*G^*G^*C^*A^*C^*A^*G^*mAmCmUmU^*mC$)であり、ここで、コア領域は、 $*A^*A^*G^*G^*G^*C^*A^*C^*A^*G^*$ であり、コア領域の5'-末端に対するウィング領域は、 $mG^*mGmCmA mC$ であり、コア領域の3'-末端に対するウィング領域は、 $mAmCmUmU^*mC$ である。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、その3'-末端で、2つのヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、コア領域の5'-末端に対するウィング領域は、その3'-末端で、2つのヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。例えば、WV-1497において、 $mG^*mGmCmA mC$ は、コア領域の5'-末端に対するウィングであり、 $*A^*A^*G^*G^*G^*C^*$

10

20

30

40

50

A * C * A * G *)、その3' -末端で、2つのヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む (mG * mGmCmAmC)。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、その5' -末端で、2つのヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、コア領域の3' -末端に対するウィング領域は、その5' -末端で、2つのヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。例えば、WV - 1497において、mAmCmUmU * mCは、コア領域の3' -末端に対するウィングであり (* A * A * G * G * G * C * A * C * A * G *)、その5' -末端で、2つのヌクレオシド間に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む (mAmCmUmU * mC)。WV - 3507は、連続するSp² - Fホスホロチオエートヌクレオチド単位を含む5' -末端領域と3' -末端領域 (WV - 3507の場合、環ともみなすことができる) と、天然のリン酸架橋および2' -OMe糖修飾を含む中間部 (WV - 3507の場合、コア領域ともみなすことができる) とを含むオリゴヌクレオチドの一例である。

【0437】

いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、2個のウィング領域と、1個のコア領域を含む。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、同一である。いくつかの実施形態において、2個のウィング領域は、異なっている。

【0438】

いくつかの実施形態において、ウィング領域は、2個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、3個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、4個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、5個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、6個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、7個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、8個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、9個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、10個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、11個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、12個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、13個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、14個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、15個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、2個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋または修飾されたヌクレオチド間架橋は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間架橋または修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋または修飾されたヌクレオチド間架橋は、独立して、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋または修飾されたヌクレオチド間架橋は、独立して、ホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、3個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、4個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、5個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、6個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、7個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、8個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、9個または連続した修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、10個または連続した修飾されたヌクレオ

10

20

30

40

50

20

30

50

【 0 4 4 2 】

30

【 0 4 4 3 】

50

ド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の40%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の45%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の50%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の55%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の60%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の65%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の70%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の75%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の80%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の85%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域のヌクレオチド間架橋の90%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域のヌクレオチド間架橋の95%以上は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域のそれぞれのヌクレオチド間架橋は、修飾されたヌクレオチド間架橋である。

10

20

【0444】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

- (1) 共通の塩基配列および長さ；
- (2) 共通の骨格の架橋パターン；および
- (3) 共通の骨格のキラル中心のパターン

を有することによって定義される第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、組成物中の所定量のオリゴヌクレオチドが共通の塩基配列および長さ、共通の骨格の架橋パターンおよび共通の骨格のキラル中心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、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

30

【0445】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列および長さは、共通の塩基配列と呼ばれてもよい。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドは、同じパターンのヌクレオシド修飾、例えば、糖の修飾、塩基の修飾などを有していてもよい。いくつかの実施形態において、ヌクレオシド修飾のパターンは、位置および修飾の組み合わせによって表されてもよい。例えば、WV-1092について、ヌクレオシド架橋のパターンは、5'-末端から3'-末端に向かって、5×2'-OMe（糖部分に2'-OMe修飾）-DNA（糖部分に2'-修飾はなし）-5×2'-OMeである。いくつかの実施形態において、骨格の架橋パターンは、それぞれのヌクレオチド間架橋の位置および種類（例えば、ホスフェート、ホスホロチオエート、置換されたホスホロチオエートなど）を含む。例えば、WV-1092について、骨格の架橋パターンは、1×PS（ホスホロチオエート）-3×PO（ホスフェート）-11×PS-3×PO-1×PSである。オリゴヌクレオチドの骨格のキラル中心のパターンは、5'から3'に向かって、架橋リンの立体化学（Rp/Sp）の組み合わせによって示すことができる。例えば、WV-1092は、1S-3PO（ホスフェート）-8S-1R-2S-3PO-1Sのパターンを有する。いくつかの実施形態において、キラルではない全ての架橋（例えば、PO）は、省略されていてもよい。上に例示されるように、キラルではない架橋の位置は、例えば、骨格の架橋パターンから得られてもよい。

40

50

【0446】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

- (1) 共通の塩基配列および長さ；
- (2) 共通の骨格の架橋パターン；および
- (3) 共通の骨格のキラル中心のパターン

によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ塩基配列および長さを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豊富に含むという点で、キラリティが制御された、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

10

【0447】

当業者に理解されるように、オリゴヌクレオチドの立体的に無作為な調製物またはラセミ体の調製物は、典型的には、キラル補助剤、キラル修飾試薬および／またはキラル触媒を用いずに、ヌクレオチドモノマーの非立体選択的および／または低立体選択的なカップリングによって調製される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の（またはキラリティが制御されていない）調製において、全てのカップリング工程またはほとんどのカップリング工程が、カップリング工程が、向上した立体選択性を与えるように特異的に行われていないという点で、キラリティが制御されていない。オリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物の一例は、一般的に使用されるホスホラミダイトオリゴヌクレオチド合成から、テトラエチルチウラムジスルフィドすなわち（TE TD）、または3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン1, 1-ジオキシド（BD TD）のいずれかを用いてホスファイトトリエステルを硫化することによる、ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドの調製であり、当該技術分野で周知の方法である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製物は、実質的にラセミ体のオリゴヌクレオチド組成物（またはキラリティが制御されていないオリゴヌクレオチド組成物）を与える。いくつかの実施形態において、ヌクレオチドモノマーの少なくとも1つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、ヌクレオチドモノマーの少なくとも2つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、ヌクレオチドモノマーの少なくとも3つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、ヌクレオチドモノマーの少なくとも4つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、ヌクレオチドモノマーの少なくとも5つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、立体的に無作為な調製物またはラセミ体の調製物において、少なくとも1個のヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも2個のヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約60：40、70：30、80：20、85：15、90：10、91：9、92：8、97：3、98：2または99：1より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも3個のヌクレ

20

30

40

50

オチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 60 : 40、70 : 30、80 : 20、85 : 15、90 : 10、91 : 9、92 : 8、97 : 3、98 : 2 または 99 : 1 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 4 個のヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 60 : 40、70 : 30、80 : 20、85 : 15、90 : 10、91 : 9、92 : 8、97 : 3、98 : 2 または 99 : 1 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 5 個のヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 60 : 40、70 : 30、80 : 20、85 : 15、90 : 10、91 : 9、92 : 8、97 : 3、98 : 2 または 99 : 1 より低い。いくつかの実施形態において、それぞれのヌクレオチド間架橋は、独立して、ジアステレオ選択性が、約 60 : 40、70 : 30、80 : 20、85 : 15、90 : 10、91 : 9、92 : 8、97 : 3、98 : 2 または 99 : 1 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 60 : 40 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 70 : 30 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 80 : 20 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 91 : 9 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 92 : 8 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 93 : 7 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 94 : 6 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 95 : 5 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 96 : 4 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 97 : 3 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 98 : 2 より低い。いくつかの実施形態において、ジアステレオ選択性は、約 99 : 1 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 2 つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 3 つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 4 つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 5 つのカップリングは、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、それぞれのカップリングは、独立して、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つのヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 2 つのヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 3 つのヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 4 つのヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、少なくとも 5 つのヌクレオチド間架橋は、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。いくつかの実施形態において、それぞれのヌクレオチド間架橋は、独立して、ジアステレオ選択性が、約 90 : 10 より低い。

【0448】

いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたヌクレオチド間架橋（例えば、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたヌクレオチド間架橋）は、ジアステレオ選択性が 90 : 10 以上である。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたヌクレオチド間架橋（例えば、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたヌクレオチド間架橋）は、それぞれ、ジアステレオ選択性が 90 : 10 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、91 : 9 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、92 : 8 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、97 : 3 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、94 : 6 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、95 : 5 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、96 : 4 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、97 : 3 以上で

10

20

30

40

50

ある。いくつかの実施形態において、選択性は、98 : 2 以上である。いくつかの実施形態において、選択性は、99 : 1 以上である。

【0449】

当業者には理解されるように、いくつかの実施形態において、カップリングまたは結合のジアステレオ選択性は、二量体が、同じ5'-ヌクレオシドおよび3'-ヌクレオシドならびにインターヌクレオチド結合を有する、同じか、または同等の条件下での二量体生成のジアステレオ選択性により評価することができる。例えば、 $WV-1092 \text{ mG}^*S \text{ mGmCmA mC}^*SA^*SA^*SG^*SG^*SG^*SC^*SA^*SC^*RA^*SG^*SmA \text{ mCmUmU}^*SmC$ における下線付きのカップリングまたは結合のジアステレオ選択性は、同じか、または同等の条件（例えば、モノマー、キラル補助剤、溶媒、活性化剤、温度など）下での2つのG部分のカップリングにより評価することができる。

10

【0450】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物であって、

- (1) 共通の塩基配列および長さ；
- (2) 共通の骨格の架橋パターン；および
- (3) 共通の骨格のキラル中心のパターン

を有することによって定義される第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約10%が、共通の塩基配列および長さ、共通の骨格の架橋パターンおよび共通の骨格のキラル中心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、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

20

【0451】

いくつかの実施形態において、本開示は、組成物が、1オリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ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豊富に含むという点で、第1の複数のオリゴヌクレオチドのキラリティが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において、本開示は、組成物が、

- (1) 共通の塩基配列および長さ；
- (2) 共通の骨格の架橋パターン；および
- (3) 共通の骨格のキラル中心のパターン

を共有する1オリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ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豊富に含むという点で、第1の複数のオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

30

【0452】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物であって、

- (1) 共通の塩基配列および長さ；
- (2) 共通の骨格の架橋パターン；および
- (3) 共通の骨格のキラル中心のパターン

によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ塩基配列および長さを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豊富に含むという点で、キラリティが制御された、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

40

【0453】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび塩基修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の

50

共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、同一の構造を有する。

【0454】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび糖修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび塩基修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは同一である。

10

【0455】

いくつかの実施形態において、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タイプの実質的に純粋な調製物であり、ここで、オリゴヌクレオチドタイプのものではない組成物中のオリゴヌクレオチドは、前記オリゴヌクレオチドタイプの調製プロセスからの (f o r m) (場合によっては、特定の精製手順後の) 不純物である。

【0456】

いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約20%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約25%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約30%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約35%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約40%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約45%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約50%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約55%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約60%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約65%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約70%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約75%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約80%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約85%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約90%は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの

20

30

40

50

少なくとも約 92% は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約 94% は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約 95% は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、組成物中のオリゴヌクレオチドの約 99% 超は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の純度は、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、および骨格キラル中心の共通パターンを有する組成物中のオリゴヌクレオチドの割合として表すことができる。

【0457】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよびヌクレオシド修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび糖修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通パターンおよび塩基修飾の共通パターンを有する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有するオリゴヌクレオチドは同一である。

【0458】

いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、共通の骨格のリン修飾のパターンを有する。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、1 オリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドの塩基配列である。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、この組成物が、個々のオリゴヌクレオチド種類の所定量の第 1 の複数のオリゴヌクレオチドを含むという点で、キラリティが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種類は、

- (1) 塩基配列；
- (2) 骨格の架橋パターン；
- (3) 骨格のキラル中心のパターン；および
- (4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される。

【0459】

上で述べ、かつ当技術分野において理解されるように、いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、オリゴヌクレオチド内のヌクレオシド残基（例えば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミンおよびウラシルなどの標準的な天然のヌクレオチドと比べた、糖成分および／または塩基成分）の同一性および／または修飾状態、ならびに／あるいはこのような残基のハイブリダイゼーション性（すなわち、特定の相補的残基とハイブリダイズできる能力）を指してもよい。

【0460】

いくつかの実施形態において、特定のオリゴヌクレオチドタイプは、

- 1 A) 塩基同一性；
- 1 B) 塩基修飾のパターン；
- 1 C) 糖修飾のパターン；
- 2) 骨格結合のパターン；
- 3) 骨格キラル中心のパターン；および
- 4) 骨格リン修飾のパターン

により定義されてもよい。

従って、いくつかの実施形態において、特定のタイプのオリゴヌクレオチドは、同一の塩基を共有してもよいが、それらの塩基修飾および／または糖修飾のパターンが異なってもよい。いくつかの実施形態において、特定のタイプのオリゴヌクレオチドは、同一の塩基および塩基修飾のパターン（例えば、塩基修飾の不在を含む。）を共有してもよいが、糖修飾のパターンが異なってもよい。

10

【0461】

いくつかの実施形態において、特定のタイプのオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列（長さを含む。）、糖部分および塩基部分への化学修飾の同じパターン、骨格結合の同じパターン（例えば、天然のホスフェート結合、ホスホロチオエート結合、ホスホロチオエートトリエステル結合およびこれらの組み合わせのパターン）、骨格キラル中心の同じパターン（例えば、キラルなインターヌクレオチド結合の立体化学（ R_p/S_p ）のパターン）ならびに骨格リン修飾の同じパターン（例えば、 $-S-$ 、および式 I の $-L-R^1$ などのインターヌクレオチドリ原子への修飾のパターン）を有するという点で同一である。

20

【0462】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドタイプのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の純度は、オリゴヌクレオチドタイプのものである組成物中のオリゴヌクレオチドの割合として表される。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 10% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 20% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 30% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 40% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 50% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 60% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 70% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 80% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 90% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 92% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 94% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 95% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 96% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくと

30

40

50

も約 97% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 98% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、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の少なくとも約 99% は、同じオリゴヌクレオチドタイプのものである。

【0463】

いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の純度は、その調製プロセスにおける各カップリング工程の立体選択性によって制御することができる。いくつかの実施形態において、カップリング工程は、60% の立体選択性（例えば、ジアステレオ選択性）を有する（カップリング工程から形成された新しいヌクレオチド間架橋の 60% が、意図された立体化学を有する）。そのようなカップリング工程の後、形成された新しいヌクレオチド間架橋は、60% の純度を有すると呼ばれてもよい。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 60% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 70% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 80% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 85% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 90% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 91% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 92% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 93% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 94% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 95% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 96% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 97% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 98% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 99% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、少なくとも 99.5% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、各カップリング工程は、実質的に 100% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、カップリング工程は、分析方法（例えば、NMR、HPLC など）によるカップリング工程から検出可能な全ての生成物が、意図された立体選択性を有するという点で、実質的に 100% の立体選択性を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋の立体選択性は、モデル反応（例えば、ダイマーがキラルなヌクレオチド間架橋と同じヌクレオチド間架橋を有し、ダイマーの 5'-ヌクレオシドが、キラルなヌクレオチド間架橋の 5'-末端に対するヌクレオシドと同じであり、ダイマーの 3'-ヌクレオシドが、キラルなヌクレオチド間架橋の 3'-末端に対するヌクレオシドと同じである（例えば、 $fU^*SfU^*SfC^*SfU$ の場合、 fU^*SfC のダイマーによる）、本質的に同じ条件または匹敵する条件でのダイマーの生成）によって測定されてもよい。当業者によって理解されるように、調製物中に n 個のヌクレオチド間架橋を有する特定の種類のオリゴヌクレオチドの割合は、 $SE^1 * SE^2 * SE^3 * \dots * SE^n$ として計算されてもよく、ここで、 SE^1 、 SE^2 、 SE^3 、 $\dots$ 、 SE^n は、独立して、1 番目、2 番目、3 番目、 $\dots$ n 番目のキラルなヌクレオチド間架橋の立体選択性である。

【0464】

いくつかの実施形態において、提供される組成物において、（１）塩基配列；（２）骨格の架橋パターン；（３）骨格のキラル中心のパターン；および（４）骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも 0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、9

10

20

30

40

50

1 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、97 %または99 %が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、およ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少なくとも0.5 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、97 %または99 %が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも0.5 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも1 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも2 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも3 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも4 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも5 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも6 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも7 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも8 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも9 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも10 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも20 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも30 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも40 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも50 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも60 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも70 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも80 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも81 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも82 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも83 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも84 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも85 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも86 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも87 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも88 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも89 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも90 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも91 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも92 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも93 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも94 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも95 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも96 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも97 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも98 %である。いくつかの実施形態において、この割合は、少なくとも99 %である。

【0465】

いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の特定の種類のオリゴヌクレオチド（特定の種類のオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよ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 $5 \times (1/2^n)$ の割合を有し（ n は、キラルなヌクレオチド間架橋の数）、または、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよび骨格のリン修飾のパターンを有するが、特定のオリゴヌクレオチド種類のものではないオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよ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 $[1 - (1/2^n)]/5$ 以下である）は、立体的に無作為な調製のオリゴヌクレオチド（特定の種類のオリゴヌクレオチドは、典型的には、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パ

10

20

30

40

50

ターンおよ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 $1/2^n$ の割合を有する（ n は、キラルなヌクレオチド間架橋の数）と考えられており、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよび骨格のリン修飾のパターンを有するが、特定のオリゴヌクレオチド種類のものではないオリゴヌクレオチドは、典型的には、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよ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 $[1 - (1/2^n)]$ の割合を有すると考えられている）と比較して、少なくとも5倍豊富である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも20倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも30倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも40倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも50倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも60倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも70倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも80倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも90倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも100倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも200倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも300倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも400倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも500倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも600倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも700倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも800倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも900倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも1000倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも2000倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも4000倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも8000倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも10,000倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも20,000倍である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも $(1.5)^n$ である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも $(1.6)^n$ である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも $(1.7)^n$ である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも $(1.1)^n$ である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも $(1.8)^n$ である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも $(1.9)^n$ である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 2^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 3^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 4^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 5^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 6^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 7^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 8^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 9^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 10^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 15^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 20^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 25^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 30^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 40^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 50^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、少なくとも 100^n である。いくつかの実施形態において、豊富さは、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよ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中の特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドの割合の増加によって測定される。いくつかの実施形態において、豊富さは、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよ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中の特定のオリゴヌクレオチド種類の割合の減少によってではなく、特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターンおよ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割合の減少によって測定される。

10

20

30

40

50

【0466】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド構成要素（例えば、化学修飾、骨格結合、骨格キラル中心および／または骨格リン修飾のパターン）の組み合わせが、驚くほどに改善された生物活性などの特性を与え得ることを認める。

【0467】

いくつかの実施形態において、本開示は、所定量の第1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、この第1の複数のオリゴヌクレオチドが、1個以上のウィング領域と1個の共通のコア領域を含み、ここで、

それぞれのウィング領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、場合により1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含み；

コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含み、共通なコア領域は、

- (1) 共通な塩基配列と長さ；
- (2) 共通のパターンの骨格架橋；および
- (3) 共通のパターンの骨格キラル中心を含み、

独立して、1つ以上の複数のオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化する、オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0468】

いくつかの実施形態において、翼領域は、コア領域にはない構造的特徴を含む。いくつかの実施形態において、翼およびコアは、任意の構成要素、例えば、塩基修飾（例えば、メチル化／非メチル化、1位のメチル化／2位のメチル化など）、糖修飾（例えば、修飾／非修飾、2'－修飾／別のタイプの修飾、1つのタイプの2'－修飾／別のタイプの2'－修飾など）、骨格結合タイプ（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／置換ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心立体化学（例えば、全Sp／全Rp、（SpRp）リピート／全Rpなど）、骨格リン修飾タイプ（例えば、s1／s2、s1／s3など）などにより定義することができる。

【0469】

いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、ヌクレオシド修飾によって定義され、ウィングは、コア領域にないヌクレオシド修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、糖の修飾によって定義され、ウィングは、コア領域にない糖の修飾を含む。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2'－修飾である。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2'－ORである。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2'－MOEである。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、2'－OMeである。さらに、糖の修飾の例を本開示に記載する。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、ヌクレオチド間架橋によって定義され、ウィングは、コア領域にないヌクレオチド間架橋の種類（例えば、天然のリン酸架橋、ある種の修飾されたヌクレオチド間架橋など）を含む。いくつかの実施形態において、ウィングとコアは、ヌクレオチド間架橋によって定義され、ウィングは、コアの骨格架橋とは異なる骨格架橋のパターンを有する。

【0470】

いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、翼－コア構造（ヘミマー）を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド修飾の翼－コア構造を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、コア－翼構造（別のタイプのヘミマー）を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド修飾のコア－翼構造を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、翼－コア－翼構造（ギャップマー）を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド修飾の翼－コア－翼構造を有する。いくつかの実施形態において、翼およびコアは、糖部分の修飾により定義される。いくつかの実施形態において、翼およびコアは、塩基部分の修飾により定義される。いくつかの実施形態において、翼領域内の各糖部分は、コア領域に見

10

20

30

40

50

られない同じ2'-修飾を有する。いくつかの実施形態において、翼領域内の各糖部分は、コア領域のどの糖修飾とも異なる同じ2'-修飾を有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、糖修飾を持たない。いくつかの実施形態において、翼領域内の各糖部分は、同じ2'-修飾を有し、コア領域は、2'-修飾を持たない。いくつかの実施形態において、2つ以上の翼が存在するとき、各翼は、それ自体の修飾により定義される。いくつかの実施形態において、各翼は、それ自体の特徴的な糖修飾を有する。いくつかの実施形態において、各翼は、それとコアを区別する同じ特徴的な糖修飾を有する。いくつかの実施形態において、各翼糖部分は、同じ修飾を有する。いくつかの実施形態において、各翼糖部分は、同じ2'-修飾を有する。いくつかの実施形態において、翼領域内の各糖部分は、同じ2'-修飾を有するが、第1の翼領域内の共通2'-修飾は、第2の翼領域内の共通2'-修飾と同じであることも、または異なることも可能である。いくつかの実施形態において、翼領域内の各糖部分は、同じ2'-修飾を有し、第1の翼領域内の共通2'-修飾は、第2の翼領域内の共通2'-修飾と同じである。いくつかの実施形態において、翼領域内の各糖部分は、同じ2'-修飾を有し、第1の翼領域内の共通2'-修飾は、第2の翼領域内の共通2'-修飾とは異なる。

【0471】

いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、アンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、*chiromers*）である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、*siRNA*オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、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、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンタゴ*mir*、マイクロRNA、プレマイクロRNAs、抗*mir*、スーパー*mir*、リボザイム、U₁アダプター、RNAアクチベーター、RNAi剤、デコイオリゴヌクレオチド、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、アプタマーまたはアジュバントであり得るオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アンタゴ*mir*オリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、マイクロRNAオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、プレマイクロRNAオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、抗*mir*オリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、スーパー*mir*オリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、リボザイムオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、U₁アダプターオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、RNAアクチベーターオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、RNAi剤オリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、デコイオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、三重鎖形成オリゴヌクレオチドオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アプタマーオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、アジュバントオリゴヌクレオチドのものである。

【0472】

いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、1つまたは複数の修飾された骨格結合、塩基、および／または糖を含むオリゴヌクレオチドのものである。

[illegible]

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%のキラルな修飾されたリン酸結合を含む。例示的なこのようなキラルな修飾されたリン酸結合は、上および本明細書に記述される。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、Sp配置に、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%のキラルな修飾されたリン酸結合を含む。

【0475】

いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約80%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約85%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約90%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約91%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約92%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約93%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約94%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約95%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約96%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約97%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約98%超の立体化学的純度のものである。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、約99%超の立体化学的純度のものである。

10

20

【0476】

いくつかの実施形態において、そのように提供される純度は、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋の純度であってもよく、組成物は、部分的にキラリティが制御されている。

【0477】

いくつかの実施形態において、キラルな修飾されたリン酸架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋、すなわち、ホスホロチオエートヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または100%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、全てのキラルな修飾されたリン酸架橋は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約10%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約20%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約30%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約40%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約50%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約60%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約70%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの少なくとも約80%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド

30

40

50

態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、たった1つのR_pキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、たった1つのR_pキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を有し、全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋である。
【0480】

いくつかの実施形態において、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエートジエステル架橋である。いくつかの実施形態において、それぞれのキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、独立して、キラルなホスホロチオエートジエステル架橋である。いくつかの実施形態において、それぞれのヌクレオチド間架橋は、独立して、キラルなホスホロチオエートジエステル架橋である。いくつかの実施形態において、それぞれのヌクレオチド間架橋は、独立して、キラルなホスホロチオエートジエステル架橋であり、1つだけがR_pである。

10

【0481】

いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、1個以上の修飾塩基を含むオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、修飾塩基を含まないオリゴヌクレオチドの調製物である。例示的な修飾塩基は、上および本明細書に記載される。

【0482】

いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも2個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも3個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも4個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも5個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも6個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも7個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも8個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも9個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、少なくとも10個の天然のリン酸架橋を含む。

20

30

【0483】

いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、1個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、2個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、3個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、4個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、5個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、6個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、7個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、8個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、9個の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、10個の天然のリン酸架橋を含む。

40

50

配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも16個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも17個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも18個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも19個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも20個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも21個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも22個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも23個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも24個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも25個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御された（および／または立体化学的に純粋な）調製物は、少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70または75個の塩基の共通の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの調製物である。

【0487】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、糖部分で修飾される1個以上の残基を含むオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、糖部分の2'位で修飾される1個以上の残基を含むオリゴヌクレオチドを含む（本明細書で以下、「2'-修飾」と呼ばれる）。このような修飾の例は、上および本明細書に記載され、限定されないが、2'-OMe、2'-MOE、2'-LNA、2'-F、FRNA、FANA、ScEtなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、2'-修飾される1個以上の残基を含むオリゴヌクレオチドを含む。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2'-O-メトキシエチル（2'-MOE）-修飾された残基である1個以上の残基を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、2'-修飾を含まないオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、2'-MOE残基を含まないオリゴヌクレオチドである。すなわち、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、MOE修飾されていない。糖の修飾のさらなる例を本開示に記載する。

【0488】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィングーコアまたはコアーウィングの一般的なモチーフ（ヘミマー、一般的に、それぞれX-YまたはY-Xとも表される）を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィングーコアーウィングの一般的なモチーフ（ギャップマー、一般的にX-Y-Xとも表される）を有する。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、特定の修飾を有する1個以上の残基を含み、修飾は、コア「Y」部分には存在しない。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、特定のヌクレオシドの修飾を有する1個以上の残基を含み、修飾は、コア「Y」部分には存在しな

10

20

30

40

50

い。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、特定の塩基の修飾を有する1個以上の残基を含み、修飾は、コア「Y」部分には存在しない。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、特定の糖の修飾を有する1個以上の残基を含み、修飾は、コア「Y」部分には存在しない。糖の修飾の例は、当該技術分野で広く知られている。いくつかの実施形態において、糖の修飾は、US9006198号に記載される修飾から選択される修飾であり、糖の修飾は、本明細書に参考として組み込まれる。糖の修飾のさらなる例を本開示に記載する。いくつかの実施形態において、それぞれのウィングは、コア部分には存在しない2'修飾を有する1個以上の残基を含む。いくつかの実施形態において、2'-修飾は2'-O¹Rであり、R¹は、本開示で定義され、記載されている。

10

【0489】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Yと表される翼-コアモチーフ、またはY-Xと表されるコア-翼モチーフを有し、ここで、「X」部分の残基は、特定のタイプの糖修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、同じ特定のタイプの糖修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Y-Xと表される翼-コア-翼モチーフを有し、ここで、各「X」部分の残基は、特定のタイプの糖修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、同じ特定のタイプの糖修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Yと表される翼-コアモチーフ、またはY-Xと表されるコア-翼モチーフを有し、ここで、「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、同じ特定のタイプの2'-修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Yと表される翼-コアモチーフを有し、ここで、「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、同じ特定のタイプの2'-修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、Y-Xと表されるコア-翼モチーフを有し、ここで、「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、同じ特定のタイプの2'-修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Y-Xと表される翼-コア-翼モチーフを有し、ここで、各「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、同じ特定のタイプの2'-修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Yと表される翼-コアモチーフを有し、ここで、「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は2'-デオキシリボヌクレオシドである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、Y-Xと表されるコア-翼モチーフを有し、ここで、「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は2'-デオキシリボヌクレオシドである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Y-Xと表される翼-コア-翼モチーフを有し、ここで、各「X」部分の残基は、特定のタイプの2'-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は2'-デオキシリボヌクレオシドである。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Y-Xと表される翼-コア-翼モチーフを有し、ここで、各「X」部分の残基は、2'-MOE-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は、2'-MOE-修飾残基ではない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、X-Y-Xと表される翼-コア-翼モチーフを有し、ここで、各「X」部分の残基は、2'-MOE-修飾残基であり、コア「Y」部分の残基は2'-デオキシリボヌクレオシドである。このようなX-Y、Y-Xおよび/またはX-Y-Xモチーフの文脈において、上および本明細書に記載のすべてのこのような2'-修飾が意図されることを当業者は理解されよう。

20

30

40

【0490】

50

いくつかの実施形態において、翼は、1塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、2塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、3塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、4塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、5塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、6塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、7塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、8塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、9塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、10塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、11塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、12塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、13塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、14塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、15塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、16塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、17塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、18塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、19塩基以上の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、10塩基以上の長さを有する。

10

【0491】

いくつかの実施形態において、翼は、1塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、2塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、3塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、4塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、5塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、6塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、7塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、8塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、9塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、10塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、11塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、12塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、13塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、14塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、15塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、16塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、17塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、18塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、19塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、翼は、10塩基の長さを有する。

20

30

【0492】

いくつかの実施形態において、翼は、1個または複数のキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、1個または複数の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、1個または複数のキラルなインターヌクレオチド結合および1個または複数の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、1個または複数のキラルなインターヌクレオチド結合および2個以上の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、1個または複数のキラルなインターヌクレオチド結合および2個以上の天然のホスフェート結合を含み、ここで、2個以上の天然のホスフェート結合は連続している。いくつかの実施形態において、翼は、キラルなインターヌクレオチド結合を含まない。いくつかの実施形態において、各翼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において、翼は、ホスフェート結合を含まない。いくつかの実施形態において、各翼は独立して、キラルなインターヌクレオチド結合である。

40

【0493】

いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋と、1個以上

50

【 0 4 9 4 】

30

【 0 4 9 5 】

50

【 0 4 9 9 】

20

【 0 5 0 0 】

50

酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、少なくとも16個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、少なくとも17個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、少なくとも18個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、少なくとも19個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、少なくとも20個の連続する天然のリン酸架橋を含む。

【0501】

いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、1個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、2個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、3個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、4個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、5個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、6個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、7個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、8個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、9個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、10個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、11個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、12個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、13個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、14個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、15個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、16個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、17個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、18個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、19個の連続する天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィング領域は、独立して、20個の連続する天然のリン酸架橋を含む。

【0502】

いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの5' -末端に対するものである(5' -末端ウィング)。いくつかの実施形態において、ウィングは、コアの3' -末端に対するものである(3' -末端ウィング)。例えば、WV-1092において($mG^*SmGmCmAmC^*SA^*SA^*SG^*SG^*SG^*SC^*SA^*SC^*RA^*SG^*SmAmCmUmU^*SmC$)、 $mG^*SmGmCmAmC$ は、5' -末端ウィングであり、 $SA^*SA^*SG^*SG^*SG^*SC^*SA^*SC^*RA^*SG^*S$ はコアであり、 $mAmCmUmU^*SmC$ は、3' -末端ウィングである。

【0503】

いくつかの実施形態において、5' -末端ウィングは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然ホスフェートヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、3' -末端ウィングは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然ホスフェートヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、それぞれのウィングは、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然ホスフェートヌクレオチド間架橋とを含む。例えば、WV-1092は、5' -末端

10

20

30

40

50

ウィングを有し、5' -末端ウィングは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然ホスフェートヌクレオチド間架橋とを含み、3' -末端ウィングは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然ホスフェートヌクレオチド間架橋とを含む。

【0504】

いくつかの実施形態において、5' -末端ウィングは、(3' -末端に対して) 5' -末端ウィング中の修飾されたヌクレオチド間架橋の後に、2個以上のヌクレオシドを接続する1個以上の天然のリン酸架橋を有する、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。例えば、5' -末端ウィング $mG^*SmGmCmA mC$ は、5' -末端ウィング中の修飾されたヌクレオチド間架橋の後に、4個のヌクレオシド ($mGmCmA mC$) を接続する3個の天然のリン酸架橋を有する、修飾されたヌクレオチド間架橋 (mG^*SmG) を含む。いくつかの実施形態において、5' -末端ウィングは、修飾されたヌクレオチド間架橋の後に、1個以上の天然のリン酸架橋および／または1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、その後に、5' -末端ウィングに1個以上の天然のリン酸架橋を含む (例えば、 $mG^*SmG^*SmCmA mC$ 中に mG^*SmG および mG^*SmC)。いくつかの実施形態において、5' -末端ウィングは、5' -末端ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の後に、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' -末端ウィングは、5' -末端ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の後に、1個以上の連続した天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、5' -末端ウィングは、その3' -末端で、2つのヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む。例えば、5' -末端ウィング $mG^*SmGmCmA mC$ は、その3' -末端で、2つのヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む ($mG^*SmGmCmA mC$)。

【0505】

いくつかの実施形態において、3' -末端ウィングは、(5' -末端に対して) 3' -末端ウィング中の修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、2個以上のヌクレオシドを接続する1個以上の天然のリン酸架橋を有する、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。例えば、3' -末端ウィング $mAmCmUmU^*SmC$ は、3' -末端ウィング中の修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、4個のヌクレオシド ($mAmCmUmU$) を接続する3個の天然のリン酸架橋を有する、修飾されたヌクレオチド間架橋 (mU^*SmC) を含む。いくつかの実施形態において、3' -末端ウィングは、修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、1個以上の天然のリン酸架橋および／または1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、その前に、3' -末端ウィングに1個以上の天然のリン酸架橋を含む (例えば、 $mAmCmU^*SmU^*SmC$ 中に mU^*SmU および mU^*SmC)。いくつかの実施形態において、3' -末端ウィングは、3' -末端ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' -末端ウィングは、3' -末端ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、1個以上の連続した天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、3' -末端ウィングは、その5' -末端で、2つのヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む。例えば、 $mAmCmUmU^*SmC$ の構造を有する3' -末端ウィングは、その5' -末端で、2つのヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む ($mAmCmUmU^*SmC$)。

【0506】

いくつかの実施形態において、1個以上は、1である。いくつかの実施形態において、1個以上は、2である。いくつかの実施形態において、1個以上は、3である。いくつかの実施形態において、1個以上は、4である。いくつかの実施形態において、1個以上は、5である。いくつかの実施形態において、1個以上は、6である。いくつかの実施形態において、1個以上は、7である。いくつかの実施形態において、1個以上は、8である。いくつかの実施形態において、1個以上は、9である。いくつかの実施形態において、1個以上は、10である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも1である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも2である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも3である。いくつかの実施形態において、1個以上

10

20

30

40

50

は、少なくとも4である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも5である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも6である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも7である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも8である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも9である。いくつかの実施形態において、1個以上は、少なくとも10である。

【0507】

いくつかの実施形態において、翼は、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端翼は、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端翼は、翼の5'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、5'-末端翼は、翼の5'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、キラルなインターヌクレオチド結合はR_pである。いくつかの実施形態において、5'-末端翼は、翼の5'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、キラルなインターヌクレオチド結合はS_pである。いくつかの実施形態において、3'-末端翼は、翼の3'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、3'-末端翼は、翼の3'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、キラルなインターヌクレオチド結合はR_pである。いくつかの実施形態において、3'-末端翼は、翼の3'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、キラルなインターヌクレオチド結合はS_pである。

【0508】

いくつかの実施形態において、翼は、2個以上の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼内のすべてのホスフェート結合が連続しており、翼内のどの2個のホスフェート結合の間にも非ホスフェート結合は存在しない。

【0509】

いくつかの実施形態において、架橋（例えば、架橋の化学、架橋の立体化学など）を記述するときに、ウィングとコアを接続する架橋は、コアの一部であると考えられる。例えば、WV-1092のmG*SmGmCmA_mC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmCにおいて、下線を引いた架橋は、コア（太字）の一部であると考えてもよく、その5'-ウィング（糖部分に2'-OMeを有する）は、その5'-末端に1個の単一のS_pホスホロチオエート架橋を有し、その3'-ウィング（糖部分に2'-OMeを有する）は、その3'-末端に1個のS_pホスホロチオエート架橋を有し、そのコアは、糖に2'-修飾を有していない。

【0510】

いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された5'-インターヌクレオチド結合は修飾結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された5'-インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された5'-インターヌクレオチド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において、2'-修飾のない糖部分に結合された5'-インターヌクレオチド結合は置換ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各5'-インターヌクレオチド結合は修飾結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各5'-インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各5'-インターヌクレオチド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において、2'-修飾のない糖部分に結合された各5'-インターヌクレオチド結合は置換ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各5'-インターヌクレオチド結合はホスホロチオエートトリエステル結合である。

【0511】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された3'-インターヌクレオチド結合は修飾結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された3'-インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された3'-インターヌクレオチド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において、2'-修飾のない糖部分に結合された3'-インターヌクレオチド結合は置換ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された3'-インターヌクレオチド結合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において、2'-修飾のない糖部分に結合された各3'-インターヌクレオチド結合は修飾結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各3'-インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各3'-インターヌクレオチド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において、2'-修飾のない糖部分に結合された各3'-インターヌクレオチド結合は置換ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各3'-インターヌクレオチド結合はホスホロチオエートトリエステル結合である。

10

【0512】

いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された両方のインターヌクレオチド結合は修飾結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された両方のインターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された両方のインターヌクレオチド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において、2'-修飾のない糖部分に結合された両方のインターヌクレオチド結合は置換ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された両方のインターヌクレオチド結合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において、2'-修飾のない糖部分に結合された各インターヌクレオチド結合は修飾結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各インターヌクレオチド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において、2'-修飾のない糖部分に結合された各インターヌクレオチド結合は置換ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分に結合された各インターヌクレオチド結合はホスホロチオエートトリエステル結合である。

20

30

【0513】

いくつかの実施形態において、2'-修飾のない糖部分は、天然のDNAヌクレオシドに見られる糖部分である。

【0514】

いくつかの実施形態では、翼-コア-翼構造において、5'-末端翼は、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態では、翼-コア-翼構造において、5'-末端翼は、翼の5'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態では、翼-コア-翼構造において、3'-末端翼は、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態では、翼-コア-翼構造において、3'-末端翼は、翼の3'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態では、翼-コア-翼構造において、各翼は、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態では、翼-コア-翼構造において、各翼は、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、ここで、5'-末端翼は、その5'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み；3'-末端翼は、その3'-末端に、1個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、5'-翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はRpである。いくつかの実施形態において、5'-翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチ

40

50

ド結合はS pである。いくつかの実施形態において、3' - 翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はR pである。いくつかの実施形態において、3' - 翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はS pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内および3' - 翼内両方の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はS pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内および3' - 翼内両方の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はR pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はS pであり、3' - 翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はR pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はR pであり、3' - 翼内の唯一のキラルなインターヌクレオチド結合はS pである。

10

【0515】

いくつかの実施形態において、翼は、2個のキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合および1個または複数の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合および2個以上の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合および2個以上の連続している天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合および2個の連続している天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合および3個の連続している天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、(コアへの) 5' - 翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、一方をその5' - 末端に、他方をその3' - 末端に、その間の1個または複数の天然のホスフェート結合と共に含む。いくつかの実施形態において、(コアへの) 5' - 翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、一方をその5' - 末端に、他方をその3' - 末端に、その間の2個以上の天然のホスフェート結合と共に含む。いくつかの実施形態において、(コアへの) 3' - 翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、一方をその3' - 末端に、他方をその3' - 末端に、その間の1個または複数の天然のホスフェート結合と共に含む。いくつかの実施形態において、(コアへの) 3' - 翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、一方をその3' - 末端に、他方をその3' - 末端に、その間の2個以上の天然のホスフェート結合と共に含む。

20

30

【0516】

いくつかの実施形態において、5' - 翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、一方をその5' - 末端に、他方をその3' - 末端に、その間の1個または複数の天然のホスフェート結合と共に含み、3' - 翼は、その3' - 末端に、1個のみのインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、(コアへの) 5' - 翼は、2個のみのキラルなインターヌクレオチド結合を含み、一方をその5' - 末端に、他方をその3' - 末端に、その間の2個以上の天然のホスフェート結合と共に含み、3' - 翼は、その3' - 末端に、1個のみのインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、各キラルなインターヌクレオチド結合は独立して、それ自体の立体化学を有する。いくつかの実施形態において、5' - 翼内の両方のキラルなインターヌクレオチド結合は、同じ立体化学を有する。いくつかの実施形態において、5' - 翼内の両方のキラルなインターヌクレオチド結合は、異なる立体化学を有する。いくつかの実施形態において、5' - 翼内の両方のキラルなインターヌクレオチド結合はR pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内の両方のキラルなインターヌクレオチド結合はS pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内および3' - 翼内のキラルなインターヌクレオチド結合は、同じ立体化学を有する。いくつかの実施形態において、5' - 翼内および3' - 翼内のキラルなインターヌクレオチド結合はR pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内および3' - 翼内のキラルなインターヌクレオチド結合はS pである。いくつかの実施形態において、5' - 翼内および3' - 翼内のキラルなインターヌクレオチド結合は、異なる立体化学を有

40

50

【 0 5 2 2 】

10

【 0 5 2 3 】

20

【 0 5 2 4 】

30

40

50

10

20

30

40

て、ウィングは、16個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、17個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、18個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、19個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、20個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、21個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、22個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、23個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、24個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、25個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、30個以上の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、35個以上の連続する2'-Fを含む。

10

【0529】

いくつかの実施形態において、ウィングは、1個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、2個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、3個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、4個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、5個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、6個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、7個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、8個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、9個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、10個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、11個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、12個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、13個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、14個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、15個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、16個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、17個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、18個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、19個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、20個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、21個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、22個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、23個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、24個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、25個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、30個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、35個の連続する2'-Fを含む。

20

30

【0530】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドを用いて実施された *in vitro* 試験は、細胞への核酸のジムノティックな取り込み（トランスフェクション試薬を用いない）を用いて行った。いくつかの実施形態において、実験データは、2'-修飾の効果が、オリゴヌクレオチドの細胞への導入の様式と無関係ではないことを示していた。いくつかの実施形態において、例えば、完全に2'-F修飾されたいくつかのオリゴヌクレオチドは、トランスフェクションされた場合（トランスフェクション試薬を用いて）、特に低濃度でより高い効力を有していた。

40

【0531】

いくつかの実施形態において、コア領域は、1またはそれ以上の塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、2またはそれ以上の塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、3またはそれ以上の塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、4またはそれ以上の塩基の長さを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、5またはそれ以上の塩基の長さを有する。いくつか

50

いて、コアは、4個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、5個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、6個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、7個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、8個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、9個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、10個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、11個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、12個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、13個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、14個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、15個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、16個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、17個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、18個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、19個の天然のホスフェート結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、20個のキラルなインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コアは、20個のキラルなインターヌクレオチド結合を含む。

【0537】

いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_m(Rp)_n$ 、 $(Rp)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ または $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 m 、 n 、 t および Np のそれぞれは独立して、本開示に定義および記述される通りである。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_m(Rp)_n$ 、 $(Rp)_n(Sp)_m$ 、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ または $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_m(Rp)_n$ を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_m(Rp)_n$ (式中、 $m > 2$ であり、 n は1である。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Rp)_n(Sp)_m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 $m > 2$ であり、 n は1である。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 $m > 2$ であり、 n は1である。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 $t > 2$ 、 $m > 2$ であり、 n は1である。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 $m > 2$ であり、 n は1である。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、 $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 $t > 2$ 、 $m > 2$ であり、 n は1である。)を含む骨格キラル中心のパターンを有する。とりわけ、本開示は、いくつかの実施形態において、このようなパターンが、標的配列、例えば、RNA配列の制御された切断、改善された切断速度、選択性などをもたらす得、かつ／または向上させ得ることを示す。骨格キラル中心の例のパターンは、本開示に記載されている。

【0538】

いくつかの実施形態において、コア領域のキラルなインターヌクレオチド結合の少なくとも60%は Sp である。いくつかの実施形態において、コア領域のキラルなインターヌクレオチド結合の少なくとも65%は Sp である。いくつかの実施形態において、コア領域のキラルなインターヌクレオチド結合の少なくとも66%は Sp である。いくつかの実施形態において、コア領域のキラルなインターヌクレオチド結合の少なくとも67%は S

20

50

【 0 5 4 4 】

いくつかの実施形態において、コアは、30個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、コアは、35個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-O¹Rである。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。

【 0 5 4 5 】

50

いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約2個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約3個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約4個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約5個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約6個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約7個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約8個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、ウィング領域の少なくとも約9個の連続するキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。

10

[illegible]

20

30

40

いくつかの実施形態において、ウィングは、1個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、2個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、3個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、4個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、5個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、6個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、7個以上の2'-修飾された糖部分を含む。いくつかの実

50

20

40

50

施形態において、ウィングは、9個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、10個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、11個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、12個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、13個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、14個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、15個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、16個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、17個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、18個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、19個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、20個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、21個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、22個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、23個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、24個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、25個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、30個の連続する2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィングは、35個の連続する2'-Fを含む。

【0553】

いくつかの実施形態において、翼-コア-翼（すなわち、X-Y-X）モチーフは、数字で、例えば、5-10-4と表され、これは、コアの5'-末端への翼が5塩基長であり、コア領域が10塩基長であり、コアの3'-末端への翼領域が4塩基長であることを意味する。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフは、例えば、2-16-2、3-14-3、4-12-4、5-10-5、2-9-6、3-9-3、3-9-4、3-9-5、4-7-4、4-9-3、4-9-4、4-9-5、4-10-5、4-11-4、4-11-5、5-7-5、5-8-6、8-7-5、7-7-6、5-9-3、5-9-5、5-10-4、5-10-5、6-7-6、6-8-5および6-9-2などのいずれかである。特定の実施形態では、翼-コア-翼モチーフは、5-10-5である。特定の実施形態では、翼-コア-翼モチーフは、7-7-6である。特定の実施形態では、翼-コア-翼モチーフは、8-7-5である。

【0554】

いくつかの実施形態において、翼-コアモチーフは、5-15、6-14、7-13、8-12、9-12などである。いくつかの実施形態において、コア-翼モチーフは、5-15、6-14、7-13、8-12、9-12などである。

【0555】

いくつかの実施形態において、このような翼-コア-翼（すなわち、X-Y-X）モチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、すべてキラルな修飾されたリン酸結合である。いくつかの実施形態において、このような翼-コア-翼（すなわち、X-Y-X）モチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合は、すべてキラル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において、このような翼-コア-翼モチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオチド間結合は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、50%、70%、80%、または90%のキラルな修飾されたリン酸エステルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態において、このような翼-コア-翼モチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオチド間結合は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%のキラル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において、このような翼-コア-翼モチーフの提供されるオリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオチド間結合は、Sp構造の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、50%、70%、80%、または90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【0556】

いくつかの実施形態において、翼ーコアー翼モチーフの各翼領域は、キラルな修飾されたリン酸エステルヌクレオチド間結合を含んでもよい。いくつかの実施形態において、翼ーコアー翼モチーフの各翼領域は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含んでもよい。いくつかの実施形態において、翼ーコアー翼モチーフの各翼領域は、キラルな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において、翼ーコアー翼モチーフの2つの翼領域は、同じヌクレオチド間結合立体化学を有する。いくつかの実施形態において、2つの翼領域は、異なるヌクレオチド間結合立体化学を有する。いくつかの実施形態において、翼内のヌクレオチド間結合はそれぞれ独立して、キラルなヌクレオチド間結合である。

【0557】

いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、場合によりキラルな修飾されたホスフェートヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、場合によりキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを含む。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有する。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを含み、ここで、反復パターンは、 $(Sp)mRp$ または $Rp(Sp)m$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを含み、ここで、反復パターンは、 $(Sp)mRp$ または $Rp(Sp)m$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを含み、ここで、反復パターンは、 $(Sp)mRp$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを含み、ここで、反復パターンは、 $Rp(Sp)m$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、 $(Sp)mRp$ または $Rp(Sp)m$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、 $(Sp)mRp$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、 $Rp(Sp)m$ であり、 m は1～50である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、少なくとも33%のS配置のヌクレオチド間架橋を含むモチーフである。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、少なくとも50%のS配置のヌクレオチド間架橋を含むモチーフである。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、少なくとも66%のS配置のヌクレオチド間架橋を含むモチーフである。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、 $RpRpSp$ および $SpSpRp$ から選択される反復三重モチーフである。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、反復 $RpRpSp$ である。いくつかの実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフのコア領域は、ヌクレオチド間架橋の立体化学の反復パターンを有し、ここで、反復パターンは、反復 $SpSpRp$ である。

【0558】

20

40

50

つかの実施形態において、 m は3である。いくつかの実施形態において、 m は4である。いくつかの実施形態において、 m は5である。いくつかの実施形態において、 m は6である。いくつかの実施形態において、 m は7である。いくつかの実施形態において、 m は8である。いくつかの実施形態において、 m は9である。いくつかの実施形態において、 m は10である。いくつかの実施形態において、 m は11である。いくつかの実施形態において、 m は12である。いくつかの実施形態において、 m は13である。いくつかの実施形態において、 m は14である。いくつかの実施形態において、 m は15である。いくつかの実施形態において、 m は16である。いくつかの実施形態において、 m は17である。いくつかの実施形態において、 m は18である。いくつかの実施形態において、 m は19である。いくつかの実施形態において、 m は20である。いくつかの実施形態において、 m は21である。いくつかの実施形態において、 m は22である。いくつかの実施形態において、 m は23である。いくつかの実施形態において、 m は24である。いくつかの実施形態において、 m は25である。いくつかの実施形態において、 m は、25より大きい。

【0561】

いくつかの実施形態において、繰り返しパターンは、 $(Sp)_m(Rp)_n$ (式中、 n は1~10であり、 m は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)である。いくつかの実施形態において、本開示は、骨格キラル中心のパターンが $(Sp)_m(Rp)_n$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、本開示は、コア領域の骨格キラル中心のパターンが $(Sp)_m(Rp)_n$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、繰り返しパターンは、 $(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 n は1~10であり、 m は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)である。いくつかの実施形態において、本開示は、骨格キラル中心のパターンが $(Rp)_n(Sp)_m$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、本開示は、コア領域の骨格キラル中心のパターンが $(Rp)_n(Sp)_m$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、 $(Rp)_n(Sp)_m$ は $(Rp)(Sp)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)_n(Rp)_m$ は $(Sp)_2(Rp)$ である。

【0562】

いくつかの実施形態において、本開示は、骨格キラル中心のパターンが $(Sp)_m(Rp)_n(Sp)_t$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、繰り返しパターンは、 $(Sp)_m(Rp)_n(Sp)_t$ (式中、 n は1~10であり、 t は1~50であり、 m は、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)である。いくつかの実施形態において、本開示は、コア領域の骨格キラル中心のパターンが $(Sp)_m(Rp)_n(Sp)_t$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、繰り返しパターンは、 $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 n は1~10であり、 t は1~50であり、 m は、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)である。いくつかの実施形態において、本開示は、骨格キラル中心のパターンが $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、本開示は、コア領域の骨格キラル中心のパターンが $(Sp)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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。

【0563】

いくつかの実施形態において、繰り返しパターンは、 $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ (式中、 n は1~10であり、 t は1~50であり、 Np は独立して、 Rp または Sp であり、 m は、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)である。いくつかの実施形態において、本開示は、骨格キラル中心のパターンが $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を

含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、本開示は、コア領域の骨格キラル中心のパターンが $(Np)_t(Rp)_n(Sp)_m$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、繰り返しパターンは、 $(Np)_m(Rp)_n(Sp)_t$ (式中、 n は 1 ~ 10 であり、 t は 1 ~ 50 であり、 Np は独立して、 Rp または Sp であり、 m は、上で定義され、本明細書に記述される通りである。) である。いくつかの実施形態において、本開示は、骨格キラル中心のパターンが $(Np)_m(Rp)_n(Sp)_t$ を含むオリゴヌクレオチドタイプ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において、 Np は Rp である。いくつかの実施形態において、 Np は Sp である。いくつかの実施形態において、 Np はすべて同じである。いくつかの実施形態において、 Np はすべて Sp である。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの Np は、他の Np とは異なる。いくつかの実施形態において、 t は 2 である。

【0564】

本明細書において定義される通り、 n は 1 ~ 10 である。いくつかの実施形態において、 n は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は 1 である。いくつかの実施形態において、 n は、2、3、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は、3、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 n は 1 である。いくつかの実施形態において、 n は 2 である。いくつかの実施形態において、 n は 3 である。いくつかの実施形態において、 n は 4 である。いくつかの実施形態において、 n は 5 である。いくつかの実施形態において、 n は 6 である。いくつかの実施形態において、 n は 7 である。いくつかの実施形態において、 n は 8 である。いくつかの実施形態において、 n は 9 である。いくつかの実施形態において、 n は 10 である。

【0565】

本明細書において定義される通り、 t は 1 ~ 50 である。いくつかの実施形態において、 t は 1 である。いくつかの実施形態において、 t は 2 ~ 50 である。いくつかの実施形態において、 t は、2、3、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 t は、3、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 t は、4、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 t は、5、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 t は、6、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 t は、7 または 8 である。いくつかの実施形態において、 t は 1 である。いくつかの実施形態において、 t は 2 である。いくつかの実施形態において、 t は 3 である。いくつかの実施形態において、 t は 4 である。いくつかの実施形態において、 t は 5 である。いくつかの実施形態において、 t は 6 である。いくつかの実施形態において、 t は 7 である。いくつかの実施形態において、 t は 8 である。いくつかの実施形態において、 t は 9 である。いくつかの実施形態において、 t は 10 である。いくつかの実施形態において、 t は 11 である。いくつかの実施形態において、 t は 12 である。いくつかの実施形態において、 t は 13 である。いくつかの実施形態において、 t は 14 である。いくつかの実施形態において、 t は 15 である。いくつかの実施形態において、 t は 16 である。いくつかの実施形態において、 t は 17 である。いくつかの実施形態において、 t は 18 である。いくつかの実施形態において、 t は 19 である。いくつかの実施形態において、 t は 20 である。いくつかの実施形態において、 t は 21 である。いくつかの実施形態において、 t は 22 である。いくつかの実施形態において、 t は 23 である。いくつかの実施形態において、 t は 24 である。いくつかの実施形態において、 t は 25 である。い

施形態において、 m と t の合計は、11より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、12より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、13より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、14より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、15より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、16より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、17より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、18より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、19より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、20より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、21より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、22より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、23より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、24より大きい。いくつかの実施形態において、 m と t の合計は、25より大きい。

【0569】

いくつかの実施形態において、 n は1であり、 m および t のうちの少なくとも1つは、1より大きい。いくつかの実施形態において、 n は1であり、 m および t はそれぞれ独立して、1より大きい。いくつかの実施形態において、 $m > n$ および $t > n$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $SpRp(Sp)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Np)tRp(Sp)m$ である。いくつかの実施形態において、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Np)_2Rp(Sp)m$ である。いくつかの実施形態において、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Rp)_2Rp(Sp)m$ である。いくつかの実施形態において、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_2Rp(Sp)m$ である。いくつかの実施形態において、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ は $SpRpRp(Sp)m$ である。いくつかの実施形態において、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ は $SpRpRp(Sp)m$ である。

【0570】

いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $SpRpSpSp$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_3Rp(Sp)_3$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_4Rp(Sp)_4$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_tRp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $SpRp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_2Rp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_3Rp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_4Rp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ は $(Sp)_5Rp(Sp)_5$ である。

【0571】

いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_3Rp(Sp)_3$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_4Rp(Sp)_4$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)mRp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_2Rp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_3Rp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_4Rp(Sp)_5$ である。いくつかの実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)t$ は $(Sp)_5Rp$

10

20

30

40

50

(S p) 5である。

【0572】

いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも1個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも1個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも1個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも1個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、1個のみのRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コア領域モチーフは、少なくとも2個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも2個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも2個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも3個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも3個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも3個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも3個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個のRpインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、翼-コア-翼モチーフのコア領域は、少なくとも4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。

【0573】

いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域とは異なる糖部分の2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域とは異なる、同じ種類の2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域には存在しない2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域には存在しない2'-Fのパターンを含む。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域とは異なる量の2'-Fを含む。いくつかの実施形態において、量は、2'-F修飾の数によって測定されるような絶対値である。いくつかの実施形態において、量は、2'-F修飾の割合によって測定されるような相対値である。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、このような2'-修飾の数および／または割合によって測定する場合、コア領域に存在する2'-修飾の数が少ないという点で、コア領域とは異なる。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域に2'-OR修飾が少なく含まれる。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、コア領域に2'-OMe修飾が少なく含まれる。いくつかの実施形態において、ウィング領域は、このような2'-修飾の数および／または割合によって測定する場合、コア領域に存在する修飾されていない糖部分が少ないという点で、コア領域とは異なる。

【0574】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個以上のウィング領域と、1個のコア領域とを含み、例えば、提供されるオリゴヌクレオチドは、ウィング-コア-ウィング構造を含んでもよい。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、コア領域とは異なる糖部分の2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、コア領域とは異なる、同じ種類の2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、コア領域には存在しない2'-Fを含む。いくつかの実施形態

において、各ウィング領域は、コア領域には存在しない 2'-F のパターンを含む。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、コア領域とは異なる量の 2'-F を含む。いくつかの実施形態において、量は、2'-F 修飾の数によって測定されるような絶対値である。いくつかの実施形態において、量は、2'-F 修飾の割合によって測定されるような相対値である。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、このような 2'-修飾の数および／または割合によって測定する場合、コア領域に存在する 2'-修飾の数が少ないという点で、コア領域とは異なる。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、コア領域に 2'-OR 修飾が少なく含まれる。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、コア領域に 2'-OMe 修飾が少なく含まれる。いくつかの実施形態において、各ウィング領域は、このような 2'-修飾の数および／または割合によって測定する場合、コア領域に存在する修飾されていない糖部分が少ないという点で、コア領域とは異なる。

10

【0575】

特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-修飾された残基である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-OR 修飾された残基である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-MOE 修飾された残基である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-F 修飾された残基である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-OMe 修飾された残基である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、コア領域の残基は、2'-デオキシリボヌクレオシド残基である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、全てのヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエート架橋である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-修飾された残基であり、コア領域の残基は 2'-デオキシリボヌクレオシド残基であり、コア領域の全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-OR 修飾された残基であり、コア領域の残基は 2'-デオキシリボヌクレオシド残基であり、コア領域の全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-MOE 修飾された残基であり、コア領域の残基は 2'-デオキシリボヌクレオシド残基であり、コア領域の全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋である。特定の実施形態において、ウィングーコアーウィングモチーフは、5-10-5 モチーフであり、各ウィング領域の残基は、2'-OMe 修飾された残基であり、コア領域の残基は 2'-デオキシリボヌクレオシド残基であり、コア領域の全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋である。

20

30

40

【0576】

いくつかの実施形態において、「X」翼領域の残基は 2'-MOE-修飾残基ではない。特定の実施形態では、翼ーコアモチーフは、「X」翼領域の残基が、2'-MOE-修飾残基ではないモチーフである。特定の実施形態では、コアー翼モチーフは、「X」翼領域の残基が、2'-MOE-修飾残基ではないモチーフである。特定の実施形態では、翼ーコアー翼モチーフは、各「X」翼領域の残基が、2'-MOE-修飾残基ではないモチーフである。特定の実施形態では、翼ーコアー翼モチーフは、各「X」翼領域の残基が、2'-MOE-修飾残基ではない 5-10-5 モチーフである。特定の実施形態では、翼ーコアー翼モチーフは、コア「Y」領域の残基が、2'-デオキシリボヌクレオシド残基である 5-1

50

0-5モチーフである。特定の実施形態では、翼-コア-翼モチーフは、5-10-5モチーフであり、ここで、すべてのインターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。特定の実施形態では、翼-コア-翼モチーフは、5-10-5モチーフであり、ここで、すべてのインターヌクレオチド結合は、キラルなホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。特定の実施形態では、翼-コア-翼モチーフは、各「X」翼領域の残基が2'-MOE-修飾残基ではなく、コア「Y」領域の残基が2'-デオキシリボヌクレオチドであり、かつすべてのインターヌクレオチド結合がキラルなホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である5-10-5モチーフである。

【0577】

いくつかの実施形態において、キラルな修飾されたリン酸架橋は、キラルなホスホロチオエート架橋、すなわち、ホスホロチオエートヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または100%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、全てのキラルな修飾されたリン酸架橋は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約10%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約20%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約30%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約40%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約50%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約60%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約70%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約80%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約95%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Sp配置の架橋である。

【0578】

いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%または約90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約10%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約20%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約30%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約40%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約50%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約60%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約70%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約80%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約95%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。

実施形態において、コア領域の少なくとも約80%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約90%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の少なくとも約95%のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。

【0579】

いくつかの実施形態において、コア領域の約10%未満、20%未満、30%未満、40%未満、50%未満、60%未満、70%未満、80%未満または90%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約10%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約20%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約30%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約40%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約50%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約60%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約70%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約80%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約90%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域の約95%未満のキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋は、Rp配置の架橋である。いくつかの実施形態において、コア領域は、たった1つのRpキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を有する。いくつかの実施形態において、コア領域は、たった1つのRpキラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋を有し、全てのヌクレオチド間架橋は、キラルなホスホロチオエートヌクレオチド間架橋である。

【0580】

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、ブロックマーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並ぶブロックを含むアルトマーである。いくつかの実施形態において、ブロックマーまたはアルトマーは、化学修飾（存在する場合または存在しない場合を含む）、例えば、塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間架橋修飾、立体化学などによって定義することができる。ブロック単位および／または交互に並ぶ単位の化学修飾、立体化学およびパターンの例としては、本開示に記載されるもの（例えば、ウィング、コア、オリゴヌクレオチドなどについて記載されるもの）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において、ブロックマーは、 $\cdots SS \cdots RR \cdots SS \cdots RR \cdots$ のパターンを含む。いくつかの実施形態において、アルトマーは、SRSRSRSRのパターンを含む。

【0581】

いくつかの実施形態において、例えばウィング、コア、ブロックなどの骨格キラル中心のパターンは、1以上の $(Rp)p(Sp)x(Rp)q(Sp)y$ を含み、ここで、 p 、 x 、 q 、 y は、それぞれ独立して0~50であり、 $p+q>0$ 、 $x+y>0$ である。

【0582】

いくつかの実施形態において、提供される骨格のキラル中心のパターンは、 $(Sp)m(Rp)n$ 単位、 $(Rp)n(Sp)m$ 単位、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ 単位または $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ 単位の繰り返しを含む。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $(Sp)m(Rp)n$ である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $SpRp$ である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $SpSpR$

pである。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $S p R p R p$ である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $R p R p S p$ である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $(R p) n (S p) m$ である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $(N p) t (R p) n (S p) m$ である。いくつかの実施形態において、繰り返し単位は、 $(S p) t (R p) n (S p) m$ である。

【0583】

いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) x - (全て R p または 全て S p) - (R p / S p) y$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) - (全て R p または 全て S p) - (R p / S p)$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p) x - (全て S p) - (R p) y$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p) - (全て S p) - (R p)$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(S p) x - (全て R p) - (S p) y$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(S p) - (全て R p) - (S p)$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) x - (反復 (S p) m (R p) n) - (R p / S p) y$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心パターンは、 $(R p / S p) - (反復 (S p) m (R p) n) - (R p / S p)$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) x - (反復 S p S p R p) - (R p / S p) y$ を含む。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) - (反復 S p S p R p) - (R p / S p)$ を含む。

【0584】

いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) x - (全て R p または 全て S p) - (R p / S p) y$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) - (全て R p または 全て S p) - (R p / S p)$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p) x - (全て S p) - (R p) y$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p) - (全て S p) - (R p)$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(S p) x - (全て R p) - (S p) y$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(S p) - (全て R p) - (S p)$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) x - (反復 (S p) m (R p) n) - (R p / S p) y$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) - (反復 (S p) m (R p) n) - (R p / S p)$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) x - (反復 S p S p R p) - (R p / S p) y$ である。いくつかの実施形態において、提供される骨格キラル中心のパターンは、 $(R p / S p) - (反復 S p S p R p) - (R p / S p)$ である。

【0585】

当業者は、提供される組成物および方法によって標的転写物の様々な領域を標的とすることができることを理解する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、エキソン配列を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列およびエキソン配列を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、スプライシング部位にまたがる配列を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、5' スプライス部位、分岐点配列 (BPS)、ポリピリミジン領域 (py t a c t)、3' スプライス部位、イントロンスプライシングサイレンサー (ISS)、エキソンスプライシングサイレンサー (ESS)、イントロンスプライシングエンハ

10

20

30

40

50

ンサー（ISE）および／またはエキソンスプライシングエンハンサーの中に見出される配列、またはこれらを含む配列を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、イントロン配列である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列はエキソン配列である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、スプライシング部位にまたがる配列である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、5'スプライス部位、分岐点配列（BPS）、ポリピリミジン領域（py tract）、3'スプライス部位、イントロンスプライシングサイレンサー（ISS）、エキソンスプライシングサイレンサー（ESS）、イントロンスプライシングエンハンサー（ISE）および／またはエキソンスプライシングエンハンサーの中に見出される配列、またはこれらを含む配列である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、分岐点配列（BPS）、ポリピリミジン領域（py tract）、イントロンスプライシングサイレンサー（ISS）、エキソンスプライシングサイレンサー（ESS）、イントロンスプライシングエンハンサー（ISE）および／またはエキソンスプライシングエンハンサーの中に見出される配列である。

【0586】

当業者には理解されるように、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、とりわけ、多数の核酸高分子を標的にすることができる。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、核酸配列の転写物を標的にしてもよく、ここで、オリゴヌクレオチドの共通塩基配列（例えば、オリゴヌクレオチドタイプの塩基配列）は、転写物の配列に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的の配列に対して相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的の配列に対して相補的な配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的の配列に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的の配列に対して100%相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的の配列に対して100%相補的な配列である。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、標的の配列に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、標的の配列に対して相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、標的の配列に対して%相補的な配列である。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、標的の配列に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、標的の配列に対して100%相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、標的の配列に対して100%相補的な配列である。

【0587】

いくつかの実施形態において、本開示に記載されるように、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、新しい開裂パターン、高い開裂速度、高い開裂度、高い開裂選択性などを与えてもよい。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、被験体または集合に存在する1個以上の類似した配列を有する標的核酸配列からの転写を選択的に抑制する（例えば、開裂させる）ことができ、標的およびその類似した配列は、それぞれ、類似した配列に対して標的配列を定める特定のヌクレオチドに特徴的な配列要素を含む。いくつかの実施形態において、例えば、標的配列は、ある遺伝子の野生型の対立遺伝子または複製であり、類似した配列は、非常に類似した塩基配列を有する配列である（例えば、SNP、突然変異などを有する配列）。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、類似した配列に対して、標的配列を定め、例えば、標的配列が、rs362307のTでハンチントン病を引き起こす対立遺伝子である場合（対応するRNAにおいてU、疾患を引き起こさない対立遺伝子についてC）、特徴的な配列は、このSNPを含む。

【0588】

いくつかの実施形態において、類似した配列は、標的配列と、60%、65%、70%

、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を超える配列相同性を有する。いくつかの実施形態において、標的配列は、1個以上の突然変異および／またはSNPを含む、疾患を引き起こす核酸配列の複製であり、類似した配列は、疾患を引き起こさない複製である（野生型）。いくつかの実施形態において、標的配列は、突然変異を含み、類似した配列は、対応する野生型配列である。いくつかの実施形態において、標的配列は、突然変異対立遺伝子であり、一方、類似した配列は、野生型対立遺伝子である。いくつかの実施形態において、標的配列は、疾患を引き起こす対立遺伝子と関連するSNPを含み、一方、類似した配列は、疾患を引き起こす対立遺伝子と関連しない同じSNPを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通の塩基配列に相補的な標的配列の領域は、類似した配列の対応する領域と、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を超える配列相同性を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通の塩基配列に相補的な標的配列の領域は、類似した配列の対応する領域とは、5個未満、4個未満、3個未満、2個未満、またはたった1個の塩基対が異なっている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通の塩基配列に相補的な標的配列の領域は、類似した配列の対応する領域とは、1個の突然変異部位またはSNP部位のみが異なっている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通の塩基配列に相補的な標的配列の領域は、類似した配列の対応する領域とは、1個の突然変異部位のみが異なっている。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の共通の塩基配列に相補的な標的配列の領域は、類似した配列の対応する領域とは、1個のSNP部位のみが異なっている。

【0589】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して相補的な配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列である。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して相補的な配列である。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含む。いくつかの実施形態において、コア内の共通塩基配列は、特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列である。

【0590】

いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、突然変異を含むか、または突然変異である。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、突然変異を含む。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、突然変異である。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、点突然変異を含むか、または点突然変異である。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、点突然変異を含む。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、点突然変異である。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素は、SNPを含むか、またはSNPである。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素はSNPを含む。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素はSNPである。

【0591】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、標的配列と100%マッチし、標的配列の類似した配列とは100%はマッチしない。例えば、いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、標的核酸配列の疾患を引き起こす複製または対立遺伝子の突然変異とマッチするが、突然変異部位での疾患を引き起こさない複製または対立遺伝子とはマッチせず、いくつかの他の実施形態において、共通の塩基配列は、標的核酸配列の疾患を引き起こす対立遺伝子の中のSNPとマッチするが、対応する部位の疾患を引き起こさない対立遺伝子とはマッチしない。いくつかの実施形態において、コア中の共通の塩基配列は、標的配列と100%マッチし、標的配列の類似した配列とは100%はマッチしない。例えば、WV-1092において、その共通の塩基配列（およびそのコア中のその共通の塩基配列）は、rs362307で、疾患を引き起こすUとマッチするが、疾患を引き起こさない（野生型）Cとはマッチしない。

10

【0592】

とりわけ、本開示は、塩基配列が、オリゴヌクレオチドの特性に影響を与えてもよいことを認める。いくつかの実施形態において、塩基配列は、標的を抑制するために塩基配列を有するオリゴヌクレオチドが利用されるとき、例えば、RNase Hが関与する経路を通じて、標的の切断パターンに影響を与えてもよい：例えば、図33は、異なる配列を有する構造的に類似した（すべてホスホロチオエート結合、すべてステレオランダムな）オリゴヌクレオチドが、異なる切断パターンを有してもよいことを示す。いくつかの実施形態において、ステレオランダムでないオリゴヌクレオチド組成物（例えば、本開示において提供される特定のオリゴヌクレオチド組成物）の共通塩基配列は、DNAオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ONT-415）またはステレオランダムな全ホスホロチオエートオリゴヌクレオチド組成物（例えば、WV-905）に適用されるとき、DNA（DNA切断パターン）および／またはステレオランダムな全ホスホロチオエート（ステレオランダムな切断パターン）組成物の切断パターンが、特徴的な配列要素内またはその近傍の切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、内部または近傍の切断部位は、共通配列のコア領域に対して相補的な配列内にある。いくつかの実施形態において、内部または近傍の切断部位は、共通配列のコア領域に対して100%相補的な配列内にある。

20

【0593】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素内またはその近傍に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素内に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素の近傍に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素の突然変異またはSNPの近傍に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、突然変異の近傍に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、SNPの近傍に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。

30

【0594】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素内またはその近傍に、そのステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素内に、そのステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素の近傍に、そのステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、突然変異またはSNPの近傍に、そのステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、突然変異の近傍に、そのステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、SNPの近傍に、そのステレオランダムな切断パ

40

50

ターンの切断部位を有する塩基配列である。

【0595】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、特徴的な配列要素の突然変異の近傍に、そのDNA切断パターンおよび／またはステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、突然変異の近傍に、そのDNA切断パターンおよび／またはステレオランダムな切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、突然変異の近傍に、そのDNA切断パターンの切断部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、突然変異の近傍の切断部位は突然変異にあり、すなわち、切断部位は、変異ヌクレオチドのインターヌクレオチド結合にある（例えば、突然変異が、GGGACGTTCTTの標的配列内のAにある場合、切断はAとCの間である）。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位であり、ここで、0は、突然変異部位での切断を意味する（例えば、突然変異が、GGGACGTTCTTの標的配列内のAにある場合、0個のインターヌクレオチド結合だけ離れているとき、切断はAとCの間である；突然変異から、1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位は、突然変異から5'へのGとAの間、または突然変異から3'へのCとGの間である）。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0個、1個、2個、3個、4個または5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、0個、1個、2個、3個、4個または5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、0個、1個、2個、3個、4個または5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0個、1個、2個、3個、4個または5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、0個、1個、2個、3個、4個または5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、0個、1個、2個、3個、4個または5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0個、1個、2個または3個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、0個、1個、2個または3個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、0個、1個、2個または3個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0個、1個または2個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、0個、1個または2個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0個または1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、0個または1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、0個または1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、0

10

20

30

40

50

個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、1個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、2個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、2個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、3個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、3個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、3個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、4個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、4個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、4個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から、5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から5'へ、5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。いくつかの実施形態において、近傍の切断部位は、突然変異から3'へ、5個のインターヌクレオチド結合だけ離れた切断部位である。

【0596】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、そのDNAおよび／または立体的に無作為な開裂パターンの中の特徴的な配列要素のSNPの近傍に開裂部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、そのDNAおよび／または立体的に無作為な開裂パターンの中のSNPの近傍に開裂部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、そのDNA開裂パターンの中のSNPの近傍に開裂部位を有する塩基配列である。いくつかの実施形態において、SNPの近傍の開裂部位は、SNPにあり、すなわち、開裂部位は、SNPにあるヌクレオチドのヌクレオチド間架橋にある（例えば、WV-905の標的である、rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrCr(r s 3 6 2 3 0 7が太字にされている)を含むG*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*Cについて、開裂は、太字のrUと、その直後の下線が引かれているrGとの間である）。いくつかの実施形態において、その近傍の開裂部位は、SNPから0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個のヌクレオチド間架橋だけ離れた開裂部位であり、ここで、0は、SNPでの開裂を意味し（例えば、WV-905の標的である、rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrCr(r s 3 6 2 3 0 7は太字にされている)を含むG*G*C*A*C*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*A*C*T*T*Cについて、開裂は、0個のヌクレオチド間架橋だけ離れたものについて、太字のrUと、その直後の下線が引かれているrGとの間であり、SNPから1個のヌクレオチド間架橋だけ離れた開裂部位は、SNPから5'に向かってrGとrUの間である（下線が引かれている：rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrCr）か、またはSNPの3'-末端に向かってrGとrCの間である（下線が引かれている：rUrUrUrGrGrArArGrUrCrUrGrUrGrCrCrCrUrUrGrUrGrCrCrCr））。いくつかの実施形態において、その近傍の開裂部位は、SNPから0、1、2、3、4または5個のヌクレオチド間架橋だけ離れた開裂部位である。いくつかの実施形態において、その近傍

[illegible]

10

20

30

40

50

け離れた開裂部位である。いくつかの実施形態において、その近傍の開裂部位は、SNPから3'に向かって5個のヌクレオチド間架橋だけ離れた開裂部位である。例えば、WV-905配列の立体的に無作為な開裂パターンは、SNPでの開裂部位（CUGUとGCCCの間）、2個のヌクレオチド間架橋だけ離れたところ（GUCUとGUGCの間、およびGUGCとCCUUの間）、3個のヌクレオチド間架橋だけ離れたところ（UGCCとCUUGの間）、4個のヌクレオチド間架橋だけ離れたところ（CCCCとUUGUの間、およびAAGUとCUGUの間）、5個のヌクレオチド間架橋だけ離れたところ（CCCUとUGUGの間）にあることを示す。

【0597】

いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素の中または近傍（例えば、突然変異、SNPの近傍など）の開裂部位は、DNAおよび／または立体的に無作為な開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素の中または近傍の開裂部位は、DNA開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、特徴的な配列要素の中または近傍の開裂部位は、立体的に無作為な開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、突然変異の近傍の開裂部位は、DNA開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、突然変異の近傍の開裂部位は、立体的に無作為な開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、SNPの近傍の開裂部位は、DNA開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、SNPの近傍の開裂部位は、立体的に無作為な開裂パターンの中の主要な開裂部位である。いくつかの実施形態において、主要な開裂部位は、共通の配列のコア領域に相補的な配列の中にある。いくつかの実施形態において、主要な開裂部位は、共通の配列のコア領域に100%相補的な配列の中にある。

【0598】

いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、最も多い、または2番目、3番目、4番目もしくは5番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、最も多い、または2番目、3番目もしくは4番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、最も多い、または2番目もしくは3番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、最も多い、または2番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、最も多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、2番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、3番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、4番目に多い切断を有する部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、5番目に多い切断を有する部位である。

【0599】

いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、5%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、10%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、15%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、20%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、25%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、30%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、35%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、40%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、45%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、50%超の切断が起こる部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、55%超の切断が

10

20

30

40

50

切断部位は、標的の99%超が切断される部位である。いくつかの実施形態において、主要な切断部位は、標的の100%が切断される部位である。いくつかの実施形態において、絶対的な (absolute) 切断閾値に達する部位がないとき、切断パターンは、主要な切断部位を持たないことがある。

【0601】

当業者が理解するように、提供されるオリゴヌクレオチド組成物および方法は、当業者に知られているような様々な用途を有する。提供される組成物、その特性および用途を評価するための方法も、当業者に広く知られており、当業者によって実施される。特性、用途および／または方法の例としては、限定されないが、WO/2014/012081号およびWO/2015/107425号に記載されるものが挙げられる。

10

【0602】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、核酸配列に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、核酸配列に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患を引き起こす核酸配列に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患を引き起こす核酸配列に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患を引き起こす核酸配列の特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、疾患を引き起こす核酸配列と、疾患を引き起こさない核酸配列とを区別する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患を引き起こす核酸配列の特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、疾患を引き起こす核酸配列と、疾患を引き起こさない核酸配列とを区別する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患関連核酸配列に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患関連核酸配列に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患関連核酸配列の特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、疾患関連核酸配列と、非疾患関連核酸配列とを区別する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、疾患関連核酸配列の特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、疾患関連核酸配列と、非疾患関連核酸配列とを区別する。

20

30

【0603】

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、遺伝子に対して相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、遺伝子に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、遺伝子の特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、遺伝子と、遺伝子との相同性を共有する類似配列とを区別する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、遺伝子の特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、遺伝子と、遺伝子との相同性を共有する類似配列とを区別する。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的遺伝子の特徴的な配列要素に対して相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、遺伝子の他のコピー、例えば、遺伝子の野生型コピー、別の変異コピー遺伝子などに見られない突然変異を含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、標的遺伝子の特徴的な配列要素に対して100%相補的な配列を含むか、またはこれであり、この特徴的な配列は、遺伝子の他のコピー、例えば、遺伝子の野生型コピー、別の変異コピー遺伝子などに見られない突然変異を含む。

40

【0604】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、SNPを含む配列に対して相補的な配列を含むか、またはSNPを含む配列に対して相補的な配列である。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、SNPを含む配列に対して相補的な配列を含むか、また

50

はSNPを含む配列に対して相補的な配列であり、共通の塩基配列は、疾患に関連するSNPに対して100%相補的な配列である。例えば、いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、ハンチントン病に関連する（またはハンチントン病を引き起こす）対立遺伝子に関連するSNPに100%相補的である。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、WV-1092の塩基配列であり、この塩基配列は、rs362307での多くのハンチントン病患者における疾患を引き起こす対立遺伝子に100%相補的である。いくつかの実施形態において、SNPは、rs362307である。いくつかの実施形態において、SNPは、rs7685686である。いくつかの実施形態において、SNPは、rs362268である。いくつかの実施形態において、SNPは、rs362306である。いくつかの実施形態において、SNP部位の他の例は、本開示に開示されるハンチントン部位のいずれかであってもよい。

10

【0605】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列は、少なくとも15個のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列において、1個以上のUが、Tと置き換わっており、または、その逆に、1個以上のTが、Uと置き換わっている。

【0606】

20

いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、GCCTCAGTCTGCTTCGCCACCに見られる配列を含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、GCCTCAGTCTGCTTCGCCACCに見られる配列を含み、GCCTCAGTCTGCTTCGCCACCに見られる配列は少なくとも15ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、共通塩基配列は、GCCTCAGTCTGCTTCGCCACCである。

【0607】

いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAに見出される配列を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAに見出される配列を含み、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAに見出される配列は、少なくとも15個のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GGGCACAAAGGGCACAGACTTCCである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GCACAAAGGGCACAGACTTCCである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、CACAAAGGGCACAGACTTCCAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、ACAAGGGCACAGACTTCCAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、CAAGGGCACAGACTTCCAAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAに見出される配列を含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAに見出される配列を含み、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAに見出される配列は、少なくとも15個のヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAGCAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AGCAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GCAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、CAGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AGCTGCAACCTGGCAAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GCTGCAA

30

40

50

50

GAUGGCAを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AAGGAAGAUGGCAUを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GGAAGAUGGCAUUUを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAAGAUGGCAUUUCを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AAGGAUGGCAUUUCUを含む。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AGGAAGAUGGCAUUである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、UCAAGGAAGAUGGCである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、CAAGGAAGAUGGCAである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AAGGAAGAUGGCAUである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GGAAGAUGGCAUUUである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、GAAGAUGGCAUUUCである。いくつかの実施形態において、共通の塩基配列は、AAGAUGGCAUUUCUである。

10

【0608】

いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間結合は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、キラルなヌクレオチド間結合はホスホロチオエートである。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオチド間結合それぞれは独立して、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドのキラルなヌクレオチド間結合はそれぞれ、ホスホロチオエートである。

【0609】

20

いくつかの実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾された塩基部分を含む。当業者に知られており、本開示に記載されているように、様々な修飾を、糖および／または部分に導入することができる。例えば、いくつかの実施形態において、修飾は、US9006198号、WO2014/012081号およびWO/2015/107425号に記載される修飾であり、糖および塩基の修飾は、それぞれ、本明細書に参考として組み込まれる。

【0610】

いくつかの実施形態において、糖修飾は2'-修飾である。一般に用いられる2'-修飾は、2'-OR¹（式中、R¹は水素ではない。）を含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、修飾は2'-OR（式中、Rは、置換脂肪族でもよい。）である。いくつかの実施形態において、修飾は2'-OMeである。いくつかの実施形態において、修飾は2'-MOEである。いくつかの実施形態において、本発明は、特定のキラル純粋なヌクレオチド間結合の含有および／または位置が、修飾された骨格結合、塩基、および／または糖の使用により実現される安定性の改善と同等か、それよりも良い安定性の改善をもたらすことを示す。いくつかの実施形態において、提供される提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、糖上に修飾を持たない。いくつかの実施形態において、提供される提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、糖の2'-位に修飾を持たない（すなわち、2'-位の2つの基は、-H/-Hまたは-H/-OHのいずれかである）。いくつかの実施形態において、提供される提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、どのような2'-MOE修飾も持たない。

30

40

【0611】

いくつかの実施形態において、2'-修飾は、糖部分の2'-炭素と糖部分の別の炭素とを結合する-O-L-または-L-である。いくつかの実施形態において、2'-修飾は、糖部分の2'-炭素と糖部分の4'-炭素とを結合する-O-L-または-L-である。いくつかの実施形態において、2'-修飾はS-cE tである。いくつかの実施形態において、修飾糖部分はLNA部分である。

【0612】

いくつかの実施形態において、2'-修飾は-Fである。いくつかの実施形態において、2'-修飾はFANAである。いくつかの実施形態において、2'-修飾はFRNAである。

50

【0613】

いくつかの実施形態において、糖修飾は、5' - 修飾、例えば、R - 5' - Me、S - 5' - Me などである。

【0614】

いくつかの実施形態において、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において、糖修飾は、FHNA内の糖部分である。

【0615】

いくつかの実施形態において、糖の修飾は、糖部分を、別の環状部分または非環状部分で置き換える。このような部分の例は、限定されないが、モルホリオで使用されるもの（場合により、そのホスホロジアミデート架橋を含む）、グリコール核酸などを含め、当該技術分野で広く知られている。

【0616】

いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約25%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約30%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約35%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約40%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約45%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約50%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約55%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約60%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約65%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約70%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約75%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約80%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約85%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物の単一のオリゴヌクレオチドは、少なくとも約90%のそのインターヌクレオチド結合をSp配置で有する。

【0617】

いくつかの実施形態において、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、 $T_k T_k^m C_k A G T^m C A T G A^m C T_k T^m C_k^m C_k$ から選択されるオリゴヌクレオチドではなく、ここで、下付き文字「k」が後に付いているそれぞれのヌクレオシドは、(S) - c E t 修飾を示し、Rは、Rpホスホロチオエート架橋であり、Sは、Spホスホロチオエート架橋であり、各 C^m は、5 - メチルシトシン修飾されたヌクレオシドであり、全てのヌクレオシド間架橋は、RSSRSRRRS、RSSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSRSRSR、RRRSRSRSRS、RRRSRSRSRSR、RRSSRSRSRS、SRSRSRSRSRS、SSRRSRSRSRS、SSSSSSSRRRS、RRRSRRRSRSR、RRRRSSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSRRRR、RSRRSRRRSR、RRSRSRSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSRSR、RRSSRSRRRR、RRSRSRRSSS、RRSRSRSRRR、RSRRRRRSRSR、SSRSSSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSR

SSRSS、RRRSSRRRSRS、SRRSSRRRSRS、RRRRRSRSRRR、SSSSRRRRSR、RRRRRRRRRRRおよびSSSSSSSSSSSSから選択される立体化学パターンを揺するホスホロチオエート（PS）である。

【0618】

いくつかの実施形態において、提供される組成物中の単一のオリゴヌクレオチドは、 $T_k T_k^m C_k A G T^m C A T G A^m C T T_k^m C_k^m C_k$ から選択されるオリゴヌクレオチドではなく、ここで、下付き文字「k」が後に付いているそれぞれのヌクレオシドは、（S）-cEt修飾を示し、Rは、Rpホスホロチオエート架橋であり、Sは、Spホスホロチオエート架橋であり、各 mC は、5-メチルシトシン修飾されたヌクレオシドであり、全てのコアのヌクレオシド間架橋は、RSSRSRRRS、RSSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRRSSR、RRSSSRSSRS、SRSSSRSSSS、SSRRSSRSRS、SSSSSSRRSS、RRRSSRRRSR、RRRRSSSSRS、SRRSRRRRRR、RSSRSRRRRR、SRRRSRRRSR、RRSRSSRSRS、SSRRRRRSRR、RSRRSRSSSR、RRSSRSRRRR、RRSRSRRRSSS、RRSRSSSRRR、RSRRRRRSRS、SSRSSSRRRS、RSSRSRSRSR、RSRSRSRRSS、RRRSSRRRSRS、SRRSSRRRSRS、RRRRRSRRRR、SSSSRRRRRSR、RRRRRRRRRRRおよびSSSSSSSSSSSSから選択される立体化学パターンを揺するホスホロチオエート（PS）である。

キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドおよびキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物

【0619】

本発明は、粗高純度および高ジアステレオマー純度のキラル制御されたオリゴヌクレオチド、および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において、本発明は、粗純度が高いキラル制御されたオリゴヌクレオチド、および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において、本発明は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド、およびキラル制御されたジアステレオマーの純度が高いオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0620】

いくつかの実施形態において、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タイプの実質的に純粋な調製物であり、ここで、オリゴヌクレオチドタイプのものではない組成物中のオリゴヌクレオチドは、前記オリゴヌクレオチドタイプの調製プロセスからの（form）（場合によっては、特定の精製手順後の）不純物である。

【0621】

いくつかの実施形態において、本発明は、キラル結合したリン酸に関してジアステレオマー的に純粋なインターヌクレオチド結合を1以上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において、本発明は、式Iの構造を有するジアステレオマー的に純粋なインターヌクレオチド結合を1以上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において、本発明は、キラル結合したリン酸に関してジアステレオマー的に純粋なインターヌクレオチド結合を1以上、およびリン酸ジエステル結合を1以上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において、本発明は、ジアステレオマー的に純粋な式Iの構造を有するインターヌクレオチド結合を1以上、およびリン酸ジエステル結合を1以上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において、本発明は、ジアステレオマー的に純粋な式I-cの構造を有するインターヌクレオチド結合を1以上、およびリン酸ジエステル結合を1以上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において、そのようなオリゴヌクレオチドは、本出願に記載されるとおり、立体選択的オリゴヌクレオチド合成を使用して調製され、キラル結合したリン酸に関して予め設計されたジアステレオマー的に純粋なインターヌクレオチド結合を形成する。例えば、 $(Rp/Sp, Rp/Sp, Rp/Sp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, SpSp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp) - d [GsCsCsTsC$

s A s G s T s C s T s G s C s T s T s C s G s 1 C s 1 A s 1 C s C] で示される 1 つの例示的なオリゴヌクレオチドにおいて、始めの 3 つのインターヌクレオチド結合は、従来のオリゴヌクレオチド合成方法を用いて作製され、ジアステレオマー的に純粋なインターヌクレオチド結合は、本出願に記載されるとおり、立体化学的な制御により作製される。例示的なインターヌクレオチド結合には、式 I の構造を有する結合も含まれるが、さらに以下に記載される。

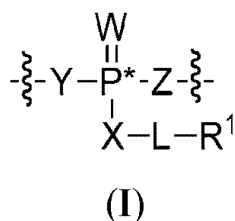
【0622】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも 2 個は、互いに対して異なる立体化学および／または異なる P-修飾を有する。特定の
10
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を提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の少なくとも 2 個の個々のインターヌクレオチド結合は、互いに対して異なる P-修飾を有する。特定の実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも 2 個は、互いに対して異なる P-修飾を有し、ここで、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合を含む。特定の
20
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を提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも 2 個は、互いに対して異なる P-修飾を有し、ここで、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも 1 個のホスホロチオエートジエステルインターヌクレオチド結合を含む。特定の
30
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を提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも 2 個は、互いに対して異なる P-修飾を有し、ここで、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 個のホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合を含む。特定の
40
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を提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも 2 個は、互いに対して異なる P-修飾を有し、ここで、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも 1 個のホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合を含む。

【0623】

特定の実施形態では、修飾インターヌクレオチド結合は、式 I :

【化 7】



(式中、各変数は、以下で定義および説明する通りである。) の構造を有する。いくつかの実施形態において、式 I の結合はキラルである。いくつかの実施形態において、本開示は、1 個または複数の式 I の修飾インターヌクレオチド結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、1 個または複数の式 I の修飾インターヌクレオチド結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々の式 I のインターヌクレオチド結合は、互いに対して異なる P-修飾を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、1 個または複数の式 I の修飾インターヌクレオチド結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々の式 I のインターヌクレオチド結合は、
50

互いに対して異なる $-X-L-R^1$ を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、1個または複数の式Ⅰの修飾インターヌクレオチド結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々の式Ⅰのインターヌクレオチド結合は、互いに対して異なる X を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、1個または複数の式Ⅰの修飾インターヌクレオチド結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチド内の個々の式Ⅰのインターヌクレオチド結合は、互いに対して異なる $-L-R^1$ を有する。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである提供される組成物のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、共通塩基配列および長さ、骨格結合の共通パターン、ならびに骨格キラル中心の共通パターンを有する、提供される組成物のオリゴヌクレオチドである。

10

いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド種類を含むキラリティが制御された組成物中のオリゴヌクレオチドであり、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、この種のものである。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列、共通の骨格の架橋パターン、共通の骨格のキラル中心パターンを共有する所定量の複数のオリゴヌクレオチドを含む提供された組成物中のオリゴヌクレオチドであり、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列、共通の骨格の架橋パターン、共通の骨格のキラル中心パターンを共有する。

20

【0624】

いくつかの実施形態において、本発明は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合の少なくとも2個は、互いに異なる立体化学および／または異なる P -修飾を有する。いくつかの実施形態において、本発明は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合の少なくとも2個は、互いに異なる立体化学を有し、少なくともキラル制御されたオリゴヌクレオチドの構造の一部分は、交互の立体化学の繰り返しパターンを特徴とする。

【0625】

いくつかの実施形態において、本発明は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合の少なくとも2個は、 $-X-L-R^1$ 部分で異なる X 原子を有する、および／または $-X-L-R^1$ 部分で異なる L 基を有する、および／または $-X-L-R^1$ 部分で異なる R^1 原子を有するという意味で、異なる P -修飾を互いに有する。

30

【0626】

いくつかの実施形態において、本発明は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチド内の個々のインターヌクレオチド結合の少なくとも2個は、互いに異なる立体化学および／または異なる P -修飾を有し、オリゴヌクレオチドは、下記の式：

$[S^{B_{n1}}R^{B_{n2}}S^{B_{n3}}R^{B_{n4}}\dots S^{B_{nx}}R^{B_{ny}}]$

によって表される構造を有し、

40

ここで、各 R^B は、独立して、結合したリン酸において R 配置を有するヌクレオチド単位のブロックを表し；

各 S^B は、独立して、結合したリン酸において S 配置を有するヌクレオチド単位のブロックを表し；

$n1 \sim ny$ のそれぞれは、少なくとも1つの奇数 n および少なくとも1つの偶数 n は、ゼロ以外の数であるという要件のもとに、ゼロまたは整数であることにより、オリゴヌクレオチドは、互いに異なる立体化学の少なくとも2個の個々のインターヌクレオチド結合を含み；および

ここで、 $n1 \sim ny$ の合計は、2～200であり、およびいくつかの実施形態においては、下限は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、1

50

6、17、18、19、20、21、22、23、24、25以上から成るグループから選択され、上限は、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、および200以上から成るグループから選択され、上限は、下限より大きい。

【0627】

そのようないくつかの実施形態において、各 n は、同じ値である；いくつかの実施形態において、各偶数 n は、互いに偶数 n と同じ値である；いくつかの実施形態において、各奇数 n は、互いに奇数 n と同じ値である；いくつかの実施形態において、少なくとも2個の偶数 n は、互いに異なる値である；いくつかの実施形態において、少なくとも2個の奇数 n は、互いに異なる値である。

10

【0628】

いくつかの実施形態において、少なくとも2個の隣接する n は、互いに等しく、提供されるオリゴヌクレオチドは、等しい長さのS立体化学結合およびR立体化学結合の隣接するブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、等しい長さのSおよびR立体化学結合の繰り返しブロックを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、SおよびR立体化学結合の繰り返しブロックを含み、少なくとも2個のそのようなブロックは、互いに異なる長さである；いくつかのそのような実施形態において、各S立体化学ブロックは、同じ長さで、各R立体化学の長さとは異なっており、各R立体化学の長さは、互いに任意に同じ長さであっても良い。

20

【0629】

いくつかの実施形態において、 n 以外をスキップして隣接する少なくとも2つの n は、互いに等しく、提供されるオリゴヌクレオチドは、互いに長さが等しい第1立体化学の結合を少なくとも2ブロックを含み、別の立体化学の結合のブロックごとに分割され、分割されたブロックは、第1立体化学のブロックと同じ長さまたは異なる長さであっても良い。

【0630】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの末端で結合ブロックに関連する n は、は、同じ長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、同じ結合立体化学の末端ブロックを有する。そのようないくつかの実施形態において、末端ブロックは、別の結合立体化学の中間ブロックにより、互いに分離される。

30

【0631】

いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオスキップマーである。いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

40

【0632】

いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、上記に記載したいずれのパターンであってもよく、さらにP-修飾のパターンを含む。例えば、いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオスキップマーであり、P-修飾スキップマーである。いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーであり、P-修飾アルトマーである。いくつかの実施形態において、式 $[S^{Bn1}R^{Bn2}S^{Bn3}R^{Bn4} \dots S^{Bnx}R^{Bny}]$ で示され、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオア

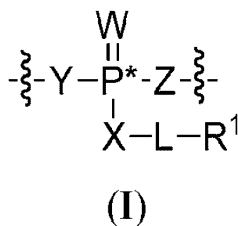
50

ルトマーであり、およびP-修飾ブロックマーである。

【0633】

いくつかの実施形態において、式 $[S^{B_{n1}}R^{B_{n2}}S^{B_{n3}}R^{B_{n4}}\dots S^{B_{nx}}R^{B_{ny}}]$ の提供されるオリゴヌクレオチドは独立して、式 I :

【化8】



10

(式中：

P^* は、非対称のリン原子であり、かつ R_p または S_p のいずれかであり；

W は、O、S または Se であり；

X 、 Y および Z のそれぞれは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ または L であり；

L は、共有結合、あるいは任意選択で置換された直鎖または分岐鎖の C_1-C_{10} アルキレンであり、ここで、 L の1つまたは複数のメチレン単位は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-C$ 20
 $y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換され；

R^1 は、ハロゲン、R、あるいは1つまたは複数のメチレン単位が、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換された、任意選択で置換された C_1-C_{50} 脂肪族であり
各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは 30

2つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒に、任意選択で置換されたアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

$-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり； 40

各 R は独立して、水素、または C_1-C_6 脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基であり；かつ

各

【化9】



は独立して、ヌクレオシドとの結合を表す。)

の構造を有する1個または複数の修飾インターヌクレオチド (internucleotide) 結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドである。 50

【0634】

いくつかの実施形態において、Lは、共有結合、あるいは任意選択で置換された直鎖または分岐鎖の C_1-C_{10} アルキレンであり、ここで、Lの1つまたは複数のメチレン単位は、任意選択で置換された C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で任意選択で独立して置換され；

10

R^1 は、ハロゲン、R、あるいは1つまたは複数のメチレン単位が、任意選択で置換された C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で任意選択で独立して置換された、任意選択で置換された C_1-C_{50} 脂肪族であり；

各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは

20

同じ窒素上の2つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換された複素環またはヘテロアリアル環を形成し、または

同じ炭素上の2つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換されたアリアル、炭素環、複素環またはヘテロアリアル環を形成し；

$-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり；

各Rは独立して、水素、あるいは C_1-C_6 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリアル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基であり；かつ

各

30

【化10】



は独立して、ヌクレオシドとの結合を表す。

【0635】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、1以上の修飾されたインターヌクレオチドのリン酸結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、例えば、ホスホロチオエートまたはホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも2個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも3個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも4個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも5個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。そのような例示的な修飾インターヌクレオチドのリン酸結合は、さらにここに記載される。

40

【0636】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、異なるインタ

50

ーヌクレオチドリ結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも1個の修飾インターヌクレオチド結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも1個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも2個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも3個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも4個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも5個のホスホロチオエートトリエステル結合を含む。このような修飾インターヌクレオチドリ結合の例を、本明細書においてさらに説明する。

10

【0637】

いくつかの実施形態において、ホスホロチオエートトリエステル結合は、例えば、反応の立体選択性を制御するために用いられるキラル補助剤を含む。いくつかの実施形態において、ホスホロチオエートトリエステル結合は、キラル補助剤を含まない。いくつかの実施形態において、ホスホロチオエートトリエステル結合は、対象に対して投与を行うまで、および／または投与の間中、意図的に持続される。

20

【0638】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、固体支持体に結合されている。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、固体支持体から切断される。

【0639】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のリン酸ジエステルインターヌクレオチド結合および連続して修飾されたインターヌクレオチド結合を少なくとも2個含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のリン酸ジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも2個の連続するホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合を含む。

30

【0640】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ステレオブロックマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、P-修飾ブロックマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、結合ブロックマーである。

【0641】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ステレオアルトマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、P-修飾アルトマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、結合アルトマーである。

40

【0642】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ユニマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ステレオユニマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、P-修飾ユニマーである。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレ

50

オチドは、結合ユニマーである。

【0643】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【0644】

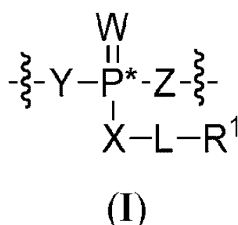
いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、スキップマーである。

【0645】

いくつかの実施形態において、本開示は独立して、式 I :

【化11】

10



(式中 :

P^* は、非対称のリン原子であり、かつ R_p または S_p のいずれかであり ;

W は、 O 、 S または Se であり ;

20

X 、 Y および Z のそれぞれは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ または L であり ;

L は、共有結合、あるいは任意選択で置換された直鎖または分岐鎖の C_1-C_{10} アルキレンであり、ここで、 L の 1 つまたは複数のメチレン単位は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換され ;

30

R^1 は、ハロゲン、 R 、あるいは 1 つまたは複数のメチレン単位が、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換された、任意選択で置換された C_1-C_{50} 脂肪族であり
各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは ;

40

2 つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換されたアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し ;

$-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり ;

各 R は独立して、水素、または C_1-C_6 脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基であり ; かつ
各

【化 1 2】



は独立して、ヌクレオシドとの結合を表す。)

の構造を有する 1 個または複数の修飾インターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【0 6 4 6】

いくつかの実施形態において、L は、共有結合、あるいは任意選択で置換された直鎖または分岐鎖の $C_1 - C_{10}$ アルキレンであり、ここで、L の 1 つまたは複数のメチレン単位は、任意選択で置換された $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で任意選択で独立して置換され；

R^1 は、ハロゲン、R、あるいは 1 つまたは複数のメチレン単位が、任意選択で置換された $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_1 - C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ または $-C(O)O-$ で任意選択で独立して置換された、任意選択で置換された $C_1 - C_{50}$ 脂肪族であり；

各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは：

同じ窒素上の 2 つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換された複素環またはヘテロアリアル環を形成し、または

同じ炭素上の 2 つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換されたアリアル、炭素環、複素環またはヘテロアリアル環を形成し；

$-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり；

各 R は独立して、水素、あるいは $C_1 - C_6$ 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリアル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基であり；かつ

各

【化 1 3】



は独立して、ヌクレオシドとの結合を表す。

【0 6 4 7】

いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、1 個以上の修飾されたヌクレオチド間のリン架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、例えば、ホスホロチオエートまたはホスホロチオエートトリエステル架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートトリエステル架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも 2 個のホスホロチオエートトリエステル架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御

されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも3個のホスホロチオエートトリエステル架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも4個のホスホロチオエートトリエステル架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも5個のホスホロチオエートトリエステル架橋を含む。修飾されたヌクレオチド間のリン架橋の例を本明細書にさらに記載する。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、異なるヌクレオチド間のリン架橋を含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルヌクレオチド間架橋と、少なくとも1個の修飾されたヌクレオチド間架橋とを含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルヌクレオチド間架橋と、少なくとも1個のホスホロチオエートトリエステル架橋とを含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルヌクレオチド間架橋と、少なくとも2個のホスホロチオエートトリエステル架橋とを含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルヌクレオチド間架橋と、少なくとも3個のホスホロチオエートトリエステル架橋とを含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のホスフェートジエステルヌクレオチド間架橋と、少なくとも4個のホスホロチオエートトリエステル架橋とを含む。

【0648】

いくつかの実施形態において、 P^* は、非対称リン原子であり、 R_p または S_p のいずれかである。いくつかの実施形態において、 P^* は、 R_p である。他の実施形態において、 P^* は、 S_p である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、式I（式中、各 P^* は独立して R_p または S_p である）の1つ以上のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、各 P^* が R_p である式Iの1つ以上のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、各 P^* が S_p である式Iの1つ以上のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 P^* が R_p である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 P^* が S_p である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 P^* が R_p である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋と、 P^* が S_p である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋とを含む。

【0649】

いくつかの実施形態において、 W は O 、 S または S_e である。いくつかの実施形態において、 W は O である。いくつかの実施形態において、 W は S である。いくつかの実施形態において、 W は S_e である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 W が O である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 W が S である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 W が S_e である式Iの少なくとも1つのヌクレオチド間架橋を含む。

【0650】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 W が O である式Iの少なくとも1個のヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 W が S である式Iの少なくとも1個のヌクレオチド間架橋を含む。

【0651】

いくつかの実施形態において、各 R は、独立して水素、または、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。

【0652】

いくつかの実施形態において、 R は、水素である。いくつかの実施形態において、 R は

、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。

【0653】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい、直鎖または分岐のヘキシルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい、直鎖または分岐のペンチルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい、直鎖または分岐のブチルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい、直鎖または分岐のプロピルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいメチルである。

10

【0654】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、Rは、フェニルである。

【0655】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいカルボシクリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい単環式カルボシクリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいシクロヘプチルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいシクロペンチルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいシクロブチルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい2環式カルボシクリルである。

20

【0656】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいアリールである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい2環式アリール環である。

【0657】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、硫黄、または酸素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換された5～6員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、硫黄、または酸素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する、非置換の5～6員単環式ヘテロアリール環である。

30

【0658】

いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6員単環式ヘテロアリール環である。

40

【0659】

いくつかの実施形態において、Rは、窒素、酸素または硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、ピロリル、フラニル、またはチエニルから選択される。

【0660】

いくつかの実施形態において、Rは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。ある特

50

定の実施形態において、Rは、1個の窒素原子を有する置換されていてもよい5員ヘテロアリール環であり、さらなるヘテロ原子は、硫黄または酸素から選択される。例示的なR基は、置換されていてもよいピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリルまたはイソオキサゾリルを含む。

【0661】

いくつかの実施形態において、Rは、1～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリール環である。別の実施形態において、Rは、1～2個の窒素原子を有する置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、2個の窒素原子を有する置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態において、Rは、1個の窒素を有する置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。例示的なR基は、置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルである。

10

【0662】

ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員2環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。別の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいインドリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいアザインドリル(azaindoly)である。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいベンズイミダゾリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいインダゾリルである。ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。

20

30

【0663】

ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。別の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいキノリニルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいイソキノリニルである。ある観点によれば、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、Rは、キナゾリンまたはキノキサリンである。

40

【0664】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫

50

黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換された3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換の3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。

【0665】

いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい部分的に不飽和の6員ヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、Rは、2個の酸素原子を有する置換されていてもよい部分的に不飽和の6員ヘテロ環式環である。

【0666】

ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。ある特定の実施形態において、Rは、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキサラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキサラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキサランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。

【0667】

ある特定の実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員部分的に不飽和の単環式環である。ある特定の実施形態において、Rは、置換されていてもよいテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、またはオキサゾリニル基である。

【0668】

いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員2環式飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいインドリニルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよいイソインドリニルである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい1、2、3、4-テトラヒドロキノリンである。いくつかの実施形態において、Rは、置換されていてもよい1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリンである。

【0669】

いくつかの実施形態において、各R'は、独立して-R、-C(O)R、-CO₂R、

もしくは $-SO_2R$ であるか、または：

同じ窒素上の2つの R' は、それらの介在原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環式、もしくはヘテロアリアル環を形成するか、または

同じ炭素上の2つの R' は、それらの介在原子と一緒に置換されていてもよいアリアル、炭素環式、ヘテロ環式、またはヘテロアリアル環を形成する；

【0670】

いくつかの実施形態において、 R' は、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CQ_2R$ 、または $-SO_2R$ であり、 R は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0671】

いくつかの実施形態において、 R' は、 $-R$ であり、 R は、上記およびここに定義し記載したとおりである。である。いくつかの実施形態において、 R' は、水素である。

10

【0672】

いくつかの実施形態において、 R' は、 $-C(O)R$ であり、 R は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 R' は、 $-CQ_2R$ であり、 R は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 R' は、 $-SQ_2R$ であり、 R は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0673】

いくつかの実施形態において、同じ窒素上の2つの R' は、それらの介在原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環式、もしくはヘテロアリアル環を形成する。いくつかの実施形態において、同じ炭素上の2つの R' は、それらの介在原子と一緒に置換されていてもよいアリアル、炭素環式、ヘテロ環式、またはヘテロアリアル環を形成する。

20

【0674】

いくつかの実施形態において、 $-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい2価の環である。

【0675】

いくつかの実施形態において、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態において、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいカルボシクリレンである。いくつかの実施形態において、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいアリーレンである。いくつかの実施形態において、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態において、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいヘテロシクリレンである。

30

【0676】

いくつかの実施形態において、 X 、 Y および Z のそれぞれは、独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L-R^1)-$ 、または L であり、 L および R^1 のそれぞれは、独立して上記のとおり定義し、下記に記載されるとおりである。

【0677】

いくつかの実施形態において、 X は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態において、 X は、 $-S-$ である。いくつかの実施形態において、 X は、 $-O-$ または $-S-$ である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチドの結合を含み、 X は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチドの結合を含み、 X は、 $-S-$ である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチド結合を含み、 X は、 $-O-$ であり、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチド結合を含み、 X は、 $-S-$ である。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチド結合を含み、 X は、 $-O-$ であり、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチド結合を含み、 X は、 $-S-$ であり、少なくとも1個の、式Iのインターヌクレオチド結合を含み、 L は、置

40

50

換されていてもよい、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 L の1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換される。

【0678】

いくつかの実施形態において、 X は、 $-N(-L-R^1)-$ である。いくつかの実施形態において、 X は、 $-N(R^1)-$ である。いくつかの実施形態において、 X は、 $-N(R')-$ である。いくつかの実施形態において、 X は、 $-N(R)-$ である。いくつかの実施形態において、 X は、 $-NH-$ である。

【0679】

いくつかの実施形態において、 X は、 L である。いくつかの実施形態において、 X は、共有結合である。いくつかの実施形態において、 X は、置換されていてもよい、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 L の1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態において、 X は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルケニレンである。いくつかの実施形態において、 X は、メチレンである。

【0680】

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

【0681】

いくつかの実施形態において、 Y は、 $-N(-L-R^1)-$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 $-N(R^1)-$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 $-N(R')-$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 $-N(R)-$ である。いくつかの実施形態において、 Y は、 $-NH-$ である。

【0682】

いくつかの実施形態において、 Y は、 L である。いくつかの実施形態において、 Y は、共有結合である。いくつかの実施形態において、 Y は、置換されていてもよい、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 L の1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態において、 Y は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルケニレンである。いくつかの実施形態において、 Y は、メチレンである。

【0683】

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

【0684】

いくつかの実施形態において、Zは、 $-N(-L-R^1)-$ である。いくつかの実施形態において、Zは、 $-N(R^1)-$ である。いくつかの実施形態において、Zは、 $-N(R')$ である。いくつかの実施形態において、Zは、 $-N(R)-$ である。いくつかの実施形態において、Zは、 $-NH-$ である。

【0685】

いくつかの実施形態において、Zは、Lである。いくつかの実施形態において、Zは、共有結合である。いくつかの実施形態において、Zは、または置換されていてもよい、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、Lの1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態において、Zは、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルケニレンである。いくつかの実施形態において、Zは、メチレンである。

【0686】

いくつかの実施形態において、Lは、共有結合または任意に置換され、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、Lの1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換される。

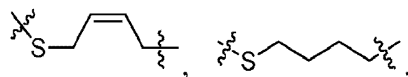
【0687】

いくつかの実施形態において、Lは、共有結合である。いくつかの実施形態において、Lは、任意に置換され、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、Lの1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換される。

【0688】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-L^1-V-$ の構造を有し、ここで L^1 は、置換されていてもよい基：

【化14】



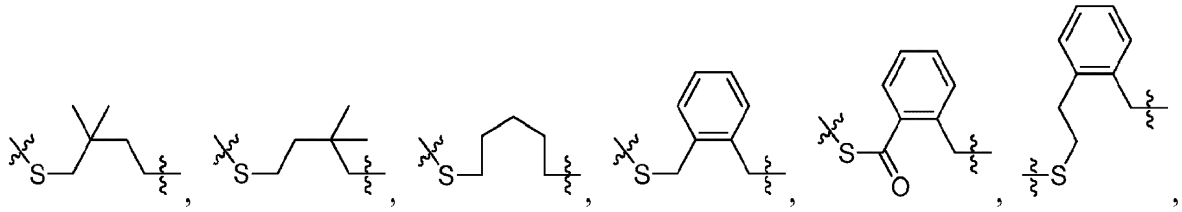
10

20

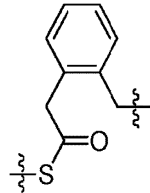
30

40

50

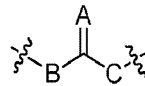


10



$C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、カルボシクリレン、アリーレン、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、ヘテロシクリレン、およびヘテロアリーレンから選択され；
 V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 、 $C(R')_2$ 、 $-S-S-$ 、 $-B-S-S-C-$ 、
 【化 15】

20



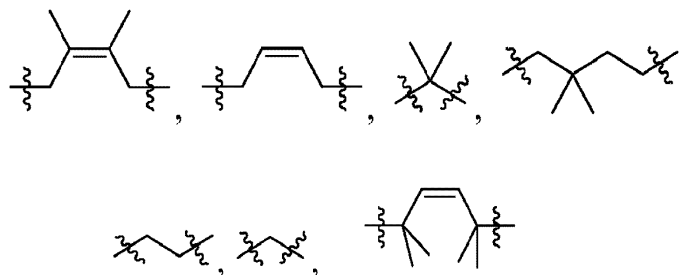
、または、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、アリーレン、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、ヘテロシクリレン、およびヘテロアリーレンから選択される置換されていてもよい基から選択され；
 A は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR'$ 、または $=C(R')_2$ であり；
 B および C のそれぞれは、独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(R')_2$ 、または
 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、またはヘテロアリーレンから選択される置換されていてもよい基であり；および
 各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

30

【0689】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 16】



40

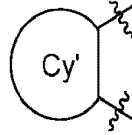
である。

【0690】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

50

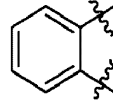
【化 17】



であり、
ここで環 Cy' は、置換されていてもよいアリーレン、カルボシクリレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換されていてもよい

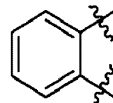
10

【化 18】



である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、

【化 19】



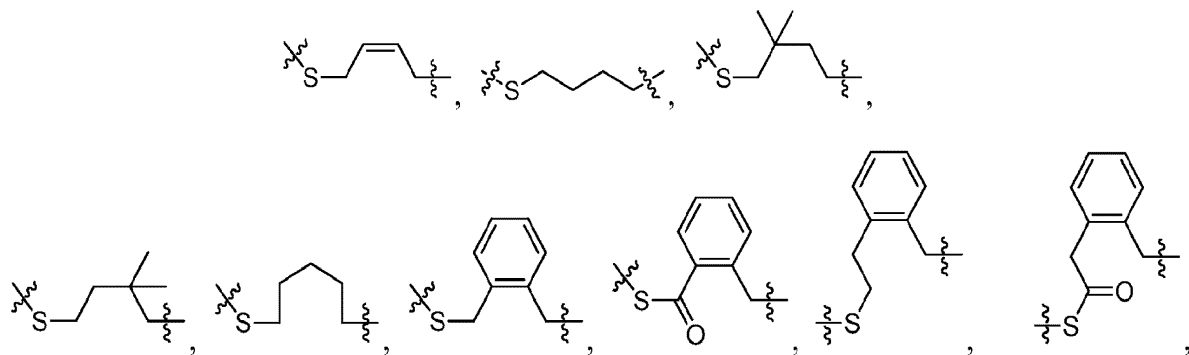
20

である。

【0691】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、 X と結合している。である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換されていてもよい基

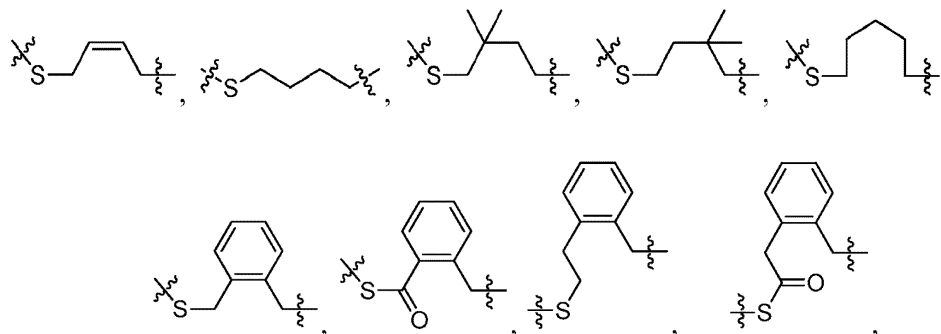
【化 20】



30

から選択され、硫黄原子は V に結合されている。いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換されていてもよい基

【化 21】



40

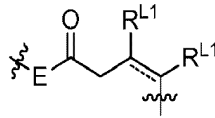
50

から選択され、炭素原子はXに結合されている。

【0692】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化22】



の構造を有し、

ここで、

Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 又は $-C(R')_2-$ であり；

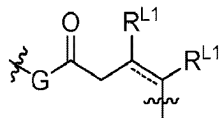
$-$ は単結合又は二重結合であり；

2つの R^{L1} は、これらが結合している2個の炭素原子と一緒にあって、置換されていて
もよいアリール、炭素環式、ヘテロアリール又はヘテロ環式環を形成し；各 R' は独立して
、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0693】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化23】



の構造を有し、

ここで、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

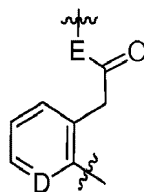
$-$ は単結合又は二重結合であり；および

2つの R^{L1} は、これらが結合している2個の炭素原子と一緒にあって、置換されていて
もよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環式、ヘテロアリール又はヘテロ環式環を形成し。

【0694】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化24】



の構造を有し、

ここでEは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 又は $-C(R')_2-$ であり；

Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0695】

いくつかの実施形態において、Lは、

10

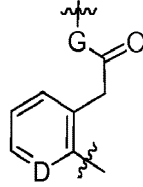
20

30

40

50

【化 2 5】



の構造を有し、

ここで、

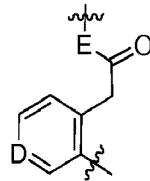
Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ である。

【0696】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化 2 6】



の構造を有し、

ここで、

Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 、又は $-C(R')_2-$ であり；

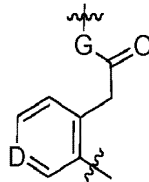
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0697】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化 2 7】



の構造を有し、

ここで、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ である。

【0698】

いくつかの実施形態において、Lは、

10

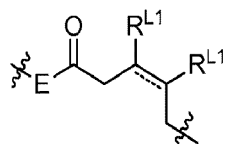
20

30

40

50

【化 2 8】



の構造を有し、

ここで E は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 又は $-C(R')_2-$ であり；

$-$ は単結合又は二重結合であり；

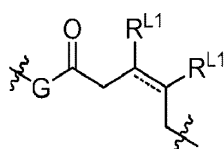
2つの R^{L1} は、これらが結合している 2 個の炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環式、ヘテロアリール又はヘテロ環式環を形成し；
各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

10

【0699】

いくつかの実施形態において、L は、

【化 2 9】



20

の構造を有し、

ここで G は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

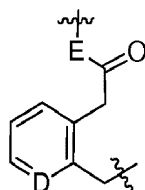
$-$ は単結合又は二重結合であり；

2つの R^{L1} は、これらが結合している 2 個の炭素原子と一緒にあって、置換されてもよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環式、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；
各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0700】

いくつかの実施形態において、L は、

【化 3 0】



30

の構造を有し、

ここで、

E は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 又は $-C(R')_2-$ であり；

D は、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

40

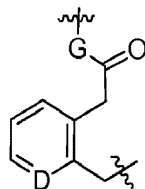
各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0701】

いくつかの実施形態において、L は：

50

【化 3 1】



(式中、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

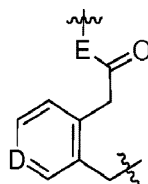
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1-C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；

R'はそれぞれ独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0702】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 2】



(式中、

Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ または $-C(R')_2-$ であり；

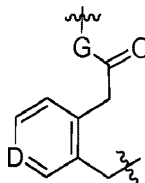
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1-C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；

R'はそれぞれ独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0703】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 3】



(式中、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

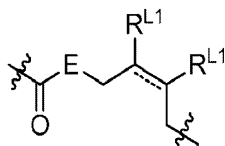
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1-C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；

R'はそれぞれ独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0704】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化 3 4】



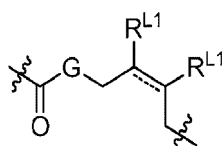
(式中、E は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ または $-C(R')_2$ であり；
 $-$ は、単結合または二重結合であり；2つの R^{L1} は、これらが結合している2個の炭素原子と一緒に、置換されてもよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環、ヘテロアリール環または複素環を形成し； R' はそれぞれ独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。) の構造を有する。

10

【0705】

いくつかの実施形態において、L は、

【化 3 5】



の構造を有し、

20

ここでGは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

$-$ は単結合又は二重結合であり；

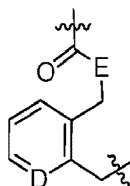
2つの R^{L1} は、これらが結合している2個の炭素原子と一緒に、置換されてもよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環式、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0706】

いくつかの実施形態において、L は、

【化 3 6】



30

の構造を有し、

ここでEは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 又は $-C(R')_2$ であり；

Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ 脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

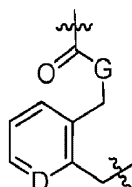
40

各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0707】

いくつかの実施形態において、L は、

【化 3 7】



50

の構造を有し、

ここで、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

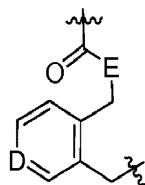
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1\sim C_6\text{脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

R'は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0708】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化38】



10

の構造を有し、

ここで、

Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ 、又は $-C(R')_2-$ であり；

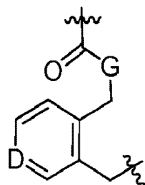
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1\sim C_6\text{脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

各R'は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0709】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化39】



30

の構造を有し、

ここで、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

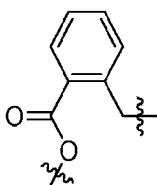
Dは、 $=N-$ 、 $=C(F)-$ 、 $=C(Cl)-$ 、 $=C(Br)-$ 、 $=C(I)-$ 、 $=C(CN)-$ 、 $=C(NO_2)-$ 、 $=C(CO_2-(C_1\sim C_6\text{脂肪族}))-$ 、または $=C(CF_3)-$ であり；および

R'は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0710】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化40】



40

の構造を有し、

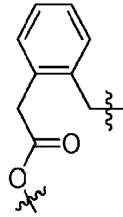
50

ここで、フェニル環は、置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、フェニル環は、置換されない。いくつかの実施形態において、フェニル環は、置換される。

【0711】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化41】



10

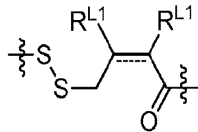
の構造を有し、

ここで、フェニル環は、置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、フェニル環は、置換されない。いくつかの実施形態において、フェニル環は、置換される。

【0712】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化42】



20

の構造を有し、

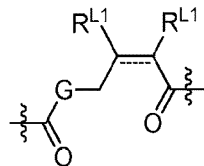
ここで、 --- は単結合又は二重結合であり；および

2つの R^{L1} は、これらが結合している2個の炭素原子と一緒に、置換されていてもよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環式、ヘテロアリール又はヘテロ環式環を形成する。

【0713】

いくつかの実施形態において、Lは、

【化43】



30

の構造を有し、

ここで、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり；

--- は単結合又は二重結合であり；および

2つの R^{L1} は、これらが結合している2個の炭素原子と一緒に、置換されてもよいアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 炭素環式、ヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成する。

【0714】

いくつかの実施形態において、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR'$ または $-C(R')_2$ であり、各 R' は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ である。いくつかの実施形態において、Eは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である。いくつかの実施形態において、Eは、 $-O-$ である。いくつかの実施形態において、Eは、 $-S-$ である。いくつかの実施形態において、Eは、 $-NH-$ である。

【0715】

40

50

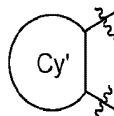
いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR'$ であり、各 R' は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-O-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-S-$ である。いくつかの実施形態において、Gは、 $-NH-$ である。

【0716】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-L^3-G-$ であり、ここで L^3 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルキレンまたはアルケニレンであり、1以上のメチレン単位は、任意におよび独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または

10

【化44】



により置換され、

Gおよび R' のそれぞれおよび環 Cy' は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0717】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-L^3-S-$ であり、 L^3 は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、Lは、 $-L^3-O-$ であり、 L^3 は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、Lは、 $-L^3-N(R')$ であり、ここで L^3 および R' のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、Lは、 $-L^3-NH-$ であり、 L^3 および R' のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

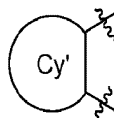
20

【0718】

いくつかの実施形態において、 L^3 は、置換されていてもよい C_5 アルキレンまたはアルケニレンであり、1以上のメチレン単位は、任意におよび独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または

30

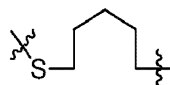
【化45】



により置換され、 R' および環 Cy' のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 L^3 は、置換されていてもよい C_5 アルキレンである。いくつかの実施形態において、 $-L^3-G-$ は、

【化46】

40



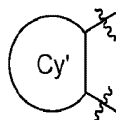
である。

【0719】

いくつかの実施形態において、 L^3 は、置換されていてもよい C_4 アルキレンまたはアルケニレンであり、1以上のメチレン単位は、任意におよび独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または

50

【化 4 7】

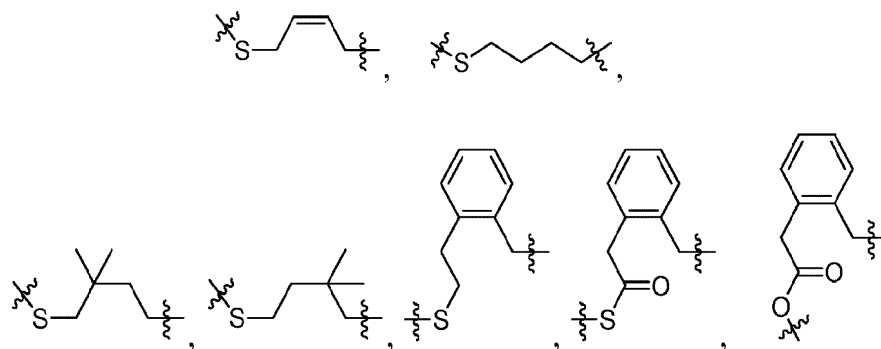


により置換され、 R' および Cy' のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 2 0】

いくつかの実施形態において、 $-L^3-G-$ は、

【化 4 8】

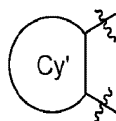


である。

【0 7 2 1】

いくつかの実施形態において、 L^3 は、置換されていてもよい C_3 アルキレンまたはアルケニレンであり、1 以上のメチレン単位は、任意におよび独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または

【化 4 9】

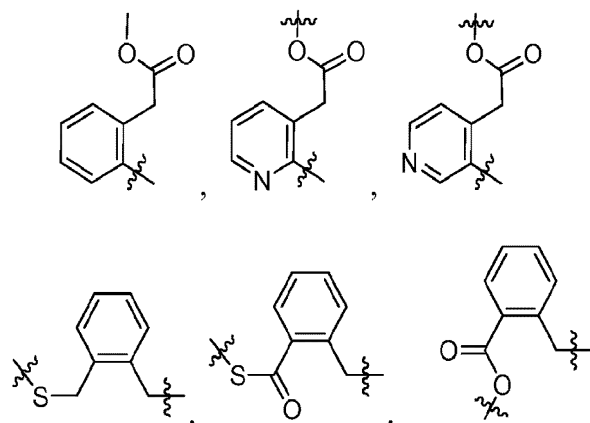


により置換され、 R' および Cy' のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 2 2】

いくつかの実施形態において、 $-L^3-G-$ は、

【化 5 0】



である。

【0723】

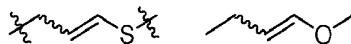
いくつかの実施形態において、Lは、

【化51】



である。いくつかの実施形態において、Lは、

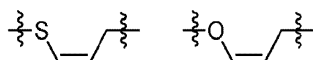
【化52】



10

である。いくつかの実施形態において、Lは、

【化53】

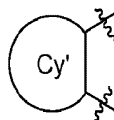


である。

【0724】

いくつかの実施形態において、L³は、置換されていてもよいC₂は、アルキレンまたはアルケニレンであり、1以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-S(O)-、-S(O)₂-、または

【化54】

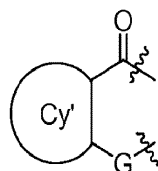


により任意におよび独立して置換され、R'およびCy'のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0725】

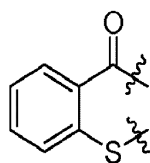
いくつかの実施形態において、-L³-G-は、

【化55】



であり、GおよびCy'のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、Lは、

【化56】



である。

【0726】

いくつかの実施形態において、Lは、-L⁴-G-であり、L⁴は、置換されていても

20

30

40

50

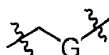
よい $C_1 \sim C_2$ アルキレンである；および G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 L は、 $-L^4-G-$ であり、 L^4 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_2$ アルキレンである； G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである； G は、 R^1 に結合されている。いくつかの実施形態において、 L は、 $-L^4-G-$ であり、 L^4 は、置換されていてもよいメチレンである； G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである；および G は、 R^1 と結合している。いくつかの実施形態において、 L は、 $-L^4-G-$ であり、 L^4 は、メチレンである； G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである；および G は、 R^1 と結合している。いくつかの実施形態において、 L は、 $-L^4-G-$ であり、 L^4 は、置換されていてもよい $-(CH_2)_2-$ である； G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである；および G は、 R^1 と結合している。いくつかの実施形態において、 L は、 $-L^4-G-$ であり、 L^4 は、 $-(CH_2)_2-$ である； G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである；および G は、 R^1 と結合している。

10

【0727】

いくつかの実施形態において、 L は、

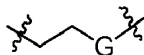
【化57】



または

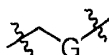
20

【化58】



であり、ここで、 G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりであり、 G は、 R^1 に結合されている。いくつかの実施形態において、 L は、

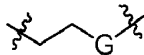
【化59】



30

であり、 G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりであり、 G は、 R^1 に結合されている。いくつかの実施形態において、 L は、

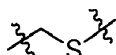
【化60】



であり、 G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりであり、 G は、 R^1 に結合されている。いくつかの実施形態において、 L は、

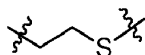
【化61】

40



または

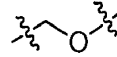
【化62】



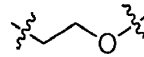
であり、ここで硫黄原子は、 R^1 に結合されている。いくつかの実施形態において、 L は、

50

【化 6 3】



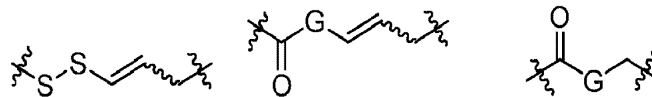
または

であり、ここで酸素原子は、 R^1 に結合されている。

【0 7 2 8】

いくつかの実施形態において、 L は、

【化 6 4】

であり、 G は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

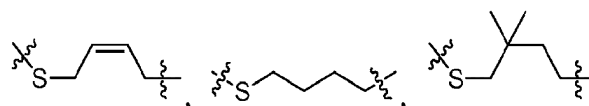
【0 7 2 9】

いくつかの実施形態において、 L は、 $-S-R^{L3}-$ または $-S-C(O)-R^{L3}-$ であり、 R^{L3} は、任意に置換され、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_9$ アルキレンであり、1 以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され、ここで、 R' および $-Cy-$ のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 L は、 $-S-R^{L3}-$ または $-S-C(O)-R^{L3}-$ であり、 R^{L3} は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。いくつかの実施形態において、 L は、 $-S-R^{L3}-$ または $-S-C(O)-R^{L3}-$ であり、 R^{L3} は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルケニレンである。いくつかの実施形態において、 L は、 $-S-R^{L3}-$ または $-S-C(O)-R^{L3}-$ であり、 R^{L3} は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、1 以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンにより任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、 R^{L3} は、置換されていてもよい $-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-\text{アリーレン}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-S-CO-\text{アリーレン}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、または $-S-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-\text{アリーレン}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ である。

【0 7 3 0】

いくつかの実施形態において、 L は、

【化 6 5】



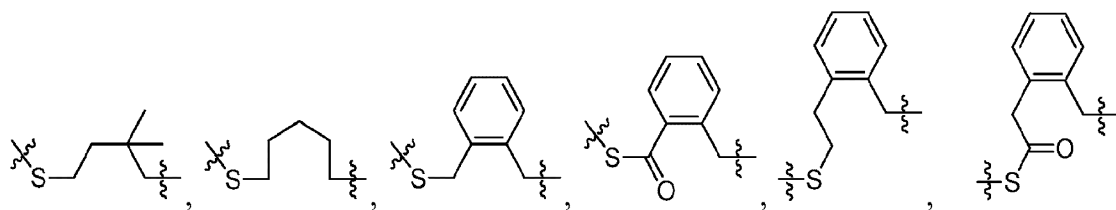
10

20

30

40

50



である。

【0731】

いくつかの実施形態において、Lは、

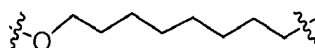
【化66】



である。

いくつかの実施形態において、Lは、

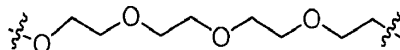
【化67】



である。

いくつかの実施形態において、

【化68】



である。

【0732】

いくつかの実施形態において、上および本明細書に記載のL実施形態の硫黄原子は、Xに結合している。いくつかの実施形態において、上および本明細書に記載のL実施形態の硫黄原子は、R¹に結合している。

【0733】

いくつかの実施形態において、R¹は、ハロゲン、R、または置換されていてもよいC₁～C₅₀脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁～C₆アルキレン、C₁～C₆アルケニレン、-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)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、または-C(O)O-により任意におよび独立して置換され、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、R¹は、ハロゲン、R、または置換されていてもよいC₁～C₁₀脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁～C₆アルキレン、C₁～C₆アルケニレン、-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)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、または-C(O)O-により任意におよび独立して置換され、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0734】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-F$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-Br$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-I$ である。

【0735】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 R であり、 R は、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0736】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。

【0737】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換され、直鎖または分岐のヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換され、直鎖または分岐のペンチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換され、直鎖または分岐のブチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意に置換され、直鎖または分岐のプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいメチルである。

【0738】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フェニルである。

【0739】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいカルボシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい単環式カルボシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいシクロヘプチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいシクロペンチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいシクロブチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい2環式カルボシクリルである。

【0740】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 多環式炭化水素である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 多環式炭化水素であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい

10

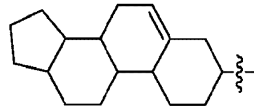
20

30

40

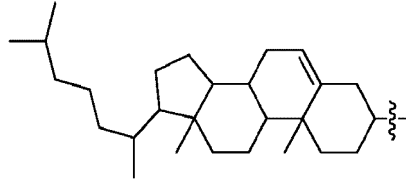
50

【化 6 9】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

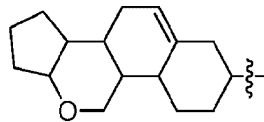
【化 7 0】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい

【化 7 1】



20

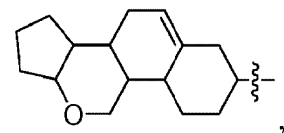
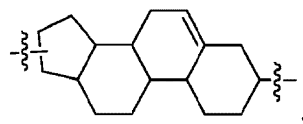
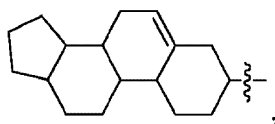
である。

【0 7 4 1】

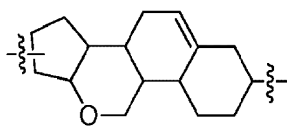
いくつかの実施形態において、 R^1 は、1以上の、置換されていてもよい多環式炭化水素部分を含む置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1以上の、置換されていてもよい多環式炭化水素部分を含む置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1以上の、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族

30

【化 7 2】



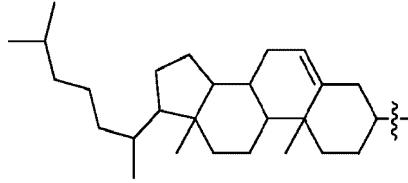
40



を含む。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

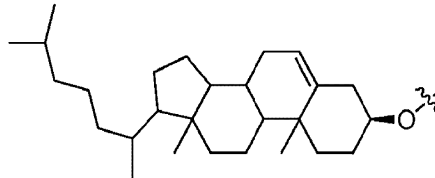
50

【化 7 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

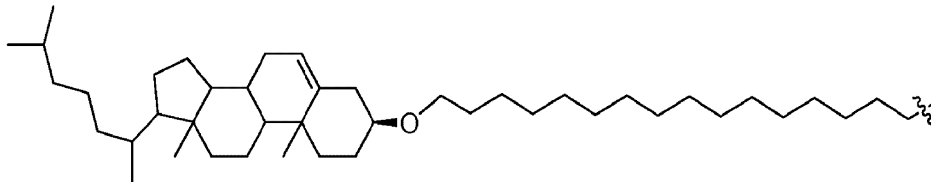
【化 7 4】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

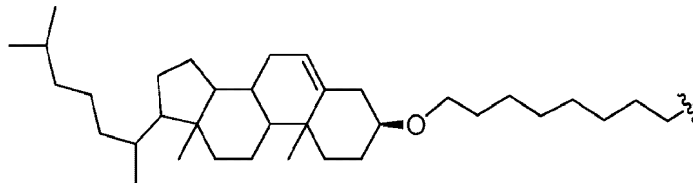
【化 7 5】



20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

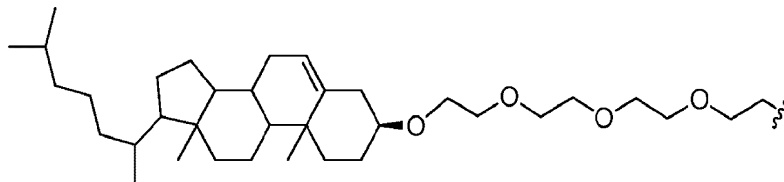
【化 7 6】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 7 7】



である。

40

【0 7 4 2】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいアリールである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい2環式アリール環である。

【0 7 4 3】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、硫黄、または酸素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換された5～6員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、硫黄、または酸素から選択され

50

る 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0744】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素または硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0745】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピロリル、フラニル、またはチエニルから選択される。

10

【0746】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、1 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール環であり、さらなるヘテロ原子は、硫黄または酸素から選択される。例示的な R^1 基は、置換されていてもよいピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリルまたはイソオキサゾリルを含む。

【0747】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、1～3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリール環である。別の実施形態において、 R^1 は、1～2 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、2 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、1 個の窒素を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。例示的な R 基は、置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、またはテトラジニルである。

20

【0748】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8～10 員 2 環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。別の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいインドリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいアザビシクロ [3.2.1] オクタニルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいアザインドリル (azaindolyl) である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいベンズイミダゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいインダゾリルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。

30

40

【0749】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 6, 6-縮合ヘテロアリール環で

50

ある。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6，6－縮合ヘテロアリール環である。別の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6，6－縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいキノリニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいイソキノリニルである。ある態様によれば、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6，6－縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、キナゾリンまたはキノキサリンである。

【0750】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換された3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する非置換の3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。

【0751】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい部分的に不飽和の6員ヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、2個の酸素原子を有する置換されていてもよい部分的に不飽和の6員ヘテロ環式環である。

【0752】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキサラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキサラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキサランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、またはテトラヒドロチオピラニルである。いくつかの実施形態において、 R は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員飽和または

10

20

30

40

50

部分的に不飽和のヘテロ環式環である。

【0753】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員部分的に不飽和の単環式環である。ある特定の実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、またはオキサゾリニル基である。

【0754】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員2環式飽和または部分的に不飽和のヘテロ環式環である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいインドリニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよいイソインドリニルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい1、2、3、4-テトラヒドロキノリンである。いくつかの実施形態において、 R は、置換されていてもよい1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリンである。

【0755】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、任意の $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により、任意におよび独立して置換され、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0756】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

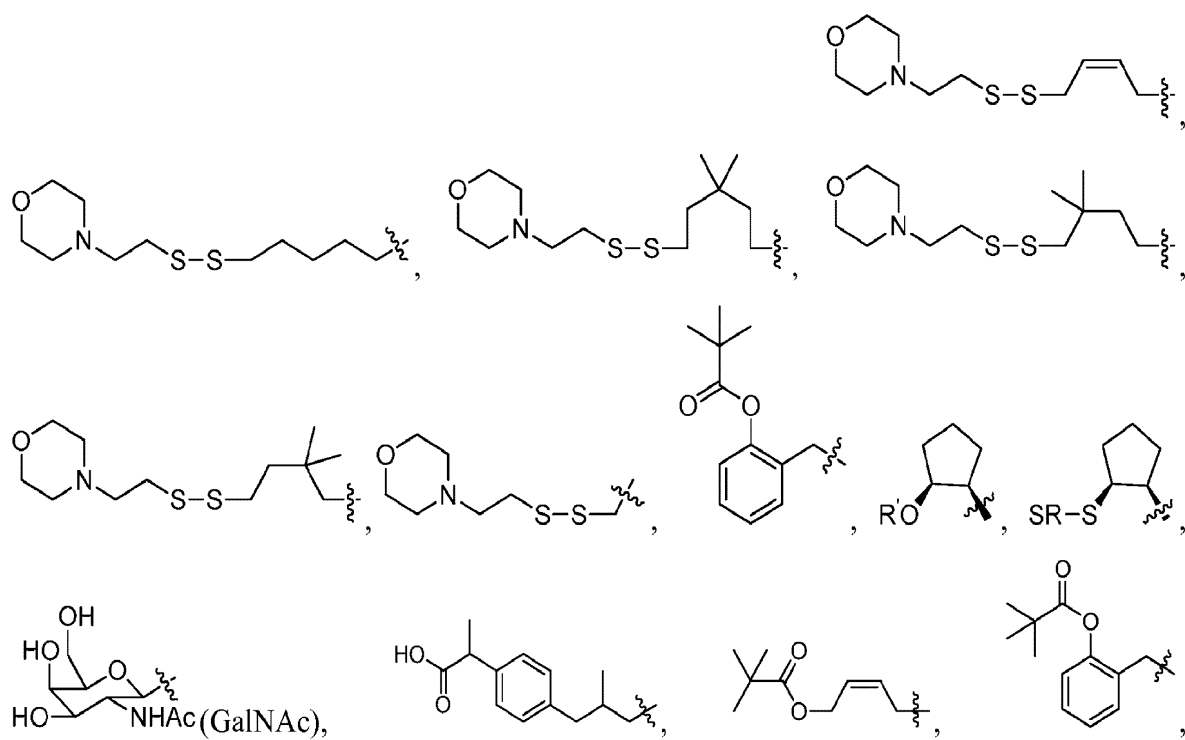
20

30

40

50

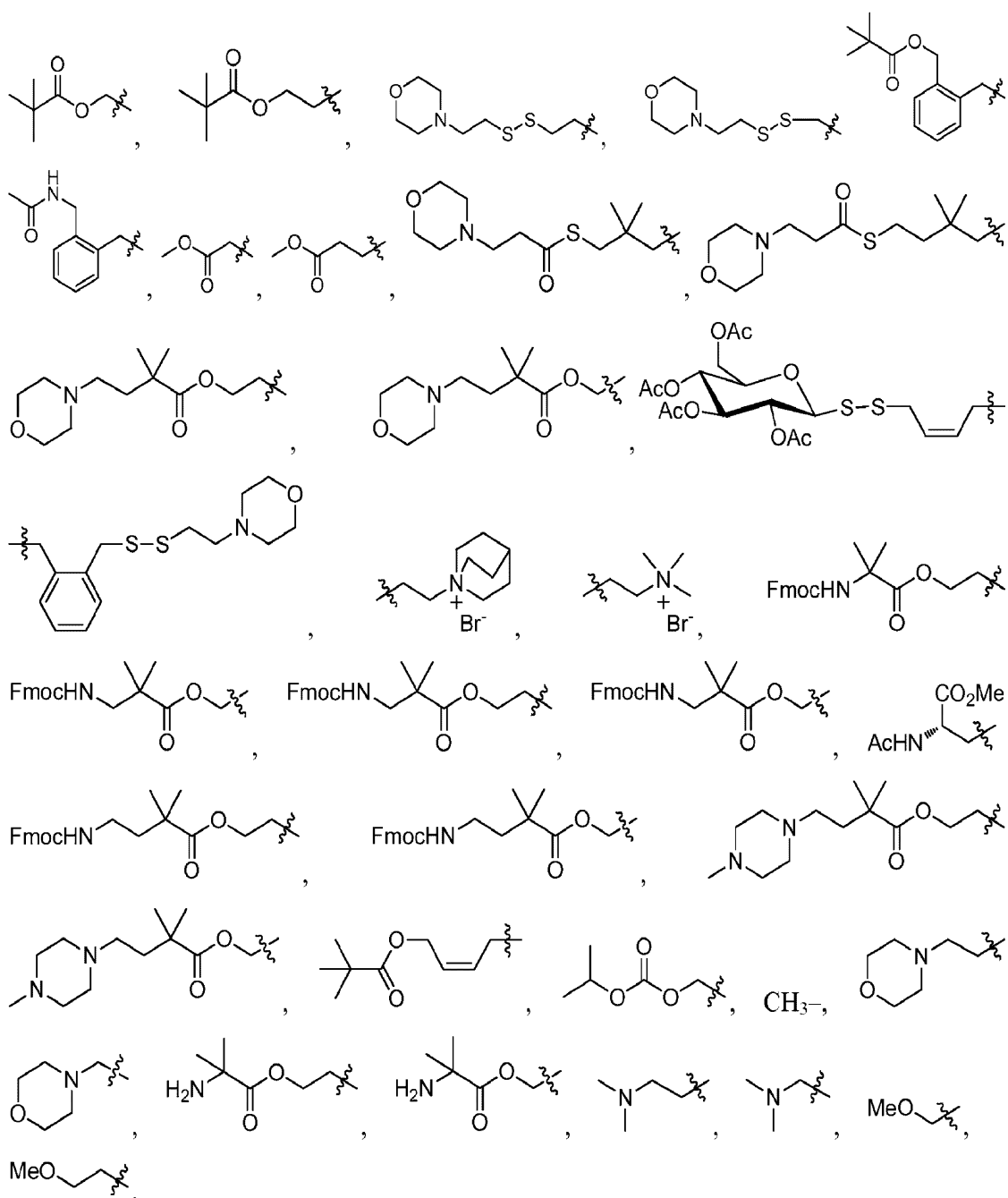
【化 7 8】



30

40

50

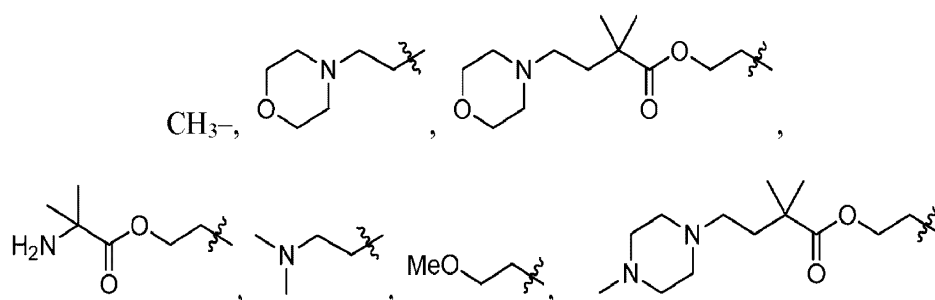


である。

【 0 7 5 7 】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 7 9】

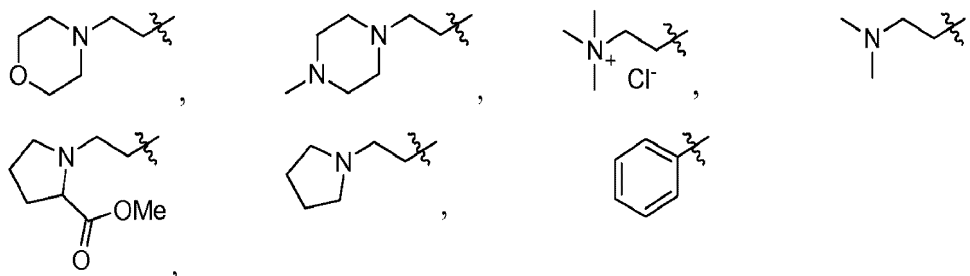


—S(O)₂—、—S(O)₂N(R′)—、—N(R′)S(O)₂—、—SC(O)—、
—C(O)S—、—OC(O)—、または—C(O)O—により任意におよび独立して
置換され、R′および—Cy—のそれぞれは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載
したとおりである。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、—C(O)—R^{L2}であり、カ
ルボニル基は、L基のGと結合される。いくつかの実施形態において、R^Lは、—C(O)
)—R^{L2}であり、カルボニル基は、L基の硫黄原子と結合される。

【0762】

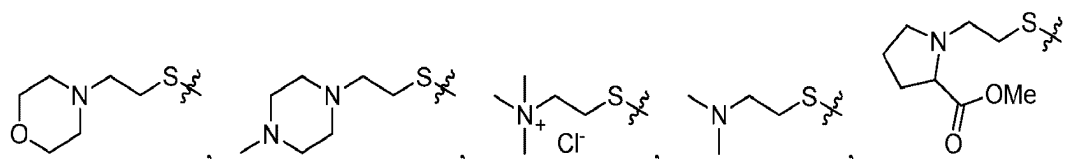
いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉脂肪族である。
いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉アルキルであ
る。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉アルケニル
である。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉アルキ
ニルである。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉脂
肪族であり、1以上のメチレン単位は、任意におよび独立して—Cy—または—C(O)
—により置換される。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁
～C₉脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、—Cy—により任意におよび独立して置
換される。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉脂肪
族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよいヘテロシシレンにより任意
におよび独立して置換される。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていても
よいC₁～C₉脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよいアリー
レンにより任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置
換されていてもよいC₁～C₉脂肪族であり、以上のメチレン単位は、置換されていても
よいヘテロアリーレンにより任意におよび独立して置換される。いくつかの実施形態にお
いて、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉脂肪族であり、1以上のメチレン単位は
、置換されていてもよいC₃～C₁₀カルボシクリレンにより任意におよび独立して置換さ
れる。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉脂肪族で
あり、2つのメチレン単位は、—Cy—または—C(O)—により任意におよび独立して
置換される。いくつかの実施形態において、R^{L2}は、置換されていてもよいC₁～C₉脂
肪族であり、2つのメチレン単位は、—Cy—または—C(O)—により任意におよび独
立して置換される。例示的なR^{L2}基は、下記の通りである：

【化82】



【0763】

いくつかの実施形態において、R^Lは、水素であり、または、置換されていてもよい基
【化83】



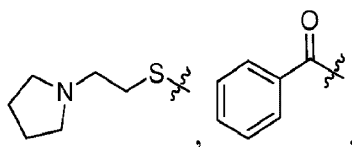
10

20

30

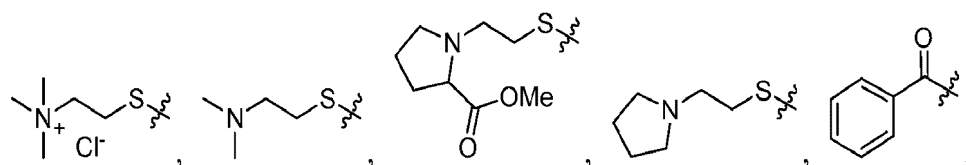
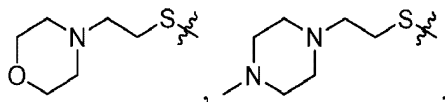
40

50

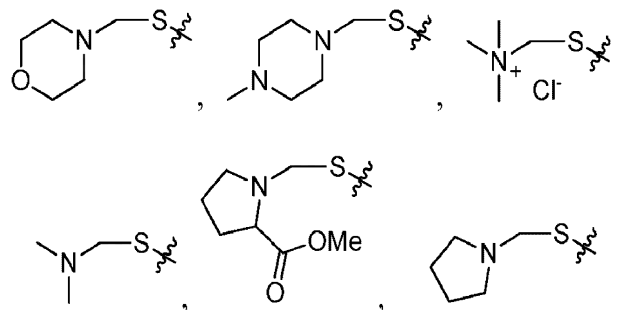


—S— (C₁～C₁₀ 脂肪族)、C₁～C₁₀ 脂肪族、アリール、C₁～C₆ ヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態において、R¹は、

【化 8 4】



または—S— (C₁～C₁₀ 脂肪族)である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 8 5】



である。

【0 7 6 4】

いくつかの実施形態において、R¹は、—S— (C₁～C₆ 脂肪族)、C₁～C₁₀ 脂肪族、C₁～C₆ ヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基である。

【0 7 6 5】

いくつかの実施形態において、R¹は、

10

20

30

40

50

10

20

40

50

ン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され、各Gは、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0773】

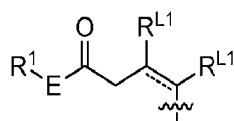
いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、 $-R^{L3}-S-S-R^{L2}$ であり、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、 $-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}$ であり、ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

10

【0774】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

【化88】



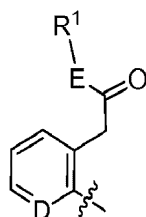
20

(式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0775】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

【化89】



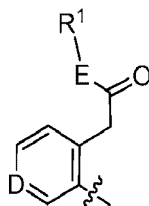
30

(式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0776】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

【化90】



40

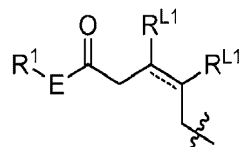
(式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0777】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

50

【化 9 1】



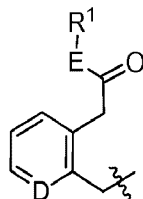
（式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。）の構造を有する。

【0778】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

10

【化 9 2】



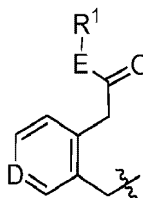
（式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。）の構造を有する。

20

【0779】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

【化 9 3】



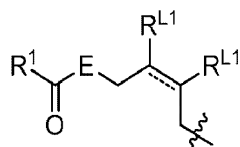
30

（式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。）の構造を有する。

【0780】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

【化 9 4】



40

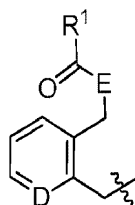
（式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。）の構造を有する。

【0781】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

50

【化 9 5】

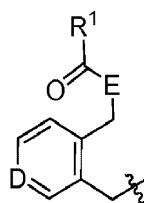


(式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の構造を有する。

【0782】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 9 6】



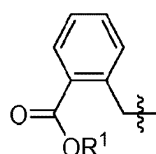
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0783】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 9 7】



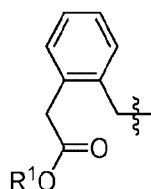
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0784】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 9 8】



の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0785】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

10

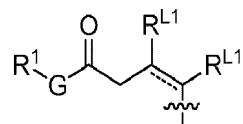
20

30

40

50

【化 9 9】



の構造を有し、

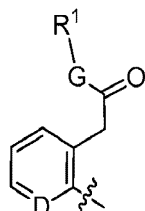
ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0786】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

10

【化100】



の構造を有し、

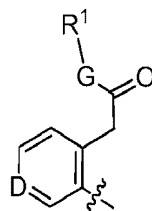
ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

20

【0787】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化101】



30

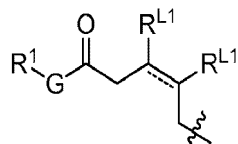
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0788】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化102】



40

の構造を有し、

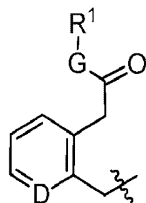
ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0789】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

50

【化 1 0 3】



の構造を有し、

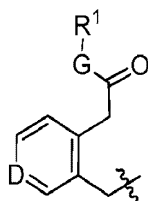
ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

10

【0 7 9 0】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 1 0 4】



20

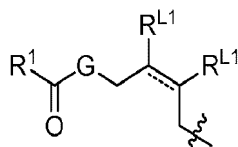
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 9 1】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 1 0 5】



30

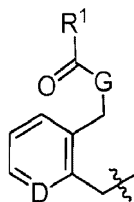
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 9 2】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 1 0 6】



40

の構造を有し、

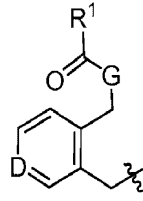
ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 9 3】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

50

【化 1 0 7】



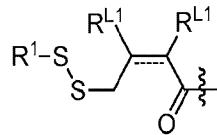
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 9 4】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は：

【化 1 0 8】



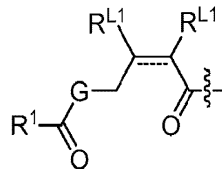
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 9 5】

いくつかの実施形態において、 L は：

【化 1 0 9】



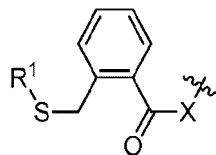
の構造を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 7 9 6】

いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は：

【化 1 1 0】



(式中：

フェニル環は、任意選択で置換され、かつ

 R^1 および X のそれぞれは独立して、上で定義され、本明細書に記載される通りである

。) の構造を有する。

【0 7 9 7】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

10

20

30

40

50

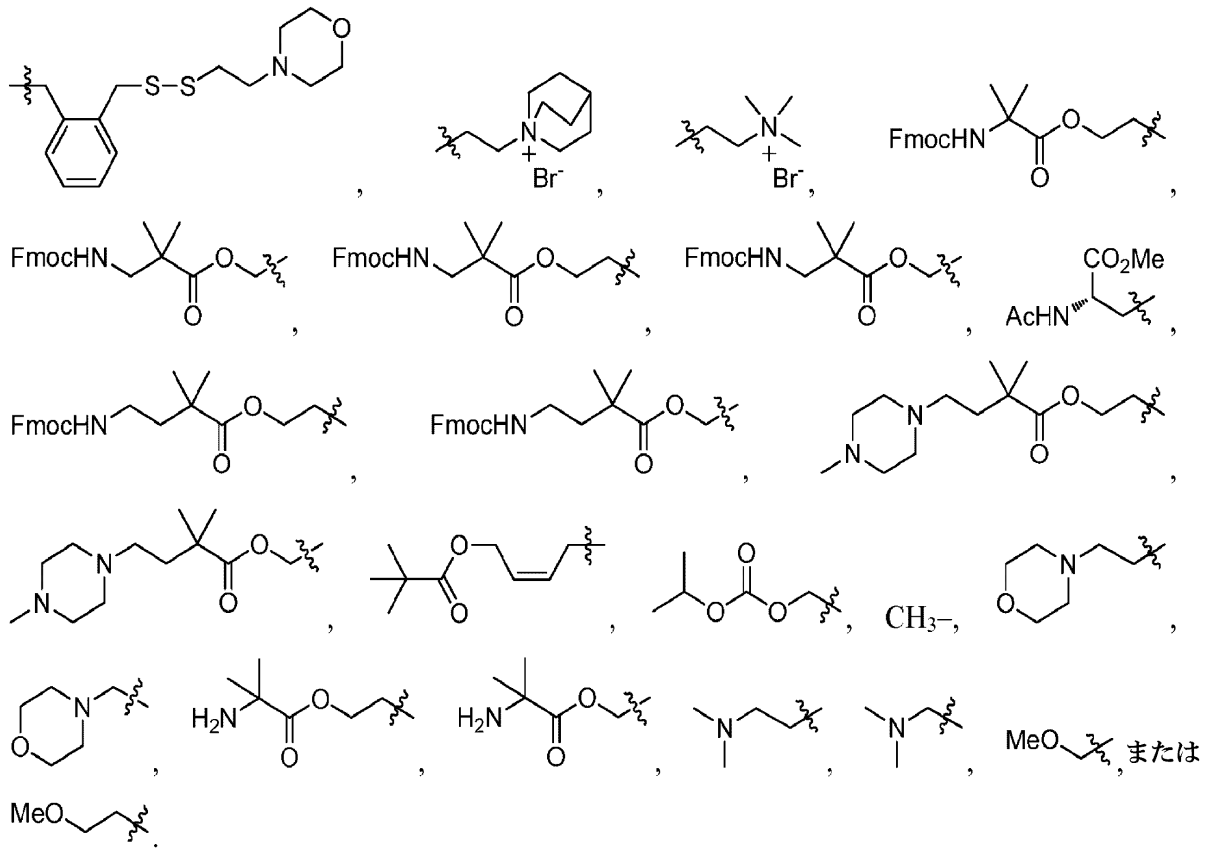
The image displays a collection of chemical structures for various linker groups, organized in a grid-like fashion. The structures include:

- Top row: A linker with a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal vinyl group.
- Second row: Three different linker structures, each featuring a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a long alkyl chain, a branched alkyl chain, or a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Third row: Three linker structures. The first two have a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain or a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Fourth row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Fifth row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Sixth row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Seventh row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Eighth row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Ninth row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).
- Tenth row: Three linker structures. The first has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The second has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group). The third has a morpholine ring connected to a disulfide bridge and a terminal group (a branched alkyl chain with a terminal methyl group).

20

30

40



10

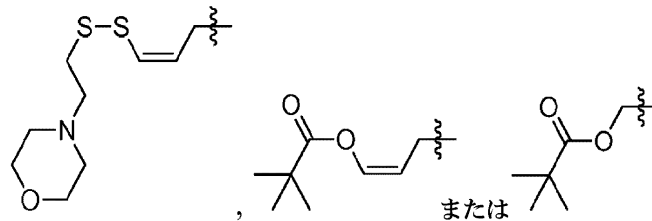
20

である。

【0798】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化112】



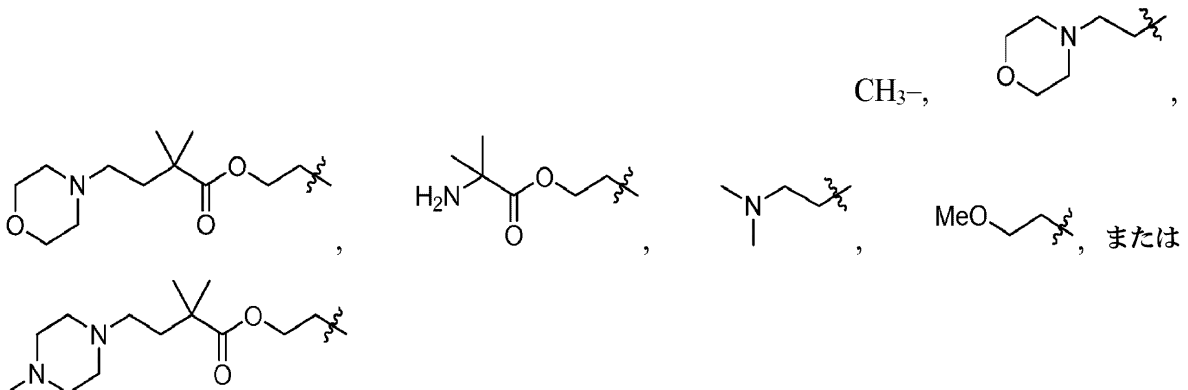
30

である。

【0799】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

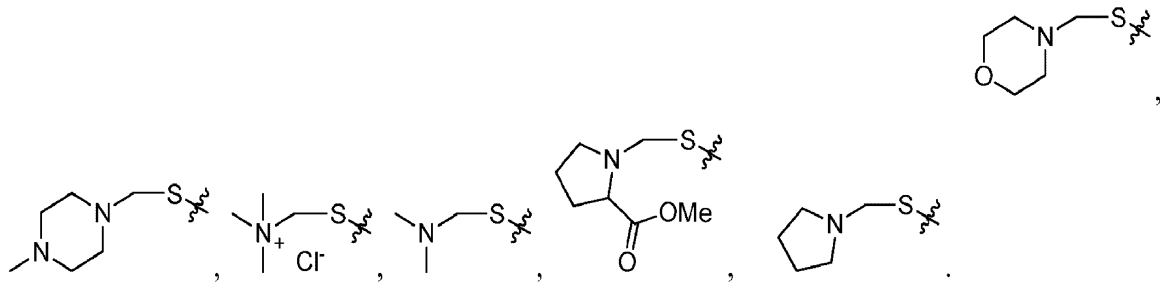
【化113】



40

50

である。いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、
【化114】



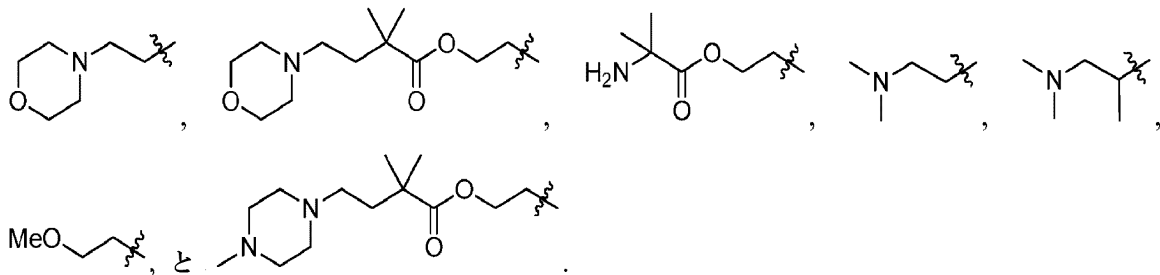
10

である。

【0800】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、Xに結合された置換されていてもよい $-(CH_2)_2$ 部分の末端を含む。いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、Xに結合された $-(CH_2)_2$ 部分の末端を含む。そのような例示的な $-L-R^1$ 部分は、下記の通りである：

【化115】

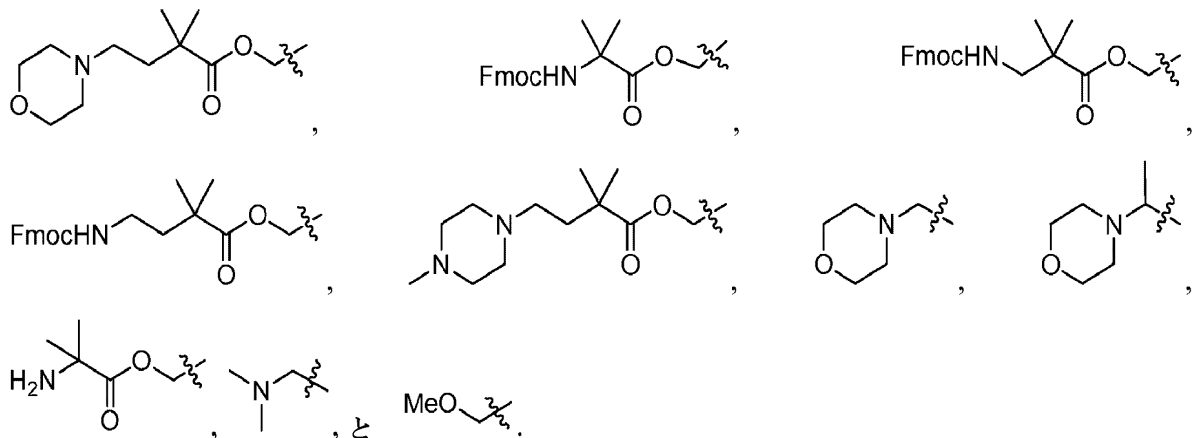


20

【0801】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、Xに結合された置換されていてもよい $-(CH_2)_1$ 部分の末端を含む。いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、Xに結合された $-(CH_2)_1$ 部分の末端を含む。そのような例示的な $-L-R^1$ 部分は、下記の通りである：

【化116】



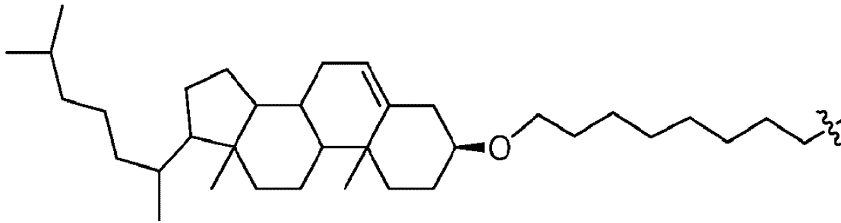
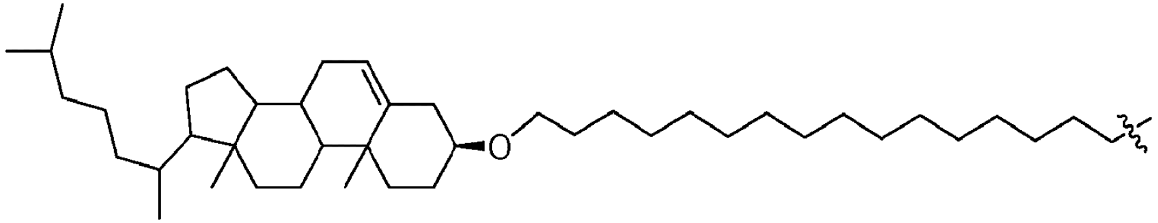
40

【0802】

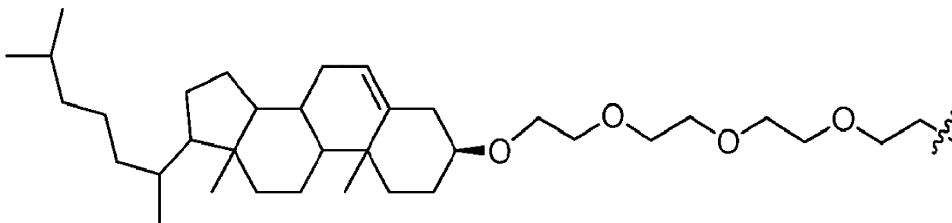
いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

50

【化 1 1 7】



, または

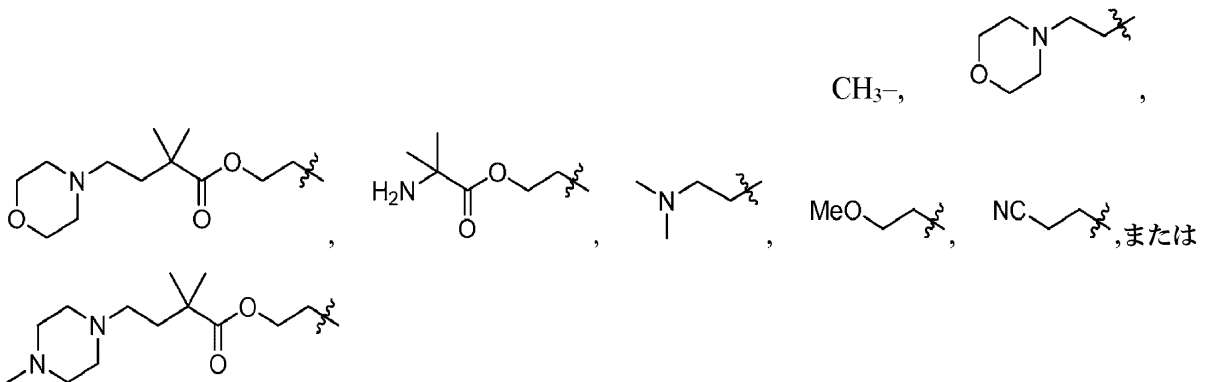


である。

【 0 8 0 3】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

【化 1 1 8】

であり；およびXは、 $-S-$ である。

【 0 8 0 4】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、

10

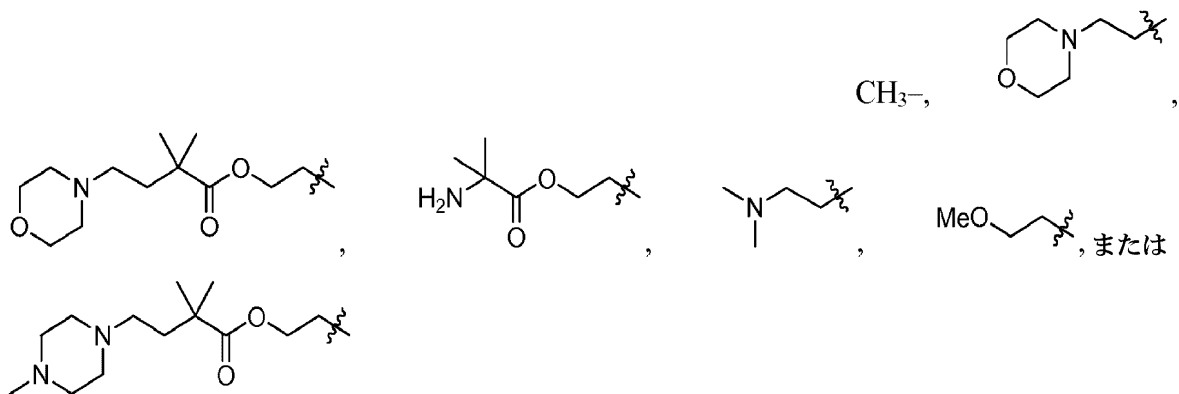
20

30

40

50

【化 1 1 9】



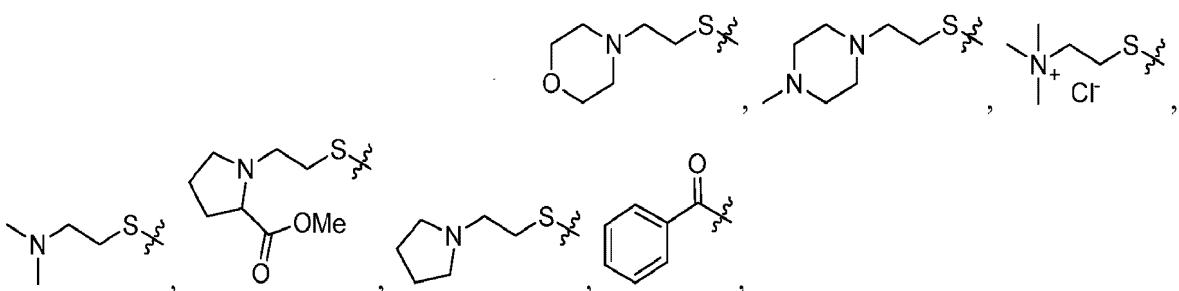
10

であり、Xは、 $-\text{S}-$ 、Wは、O、Yは、 $-\text{O}-$ 、およびZは、 $-\text{O}-$ である。

【0805】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 2 0】



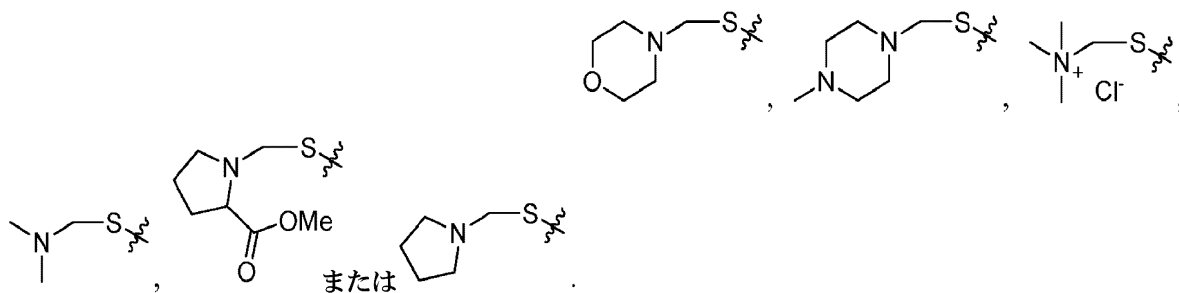
20

または $-\text{S}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 脂肪族) である。

【0806】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 2 1】



30

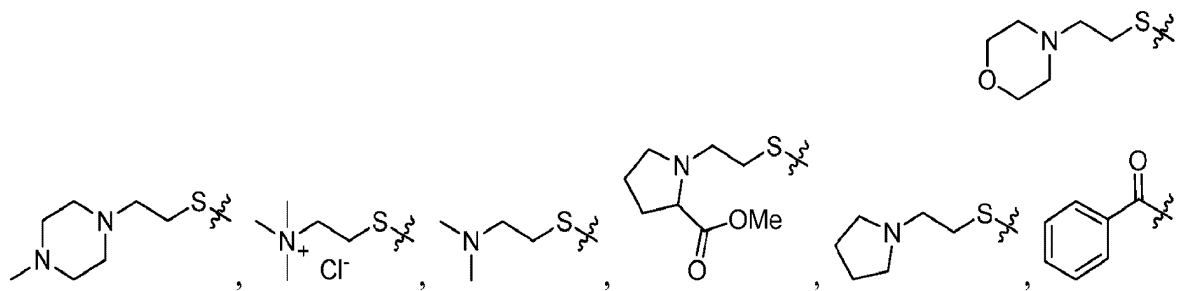
である。

【0807】

いくつかの実施形態において、Xは、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり、および R^1 は、

40

【化 1 2 2】



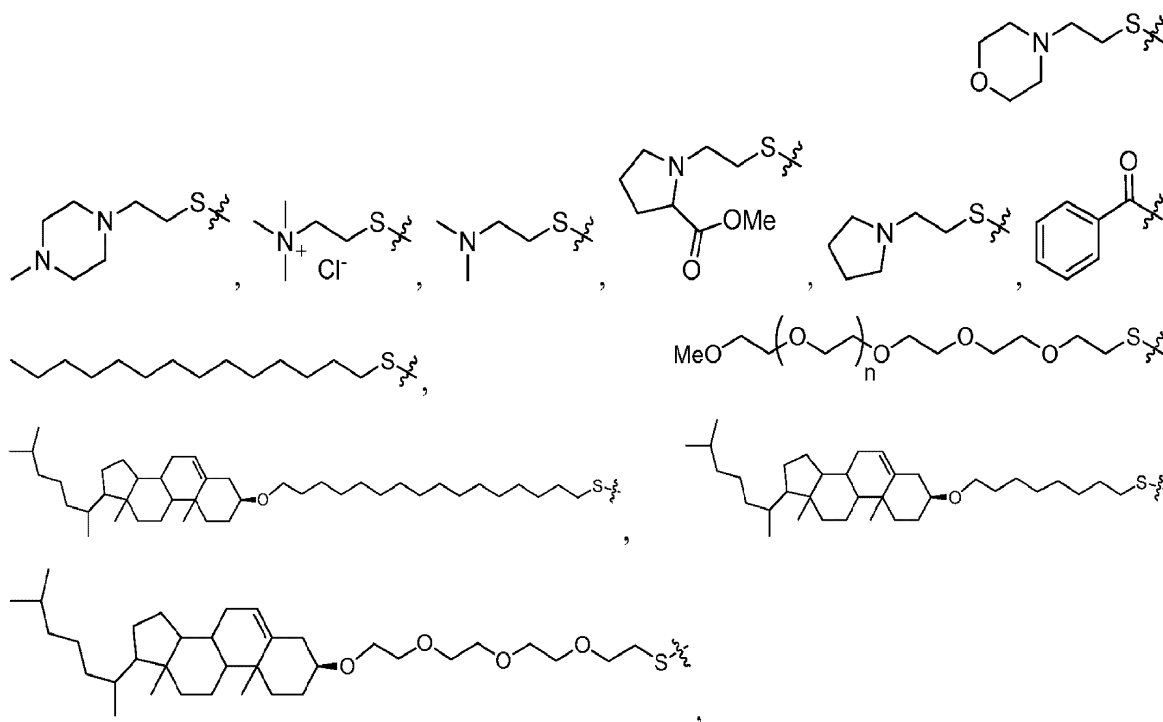
10

または $-S-$ ($C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族) である。

【0 8 0 8】

いくつかの実施形態において、 X は、 $-O-$ または $-S-$ であり、および R^1 は、

【化 1 2 3】



20

30

$-S-$ ($C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族) または $-S-$ ($C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族) である。

【0 8 0 9】

いくつかの実施形態において、 L は、共有結合であり、 $-L-R^1$ は、 R^1 である。

【0 8 1 0】

いくつかの実施形態において、 $-L-R^1$ は、水素以外である。

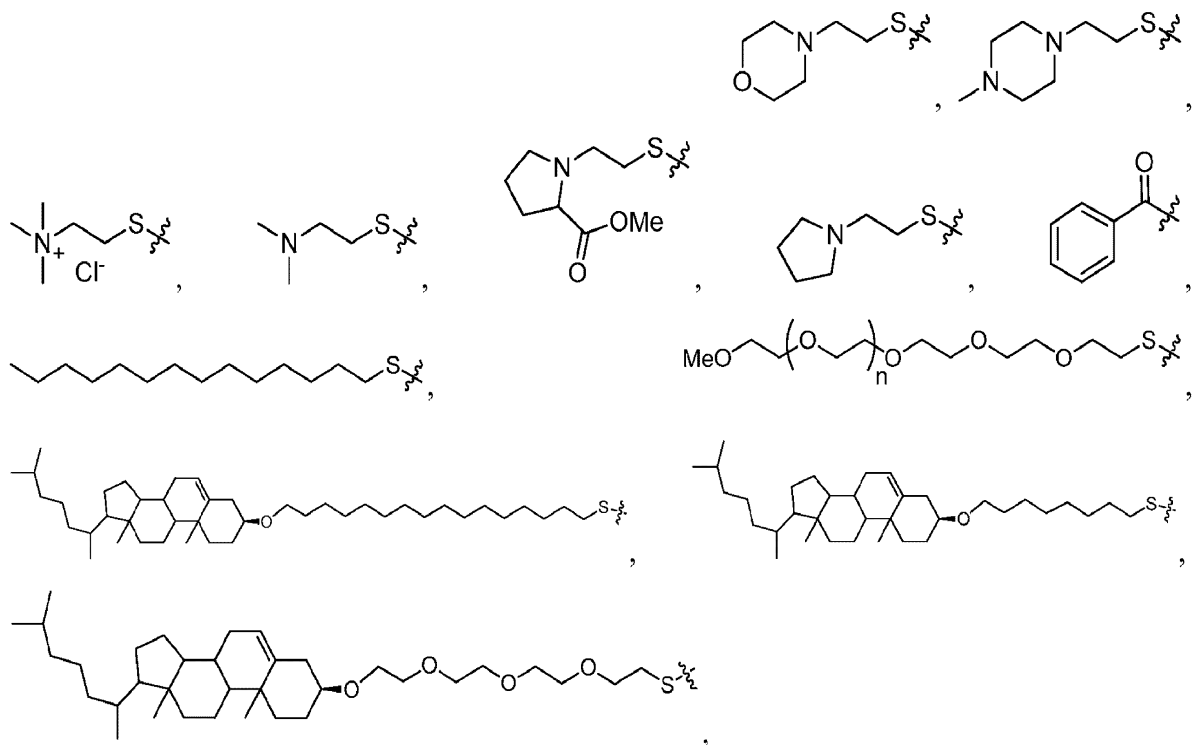
【0 8 1 1】

いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、 R^1 は、

40

50

【化 1 2 4】



10

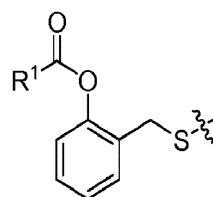
20

、 $-S-$ ($C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族) または $-S-$ ($C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族) である。

【0 8 1 2】

いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、

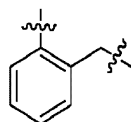
【化 1 2 5】



30

の構造を有し、部分

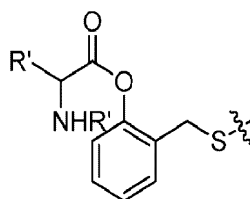
【化 1 2 6】



40

は、置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、

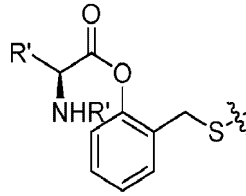
【化 1 2 7】



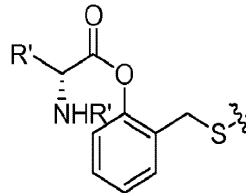
である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、

50

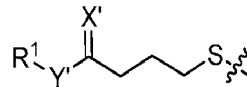
【化 1 2 8】



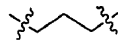
である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、
【化 1 2 9】



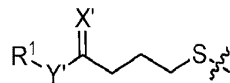
である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、
【化 1 3 0】



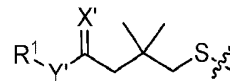
の構造を有し、 X' は、O または S であり、 Y' は、 $-O-$ であり、 $-S-$ または $-NR'-$ であり、部分
【化 1 3 1】



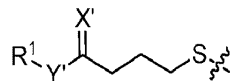
は、置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 Y' は、 $-O-$ であり、 $-S-$ または $-NH-$ である。いくつかの実施形態において、
【化 1 3 2】



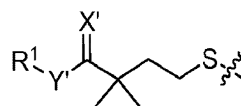
は、
【化 1 3 3】



である。いくつかの実施形態において、
【化 1 3 4】

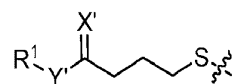


は、
【化 1 3 5】



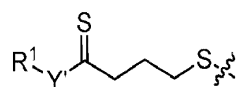
である。いくつかの実施形態において、

【化 1 3 6】

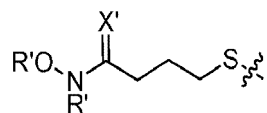


は、

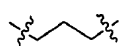
【化 1 3 7】

である。いくつかの実施形態において、 $-\text{X}-\text{L}-\text{R}^1$ は、

【化 1 3 8】

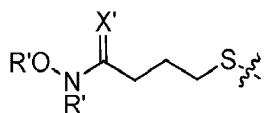
の構造を有し、 X' は、 O または S であり、部分

【化 1 3 9】



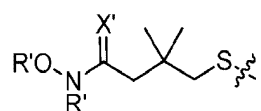
は、置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、

【化 1 4 0】

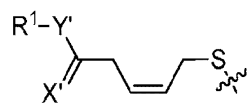


は、

【化 1 4 1】

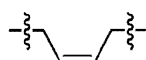
である。いくつかの実施形態において、 $-\text{X}-\text{L}-\text{R}^1$ は、

【化 1 4 2】

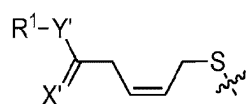


であり、

【化 1 4 3】

は、置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、 $-\text{X}-\text{L}-\text{R}^1$ は、

【化 1 4 4】



であり、

10

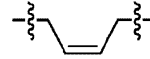
20

30

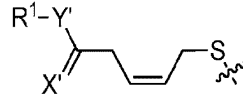
40

50

【化 1 4 5】

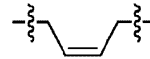


は、置換される。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、
【化 1 4 6】



であり、

【化 1 4 7】

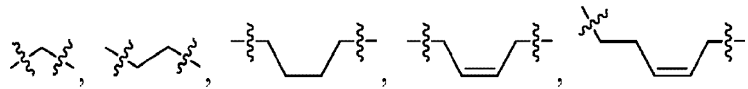


は、非置換である。

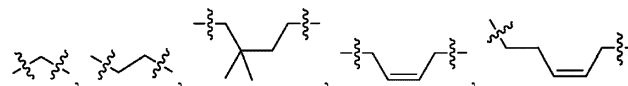
【0 8 1 3】

いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、 $R^1-C(O)-S-L^x-S-$ であり、 L^x は、置換されていてもよい基

【化 1 4 8】

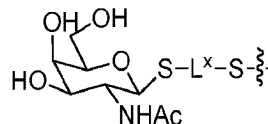


から選択される。いくつかの実施形態において、 L^x は、
【化 1 4 9】



である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、 $(CH_3)_3C-S-S-L^x-S-$ である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、 $R^1-C(=X')-Y'-C(R)_2-S-L^x-S-$ である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、 $R-C(=X')-Y'-C_2H_4-S-L^x-S-$ である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、

【化 1 5 0】



である。

【0 8 1 4】

技術分野の当業者によって理解されるように、ここに記載した $-X-L-R^1$ 基の多くは、切断可能で、対象に対して投与を行った後に、 $-X-$ へ変換可能である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、切断可能である。いくつかの実施形態において、 $-X-L-R^1$ は、 $-S-L-R^1$ であり、対象に対して投与を行った後に $-S-$ へ変換される。いくつかの実施形態において、対象の酵素により変換が促される。技術分野の当業者によって理解されるように、 $-S-L-R^1$ 基は、投与後に $-S-$ に変換されることは、技術分野において公知であり、薬物代謝や薬物動態の研究に用いられるものを含め、実践されている。

10

20

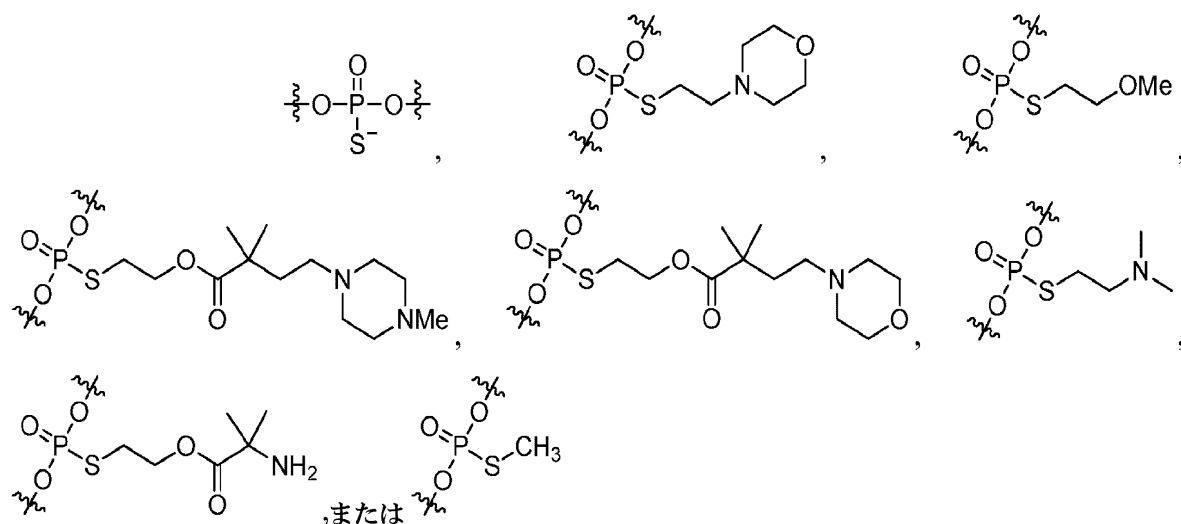
30

40

50

【 0 8 1 5 】

いくつかの実施形態において、式 I の構造を有するインターヌクレオチド結合は、
【化 1 5 1】

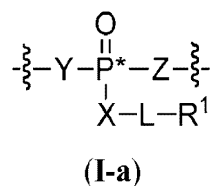


10

である。

【 0 8 1 6 】

いくつかの実施形態において、式 I のインターヌクレオチド結合は、式 I - a の構造：
【化 1 5 2】



20

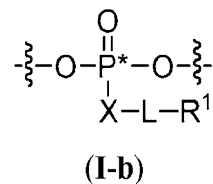
を有する。

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

30

【 0 8 1 7 】

いくつかの実施形態において、式 I のインターヌクレオチド結合は、式 I - b の構造：
【化 1 5 3】



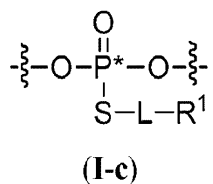
40

を有し、

ここで、各変数は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【 0 8 1 8 】

いくつかの実施形態において、式 I のインターヌクレオチド結合は、式 I - c :
【化 1 5 4】



50

の構造を有するホスホロチオエートトリエステル結合であり、

ここで、 P^* は、不斉リン原子であり、 R_p または S_p のいずれかであり；

L は、共有結合または任意に置換され、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、ここで L の1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され；

R^1 は、ハロゲン、 R 、または置換されていてもよい $C_1 \sim C_{50}$ 脂肪族であり、1以上のメチレン単位は、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ により任意におよび独立して置換され；

各 R' は、独立して $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、もしくは $-SO_2R$ であるか、または：

同じ窒素上の2つの R' は、それらの介在原子と一緒に置換されていてもよいヘテロ環式、もしくはヘテロアリール環を形成するか、または

同じ炭素上の2つの R' は、それらの介在原子と一緒に置換されていてもよいアリール、炭素環式、ヘテロ環式、またはヘテロアリール環を形成し；

$-Cy-$ は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい2価の環であり；

各 R は、独立して水素であるか、または、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であり；および

各

【化155】



は、独立してヌクレオシドとの結合を表し；

R^1 は、 L が共有結合のとき、 $-H$ 以外である。

【0819】

いくつかの実施形態において、式Iの構造を有するインターヌクレオチド結合は、

10

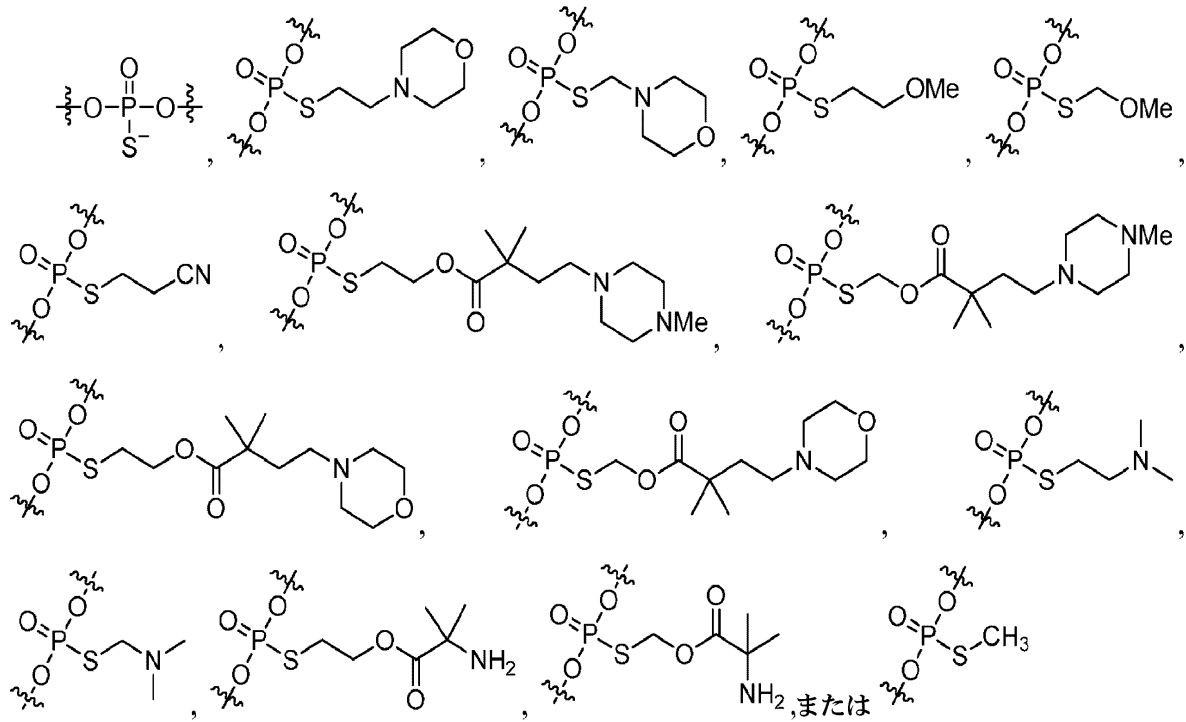
20

30

40

50

【化 1 5 6】



10

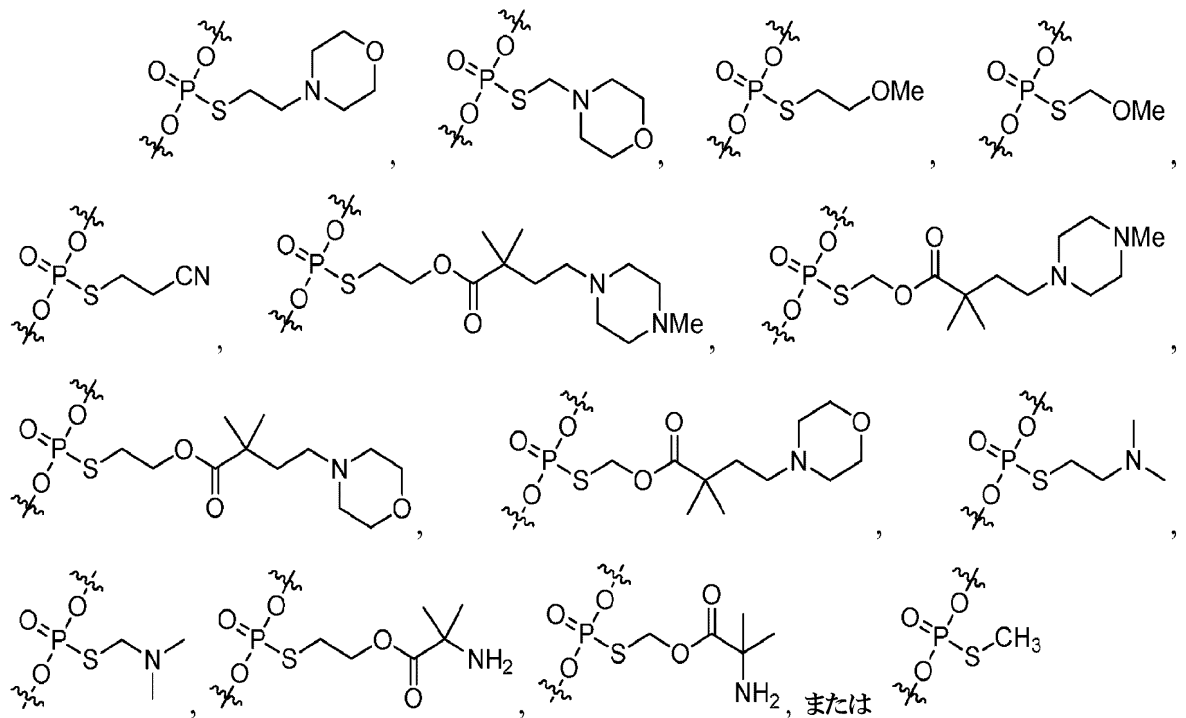
20

である。

【0 8 2 0】

いくつかの実施形態において、式 I - c の構造を有するインターヌクレオチド結合は、

【化 1 5 7】



30

40

である。

【0 8 2 1】

いくつかの実施形態において、本発明は、1 以上のリン酸ジエステル結合、および式 I - a、I - b、または I - c を有する 1 以上の修飾されたインターヌクレオチド結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

50

【0822】

いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、I-aの構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、I-bの構造を有する。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、I-cの構造を有する。

【0823】

いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋は、ホスホロチオエートである。式Iの構造を有するヌクレオチド間架橋の例は、US 20110294124号、US 20120316224号、US 20140194610号、US 20150211006号、US 20150197540号、WO 2015107425号、PCT/US2016/043542号およびPCT/US2016/043598号（それぞれが参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるものを含め、当該技術分野で広く知られている。

【0824】

ヌクレオチド間架橋の非限定的な例としては、限定されないが、Gryaznov, S.; Chen, J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Jonesら, J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koshkinら, 1998 Tetrahedron 54:3607-3630; Lauritsenら, 2002 Chem. Comm. 5:530-531; Lauritsenら, 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13:253-256; Mesmaekerら, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Petersenら, 2003 TRENDS Biotech. 21:74-81; Schultzら, 1996 Nucleic Acids Res. 24:2966; Ts'oら, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220およびVasseurら, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006のいずれかに記載されるものを含む、当該技術分野で記載されるものも挙げられる。

【0825】

提供される技術のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであってもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、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個、またはもっと多くの塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50個、またはもっと多くの塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50個、またはもっと多くの塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、21個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、22個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、23個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、24個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、25個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、26個以上の塩基を含む。いくつ

かの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、27個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、28個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、29個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、30個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、40個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、50個以上の塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、21マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、22マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、23マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、24マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、25マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、26マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、27マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、28マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、29マーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、30マーである。

【0826】

いくつかの実施形態において、本発明、いくつかの実施形態において、本開示は、式I-cの構造を有する少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも1個のホスホロチオエートトリエステル結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、式I-cの構造を有する少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも2個のホスホロチオエートトリエステル結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、式I-cの構造を有する少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも3個のホスホロチオエートトリエステル結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、式I-cの構造を有する少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも4個のホスホロチオエートトリエステル結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、式I-cの構造を有する少なくとも1個のホスフェートジエステルインターヌクレオチド結合および少なくとも5個のホスホロチオエートトリエステル結合を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【0827】

いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、1個以上のUがTと置き換わっている、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、この配列が、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUと50%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、この配列が、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUと60%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGA

UGGCAUUUCUに見出される配列を含み、この配列が、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUと70%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、この配列が、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUと80%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、この配列が、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUと90%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUに見出される配列を含み、この配列がUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUと95%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの配列を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUの配列に見出され、オリゴヌクレオチドが、本明細書に記載される骨格の架橋パターン、骨格のキラル中心パターン、および／または骨格のリン修飾のパターンを有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【0828】

いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、1個以上のTがUと置き換わっている、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、この配列がGGCACAAAGGGCACAGACTTCと50%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、この配列がGGCACAAAGGGCACAGACTTCと60%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、この配列がGGCACAAAGGGCACAGACTTCと70%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、この配列がGGCACAAAGGGCACAGACTTCと80%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、この配列がGGCACAAAGGGCACAGACTTCと90%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見出される配列を含み、この配列がGGCACAAAGGGCACAGACTTCと95%を超える同一性を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCの配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCの配列を有する、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。

【0829】

いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAAGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、キラル結合リンを有する。いくつかの実施形態に

10

20

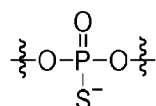
30

40

50

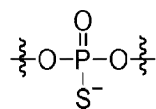
において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、式I-cの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は、式I-cの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は

【化158】



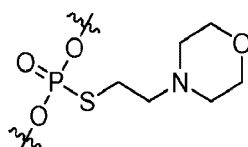
である。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は

【化159】



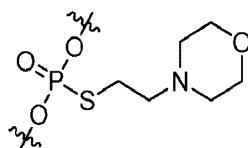
である。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は

【化160】



である。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCに見られる配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は

【化161】



である。

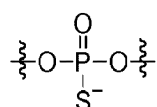
【0830】

いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、キラル結合リンを有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオ

リゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、式I-cの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、式I-cの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は

【化162】

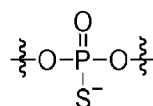
10



である。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は

【化163】

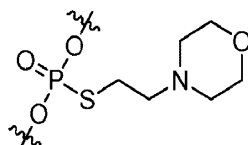
20



である。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は

【化164】

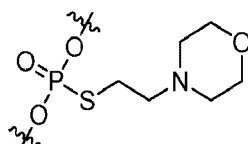
30



である。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は

【化165】

40



である。

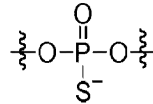
【0831】

いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、キラル結合リンを有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGGCACAGACTTCの配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個のインターヌクレオチド結合は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、GGCACAAGGG

50

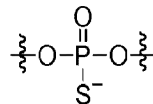
C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は、式 I の構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも 1 個のインターヌクレオチド結合は、式 I - c の構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は、式 I - c の構造を有する。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも 1 個のインターヌクレオチド結合は

【化 1 6 6】



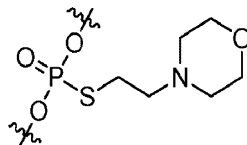
である。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は

【化 1 6 7】



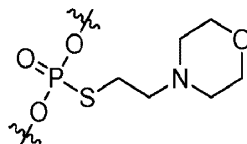
である。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも 1 個のインターヌクレオチド結合は

【化 1 6 8】



である。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各インターヌクレオチド結合は

【化 1 6 9】



である。

【0 8 3 2】

いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも 1 個の結合リンは R p である。キラル制御されたオリゴヌクレオチドが RNA 配列を含む特定の実施形態において、各 T は独立して任意選択で U で置換されていることが当業者には理解される。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各結合リンは R p である。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A

C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1個の結合リンはS pである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各結合リンはS pである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはブロックマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはステレオブロックマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはP-修飾ブロックマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは結合ブロックマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはアルトマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはステレオアルトマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはP-修飾アルトマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは結合アルトマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはユニマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはステレオユニマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはP-修飾ユニマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドは結合ユニマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはギャップマーである。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、オリゴヌクレオチドはスキップマーである。

【0833】

いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各シトシンは、5-メチルシトシンで任意選択で独立して置換されている。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、少なくとも1つのシトシンは、5-メチルシトシンで任意選択で独立して置換されている。いくつかの実施形態において、本開示は、G G C A C A A G G G C A C A G A C T T C の配列を有するキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供し、ここで、各シトシンは、5-メチルシトシンで任意選択で独立して置換されている。

【0834】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、1以上のヌクレオチドが、ある特定状況下においてオートリリースしやすいリン酸修飾を含むように設

10

20

30

40

50

計されている。つまり、ある条件下において、特定のリン修飾が、オリゴヌクレオチドから自力で切断し、天然のDNAおよびRNA内に見られる、例えば、リン酸ジエステルを得るように設計される。いくつかの実施形態において、そのようなリン酸修飾は、 $-O-L-R^1$ の構造を有し、Lおよび R^1 のそれぞれは、は、独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、オートリリース基は、メルホリノ基を含む。いくつかの実施形態において、オートリリース基は、インターヌクレオチドのリン酸リンカーに薬剤を送達する能力を特徴としており、薬剤は、例えば、脱硫などで、リン原子の修飾を促進する。いくつかの実施形態において、薬剤は、水であり、加水分解により更に修飾され、天然のDNAおよびRNAに見られるリン酸ジエステルを形成する。

10

【0835】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、得られる薬剤の性質がリン酸での1以上の特定の修飾を通じて改善されるように設計されている。あるオリゴヌクレオチドがヌクレアーゼにより急速に分解され、細胞膜を通じた細胞の取り込みが低下することは、当該技術分野において、多くの文書に記載されている（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)。例えば、Vivesら(Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76)は、親オリゴヌクレオチドと比較すると、tert-ブチルSATEプロ-オリゴヌクレオチドの細胞透過性が著しく上昇することを示したことを発見した。

20

【0836】

いくつかの実施形態において、架橋のリンでの修飾は、限定されないが、以下の表1に列挙されるものを含め、1つ以上のエステラーゼ、ヌクレアーゼ、および／またはシトクロムP450酵素による、リン酸ジエステル（例えば、天然に存在するDNAおよびRNAに存在するもの）に変換する能力を特徴とする。

30

表1. 酵素の例

【表3】

ファミリー	遺伝子
CYP1	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2,

40

	CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	CYP5A1
CYP7	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	CYP8A1 (prostacyclin synthase), CYP8B1 (bile acid biosynthesis)
CYP11	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	CYP17A1
CYP19	CYP19A1
CYP20	CYP20A1
CYP21	CYP21A2
CYP24	CYP24A1
CYP26	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	CYP27A1 (bile acid biosynthesis), CYP27B1 (vitamin D3 1-alpha hydroxylase, activates vitamin D3), CYP27C1 (unknown function)
CYP39	CYP39A1
CYP46	CYP46A1
CYP51	CYP51A1 (lanosterol 14-alpha demethylase)

10

20

【0837】

いくつかの実施形態において、リン酸における修飾が、プロドラッグとして機能することを特徴とするP-修飾部分になり、例えば、P-修飾部分は、オリゴヌクレオチドを除去する前に所望の位置へ送達しやすくする。例えば、いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、結合したリン酸でのペグ化によるものである。関連技術の当業者は、さまざまなPEG鎖の長さが有用であり、鎖の長さの選択は、一部は、ペグ化により実現しようとする結果によって決定されることを理解するであろう。例えば、いくつかの実施形態において、ペグ化は、RES取り込みを少なくし、オリゴヌクレオチドのインビボでの循環寿命を延ばす効果がある。

30

【0838】

いくつかの実施形態において、本発明によるペグ化に用いる試薬は、分子量が約300 g/mol～約100,000 g/molである。いくつかの実施形態において、ペグ化に用いる試薬の分子量は、約300 g/mol～約10,000 g/molである。いくつかの実施形態において、ペグ化に用いる試薬の分子量は、約300 g/mol～約5,000 g/molである。いくつかの実施形態において、ペグ化に用いる試薬の分子量は、約500 g/molである。いくつかの実施形態において、ペグ化に用いる試薬の分子量は、約1000 g/molである。いくつかの実施形態において、ペグ化に用いる試薬の分子量は、約3000 g/molである。いくつかの実施形態において、ペグ化に用いる試薬の分子量は、約5000 g/molである。

40

【0839】

ある特定の実施形態において、ペグ化に用いる試薬は、PEG500である。ある特定の実施形態において、ペグ化に用いる試薬は、PEG1000である。ある特定の実施形態において、ペグ化に用いる試薬は、PEG3000である。ある特定の実施形態におい

50

て、ペグ化に用いる試薬は、PEG5000である。

【0840】

いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、例えば、脂質、PEG化脂質などのPKエンハンサーとして機能することを特徴とする。

【0841】

いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、膜破壊脂質またはペプチドなどの細胞への侵入および／またはエンドソームの回避を促進する薬剤として機能することを特徴とする。

【0842】

いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、標的薬剤として機能することを特徴とする。いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、標的薬剤である、または標的薬剤を含む。ここでの「標的薬剤」という用語は、対象のペイロードと関連するものであり（例えば、オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物と関連）、また対象の標的部位と相互に作用する。そのため、確認されるより、または対象のペイロードが標的薬剤と関連していない場合の同等の状況下よりも、実質的により多くの標的薬剤と関連するとき、対象のペイロードが対象の標的部位を標的にする。標的薬剤は、例えば、小分子部分、核酸、ポリペプチド、炭水化物など種々の化学的部分のいずれかであってもよい、またはこれらを含む。標的薬剤は、さらにAdarsh et al., "Organelle Specific Targeted Drug Delivery - A Review," International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 2011, p. 895に記載される。

【0843】

例示的なそのような標的薬剤には、限定するものではないが、タンパク質（例えば、トランスフェリン）、オリゴペプチド（例えば、環式および非環式のRGD含有オリゴペプチド）、抗体（単クローン抗体および多クローン性抗体、例えば、IgG、IgA、IgM、IgD、IgE抗体）、糖／炭水化物（例えば、単糖および／またはオリゴ糖（マンノース、マンノース-6-リン酸、ガラクトースなど））、ビタミン（例えば、葉酸）、または別の小生体分子が含まれる。いくつかの実施形態において、標的部分は、ステロイド分子である（例えば、コール酸、デオキシコール酸、デヒドロコール酸を含む胆汁酸；コルチゾン；ジゴキシゲニン；テストステロン；コレステロール；コルチゾン環の3位での二重結合を通じて結合するトリメチルアミノメチルヒドラジド基を有するコルチゾンなどのカチオン性ステロイドなど）。いくつかの実施形態において、標的部分は、脂溶性分子（例えば、脂環式炭化水素、飽和および不飽和脂肪酸、ワックス、テルペン、およびエナメル質およびバックミンスターフラーレンなどの多脂環式炭化水素）である。いくつかの実施形態において、脂溶性分子は、ビタミンA、レチノイン酸、レチナール、またはデヒドロレチナールなどのテルペノイドである。いくつかの実施形態において、標的部分は、ペプチドである。

【0844】

いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、式—X—L—R¹で示される標的薬剤であり、X、L、およびR¹のそれぞれは、上記の式Iに定義のとおりである。

【0845】

いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、細胞の特異的送達を容易にすることを特徴とする。

【0846】

いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、上記記載の1以上のカテゴリーに含まれることを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、PKエンハンサーおよび標的リガンドとして機能する。いくつかの実施形態において、P-修飾部分は、プロドラッグおよびエンドソーム回避剤として機能する。関連技術の当業者であれば、本発明により、そのような組み合わせが他にも数多く可能であり、企図されること

を理解するであろう。

【0847】

いくつかの実施形態において、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基、またはそれらの二価もしくは多価の基は、 $C_3 - C_{30}$ カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基、またはそれらの二価および／または多価の基である。

核酸塩基

【0848】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中に存在する核酸塩基は、天然核酸塩基であるか、または天然核酸塩基から誘導される修飾された核酸塩基である。例としては、限定されないが、それぞれのアミノ基がアシル保護基によって保護されたウラシル、チミン、アデニン、シトシンおよびグアニン、2-フルオロウラシル、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、ピリミジン類似体、例えば、プソイドイソシトシンおよびプソイドウラシルおよび他の修飾された核酸塩基、例えば、8-置換されたプリン、キサンチンまたはヒポキサンチン（後者の2つは、天然分解産物である）が挙げられる。修飾された核酸塩基の例は、ChiuおよびRana, RNA, 2003, 9, 1034-1048, Limbachら、Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196、およびRevankarおよびRao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313に開示される。いくつかの実施形態において、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、シトシンまたはグアニンである。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、例えば、ウラシル、チミン、アデニン、シトシンまたはグアニンの水素結合および／または塩基対形成という観点で、機能的な置き換えである。いくつかの実施形態において、核酸塩基は、場合により、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン、5-メチルシトシンまたはグアニンである。いくつかの実施形態において、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、5-メチルシトシンまたはグアニンである。

【0849】

いくつかの実施形態において、修飾塩基は、場合により置換されていてもよいアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルである。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、独立して、1つ以上の修飾によって修飾されたアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルであり、

(1) 核酸塩基は、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、置換シリル、およびこれらの組み合わせから独立して選択される、1つ以上の場合により置換されていてもよい置換基によって修飾され；

(2) 核酸塩基の1個以上の原子が、独立して、炭素、窒素または硫黄から選択される異なる原子で置き換わっており；

(3) 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ているか；または

(4) 1つ以上のアリール環またはヘテロアリール環は、独立して核酸塩基に挿入される。

【0850】

以下の一般式で表される化合物もまた、修飾された核酸塩基として企図される：

10

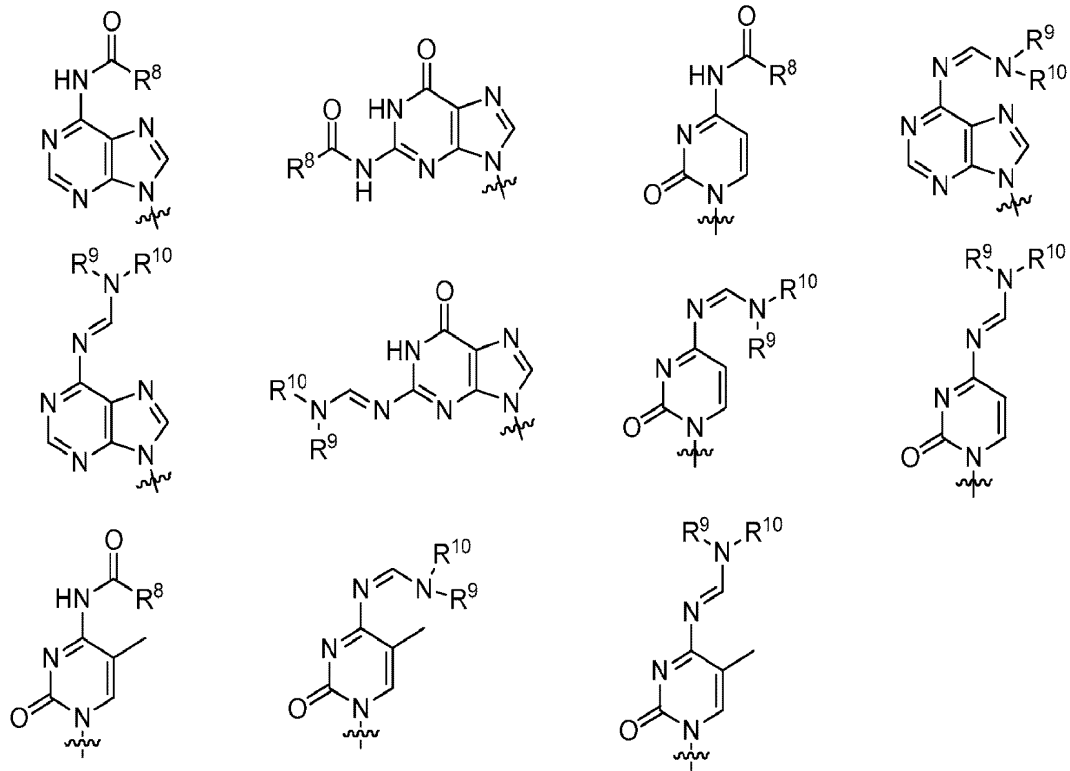
20

30

40

50

【化 1 7 0】



ここで、R⁸は、置換されていてもよい、脂肪族、アリール、アラルキル、アリールオキシアルキル、カルボシクリル、1～15個の炭素原子を有するヘテロシクリルまたはヘテロアリール基から選択される直鎖または分岐の基であり、例にすぎないが、メチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル、またはフェノキシメチル基が含まれ；およびR⁹ならびにR¹⁰のそれぞれは、独立して直鎖または分岐の脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基である。

【0 8 5 1】

修飾された核酸塩基には、例えばフェニル環などの1以上のアリール環が加えられた、拡大された大きさの核酸塩基も含まれる。核塩基の置換は、the Glen Research catalog (www.glenresearch.com); 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; Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627に記載され、本明細書中に記載される核酸の合成に有用であると考えられる。拡大された大きさの核酸塩基のいくつかの例は、下記の通りである。

10

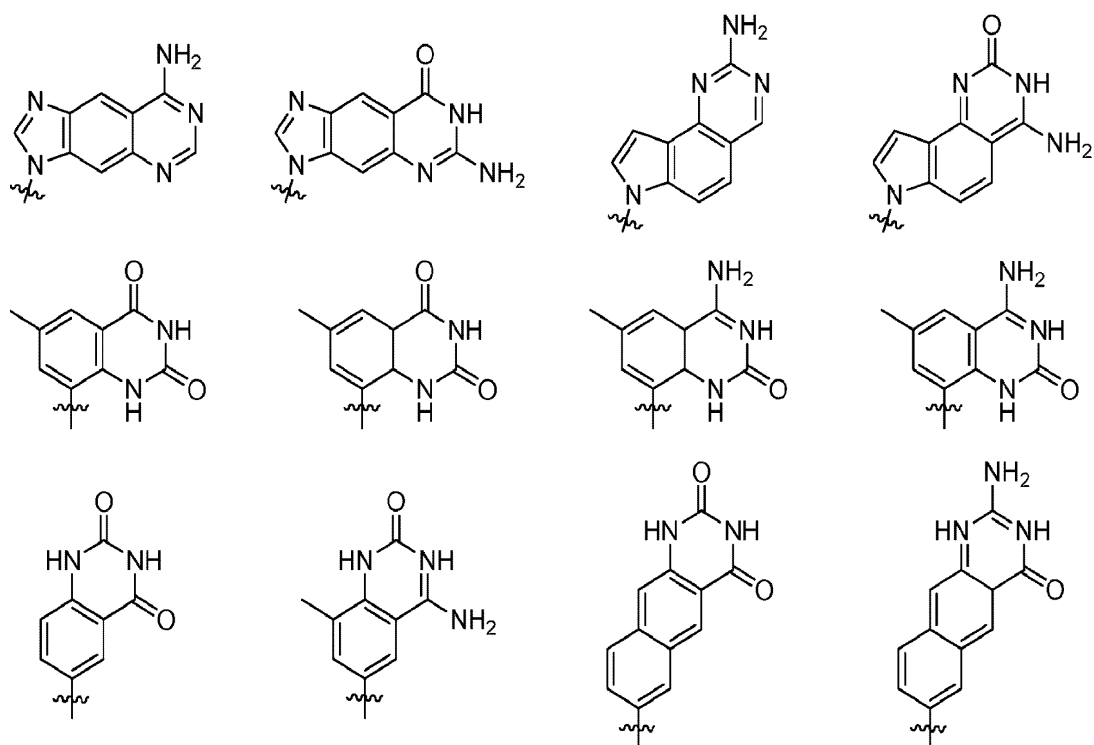
20

30

40

50

【化 1 7 1】



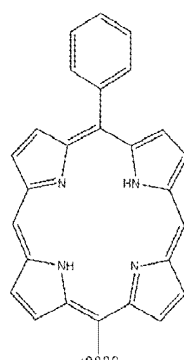
10

20

【0 8 5 2】

ここで、修飾された核酸塩基は、核酸塩基とは見做されない構造も含有されるが、例えば、限定するものではないが、コリンまたはポルフィリン誘導環のような別の部分である。ポルフィリン誘導塩基置換は、Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380に記載されている。塩基置換として使用されるポルフィリン誘導環の一例を以下に示す：

【化 1 7 2】



30

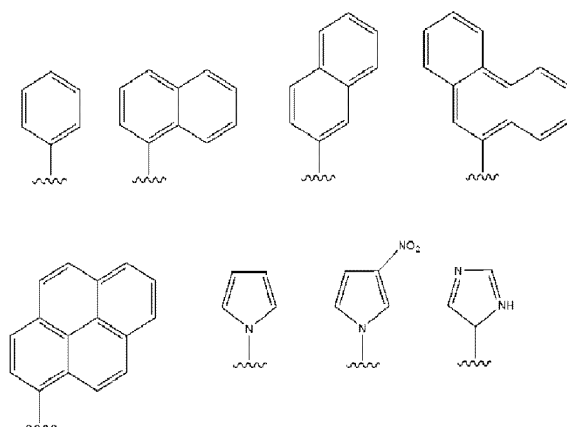
40

【0 8 5 3】

いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、以下の構造のいずれかであり、置換されていてもよい：

50

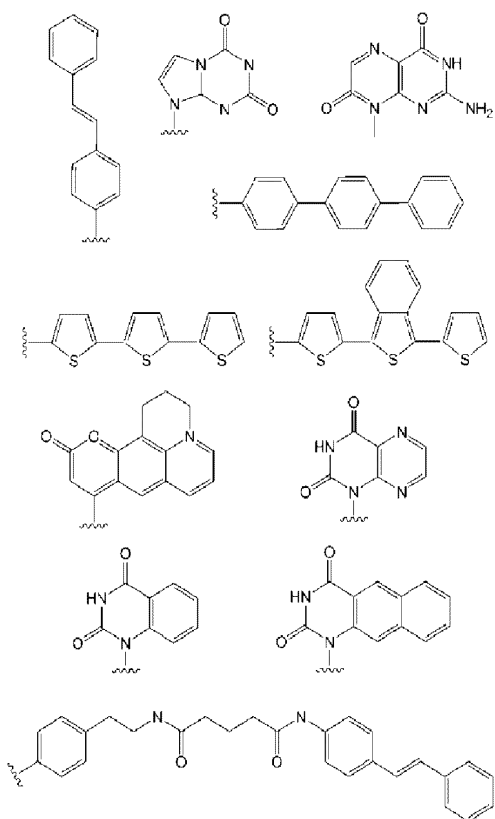
【化 1 7 3】



【 0 8 5 4 】

いくつかの実施形態において、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例示的な修飾された核酸塩基には、以下に示すフェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサントシン、イソザンフトプリン (isozanthopterin)、テルフェニル、テルチオフエン、ベンゾテルチオフエン、クマリン、ルマジン、テザースチルベン、ベンゾーウラシル、およびナフトーウラシルが含まれる：

【化 1 7 4】



【 0 8 5 5 】

いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、非置換である。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、置換される。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、例えば、ヘテロ原子、アルキル基、または蛍光部分に結合された結合部分、ビオチンもしくはアビジン部分、または別のタンパク質もしくはペプチドを含むように置換される。いくつかの実施形態において、修飾された核酸塩基は、最も古典的な意味では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。そ

のようなユニバーサル塩基の代表的な一例は、3-ニトロピロールである。

【0856】

いくつかの実施形態において、別のヌクレオシドもまた本明細書中に開示されるプロセスにおいて使用することができ、修飾された核酸塩基、または修飾された糖と共有結合する核酸塩基を組み込んだヌクレオシドを含む。修飾された核酸塩基を組み込むヌクレオシドのいくつかの例には、4-アセチルシチジン；5-（カルボキシヒドロキシメチル）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-メチルプソイドウリジン；ベータD-ガラクトシルキューオシン（beta,D-galactosylqueosine）；2'-O-メチルグアノシン；N⁶-イソペンテニルアデノシン；1-メチルアデノシン；1-メチルプソイドウリジン；1-メチルグアノシン；1-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；N⁷-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；N⁶-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（beta,D-mannosylqueosine）；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-N⁶-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）トレオニン；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）トレオニン；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）；プソイドウリジン；キューオシン（queosine）；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；および2'-O-メチルウリジンである。

【0857】

いくつかの実施形態において、ヌクレオシドは、6'位に（R）または（S）のいずれかのキラリティーを有する6'-修飾2環式ヌクレオシド類似体を含み、米国特許第7,399,845号に記載される類似体を含む。別の実施形態において、ヌクレオシドは、5'位に（R）または（S）のいずれかのキラリティーを有する5'-修飾2環式ヌクレオシド類似体を含み、米国特許出願公開第20070287831号に記載される類似体を含む。

【0858】

いくつかの実施形態において、核酸塩基または修飾された核酸塩基は、例えば、抗体、抗体フラグメント、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド、またはキレート部分などの1以上の生体分子結合部分を含む。別の実施形態において、核酸塩基または修飾された核酸塩基は、5-ブロモウラシル、5-ヨードウラシル、または2,6-ジアミノプリンである。いくつかの実施形態において、核酸塩基または修飾された核酸塩基は、蛍光または生体分子結合部分の置換により修飾される。いくつかの実施形態において、核酸塩基または修飾された核酸塩基上の置換基は、蛍光部分である。いくつかの実施形態において、核酸塩基上の置換基または修飾された核酸塩基は、ビオチンまたはアビジンである。

【0859】

上述の特定の修飾された核酸塩基および他の修飾された核酸塩基の調製を教示する代表的な米国特許としては、限定されないが、上述の米国特許第3,687,808号および米国特許第4,845,205号；第5,130,30号；第5,134,066号；第5,175,273号；第5,367,066号；第5,432,272号；第5,457,187号；第5,457,191号；第5,459,255号；第5,484,908号；第5,502,177号；第5,525,711号；第5,552,540号；第5,587,469号；第5,594,121号；第5,596,091号；第5,614,617号；第5,681,941号；第5,750,692号；第6,015,88

6号;第6,147,200号;第6,166,197号;第6,222,025号;第6,235,887号;第6,380,368号;第6,528,640号;第6,639,062号;第6,617,438号;第7,045,610号;第7,427,672号および第7,495,088号が挙げられ、それぞれの修飾された核酸塩基、糖およびヌクレオチド間架橋は、参考として組み込まれる。

【0860】

いくつかの実施形態において、塩基は、場合により置換されていてもよいA、T、C、GまたはUであり、ここで、1個以上の $-NH_2$ は、独立して、場合により、 $-C(-L-R^1)_3$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $-NH-$ は、独立して、場合により、 $-C(-L-R^1)_2-$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $=N-$ は、独立して、場合により、 $-C(-L-R^1)-$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $=CH-$ は、独立して、場合により、 $=N-$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $=O$ は、独立して、場合により、 $=S$ 、 $=N(-L-R^1)$ または $=C(-L-R^1)_2$ と置き換わっていてもよく、2個以上の $-L-R^1$ は、場合により、その間にある原子と合わせて、0~10個のヘテロ原子を含む、3~30員環の二環または多環の環を形成してもよい。いくつかの実施形態において、修飾塩基は、場合により置換されていてもよいA、T、C、GまたはUであり、ここで、1個以上の $-NH_2$ は、独立して、場合により、 $-C(-L-R^1)_3$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $-NH-$ は、独立して、場合により、 $-C(-L-R^1)_2-$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $=N-$ は、独立して、場合により、 $-C(-L-R^1)-$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $=CH-$ は、独立して、場合により、 $=N-$ と置き換わっていてもよく、1個以上の $=O$ は、独立して、場合により、 $=S$ 、 $=N(-L-R^1)$ または $=C(-L-R^1)_2$ と置き換わっていてもよく、2個以上の $-L-R^1$ は、その間にある原子と合わせて、0~10個のヘテロ原子を含む、3~30員環の二環または多環の環を形成してもよく、修飾塩基は、天然のA、T、C、GおよびUとは異なっている。いくつかの実施形態において、塩基は、場合により置換されていてもよいA、T、C、GまたはUである。いくつかの実施形態において、修飾塩基は、置換されたA、T、C、GまたはUであり、修飾塩基は、天然のA、T、C、GおよびUとは異なっている。

【0861】

いくつかの実施形態において、修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体は、以下のいずれかに記載の任意の修飾ヌクレオチドまたはヌクレオチド類似体である：Gryaznov, S; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Hendrixら、1997 Chem. Eur. J. 3:110; Hyrupら、1996 Bioorg. Med. Chem. 4:5; Jepsenら、2004 Oligo. 14:130-146; Jonesら、J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koizumiら、2003 Nuc. Acids Res. 12:3267-3273; Koshkinら、1998 Tetrahedron 54:3607-3630; Kumarら、1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:2219-2222; Lauritsenら、2002 Chem. Comm. 5:530-531; Lauritsenら、2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13:253-256; Mesmaekerら、Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Moritaら、2001 Nucl. Acids Res. Suppl. 1:241-242; Moritaら、2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:73-76; Moritaら、2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Nielsenら、1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsenら、1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1:3423-3433; Obikaら、1997 Tetrahedron Lett. 38(50):8735-8; Obikaら、1998 Tetrahedron Lett. 39:5401-5404; Pallanら、2012 Chem. Comm. 48:8195-8197; Petersenら、2003 TREN

DS Biotech. 21:74-81; Rajwanshiら、1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultzら、1996 Nucleic Acids Res. 24:2966; Sethら、2009 J. Med. Chem. 52:10-13; Sethら、2010 J. Med. Chem. 53:8309-8318; Sethら、2010 J. Org. Chem. 75:1569-1581; Sethら、2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22:296-299; Sethら、2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Punnit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishenら。Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52 (1), 553-554より; Singhら、1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:10035-39; Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'ora、Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschotら、1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34:1338; Vasseurら、J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; 国際公開第20070900071号パンフレット; 国際公開第20070900071号パンフレット; または国際公開第2016/079181号パンフレット。

10

20

【0862】

核酸塩基の例は、US 20110294124号、US 20120316224号、US 20140194610号、US 20150211006号、US 20150197540号、WO 2015107425号、PCT/US2016/043542号およびPCT/US2016/043598号にも記載されており、それぞれ、本明細書に参照により組み込まれる。

糖

【0863】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然の糖部分に隣接する1つまたは複数の修飾糖部分を含む。

30

【0864】

最も一般的な天然のヌクレオチドは、核酸塩基、アデノシン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、およびチミン(T)またはウラシル(U)に結合したリボース糖から成る。また、ヌクレオチド内のリン酸基または結合したリン酸が、糖または修飾された糖のさまざまな位置に結合可能である修飾されたヌクレオチドが企図される。非制限的な例としては、リン酸基または結合したリン酸は、糖または修飾された糖の2'、3'、4'または5'ヒドロキシル部分に結合可能である。本明細書中で記載される修飾された核酸塩基を組み込むヌクレオチドもまたこの文脈で企図される。いくつかの実施形態において、保護されていない-OH部分を含むヌクレオチドまたは修飾されたヌクレオチドが、本発明の方法により使用される。

40

【0865】

提供されるオリゴヌクレオチドに、他の修飾された糖を組み込むこともできる。いくつかの実施形態において、修飾された糖は、2'位に1個以上の置換基を含み、-F; -CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'または-N(R'₂のいずれかを含み、ここで、各R'は、独立して、本明細書で上に定義され、記載される通りであり、-O-(C₁-C₁₀アルキル)、-S-(C₁-C₁₀アルキル)、-NH-(C₁-C₁₀アルキル)または-N(C₁-C₁₀アルキル)₂; -O-(C₂-C₁₀アルケニル)、-S-(C₂-C₁₀アルケニル)、-NH-(C₂-C₁₀アルケニル)または-N(C₂-C₁₀アルケニル)₂; -O-(C₂-C₁₀アルキニル)、-S-(C₂

50

$-C_{10}$ アルキニル)、 $-NH-$ (C_2-C_{10} アルキニル)または $-N$ (C_2-C_{10} アルキニル)₂;または $-O-$ (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)または $-O-$ (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)または $-N$ (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)であり、アルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルは、置換されていてもよく、または置換されていなくてもよい。置換基の例としては、限定されないが、 $-O(CH_2)_nOCH_3$ および $-O(CH_2)_nNH_2$ (n は、1~約10)、MOE、DMAOE、DMAEOEが挙げられる。WO 2001/088198号;およびMartinら、Helv. Chim. Acta、1995、78、486-504に記載される修飾された糖も、本明細書で想定される。いくつかの実施形態において、修飾された糖は、置換シリル基、RNA開裂基、レポーター基、蛍光標識、インターカレーター、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、また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において、修飾は、3'-末端ヌクレオチド上の糖の3'位または5'-末端ヌクレオチド上の糖の5'位を含め、糖または修飾された糖の2'、3'、4'、5'または6'位置のうち1つ以上でなされる。いくつかの実施形態において、RNAは、2'位に、2'-OHまたは2'-Oを有する糖を含み、ここで、OR¹は、2'-OMeを含め、任意に置換されていてもよいアルキルである。

10

【0866】

いくつかの実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。

20

【0867】

いくつかの実施形態において、リボースの2'-OHは、以下： $-H$ 、 $-F$ ； $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、または $-N(R')$ ₂の1つを含む置換基と置換され、ここで、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである； $-O-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-S-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、または $-N$ ($C_1\sim C_{10}$ 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)、または $-N$ (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)、または $-N$ (C_2-C_{10} アルキニル)₂；または $-O--$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-O--$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-NH-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)もしくは $-O-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-NH$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)₂、 $-NH-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-O-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、または $-N$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル) $-(C_1\sim C_{10}$ アルキレン) $-O-$ ($C_1\sim C_{10}$ アルキル)、ここで、アルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルは、置換若しくは非置換であってよい。いくつかの実施形態において、2'-OHは、 $-H$ (デオキシリボース)により置換される。いくつかの実施形態において、2'-OHは、 $-F$ により置換される。いくつかの実施形態において、2'-OHは、 $-OR'$ により置換される。いくつかの実施形態において、2'-OHは、 $-OMe$ により置換される。いくつかの実施形態において、2'-OHは、 $-OCH_2CH_2OMe$ により置換される。

30

40

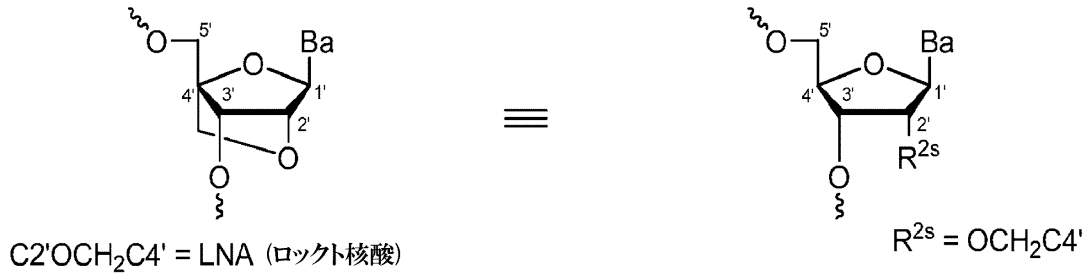
【0868】

修飾糖は、ロックド核酸(LNA)も含む。いくつかの実施形態において、糖炭素原子上の2つの置換基は、一緒になって二価部分を形成する。いくつかの実施形態において、2つの置換基は、2個の異なる糖炭素原子上にある。いくつかの実施形態において、形成された二価部分は、本明細書において定義される $-L-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、 $-O-CH_2-$ であり、ここで、 $-CH_2-$ は、置換されてもよい。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、 $-O-CH_2-$ である。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、 $-O-CH(Et)-$ である。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、糖部分のC2とC4の間にある。いくつかの実施形態において、ロックド核酸

50

は、以下に示す構造を有する。下の構造のロックド核酸を示しており、式中、Baは、本明細書に記載の核酸塩基または修飾核酸塩基を表し、式中、 R^{2s} は、 $-OCH_2C4'$ である。

【化175】



10

【0869】

いくつかの実施形態において、修飾された糖は、例えば、Seth et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2010 October 27; 132(42): 14942-14950に記載されるようなENAである。いくつかの実施形態において、修飾された糖は、XNA（ゼノ核酸）に見られるものであり、例えば、アラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、2'フルオロアラビノース、またはシクロヘキセンである。

【0870】

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またはシクロペンチル部分のような糖の模倣物を含む。そのような修飾された糖の構造の調製を教示する代表的な米国特許は、限定するものではないが、米国特許第4,981,957号；5,118,800号；5,319,080号；および5,359,044号が挙げられる。企図されるいくつかの修飾された糖には、リボース環の酸素原子が、窒素、硫黄、セレン、または炭素で置換される糖が含まれる。いくつかの実施形態において、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、窒素と置換され、窒素は、アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピルなど）と置換されていてもよい。

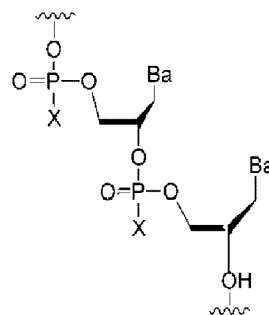
20

【0871】

修飾された糖の非限定的な例としては、グリセロール核酸（GNA）類似体を形成するグリセロールを含む。GNA類似体の一例は、以下に示され、Zhang, R et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 5846-5847; Zhang L, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 4174-4175 and Tsai CH et al., *PNAS*, 2007, 14598-14603 ($X = O^-$)に記載される：

30

【化176】



40

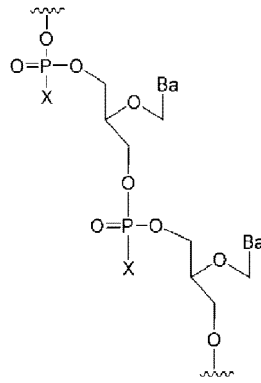
。

【0872】

GNA誘導類似体の別の例である、ホルミルグリセロールの混合アセタールアминаールに基づく柔軟性核酸（FNA）は、Joyce GF et al., *PNAS*, 1987, 84, 4398-4402およびHeuberger BD and Switzer C, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 412-413に記載され、以下の通りである：

50

【化 1 7 7】



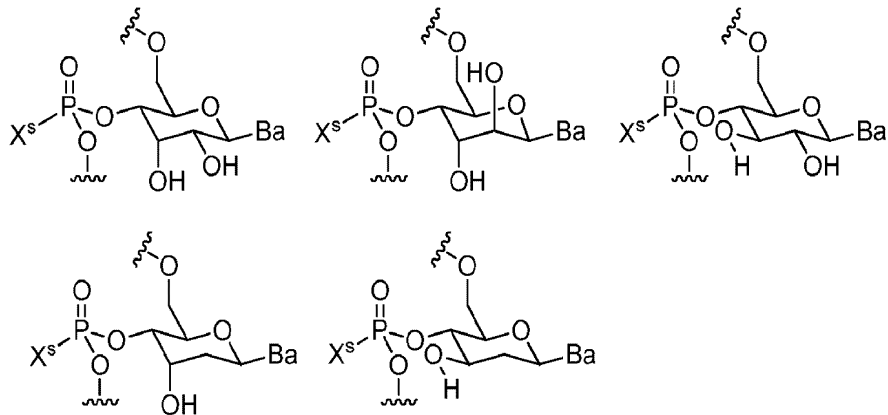
10

。

【0 8 7 3】

修飾された糖のさらなる非限定的な例は、ヘキソピラノシル（6'～4'）、ペントピラノシル（4'～2'）、ペントピラノシル（4'～3'）、またはテトロフラノシル（3'～2'）糖が挙げられる。いくつかの実施形態において、ヘキソピラノシル（6'～4'）糖は、次式：

【化 1 7 8】



20

30

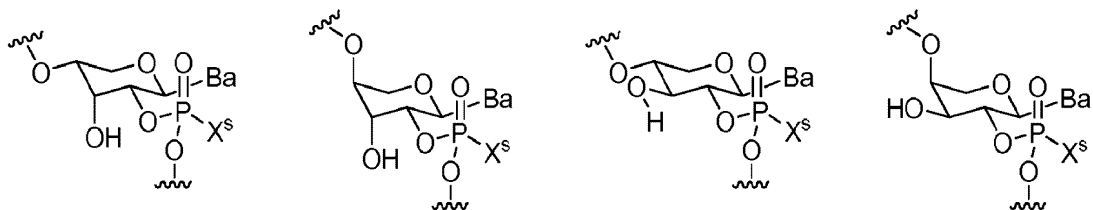
のいずれか1つであり、

ここで、 X^s は、本明細書中に記載されるP-修飾基「 $-XLR^1$ 」に対応し、Baは、ここに定義するとおりである。

【0 8 7 4】

いくつかの実施形態において、ペントピラノシル（4'～2'）糖は、次式：

【化 1 7 9】



40

のいずれか1つであり、

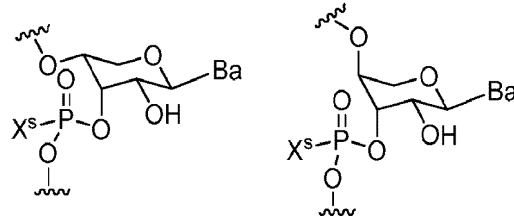
ここで、 X^s は、本明細書中に記載されるP-修飾基「 $-XLR^1$ 」に対応し、Baは、ここに定義するとおりである。

【0 8 7 5】

いくつかの実施形態において、ペントピラノシル（4'～3'）糖は、次式：

50

【化 1 8 0】



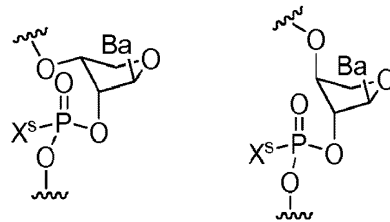
、
 のいずれか 1 つであり、

ここで、 X^s は、本明細書中に記載される P-修飾基「 $-XLR^1$ 」に対応し、Ba は、ここに定義するとおりである。

【0 8 7 6】

いくつかの実施形態において、テトロフラノシル（3'～2'）糖は、次式：

【化 1 8 1】



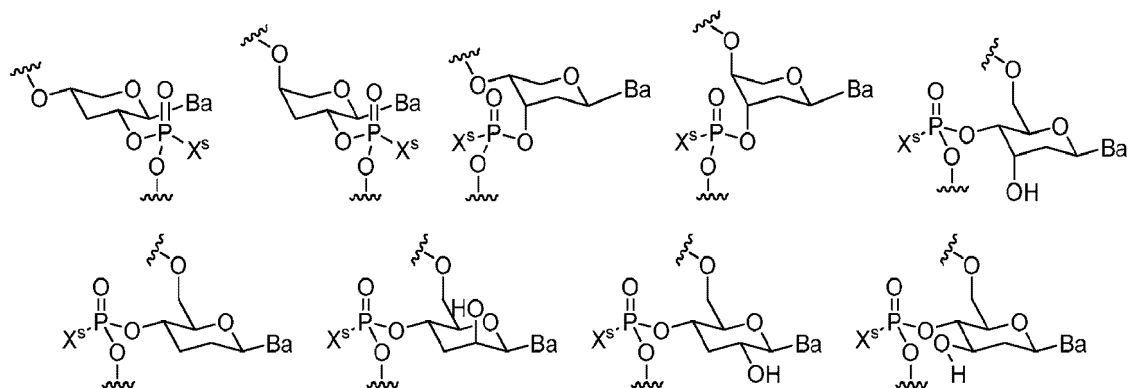
、
 のいずれかであり、

ここで、 X^s は、本明細書中に記載される P-修飾基「 $-XLR^1$ 」に対応し、Ba は、ここに定義するとおりである。

【0 8 7 7】

いくつかの実施形態において、修飾された糖は、次式：

【化 1 8 2】



のいずれか 1 つであり、

ここで、 X^s は、本明細書中に記載される P-修飾基「 $-XLR^1$ 」に対応し、Ba は、ここに定義するとおりである。

【0 8 7 8】

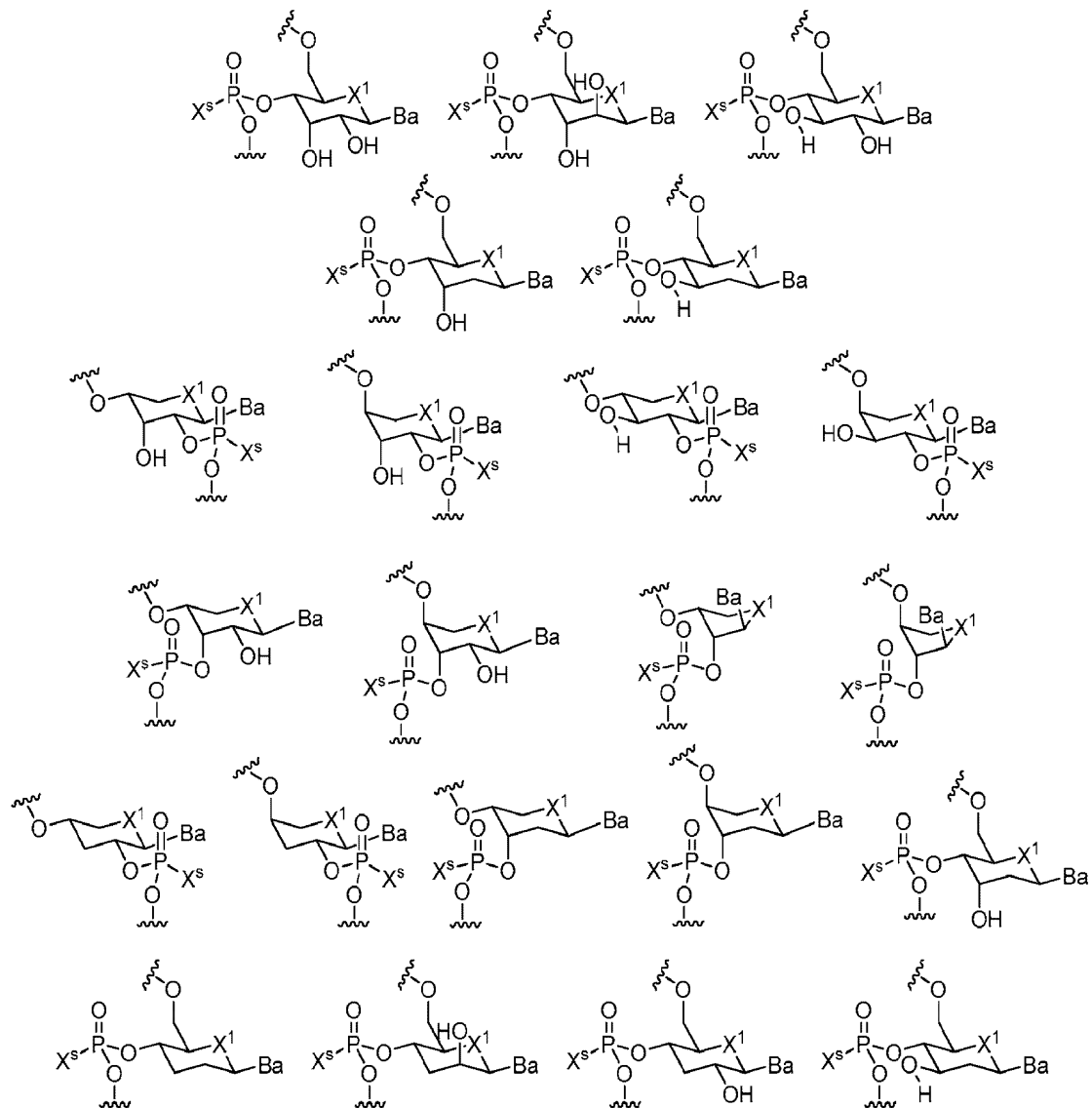
いくつかの実施形態において、糖部分の 1 以上のヒドロキシル基は、独立してハロゲン、 $R'-N(R')$ 、 $-OR'$ 、または $-SR'$ で置換されていてもよく、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。

【0 8 7 9】

いくつかの実施形態において、糖の模倣物は、以下に示されるとおりであり、 X^s は、本明細書中に記載される P-修飾基「 $-XLR^1$ 」に対応し、Ba は、ここに定義すると

おりであり、 X^1 は、 $-S-$ 、 $-Se-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NMe-$ 、 $-NEt-$ または $-NiPr-$ から選択される。

【化183】



【0880】

いくつかの実施形態において、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%、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%、またはそれ以上（例えば、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上）（それらを含む）キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の糖が、修飾される。いくつかの実施形態において、プリン残留物のみが修飾される（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%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、またはそれ以上〔例えば、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または以上〕のプリン残留物が修飾される）。いく

つかの実施形態において、ピリミジン残留物のみが修飾される（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%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、またはそれ以上〔例えば、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、またはそれ以上〕のピリジミン (pyridimine) 残留物が修飾される）。いくつかの実施形態において、プリンおよびピリミジン残留物の両方が修飾される。

【0881】

修飾された糖および糖模倣物は、当該技術分野で知られている方法によって調製することができ、限定されないが、A. Eschenmoser、Science (1999)、284:2118; M. Bohringerら、Helv. Chim. Acta (1992)、75:1416-1477; M. Egliら、J. Am. Chem. Soc. (2006)、128(33):10847-56; A. Eschenmoser in Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis、C. ChatgililogluおよびV. Sniekus編集 (Kluwer Academic、Netherlands、1996)、p. 293; K.-U. Schoningerら、Science (2000)、290:1347-1351; A. Eschenmoserら、Helv. Chim. Acta (1992)、75:218; J. Hunzikerら、Helv. Chim. Acta (1993)、76:259; G. Ottingら、Helv. Chim. Acta (1993)、76:2701; K. Groebkeら、Helv. Chim. Acta (1998)、81:375; および A. Eschenmoser、Science (1999)、284:2118を含む。2'修飾に対する改変は、Verma、S.ら、Annu. Rev. Biochem. 1998、67、99-134およびその全ての参考文献の中に見出すことができる。リボースに対する特異的な修飾は、以下の参考文献の中に見出すことができる：2'-フルオロ (Kawasakiら、J. Med. Chem.、1993、36、831-841)、2'-MOE (Martin、P. Helv. Chim. Acta 1996、79、1930-1938)、「LNA」(Wengel、J. Acc. Chem. Res. 1999、32、301-310)。いくつかの実施形態において、修飾された糖は、参照により本明細書に組み込まれる、および／または本明細書に示されるPCT公開番号WO2012/030683号に記載されているもののいずれかである。いくつかの実施形態において、修飾された糖は、Gryaznov、S; Chen、J.-K. J. Am. Chem. Soc. 1994、116、3143; Hendrixら、1997 Chem. Eur. J. 3:110; Hyrupら、1996 Bioorg. Med. Chem. 4:5; Jespenら、2004 Oligo. 14:130-146; Jonesら、J. Org. Chem. 1993、58、2983; Koizumiら、2003 Nuc. Acids Res. 12:3267-3273; Koshkinら、1998 Tetrahedron 54:3607-3630; Kumarら、1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:2219-2222; Lauritsenら、2002 Chem. Comm. 5:530-531; Lauritsenら、2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13:253-256; Mesmaekerら、Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994、33、226; Moritaら、2001 Nucl. Acids Res. Suppl. 1:241-242; Moritaら、2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:73-76; Moritaら、2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Nielsenら、1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsenら、1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1:3423-3433; Obikaら、1997 Tetrahedron Lett. 38(50):8735-8; Obik

10

20

30

40

50

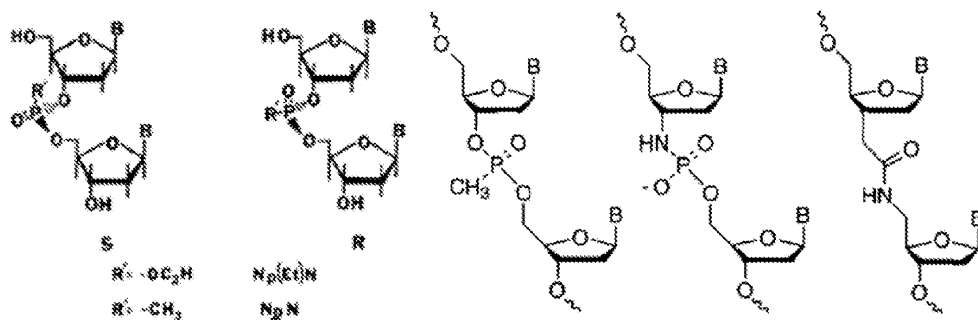
aら、1998 Tetrahedron Lett. 39:5401-5404; Pal
lanら、2012 Chem. Comm. 48:8195-8197; Peterse
nら、2003 TRENDS Biotech. 21:74-81; Rajwanshi
ら、1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultzeら、19
96 Nucleic Acids Res. 24:2966; Sethら、2009 J
. Med. Chem. 52:10-13; Sethら、2010 J. Med. Chem
. 53:8309-8318; Sethら、2010 J. Org. Chem. 75:1
569-1581; Sethら、2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 2
2:296-299; Sethら、2012 Mol. Ther-Nuc. Acids.
1、e47; Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Alle
rson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam
; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa
, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishenら、Nu
cleic Acids Symposium Series (2008)、52 (1)、
553-554; Singhら、1998 Chem. Comm. 1247-1248;
Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:10035-39; Singh
ら、1998 J. Org. Chem. 63:6078-6079; Sorensen 2
003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'oら、Ann. N. Y. Aca
d. Sci. 1988、507、220; Van Aerschotら、1995 Ang
ew. Chem. Int. Ed. Engl. 34:1338; Vasseurら、J. A
m. Chem. Soc. 1992、114、4006; WO 20070900071号
; WO 20070900071号; またはWO 2016/079181号のいずれかに
記載される。

【0882】

いくつかの実施形態において、修飾糖部分は、任意選択で置換されたペントースまたは
ヘキソース部分である。いくつかの実施形態において、修飾糖部分は、任意選択で置換さ
れたペントース部分である。いくつかの実施形態において、修飾糖部分は、任意選択で置
換されたヘキソース部分である。いくつかの実施形態において、修飾糖部分は、任意選択
で置換されたりボースまたはヘキシトール部分である。いくつかの実施形態において、修
飾糖部分は、任意選択で置換されたりボース部分である。いくつかの実施形態において、
修飾糖部分は、任意選択で置換されたヘキシトール部分である。

【0883】

いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋および／または糖の例は、
【化184】



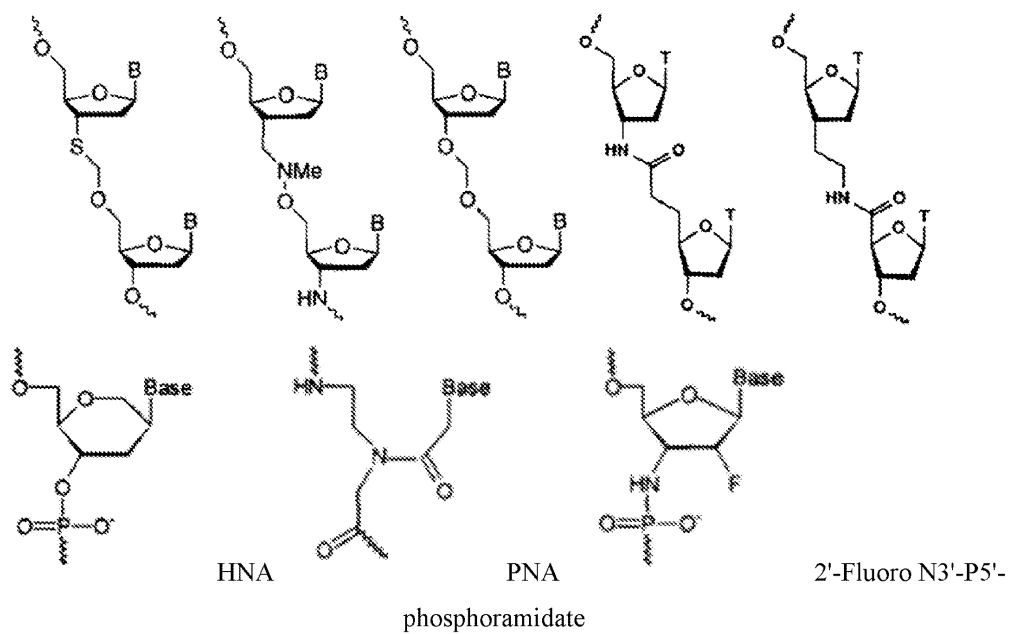
10

20

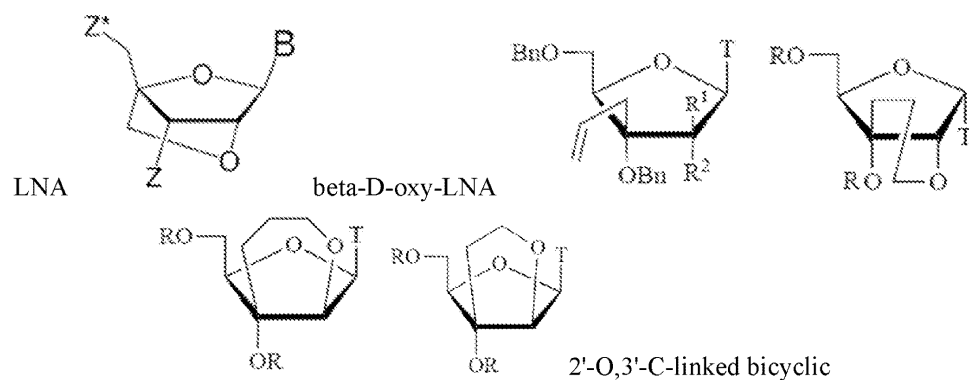
30

40

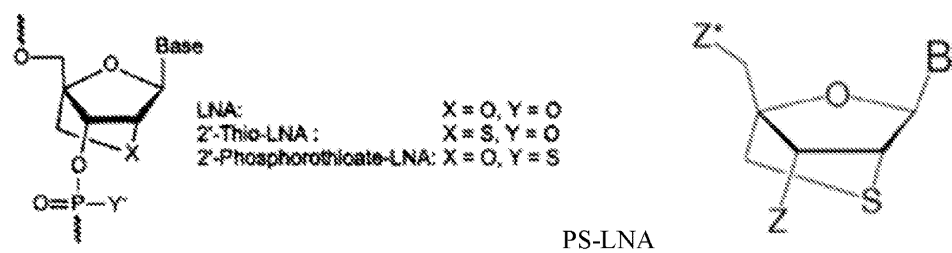
50



10



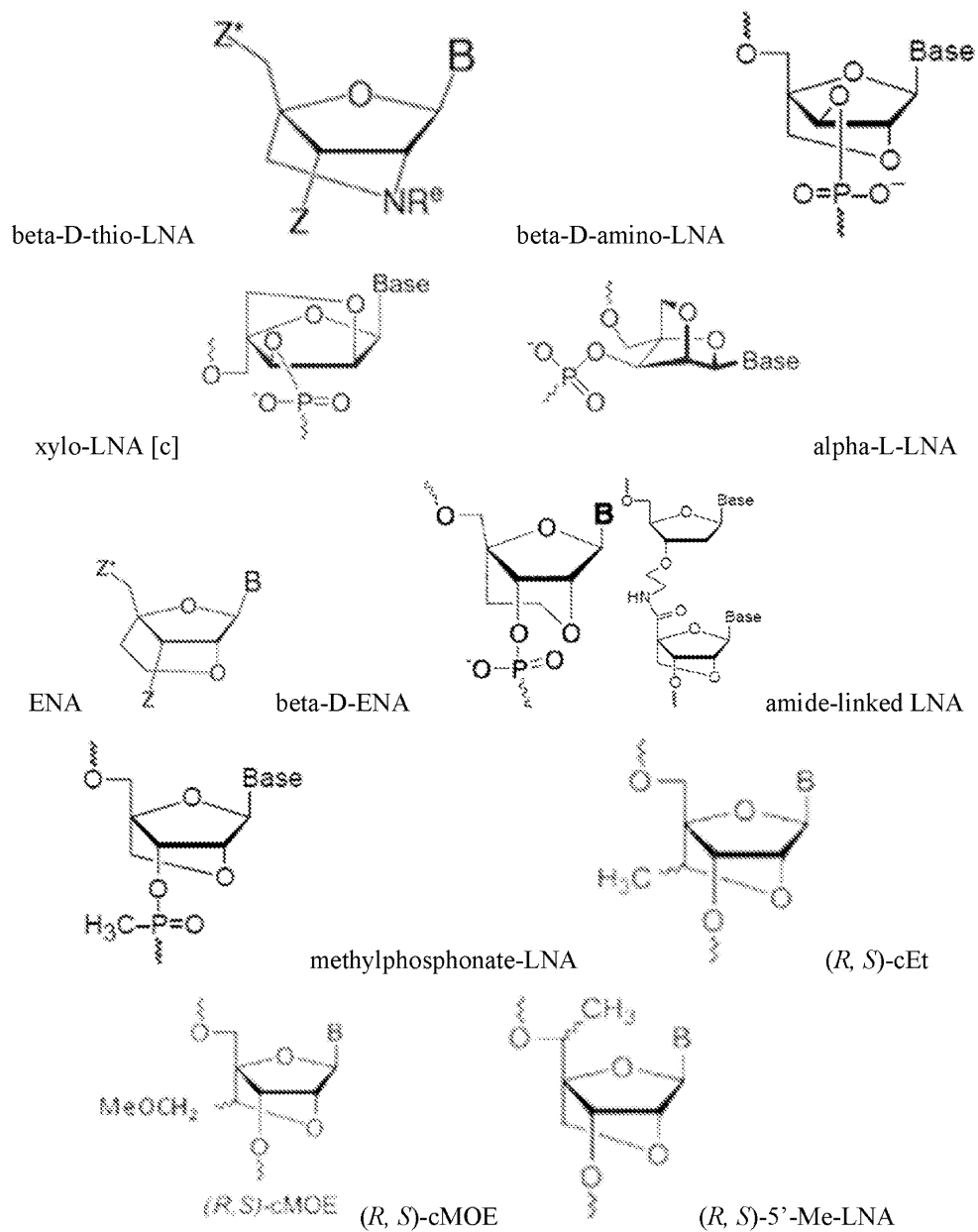
20



30

40

50



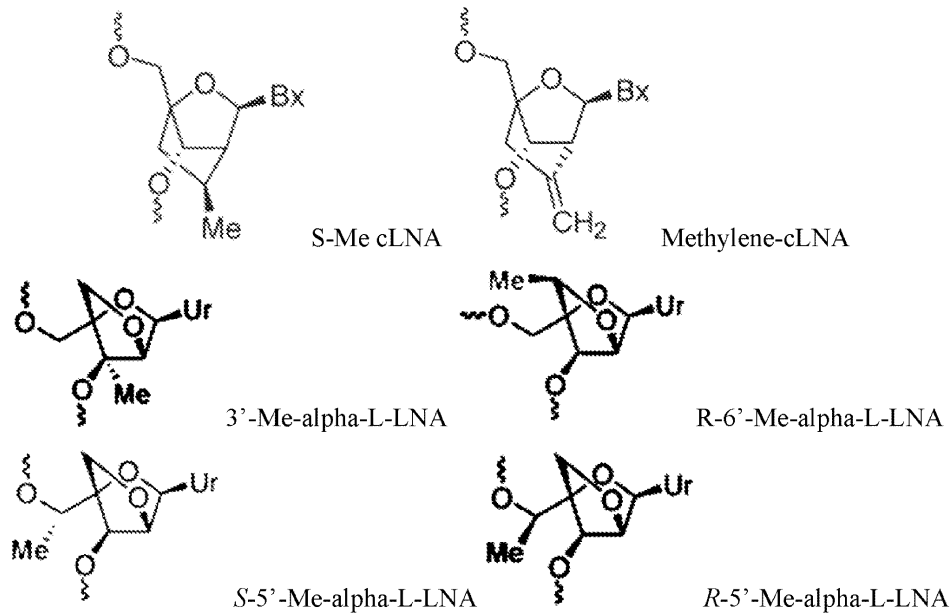
10

20

30

40

50



いくつかの実施形態において、 R^1 は、定義され記載されるRである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、Rである。いくつかの実施形態において、 R^e は、Rである。いくつかの実施形態において、 R^e は、H、CH₃、Bn、COCF₃、ベンゾイル、ベンジル、ピレン-1-イルカルボニル、ピレン-1-イルメチル、2-アミノエチルである。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋および／または糖の例は、Ts' oら、Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988、507、220；Gryaznov, S.；Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994、116、3143；Mesmaekerら、Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994、33、226；Jonesら、J. Org. Chem. 1993、58、2983；Vasseurら、J. Am. Chem. Soc. 1992、114、4006；Van Aerschotら、1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34:1338；Hendrixら、1997 Chem. Eur. J. 3:110；Koshkinら、1998 Tetrahedron 54:3607-3630；Hyrupら、1996 Bioorg. Med. Chem. 4:5；Nielsenら、1997 Chem. Soc. Rev. 73；Schultzら、1996 Nucleic Acids Res. 24:2966；Obikaら、1997 Tetrahedron Lett. 38(50):8735-8；Obikaら、1998 Tetrahedron Lett. 39:5401-5404；Singhら、1998 Chem. Comm. 1247-1248；Kumarら、1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:2219-2222；Nielsenら、1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1:3423-3433；Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:6078-6079；Sethら、2010 J. Org. Chem. 75:1569-1581；Singhら、1998 J. Org. Chem. 63:10035-39；Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131；Petersenら、2003 TRENDS Biotech. 21:74-81；Rajwanshiら、1999 Chem. Commun. 1395-1396；Jepsenら、2004 Oligo. 14:130-146；Moritaら、2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1:241-242；Moritaら、2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:73-76；Moritaら、2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2211-2226；Koizumiら、2003 Nuc. Acids Res. 12:3267-3273；Lauri

t s e n ら、2002 Chem. Comm. 5 : 530-531 ; L a u r i t s e n
ら、2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13 : 253-256 ; W O 2
0070900071号 ; S e t h ら、N u c l e i c A c i d s S y m p o s i u m
S e r i e s (2008)、52 (1)、553-554 ; S e t h ら、2009 J.
Med Chem. 52 : 10-13 ; S e t h ら、2012 Mol. Ther-Nuc
. A c i d s . 1、e47 ; P a l l a n ら、2012 Chem. Comm. 48 : 8
195-8197 ; S e t h ら、2010 J. Med. Chem. 53 : 8309-8
318 ; S e t h ら、2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22 : 296
-299 ; W O 2016 / 079181号 ; U S 6, 326, 199号 ; U S 6, 0
66, 500号 ; および U S 6, 440, 739号に記載されるものから選択され、そ
れぞれの塩基および糖の修飾は、本明細書に参照により組み込まれる。

10

オリゴヌクレオチド

【0884】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラル制御されているオリゴヌクレオチドお
よ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において、提供
される組成物は、所定のレベルの1つまたは複数の個々のオリゴヌクレオチドタイプを含
み、ここで、オリゴヌクレオチドタイプは：1) 塩基配列；2) 骨格結合のパターン；3
) 骨格キラル中心のパターン；および4) 骨格P-修飾のパターンにより定義される。い
くつかの実施形態において、特定のオリゴヌクレオチドタイプは、1A) 塩基同一性；1
B) 塩基修飾のパターン；1C) 糖修飾のパターン；2) 骨格結合のパターン；3) 骨格
キラル中心のパターン；および4) 骨格P-修飾のパターンにより定義されてもよい。い
くつかの実施形態において、同じオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは同一
である。

20

【0885】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ユニマーである。い
くつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、P-修飾ユニマーである
。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオユニマーで
ある。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、Rp配置のステ
レオユニマーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、
Sp配置のステレオユニマーである。

30

【0886】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。
いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、P-修飾アルトマーで
ある。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオアルト
マーである。

【0887】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである
。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、P-修飾ブロックマ
ーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ステレオブ
ロックマーである。

40

【0888】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ギャップマーである。

【0889】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、スキップマーである。

【0890】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドはヘミマーである。いく
つかの実施形態において、ヘミマーは、残りのオリゴヌクレオチドが持たない構造特徴を
5'-末端または3'-末端が持つ配列を有するオリゴヌクレオチドである。いくつかの実
施形態において、5'-末端または3'-末端は、2~20個のヌクレオチドを有するか、
または含む。いくつかの実施形態において、構造的特徴は、塩基修飾である。いくつかの

50

実施形態において、構造的特徴は、糖修飾である。いくつかの実施形態において、構造的特徴は、P-修飾である。いくつかの実施形態において、構造的特徴は、キラルなヌクレオチド間結合の立体化学である。いくつかの実施形態において、構造的特徴は、塩基修飾、糖修飾、P-修飾、またはキラルなヌクレオチド間結合の立体化学、あるいはその組み合わせであるか、または、これらを含む。いくつかの実施形態において、ヘミマーは、5'-末端配列の各糖部分が、共通修飾を共有するオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、ヘミマーは、3'-末端配列の各糖部分が、共通修飾を共有するオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、5'または3'末端配列の共通糖修飾は、オリゴヌクレオチド内のその他の任意の糖部分によって共有されない。いくつかの実施形態において、例示的なヘミマーは、一方の末端に、置換または非置換の2'-O-アルキル糖修飾ヌクレオシド、二環式糖修飾ヌクレオシド、β-D-リボヌクレオシドまたはβ-D-デオキシリボヌクレオシド（例えば、2'-MOE修飾ヌクレオシド、およびLNA（商標）またはENA（商標）二環式糖（sugar）修飾ヌクレオシド）の配列、もう一方の末端に、異なる糖部分を持つヌクレオシド（置換または非置換の2'-O-アルキル糖修飾ヌクレオシド、二環式糖修飾ヌクレオシドまたは天然のものなど）の配列を含むオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のユニマー、アルトマー、ブロックマー、ギャップマー、ヘミマーおよびスキップマーの組み合わせである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つまたは複数のユニマー、アルトマー、ブロックマー、ギャップマー、およびスキップマーの組み合わせである。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーおよびギャップマーの両方である。いくつかの実施形態において、提供されるヌクレオチドは、ギャップマーおよびスキップマーの両方である。他の多くのパターンの組み合わせが利用可能であり、それらは、本発明の方法にしたがって提供されるオリゴヌクレオチドを合成するために必要な成分の商業的な入手可能性および／または合成の利用可能性によってのみ限定されることを化学および合成の技術分野の当業者は理解されよう。いくつかの実施形態において、ヘミマー構造は、図29により例示の通り、有利な利益をもたらす。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端配列に修飾糖部分を含む5'-ヘミマーである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-末端配列に修飾2'-糖部分を含む5'-ヘミマーである。

【0891】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の修飾されたヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の修飾されたヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたLNAを含む。

【0892】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換された天然核酸塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換された修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1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、または5-カルボキシルシトシンを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の5-メチルシチジンを含む。

【0893】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換された糖を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以

10

20

30

40

50

上の任意に置換された、天然のDNAおよびRNAに見出される糖を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたりボースまたはデオキシリボースを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたりボースまたはデオキシリボースを含み、リボースまたはデオキシリボース部分の1以上のヒドロキシル基は、独立してハロゲン、 R' 、 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ または $-SR'$ により置換されていてもよく、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立してハロゲン、 R' 、 $-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、または $-SR'$ により置換されていてもよく、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立してハロゲンにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立して1以上の-F、ハロゲンにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立して $-OR'$ により置換されていてもよく、各 R' は独立して、上記のとおり定義し、ここに記載したとおりである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立して $-OR'$ により置換されていてもよく、各 R' は、独立して置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立して $-OR'$ により置換されていてもよく、各 R' は、独立して置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立して $-OMe$ により置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の任意に置換されたデオキシリボースを含み、デオキシリボースの2'位は、独立して $-O$ -メトキシエチルにより置換されていてもよい。

【0894】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、一本鎖オリゴヌクレオチドである。

【0895】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ハイブリダイズしたオリゴヌクレオチド鎖である。ある実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、部分的にハイブリダイズしたオリゴヌクレオチド鎖である。ある実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、完全にハイブリダイズしたオリゴヌクレオチド鎖である。ある実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、二本鎖オリゴヌクレオチドである。ある実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、三重鎖オリゴヌクレオチド（例えば、三重鎖）である。

【0896】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、キメラ性である。例えば、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、DNA-RNAキメラ、DNA-LNAキメラなどである。

【0897】

いくつかの実施形態において、WO2012/030683号に示されるオリゴヌクレオチドを含む構造のいずれか一つは、本開示の方法に従って修飾され、これらのキラリティが制御された改変体を与えることができる。例えば、いくつかの実施形態において、キラリティが制御された改変体は、任意の1個以上の架橋のリン上の立体化学修飾および／または任意の1個以上の架橋のリン上のP-修飾を含む。例えば、いくつかの実施形態に

において、WO 2 0 1 2 / 0 3 0 6 8 3 号のオリゴヌクレオチドの特定のヌクレオチド単位は、そのヌクレオチド単位の架橋のリンで立体化学修飾され、および／またはそのヌクレオチド単位の架橋のリンでP-修飾されるようにあらかじめ選択されている。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、図に示される構造のいずれか一つを有する。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、図に示される構造のいずれか一つを有する改変体（例えば、修飾された態様）である。WO 2 0 1 2 / 0 3 0 6 8 3 号の関連する開示内容は、全体的に本明細書に参考として組み込まれる。

【0898】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、治療の薬剤である。

10

【0899】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0900】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アンチジーンオリゴヌクレオチドである。

【0901】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、デコイオリゴヌクレオチドである。

【0902】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、DNAワクチンの一部である。

20

【0903】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫調節オリゴヌクレオチド、例えば、免疫刺激性オリゴヌクレオチドおよび免疫抑制オリゴヌクレオチドである。

【0904】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アジュバントである。

【0905】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アプタマーである。

30

【0906】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、リボザイムである。

【0907】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、デオキシリボザイム（DNAザイムまたはDNA酵素）である。

【0908】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、低分子干渉RNAである。

【0909】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、マイクロRNA（microRNA）、またはマイクロRNA（miRNA）である。

40

【0910】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ncRNA（非コードRNA）であり、長鎖非コードRNA（lncRNA）およびPiwi結合RNA（piRNA）などの小分子非コードRNAが含まれる。

【0911】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、構造的RNA、例えば、tRNAに対して相補的である。

【0912】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸アナログ、例え

50

ば、GNA、LNA、PNA、TNAおよびモルホリノである。

【0913】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、P-修飾のプロドラッグである。

【0914】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、プライマーである。いくつかの実施形態において、プライマーは、ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase-based chain reactions) (すなわちPCR) に用いるものを使い、核酸を増幅させる。いくつかの実施形態において、プライマーは、逆転写PCR (RT-PCR) およびリアルタイムPCRのような、公知のPCRの変形のいずれかに用いるものである。

10

【0915】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、RNA分解酵素H活性化を調節する能力を有することを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態において、RNA分解酵素H活性化は、立体制御されたホスホロチオエート核酸類似体の存在により調節され、天然のDNA/RNAは、Rp立体異性体と比べて同等またはより高い感受性があり、Rp立体異性体は、対応するSp立体異性体よりもより高い感受性がある。

【0916】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、タンパク質の活性を間接的もしくは直接的に増加もしくは減少させる、または、タンパク質の発現を抑制もしくは促進する能力を有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、細胞の増殖、ウイルス複製、および/または別の細胞シグナル伝達過程の制御において有用であることを特徴とする。

20

【0917】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約200ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約180ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約160ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約140ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約120ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約100ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約90ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約80ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約70ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約60ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約50ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約40ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約30ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約29ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約28ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約27ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約26ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約25ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約24ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約23ヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、約2~約22ヌクレオチド単位の長さである。いく

30

40

50

【 0 9 1 8 】

【 0 9 1 9 】

【 0 9 2 0 】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも2のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも3のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも4のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも5のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも6のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも7のヌクレオチド単位の長さである。

50

ある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 8 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 9 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 10 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 11 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 12 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 13 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 14 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 15 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 16 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 17 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 18 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 19 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 20 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 21 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 22 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 22 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 23 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 24 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 25 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの他の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 30 のヌクレオチド単位の長さである。いくつかの他の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 18 ヌクレオチド単位の長さの相補鎖の二本鎖である。いくつかの他の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも 21 ヌクレオチド単位の長さの相補鎖の二本鎖である。

【0921】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの 5' 末端および／または 3' 末端は、修飾される。いくつかの実施形態において提供されるオリゴヌクレオチドの 5' 末端および／または 3' 末端は、末端キャップ部分で修飾される。末端キャップ部分を含むそのような例示的な修飾は、本明細書中や技術分野で詳しく記載され、例えば、限定されるものではないが、米国特許出願公開第 2009/0023675 A1 に記載される。

【0922】

いくつかの実施形態において、1) 共通塩基配列および長さ、2) 骨格結合の共通パターン、ならびに 3) 骨格キラル中心の共通パターンによって特徴づけられるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドは、同じ化学構造を有する。例えば、これらは、同じ塩基配列、ヌクレオシド修飾の同じパターン、骨格結合の同じパターン（すなわち、インターヌクレオチド結合タイプのパターン、例えば、ホスフェート、ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心の同じパターン（すなわち、結合リン立体化学（Rp/Sp）のパターン）および骨格リン修飾の同じパターン（例えば、式 I 中の「-XLR¹」基のパターン）を有する。

オリゴヌクレオチドおよび組成物の例

【0923】

いくつかの実施形態において、本開示は、当該技術分野で知られている様々な目的に有用なオリゴヌクレオチドおよび／また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において、本開示は、改良された特性、例えば、活性、毒性などを有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。非限定的な組成物の例を以下に列挙する。

10

20

30

40

50

【表 4】

	表 2 A. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例
WV-459	m5C*m5C*G*T*m5C*G*m5C*m5C*m5C*T*T*m5C*A*G*m5C*A*m5C*G*m5C*A
WV-485	m5C*Sm5C*SG*ST*Sm5C*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*Sm5C*RA*S G*Sm5C*SA*Sm5C*SG*Sm5C*SA
WV-458	m5Ceo*m5Ceo*Geo*Teo*m5Ceo*G*m5C*m5C*m5C*T*T*m5C*A*G*m5C* *Aeo*m5Ceo*Geo*m5Ceo*Aeo
WV-486	m5Ceo*Sm5Ceo*SGeo*STeo*Sm5Ceo*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S m5C*SA*SG*Sm5C*SAeo*Sm5Ceo*SGeo*Sm5Ceo*SAeo
WV-487	m5Ceo*Sm5Ceo*SGeo*STeo*Sm5Ceo*SG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S m5C*RA*SG*Sm5C*SAeo*Sm5Ceo*SGeo*Sm5Ceo*SAeo
WV-488	m5Ceo*Rm5Ceo*RGeo*RTeo*Rm5Ceo*RG*Sm5C*Sm5C*Sm5C*ST*ST*S m5C*RA*SG*Sm5C*SAeo*Rm5Ceo*RGeo*Rm5Ceo*RAeo

10

20

30

40

50

ONT-83	Geo*Teo*m5Ceo*m5Ceo*m5Ceo*T*G*A*A*G*A*T*G*T*m5C*Aeo*Aeo*Teo*Geo*m5Ceo
ONT-82	Geo*RTeo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*RT*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RT*Rm5C*RAeo*RAeo*RTeo*RGeo*Rm5Ceo
ONT-84	Geo*STeo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*ST*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*ST*Sm5C*SAeo*SAeo*STeo*SGeo*Sm5Ceo
ONT-85	Geo*RTeo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*Rm5Ceo*RT*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*ST*Sm5C*SAeo*RAeo*RTeo*RGeo*Rm5Ceo
ONT-86	Geo*STeo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*Sm5Ceo*ST*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RT*Rm5C*RAeo*SAeo*STeo*SGeo*Sm5Ceo
WV-917	mG*mG*mC*mA*mC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mA*mC*mU*mU*mC
WV-1085	mG*SmG*SmC*SmA*SmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*SmC*SmU*SmU*SmC
WV-1086	mG*RmG*RmC*RmA*RmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmA*RmC*RmU*RmU*RmC
WV-1087	mGmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmUmC
WV-1091	mG*RmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*RmC
WV-1092	mG*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SmC
WV-1510	G*SmGmCmAmC*SA*SA*SG*SG*SG*SC*SA*SC*RA*SG*SmAmCmUmU*SC
WV-1511	G*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*C
WV-1497	mG*mGmCmAmC*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*mAmCmUmU*mC
WV-1655	Geo*Geom5CeoAeom5Ceo*A*A*G*G*G*C*A*C*A*G*Aeom5CeoTeoTeo*m5Ceo

10

20

	表 3 A. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例の簡単な説明
WV-459	All DNA, each cytidine is 5-methylated, Stereorandom
WV-485	All DNA, each cytidine is 5-methylated, Stereopure, One Rp in DNA
WV-458	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereorandom
WV-486	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereopure
WV-487	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereopure, One Rp in DNA
WV-488	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereopure, One Rp in DNA and Rp wings
ONT-83	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereorandom

30

40

50

ONT-82	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereopure
ONT-84	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Stereopure
ONT-85	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Rp wings
ONT-86	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, each cytidine is 5-methylated, Sp wings
WV-917	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe), Gapmer, Stereorandom
WV-1085	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) Gapmer, Stereopure, One Rp in DNA
WV-1086	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) Gapmer, Stereopure, One Rp in DNA and Rp wings
WV-1087	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) Gapmer, Stereopure, One Rp in DNA, PO wings
WV-1091	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) Gapmer, Stereopure, One Rp in DNA, PO wings with One Rp on each end
WV-1092	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) Gapmer, Stereopure, One Rp in DNA, PO wings with One Sp on each end
WV-1510	1-4-10-4-1 (DNA-2'-OMe-DNA-2'-OMe-DNA) Gapmer, Stereopure, One Rp in DNA, PO wings with One Sp on each end
WV-1511	1-4-10-4-1 (DNA-2'-OMe-DNA-2'-OMe-DNA) Gapmer, Stereorandom
WV-1497	5-10-5 (2'-OMe-DNA-2'-OMe) Gapmer, Stereorandom, PO wings with One PS on each end
WV-1655	5-10-5 (2'-MOE-DNA-2'-MOE) Gapmer, Stereorandom, PO wings with One PS on each end

10

20

【0924】

いくつかの実施形態において、*は、立体的に無作為なホスホロチオエート架橋のみを表し；*Sは、Spホスホロチオエート架橋を表し；*Rは、Rpホスホロチオエート架橋を表し；全ての記号が付いていない架橋は、天然のリン酸架橋であり；塩基の前に付くmは、2'-OMeを表し；塩基の後に付くeoは、2'-MOEを表す。

30

【表5】

	表2B. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例
WV-942	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
ONT-395	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-884	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-885	mU*SmC*RmA*SmA*RmG*SmG*RmA*SmA*RmG*SmA*RmU*SmG*RmG*SmC*RmA*SmU*RmU*SmU*RmC*SmU
WV-886	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU

40

50

WV-887	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*m G*RmC*RmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
WV-888	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*S mG*SmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-889	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*Rm G*RmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-890	mU*RmC*RmA*RmA*SmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*RmG*S mG*RmC*RmA*SmU*SmU*RmU*RmC*RmU
WV-891	mU*SmC*SmA*SmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*SmG*Rm G*SmC*SmA*RmU*RmU*SmU*SmC*SmU
WV-892	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*R mG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-893	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*Sm G*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
WV-894	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*Rm G*RmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*RmU
WV-895	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*RmG*SmA*RmU*RmG*S mG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-896	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*R mG*RmC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-897	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*Sm G*SmC*RmA*SmU*RmU*RmU*RmC*RmU

10

20

	表 3 B. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例の簡単な説明
WV-942	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: All stereorandom PS linkages
ONT-395	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: All Sp PS linkages
WV-884	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: All Rp PS linkages
WV-885	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: (SpRp) ₉ Sp
WV-886	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Rp ₃ Sp ₁₃ Rp ₃
WV-887	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp ₃ Rp ₁₃ Sp ₃
WV-888	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-889	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp ₅ (RpRpSp) ₃ Sp ₅
WV-890	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Rp ₃ Sp ₂ Rp ₂ SpRp ₃ SpRp ₂ Sp ₂ Rp ₃
WV-891	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp ₃ Rp ₂ Sp ₂ RpSp ₃ RpSp ₂ Rp ₂ Sp ₃
WV-892	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: SpRp ₁₇ Sp

30

40

50

WV-893	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: RpSp ₁₇ Rp
WV-894	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp for A and U, Rp for G and C
WV-895	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp for G and C, Rp for A and U
WV-896	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-897	All-2'OMe nucleoside; PS stereochemistry: Sp for A and G, Rp for C and U

	表 2 C. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例
WV-1107	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T*T*C*T
WV-1108	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmCmU
WV-1109	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT*RG*RG*RC*RA*RT*RT*R T*RC*RT
WV-1110	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG*SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC *ST
WV-1111	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*ST
WV-1112	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*SmGC*SA*ST*SmUmUmCm U
WV-1113	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG*SmCA*SmUT*SmUC*Sm U
WV-1114	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*SmGC*SmAT*SmUT*SmCm U
WV-1115	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmGmGC*SA*SmUmUT*SC*Sm U
WV-1116	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*SG*SmCmAmUT*ST*SC*Sm U
WV-1117	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmGmGmCmAT*ST*ST*SC*Sm U
WV-1118	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SmGG*SC*SA*SmUT*ST*SC* SmU
WV-1119	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGmGmCA*ST*ST*ST*SC*Sm U
WV-1120	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmGC*SmAT*ST*ST*SC*SmU
WV-1131	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA*T*T*T*C*T
WV-1132	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A*T*mUmUmCmU
WV-1133	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA*mUT*mUC*mU

10

20

30

40

50

WV-1134	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*mAT*mUT*mCmU
WV-1135	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A*mUmUT*C*mU
WV-1136	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCmAmUT*T*C*mU
WV-1137	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCmAT*T*T*C*mU
WV-1138	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*mUT*T*C*mU
WV-1139	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmCA*T*T*T*C*mU
WV-1140	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC*mAT*T*T*C*mU

10

	表 3 C. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例の簡単な説明
WV-1107	All-DNA nucleoside; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1108	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: All PO linkages
WV-1109	All-DNA nucleoside; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-1110	All-DNA nucleoside; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-1111	Nucleoside chemistry: (DNA) ₅ -(2'OMe) ₉ -(DNA) ₆ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1112	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe)-(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1113	Nucleoside chemistry{(DNA)-(2'OMe)} ₁₀ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1114	Nucleoside chemistry{(2'OMe)-(DNA)} ₉ -(2'OMe) ₂ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1115	Nucleoside chemistry{(DNA) ₂ -(2'OMe) ₂ } ₂ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₂ -(DNA) ₂ } ₂ -(2'OMe); backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1116	Nucleoside chemistry: (DNA) ₃ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₃ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1117	Nucleoside chemistry: (DNA) ₄ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₄ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1118	Nucleoside chemistry{(DNA) ₃ -(2'OMe)} ₅ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1119	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₄ -(DNA) ₅ -(2'OMe) ₅ -(DNA) ₅ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA
WV-1120	Nucleoside chemistry: (DNA) ₂ -(2'OMe) ₈ -(DNA)-(2'OMe) ₂ -(DNA)-(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe, Sp-PS for DNA

20

30

40

50

WV-1131	Nucleoside chemistry: (DNA) ₅ -(2'OMe) ₉ -(DNA) ₆ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1132	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe)-(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1133	Nucleoside chemistry {(DNA)-(2'OMe)} ₁₀ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1134	Nucleoside chemistry {(2'OMe)-(DNA)} ₉ -(2'OMe) ₂ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1135	Nucleoside chemistry {(DNA) ₂ -(2'OMe) ₂ } ₂ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₂ -(DNA) ₂ } ₂ - (2'OMe); backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1136	Nucleoside chemistry: (DNA) ₃ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₂ -(2'OMe) ₃ -(DNA) ₃ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1137	Nucleoside chemistry: (DNA) ₄ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₃ -(2'OMe) ₄ -(DNA) ₄ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1138	Nucleoside chemistry {(DNA) ₃ -(2'OMe)} ₅ ; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1139	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₄ -(DNA) ₅ -(2'OMe) ₅ -(DNA) ₅ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA
WV-1140	Nucleoside chemistry: (DNA) ₂ -(2'OMe) ₈ -(DNA)-(2'OMe) ₂ -(DNA)-(2'OMe)-(DNA) ₄ -(2'OMe) nucleoside; backbone chemistry: PO for 2'OMe , stereorandom PS for DNA

10

20

	表 2 D. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例
WV-1709	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1710	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1711	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG*fG*mC*fA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-1712	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*fG*mG*fC*mA*fU*mU*fU*mC*fU
WV-1713	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*mC*mU
WV-1714	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU
WV-1715	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC*mU
WV-1716	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*mG*fA*fU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU

30

	表 3 D. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例の簡単な説明

40

50

WV-1709	All-2'F nucleoside; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1710	Nucleoside chemistry: 2'F for pyrimidines, 2'OMe for purines; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1711	Nucleoside chemistry: 2'OMe for pyrimidines, 2'F for purines; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1712	Nucleoside chemistry: {(2'OMe)-(2'F)} ₁₀ ; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1713	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₆ -(2'F) ₈ -(2'OMe) ₆ ; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1714	Nucleoside chemistry: (2'F) ₆ -(2'OMe) ₈ -(2'F) ₆ ; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1715	Nucleoside chemistry: 2'F for G and C, 2'OMe for A and U; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages
WV-1716	Nucleoside chemistry: 2'F for A and U, 2'OMe for G and C; backbone chemistry: All stereorandom PS linkages

10

	表 2 E. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例
WV-XXX1	mUmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmCmU
WV-XXX2	mUmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmCmU
WV-XXX3	mU*SmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmC*SmU
WV-XXX4	mU*RmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmC*RmU
WV-XXX5	mU*RmCmAmAmGmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmAmUmUmUmC*RmU
WV-XXX6	mU*SmCmAmAmGmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmAmUmUmUmC*SmU
WV-XXX7	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XXX8	mU*SmC*RmA*SmA*SmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU*SmU*RmU*SmC*SmU
WV-XXX9	mU*RmC*SmA*RmA*RmG*SmG*RmA*RmA*SmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*RmU*RmU*SmU*RmC*RmU
WV-XX10	mUmCmAmAmGmG*SmA*SmAmG*SmA*SmUmG*SmG*SmCmAmUmUmUmCmU
WV-XX11	mU*SmCmAmAmGmG*SmA*SmAmG*SmA*SmUmG*SmG*SmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-XX12	mU*SmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmU
WV-XX13	mU*SmC*SmAmAmGmGmAmAmGmAmU*SmGmGmC*SmAmU*SmU*SmU*SmC*SmU

20

30

40

50

WV-XX14	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*SmU*S mU*SmU*SmC*SmU
WV-XX15	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmGmAmAmGmAmUmGmGmCmA*RmU* RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX16	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*R mG*RmC*RA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX17	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*Sm G*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX18	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*RmG*Rm G*RmC*RA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX19	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*S mG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX20	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA*SmG*SmA*RmU*SmG*S mG*RmC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX21	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*SmA*SmG*RmA*SmU*SmG*R mG*SmC*SmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX22	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfC*SfA*Sf U*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX23	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*Rf A*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX24	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*SfA*SfA*RfG*SfA*SfU*RfG*SfG*SfC*RfA* RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX25	fU*SfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RfA *RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX26	fU*SfC*SfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*SfG*RfG*RfC*SfA *RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX27	fU*SfC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SfU*SmG*SmG*S fC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX28	fU*RfC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*RmG*Rm G*RfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX29	fU*RfC*RmA*RmA*RmG*RmG*SmA*SmA*RmG*SmA*SfU*RmG*SmG *SfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX30	fU*SfC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*RmG*RmG *RfC*RmA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX31	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA*RmG*RmA*RfU*SmG*RmG *RfC*SmA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX32	mU*SmC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfA*SmU*SfG*SfG*SmC*Sf A*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX33	mU*RmC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*RfG*RfG*RmC *RfA*RmU*RmU*R mU*RmC*RmU
WV-XX34	mU*RmC*RfA*RfA*RfG*RfG*SfA*SfA*RfG*SfA*SmU*RfG*SfG*SmC* RfA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX35	mU*SmC*RfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*RfG*RfG*RmC* RfA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-XX36	mU*SmC*SfA*RfA*RfG*RfG*RfA*RfA*RfG*RfA*RmU*SfG*RfG*RmC* SfA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU

10

20

30

40

50

WV-XX37	mU*SfC*SmA*SfA*SmG*SfG*SmA*SfA*SmG*SfA*SmU*SfG*SmG*SfC*SmA*SfU*SmU*SfU*SmC*SfU
WV-XX38	mU*RfC*RmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*RfG*RmG*RfC*RmA*RfU*RmU*R fU*RmC*RfU
WV-XX39	mU*RfC*RmA*RfA*RmG*RfG*SmA*SfA*RmG*SfA*SmU*RfG*SmG*SfC*RmA*RfU*RmU*RfU*RmC*RfU
WV-XX40	mU*SfC*RmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*RfG*RmG*RfC*RmA*RfU*RmU*RfU*RmC*SfU
WV-XX41	mU*SfC*SmA*RfA*RmG*RfG*RmA*RfA*RmG*RfA*RmU*SfG*RmG*RfC*SmA*RfU*SmU*SfU*SmC*SfU
WV-XX42	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX43	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*R mU*RmC*RmU
WV-XX44	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*SfA*SfA*RfG*SfA*SfU*RfG*SfG*SfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*RmU
WV-XX45	mU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RmC*SmU
WV-XX46	mU*SmC*SmA*RmA*RmG*RmG*RfA*RfA*RfG*RfA*RfU*SfG*RfG*RfC*SmA*RmU*SmU*SmU*SmC*SmU
WV-XX47	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX48	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*R fU*RfC*RfU
WV-XX49	fU*RfC*RfA*RfA*RfG*RfG*SmA*SmA*RmG*SmA*SmU*RmG*SmG*S mC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*RfU
WV-XX50	fU*SfC*RfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RfC*SfU
WV-XX51	fU*SfC*SfA*RfA*RfG*RfG*RmA*RmA*RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SfA*RfU*SfU*SfU*SfC*SfU
WV-XX52	mU*SfC*SmA*SmA*SfG*SfG*SmA*SmA*SfG*SmA*SmU*SfG*SfG*SfC*SmA*SmU*SmU*SmU*SfC*SmU
WV-XX53	mU*RfC*RmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*R mU*RfC*RmU
WV-XX54	mU*RfC*RmA*RmA*RfG*RfG*SmA*SmA*RfG*SmA*SmU*RfG*SfG*SfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RfC*RmU
WV-XX55	mU*SfC*RmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*RfG*RfG*RfC*RmA*RmU*RmU*RmU*RfC*SmU
WV-XX56	mU*SfC*SmA*RmA*RfG*RfG*RmA*RmA*RfG*RmA*RmU*SfG*RfG*RfC*SmA*RmU*SmU*SmU*SfC*SmU
WV-XX57	fU*SmC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfA*SfA*SmG*SfA*SfU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SmC*SfU
WV-XX58	fU*RmC*RfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*R fU*RmC*RfU
WV-XX59	fU*RmC*RfA*RfA*RmG*RmG*SfA*SfA*RmG*SfA*SfU*RmG*SmG*SmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RmC*RfU

10

20

30

40

50

WV-XX60	fU*SmC*RfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*RmG*RmG*RmC*RfA*RfU*RfU*RfU*RmC*SfU
WV-XX61	fU*SmC*SfA*RfA*RmG*RmG*RfA*RfA*RmG*RfA*RfU*SmG*RmG*RmC*SfA*RfU*SfU*SfU*SmC*SfU

	表 3 E. オリゴヌクレオチドおよび組成物の例の簡単な説明
WV-XXX1	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: (PO) ₅ (SpSpRp) ₃ (PO) ₅
WV-XXX2	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: (PO) ₅ (RpRpSp) ₃ (PO) ₅
WV-XXX3	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp(PO) ₄ (SpSpRp) ₃ (PO) ₄ Sp
WV-XXX4	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp(PO) ₄ (RpRpSp) ₃ (PO) ₄ Rp
WV-XXX5	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp(PO) ₄ (SpSpRp) ₃ (PO) ₄ Rp
WV-XXX6	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp(PO) ₄ (RpRpSp) ₃ (PO) ₄ Sp
WV-XXX7	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp ₅ (SpSpRp) ₃ Sp ₅
WV-XXX8	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: SpRp(SpSpRp) ₅ Sp ₂
WV-XXX9	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: RpSp(RpRpSp) ₅ Rp ₂
WV-XX10	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: (PO) ₅ (SpSpPO) ₃ (PO) ₅
WV-XX11	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp(PO) ₄ (SpSpPO) ₃ (PO) ₄ Sp
WV-XX12	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp(PO) ₁₇ Sp
WV-XX13	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp for C and U, PO for A and G
WV-XX14	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp ₅ (PO) ₉ Sp ₅
WV-XX15	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp ₅ (PO) ₉ Rp ₅
WV-XX16	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp ₅ Rp ₉ Sp ₅
WV-XX17	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp ₅ Sp ₉ Rp ₅
WV-XX18	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Sp ₁₀ Rp ₉
WV-XX19	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp ₁₀ Sp ₉
WV-XX20	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp ₄ (SpSpRp) ₃ Rp ₆
WV-XX21	All-2'OMe nucleoside; backbone chemistry: Rp ₆ (SpSpRp) ₃ Rp ₄

10

20

30

40

50

WV-XX22	All-2'F nucleoside; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX23	All-2'F nucleoside; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX24	All-2'F nucleoside; backbone chemistry: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX25	All-2'F nucleoside; backbone chemistry: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX26	All-2'F nucleoside; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX27	Nucleoside chemistry: 2'F for pyrimidines, 2'OMe for purines; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX28	Nucleoside chemistry: 2'F for pyrimidines, 2'OMe for purines; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX29	Nucleoside chemistry: 2'F for pyrimidines, 2'OMe for purines; backbone chemistry: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX30	Nucleoside chemistry: 2'F for pyrimidines, 2'OMe for purines; backbone chemistry: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX31	Nucleoside chemistry: 2'F for pyrimidines, 2'OMe for purines; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX32	Nucleoside chemistry: 2'OMe for pyrimidines, 2'F for purines; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX33	Nucleoside chemistry: 2'OMe for pyrimidines, 2'F for purines; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX34	Nucleoside chemistry: 2'OMe for pyrimidines, 2'F for purines; backbone chemistry: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX35	Nucleoside chemistry: 2'OMe for pyrimidines, 2'F for purines; backbone chemistry: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX36	Nucleoside chemistry: 2'OMe for pyrimidines, 2'F for purines; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX37	Nucleoside chemistry: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX38	Nucleoside chemistry: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX39	Nucleoside chemistry: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; backbone chemistry: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$
WV-XX40	Nucleoside chemistry: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; backbone chemistry: $SpRp_{17}Sp$
WV-XX41	Nucleoside chemistry: $\{(2'OMe)-(2'F)\}_{10}$; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX42	Nucleoside chemistry: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX43	Nucleoside chemistry: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX44	Nucleoside chemistry: $(2'OMe)_6-(2'F)_8-(2'OMe)_6$; backbone chemistry: $Rp_5(SpSpRp)_3Rp_5$

10

20

30

40

50

WV-XX45	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₆ -(2'F) ₈ -(2'OMe) ₆ ; backbone chemistry: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX46	Nucleoside chemistry: (2'OMe) ₆ -(2'F) ₈ -(2'OMe) ₆ ; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX47	Nucleoside chemistry: (2'F) ₆ -(2'OMe) ₈ -(2'F) ₆ ; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX48	Nucleoside chemistry: (2'F) ₆ -(2'OMe) ₈ -(2'F) ₆ ; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX49	Nucleoside chemistry: (2'F) ₆ -(2'OMe) ₈ -(2'F) ₆ ; backbone chemistry: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-XX50	Nucleoside chemistry: (2'F) ₆ -(2'OMe) ₈ -(2'F) ₆ ; backbone chemistry: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX51	Nucleoside chemistry: (2'F) ₆ -(2'OMe) ₈ -(2'F) ₆ ; backbone chemistry: : Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX52	Nucleoside chemistry: 2'F for G and C, 2'OMe for A and U; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX53	Nucleoside chemistry: 2'F for G and C, 2'OMe for A and U; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX54	Nucleoside chemistry: 2'F for G and C, 2'OMe for A and U; backbone chemistry: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-XX55	Nucleoside chemistry: 2'F for G and C, 2'OMe for A and U; backbone chemistry: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX56	Nucleoside chemistry: 2'F for G and C, 2'OMe for A and U; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G
WV-XX57	Nucleoside chemistry: 2'F for A and U, 2'OMe for G and C; backbone chemistry: All Sp PS linkages
WV-XX58	Nucleoside chemistry: 2'F for A and U, 2'OMe for G and C; backbone chemistry: All Rp PS linkages
WV-XX59	Nucleoside chemistry: 2'F for A and U, 2'OMe for G and C; backbone chemistry: Rp ₅ (SpSpRp) ₃ Rp ₅
WV-XX60	Nucleoside chemistry: 2'F for A and U, 2'OMe for G and C; backbone chemistry: SpRp ₁₇ Sp
WV-XX61	Nucleoside chemistry: 2'F for A and U, 2'OMe for G and C; backbone chemistry: Sp for C and U, Rp for A and G

10

20

30

40

50

表 4. オリゴヌクレオチドの例

WAVE ID	塩基配列	説明	立体化学 ¹	注釈	標的／ プログラム
ONT-395	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmA* SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU *SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSSSS SSSSSS	Chiral version of PRO051 (Drisaparsen)	DMD
WV-942	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	PRO051 (Drisaparsen)	DMD
WV-943	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU* mC*mG*mG*mC*mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Exon 23 control	DMD
WV-2165	CUCCAACAUC AAGGAAGAUG GCAUUUCUAG	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC* mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	eteplirsen- all-2'Ome 30mer	DMD
WV-2179	ACCAGAGUAA CAGUCUGAGU AGGAG	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA* mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU* mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2180	CACCAGAGUA ACAGUCUGAG UAGGA	mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG* mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2181	UCACCAGAGU AACAGUCUGA GUAGG	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mA* mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2182	GUCACCAGAG UACAGUCUG AGUAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG* mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2183	GUUGUGUCAC CAGAGUAACA GUCUG	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA* mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2184	GGUUGUGUCA CCAGAGUAAC AGUCU	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	AGGUUGUGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC* mA*mG*mG*mU*mG*mU*mG*mU*mC*	XXXXXXXXXXXX XXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2185	ACCAGAGUAA CAGUC	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA* mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2186	CAGGUUGUGU CACCAGAGUA ACAGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2187	ACAGGUUGUG UCACCAGAGU AACAG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG* mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2188	CCACAGGUUG UGUCACCAGA GUAAAC	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2189	ACCACAGGUU GUGUCACCAG AGUAA	mA*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mU* mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2190	AACCACAGGU UGUGUACACCA GAGUA	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU* mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2191	UAACCACAGG UUGUGUCACC AGAGU	mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2192	GUAAACCACAG GUUGUGUCAC CAGAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2193	AGUAACCACA GGUUGUGUCA CCAGA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2194	UAGUAACCAC AGGUUGUGUC ACCAG	mU*mA*mG*mU*mU*mA*mC*mC*mA*mC* mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC* mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2195	UUAGUAACCA CAGGUUGUGU CACCA	mU*mU*mA*mG*mU*mU*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU* mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	CUUAGUAACC	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2196	ACAGGUUGUG UCACC	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mG*	XXXXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2197	CCUAGUAAC CACAGGUUG GUCAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU* mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2198	UCCUAGUAA CCACAGGUUG UGUCA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mA* mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG* mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2199	GUUCCCUAG UAACACACAG UUGUG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG* mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2200	AGUUUCCUUA GUAACACACAG GUUGU	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG* mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2201	CAGUUUCCUU AGUAACACACA GGUUG	mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU* mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA* mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2202	GCAGUUUCCU UAGUAACCCAC AGGUU	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC* mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2203	GGCAGUUUCC UUAAGUAACCA CAGGU	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC* mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2204	UGGCAGUUUC CUUAGUAACCC ACAGG	mU*mG*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC* mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2205	AUGGCAGUUU CCUAGUAAC CACAG	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC* mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2206	AGAUGGCAGU UUCUUAGUA ACCAC	mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	GAGAUGGCAG	mG*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mG*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2207	UUUCCUUAGU AACCA	mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2208	GGAGUUGGCA GUUUCUUAG UAACC	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2209	UGGAGUUGG AGUUUCCUUA GUAAAC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC* mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2210	UUGGAGUUGG CAGUUUCCUU AGUAA	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU* mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2211	UUUGGAGUUG GCAGUUUCCU UAGUA	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2212	AGUUUGGAGA UGGCAGUUUC CUUAG	mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2213	UAGUUUGGAG AUGGCAGUUU CCUUA	mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2214	CUAGUUUGGA GAUGGCAGUU UCCUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU* mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2215	UCUAGUUUGG AGAUGGCAGU UUCUU	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2216	UUCUAGUUUG GAGAUGGCAG UUUCC	mU*mU*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mU*mU* mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG* mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2217	CAUUUCUAGU UUGGAGUUGG CAGUU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU* mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	GCAUUUCUAG	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*	XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2218	UUUGGAGAUG GCAGU	mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2219	AUGGCAUUUC UAGUUUGGAG AUGGC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC* mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG* mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2220	GAAGAUGGCA UUUCUAGUUU GGAGA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU* mG*mG*mA*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2221	AGGAAGAUGG CAUUUCUAGU UUGGA	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU* mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2222	AAGGAAGAUG GCAUUUCUAG UUUG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG* mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2223	CAAGGAAGAU GGCAUUUCUA GUUUG	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA* mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2224	CAUCAAGGAA GAUGGCAUUU CUAGU	mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2225	ACAUCAAGGA AGAUGGCAUU UCUAG	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2226	AACAUCAAGG AAGAUGGCAU UUCUA	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU* mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2227	CAACAUCAAG GAAGAUGGCA UUUCU	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG* mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2228	CUCCAACAUC AAGGAAGAUG GCAUU	mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC* mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	ACCUCCAACA	mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA* mC*mA*mA*mC*mA*mA*mC*mA*mA*	XXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2229	UCAAGGAAGA UGCA	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXX	
WV- 2230	GUACCUCCAA CAUCAAGGAA GAUGG	mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mA* mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2231	AGGUACCUCC AACAUCAAGG AAGAU	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG* mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2232	AGAGCAGGUA CCUCCAACAU CAAGG	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA* mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU* mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2233	CAGAGCAGGU ACCUCCAACA UCAAG	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU* mA*mC*mC*mU*mC*mA*mA*mC*mA* mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2234	CUGCCAGAGC AGGUACCUCC AACAU	mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC* mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC* mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2235	UCUGCCAGAG CAGGUACCUCC CAAC	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC* mC*mA*mA*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2236	AUCUGCCAGA GCAGGUACCU CCAAC	mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU* mC*mC*mA*mA*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2237	AAUCUGCCAG AGCAGGUACCC UCCAA	mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG* mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC* mU*mC*mC*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2238	AAAUUCUGCCA GAGCAGGUAC CUCCA	mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA* mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC* mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV- 2239	GAAAUUCUGCC AGAGCAGGUA CCUCC	mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC* mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA* mC*mC*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	DMD
WV-	UGAAAUUCUGC	mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG*mC* mU*mG*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXX	DMD

2240	CAGAGCAGGU ACCUC	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU* mA*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2241	UUGAAUUCUG CCAGAGCAGG UACCU	mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG* mU*mA*mC*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2242	CCCGGUUGAA AUCUGCCAGA GCAGG	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2243	CCAAAGCCCG UUGAAUUCUG CCAGA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU*mG* mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2244	UCCAAAGCCCG GUUGAAAUUCU GCCAG	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC*mU* mG*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2245	GUCCAAGCCC GGUUGAAAUUC UGCCA	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU*mC* mU*mG*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2246	UCUGUCCAAG CCCUGGUUGAA AUCUG	mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA* mA*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2247	UUCUGUCCAA GCCCGGUUGA AAUCU	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA* mA*mA*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2248	GUUCUGUCCA AGCCCGGUUG AAAU	mG*mU*mU*mC*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG* mA*mA*mA*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2249	AGUUCUGUCC AAGCCCGGUU GAAAU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC* mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG*mU*mU* mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2250	AAGUUCUGUC CAAGCCCGGU UGAAA	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC* mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU* mU*mG*mA*mA*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	UAAAGUUCUGU	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU* mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2251	CCAAGCCCGG UUGAA	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG* mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2252	GUAAGUUCUG UCCAAGCCCG GUUGA	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG* mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG* mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2253	GGUAGUUUCU GUCCAAGCCC GGUUG	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC* mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2254	CGGUAAGUUC UGUCCAAGCC CGGUU	mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC* mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC* mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2255	UCGGUAAGUU CUGUCCAAGC CCGGU	mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU* mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC* mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2256	GUCGGUAAAGU UCUGUCCAAG CCCCG	mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU* mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG* mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2257	AGUCGGUAAAG UUCUGUCCA GCCCC	mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG* mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2258	CAGUCGGUAA GUUCUGUCCA AGCCC	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA* mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2259	AAAGCCAGUC GGUAGUUUCU GUCCA	mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mA*mG*mU* mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mC*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2260	GAAAGCCAGU CGGUAGUUC UGUCC	mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU* mC*mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC* mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2261	GUCACCCACC AUCACCCUCU GUGAU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mC* mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU* mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	GGUCACCCAC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC* mC*mC*mC*mC*mC*mC*mC*mC*mC*mC*	XXXXXXXXXXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2262	CAUCACCCUC UGUGA	mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC* mU*mG*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXX		
WV- 2263	AAGGUCACCC ACCAUCACCC UCUGU	mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC* mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC* mU*mC*mU*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2264	CAAGGUCACC CACCAUCACCC UCUG	mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC* mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC* mC*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2265	UCAAGGUCAC CCACCAUCACC CUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2266	CUCAAGGUCA CCCACCAUCAC CCUC	mC*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA* mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2267	CUUGAUCAAG CAGAGAAAGC CAGUC	mC*mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mA*mG* mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mA*mG* mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2268	AUAACUUGAU CAAGCAGAGA AAGCC	mA*mU*mA*mA*mC*mU*mU*mG*mA*mU* mC*mA*mA*mG*mC*mA*mG*mA*mG*mA* mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXX	25-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2273	AGUAACAGUC UGAGUAGGAG	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC* mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2274	GAGUAACAGU CUGAGUAGGA	mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU* mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2275	AGAGUAACAG UCUGAGUAGG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mC*mA*mG*m* mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2276	CAGAGUAACA GUCUGAGUAG	mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA* mG*mU*mC*mU*mG*mA*mG*mU*mA*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2277	GUCACACAG UACACAGUCUG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2278	UGUCACACAGA GUACACAGUCU	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	GUGUCACCCAG	mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG* mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2279	AGUAAACAGUC	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX		
WV-	UGUGUACCA	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2280	GAGUAAACAGU	mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	UUGUGUACAC	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2281	AGAGUAAACAG	mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	GGUUGUGUCA	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2282	CCAGAGUAAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXX		
WV-	AGGUUGUGUC	mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2283	ACCAGAGUAA	mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	CAGGUUGUGU	mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2284	CACCAGAGUA	mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	ACAGGUUGUG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2285	UCACCAGAGU	mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	CACAGGUUGU	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2286	GUCACCAGAG	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	CCACAGGUUG	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2287	UGUCACCAGA	mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	ACCACAGGUU	mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2288	GUGUCACCAG	mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	AACCACAGGU	mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2289	UGUGUACCA	mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	UAACCACAGG	mU*mA*mA*mC*mC*mC*mA*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2290	UUGUGUACAC	mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC*mC	XXXXXXXXXX		
WV-	GUAAACCACAG	mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2291	GUUGUGUCAC	mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA*mC	XXXXXXXXXX		
WV-	AGUAAACCACA	mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2292	GGUUGUGUCA	mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mC*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	CUUAGUAAACC	mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2293	ACAGGUUGUG	mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	CCUUAGUAAAC	mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2294	CACAGGUUGU	mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	UCCUUAGUAA	mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mG*mU*mA*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2295	CCACAGGUUG	mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX		

10

20

30

40

50

WV-2296	UUCCUUAGUA ACCACAGGUU	mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA* mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2297	UUUCCUUAGU AACCACAGGU	mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU* mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2298	GUUCCUUAG UAACCACAGG	mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG* mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2299	AGUUCCUUUA GUAACCACAG	mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA* mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2300	GCAGUUUCCU UAGUAACCAC	mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU* mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2301	GGCAGUUUCC UUAGUAACCA	mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC* mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2302	UGGCAGUUUC CUUAGUAACC	mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC* mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2303	AUGGCAGUUU CCUUAGUAAC	mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU* mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2304	GAUGGCAGUU UCCUUAGUA	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU* mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2305	AGAUGGCAGU UUCCUUAGUA	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU* mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG*mU*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2306	GGAGAUGGCA GUUCCUUAG	mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA* mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2307	UGGAGAUGGC AGUUCCUUUA	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mU*mG*mC* mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2308	UUGGAGAUGG CAGUUUCCUU	mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG* mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2309	UUUGGAGAUG GCAGUUUCCU	mU*mU*mU*mG*mG*mU*mU*mU*mU*mG* mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2310	GUUUGGAGAU GGCAGUUUCC	mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU*mU*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2311	CUAGUUUGGA GAUGGCAGUU	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	UCUAGUUUGG	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG* mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2312	AGAUGGCAGU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	AUUUCUAGUU	mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*	XXXXXXXXXX		
2313	UGGAGAUUGC	mU*mG*mG*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	UGGCAUUUCU	mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*	XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
2314	AGUUUGGAGA	mA*mG*mU*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	GAUGGCAUUU	mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*	XXXXXXXXXX		
2315	CUAGUUUGGA	mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	AGAUGGCAUU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*	XXXXXXXXXX		
2316	UCUAGUUUGG	mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	AAGAUGGCAU	mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*	XXXXXXXXXX		
2317	UUCUAGUUUG	mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	AGGAAGAUGG	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*	XXXXXXXXXX		
2318	CAUUUCUAGU	mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA*mG*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	AAGGAAGAUG	mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*	XXXXXXXXXX		
2319	GCAUUUCUAG	mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mA*mU*mG*	XXXXXXXXXX		
WV-	CAAGGAAGAU	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*	XXXXXXXXXX		
2320	GGCAUUUCUA	mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	UCAAGGAAGA	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*	XXXXXXXXXX		
2321	UGGCAUUUCU	mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	ACAUCAAGGA	mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*	XXXXXXXXXX		
2322	AGAUGGCAUU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	CAACAUCAAAG	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*	XXXXXXXXXX		
2323	GAGAUGGCA	mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA	XXXXXXXXXX		
WV-	UCCAACAUCA	mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*	XXXXXXXXXX		
2324	AGGAAGAUGG	mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	CCUCCAACAU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU*	XXXXXXXXXX		
2325	CAAGGAAGAU	mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU	XXXXXXXXXX		
WV-	AGGUACCUCC	mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*	XXXXXXXXXX		
2326	AACAUCAAGG	mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	CAGGUACCUCC	mC*mA*mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*	XXXXXXXXXX		
2327	CAACAUCAAG	mC*mA*mA*mC*mA*mU*mC*mA*mA*mG	XXXXXXXXXX		
WV-	AGAGCAGGUA	mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mG*mU*mA*	XXXXXXXXXX		
2328	CCUCCAACAU	mC*mC*mU*mC*mC*mA*mA*mC*mA*mU	XXXXXXXXXX		

10

20

30

40

50

WV-2329	CAGAGCAGGU ACCUCCAACA	mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mC*mA*mG*mC*mA*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2330	CCAGAGCAGG UACCUCCAAC	mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA*mG*mC*mA*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2331	GCCAGAGCAG GUACCUCCAA	mU*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mG*mC*mA*mG*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2332	UGCCAGAGCA GGUACCUCCA	mG*mC*mC*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2333	CUGCCAGAGC AGGUACCUCC	mU*mG*mC*mC*mC*mA*mG*mA*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2334	UCUGCCAGAG CAGGUACCUCC	mG*mG*mU*mA*mC*mC*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2335	AUCUGCCAGA GCAGGUACCU	mU*mC*mU*mG*mC*mC*mA*mG*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2336	UUGAAAUCUG CCAGAGCAGG	mC*mA*mG*mA*mA*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2337	CCCGGUUGAA AUCUGCCAGA	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2338	GCCCGGUUGA AAUCUGCCAG	mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2339	AGCCCGGUUG AAUCUGCCCA	mA*mA*mA*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2340	CCAAGCCCGG UUGAAAUCUG	mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2341	UCCAAGCCCG GUUGAAAUCU	mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2342	GUCCAAGCCC GGUUGAAAUC	mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2343	UGUCCAAGCC CGGUUGAAAUC	mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2344	CUGUCCAAGC CCGGUUGAAA	mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-	UCUGUCCAAG	mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

2345	CCCCGUUGAA	mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA*mA	XXXXXXXXXX		
WV- 2346	UUCUGUCCAA GCCCGGUUGA	mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA*mA* mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2347	GUUCUGUCCA AGCCCGGUUG	mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA* mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2348	AGUUCUGUCC AAGCCCGGUU	mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC* mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2349	AAGUUCUGUC CAAGCCCGGU	mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC* mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2350	UAAGUUCUGU CCAAGCCCGG	mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU* mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2351	GUAGUUCUG UCCAAGCCCG	mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG* mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2352	GGUAAGUUCU GUCCAAGCCC	mG*mG*mU*mA*mA*mG*mU*mU*mC*mU* mG*mU*mC*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2353	CAGUCGGUAA GUUCUGUCCA	mC*mA*mG*mU*mC*mG*mG*mU*mA*mA* mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC*mA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2354	CCAGUCGGUA AGUUCUGUCC	mC*mC*mA*mG*mU*mC*mU*mG*mU*mA* mA*mG*mU*mU*mC*mU*mG*mU*mC*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2355	CCACCAUCACAC CUCUGUGAU	mC*mC*mA*mC*mC*mA*mU*mC*mA*mC* mC*mC*mU*mC*mU*mG*mU*mG*mA*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2356	CCCACCAUCAC CCUCUGUGA	mC*mC*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mU*mC* mC*mC*mC*mC*mC*mC*mU*mG*mU*mG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2357	CACCCACCAUC ACCCUCUGU	mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC*mA* mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2358	UCACCCACCA UCACCCUCUG	mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC*mC* mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2359	GUCACCCACAC AUCACCCUCU	mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mC*mA*mC* mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2360	GGUCACCCAC CAUCACCCUC	mG*mG*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mA*mC* mC*mA*mU*mC*mA*mC*mC*mC*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV- 2361	UCAAGCAGAG AAAGCCAGUC	mU*mC*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mA* mA*mA*mA*mG*mC*mC*mA*mG*mU*mC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD

10

20

30

40

50

WV-2362	UUGAUCAAAGC AGAGAAAGCC	mU*mU*mG*mA*mU*mC*mA*mG*mA*mA*mG*mC*mC mA*mG*mA*mG*mA*mA*mA*mG*mC*mC	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	20-mer 2'-OMethyl	DMD
WV-2625	CAAGAAGAU GGCAUUCUA GUUUG	mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU*mA* mG*mU*mU*mU*mG	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX XXXXX	based on WV-2223 match mouse target sequence	DMD
WV-2627	GCAAGAAGA UGGCAUUUCU	mG*mC*mA*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	based on WV-942 match mouse target sequence	DMD
WV-2628	GCAAGAAGA UGGCAUUUCU	fG*fC*fA*fA*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mU* G*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	based on WV-1714 match mouse target sequence	DMD
WV-2095	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* mG*mG*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon51: 5F-10OMe-5F all-PS	DMD Exon51
WV-2096	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* *mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon51: 4F-12OMe-4F all-PS	DMD Exon51
WV-2097	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* *mG*mG*mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon51: 3F-14OMe-3F all-PS	DMD Exon51
WV-2098	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU* U*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon51: 2F-16OMe-2F all-PS	DMD Exon51
WV-2099	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon51: 1F-18OMe-1F all-PS	DMD Exon51
WV-2100	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*m* G*mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXOXXXXXX	Exon51: 6F-8OMe-6F 5PS-1PO-7PS-1PO-5PS	DMD Exon51
WV-2101	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG* *mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXOXXXXXX	Exon51: 6F-8OMe-6F 4PS-2PO-7PS-2PO-4PS	DMD Exon51
WV-2102	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG* mG*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXOXXXXXX	Exon51: 6F-8OMe-6F 3PS-3PO-7PS-3PO-3PS	DMD Exon51
WV-2103	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG* G*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXOXXXXXX XXXXOXXXXXX	Exon51: 6F-8OMe-6F 2PS-4PO-7PS-4PO-2PS	DMD Exon51
WV-2104	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG* G*mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	XOXXXXXXXXX XXXXOXXXXXX	Exon51: 6F-8OMe-6F 1PS-5PO-7PS-5PO-1PS	DMD Exon51
WV-2105	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fGmA*mA*mG*mA*mU*mG* *mCfA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXX XXXXOXXXXXX	Exon51: 6F-8OMe-6F 6PO-7PS-6PO	DMD Exon51

10

20

30

40

50

WV-2106	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fA*fG*fA*mU*mG* mG*mC*mA*mU*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Exon51: 10F-10OMe all-PS	DMD Exon51
WV-2107	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mG*mA* fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Exon51: 10OMe-10F all-PS	DMD Exon51
WV-2108	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*mA*mG*mA*mU*m* G*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Exon51: 6F-14OMe all- PS	DMD Exon51
WV-2109	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*mG*mA* mU*mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Exon51: 14OMe-6F all- PS	DMD Exon51
WV-884	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmG*RmC*RmA*RmA* *RmG*RmA*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*R mU*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRRRRRRR RRRRRRRRRR	All-R; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-885	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*Smc*RmA*RmA*RmG*RmG*Smc*RmA*RmA* *RmG*SmA*RmA*RmU*Smc*RmG*Smc*RmA*S mU*RmU*Smc*RmC*SmcU	SRSRSRSRSR SRSRSRS	(SR)9S; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-886	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*Smc*RmG*Smc*Smc*SmA*S *SmG*SmA*SmcU*Smc*Smc*Smc*Smc*Smc*S mU*SmcU*RmU*RmC*RmU	RRRSSSSSSS SSSSRRR	R3S13R3; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-887	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*Smc*Smc*SmA*SmA*RmG*RmG*RmG*RmA* *RmG*RmA*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA* mU*RmU*SmcU*Smc*SmcU	SSRRRRRRRR RRRRRRSS	S3R13S3; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-888	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmG*Smc*SmA* *RmG*SmA*SmcU*RmG*Smc*Smc*RmA* U*RmU*RmU*RmC*RmU	RRRRSSRSRS SRRRRRR	R5(SSR)3R5; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-889	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*Smc*Smc*SmA*SmA*Smc*RmG*RmG*RmA* SmG*RmA*RmA*RmU*Smc*RmG*RmC*Smc*S U*SmcU*SmcU*Smc*SmcU	SSSSRRRRRR RSSSSSS	S5(RRS)3S5; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-890	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*RmA*Smc*RmG*RmG*RmA* *SmG*RmA*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA* mU*SmcU*RmU*RmC*RmU	RRRSSRRRRR SRRSSRRR	R3S2R2SR3SR2S2R3; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-891	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*Smc*Smc*SmA*SmA*RmG*RmG*Smc*SmA* RmG*SmA*SmcU*Smc*RmG*RmG*Smc*SmA* U*RmU*SmcU*Smc*SmcU	SSSSRRSSSS SSRRSSS	S3R2S2RS3RS2R2S3; 2'-OMe oligo	Dystroph in
WV-	UCAAAGGAAGA	mU*Smc*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA* mU*SmcU*SmcU*SmcU	SRRRRRRRRR	SR17S; 2'-OMe	Dystroph

10

20

30

40

50

892	UGGCAUUUCU	*RmG*RmA*RmU*RmG*RmC*RmC*RmA*R	RRRRRRRS	chimeric oligo	in
WV- 893	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* SmG*SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU *SmU*SmU*SmC*RmU	RSSSSSSSSSSS SSSSSR	RS17R; 2'-OMe chimeric oligo	Dystroph in
WV- 894	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*RmA*SmA*SmA*SmG*RmG*RmA*SmA *SmG*RmA*SmU*SmG*RmG*RmC*RmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*RmU	SRSSRRSSRRSR RRSSSR	GC(R) and AU(S) 2'- OMe oligo	Dystroph in
WV- 895	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*SmA*RmA*RmA*RmG*SmG*SmA*RmA *RmG*SmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*Rm U*RmU*RmU*RmC*SmU	RSRRSSRRRRRS SSRRRS	GC(S) and AU(R) 2'- OMe oligo	Dystroph in
WV- 896	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA *RmG*RmA*RmU*SmG*RmG*RmC*SmA*R mU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSRRRRRRRRRS RRSRSSS	GA(R) and CU(S) 2'- OMe oligo	Dystroph in
WV- 897	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*RmC*RmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* SmG*SmA*SmU*RmG*SmG*SmC*RmA*SmU *RmU*RmU*RmC*RmU	RRSSSSSSSSRS SRSRRRR	GA(S) and CU(R) 2'- OMe oligo	Dystroph in
WV- 1678	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*fA*fC*fC*fU*fC*fG*fG* fC*fU*fU*fA*fC*fC*fU	XXXXXXX XXXXXXX	All 2'-F modified	Exon 23
WV- 1679	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*fC*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*fU*fC*m G*mG*fC*fU*fU*mA*fC*fC*fU	XXXXXXX XXXXXXX	2'-F pyrimidines; 2'- OMe purines	Exon 23
WV- 1680	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*mC*mC*fA*fA*fA*fA*fA*fC*mC*mU*mC*f G*fG*mC*mU*mU*fA*fA*fA*fC*mC*mU	XXXXXXX XXXXXXX	2'-F purines; 2'-OMe pyrimidines	Exon 23
WV- 1681	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*fG*mC*fC*mA*fA*fA*fA*fC*mC*fU*mC*f G*mG*fC*mU*fU*mA*fC*mC*fU	XXXXXXX XXXXXXX	Alternate 2'-OMe/2'F	Exon 23
WV- 1682	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mC*mA*mA*fA*fC*fC*fU*fC*f G*fG*fC*mU*mU*fA*fA*fA*fC*mC*mU	XXXXXXX XXXXXXX	2'-OMe/2'-F/2'-OMe gapmer	Exon 23
WV- 1683	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*fA*fA*fA*fA*fC*fC*fU	XXXXXXX XXXXXXX	2'-F/2'-OMe/2'-F gapmer	Exon 23
WV- 1684	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	fG*fG*fC*fC*mA*mA*mA*fC*fC*mU*fC*fG *fG*fC*mU*mU*fA*fA*fC*fC*mU	XXXXXXX XXXXXXX	2'-F (C; G); 2'-OMe (U; A)	Exon 23
WV- 1685	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA* mG*mG*mC*fU*fU*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fA*	XXXXXXX XXXXXXX	2'-F (U; A); 2'-OMe (C; G)	Exon 23

10

20

30

40

50

WV-1709	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1710	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1711	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mU*fG*fG*mC*fA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1712	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*fC*mA*fA*mG*fG*mA*fA*mG*fA*mU*fG*mG*fC*mA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1713	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*fC*fC*mA*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1714	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1715	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*fC*mA*mA*fG*fG*mA*mA*fG*mA*mU*fG*fG*fC*mA*mU*mU*mU*fC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1716	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*mC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fG*fA*fU*fG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*mC*fU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Exon 51
WV-1093	GGCCAAACCTC GGCTTACCT	G*G*C*C*A*A*A*C*T*C*G*G*C*T*T*A*C*T	Stereorandom DNA version of Exon23 full PS: Analog of WV943	Exon23
WV-1094	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	mGmGmCmCmAmAmCmCmUmCmGmGm	Full PO version of WV943	Exon23
WV-1095	GGCCAAACCTC GGCTTACCT	G*RG*RC*RC*RA*RA*RA*RC*RC*RT*RC*RG*RG*RC*RT*RT*RA*RC*RC*RT	Full Rp DNA version of Exon23: Analog of WV943	Exon23
WV-1096	GGCCAAACCTC GGCTTACCT	G*SG*SC*SC*SA*SA*SA*SC*SC*ST*SC*SG*SG*SC*ST*ST*SA*SC*SC*ST	Full Sp DNA version of Exon23: Analog of WV943	Exon23
WV-1097	GGCCAAACCU CGGCTTACCT	G*SG*SC*SC*SA*SA*SmAmAmCmCmUmCmGmGmCT*ST*SA*SC*SC*ST	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1098	GGCCAAACCTC GGCTTACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SG*S mGC*ST*ST*SmAmCmCmU	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23

10

20

30

40

50

WV-1099	GGCCAAACCTC CGGCTUACCU	G*SmGC*SmCA*SmAA*SmCC*SmUC*SmGG*SmCT*SmUA*SmCC*SmU	SSOSOSOSOS OSOSOSOS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1100	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	mGG*SmCC*SmAA*SmAC*SmCT*SmCG*SmGC*SmUT*SmAC*SmCmU	OSOSOSOSOS SOSOSOSO	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1101	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*SG*SmCmCA*SA*SmAmCC*ST*SC*SmGmGC*ST*SmUmAC*SC*SmU	SSOOSSOOSSSO OSSOOSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1102	GGCCAAACCTC CGGCUUACCU	G*SG*SC*SmCmAmAA*SC*SmCmUmCG*SG*SmCmUmUA*SC*SC*SmU	SSSOOOSSSOO SSOOSSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1103	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*SG*SC*SC*SmAmAmAmCC*ST*SC*SmGmCmUmUT*SA*SC*SC*SmU	SSSSOOOOSSSO OOOSSSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1104	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*SG*SC*SmCA*SA*SA*SmCC*ST*SC*SmG*SC*ST*SmUA*SC*SC*SmU	SSSOSSSOSSSO SSSOSSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1105	GGCCAAACCTC CGGCTTACCU	mGmGmCmCA*SA*SA*SC*SC*SmUmCmGmCT*ST*SA*SC*SC*SmU	OOOOSSSSSSO OOOSSSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon23
WV-1121	GGCCAAACCTC CGGCTTACCT	G*G*C*C*A*mAmAmCmCmUmCmGmCT*T*A*C*C*T	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1097	Exon23
WV-1122	GGCCAAACCTC GGCTTACCU	mGmGmCmCA*A*A*mCC*T*C*G*mGC*T*T*mAmCmCmU	OOOXXXXXXX XXOXXXXOO	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1098	Exon23
WV-1123	GGCCAAACCTC CGGCTUACCU	G*mGC*mCA*AA*mCC*mUC*mGG*mCT*mUA*mCC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1099	Exon23

10

20

30

40

50

WV-1124	GGCCAAACCTC GGCUTACCU	mGG*mCC*mAA*mAC*mCT*mCG*mGC*mU T*mAC*mCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1100	Exon23
WV-1125	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*G*mCmCA*A*mAmCmCT*C*mGmGC*T* mUmAC*C*mU	XXOXOXOXOX XOXOXOXOX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1101	Exon23
WV-1126	GGCCAAACCTC CGGCUUACCU	G*G*C*mCmAmAA*C*mCmUmCG*G*mCm UmUA*C*C*mU	XXXOXOXOXO OXOXOXOXO	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1102	Exon23
WV-1127	GGCCAAACCTC GGCUTACCU	G*G*C*C*mAmAmCC*T*C*mGmGmCmCmU T*A*C*C*mU	XXXOXOXOXO XOXOXOXOX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1103	Exon23
WV-1128	GGCCAAACCTC GGCTUACCU	G*G*C*mCA*A*A*mCC*T*C*mGG*C*T*mU A*C*C*mU	XXXOXOXOXO XOXOXOXOX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1104	Exon23
WV-1129	GGCCAAACCTC CGGCTTACCU	mGmGmCmCA*A*A*C*C*mUmCmGmGmCT *T*A*C*C*mU	OOOXOXOXOX OOOXOXOXO	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1105	Exon23
WV-1130	GGCCAAACCTC CGGCUUACCU	G*G*mCmCmAmAmCmCmUC*mGmGC* mUT*A*C*C*mU	XXOXOXOXOX XOXOXOXOX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of WV1106	Exon23
WV-1141	GGCCAAACCTC CGGCUUACCU	mG*mG*mC*mC*mA*mAmAmCmCmUmCm GmGmCmU*mU*mA*mC*mC*mU	XXOXOXOXOX OOOXOXOXO	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1097	Exon23
WV-	GGCCAAACCTC	mGmGmCmCmCA*mA*mA*mCmC*mU*mC*m	OOOXOXOXOX	Stereorandom 2'OMe	Exon23

10

20

30

40

50

1142	CGGCUUUAACCU	G*mGmC*mU*mU*mAmCmCmU	XXOXXXO00	PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1098	
WV-1143	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mG*mGmC*mCmA*mAmA*mCmC*mUmC*mGmG*mCmU*mUmA*mCmC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1099	Exon23
WV-1144	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mGmG*mCmC*mAmA*mAmC*mCmU*mCmG*mGmC*mUmU*mAmC*mCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1100	Exon23
WV-1145	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mG*mG*mG*mCmCmC*mA*mA*mAmCmCmU*mC*mGmGmC*mU*mUmAmC*mC*mU	XXO0XXXO00X XO0XXXO0XX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1101	Exon23
WV-1146	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mG*mG*mG*mC*mCmAmAmA*mC*mCmUmCmG*mG*mCmUmUmA*mC*mC*mU	XXXO000XXXO0 OXXO000XXX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1102	Exon23
WV-1147	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mG*mG*mG*mC*mC*mC*mAmAmAmCmC*mU*mC*mGmGmCmUmU*mA*mC*mC*mU	XXXXO0000XXX XO0000XXXX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1103	Exon23
WV-1148	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mG*mG*mC*mC*mCmCmA*mA*mAmCmC*mU*mC*mGmG*mC*mU*mUmA*mC*mC*mU	XXXOXOXOXOX XOXOXOXOX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1104	Exon23
WV-1149	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mGmGmCmCmCmCmA*mA*mA*mC*mC*mUmCmGmGmCmUmU*mA*mC*mC*mU	O000XXXXXXO O000XXXXXX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon23: Analog of WV1105	Exon23
WV-1150	GGCCAAACCU CGGCUUUAACCU	mG*mG*mCmCmCmAmAmAmCmCmUmC*mGmC*mUmU*mA*mC*mC*mU	XXO00000000 XO0XOXOXOX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version	Exon23

10

20

30

40

50

WV-2733	GGCCAAACCU CGGCUUACCU	L001*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC *mU*mC*mG*mG*mC*mU*mA*mC*mC *mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	of exon23: Analog of WV1106 All-OMe full-PS	Exon23
WV-2734	GGCCAAACCU CGGCUUACCU GAAAU	L001*mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC *mU*mC*mG*mG*mC*mU*mA*mC*mC *mU*mG*mA*mA*mA*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX XXXXXX	All-OMe full-PS	Exon23
WV-1106	GGCCAAACCU CGGCUTACCU	G*SG*SmCmCmAmAmCmCmUC*SmGmG C*SmUT*SA*SC*SC*SmU	SSOOOOOOOO OOSOSSSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon23: Analog of 943	Exon51
WV-1107	TCAAGGAAGA TGGCATTCT	T*C*A*A*G*G*A*A*G*A*T*G*G*C*A*T*T *T*C*T	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Stereorandom DNA version of Exon51 full PS: Analog of WV942	Exon51
WV-1108	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mUmCmAmAmGmGmAmAmGmAmUmGmG mCmAmUmUmCmU	OOOOOOOOOO OOOOOOOO	Full PO version of WV942	Exon51
WV-1109	TCAAGGAAGA TGGCATTCT	T*RC*RA*RA*RG*RG*RA*RA*RG*RA*RT* RG*RG*RC*RA*RT*RT*RT*RC*RT	RRRRRRRRRR RRRRRRRR	Full Rp DNA version of Exon51: Analog of WV942	Exon51
WV-1110	TCAAGGAAGA TGGCATTCT	T*SC*SA*SA*SG*SG*SA*SA*SG*SA*ST*SG *SG*SC*SA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSSSSSSSSS SSSSSS	Full Rp DNA version of Exon51: Analog of WV942	Exon51
WV-1111	TCAAGGAAGA UGGCAATTCT	T*SC*SA*SA*SG*SmGmAmAmGmAmUmGm GmCA*ST*ST*ST*SC*ST	SSSSOOOOOO OOOSSSSS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1112	UCAAGGAAGA TGGCATUUCU	mUmCmAmAG*SG*SA*SmAG*SA*ST*SG*S mGC*SA*ST*SmUmUmCmU	OOOOSSSSSS OSSSOOO	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1113	TCAAGGAAGA TGGCAUTUCU	T*SmCA*SmAG*SmGA*SmAG*SmAT*SmGG *SmCA*SmUT*SmUC*SmU	SOSOSOSOS OSOSOSOS	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1114	UCAAGGAAGA UGGCATUTCU	mUC*SmAA*SmGG*SmAA*SmGA*SmUG*S mGC*SmAT*SmUT*SmCmU	OSOSOSOSOS SOSOSOSO	Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of	Exon51

10

20

30

40

50

WV-1115	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*SC*SmAmAG*SG*SmAmAG*SA*ST*SmG mGC*SA*SmUmUT*SC*SmU	SSOOSOOSSSO OSSOOSS	Exon51: Analog of 942 Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1116	TCAAGGAAGA UGGCAUUTC	T*SC*SA*SmAmGmGA*SA*SmGmAmUG*S G*SmCmAmUT*ST*SC*SmU	SSSOOSOOSSO SSOOSSS	Exon51 Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1117	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*SC*SA*SA*SmGmGmAmAG*SA*ST*SmG mGmCmAT*ST*ST*SC*SmU	SSSOOSOOSSSO OOOSSSS	Exon51 Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1118	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*SC*SA*SmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGm GG*SC*SA*SmUT*ST*SC*SmU	SSSOOSOOSSSO SSSOSSS	Exon51 Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1119	UCAAGGAAGA UGGCAUUTC	mUmCmAmAG*SG*SA*SA*SG*SmAmUmGm GmCA*ST*ST*ST*SC*SmU	OOOSSSSSSO OOOSSSS	Exon51 Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1120	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*SC*SmAmAmGmGmAmAmGmAT*SmGmG C*SmAT*ST*ST*SC*SmU	SSOOOOOOOOS OOSOSSS	Exon51 Stereopure DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of 942	Exon51
WV-1131	TCAAGGAAGA UGGCAUUTC	T*C*A*A*G*mGmAmAmGmAmUmGmGmCA *T*I*T*C*T	XXXXXXOOOOO OOOXXXXXX	Exon51 Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1111	Exon51
WV-1132	UCAAGGAAGA TGGCAUUTC	mUmCmAmAG*G*A*mAG*A*T*G*mGC*A* T*mUmUmCmU	OOOOXXXXXXX XXOXXXXOO	Exon51 Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1112	Exon51
WV-1133	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*mCA*mAG*mGA*mAG*mAT*mGG*mCA* mUT*mUC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOX	Exon51 Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1113	Exon51
WV-1134	UCAAGGAAGA UGGCAUUTC	mUC*mAA*mGG*mAA*mGA*mUG*mGC*m AT*mUT*mCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	Exon51 Stereorandom DNA/2'OMe chimeric	Exon51

10

20

30

40

50

WV-1135	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*C*mAmAG*G*mAmAG*A*T*mGmGC*A* mUmUT*C*mU	XXOOXXOOXXX XOOXXOXXX	version of Exon51: Analog of WV1114 Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1115	Exon51
WV-1136	TCAAGGAAGA UGGCAUUTC	T*C*A*mAmGmGA*A*mGmAmUG*G*mCm AmUT*I*C*mU	XXXOOOXXXO OXXOOOXXX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1116	Exon51
WV-1137	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*C*A*A*mGmGmAmAG*A*T*mGmGmCm AT*T*I*C*mU	XXXXOOOXXX XOOOOXXX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1117	Exon51
WV-1138	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*C*A*mAG*G*A*mAG*A*T*mGG*C*A*m UT*T*C*mU	XXXOXXXOXXX XOXXXOXXX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1118	Exon51
WV-1139	UCAAGGAAGA UGGCAUUTC	mUmCmAmAG*G*A*A*G*mAmUmGmGmC A*T*T*I*C*mU	OOOXXXXXXO OOOXXXXXX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1119	Exon51
WV-1140	TCAAGGAAGA TGGCAUUTC	T*C*mAmAmGmGmAmAmGmAT*mGmGC* mAT*T*I*C*mU	XXOOO00000 XOOXOXXX	Stereorandom DNA/2'OMe chimeric version of Exon51: Analog of WV1120	Exon51
WV-1151	UCAAGGAAGA UGGCAUUUC	mU*mC*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmUm GmGmCmA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXO0000 O000XXXX	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1111	Exon51
WV-1152	UCAAGGAAGA UGGCAUUUC	mUmCmAmAmG*mG*mA*mAmG*mA*mU* mG*mGmC*mA*mU*mUmUmCmU	OOOXXXXOXXX XXOXXXXO00	Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of	Exon51

10

20

30

40

50

WV-1153	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mCmA*mAmG*mGmA*mAmG*mAmU* mGmG*mCmA*mAmU*mUmC*mU	XOXOXOXOXO XOXOXOXOX	WV1112 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1113	Exon51
WV-1154	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mUmC*mAmA*mGmG*mAmA*mGmA*mUm G*mGmC*mAmU*mUmU*mUmCmU	OXOXOXOXOX OXOXOXOXO	WV1113 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1114	Exon51
WV-1155	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmG*mG*mAmAmG*mA*mU* mGmGmC*mA*mUmU*mUmU*mC*mU	XXOXXOXOXX XOXXOXOXX	WV1114 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1115	Exon51
WV-1156	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmGmGmA*mA*mGmAmUm G*mG*mCmAmUmU*mUmU*mC*mU	XXXOXXOXO OXXOXXOX	WV1115 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1116	Exon51
WV-1157	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmG*mA*mU* mGmGmCmAmUmU*mUmU*mC*mU	XXXOXXOXO XOXXOXOX	WV1116 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1117	Exon51
WV-1158	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mAmG*mG*mA*mAmG*mA*m U*mGmG*mC*mC*mA*mUmU*mUmU*mC*mU	XXXOXXOXO XOXXOXOX	WV1117 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1118	Exon51
WV-1159	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mUmCmAmAmG*mG*mA*mA*mG*mAmUm GmGmCmA*mUmU*mUmU*mUmC*mU	OOOXXOXOX OOOXXOX	WV1118 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1119	Exon51
WV-1160	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mAmAmGmGmA*mAmGmAmUm* mGmC*mAmUmU*mUmU*mUmC*mU	XXOXXOXOX XOXXOXOX	WV1119 Stereorandom 2'OMe PO/PS chimeric version of exon51: Analog of WV1120	Exon51

10

20

30

40

50

2447	UGGCAUUUCU	mG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*RmU *RmU*SfU*SfC*SfU	RRRRRSSS	13Rp-3Sp	
WV- 2448	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*Rm U*RmU*RmU*SfC*SfU	SSRRRRRRRR RRRRRSSS	2F-16OMe-2F 2Sp- 15Rp-2Sp	Exon51
WV- 2449	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SmC*RmA*RmA*RmG*RmG*RmA*RmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*RmA*Rm U*RmU*RmU*SfC*SfU	SSRRRRRRRR RRRRRSSS	1F-18OMe-1F 1Sp- 17Rp-1Sp	Exon51
WV- 2526	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*RmG*R mA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSSSRR SSSSSSS	7F-6OMe-7F 7Sp-5Rp- 7Sp	Exon51
WV- 2527	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG*R mA*RmU*RmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSSSRR SSSSSSS	8F-4OMe-8F 8Sp-3Rp- 8Sp	Exon51
WV- 2528	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*Sm A*RmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSSSSRR SSSSSSS	9F-2OMe-9F 9Sp-1Rp- 9Sp	Exon51
WV- 2529	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfAmGmAm UmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOO SSSSSSS	7F-6OMe-7F 7Sp-5PO- 7Sp	Exon51
WV- 2530	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmA mUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOO SSSSSSS	8F-4OMe-8F 8Sp-3PO- 8Sp	Exon51
WV- 2531	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*Sm AmU*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*S fU	SSSSSSSSSO SSSSSSS	9F-2OMe-9F 9Sp-1PO- 9Sp	Exon51
WV- 2532	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*mG*mA *mU*mG*mG*fc*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSXX XXSSSSS	6F-8OMe-6F 6Sp-7PS- 6Sp	Exon51
WV- 2533	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*RmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRR RSSSSS	All-OMe 6Sp-7Rp-6Sp	Exon51
WV- 2534	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SmC*SmA*Sm U*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSRR SSSSSSS	All-OMe 7Sp-5Rp-7Sp	Exon51
WV-	UCAAGGAAGA	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA* mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*	SSSSSSSSRR SSSSSSS	All-OMe 8Sp-3Rp-8Sp	Exon51

10

20

30

40

50

2535	UGGCAUUUCU	SmG*RmA*RmU*RmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSS		
WV-2536	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*RmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSSS SSSSSS	All-OMe 9Sp-1Rp-9Sp	Exon51
WV-2537	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG*SmA*SmU*SmU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSSSSS XXSSSSSSS	All-OMe 6Sp-7PS-6Sp	Exon51
WV-2538	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX	Drisapersen with C6 amino linker	Exon51
WV-2578	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod013L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Lauric	Exon51
WV-2579	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod014L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Myristic	Exon51
WV-2580	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod005L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Palmitic	Exon51
WV-2581	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Stearic	Exon51
WV-2582	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod016L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Oleic	Exon51
WV-2583	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod017L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Linoleic	Exon51
WV-2584	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod018L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and alpha-Linolenic	Exon51
WV-	UCAAAGGAAGA	Mod019L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mG*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX	Drisapersen with C6 and	Exon51

10

20

30

40

50

2585	UGGCAUUUCU	mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*	XXXXXXXXXXXXX	gamma-Linolenic	
WV- 2586	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and DHA	Exon51
WV- 2587	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with C6 and Turbinaric	Exon51
WV- 2588	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod021*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU	XXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXX X	Drisapersen with Dilinoleic	Exon51
WV- 2660	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU mGmGmC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OOOXXXXXXXX	All-OMe 6PS-7PO-6PS	Exon51
WV- 2661	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU mGmG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OOOXXXXXXXX	All-OMe 7PS-5PO-7PS	Exon51
WV- 2662	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU UmG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX	All-OMe 8PS-3PO-8PS	Exon51
WV- 2663	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXX	All-OMe 9PS-1PO-9PS	Exon51
WV- 2664	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmG mAmUmGmGmC*SmA*SmU*SmU*SmU*Sm C*SmU	SSSSSSSOOOOO OOSSSSSS	All-OMe 6Sp-7PO-6Sp	Exon51
WV- 2665	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmA GmAmUmGmG*SmC*SmA*SmU*SmU*SmU* SmC*SmU	SSSSSSSOOOOO SSSSSSS	All-OMe 7Sp-5PO-7Sp	Exon51
WV- 2666	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmA* SmGmAmUmG*SmG*SmC*SmA*SmU*SmU* SmU*SmC*SmU	SSSSSSSOOOOS SSSSSSS	All-OMe 8Sp-3PO-8Sp	Exon51
WV- 2667	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SmA*SmG*SmG*SmA*SmA*SmA* SmG*SmAmU*SmG*SmG*SmC*SmA*SmU*S mU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSOSSS SSSSSSS	All-OMe 9Sp-1PO-9Sp	Exon51
WV- 2668	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mAmGmAmUmGmG *fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXXX	7F-6OMe-7F 7PS-5PO- 7PS	Exon51

10

20

30

40

50

WV- 2669	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*TC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fA*mGmAmUmG*fG *fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXOO OXXXXXXXX	8F-4OMe-8F 8PS-3PO- 8PS	Exon51
WV- 2670	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*TC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*mAmU*fG*fG *fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXOO XXXXXXXXXX	9F-2OMe-9F 9PS-1PO- 9PS	Exon51
WV- 2737	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAmAmGmA*R mUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOORO OOSSSSS		DMD
WV- 2738	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAmAmG*RmA *RmU*RmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*S fU	SSSSSSOOORRO OSSSSSS		Exon 51
WV- 2739	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAmA*RmG*R mA*RmU*RmG*RmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU* SfC*SfU	SSSSSSORRRRR OSSSSSS		Exon 51
WV- 2740	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG mAmUmG*RmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*Sf C*SfU	SSSSSSRRROOR RSSSSSS		Exon 51
WV- 2741	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA*RmAmGmA mUmGmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSROOOO ORSSSSS		Exon 51
WV- 2742	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGm AmUmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC* SfU	SSSSSSSSOOOS SSSSSSS		Exon 51
WV- 2743	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA*SmAmGmA mUmGmG*SmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSOOOOO SSSSSSS		Exon 51
WV- 2744	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG* SmA*SmU*SmG*SmG*SmC*SfA*SfU*SfU*Sf U*SfC*SfU	SSSSSSSSSSSSSS SSSSSSS		Exon 51
WV- 2745	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAmAmGmAfU *SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOSO SSSSSSS		Exon 51
WV- 2746	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA*RmA*RmG* RmA*RfU*SmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSRRRRSR SSSSSSS		Exon 51
WV- 2747	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfAfAmGmAfU *SmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOOSO SSSSSSS		Exon 51

10

20

30

40

50

WV-2748	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG*SmG*SfG*SfA*RfA*RmG*RmA*RFU*SmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRSR SSSSSS	Exon 51
WV-2749	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmAmGmAmUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOOOOO SSSSSS	Exon 51
WV-2750	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSRRRRR SSSSSS	Exon 51
WV-2791	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*RmC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRR RSSSSSS	Exon 51
WV-2792	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmA*RmG*RmA*RmU*RmG*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSRRRRR SSSSSS	Exon 51
WV-2793	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SmG*RmA*RmU*RmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SmU	SSSSSSRRRRS SSSSSS	Exon 51
WV-2794	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmA*RmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSSRSS SSSSSS	Exon 51
WV-2795	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SmC*SmU	SSSSSSSSOOOS SSSSSS	Exon 51
WV-2796	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*SmC*SmA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SmU*SfC*SmU	SSSSSSSSSOSSS SSSSSS	Exon 51

10

20

30

40

50

WV-2797	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU*mG *mG*fC*fA*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2526	DMD
WV-2798	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU*mG *fG*fC*fA*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2527	DMD
WV-2799	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU*fG*f G*fC*fA*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2528	DMD
WV-2800	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU*m G*mG*fC*fA*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2750	DMD
WV-2801	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*mG*mA*mU *mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2791	DMD
WV-2802	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*mG*mA*mU *mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2792	DMD
WV-2803	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU* mG*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2793	DMD
WV-2804	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU*f G*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2794	DMD
WV-2805	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU* *fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXX	randomer based on WV-2795	DMD
WV-2806	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	mU*mC*mA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mG*mA*mU*fG *fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	randomer based on WV-2796	DMD
WV-2807	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod024L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	All-OMe full-PS TriGlcNAc conjugated WV942 C6 PS	Exon 51
WV-2808	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod026L001*mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA* mA*mG*mA*mU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU* mU*mC*mU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	All-OMe full-PS TrialphaMannose conjugated WV942 C6 PS	Exon 51
WV-2812	UCAAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*mA*mG*mA*mG*mA*BrdU* mG*mG*mC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	WV-1714 based BrdU in the center	DMD exon 51
WV-2813	UCAAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fG*fA*mA*BrdU*fG *fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	WV-2528 and WV-2799 based randomer BrdU in the center	DMD exon 51
WV-	UCAAAGGAAGA	mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA* mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA* mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mA*	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	WV-942 based BrdU in	DMD

10

20

30

40

50

2814	TGGCAUUUCU	BrdU*mG*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	XXXXXXXXXX	the center	exon 51
WV-3017	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA BrdUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf	SSSSSSSSSOOOS SSSSSSS	WV-2530 based, in the middle	Exon 51
WV-3018	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fA*mGmABrdUmG*f G*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXOO OXXXXXXXXXX	WV-2530 based, randomer, BrdU in the middle	Exon 51
WV-3019	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA UmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOO000 OOSSSSS	WV-2438 based, in the middle	Exon 51
WV-3020	UCAAGGAAGA TGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*fA*fA*fA*mGmABrdUmGm GmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXOOO OOXXXXXXX	WV-2438 based, randomer, BrdU in the middle	Exon 51
WV-3022	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA mAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	XSSSSSSSOO00 OOOSSSSS	WV-2438 based; on support; used for conjugation	DMD
WV-3023	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA mAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*S	OXSSSSSSSOO0 OOOOSSSSS	WV-2438 based; conjugate with stearic acid C6 PS	DMD
WV-3024	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA mAmGmAmUmGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*S	OXSSSSSSSOO0 OOOOSSSSS	WV-2438 based; conjugate with DHA C6 PS	DMD
WV-3025	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA mGmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*Sf	XSSSSSSSSSOO0 SSSSSSSS	WV-2530 based; on support; used for conjugation	DMD
WV-3026	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA *SfA*SfA*SfA*SfA*SfG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU	OXSSSSSSSSSOO OSSSSSSSS	WV-2530 based; conjugate with stearic acid C6 PS	DMD
WV-3027	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA *SfA*SfA*SfA*SfA*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU	OXSSSSSSSSSOO OSSSSSSSS	WV-2530 based; conjugate with DHA C6 PS	DMD
WV-3028	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA mUmGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOO00 SSSSSSS	WV-2529 based, convert PO between 8th and 9th nt to PS	DMD

10

20

30

40

50

WV-3029	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*FA*FU*FU*FC*FU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	WV-1714 based; stereorandom; C6 PS; on support	DMD
WV-3030	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	WV-1714 based; stereorandom; conjugate with stearic acid C6 PS	DMD
WV-3031	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	WV-1714 based; stereorandom; conjugate with DHA C6 PS	DMD
WV-3032	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	WV-1714 based; stereorandom; conjugate with turbinaric acid C6 PS	DMD
WV-3033	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX X	WV-1714 based; stereorandom; conjugate with gamma-Linolenic acid C6 PS	DMD
WV-3034	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*FA*FA*mGmAmU mG*FG*FC*FA*FU*FU*FC*FU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX	WV-2530 based; stereorandom; C6 PS; on support	DMD
WV-3035	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*FA*FA*mG mAmUmG*FG*FC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX X	WV-2530 based; stereorandom; conjugate with stearic acid C6 PS	DMD
WV-3036	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod006L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*FA*FA*mG mAmUmG*FG*FC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX X	WV-2530 based; stereorandom; conjugate with DHA C6 PS	DMD
WV-3037	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*FA*FA*mG mAmUmG*FG*FC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX X	WV-2530 based; stereorandom; conjugate with turbinaric acid C6 PS	DMD
WV-3038	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001*FU*FC*FA*FA*FG*FG*FA*FA*mG mAmUmG*FG*FC*FA*FU*FU*FC*FU	OXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX X	WV-2530 based; stereorandom; conjugate with gamma-Linolenic	DMD

10

20

30

40

50

WV-3039	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmA*mUmGm GmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXXXX	acid C6 PS Randomer of WV-2737; based on WV-2438; with Rp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3040	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmG*mA*mU*mG mGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XOXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2738; based on WV-2438; with Rp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3041	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmA*mG*mA*mU*m G*mGmC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXOXXXXXXXXX	Randomer of WV-2739; based on WV-2438; with Rp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3042	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG* mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2740; based on WV-2438; with Rp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3043	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGm G*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2741; based on WV-2438; with Rp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3044	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mGmAmUmG* mG*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2742; based on WV-2438; with Sp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3045	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mAmGmAmUmGm G*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX OOXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2743; based on WV-2438; with Sp/PO in the core	DMD exon 51
WV-3046	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAmAmGmAfU*mGmG *fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XOXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2745; based on WV-2444; Sp/PO in the core; with additional fU fC in the core	DMD exon 51
WV-3047	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*fU*m G*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2746; based on WV-2444; Sp/Rp in the core; with additional fU fC in the core	DMD exon 51
WV-	UCAAGGAAGA	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fAfAmGmAfU*mGmG	XXXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2747;	DMD

10

20

30

40

50

3048	UGGCAUUUCU	*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XOXXXXXXXXXX	based on WV-2444; Sp/PO in the core; with mGmG on left wing, with additional fA fU fC in the core	exon 51
WV-3049	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXX	Randomer of WV-2748; based on WV-2444; Sp/Rp in the core; with mGmG on left wing, with additional fA fU fC in the core	DMD exon 51
WV-3050	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mA*mA*mG*mA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXX	All PS version of the randomer of WV-2745/2746; based on WV-2444; with additional fU fC in the core	DMD exon 51
WV-3051	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fU*mG*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXX	All PS version of the randomer of WV-2747/2748; based on WV-2444; Sp/PO in the core; with mGmG on left wing, with additional fA fU fC in the core	DMD exon 51
WV-3052	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fU*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX	Based on WV-2530; replace all 2'F G with 2'Ome G	DMD exon 51
WV-3053	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fU*mG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXXXXX	Based on WV-2107; four 2'-F on the 5'; seven 2'-F on the 3'; 2'F U in the center	DMD exon 51
WV-	UCAAGGAAGA	fU*fC*fA*fA*mG*mG*fA*fA*fA*fA*fA*fA*fU*m	XXXXXXXXXXXXXX	All PS; based on WV-	DMD

10

20

30

40

50

3054	UGGCAUUUCU	G*mG*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXX	2530/2529; replace all 2'F G with 2'Ome G	exon 51
WV-3055	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*mA*mA*mG*mA*fU* mG*mG*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	All PS; based on WV-2107; four 2'-F on the 5'; seven 2'-F on the 3'; 2'F U in the center	DMD exon 51
WV-3056	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*fAfAmGmA*fU*mGm G*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Based on WV-2747; with additional PS in the center between A and U	DMD exon 51
WV-3057	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*fa*fa*mG*mA*fU*m G*mG*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	All PS version; based on WV-2747; with additional PS in the center between A and U	DMD exon 51
WV-3058	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*fa*fa*mG*fa*fU*mG *mG*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Based on WV-1716; with all mC converted to fc	DMD exon 51
WV-3059	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*fa*fa*mGmAUmGm G*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX OXXXXXXXXX	Randomers of based on WV-2529; with all G as mG; with additional PS between A and G	DMD exon 51
WV-3060	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*fa*fa*mGmAfU*mGm G*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Randomer; Sp/PO in the core; with mGmG on left wing, with additional fA fA fU fc in the core	DMD exon 51
WV-3061	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fc*fa*fa*mG*mG*mG*mA*mA*mGmAfU*m GmG*fc*fa*fU*fU*fU*fU*fc*fU	XXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXX	Based on WV-2107; four 2'-F on the 5'; seven 2'-F on the 3'; 2'F U in the center	DMD exon 51
WV-3070	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*Sfc*Sfa*Sfa*Sfa*SfG*SfG*SfG*SmAmAmGmA mGmGmC*Sfa*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOOD OOSSSSS	WV-2438 based, with PS2 after nucleotide 11	Exon 51
WV-3071	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*Sfc*Sfa*Sfa*Sfa*SfG*SfG*SfG*SmAmA.mGmA.m UmG.mGmC*Sfa*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSODODO DOSSSSS	WV-2438 based, with PS2 after nucleotide 8,	Exon 51

10

20

30

40

50

WV-3072	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA:mAmG:mAm U:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDODOD ODSSSSSS	10, 12 WV-2438 based, with PS2 after nucleotide 7, 9, 11, 13	Exon 51
WV-3073	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmA:mAmGmAm U:mGmG:mC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSDODOD ODSSSSSS	WV-2438 based, with PS2 after nucleotide 7, 10, 13	Exon 51
WV-3074	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*fG:fG:mAmAmGmAmU:mG mGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOODOO OOSSSSSS	WV-2438 based, with PS2 after nucleotide 11; two SfG * on 5' wing converted to fG-PS2	Exon 51
WV-3075	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfA*mG:mG:mAmAmGmAmU:m GmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDOODOO OOSSSSSS	WV-2438 based, with PS2 after nucleotide 11; two SfG * on 5' wing converted to mG-PS2	Exon 51
WV-3076	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAmGmAm U:mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOODO SSSSSSS	WV-2749 based, with PS2 after nucleotide 11	Exon 51
WV-3077	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*fG:fA*SmAmGmAmU:m GmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOODO OSSSSSSS	WV-2749 based, with PS2 after nucleotide 11; two SfG * on 5' wing converted to fG-PS2	Exon 51
WV-3078	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SmAmGmAmU: mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSOODO OSSSSSSS	WV-2749 based, with PS2 after nucleotide 11; two SfG * on 5' wing converted to mG-PS2	Exon 51
WV-3079	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGmA mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOODS SSSSSSS	WV-2530 based, with PS2 after nucleotide 11	Exon 51
WV-3080	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA :mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*Sf U	SSSSSSSSDDDS SSSSSSS	WV-2530 based, with PS2 after nucleotide 9, 10, 11	Exon 51
WV-3081	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmG:mA mU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSDODS SSSSSSS	WV-2530 based, with PS2 after nucleotide 9, 11	Exon 51

10

20

30

40

50

WV-3082	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*fG:fG:fA*SfA*SmGmAmU: mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOOD SSSSSSSS	WV-2530 based, with PS2 after nucleotide 11; two SfG * on 5' wing converted to fG-PS2	Exon 51
WV-3083	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*mG:mG:fA*SfA*SmGmAmU: mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSXDDSSOOD SSSSSSSS	WV-2530 based, with PS2 after nucleotide 11; two SfG * on 5' wing converted to mG-PS2	Exon 51
WV-3084	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXX X	WV942 with C6 PO and Stearic	Exon 51
WV-3085	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXX X	WV942 with C6 PO and gamma-Linolenic	Exon 51
WV-3086	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXX X	WV942 with C6 PO and Turbinaric	Exon 51
WV-3087	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	ODXXXXXXX XXXXXXX X	WV942 with C6 PS2 and Stearic	Exon 51
WV-3088	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod019L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	ODXXXXXXX XXXXXXX X	WV942 with C6 PS2 and gamma-Linolenic	Exon 51
WV-3089	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001:mU*mC*mA*mA*mG*mG*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU	ODXXXXXXX XXXXXXX X	WV942 with C6 PS2 and Turbinaric	Exon 51
WV-3113	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA:mAmAmGmAmU:m GmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSDDDD OOSSSSS	Variant of WV-3074. There was a randomer PS in WV-3074	Exon 51
WV-3114	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:mAmAmGmAmU: mGmGmC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSDDDD OOSSSSS	Variant of WV-3075. There was a randomer PS in WV-3075	Exon 51
WV-	UCAAAGGAAGA	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SmAmGmAmU:	SSSDDDSOOD	Variant of WV-3077.	Exon 51

10

20

30

40

50

3115	UGGCAUUUUCU	mGmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSS	There was a randomer PS in WV-3077	
WV-3116	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SmAmGmAmU:mG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSOOOD OSSSSSSS	Variant of WV-3078. There was a randomer PS in WV-3078	Exon 51
WV-3117	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG:fG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODS SSSSSSS	Variant of WV-3082. There was a randomer PS in WV-3082	Exon 51
WV-3118	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SmG:mG:fA*SfA*SmGmAmU:mG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSDDSSOODS SSSSSSS	Variant of WV-3083. There was a randomer PS in WV-3083	Exon 51
WV-3120	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmUmG*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOOS SSSSSSS	9F-3OMe-8F 9Sp-2PO-8Sp	Exon 51
WV-3121	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*fC*fA*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXO OXXXXXXX	9F-3OMe-8F 9PS-2PO-8PS, randomer version of WV-3120	Exon 51
WV-3152	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfA*SfUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSOS OSSSSS	WV-2438 modified	DMD
WV-3153	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SmGfA*SmUfG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSSSOOS SSSSSSS	WV-2529 modified	DMD
WV-3357	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXX XXXXXXXXX	WV942 with C6 PO linker	Exon 51
WV-3358	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSSOS SSSSSSSS	WV2531 with C6 PO linker	Exon 51
WV-3359	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	Mod013L001mU*mC*mA*mA*mG*mG*mA*mA*mG*mA*mU*mG*mC*mA*mU*mU*mU*mC*mU	OXXXXXXXXX XXXXXXXXX X	WV942 with C6 amine PO linker, Lauric acid	Exon 51
WV-3360	UCAAGGAAGA UGGCAUUUUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SmAmU*SfG*SfC*SfA*SfU*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, Lauric acid	Exon 51

10

20

30

40

50

WV-3361	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	U*SfU*SfC*SfU Mod014L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, Myristic acid	Exon 51
WV-3362	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, Palmitic acid	Exon 51
WV-3363	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, Stearic acid	Exon 51
WV-3364	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	OOSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, Turbinaric acid	Exon 51
WV-3365	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	OSSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, MonoSulfonamide	Exon 51
WV-3366	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	OSSSSSSSSSSO SSSSSSSSSS	WV2531 with C6 amine PO linker, TriSulfonamide	Exon 51
WV-3463	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU *SmGfGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	SSSSSOSOSOSO OSSSSSS	modifying WV-3152, 2'f-U and Sp in the middle	Exon 51
WV-3464	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU U*SfG*SfC*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	SSSSSSSSSSO SSSSSSSS	modifying WV-3153, 2'f-U and Sp in the middle	Exon 51
WV-3465	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU fU*SfG*SfC*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	SSSSSSSSSSO SSSSSS	modifying WV-2531, 2'f-U and Sp in the middle	Exon 51
WV-3466	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU fU*SfG*SfC*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	SSSSSSSSSSO SSSSSSSS	modifying WV-3028, 2'f-U and Sp in the middle	Exon 51
WV-3467	UCAAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU fU*SfG*SfC*SfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfC*SfC*SfU	SSSSSSSSSSO SSSSSSSS	modifying WV-3120, 2'f-U and Sp in the middle	Exon 51

10

20

30

40

50

WV-3468	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*mAmAmGmAfU* SmGmGfC*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSXOOOOS OSSSSSS	middle modifying WV-3046, 2f-U and Sp in the middle	Exon 51
WV-3469	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmG* SmA*SfU*SmG*SmG*SfC*SfA*SfU*SfU*SfU *SfC*SfU	SSSSSSSSSSSS SSSSSS	modifying WV-3047, 2f-U and Sp in the middle	Exon 51
WV-3470	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfU*SfU*SfC*S fUfG*SmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOS OSSSSSS	2f on the middle U; modified on WV-3152	DMD
WV-3471	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGfA*S fUmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOO OSSSSSS	2f on the middle U; modified on WV-3152	DMD
WV-3472	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGfA*S fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	2f on the middle U; modified on WV-3152	DMD
WV-3473	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGmA* SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	2f on the middle U; modified on WV-3152	DMD
WV-3506	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGfAfU *SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	modified on WV-3472; except for PO linker between fA (10th nt) and fU (11th nt)	Exon 51
WV-3507	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGmAf U*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	modified on WV-3473; except for PO linker between mA (10th nt) and fU (11th nt)	Exon 51
WV-3508	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGfA*S fU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	modified on WV-3472; except for PO linker between fA (15th nt) and fU (16th nt)	Exon 51
WV-3509	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGmA* SfU*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	modified on WV-3473; except for PO linker between fA (15th nt) and fU (16th nt)	Exon 51
WV-3510	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmA*SmA*SmGfAfU *SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOSOSO OSSSSSS	modified on WV-3472; except for mA on 15th	Exon 51

10

20

30

40

50

WV-3511	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAf U*SmGmGfC*SmA*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSO OSSSSS	nt modified on WV-3473; except for mA on 15th nt	Exon 51
WV-3512	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU *SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSO OSOSSS	modified on WV-3472; except for PO linker between fA (10th nt) and fU (11th nt); mA on 15th nt, and PO between mA (15th nt) and fU (16th nt)	Exon 51
WV-3513	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAf U*SmGmGfC*SmAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSO OSOSSS	modified on WV-3472; except for PO linker between mA (10th nt) and fU (11th nt); mA on 15th nt, and PO between mA (15th nt) and fU (16th nt)	Exon 51
WV-3514	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGfAfU *SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSO OSOSSS	modified on WV-3472; except for PO linker between fA (10th nt) and fU (11th nt); PO between fA (15th nt) and fU (16th nt)	Exon 51
WV-3515	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmAf U*SmGmGfC*SfAfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSSOOSO OSOSSS	modified on WV-3472; except for PO linker between mA (10th nt) and fU (11th nt); PO between fA (15th nt) and fU (16th nt)	Exon 51
WV-3516	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mG fC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXOX OXOXXXXXX	randomer version of WV-3152	Exon 51
WV-	UCAAGGAAGA	Mod030fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*m	XXXXXXXXXOXO	with PO linker, Laurie	Exon 51

10

20

30

40

50

3517	UGGCAUUUCU	UfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XOXXXXXXX		
WV-3518	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod031fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*m UfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXOXOXOXOXO XOXOXOXOXOX	with PO linker, Myristic	Exon 51
WV-3519	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod032fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*m UfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXOXOXOXOXO XOXOXOXOXOX	with PO linker, Palmitic	Exon 51
WV-3520	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod033fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*m UfG*mGfC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXOXOXOXOXO XOXOXOXOXOX	with PO linker, Stearic	Exon 51
WV-3543	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod013L001fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA A*SfC*SfU	OOSSSSSSSOS SOOSSSSSS	WV-3473, Lauric acid, C6 PO linker	Exon 51
WV-3544	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod005L001fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA A*SfC*SfU	OOSSSSSSSOS SOOSSSSSS	WV-3473, Palmitic acid, C6 PO linker	Exon 51
WV-3545	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA A*SfC*SfU	OOSSSSSSSOS SOOSSSSSS	WV-3473, Stearic acid, C6 PO linker	Exon 51
WV-3546	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod020L001fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA A*SfC*SfU	OOSSSSSSSOS SOOSSSSSS	WV-3473, Turbinaric acid, C6 PO linker	Exon 51
WV-3547	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod027L001fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA A*SfC*SfU	OSSSSSSSSOSS OOSSSSSS	WV-3473, Monosulfonamide, C6 PO linker	Exon 51
WV-3548	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod029L001fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA A*SfC*SfU	OSSSSSSSSOSS OOSSSSSS	WV-3473, Trisulfonamide, C6 PO linker	Exon 51
WV-3549	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod030fU*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA*S mGmA*SfU	OSSSSSSSSOSS OOSSSSSS	WV-3473, Lauric, PO linker	Exon 51
WV-3550	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod032fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA mGmA*SfU	OSSSSSSSSOSS OOSSSSSS	WV-3473, Palmitic, PO linker	Exon 51
WV-3551	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod033fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfA mGmA*SfU	OSSSSSSSSOSS OOSSSSSS	WV-3473, Stearic, PO linker	Exon 51

		rGrCrArArCrUrGrGrGrArGrCrUrGrGrArGrCr GrCrArCrArArCrCrArG	Complementary RNA	MSTN
WV-3812	GCCAACUGGG AGCUGGAGCG CACCAACCAG	L001*U*fc*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfc*fA*fU*fU*fU*fC*fU	0000000000 0000000000 0000000000	Exon 51
WV-3820	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfc*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXOXO XOXOX XXXXX	Exon 51
WV-3821	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfc*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX	Exon 51
WV-3855	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfc*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX X	Exon 51
WV-3856	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001fU*fC*fA*fA*fG*fG*mAfA*mGfA*mUfG*mGfc*fA*fU*fU*fU*fC*fU	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX X	Exon 51
WV-3975	CCUCCCCUGA AGGUUCCUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fU*fC*fC	XXXXXXXXXOXO XOO XXXXXX	NA
WV-3976	CCUCCCCUGA AGGUUCCUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX	NA
WV-3977	CCUCCCCUGA AGGUUCCUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX X	NA
WV-3978	CCUCCCCUGA AGGUUCCUCC	fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	XXXXXXXXXOXO XOO XXXXXX	NA
WV-3979	CCUCCCCUGA AGGUUCCUCC	L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX	NA
WV-3980	CCUCCCCUGA AGGUUCCUCC	Mod020L001fC*fC*fU*fU*fC*fC*mCfU*mGmAfA*mGmGfU*fU*fC*fC*fU*fC*fC	OXXXXXXXXOXO XOXOX XXXXX X	NA
WV-4106	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*mSmGmA*SfU*SmGmGfc*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OXSSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	Exon 51
WV-4107	UCAAGGAAGA UGGCAUUUCU	Mod015L001*SfU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*mSmGmA*SfU*SmGmGfc*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	OSSSSSSSSOSOS SOOSSSSSS	DMD

WV-4191	UCAAGGAAG AUGGCAUUU CU	L001 * SfU * SfC * SFA * SFA * SFA * SfG * SfG * SfA * SmAFA * SmGmA * SfU * SmGmGfC * SfA * SfU * SfU * SfC * SfU	SSSSSSSOSOS SOSSSSSS	WV-3473, C6 and Sp stereopure linker	DMD
WV-4231	UCAAGGAAG AUGGCAUUU C	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAFA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC	SSSSSSSOSOS OOSSSS	WV-3473 based, n-1 on 3'	DMD
WV-4232	UCAAGGAAG AUGGCAUUU	fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAFA*SmGmA*SfU*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU	SSSSSSSOSOS OOSSSS	WV-3473 based, n-2 on 3'	DMD
WV-4233	CAAGGAAGA UGGCAUUUC U	fC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SmAFA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU	SSSSSSOSOSO OSSSSS	WV-3473 based, n-1 on 5'	DMD
WV-4610	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	Mod020L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXXXXX XXX	WV-943, C6 linker and PO, Turbinaric acid	DMD mouse Exon23
WV-4611	GGCCAAACC UCGGCUUAC CU	Mod015L001mG*mG*mC*mC*mA*mA*mA*mC*mC*mU*mC*mG*mG*mC*mU*mU*mA*mC*mC*mU	OOXXXXXXX XXXXXXXXXX XXX	WV-943, C6 linker and PO, Stearic acid	DMD mouse Exon23
WV-4614	UUCUGUAAG GUUUUUAUG UG	fU*fU*fC*fU*fG*fU*mA*mA*mA*mG*mG*mU*mU*mU*mU*fU*fA*fU*fG*fU*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-4615	AUUUCUGUA AGGUUUUUA UG	fA*fU*fU*fU*fC*fU*mG*mU*mA*mA*mA*mG*mG*mU*mU*fU*fU*fA*fU*fG	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-4616	CCAUUUCUG UAAGGUUUU UA	fC*fC*fA*fU*fU*fU*mC*mU*mG*mU*mU*mA*mA*mG*mG*mU*fU*fU*fA	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-4617	AUCCAUUUC UGUAAGGUU UU	fA*fU*fC*fC*fA*fU*mU*mU*mC*mU*mU*mG*mU*mU*mU*mA*mA*fG*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-4618	CAUCCAUUU CUGUAAGGU UU	fC*fA*fU*fC*fC*fA*mU*mU*mU*mU*mC*mU*mU*mG*mU*mG*mU*mA*fA*fG*fG*fU*fU	XXXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	CCAUCCAUU	fC*fC*fA*fU*fC*fC*fA*mA*mU*mU*mU*mU*mC*	XXXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4619	UCUGUAAAGG UU	mU*mG*mU*fA*fA*fG*fG*fU*fU	XXXXXXXXXX X		
WV- 4620	GCCAUCCAU UUCUGUAAAG GU	fG*fC*fC*fA*fU*fC*mC*mA*mU*mU*mU* mC*mU*mG*fU*fA*fA*fG*fG*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4621	AGCCAUCCA UUUCUGUAA GG	fA*fG*fC*fC*fA*fU*mC*mC*mA*mU*mU* mU*mC*mU*fG*fU*fA*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4622	CAGCCAUCC AUUCUGUA AG	fC*fA*fG*fC*fC*fA*mU*mC*mC*mA*mU* mU*mU*mC*fU*fG*fU*fA*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4623	UCAGCCAUCC CAUUUCUGU AA	fU*fC*fA*fG*fC*fC*fA*mU*mC*mC*mA* mU*mU*mU*fC*fU*fG*fU*fA*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4624	UUCAGCCAU CCAUUUCUG UA	fU*fU*fC*fA*fG*fC*mC*mA*mU*mC*mC* mA*mU*mU*fU*fC*fU*fG*fU*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4625	CUUCAGCCA UCCAUUUCU GU	fC*fU*fU*fC*fA*fG*mC*mC*mA*mU*mC* mC*mA*mU*fU*fU*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4626	ACUUCAGCC AUCCAUUUC UG	fA*fC*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mC*mA*mU* mC*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4627	AACUUCAGC CAUCCAUUU CU	fA*fA*fC*fU*fU*fC*fA*mG*mC*mC*mA* mU*mC*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4628	CAACUUCAG CCAUCCAUU UC	fC*fA*fA*fC*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mC*mC* mA*mU*mC*fC*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4629	UCAACUUCA GCCAUCCAU UU	fU*fC*fA*fA*fC*fU*fU*mU*mC*mA*mG*mC* mC*mA*mU*fC*fC*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	AUCAACUUC	fA*fU*fC*fA*fA*fC*mU*mU*mC*mA*mG* mC*mA*fA*fC*fA*fA*fC*fA*fA*fC*fA*fA	XXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4630	AGCCAUCCA UU	mC*mC*mA*fU*fC*fC*fA*fU*fU	XXXXXXXXXX X		
WV- 4631	CAUCAACUU CAGCCAUC AU	fC*fA*fU*fC*fA*fA*mC*mU*mU*mC*mA* mG*mC*mC*fA*fU*fC*fC*fA*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4632	ACAUCAACU UCAGCCAUC CA	fA*fC*fA*fU*fC*fA*mA*mC*mU*mU*mC* mA*mG*mC*fC*fA*fU*fC*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4633	AACAUC AAC UUCAGCCAUC CC	fA*fA*fC*fA*fU*fC*fA*mA*mC*mU*mU*m* mC*mA*mG*fC*fC*fA*fU*fC*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4634	GAAAAACAUC AACUUCAGC CA	fG*fA*fA*fA*fA*fC*fA*mA*mU*mC*mA*mA* mC*mU*mU*fC*fA*fG*fC*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4635	CAGGAAAAC AUC AACUUC AG	fC*fA*fG*fG*fA*fA*mA*mA*mC*mA*mU* mC*mA*mA*fC*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4636	UUUCAGGAA AACAUC AAC UU	fU*fU*fU*fC*fA*fG*mG*mA*mA*mA*mA* mC*mA*mU*fC*fA*fA*fC*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4637	CUCUUUCAG GAAAACAUC AA	fC*fU*fC*fU*fU*fU*mC*mA*mG*mG*mA* mA*mA*mA*fC*fA*fU*fC*fA*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4638	UUCCUUCUU CAGGAAAAC AU	fU*fU*fC*fC*fU*fU*fC*mU*mU*mU*mC*mA* mG*mG*mA*fA*fA*fA*fC*fA*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4639	GCCAUUCCU CUUUCAGGA AA	fG*fC*fC*fA*fU*fU*fU*mC*mC*mU*mC*mU* mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fA*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4640	GGCCAUCUC UCUUCAGG AA	fG*fG*fC*fC*fA*fU*fU*mU*mC*mC*mU*mC* mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	AGGCCAUCUC	fA*fG*fG*fC*fC*fA*fU*mU*mC*mC*mU*	XXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4641	CUCUUUCAG GA	mC*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXX X		
WV- 4642	CAGGCCAUU CCUCUUUCA GG	fC*fA*fG*fG*fC*fC*fA*mA*mU*mU*mC*mC* mU*mC*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4643	GCAGGCCAU UCCUCUUUC AG	fG*fC*fA*fG*fG*fC*fC*mA*mU*mU*mC* mC*mU*mC*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4644	GGCAGGCCA UUCUCUUUC CA	fG*fG*fC*fA*fG*fG*fC*mC*mA*mU*mU* mC*mC*mU*fC*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4645	GGCAGGCC AUUCCUCUU UC	fG*fG*fG*fC*fA*fG*fG*mC*mC*mA*mU* mU*mC*mC*fU*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4646	AGGCAGGC CAUUCUCUU UU	fA*fG*fG*fG*fC*fA*mG*mG*mC*mC*mA* mU*mU*mC*fC*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4647	CAGGCAGG CCAUUCCUC UU	fC*fA*fG*fG*fG*fC*fC*mA*mG*mG*mC*mC* mA*mU*mU*fC*fC*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4648	CCAGGCAG GCCAUUCCU CU	fC*fC*fA*fG*fG*fG*fC*mC*mA*mG*mG*mC* mC*mA*mU*fU*fU*fC*fC*fU*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4649	CCCAGGCCA GGCCAUUCC UC	fC*fC*fC*fA*fG*fG*fG*mG*mC*mA*mG*mG* mC*mC*mA*fU*fU*fU*fC*fC*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4650	CCCCAGGCC AGGCCAUUC CU	fC*fC*fC*fC*fA*fG*fG*mG*mG*mC*mA*mG* mG*mC*mC*fA*fU*fU*fU*fC*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4651	CCCCAGGCC AGGCCAUUC C	fC*fC*fC*fC*fC*fA*mG*mG*mG*mC*mA* mG*mG*mC*fC*fA*fU*fU*fU*fC*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	UCCCCCAGG	fU*fC*fC*fC*fC*fC*fA*mA*mG*mG*mG*mC* mC	XXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4652	GCAGGCCAU UC	mA*mG*mG*fc*fc*fA*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4653	AUCCCCCAG GGCAGGCCA UU	fA*fU*fC*fc*fc*fc*mC*mA*mG*mG*mG* mC*mA*mG*fg*fc*fc*fA*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4654	CAUCCCCCAG GGCAGGCCA U	fc*fA*fU*fc*fc*fc*mC*mC*mA*mG*mG* mG*mC*mA*fg*fg*fc*fc*fA*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4655	GCAUCCCCCA GGGCAGGCC A	fg*fc*fA*fU*fc*fc*fc*mC*mC*mA*mG* mG*mG*mC*fA*fg*fg*fc*fc*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4656	AGCAUCCCC AGGCAGGC C	fA*fg*fc*fA*fU*fc*fc*mC*mC*mC*mA* mG*mG*mG*fc*fc*fA*fg*fg*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4657	CAGCAUCCCC CAGGCAGG C	fc*fA*fg*fc*fA*fU*mC*mC*mC*mC*mC* mA*mG*mG*fg*fc*fc*fA*fg*fg*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4658	UCAGCAUCC CCCAGGGCA GG	fU*fc*fA*fg*fc*fA*mU*mC*mC*mC*mC* mC*mA*mG*fg*fg*fc*fc*fA*fg*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4659	UUCAGCAUC CCCCAGGGC AG	fU*fU*fc*fA*fg*fc*fA*mU*mC*mC*mC* mC*mC*mA*fg*fg*fg*fc*fc*fA*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4660	UUUCAGCAU CCCCCAGGGC A	fU*fU*fU*fc*fA*fg*mC*mC*mA*mU*mC*mC* mC*mC*mC*fA*fg*fg*fg*fc*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4661	AUUUCAGCA UCCCCCAGG GC	fA*fU*fU*fU*fc*fA*fg*mC*mC*mA*mU*mC* mC*mC*mC*fc*fc*fA*fg*fg*fg*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4662	GAUUUCAGC AUCCCCCAG GG	fg*fA*fU*fU*fU*fc*fA*mG*mC*mA*mU* mC*mC*mC*fc*fc*fA*fg*fg*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4663	GGAUUUCAG	fg*fg*fA*fU*fU*fU*mC*mC*mA*mG*mC*mA* mC*mC*mC*fA*fg*fg*fg*fc*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4663	CAUCCCCCAG G	mU*mC*mC*fc*fc*fc*fa*fg*fg	XXXXXXXXXX X		
WV- 4664	AGGAUUUCA GCAUCCCCCA G	fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU*mC*mA*mG*mC* mA*mU*mC*fc*fc*fc*fa*fg	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4665	CAGGAUUUC AGCAUCCCC A	fc*fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU*mC*mA*mG* mC*mA*mU*fc*fc*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4666	UCAGGAUUU CAGCAUCCCC C	fu*fc*fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU*mC*mA* mG*mC*mA*fu*fc*fc*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4667	UUCAGGAUU UCAGCAUCC CC	fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU*mC* mA*mG*mC*fa*fu*fc*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4668	UUUCAGGAU UUUCAGCAUC CC	fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU* mC*mA*mG*fc*fa*fu*fc*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4669	UUUUCAGGA UUUCAGCAU CC	fu*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*fu*fu*mU* mU*mC*mA*fg*fc*fa*fu*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4670	UUUUUCAGG AUUUCAGCA UC	fu*fu*fu*fu*fu*fc*fa*fg*fg*fa*fu*fc mU*mU*mC*fa*fg*fc*fa*fu*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4671	UUUUUUCAG GAUUUCAGC AU	fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu* mU*mU*mU*fc*fa*fg*fc*fa*fu	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4672	GUUUUUUCA GGAUUUUCAG CA	fg*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu* mA*mU*mU*fu*fu*fu*fa*fg*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4673	UGUUUUUUC AGGAUUUCA GC	fu*fg*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu* mG*mA*mU*fu*fu*fu*fa*fg*fc	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	CUGUUUUUU	fc*fu*fg*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu*fu* mU*mU*mU*fu*fu*fu*fa*fg*fc	XXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4674	CAGGAUUUC AG	mG*mG*mA*fU*fU*fU*fC*fA*fG	XXXXXXXXXX X		
WV- 4675	GCUGUUUU UCAGGAUU CA	fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mC* mA*mG*mG*fA*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4676	AGCUGUUUU UUCAGGAUU UC	fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU* mC*mA*mG*fG*fA*fU*fU*fU*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4677	GAGCUGUUU UUUCAGGAU UU	fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU* mU*mC*mA*fG*fG*fA*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4678	UGAGCUGUU UUUUCAGGA UU	fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU* mU*mU*mC*fA*fG*fG*fA*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4679	UUGAGCUGU UUUUUCAGG AU	fU*fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU* mU*mU*mU*fC*fA*fG*fG*fA*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4680	UUUGAGCUG UUUUUCAG GA	fU*fU*fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU* mU*mU*mU*fU*fC*fA*fG*fG*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4681	GUUUGAGCU GUUUUUUCA GG	fG*fU*fU*fU*fG*fA*fG*fC*fU*fG*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU* mU*mU*mU*fU*fU*fC*fA*fG*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4682	UUGUUUGAG CUGUUUUUU CA	fU*fU*fG*fU*fU*fU*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU*mU* mG*mU*mU*fU*fU*fU*fU*fC*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4683	CAUUGUUUG AGCUGUUUU UU	fC*fA*fU*fU*fG*fU*fU*fU*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU*mU* mC*mU*mU*mU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4684	GCAUUGUUU GAGCUGUUU UU	fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU*mU* mG*mC*mU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	UGCAUUGUU	fU*fG*fC*fA*fU*fU*fU*fU*fU*fU*mU*mU*mU*mU*mU*mU*mU* mG	XXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4685	UGAGCUGUU UU	mA*mG*mC*fU*fG*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX X		
WV- 4686	CUGCAUUGU UUGAGCUGU UU	fC*fU*fG*fC*fA*fU*mU*mG*mU*mU*mU* mG*mA*mG*fC*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4687	UCUGCAUUG UUGAGCUG UU	fU*fC*fU*fG*fC*fA*mU*mU*mG*mU*mU* mU*mG*mA*fG*fC*fU*fG*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4688	CUCUGCAU GUUGAGCU GU	fC*fU*fC*fU*fG*fC*fA*mU*mU*mG*mU* mU*mU*mG*fA*fG*fC*fU*fG*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4689	ACUCUGCAU UGUUUGAGC UG	fA*fC*fU*fC*fU*fG*fC*mC*mA*mU*mU*mG* mU*mU*mU*fG*fA*fG*fC*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4690	UACUCUGCA UUGUUUGAG CU	fU*fA*fC*fU*fC*fU*fG*fC*mG*mC*mA*mU*mU* mG*mU*mU*fU*fG*fA*fG*fC*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4691	UUACUCUGC AUUGUUUGA GC	fU*fU*fA*fC*fU*fC*fU*mU*mG*mC*mA*mU* mU*mG*mU*fU*fU*fG*fA*fG*fC	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4692	CUUACUCUG CAUUGUUUG AG	fC*fU*fU*fA*fC*fU*mC*mU*mG*mC*mA* mU*mU*mG*fU*fU*fU*fG*fA*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4693	UCUUACUCU GCAUUGUUU GA	fU*fC*fU*fU*fU*fA*fC*mU*mC*mU*mG*mC* mA*mU*mU*fG*fU*fU*fU*fG*fA	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4694	AUCUUACUC UGCAUUGUU UG	fA*fU*fC*fU*fU*fU*fA*fC*mC*mU*mC*mU*mG* mC*mA*mU*fU*fG*fU*fU*fU*fG	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4695	AAUCUUACU CUGCAUUGU UU	fA*fA*fU*fC*fU*fU*fU*mA*mC*mU*mC*mU* mG*mC*mA*fU*fU*fG*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV-	CAAUCUUA	fC*fA*fA*fA*fU*fC*mU*mU*mA*mC*mU* mU*mU*fU*fU*fU*fU*fU*fU	XXXXXXXXXX	DMD mouse Exon23	DMD

10

20

30

40

50

4696	CUCUGCAUU GU	mC*mU*mG*fc*fa*fu*fu*fG*fu	XXXXXXXXXX X	DMD mouse Exon23	DMD
WV- 4697	GAUACAAAU CUUACUCUG CA	fG*fa*fu*fa*fc*fa*ma*ma*mU*mC*mU* mU*ma*ma*mC*fu*fc*fu*fG*fc*fa	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X		
WV- 2735	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C*T*G*C* C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Geo	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX X	Randomer	Targets MalatI
WV- 3521	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod030Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	WV-2735 based; with PO linker, Lauric	Targets MalatI
WV- 3522	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod031Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	WV-2735 based; with PO linker, Myristic	Targets MalatI
WV- 3523	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod032Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	WV-2735 based; with PO linker, Palmitic	Targets MalatI
WV- 3524	GGGTCAGCTG CCAATGCTAG	Mod033Geo*Geo*Geo*Teo*m5Ceo*A*G*C* T*G*C*C*A*A*T*Geo*m5Ceo*Teo*Aeo*Ge o	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XX	WV-2735 based; with PO linker, Stearic	Targets MalatI

¹ Modと、C6アミノリンカーのアミノ基を連結する-C(O)-(Oと示される)、およびC6アミノリンカーとオリゴヌクレオチド鎖(X(立体的に無作為)、S(Sp)またはR(Sp)と示される)を連結するリン酸架橋またはホスホロチオエート架橋を含む。

略語：

2 \ ' : 2 '

5 Ceo : 5-メチル2'-メトキシエチルC

C6 : C6アミノリンカー(L001、-NH-(CH₂)₆-、ここで、-NH-は、Mod(-C(O)-を介する)または-Hに連結し、-(CH₂)₆-は、例えば、ホスホジエステル(表ではOまたはPOと示される)、ホスホロチオエート(ホスホロチ

10

20

30

40

50

オエートが、キラリティが制御されていない場合には、表では*、キラリティが制御されており、S p配置を有する場合には*S、SまたはS p、キラリティが制御されており、R p配置を有する場合には*R、RまたはR pで示される）、またはホスホロジチオエート（表ではP S 2または：と示される）を介し、オリゴヌクレオチド鎖の5'-末端に連結する。C 6リンカーまたはC 6アミンリンカーとも呼ばれることがある） e o : 2'-M O E

エキソン：ジストロフィンのエキソン

F、f : 2'-F

ラウリン酸 (Mod 013において)、ミリスチン酸 (Mod 014において)、パルミチン酸 (Mod 005において)、ステアリン酸 (Mod 015において)、オレイン酸 (Mod 016において)、リノール酸 (Mod 017において)、 α -リノレン酸 (Mod 018において)、 γ -リノレン酸 (Mod 019において)、DHA (Mod 006において)、タービナル酸 (Mod 020において)、ジリノレイン酸 (Mod 021において)、TriGlcNAc (Mod 024において)、トリアルファマンノース (Mod 026において)、モノスルホンアミド (Mod 027において)、トリスルホンアミド (Mod 029において)、ラウリン酸 (Mod 030において)、ミリスチン酸 (Mod 031において)、パルミチン酸 (Mod 032において)、ステアリン酸 (Mod 033において) : ラウリン酸 (Mod 013のために)、ミリスチン酸 (Mod 014のために)、パルミチン酸 (Mod 005のために)、ステアリン酸 (Mod 015のために)、オレイン酸 (Mod 016のために)、リノール酸 (Mod 017のために)、 α -リノレン酸 (Mod 018のために)、 γ -リノレン酸 (Mod 019のために)、ドコサヘキサエン酸 (Mod 006のために)、タービナル酸 (Mod 020のために)、ジリノレイルのためのアルコール (Mod 021のために)、TriGlcNAcのための酸 (Mod 024のために)、トリアルファマンノースのための酸 (Mod 026のために)、モノスルホンアミドのための酸 (Mod 027のために)、トリスルホンアミドのための酸 (Mod 029のために)、ラウリルアルコール (Mod 030のために)、ミリスチルアルコール (Mod 031のために)、パルミチルアルコール (Mod 032のために) およびステアリルアルコール (Mod 033のために) が、それぞれ、アミド基、C 6アミノリンカー、ホスホジエステル架橋 (PO) および／またはホスホロチオエート架橋 (PS) によって、オリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲート化する : Mod 013 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むラウリン酸)、Mod 014 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むミリスチン酸)、Mod 005 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むパルミチン酸)、Mod 015 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むステアリン酸)、Mod 016 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むオレイン酸)、Mod 017 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むリノール酸)、Mod 018 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含む α -リノレン酸)、Mod 019 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含む γ -リノレン酸)、Mod 006 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むDHA)、Mod 020 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含むタービナル酸)、Mod 021 (POまたはPSを含むアルコール (以下を参照))、Mod 024 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含む酸 (以下を参照))、Mod 026 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含む酸 (以下を参照))、Mod 027 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含む酸 (以下を参照))、Mod 029 (C 6アミノリンカーおよびPOまたはPSを含む酸 (以下を参照))、Mod 030 (POまたはPSを含むラウリルアルコール)、Mod 031 (POまたはPSを含むミリスチルアルコール)、Mod 032 (POまたはPSを含むパルミチルアルコール) およびMod 033 (POまたはPSを含むステアリルアルコール)、表に示される各オリゴヌクレオチドについて、POまたはPSを含むもの (例えば、WV-3473 アミド基C 6を介し、WV-3473のオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲート化したラウリル酸、PO : Mod 013 L 001 f U* S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S m A

10

20

30

40

50

f A * S m G m A * S f U * S m G m G f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U (記載)、O O S S S S S S S O S O S S O O S S S S S S (立体化学) および／または W V - 3 4 7 3, ラウリン酸, C 6 P O リンカー (注釈) ;

W V - 3 5 5 7 P S を介し、W V - 3 4 7 3 のオリゴヌクレオチド鎖とコンジュゲート化したステアリルアルコール : M o d 0 3 3 * f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S m A f A * S m G m A * S f U * S m G m G f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U (記載)、X S S S S S S S O S O S S O O S S S S S S (立体化学) および／または W V - 3 4 7 3, S t e a r i c P S (注釈) ; および

W V - 4 1 0 6 アミド基、C 6 および P S を介し、W V - 3 4 7 3 のオリゴヌクレオチド鎖とコンジュゲート化したステアリン酸 : M o d 0 1 5 L 0 0 1 * f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S m A f A * S m G m A * S f U * S m G m G f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U (記載)、O X S S S S S S S O S O S S O O S S S S S S (立体化学) および／または W V - 3 4 7 3, C 6 P S リンカー, ステアリン酸 (注釈)) 。

コンジュゲート化のための部分、および試薬の例 (多くは、すでに知られているものであり、市販されているか、または本開示にしたがって既知の技術を用いて容易に調製することができる。例えば、ラウリン酸 (M o d 0 1 3)、ミリスチン酸 (M o d 0 1 4)、パルミチン酸 (M o d 0 0 5)、ステアリン酸 (M o d 0 1 5)、オレイン酸 (M o d 0 1 6)、リノール酸 (M o d 0 1 7)、 α -リノレン酸 (M o d 0 1 8)、 γ -リノレン酸 (M o d 0 1 9)、ドコサヘキサエン酸 (M o d 0 0 6)、タービナル酸 (M o d 0 2 0)、ジリノレイルのためのアルコール (M o d 0 2 1)、ラウリルアルコール (M o d 0 3 0)、ミリスチルアルコール (M o d 0 3 1)、パルミチルアルコール (M o d 0 3 2)、ステアリルアルコール (M o d 0 3 3) など) が、以下に列挙される。

m : 2' - O M e

N A : 適用しない。この用語は一般的にネガティブコントロールに使用する。

O M e : 2' - O M e

O、P O : ホスホジエステル (ホスフェート)、または M o d および L 0 0 1 と共に使用される場合、- C (O) - (M o d および L 0 0 1 に連結する、例えば、M o d 0 1 3 L 0 0 1 f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S m A f A * S m G m A * S f U * S m G m G f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U (記載)、O O S S S S S S S O S O S S O O S S S S S S (立体化学) および／または W V - 3 4 7 3, ラウリン酸, C 6 P O リンカー (注釈)。第2の O O O S S S S S S S O S O S S O O S S S S S S (立体化学) は、L 0 0 1 およびオリゴヌクレオチド鎖の 5' - O - を連結するホスホジエステル架橋を表す : M o d 0 1 3 L 0 0 1 f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S m A f A * S m G m A * S f U * S m G m G f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U)

*、P S : ホスホロチオエート

P S 2、: : ホスホロジチオエート (例えば、W V - 3 0 7 8、コロン (:) は、ホスホロジチオエートを示す)

* R、R、R p : R p 配置のホスホロチオエート

* S、S、S p : S p 配置のホスホロチオエート

W V、W V - : W V -

X : ホスホロチオエート立体異性体

提供されるオリゴヌクレオチドを調製するためのコンジュゲーションのための例示的な部分 (例えば、脂質部分、標的とする要素など) および調製試薬 (例えば、酸、アルコールなど)、例えば、このような部分を含む表 1 ~ 4 の例のオリゴヌクレオチドは、本開示では以下を含む :

M o d 0 0 5 (L 0 0 1 の - N H - に結合する - C (O) を有する) およびパルミチン酸

10

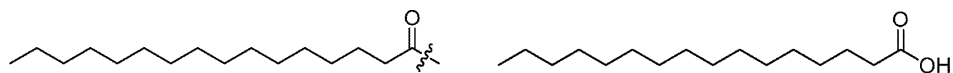
20

30

40

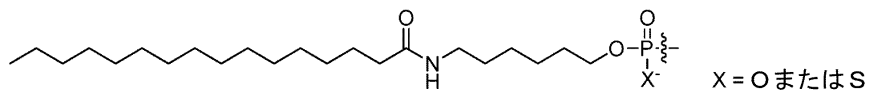
50

【化185】



Mod005L001（オリゴヌクレオチド鎖の5' - O - に結合するPOまたはPSを有する）

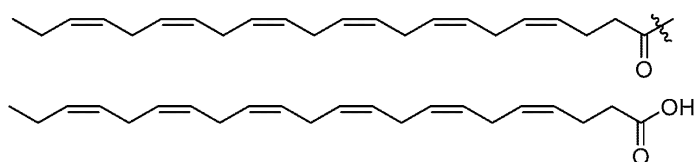
【化186】



10

Mod006（L001の-NH-に結合する-C(O)-を有する）およびDHA

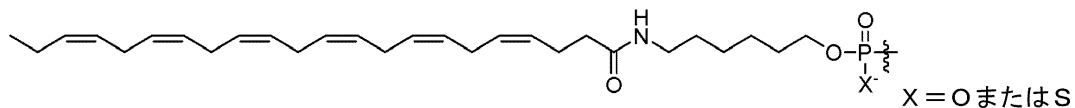
【化187】



20

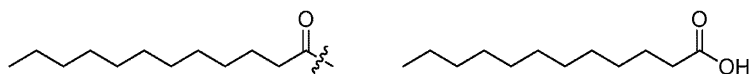
Mod006L001（オリゴヌクレオチド鎖の5' - O - に結合するPOまたはPSを有する）

【化188】



Mod013（L001の-NH-に結合する-C(O)-を有する）およびラウリン酸

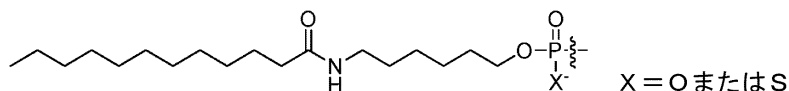
【化189】



30

Mod013L001（オリゴヌクレオチド鎖の5' - O - に結合するPOまたはPSを有する）

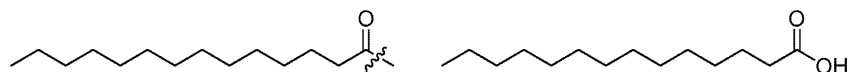
【化190】



40

Mod014（L001の-NH-に結合する-C(O)-を有する）およびミリスチン酸

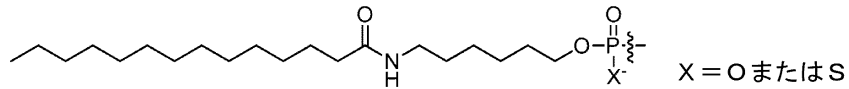
【化191】



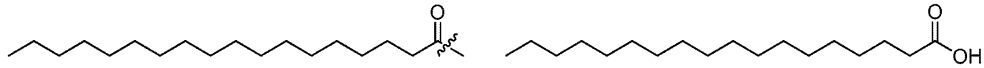
Mod014L001（オリゴヌクレオチド鎖の5' - O - に結合するPOまたはPSを有する）

50

【化192】



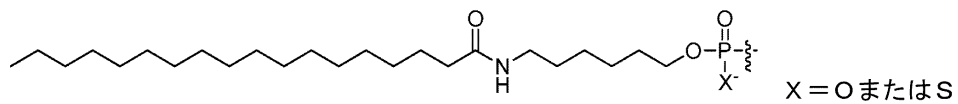
Mod 015 (L 001 の -NH- に結合する -C(O) を有する) およびステアリン酸
【化193】



10

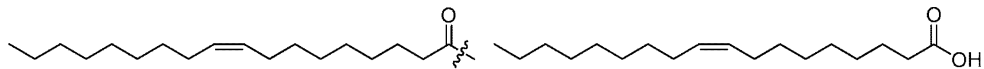
Mod 015 L 001 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

【化194】



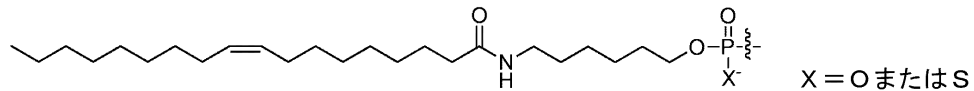
Mod 016 (L 001 の -NH- に結合する -C(O) を有する) およびオレイン酸
【化195】

20



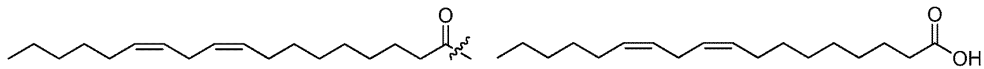
Mod 016 L 001 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

【化196】



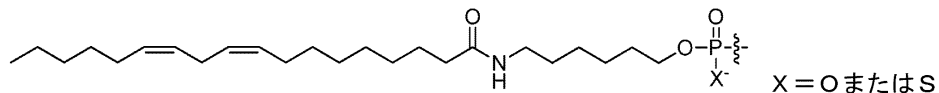
30

Mod 017 (L 001 の -NH- に結合する -C(O) を有する) およびリノール酸
【化197】



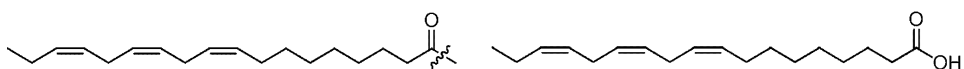
Mod 017 L 001 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

【化198】



40

Mod 018 (L 001 の -NH- に結合する -C(O) を有する) およびα-リノレン酸
【化199】

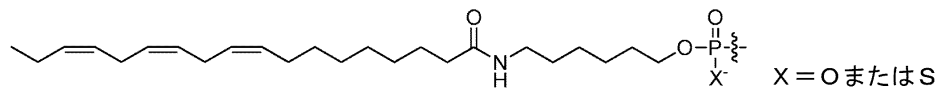


Mod 018 L 001 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

50

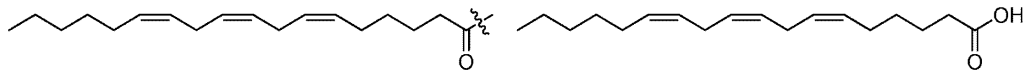
有する)

【化200】



Mod 019 (L 001 の -NH- に結合する -C(O)- を有する) および γ -リノレン酸

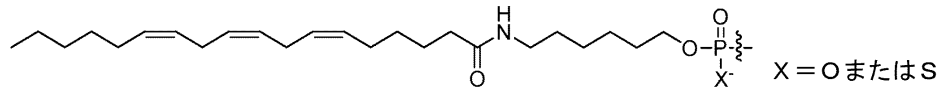
【化201】



10

Mod 019 L 001 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

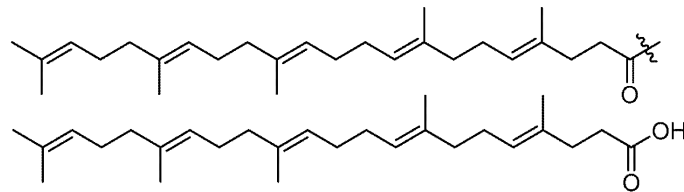
【化202】



20

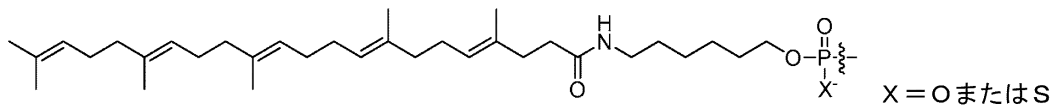
Mod 020 (L 001 の -NH- に結合する -C(O)- を有する) および タービナル酸

【化203】



Mod 020 L 001 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

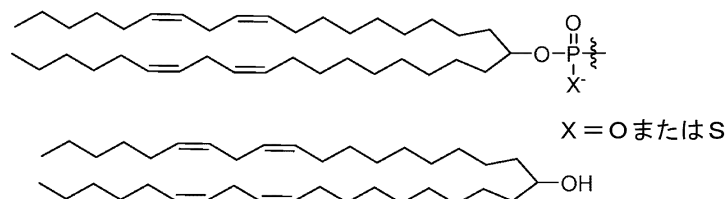
【化204】



30

Mod 021 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する) および アルコール

【化205】

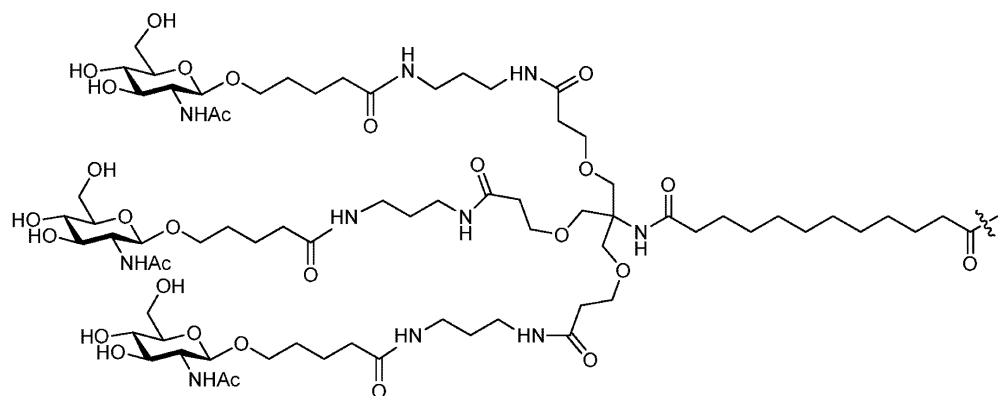


40

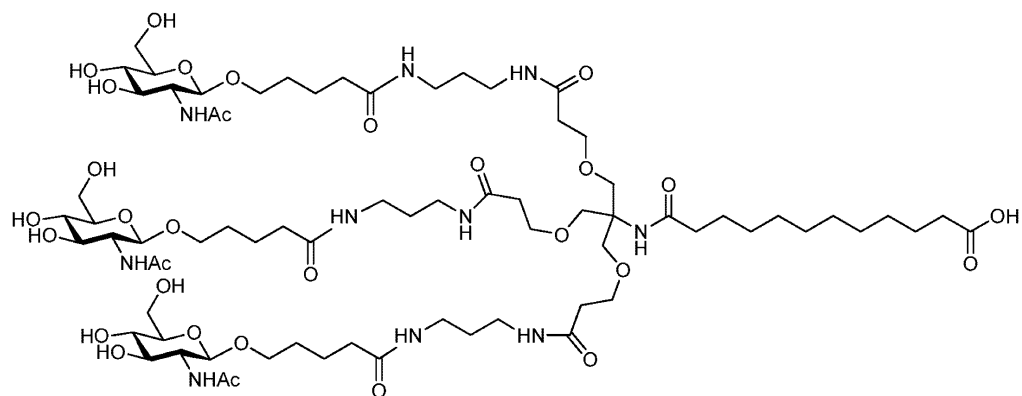
Mod 024 (-L 001 の -NH- に結合する -C(O)-) および 酸

50

【化 2 0 6】



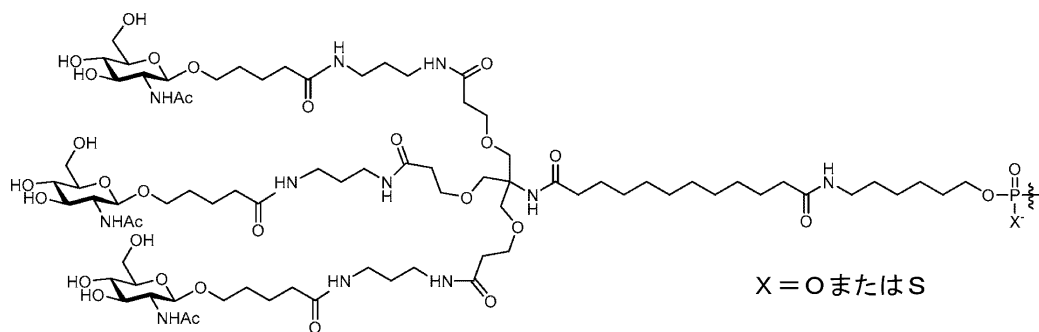
10



20

Mod 0 2 4 L 0 0 1 (オリゴヌクレオチド鎖の5' - O - に結合する P O または P S を有する)

【化 2 0 7】



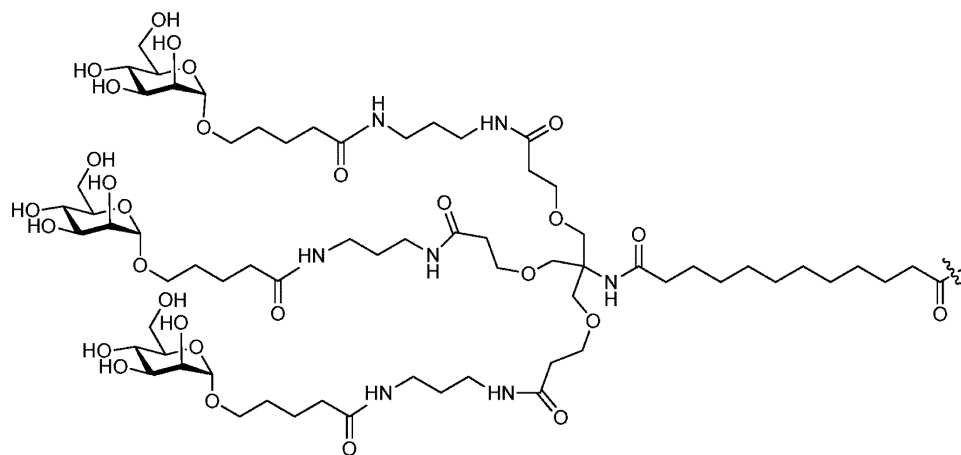
30

Mod 0 2 6 (- L 0 0 1 の - NH - に結合する - C (O) -) および酸

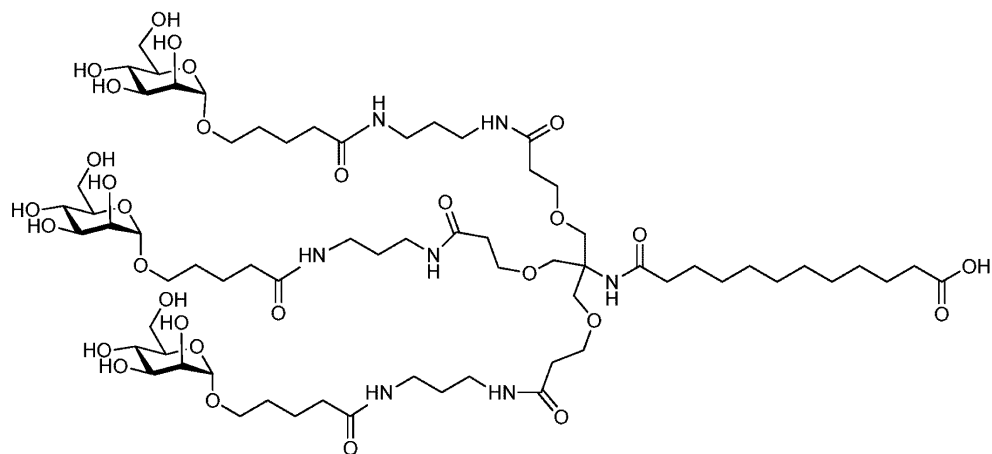
40

50

【化 2 0 8】



10

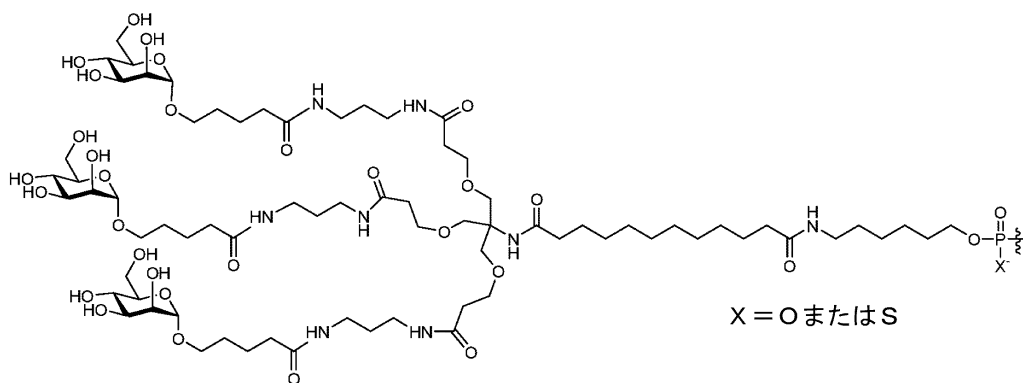


20

Mod 0 2 6 L 0 0 1 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' - O - に結合する P O または P S を有する)

【化 2 0 9】

30



40

Mod 0 2 7 (L 0 0 1 の - N H - に結合する - C (O) を有する) および酸

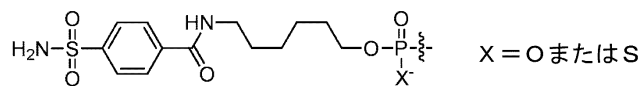
【化 2 1 0】



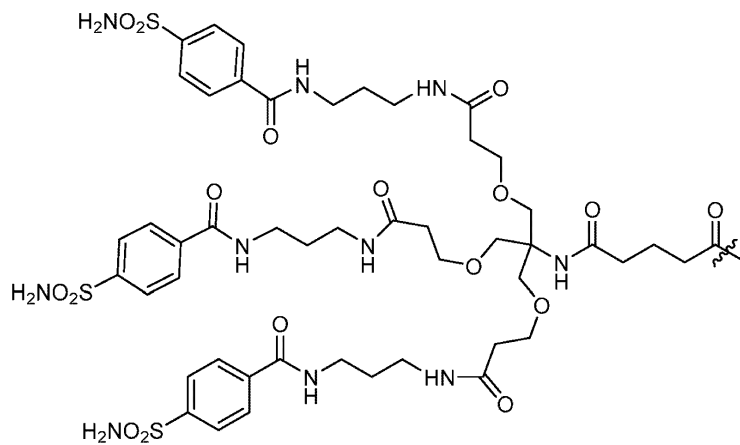
Mod 0 2 7 L 0 0 1 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' - O - に結合する P O または P S を有する)

50

【化 2 1 1】

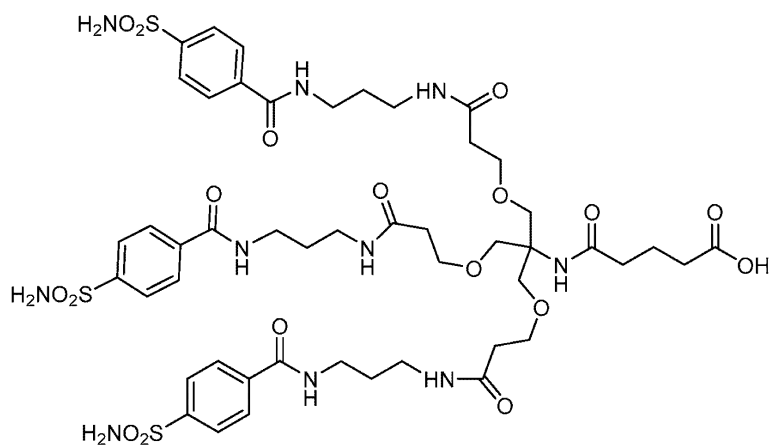


Mod 0 2 9 (L 0 0 1 の -NH- に結合する -C(=O)-) および酸
【化 2 1 2】



10

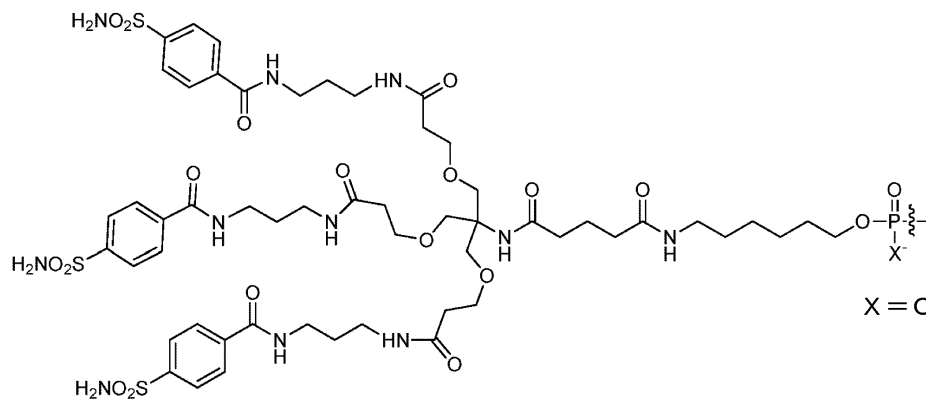
20



30

Mod 0 2 9 L 0 0 1 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

【化 2 1 3】



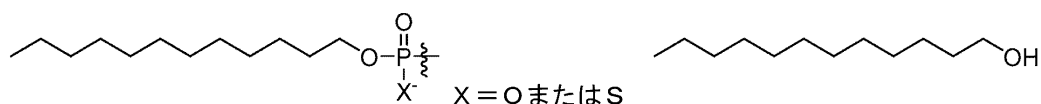
40

Mod 0 3 0 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' -O- に結合する PO または PS を有する)

50

およびラウリルアルコール

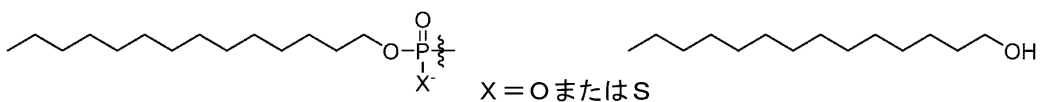
【化 2 1 4】



Mod 0 3 1 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' - O - に結合する PO または PS を有する)

およびミリスチルアルコール

【化 2 1 5】

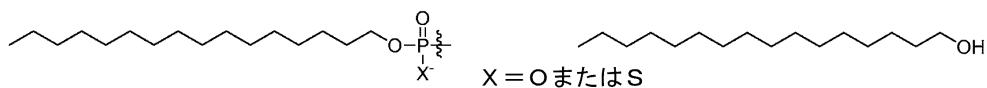


10

Mod 0 3 2 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' - O - に結合する PO または PS を有する)

およびパルミチルアルコール

【化 2 1 6】

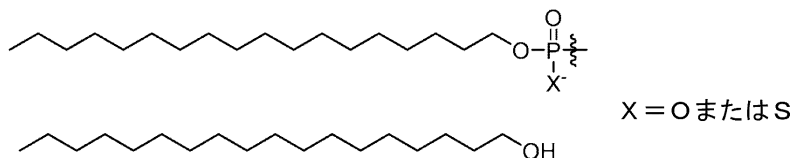


20

Mod 0 3 3 (オリゴヌクレオチド鎖の 5' - O - に結合する PO または PS を有する)

およびステアリルアルコール

【化 2 1 7】



30

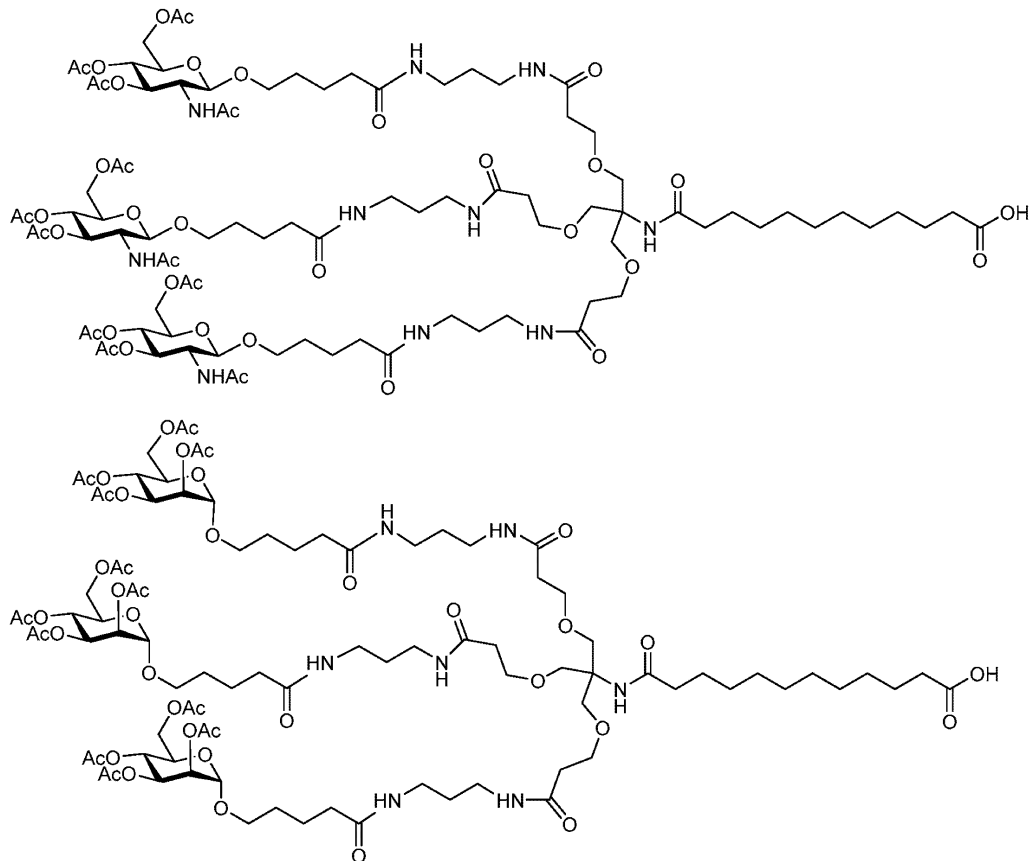
【 0 9 2 5】

いくつかの実施形態において、Mod 0 2 4 および／または Mod 0 2 6 に関し、ヒドロキシル基は、場合により、オリゴヌクレオチド鎖へのコンジュゲート化の前および／または最中に、AcO-として保護されていてもよく、ヒドロキシル基は、例えば、オリゴヌクレオチドの開裂および／または脱保護の間に脱保護されてもよい。

40

50

【化 2 1 8】



10

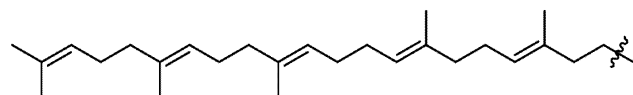
20

【 0 9 2 6】

出願人は、表で上に提示されたものは、提供されるオリゴヌクレオチドの構造を提示する一例であることを注記しておく。例えば、WV-3546 (Mod020L001fU *SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU) は、 $-C(O)-(OOSSSSSOSOSSSOSSSSSS)$ を介し、 $-NH-(CH_2)_6-$ の $-NH-$ に連結する脂質部分 (Mod020、

30

【化 2 1 9】

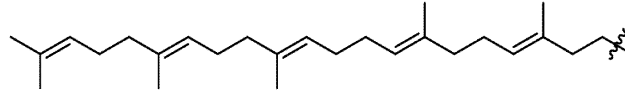


）として表すことができ、ここで、 $-(CH_2)_6-$ は、ホスホジエステル架橋 ($OOSSSSSSSOSOSSSOSSSSSSSS$) を介し、オリゴヌクレオチド鎖の 5' -末端に連結している。当業者は、提供されるオリゴヌクレオチドが、脂質、リンカーおよびオリゴヌクレオチド鎖単位の組み合わせとして多くの異なる様式で提示され得ることを理解しており、それぞれの様式において、単位の組み合わせによって同じオリゴヌクレオチドを与える。例えば、WV-3546 は、 $A^c-[L^{LD}-(R^{LD})_a]_b$ の構造を有すると考えることができ、ここで、 a は 1 であり、 b は 1 であり、 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-OP(=O)(OH)-O-$ のリンカー L^{LD} を介し、オリゴヌクレオチド鎖 (A^c) 部分に連結する

40

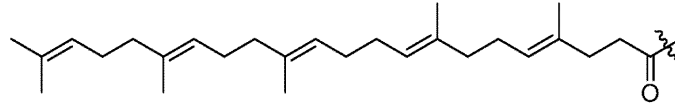
50

【化 2 2 0】



の脂質部分 R^{LD} を有し、 $-C(O)-$ は、 R^{LD} に連結し、 $-O-$ は、 A^C に連結し（オリゴヌクレオチド鎖の $5'-O-$ として）；多くの代替的な様式の 1 つは、 R^{LD} が

【化 2 2 1】



10

であり、 L^{LD} が、 $-NH-(CH_2)_6-OP(=O)(OH)-O-$ であり、 $-NH-$ が R^{LD} に連結しており、 $-O-$ が A^C に連結している（オリゴヌクレオチド鎖の $5'-O-$ として）ものである。

【0 9 2 7】

オリゴヌクレオチドは、本開示に従って様々な方法を用いて調製され、特性決定された。MS データの例を以下に示す。

表 6．MS データの例。

20

【表 6】

WAVE ID	質量の計算値	質量の実測値
WV-2531	6767.90000	6766.3
WV-3152	6743.77000	6742.8
WV-3472	6720.78472	6720.8
WV-3473	6732.82024	6735
WV-3507	6716.75464	6717.3
WV-3508	6704.71912	6706
WV-3509	6716.75464	6718
WV-3510	6716.75464	6717.6
WV-3511	6728.79016	6731
WV-3512	6700.68904	6702
WV-3513	6712.72456	6713
WV-3514	6688.65352	6688.9
WV-3515	6700.68904	6701.2
WV-3545	7178.43622	7178
WV-3546	7294.59604	7295

30

*WV-2531 および WV-3152 の質量の計算値および実測値のデータは、ナトリウム付加物のものである。

【0 9 2 8】

40

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表 2 に列挙されるオリゴヌクレオチド種類のキラリティが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において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表 2 A ~ 2 E に列挙されるオリゴヌクレオチド種類のキラリティが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において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表 2 B ~ 2 E に列挙されるオリゴヌクレオチド種類のキラリティが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において、提供される組成物は、WV-1092 の組成物である。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、WV-888 の組成物である。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、WV-892 の組成物である。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、WV-942 の組成物であ

50

る。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、表2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において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、表2A～2E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において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、表2B～2E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において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、複数のWV-1092である。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、複数のWV-888である。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、複数のWV-892である。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、複数のWV-896である。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、表4の複数のオリゴヌクレオチドである。

10

【0929】

いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表3から選択されるパターンを含む。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3から選択されるパターンを含む。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3から選択されるパターンを含み、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表3A～3Eから選択されるパターンを含む。いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表3B～3Eから選択されるパターンを含む。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3A～3Eから選択されるパターンを含む。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3B～3Eから選択されるパターンを含む。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3A～3Eから選択されるパターンを含み、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3B～3Eから選択されるパターンを含み、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。

20

【0930】

いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表3から選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3から選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3から選択され、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表3A～3Eから選択される。いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表3B～3Eから選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3A～3Eから選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3A～3Eから選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3B～3Eから選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3A～3Eから選択され、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表3B～3Eから選択され、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。

30

【0931】

いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表4から選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表4から選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表4から選択され、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。いくつかの実施形態において、化学修飾パターンは、表4から選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表4から選択される。いくつかの実施形態において、提供される立体化学パターンは、表4から選択され、数字（通常、下付き文字）は、独立して場合により変更されてもよい。

40

【0932】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表2～4に列挙されるオリゴヌクレオチドのキラリティが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において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、表2に列挙さ

50

任意のオリゴヌクレオチドであり、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 3 に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、活性化化合物は、任意のオリゴヌクレオチドであり、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 4 に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの配列が、塩基配列（長さを含む）；糖および塩基部分への化学修飾のパターン；骨格の架橋のパターン；天然のリン酸架橋、ホスホロチオエート架橋、ホスホロチオエートトリエステル架橋のパターン、およびこれらの組み合わせのパターン；骨格のキラル中心のパターン；キラルなヌクレオチド間架橋の立体化学（ R_p/S_p ）のパターン；骨格のリン修飾のパターン；ヌクレオチド間のリン原子の修飾パターン、例えば、式 I の $-S-$ および $-L-R^1$ のうちの任意の 1 つ以上を含む。

10

【0934】

いくつかの実施形態において、本開示は、複数の提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を含むか、またはそれらからなる組成物を提供する。いくつかの実施形態において、このような全ての提供されるオリゴヌクレオチドは、同じ種類のオリゴヌクレオチドである。すなわち、全てが、同じ塩基配列、骨格の架橋パターン（すなわち、ヌクレオチド間架橋の種類のパターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエートなど）、骨格のキラル中心のパターン（すなわち、架橋のリンの立体化学パターン（ R_p/S_p ））および骨格のリン修飾のパターン（例えば、式 I の「 $-XLR^1$ 」基のパターン）を有する。いくつかの実施形態において、同じ種類の全てのオリゴヌクレオチドは、同一である。しかしながら、多くの実施形態において、提供される組成物は、典型的には、複数のオリゴヌクレオチド種類を所定の相対量で含む。

20

【0935】

いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1 つ以上の提供されるオリゴヌクレオチド種類の組み合わせを含む。化学および医薬分野の当業者は、提供される組成物中の提供される 1 つ以上の種類の各オリゴヌクレオチドの選択および量が、その組成物の意図される使用に依存することを認識するであろう。すなわち、当業者は、含まれる提供されるオリゴヌクレオチドの量および種類によって、全体として組成物が特定の望ましい特徴（例えば、生物学的に望ましい、治療的に望ましいなど）を有するように、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を設計するだろう。

30

【0936】

いくつかの実施形態において、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、2 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、3 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、4 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、5 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、6 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、7 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、8 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、9 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、10 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせである。いくつかの実施形態において、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、15 以上の提供されるオリゴヌクレオチドタイプの組み合わせで

40

50

ある。

【0937】

いくつかの実施形態において、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、R_p配置のキラル的に均一なミボメルセンの一定量およびS_p配置のキラル的に均一なミボメルセンの一定量の組み合わせである。

【0938】

いくつかの実施形態において、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、R_p配置のキラル的に均一なミボメルセンの一定量、S_p配置のキラル的に均一なミボメルセンの一定量および、所望のジアステレオマー形態の1以上のキラル的に純粋なミボメルセンの一定量の組み合わせである。

10

【0939】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド種類は、WO／2014／012081号およびWO／2015／107425号に記載されるものから選択され、それぞれのオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド種類、オリゴヌクレオチド組成物およびその方法は、本明細書に参考として組み込まれる。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、WO／2014／012081号およびWO／2015／107425号に記載されるものから選択されるオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドを含む。

【0940】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物に関するものであり、オリゴヌクレオチドの配列は、本明細書に開示される任意のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の配列を含むか、またはこれらからなる。

20

【0941】

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物に関するものであり、オリゴヌクレオチドの配列は、表2～4に開示される任意のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の配列を含むか、またはこれらからなる。いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物に関するものであり、オリゴヌクレオチドの配列は、表2に開示される任意のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の配列を含むか、またはこれらからなる。いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物に関するものであり、オリゴヌクレオチドの配列は、表3に開示される任意のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の配列を含むか、またはこれらからなる。いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物に関するものであり、オリゴヌクレオチドの配列は、表4に開示される任意のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の配列を含むか、またはこれらからなる。

30

【0942】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが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の配列は、表2～4に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが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の配列は、表2に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが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の配列は、表3に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラリティが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の配列は、表4に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、本開示は、任意のオリゴヌクレオチドに関

40

50

連する組成物または方法に関し、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 2 ～ 4 に
列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実
施形態において、本開示は、任意のオリゴヌクレオチドに関連する組成物または方法に関
し、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 2 に列挙されるオリゴヌクレオチドの
配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、本開示は、任意
のオリゴヌクレオチドに関連する組成物または方法に関し、ここで、このオリゴヌクレオ
チドの配列は、表 3 に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列か
らなる。いくつかの実施形態において、本開示は、任意のオリゴヌクレオチドに関連する
組成物または方法に関し、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 4 に列挙される
オリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態にお
いて、活性化化合物は、任意のオリゴヌクレオチドであり、ここで、このオリゴヌクレオチ
ドの配列は、表 2 ～ 4 に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列
からなる。いくつかの実施形態において、活性化化合物は、任意のオリゴヌクレオチドであ
り、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 2 に列挙されるオリゴヌクレオチドの
配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施形態において、活性化化合物は、
任意のオリゴヌクレオチドであり、ここで、このオリゴヌクレオチドの配列は、表 3 に列
挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなる。いくつかの実施
形態において、活性化化合物は、任意のオリゴヌクレオチドであり、ここで、このオリゴヌ
クレオチドの配列は、表 4 に列挙されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの
配列からなる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの配列が、塩基配列（
長さを含む）；糖および塩基部分への化学修飾のパターン；骨格の架橋のパターン；天然
のリン酸架橋、ホスホロチオエート架橋、ホスホロチオエートトリエステル架橋のパター
ン、およびこれらの組み合わせのパターン；骨格のキラル中心のパターン；キラルなヌク
レオチド間架橋の立体化学（R p / S p）のパターン；骨格のリン修飾のパターン；ヌク
レオチド間のリン原子の修飾パターン、例えば、式 I の $-S-$ および $-L-R$ ¹ のうちの
任意の 1 つ以上を含む。

【0943】

いくつかの実験において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えばドリサペルセンお
よび／またはエテプリルセンの活性と比較して、驚くほど高い活性を与えた。例えば、W
V-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2
445、WV-2526、WV-2527、WV-2528 および WV-2530 および
その他多くのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、それぞれが優れた能
力を示し、いくつかの実施形態において、本開示（例えば、種々の図面など）に示される
ように、ドリサペルセンおよび／またはエテプリルセンと比較して、何倍も高く、ジスト
ロフィンにおけるエキソンのスキップに介在する。

【0944】

いくつかの実施形態において、本開示は、WV-887、WV-892、WV-896
、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527
、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580
、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473
、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511
、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545
および WV-3546 から選択される、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成
物を含む組成物に関する。いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御さ
れたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物に関し、このオリゴヌクレオチドの配列は、
WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-
2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-
2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-
3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-
3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-

【 0 9 4 5 】

50

【 0 9 4 6 】

10

20

30

40

50

20

30

50

開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-2578の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-2580の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-2587の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3047の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3152の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3472の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3473の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3507の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3508の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3509の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3510の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3511の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3512の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3513の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3514の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、本開示は、オリゴヌクレオチドの配列がWV-3515の配列を含むか、この配列からなり、組成物がさらに脂質を含む、キラリティが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において、脂質は、ステアリン酸またはタービナル酸である。いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化している。

【0949】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドに対する脂質のコンジュゲート化は、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの特性を改善する。いくつかの実施形態において、特性は、活性の増加（例えば、有害なエキソンの所望のスキッピングを誘導する能力の増加）、毒性の減少または組織への改善された分布である。いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、活性を改善する。いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、毒性を低下させる。いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、hTLR9アゴニスト活性を低下させる。いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、hTLR9アンタゴニスト活性を増加させる。いくつかの実施形態におい

10

20

30

40

50

【 0 9 5 0 】

10

【 0 9 5 1 】

20

30

40

50

$R')$ $C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{60}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、置換されていない $C_{10}-C_{80}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、1個以下の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2個以上の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、置換されていない $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、1個以下の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2個以上の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、置換されていない $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、1個以下の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2個以上の、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、 $C_{10}-C_{40}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{40}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。種々の実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸(cis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化していない。いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化している。

【0952】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドに対する脂質のコンジュゲート化は、驚くべきことに、オリゴヌクレオチドの少なくとも1つの特性を改善する。いくつかの実施形態において、特性は、活性の増加（例えば、有害なエキソンの所望のスキッピングを誘導する能力の増加）、毒性の減少または組織への改善された分布である。いくつかの実施形態において、組織は、筋肉組織である。いくつかの実施形態において、組織は、骨格筋、腓腹筋、三頭筋、心臓または横隔膜である。いくつかの実施形態において、脂質部分を含むオリゴヌクレオチドは、例えば、ミセルを形成する。いくつかの実施形態において、例えば1つ以上の図において、改善される特性の例が示される。

【0953】

いくつかの実施形態において、マウスにおけるオリゴヌクレオチド例をアッセイする場合、試験するオリゴヌクレオチド（例えば、WV-3473、WV-3545、WV-3546、WV-942など）を試験される量（例えば、 10 mg/kg 、 30 mg/kg など）で、雄C57BL/10ScSn dmdmdxマウス（4から5週齢）の尾の静脈に静脈注射する。いくつかの実施形態において、組織を、検査日に、例えば、注射後、例えば、2日後、7日後および／または14日後などに採取し、いくつかの実施形態において、液体窒素中で新鮮なまま凍結させ、分析するまで -80°C で保存する。

【0954】

様々なアッセイを使用して、本開示に従ってオリゴヌクレオチド量を評価することができ、いくつかの実施形態において、ハイブリッド-ELISAを使用し、試験品の段階希釈を標準曲線として用い、組織中のオリゴヌクレオチドの量を定量する。例えば、手順の一例では、無水マレイン酸で活性化させた96ウェルプレート（Pierce 15110）を、2.5% NaHCO₃（Gibco、25080-094）中、500nMで、37℃で2時間、50μlの捕捉プローブでコーティングした。次いで、プレートをPBST（PBS+0.1% Tween-20）で3回洗浄し、5%の無脂肪乳PBSTを用い、37℃で1時間かけてブロッキングした。試験品のオリゴヌクレオチドを、連続希釈してマトリックスにした。全てのサンプル中のオリゴヌクレオチド量が100ng/mL未満となるように、元のサンプルと共にこの標準を溶解バッファー（4Mグアニジン；0.33% N-ラウリルサルコシン；25mMクエン酸ナトリウム；10mM DTT）で希釈した。20μlの希釈サンプルを、PBSTで希釈した333nM検出プローブ180μlと混合し、次いでPCR装置（65℃、10分、95℃、15分、4℃で継続）で変性させた。50μlの変性サンプルを、ブロッキングしたELISAプレートに3個ずつ分配し、4℃で一晩インキュベートした。PBSTで3回洗浄した後、PBST中の1:2000のストレプトアビジン-APをウェルあたり50μl加え、室温で1時間インキュベートした。PBSTで十分に洗浄した後、100μlのAttoPhos（Promega S1000）を添加し、暗所で10分間室温でインキュベートし、プレートリーダー（Molecular Device、M5）蛍光チャンネル：Ex 435nm、Em 555nmで読み取った。サンプル中のオリゴヌクレオチドを、4パラメータ回帰分析によって、標準曲線に従って計算した。

【0955】

本開示において記載され、示されるように、いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、組織への送達を改善する。いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、筋肉への送達を改善する。いくつかの実施形態において、脂質コンジュゲート化は、脂肪酸とのコンジュゲート化を含む。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、タービナル酸とコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、タービナル酸とのコンジュゲート化は、筋肉へのオリゴヌクレオチド送達を改善するのに特に有効である。

【0956】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、WV-3473）は、血漿および組織のホモジネートの両方において安定である。

オリゴヌクレオチドおよび組成物を調製するための方法例

【0957】

提供されるオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法は、限定されないが、WO/2010/064146号、WO/2011/005761号、WO/2013/012758号、WO/2014/010250号、US2013/0178612号、WO/2014/012081号およびWO/2015/107425号、PCT/US2016/043542号およびPCT/US2016/043598号に記載されるものを含め、当該技術分野で広く知られており、それぞれの方法および試薬は、本明細書に参考として組み込まれる。

【0958】

特に、本開示は、1個以上の特定の種類のヌクレオチドを含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドおよびキラリティが制御された組成物を製造するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書で使用される「オリゴヌクレオチド種類」は、特定の塩基配列、骨格の架橋パターン、骨格のキラル中心のパターンおよ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を定義する。（例えば、「-XLR¹」基）。共通の名称が付けられた「種類」のオリゴヌクレオチドは、塩基配列、骨格の架橋パターン、骨格のキラル中心のパターンおよび骨格のリン修飾のパターンに関し、互いに構造的に同一である。いくつかの実施形態において、1つのオリゴヌクレオチド種類のオリ

ゴヌクレオチドは、同一である。

【0959】

いくつかの実施形態において、本発明で提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド混合物に対応するものとは異なる性質を有する。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド混合物のものとは異なる脂溶性を有する。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、HPLCにおいて異なる保持時間を有する。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド混合物に対応するものとは、大きく異なるピーク保持時間であってよい。一般的に技術分野で行われるように、HPLCを用いたオリゴヌクレオチド精製の間、ある特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、完全にではないにせよ、大部分が失われる。一般的に技術分野で行われるように、HPLCを用いたオリゴヌクレオチド精製の間ある特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、完全にではないにせよ、大部分が失われる。1つの結果は、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド混合物の、ある特定のジアステレオマー（あるキラル制御されたオリゴヌクレオチド）は、アッセイで試験されない。別の結果は、バッチごとに、不可避な機器的および人為的エラーにより、「純粋」であると推定される立体的にランダムなオリゴヌクレオチドは、組成物中のジアステレオマーおよびそれらの相対量ならびに絶対量がバッチごとで異なるという点において矛盾した組成物を含むであろう。キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、1つのジアステレオマーとして、キラル制御された方法で合成され、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、所定のレベルの1以上の個々のオリゴヌクレオチドタイプを含むため、本発明で提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドおよびキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、そのような問題点を克服する。

【0960】

化学および合成分野の当業者は、本発明の合成方法が、提供されるオリゴヌクレオチドの合成の各ステップの間、ある程度の制御を提供し、オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチド単位が予め、結合したリン酸で特定の立体化学、および／または、結合したリン酸で特定の修飾、および／または、特定の塩基、および／または、特定の糖を有するように設計可能および／または選択可能であることを認識するであろう。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、インターヌクレオチド結合の結合したリン酸で立体中心の特定の組み合わせを有するように予め設計および／または選択される。

【0961】

いくつかの実施形態において、本発明の方法を用いて作られ、提供されるオリゴヌクレオチドは、結合したリン酸修飾の特定の組み合わせを有するように設計および／または決定される。いくつかの実施形態において、本発明の方法を用いて作られ、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基の特定の組み合わせを有するように設計および／または決定される。いくつかの実施形態において、本発明の方法を用いて作られ、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖の特定の組み合わせを有するように設計および／または決定される。いくつかの実施形態において、本発明の方法を用いて作られ、提供されるオリゴヌクレオチドは、1以上の上記の構造的特性の特定の組み合わせを有するように設計および／または決定される。

【0962】

本発明の方法は、高度なキラル制御を示す。例えば、本発明の方法は、提供されるオリゴヌクレオチド内で各1個の結合したリン酸の立体化学的な配置の制御を容易にする。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、独立して式Iの構造を有する、1以上の修飾されたインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【0963】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、ミポメルセンユニマーであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、Rp配置のミポメルセンユニマーであるオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態において、

本発明の方法は、S p 配置のミボメルセンユニマーであるオリゴヌクレオチドを提供する。

【0964】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物、つまり、所定のレベルの個々のオリゴヌクレオチドタイプ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において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1つのオリゴヌクレオチドタイプを含む。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1より多いオリゴヌクレオチドタイプを含む。いくつかの実施形態において、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タイプを含む。本発明により作製される例示的なキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書中に記載されるとおりである。

10

【0965】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、結合したリン酸の配置に関してキラル的に純粋なミボメルセン組成物を提供する。つまり、いくつかの実施形態において、本発明の方法は、結合したリン酸の配置に関してミボメルセンが単一のジアステレオマーの形態で組成物に存在するミボメルセンの組成物を提供する。

【0966】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、結合したリン酸の配置に関して、キラル的に均一なミボメルセン組成物を提供する。つまり、いくつかの実施形態において、本発明の方法は、全てのヌクレオチド単位が結合したリン酸の配置に関して、同じ立体化学を有するミボメルセンの組成物を提供し、例えば、全てのヌクレオチド単位が、結合したリン酸において、R p 配置である、または全てのヌクレオチド単位が、結合したリン酸において、S p 配置である組成物である。

20

【0967】

いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、50%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約55%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約60%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約65%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約70%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約75%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約80%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約85%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約90%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約91%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約92%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約93%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約94%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約95%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約96%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約97%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約98%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約99%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約99.5%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約99.6%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約99.7%超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約99.8%超

30

40

50

純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、約 99.9% 超純粋である。いくつかの実施形態において、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも約 99% 純粋である。

【0968】

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1 個のオリゴヌクレオチドタイプを含むように設計された組成物である。ある特定の実施形態において、そのような組成物は、約 50% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 50% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 50% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 55% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 60% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 65% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 70% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 75% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 80% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 85% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 90% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 91% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 92% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 93% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 94% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 95% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 96% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 97% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 98% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 99% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 99.5% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 99.6% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 99.7% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 99.8% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、約 99.9% ジアステレオマー的に純粋である。いくつかの実施形態において、そのような組成物は、少なくとも約 99% ジアステレオマー的に純粋である。

【0969】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドの（ステレオランダムまたはラセミではなく）立体選択的な調製の課題を認める。とりわけ、本開示は、複数の（例えば、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個を超える）インターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドの立体選択的な調製のための、特に複数の（例えば、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個を超える）キラルなインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドのための方法および試薬を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドのステレオランダムな調製物またはラセミの調製物において、少なくとも 1 個のキラルなインターヌクレオチド結合が、90:10、95:5、96:4、97:3 または 98:2 未満のジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラル制御された調製のために、各キラルなインターヌクレオチド結合が、90:10、95:5、96:4、97:3 または 98:2 を超えるジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラル制御された調製のために、各キラルなインターヌクレオチド結合が、95:5 を超えるジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態では、オリゴヌ

クレオチドの立体選択的な調製またはキラル制御された調製のために、各キラルなインターヌクレオチド結合が、96:4を超えるジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラル制御された調製のために、各キラルなインターヌクレオチド結合が、97:3を超えるジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラル制御された調製のために、各キラルなインターヌクレオチド結合が、98:2を超えるジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの立体選択的な調製またはキラル制御された調製のために、各キラルなインターヌクレオチド結合が、99:1を超えるジアステレオ選択性で形成される。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド内のキラルなインターヌクレオチド結合のジアステレオ選択性は、モデル反応、例えば、二量体が、キラルなインターヌクレオチド結合と同じインターヌクレオチド結合を有し、二量体の5'-ヌクレオシドが、キラルなインターヌクレオチド結合の5'-末端へのヌクレオシドと同じであり、二量体の3'-ヌクレオシドが、キラルなインターヌクレオチド結合の3'-末端へのヌクレオシドと同じである、実質的に同じか、または同等の条件下での二量体の生成により測定されてもよい。

10

【0970】

いくつかの実施形態において、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タイプを含むように設計された組成物である。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドのライブラリの生成を可能にし、任意の1以上のキラル制御されたオリゴヌクレオチドタイプの予め選択された量を任意の1以上の別のキラル制御されたオリゴヌクレオチドタイプと混合させ、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を作るようにできる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドタイプの予め選択された量は、上記記載のジアステレオマー純度のいずれか1つを有する組成物である。

20

【0971】

いくつかの実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- (1) カップリング；
 - (2) キャッピング；
 - (3) 修飾；
 - (4) 脱ブロッキング；および
 - (5) 所望の長さが実現されるまで、(1)～(4)の繰り返しステップを行う
- を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド作製方法を提供する。

30

【0972】

提供される方法を記載する場合、「サイクル」という用語は、当業者に理解される通常の意味を有する。いくつかの実施形態において、(1)～(4)のステップの一巡をサイクルと呼ぶ。

【0973】

いくつかの実施形態において、本発明は、以下のステップ：

- (a) 第1のキラル制御されたオリゴヌクレオチドの一定量を提供する；および
- (b) 任意で1以上のさらなるキラル制御されたオリゴヌクレオチドの一定量を提供すること

40

を含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の作製方法を提供する。

【0974】

いくつかの実施形態において、第1のキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、本明細書中に記載されるオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態において、1以上のさらなるキラル制御されたオリゴヌクレオチドは、本明細書中に記載される1以上のオリゴヌクレオチドタイプである。

【0975】

関連する化学および合成分野の当業者は、本発明の方法を用いて合成する場合、提供されるオリゴヌクレオチドは、一定の多用途性を有し、構造的変形ならびに立体化学的な配

50

置に対して制御が可能であることを理解するであろう。例えば、第1のサイクル完了後、次に続くサイクルに対して個々に選択されたヌクレオチド単位を使用して次に続くサイクルを行うことが可能であり、いくつかの実施形態においては、第1サイクルの核酸塩基および／または糖とは異なる核酸塩基および／または糖が含まれる。同様に、次に続くサイクルのカップリングステップで用いられるキラル補助剤は、第1サイクルで用いられるキラル補助剤とは、異なってもよく、第2サイクルでは、異なった立体化学的な配置のリン酸結合を生成する。いくつかの実施形態において、新たに形成されたインターヌクレオチド結合で結合したリン酸の立体化学は、立体化学的に純粋なホスホラミダイトを使用して制御される。さらに、次に続くサイクルの修飾ステップで使用される修飾剤は、第1または前のサイクルで使用された修飾剤とは異なってもよい。この反復的な構築アプローチの累積的な効果は、提供されるオリゴヌクレオチドの各成分が、構造的および配置的に、高度に目的に合わせることができる。本アプローチのさらなる利点は、「 $n-1$ 」不純物の形成を最小限にするキャッピングステップである。キャッピングステップがない場合、提供されるオリゴヌクレオチドの単離は、特に長いオリゴヌクレオチドに関して、非常に難しくなるであろう。

【0976】

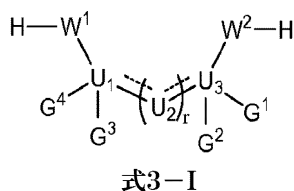
いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを調製するための方法の例のサイクルが、本開示に記載の例のスキームに示されている。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを調製するための方法の例のサイクルが、スキームIに示されている。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドを作る方法の例示的なサイクルが、スキームIに記載される。スキームIでは、

【化222】



は、固体支持体を示し、固体支持体と結合した成長するキラル制御されたオリゴヌクレオチドの一部分であっても良い。例示的なキラル補助剤は、式3-I：

【化223】



の構造を有し、

さらなる詳細は以下に記載される。「キャップ」は、キャッピングステップで窒素原子に導入される化学部分であり、いくつかの実施形態において、アミノ保護基である。第1サイクルでは、開始時に固体支持体に結合したヌクレオシドは、1つのみである可能性があるが、脱ブロッキングの前にサイクルの終了を行ってもよいことを、当業者は理解する。当業者により理解される通り、B^{PRO}は、オリゴヌクレオチド合成で使用される保護基である。スキームIの上記のサイクルの各ステップは、さらに以下に記載される。

【0977】

スキームI．キラル制御されたオリゴヌクレオチドの合成

10

20

30

40

50

10



固体支持体上の合成

30

40

50

において、無機ポリマー支持体は、シリカ、アルミナ、シリカゲル支持体、またはアミノプロピルCPGなどの制御ポリガラス（CPG）である。別の有用な固体支持体には、フルオラス固体支持体（例えば、WO／2005／070859参照）、長鎖アルキルアミン（LCAA）制御多孔性ガラス（CPG）固体支持体（例えば、S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder and G. R. Galluppi, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 661-663; G. R. Gough, M. J. Bruden and P. T. Gilham, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4177-4180参照）が挙げられる。膜支持体およびポリマー膜（例えば、Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids, ch 21 pp 157-162, 1994, Ed. Roger Eptonおよび米国特許第4,923,901号参照）もまた核酸の合成に有用である。いったん形成されると、膜は、核酸合成において使用するために、化学的に官能化させることができる。膜への官能基の結合に加えて、膜に結合されたリンカーまたはスパーサ基の使用が、膜と合成鎖との間の立体障害を最小に抑えるために、用いられる。

【0980】

別の好ましい固体支持体には、技術分野で一般的に知られ、固相方法で用いられる好ましいものが含まれ、例えば、PrimerTM200サポートとして販売されるガラス、制御多孔性ガラス（CPG）、オキサリル制御多孔性ガラス（例えば、Alul, et al., Nucleic Acids Research, 1991, 19, 1527を参照）、TentaGelサポートアミノポリエチレングリコール誘導支持体（例えば、Wright, et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3373を参照）およびPoros-ポリスチレン／ジビニルベンゼンの共重合体が挙げられる。

【0981】

表面活性されたポリマーは、いくつかの固体支持体媒体上で天然および修飾された核酸やタンパク質の合成に利用されている。固体支持体の材料は、どのようなポリマーであってもよく、多孔度が均一で、十分なアミン含有量、および十分な柔軟性を有して、統合性を失うことなく、付随するどのような操作にも耐えうるものが好ましい。選択される材料の例としては、好ましくは、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、およびニトロセルロースである。別の材料が、研究者の設計に依存して、固体支持体として機能し得る。いくつかの設計を考慮すると、例えば、特に金または白金をコーティングした金属が選択され得る（例えば、米国公開公報第20010055761参照）。オリゴヌクレオチド合成の一実施形態において、例えば、ヌクレオシドは、ヒドロキシルまたはアミノ残基を用いて官能化された固体支持体に固定される。また、固体支持体は、誘導体化され、トリメトキシトリチル基（TMT）のような、酸に不安定なトリアルコキシトリチル基を提供する。理論に縛られることなく、トリアルコキシトリチル保護基の存在は、DNA合成装置で一般的に使用される条件下で、初期の脱トリチル化を可能にすることが予想される。アンモニア水溶液中のオリゴヌクレオチド材料をより早く切り離すためには、ジグリコートリンカー（diglycoate linker）を支持体上に導入してもよい。

【0982】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、代替として、5' - 3' 方向で合成される。いくつかの実施形態において、核酸は、成長する核酸の5' 末端を通じて固体支持体に結合され、それにより3' 基を反応のために提示する。すなわち5' - ヌクレオシドホスホラミダイトを用いて、または酵素反応中にで反応が起こる（例えば、ヌクレオシド5' - 三リン酸を用いたライゲーションおよび重合）。5' - 3' 合成を考慮する場合、本発明の反復ステップは、変化しない（つまり、キラルリン酸のキャッピングおよび修飾）。

【0983】

結合部分

固体支持体を、自由求核部分を含む化合物に結合させるために結合部分またはリンカーを用いても良い。好適なリンカー、例えば、固相合成技術において固体支持体を初期ヌク

10

20

30

40

50

レオシド分子の官能基（例えば、ヒドロキシル基）に結合させるように機能する短分子が知られている。いくつかの実施形態において、結合部分は、スクシンアミド酸リンカー、またはコハク酸リンカー（ $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ）、またはオキサリルリンカー（ $-\text{CO}-\text{CO}-$ ）である。いくつかの実施形態において、結合部分およびヌクレオシドはエステル結合を介して一緒に結合される。いくつかの実施形態において、結合部分およびヌクレオシドはアミド結合を介して一緒に結合する。いくつかの実施形態において、結合部分はヌクレオシドを別のヌクレオチドまたは核酸に結合させる。開示される好ましいリンカーは、例えば、Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach, E kstein, F. Ed., IRL Press, N.Y., 1991, Chapter 1 および Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis, Pon, R. T., Curr. Prot. Nucleic Acid Chem., 2000, 3.1.1-3.1.28に記載される。

10

【0984】

リンカー部分は、自由求核部分を含む化合物を別のヌクレオシド、ヌクレオチド、または核酸に結合させるために使用される。いくつかの実施形態において、結合部分は、ホスホジエステル結合である。いくつかの実施形態において、結合部分は、 $\text{H}-\text{ホスホネート}$ 部分である。いくつかの実施形態において、結合部分は、本明細書中に記載される修飾されたリン酸結合である。いくつかの実施形態において、ユニバーサルリンカー（ユニリンカー（UnyLinker））が、固体支持体にオリゴヌクレオチドを結合させるために使用される（Ravikumar et al., Org. Process Res. Dev., 2008, 12 (3), 399–410）。いくつかの実施形態において、別のユニバーサルリンカーが使用される（Pon, R. T., Curr. Prot. Nucleic Acid Chem., 2000, 3.1.1-3.1.28）。いくつかの実施形態において、さまざまな直交するリンカー（例えば、ジスルフィドリンカー）が使用される（Pon, R. T., Curr. Prot. Nucleic Acid Chem., 2000, 3.1.1-3.1.28）。

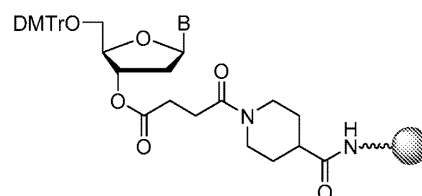
20

【0985】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド合成において用いられる反応条件の組に適合するようにリンカーを選択または設計することができることを認める。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの分解を避け、かつ脱硫を避けるために、脱保護の前に補助基が選択的に除去される。いくつかの実施形態において、DPSE基は、 F^- イオンにより選択的に除去することができる。いくつかの実施形態において、本開示は、DPSE脱保護条件下、例えば、 MeCN 中の 0.1M TBAF 、 THF または MeCN 中の $0.5\text{M HF}-\text{Et}_3\text{N}$ などで安定なリンカーを提供する。いくつかの実施形態において、提供されるリンカーはSPリンカーである。いくつかの実施形態において、本開示は、SPリンカーが、DPSE脱保護条件下、例えば、 MeCN 中の 0.1M TBAF 、 THF または MeCN 中の $0.5\text{M HF}-\text{Et}_3\text{N}$ などで安定であり；これらが、例えば、 MeCN 中の 0.1M DBU などの無水塩基条件下でも安定であることを示す。

30

【化225】



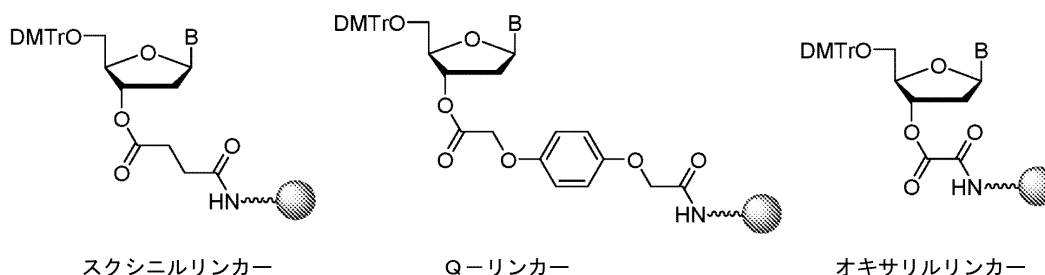
スクシニル-ピペリジン（SP）リンカー

40

いくつかの実施形態において、例のリンカーは：

50

【化 2 2 6】



10

である。

いくつかの実施形態において、スクシニルリンカー、Q-リンカーまたはオキサリルリンカーは、F⁻を用いる1つまたは複数のDPS脱保護条件に対して安定ではない。

【0986】

一般的な条件—合成に用いる溶媒

提供されるオリゴヌクレオチドの合成は、一般的に非プロトン性有機溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、溶媒は、例えば、アセトニトリルのようなニトリル溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、溶媒は、例えば、ピリジンのような塩基性アミン溶媒である。いくつかの実施形態において、溶媒は、例えば、テトラヒドロフランのようなエーテル溶媒である。いくつかの実施形態において、溶媒は、例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素である。いくつかの実施形態において、溶媒の混合物を使用する。ある実施形態において、溶媒は、上記記載の分類の1以上の溶媒の混合物である。

20

【0987】

いくつかの実施形態において、非プロトン性有機溶媒が塩基性ではない場合、塩基が反応工程中に存在する。塩基が存在するいくつかの実施形態において、塩基は、アミン塩基、例えば、ピリジン、キノリンまたはN,N-ジメチルアニリンである。他のアミン塩基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、N-メチルピロリジン、ピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)またはN,N-ジメチルアニリンが挙げられる。

30

【0988】

いくつかの実施形態において、塩基は、アミン塩基以外である。

【0989】

いくつかの実施形態において、非プロトン性有機溶媒は、無水である。いくつかの実施形態において、無水非プロトン性有機溶媒は、新たに蒸留される。いくつかの実施形態において、新たに蒸留される無水非プロトン性有機溶媒は、例えば、ピリジンのような塩基性アミン溶媒である。いくつかの実施形態において、新たに蒸留される無水非プロトン性有機溶媒は、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル溶媒である。いくつかの実施形態において、新たに蒸留される無水非プロトン性有機溶媒は、例えば、アセトニトリルのようなニトリル溶媒である。

40

【0990】

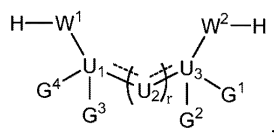
キラル試薬／キラル補助剤

いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド(oligonucleotides)の生成において立体選択性を与えるためにキラル試薬が使用される。当業者および本明細書においてキラル補助剤とも呼ばれる多くの様々なキラル試薬が、本開示の方法に従って使用されてもよい。このようなキラル試薬の例は、本明細書、ならびに上で言及したWada I、IIおよびIIIに記述されている。特定の実施形態では、キラル試薬は、Wada Iにより記述されている通りである。いくつかの実施形態において、本開示の方法に従って使用するためのキラル試薬は、以下の式3-Iのものである。

50

る：

【化 2 2 7】



式 3-1

(式中、 W^1 および W^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NG^5-$ のいずれかであり、 U_1 および U_3 は、存在する場合は U_2 と結合した炭素原子、あるいは r が 0 である場合は一重、二重または三重結合を介して互いに結合した炭素原子である。 U_2 は、 $-C-$ 、 $-CG^8-$ 、 $-CG^8G^8-$ 、 $-NG^8-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ または $-S-$ (式中、 r は 0~5 の整数であり、2 個を超えないヘテロ原子が隣接している。) である。 U_2 のいずれか 1 つが C であるとき、 C である第 2 の U_2 の間で、あるいは U_1 または U_3 のうちの 1 つに対して三重結合が形成されなければならない。同様に、 U_2 のいずれか 1 つが CG^8 であるとき、 $-CG^8-$ または $-N-$ である第 2 の U_2 の間で、あるいは U_1 または U_3 のうちの 1 つに対して二重結合が形成される。

【0991】

いくつかの実施形態において、 $-U_1(G^3G^4)-(U_2)_r-U_3(G^1G^2)-$ は $-CG^3G^4-CG^1G^2-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-CG^3=CG^1-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-C\equiv C-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-CG^3=CG^8-CG^1G^2-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-CG^3G^4-O-CG^1G^2-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-CG^3G^4-NG^8-CG^1G^2-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-CG^3G^4-N-CG^2-$ である。いくつかの実施形態において、 $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ は $-CG^3G^4-N=CG^8-CG^1G^2-$ である。

【0992】

本明細書において定義される通り、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 および G^8 は独立して水素であるか、またはアルキル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される任意選択で置換された基であり；あるいは G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 および G^5 のうちの 2 つは、(一緒になって、単環式または多環式かつ縮合型または非縮合型である、任意選択で置換された飽和、部分的に不飽和または不飽和の最大約 20 個の環原子の炭素環またはヘテロ原子含有環を形成する) G^6 である。いくつかの実施形態において、そのように形成された環は、オキソ、チオキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリールまたはアリール部分で置換される。いくつかの実施形態において、2 つの G^6 を一緒にして形成された環が置換されるとき、環は、反応中に立体選択性を与えるのに十分かさ高い部分で置換される。

【0993】

いくつかの実施形態において、 G^6 のうちの 2 つを一緒にして形成された環は、任意選択で置換されたシクロペンチル、ピロリル、シクロプロピル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、テトラヒドロピラニルまたはピペラジニルである。いくつかの実施形態において、 G^6 のうちの 2 つを一緒にして形成された環は、任意選択で置換されたシクロペンチル、ピロリル、シクロプロピル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニルまたはピペラジニルである。

【0994】

いくつかの実施形態において、 G^1 は、任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 G^1 は、フェニルである。いくつかの実施形態において、 G^2 は

、メチルまたは水素である。いくつかの実施形態において、 G^1 は、任意選択で置換されたフェニルであり、 G^2 はメチルである。いくつかの実施形態において、 G^1 はフェニルであり、 G^2 はメチルである。

【0995】

いくつかの実施形態において、 r は0である。

【0996】

いくつかの実施形態において、 W^1 は $-NG^5-$ である。いくつかの実施形態において、 G^3 および G^4 のうちの1つは、 G^5 と一緒に、任意選択で置換されたピロリジニル環を形成する。いくつかの実施形態において、 G^3 および G^4 のうちの1つは、 G^5 と一緒に、ピロリジニル環を形成する。

10

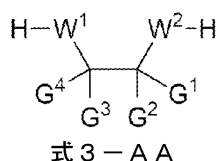
【0997】

いくつかの実施形態において、 W^2 は $-O-$ である。

【0998】

いくつかの実施形態において、キラル試薬は、式3-AA：

【化228】



20

(式中、各変数は独立して、上で定義され、本明細書に記述される通りである。)の化合物である。

【0999】

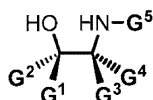
式3-AAのいくつかの実施形態において、 W^1 および W^2 は独立して、 $-NG^5-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり； G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 および G^5 は独立して水素であるか、またはアルキル、アラキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールもしくはアリールから選択される任意選択で置換された基であり；あるいは G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 および G^5 のうちの2つは（一緒に、単環式または多環式の縮合型または非縮合型である、任意選択で置換された飽和、部分的に不飽和または不飽和の最大約20個の環原子の炭素環またはヘテロ原子含有環を形成する） G^6 であり、4つを超えない G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 および G^5 が G^6 である。式3-Iの化合物と同様に、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 または G^5 のいずれかは、オキソ、チオキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリールまたはアリール部分で任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、このような置換は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの生成において立体選択性を発現する。

30

【1000】

いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、

【化229】

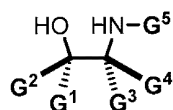


40

の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、

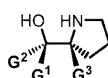
50

【化 2 3 0】



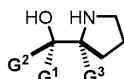
の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、
【化 2 3 1】

10



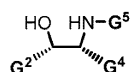
の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、
【化 2 3 2】

20



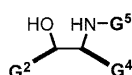
の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、
【化 2 3 3】

30



の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、
【化 2 3 4】

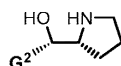
40



の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、

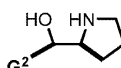
50

【化 2 3 5】



の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、

【化 2 3 6】



の構造を有する。

【1 0 0 1】

いくつかの実施形態において、 W^1 は $-NG^5$ であり、 W^2 はOであり、 G^1 および G^3 のそれぞれは独立して水素であるか、または C_{1-10} 脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される任意選択で置換された基であり、 G^2 は $-C(R)_2Si(R)_3$ であり、 G^4 および G^5 は一緒になって、単環式または多環式の縮合型または非縮合型である、任意選択で置換された飽和、部分的に不飽和または不飽和の最大約20個の環原子のヘテロ原子含有環を形成する。いくつかの実施形態において、各Rは独立して、水素、または C_1-C_6 脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基である。いくつかの実施形態において、 G^2 は、 $-C(R)_2Si(R)_3$ （式中、 $-C(R)_2-$ は、任意選択で置換された $-CH_2-$ であり、 $-Si(R)_3$ の各Rは独立して、 C_{1-10} 脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される任意選択で置換された基である。）である。いくつかの実施形態において、 $-Si(R)_3$ の少なくとも1つのRは独立して、任意選択で置換された C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態において、 $-Si(R)_3$ の少なくとも1つのRは独立して、任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 $-Si(R)_3$ の1つのRは独立して、任意選択で置換されたフェニルであり、他の2つのRのそれぞれは独立して、任意選択で置換された C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態において、 $-Si(R)_3$ の1つのRは独立して、任意選択で置換された C_{1-10} アルキルであり、他の2つのRのそれぞれは独立して、任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 G^2 は、任意選択で置換された $-CH_2Si(Ph)(Me)_2$ である。いくつかの実施形態において、 G^2 は、任意選択で置換された $-CH_2Si(Me)(Ph)_2$ である。いくつかの実施形態において、 G^2 は $-CH_2Si(Me)(Ph)_2$ である。いくつかの実施形態において、 G^4 および G^5 は一緒になって、(G^5 が結合した)1個の窒素原子を含む任意選択で置換された飽和5員環~6員環を形成する。いくつかの実施形態において、 G^4 および G^5 は一緒になって、1個の窒素原子を含む任意選択で置換された飽和5員環を形成する。いくつかの実施形態において、 G^1 は水素である。いくつかの実施形態において、 G^3 は水素である。いくつかの実施形態において、 G^1 および G^3 の両方が水素である。

【1 0 0 2】

いくつかの実施形態において、キラル試薬は、以下の式のうちの1つを有する：

10

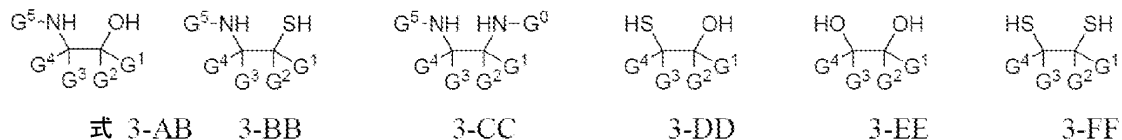
20

30

40

50

【化 2 3 7】



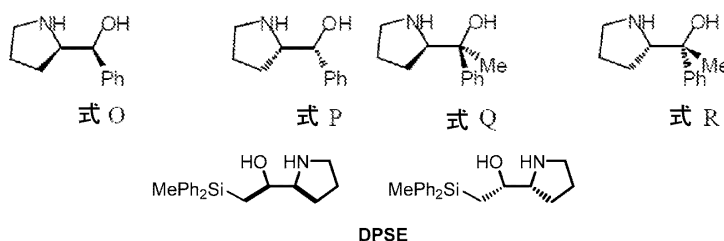
【1 0 0 3】

いくつかの実施形態において、キラル試薬はアミノアルコールである。いくつかの実施形態において、キラル試薬はアミノチオールである。いくつかの実施形態において、キラル試薬はアミノフェノールである。いくつかの実施形態において、キラル試薬は、(S) - および (R) - 2 - メチルアミノ - 1 - フェニルエタノール、(1 R, 2 S) - エフェドリンまたは (1 R, 2 S) - 2 - メチルアミノ - 1, 2 - ジフェニルエタノールである。

【1 0 0 4】

本開示のいくつかの実施形態において、キラル試薬は、以下の式のうちの 1 つの化合物である：

【化 2 3 8】



。

【1 0 0 5】

本明細書に示す通り、キラルなインターヌクレオチド結合を調製するために使用される時、立体選択性を得るために、一般に立体化学的に純粋なキラル試薬が利用される。とりわけ、本開示は、記載されている構造を有するものを含む、立体化学的に純粋なキラル試薬を提供する。

【1 0 0 6】

キラル試薬、例えば、式 Q で表される異性体またはその立体異性体である式 R の選択は、結合リンのキラリティーの特定の制御を可能にする。従って、キラル制御されたオリゴヌクレオチドの三次元構造全体の制御を可能にする、R p 配置または S p 配置のいずれかを各合成サイクルにおいて選択することができる。いくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、全 R p 立体中心を有する。本開示のいくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、全 S p 立体中心を有する。本開示のいくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド内の各結合リンは独立して、R p または S p である。本開示のいくつかの実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド内の各結合リンは独立して、R p または S p であり、少なくとも 1 つは R p であり、少なくとも 1 つは S p である。いくつかの実施形態において、R p 中心および S p 中心の選択は、キラル制御されたオリゴヌクレオチドに特定の三次元の超構造を与えるように行われる。このような選択の例は、本明細書にさらに詳しく記述されている。

【1 0 0 7】

いくつかの実施形態において、本開示に従って使用するためのキラル試薬は、上述のサイクルの特定のステップにおいて除去されるその能力 (a b i l i t y) のために選択される。例えば、いくつかの実施形態において、結合リンを修飾するステップの間にキラ

ル試薬を除去することが望ましい。いくつかの実施形態において、結合リンを修飾するステップの前にキラル試薬を除去することが望ましい。いくつかの実施形態において、結合リンを修飾するステップの後にキラル試薬を除去することが望ましい。いくつかの実施形態において、第2のカップリングの間に（かつ、さらにその後のカップリングステップについても同じく）伸長しつつあるオリゴヌクレオチド上にキラル試薬が存在しないように、第1のカップリングステップが行われた後であるが、第2のカップリングステップが行われる前にキラル試薬を除去することが望ましい。いくつかの実施形態において、結合リンの修飾後であるが、その後のサイクルが始まる前に行われる「デブロック」反応の間にキラル試薬は除去される。除去のための例の方法および試薬は、本明細書に記述されている。

10

【1008】

いくつかの実施形態において、キラル補助剤の除去は、スキームIに示すように、修飾および／またはデブロックステップを実施するときに実現する。キラル補助剤の除去と、修飾およびデブロックなどの他の変換とを組み合わせることが有益であり得る。ステップ／変換を減らすと、特に、より長いオリゴヌクレオチドにおいて、例えば、収率および生成物の純度に関して、合成全体の効率が向上し得ることを当業者なら理解するであろう。修飾および／またはデブロックの間にキラル補助剤が除去される一例をスキームIに示す。

【1009】

いくつかの実施形態において、本開示の方法に従って使用するためのキラル試薬は、特定の条件下で除去可能であることを特徴とする。例えば、いくつかの実施形態において、キラル試薬は、酸性条件下で除去されるその能力のために選択される。特定の実施形態では、キラル試薬は、穏やかな酸性条件下で除去されるその能力のために選択される。特定の実施形態では、キラル試薬は、E1脱離反応によって除去されるその能力のために選択される（例えば、除去は、酸性条件（conditions）下でキラル試薬上にカチオン中間体が生成し、キラル試薬がオリゴヌクレオチドから切断されることによって起こる）。いくつかの実施形態において、キラル試薬は、E1脱離反応に対応できるか、またはこれを容易にすることができると認められる構造を有することを特徴とする。どの構造が、そのような脱離反応が起こりやすいと予想されるか、当業者なら理解するであろう。

20

【1010】

いくつかの実施形態において、キラル試薬は、求核試薬を用いて除去されるその能力のために選択される。いくつかの実施形態において、キラル試薬は、アミン求核試薬を用いて除去されるその能力のために選択される。いくつかの実施形態において、キラル試薬は、アミン以外の求核試薬を用いて除去されるその能力のために選択される。

30

【1011】

いくつかの実施形態において、キラル試薬は、塩基を用いて除去されるその能力のために選択される。いくつかの実施形態において、キラル試薬は、アミンを用いて除去されるその能力のために選択される。いくつかの実施形態において、キラル試薬は、アミン以外の塩基を用いて除去されるその能力のために選択される。

【1012】

別のキラル補助剤およびそれらの使用は、例えば、Wada I（日本特許第4348077号明細書；国際公開第2005/014609号パンフレット；国際公開第2005/092909号パンフレット）、Wada II（国際公開第2010/064146号パンフレット）、Wada III（国際公開第2012/039448号パンフレット）、キラル制御（国際公開第2010/064146号パンフレット）などに記載されている。

40

【1013】

活性化

アキラルなH-ホスホネート成分を第1の活性化試薬で処理して第1の中間体を形成する。一実施形態では、第1の活性化試薬を縮合ステップの間に反応混合物に加える。第1

50

の活性化試薬の使用は、反応に用いる溶媒等、反応条件による。第1の活性化試薬の例としては、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、ビス(トリクロロメチル)カーボネート(BTC)、塩化オキサリル、 Ph_3PCl_2 、 $(\text{PhO})_3\text{PCl}_2$ 、N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BopCl)、1,3-ジメチル-2-(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピロリジン-1-イル-1,3,2-ジアザホスホリジニウムヘキサフルオロホスフェート(MNTP)、又は3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-1-イル-トリリス(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyNTP)がある。

【1014】

アキラルなH-ホスホネート成分の例としては、上記スキームに示す化合物がある。DBUは、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを表す。 H^+DBU は、例えば、それぞれが第1級、第2級、第3級若しくは第4級のアンモニウムイオン、アルキルアンモニウムイオン、複素環式芳香族イミニウムイオン、又は複素環式イミニウムイオンであってもよく、一価金属イオンであってもよい。

【1015】

キラル試薬との反応

第1の活性化ステップの後、活性化したアキラルなH-ホスホネート成分は、式(Z-I)又は(Z-I')で表されるキラル試薬と反応して、式(Z-Va)、(Z-Vb)、(Z-Va')、又は(Z-Vb')のキラル中間体を形成する。

【1016】

立体特異的縮合ステップ

式Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va')、又は(Z-Vb'))のキラル中間体を第2の活性化試薬及びヌクレオシドで処理して縮合中間体を形成する。ヌクレオシドは固体支持体上にあってもよい。第2の活性化試薬の例としては、4,5-ジシアノイミダゾール(DCI)、4,5-ジクロロイミダゾール、1-フェニルイミダゾリウムトリフレート(PhIMT)、ベンジミダゾリウムトリフレート(BIT)、ベンゾトリアゾール(benzotriazole)、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(NT)、テトラゾール、5-エチルチオテトラゾール(ETT)、5-ベンジルチオテトラゾール(BTT)、5-(4-ニトロフェニル)テトラゾール、N-シアノメチルピロリジニウムトリフレート(CMPT)、N-シアノメチルピペリジニウムトリフレート、N-シアノメチルジメチルアンモニウムトリフレートが挙げられる。式Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va')、又は(Z-Vb'))のキラル中間体はモノマーとして単離してもよい。通常、Z-Va((Z-Vb)、(Z-Va')、又は(Z-Vb'))のキラル中間体は単離せず、同じ容器の中でヌクレオシド又は修飾ヌクレオシドと反応を起こさせ、キラル亜リン酸化合物、即ち縮合中間体を得る。他の実施形態では、本方法を固相合成によって実施する場合、化合物を含む固体支持体から過剰によって副産物、不純物、及び/又は試薬を取り除く。

【1017】

キャッピング・ステップ

最終的な核酸がダイマーより大きい場合、未反応の-OH成分をブロック基でキャッピングし、化合物中のキラル補助基もまたブロック基でキャッピングして、キャッピングされた縮合中間体を形成してもよい。最終的な核酸がダイマーである場合、キャッピング・ステップは必要ない。

【1018】

修飾ステップ

化合物は、求電子試薬との反応によって修飾する。キャッピングされた縮合中間体に修飾ステップを行ってもよい。いくつかの実施形態では、修飾ステップをイオウ求電子試薬、セレンウム求電子試薬、又はホウ素化剤を用いて実施する。修飾ステップの例としては、酸化及び硫化のステップがある。

【1019】

本方法のいくつかの実施形態では、イオウ求電子試薬は、次の式の1つを有する化合物であり：

S_8 (式Z-B)、 $Z^{z1}-S-S-Z^{z2}$ 、又は $Z^{z1}-S-V^z-Z^{z2}$ 、
式中、 Z^{z1} 及び Z^{z2} は互いに独立してアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、複素環式、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、又はチオカルボニル、又は、 Z^{z1} 及び Z^{z2} が一緒になって3～8員環の脂環式環又は複素環を形成したものであり、これらは置換されていても置換されていなくてもよく；

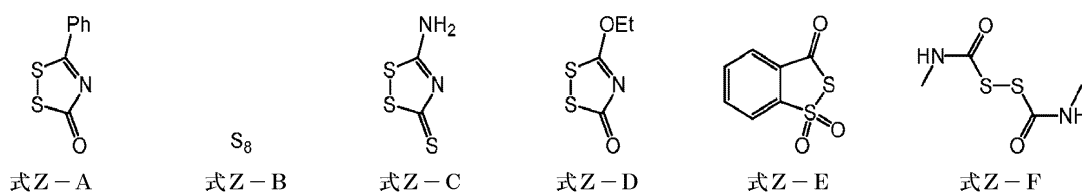
V^z は SO_2 、O、又は NR^f であり；

R^f は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールである。

【1020】

本方法のいくつかの実施形態では、イオウ求電子試薬は次の式Z-A、Z-B、Z-C、Z-D、Z-E、又はZ-Fの化合物である：

【化239】



いくつかの実施形態において、硫化試薬は3-フェニル-1,2,4-ジチアゾリン-5-オンである。

【1021】

いくつかの実施形態では、セレンウム求電子試薬は、次の式の1つを有する化合物であり：

Se (式Z-G)、 $Z^{z3}-Se-Se-Z^{z4}$ 、又は $Z^{z3}-Se-V^z-Z^{z4}$ 、
式中、 Z^{z3} 及び Z^{z4} は互いに独立してアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、複素環式、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、又はチオカルボニル、又は、 Z^{z3} 及び Z^{z4} は一緒になって3～8員環の脂環式環又は複素環を形成したものであり、これらは置換されていても置換されていなくてもよく；

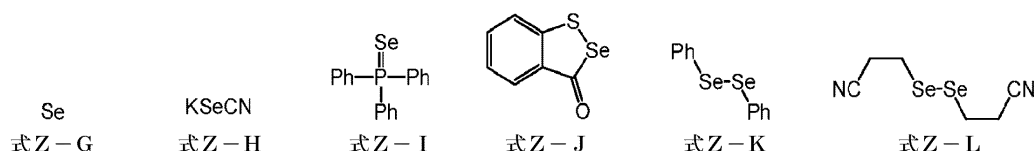
V^z は SO_2 、S、O、又は NR^f であり；

R^f は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はアリールである。

【1022】

いくつかの実施形態では、セレンウム求電子試薬は式Z-G、Z-H、Z-I、Z-J、Z-K、又はZ-Lの化合物である。

【化240】



【1023】

いくつかの実施形態では、ホウ素化剤は、ボラン-N, N-ジイソプロピルエチルアミン($BH_3 D I P E A$)、ボラン-ピリジン($BH_3 P y$)、ボラン-2-クロロピリジン($BH_3 C P y$)、ボラン-アニリン($BH_3 A n$)、ボラン-テトラヒドロフィラン($t e t r a h y d r o f i i r a n e$)($BH_3 T H F$)、又はボラン-ジメチルスルフィド($BH_3 M e_2 S$)である。

【1024】

いくつかの実施形態において、修飾ステップの後、キラル補助基は、伸長しつつあるオ

10

20

30

40

50

リゴヌクレオチド鎖から脱落する。いくつかの実施形態において、修飾ステップの後、キラル補助基は、インターヌクレオチドリ原子に結合したままである。

【1025】

本方法のいくつかの実施形態では、修飾ステップは酸化ステップである。本方法のいくつかの実施形態では、修飾ステップは、本願において上に記載する同様の条件を用いた酸化ステップである。いくつかの実施形態では、酸化ステップは、例えばJP2010-265304A及びWO2010/064146に開示される通りである。

【1026】

鎖伸長サイクル及び脱保護ステップ

キャッピングされた縮合中間体は、脱ブロッキングして、増殖している核酸鎖の5'-末端でブロック基を除去して、化合物を提供する。化合物は、鎖伸長サイクルに再度入って、縮合中間体、キャッピングされた縮合中間体、修飾されキャッピングされた縮合中間体、及び5'-脱保護され修飾されキャッピングされた中間体を形成してもよい。鎖伸長サイクルを少なくとも1周した後、5'-脱保護され修飾されキャッピングされた中間体は、キラル補助基リガンド及び他の保護基、例えば核酸塩基、修飾核酸塩基、糖及び修飾糖保護基の除去によってさらに脱ブロッキングし、核酸を提供する。他の実施形態では、5'-OH成分を含むヌクレオシドは、本明細書に記載される前出の鎖伸長サイクルからの中間体である。なおも別の実施形態では、5'-OH成分を含むヌクレオシドは、他の既知の核酸合成方法から得られる中間体である。固体支持体を用いる実施形態では、次いで、リン原子修飾核酸を固体支持体から切断する。ある特定の実施形態では、核酸は、精製を目的として固体支持体上に付けたままとし、次いで、精製後に固体支持体から切断する。

【1027】

なおも別の実施形態では、5'-OH成分を含むヌクレオシドは、他の既知の核酸合成方法から得られる中間体である。なおも別の実施形態では、5'-OH成分を含むヌクレオシドは、本願に記載される他の既知の核酸合成方法から得られる中間体である。なおも別の実施形態では、5'-OH成分を含むヌクレオシドは、スキームIに示す1つ又は複数のサイクルを含む他の既知の核酸合成方法から得られる中間体である。なおも別の実施形態では、5'-OH成分を含むヌクレオシドは、スキームI-b、I-c、又はI-dに例示する1つ又は複数のサイクルを含む他の既知の核酸合成方法から得られる中間体である。

【1028】

いくつかの実施形態では、本発明は、出発材料として安定な市販される材料を用いるオリゴヌクレオチド合成方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、アキラルな出発材料を用いた立体制御されたリン原子修飾オリゴヌクレオチド誘導体を産生するようにオリゴヌクレオチド合成方法を提供する。

【1029】

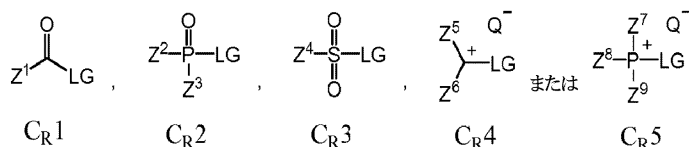
いくつかの実施形態では、本方法は脱保護ステップの下で分解を起こさない。さらに本方法では特別なキャッピング剤を必要とすることなくリン原子修飾オリゴヌクレオチド誘導体を産生する。

【1030】

縮合試薬

本発明の方法に従って有用な縮合試薬(C_R)は、次の一般式のいずれのものでもよく：

【化241】



式中、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶、Z⁷、Z⁸、及びZ⁹は、互いに独立してアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、若しくは

ヘテロアリールオキシより選択される、任意に置換された置換基であってもよく、あるいは、 Z^2 と Z^3 、 Z^5 と Z^6 、 Z^7 と Z^8 、 Z^8 と Z^9 、 Z^9 と Z^7 、若しくは Z^7 と Z^8 と Z^9 、のいずれかの組み合わせにより3～20員環脂環式環又は複素環を形成し； Q^- は対アニオンであり、 LG は脱離基である。

【1031】

いくつかの実施形態では、縮合試薬 C_R の対イオンは Cl^- 、 Br^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 TfO^- 、 Tf_2N^- 、 AsF_6^- 、 ClO_4^- 、又は SbF_6^- であり、 Tf は CF_3SO_2 である。いくつかの実施形態では、縮合試薬 C_R の脱離基は F 、 Cl 、 Br 、 I 、3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール、イミダゾール、アルキルトリアゾール、テトラゾール、ペンタフルオロベンゼン、又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

【1032】

本発明の方法に従って用いる縮合試薬の例としては、ペンタフルオロベンゾイルクロリド、カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-メシチレンスルフォニル-3-ニトロトリアゾール(MSNT)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド(EDCI-HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BopCl)、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、及びO-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、DIPCDI；N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸ブロミド(BopBr)、1, 3-ジメチル-2-(3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ピロリジン-1-イル-1, 3, 2-ジアザホスホリジニウムヘキサフルオロホスフェート(MNTP)、3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルトリス(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyNTP)、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrop)；O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)；及びテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(TFFH)が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、縮合試薬 C_R の対イオンは Cl^- 、 Br^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 TfO^- 、 Tf_2N^- 、 AsF_6^- 、 ClO_4^- 、又は SbF_6^- であり、 Tf は CF_3SO_2 である。

【1033】

いくつかの実施形態では、縮合試薬は、1-(2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル)-5-(ピロリジン-2-イル)テトラゾリド、ピバロイルクロリド、ブロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BopCl)、又は2-クロロ-5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスフィナンである。いくつかの実施形態では、縮合試薬はN, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(BopCl)である。いくつかの実施形態では、縮合試薬はWO2006/066260に記載のものより選択される。

【1034】

いくつかの実施形態では、縮合試薬は1, 3-ジメチル-2-(3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ピロリジン-1-イル-1, 3, 2-ジアザホスホリジニウムヘキサフルオロホスフェート(MNTP)、又は3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルトリス(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyNTP)：

10

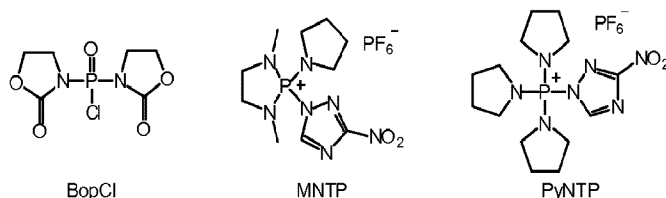
20

30

40

50

【化 2 4 2】



である。

【1035】

ヌクレオシド・カップリングパートナーの塩基及び糖の選択

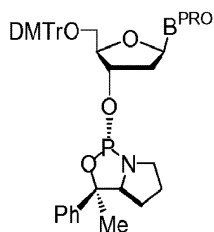
本明細書に記載される通り、本発明の方法に従って用いられるヌクレオシド・カップリングパートナーは、互いに同じでもよく、互いに異なっていてもよい。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの合成において用いられるヌクレオチド・カップリングパートナーは、互いに同じ構造及び／又は立体化学的配置のものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの合成において用いられる各ヌクレオシド・カップリングパートナーは、オリゴヌクレオチドの所定の他のヌクレオシド・カップリングパートナーとは同じ構造及び／又は立体化学的配置のものではない。本発明の方法に従って用いられる例示的な核酸塩基及び糖は本明細書に記載される。関連する化学・合成技術分野の当業者は、本明細書に記載される核酸塩基及び糖のどのような組み合わせも本発明の方法による使用が意図されていると、認識するであろう。

【1036】

カップリング・ステップ

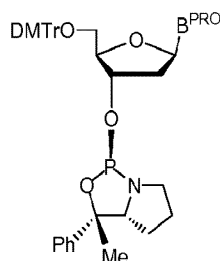
本開示に従って使用するための例のカップリング手順およびキラル試薬および縮合試薬は、とりわけ、Wada I（日本特許第4348077号明細書；国際公開第2005/014609号パンフレット；国際公開第2005/092909号パンフレット）、Wada II（国際公開第2010/064146号パンフレット）、Wada III（国際公開第2012/039448号パンフレット）およびキラル制御（国際公開第2010/064146号パンフレット）に概説されている。本開示に従って使用するためのキラルなヌクレオシドカップリングパートナーは、本明細書において「Wada アミダイト」とも呼ぶ。いくつかの実施形態において、カップリングパートナーは、

【化 2 4 3】

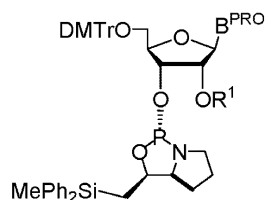


（式中、B^{PRO}は、保護された核酸塩基である。）の構造を有する。いくつかの実施形態において、カップリングパートナーは、

【化 2 4 4】

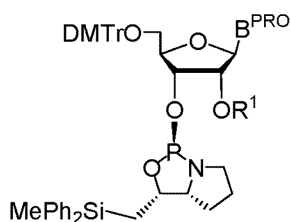


(式中、 B^{PRO} は、保護された核酸塩基である。)の構造を有する。いくつかの実施形態において、カップリングパートナーは、
【化245】



10

(式中、 B^{PRO} は、保護された核酸塩基であり、 R^1 は、本明細書に定義および記述される通りである。)の構造を有する。いくつかの実施形態において、カップリングパートナーは、
【化246】



20

(式中、 B^{PRO} は、保護された核酸塩基であり、 R^1 は、本明細書に定義および記述される通りである。)の構造を有する。いくつかの実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^1 はMeである。
【1037】

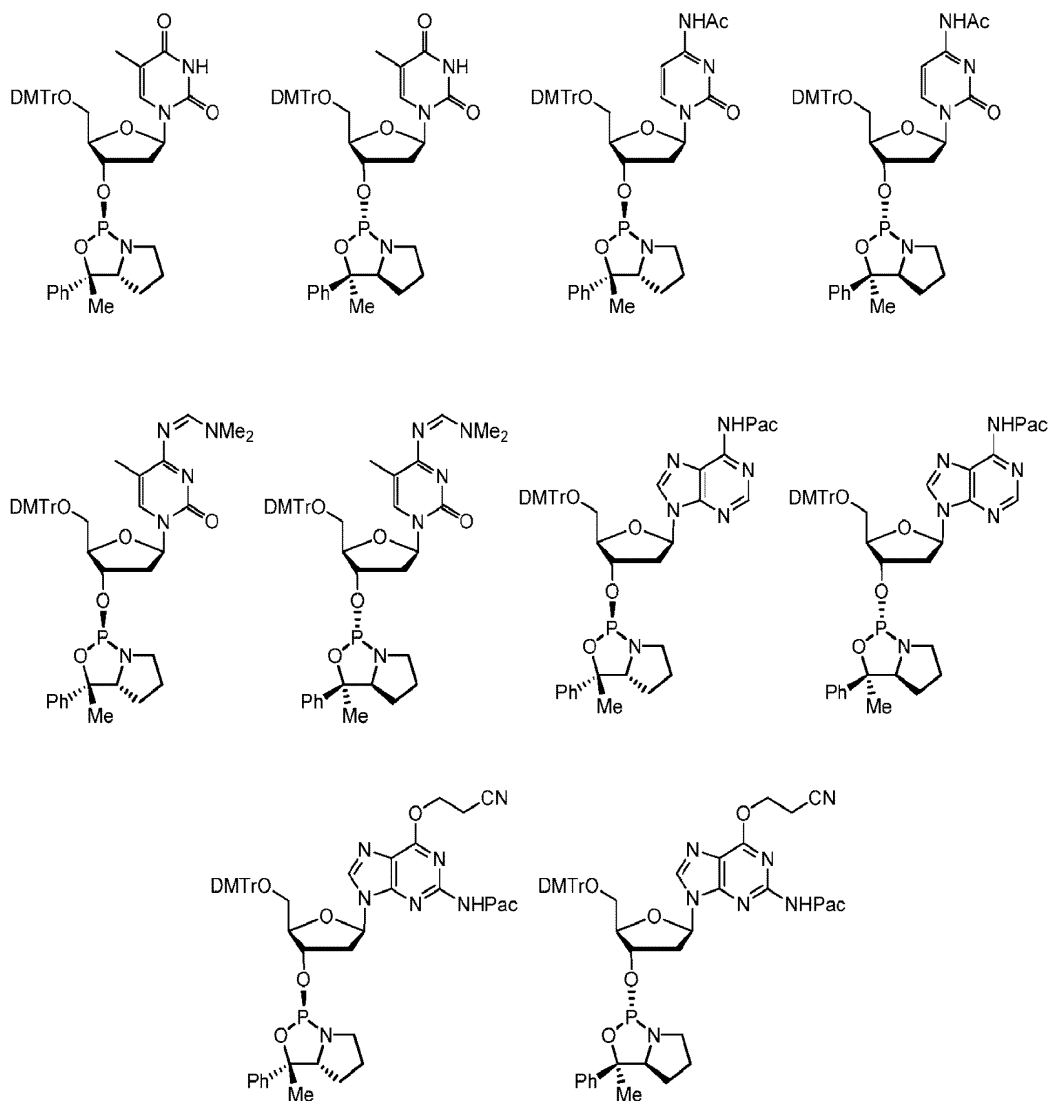
カップリングパートナーとしての例のキラルなホスホラミダイトを以下に示す：

30

40

50

【化 2 4 7】



。

別の例は、キラル制御（国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 4 1 4 6 号パンフレット）に記載されている。

【 1 0 3 8 】

カップリングパートナーを合成するために用いられる方法のうちの 1 つを、以下のスキーム I I に示す。

スキーム I I . カップリングパートナーの例の合成。

10

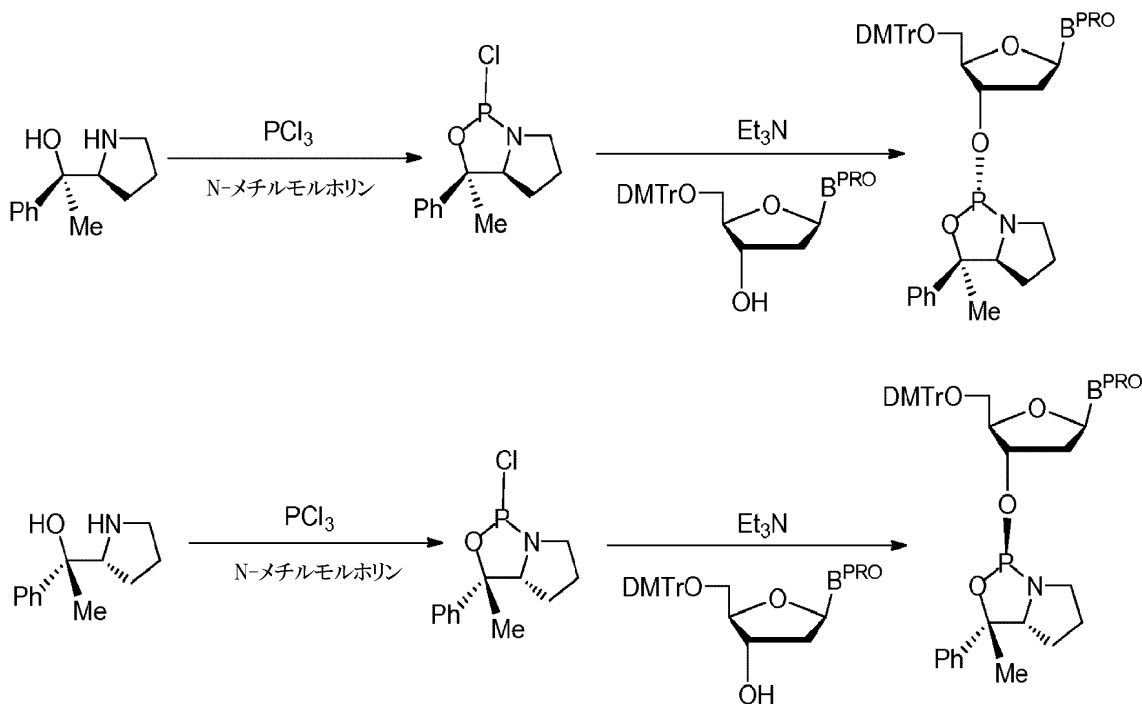
20

30

40

50

【化 2 4 8】



10

20

【1 0 3 9】

いくつかの実施形態では、カップリングのステップは、オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位の遊離ヒドロキシル基をヌクレオシド・カップリングパートナーと適切な条件下で反応させてカップリングを起こすことを含む。いくつかの実施形態では、カップリングのステップの前に脱ブロッキングのステップを行う。例えば、いくつかの実施形態では、増殖しているオリゴヌクレオチドの5'ヒドロキシル基はブロックされ（即ち、保護され）、その後ヌクレオシド・カップリングパートナーと反応させるためには脱ブロッキングしなければならない。

【1 0 4 0】

増殖しているオリゴヌクレオチドの適切なヒドロキシル基を脱ブロッキングした後、キラル試薬を含む溶液と活性化剤を含む溶液との送り込みの準備に当たって、支持体を洗浄し、乾燥する。いくつかの実施形態では、キラル試薬及び活性化剤を同時に送り込む。いくつかの実施形態では、同時の送り込みは、溶液（例えば、ホスホラミダイト溶液）中キラル試薬いくらかと、溶液（例えば、CMPT溶液）中活性化剤いくらかとを、ニトリル溶媒（例えば、アセトニトリル）等の極性非プロトン性溶媒中に送り込むことを含む。

【1 0 4 1】

いくつかの実施形態では、カップリングのステップは、キラル亜リン酸エステル産物が95%超のジアステレオマー過剰率で存在する粗産物組成物を提供する。いくつかの実施形態では、キラル亜リン酸エステル産物が96%超のジアステレオマー過剰率で存在する。いくつかの実施形態では、キラル亜リン酸エステル産物が97%超のジアステレオマー過剰率で存在する。いくつかの実施形態では、キラル亜リン酸エステル産物が98%超のジアステレオマー過剰率で存在する。いくつかの実施形態では、キラル亜リン酸エステル産物が99%超のジアステレオマー過剰率で存在する。

【1 0 4 2】

キャッピング・ステップ

キラル制御オリゴヌクレオチドを作るために提供される方法は、キャッピングのステップを含む。いくつかの実施形態では、キャッピングのステップは単一のステップである。いくつかの実施形態では、キャッピングのステップは2つのステップである。いくつかの実施形態では、キャッピングのステップは2つより多くのステップである。

30

40

50

【1043】

いくつかの実施形態では、キャッピングのステップは、キラル補助基の遊離アミンをキャッピングするステップと、残留未反応5'ヒドロキシル基をキャッピングするステップとを含む。いくつかの実施形態では、キラル補助基の遊離アミンと未反応5'ヒドロキシル基は、同じキャッピング基でキャッピングされる。いくつかの実施形態では、キラル補助基の遊離アミンと未反応5'ヒドロキシル基は、同じキャッピング基でキャッピングされる。いくつかの実施形態では、キラル補助基の遊離アミンと未反応5'ヒドロキシル基は、異なるキャッピング基でキャッピングされる。ある特定の实施形態では、異なるキャッピング基でのキャッピングは、オリゴヌクレオチドの合成の間、1つのキャッピング基を他のキャッピング基より先に選択的に除去することを可能とする。いくつかの実施形態では、両方の基のキャッピングは同時に起こる。いくつかの実施形態では、両方の基のキャッピングは繰り返し起こる。

10

【1044】

ある特定の实施形態では、キャッピングは繰り返し起こり、遊離アミンをキャッピングする第1ステップと、その後遊離5'ヒドロキシル基をキャッピングする第2ステップとを含み、遊離アミン及び5'ヒドロキシル基の両方は同じキャッピング基でキャッピングされる。例えば、いくつかの実施形態では、キラル補助基の遊離アミンは、無水物（例えばフェノキシ酢酸無水物、即ち $\text{Pa c}_2\text{O}$ ）で5'ヒドロキシル基がキャッピングされる前に、同じ無水物を用いてキャッピングされる。ある特定の实施形態では、その同じ無水物による5'ヒドロキシル基のキャッピングは異なる条件下（例えば、1つ又は複数の追加試薬の存在下）で起こる。いくつかの実施形態では、5'ヒドロキシル基のキャッピングは、エーテル性溶媒中アミン塩基（例えば、THF中NMI（N-メチルイミダゾール））の存在下で起こる。「キャッピング基」という表現は本明細書では、「保護基」及び「ブロック基」という句と互換的に用いられる。

20

【1045】

いくつかの実施形態では、アミンキャッピング基は、中間体亜リン酸エステル種の転位及び／又は分解を防ぐようにアミンを効果的にキャッピングすることを特徴とする。いくつかの実施形態では、キャッピング基は、それがヌクレオチド間結合リンの分子内切断を防ぐことを目的としてキラル補助基のアミンを保護する能力で選択される。

【1046】

いくつかの実施形態では、「ショートマー（shortmers）」例えば、「n-m」（m及びnは整数であり、 $m < n$ であり；nは標的オリゴヌクレオチドにおける塩基の数である）不純物であって、第1サイクルで反応せず次の1つ又は複数のサイクルで反応するオリゴヌクレオチド鎖の反応から起こる不純物、の発生を防ぐようにヒドロキシル基を効果的にキャッピングすることを、5'ヒドロキシル基キャッピング基は特徴とする。かかるショートマー、特に「n-1」の存在は、粗オリゴヌクレオチドの純度に有害な影響を有し、オリゴヌクレオチドの最終的な精製を時間がかかって概して低収率なものとする。

30

【1047】

いくつかの実施形態では、特定のキャップは、特定の条件下で特定のタイプの反応を容易にする傾向に基づいて選択される。例えば、いくつかの実施形態では、キャッピング基はE1脱離反応を容易にする能力で選択され、この反応はキャップ及び／又は補助基を増殖しているオリゴヌクレオチドから切断する。いくつかの実施形態では、キャッピング基はE2脱離反応を容易にする能力で選択され、この反応はキャップ及び／又は補助基を増殖しているオリゴヌクレオチドから切断する。いくつかの実施形態では、キャッピング基はβ-脱離反応を容易にする能力で選択され、この反応はキャップ及び／又は補助基を増殖しているオリゴヌクレオチドから切断する。

40

【1048】

修飾ステップ

本明細書で使われる場合、「修飾ステップ（modifying step）」、「修飾ステップ（modification step）」、及び「P-修飾ステップ」とい

50

う句は互換的に用いられ、修飾ヌクレオチド間結合を導入するように用いられるいずれか1つ又は複数のステップを一般的に指す。いくつかの実施形態では、式Iの構造を有する修飾ヌクレオチド間結合。本発明のP-修飾ステップは、提供されるオリゴヌクレオチドの構築が完了する後ではなく、提供されるオリゴヌクレオチドの構築の間に起こる。こうして、提供されるオリゴヌクレオチドの各ヌクレオチド単位は、ヌクレオチド単位が導入されるサイクルの間、結合リンで個別に修飾され得る。

【1049】

いくつかの実施形態では、適切なP-修飾試薬はイオウ求電子試薬、セレンウム求電子試薬、酸素求電子試薬、ホウ素化試薬、又はアジド試薬である。

【1050】

例えば、いくつかの実施形態では、セレンウム試薬は元素セレンウム、セレンウム塩、又は置換ジセレニドである。いくつかの実施形態では、酸素求電子試薬は元素酸素、ペルオキシド、又は置換ペルオキシドである。いくつかの実施形態では、ホウ素化試薬は、ボラン-アミン（例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{DIEA}$ ）、ボラン-ピリジン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{Py}$ ）、ボラン-2-クロロピリジン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{CPy}$ ）、ボラン-アニリン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{An}$ ）、ボラン-エーテル試薬（例えば、ボラン-テトラヒドロフラン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ）、ボラン-ジアルキルスルフィド試薬（例えば、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ）、アニリン-シアノボラン、又はトリフェニルホスフィン-カルボアルコキシボランである。いくつかの実施形態では、アジド試薬は、続く還元を経てアミン基を提供することができるアジド基を含む。

【1051】

いくつかの実施形態では、P-修飾試薬は本明細書に記載される硫化試薬である。いくつかの実施形態では、修飾のステップは、リンを硫化してホスホロチオエート結合又はホスホロチオエートトリエステル結合を提供することを含む。いくつかの実施形態では、修飾のステップは式Iのヌクレオチド間結合を有するオリゴヌクレオチドを提供する。

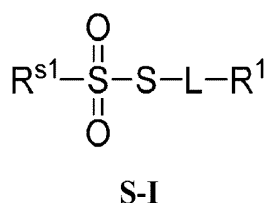
【1052】

いくつかの実施形態では、本発明は硫化試薬、同試薬を作る方法、及び同試薬の使用法を提供する。

【1053】

いくつかの実施形態では、かかる硫化試薬はチオスルホン酸試薬である。いくつかの実施形態では、チオスルホン酸試薬は式S-Iの構造を有し：

【化249】



式中、

$\text{R}^{\text{S}1}$ はRであり；

R、L、及び R^1 のそれぞれは互いに独立して上及び本明細書に定義され記載される通りである。

【1054】

いくつかの実施形態では、硫化試薬はビス（チオスルホン酸）試薬である。いくつかの実施形態では、ビス（チオスルホン酸）試薬は式S-IIの構造を有し：

10

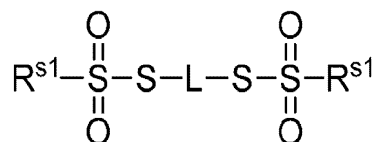
20

30

40

50

【化 2 5 0】



S-II

式中、 $\text{R}^{\text{S}1}$ 及び L のそれぞれは互いに独立して上及び本明細書に定義され記載される通りである。

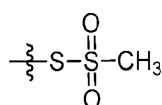
【1 0 5 5】

一般的に上に定義される通り、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は R であり、 R は上及び本明細書に定義され記載される通りである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよい脂肪族、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよいアルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよいアルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ はメチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ はシアノメチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ はニトロメチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよいアリールである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ はフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は p -ニトロフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は p -メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は p -クロロフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は o -クロロフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は 2, 4, 6-トリクロロフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ はペンタフルオロフェニルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよい置換ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は置換されてもよい置換ヘテロアリールである。

【1 0 5 6】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}-\text{S}(\text{O})_2\text{S}-$ は

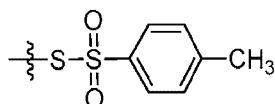
【化 2 5 1】



(M T S)

である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}-\text{S}(\text{O})_2\text{S}-$ は

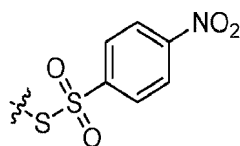
【化 2 5 2】



(T T S)

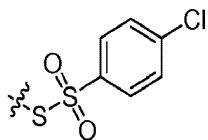
である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}-\text{S}(\text{O})_2\text{S}-$ は

【化 2 5 3】

(NO₂ P h e T S)

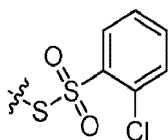
である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{S}1}-\text{S}(\text{O})_2\text{S}-$ は

【化 2 5 4】



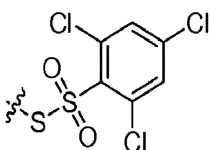
(p-ClPhETS)

である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は
【化 2 5 5】



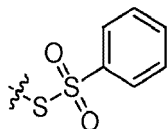
(o-ClPhETS)

である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は
【化 2 5 6】



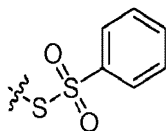
(2,4,6-TrichlorophETS)

である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は
【化 2 5 7】



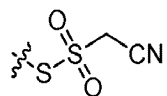
(PhETS)

である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は
【化 2 5 8】



(PFPhETS)

である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は
【化 2 5 9】



(a-CNMTS)

である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は

10

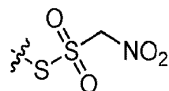
20

30

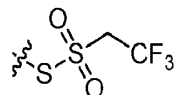
40

50

【化 2 6 0】

(a-NO₂MTS)である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は

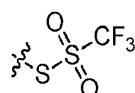
【化 2 6 1】



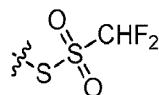
10

(a-CF₃MTS)である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は

【化 2 6 2】

(a-CF₃TS)である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は

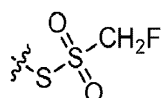
【化 2 6 3】



20

(a-CHF₂TS)である。いくつかの実施形態では、 $R^{s1}-S(O)_2S-$ は

【化 2 6 4】



30

(a-CH₂FTS)

である。

【1057】

いくつかの実施形態では、硫化試薬はS-I又はS-IIの構造を有し、Lは-S-R^{L3}-又は-S-C(O)-R^{L3}-である。いくつかの実施形態では、Lは-S-R^{L3}-又は-S-C(O)-R^{L3}-であり、R^{L3}は置換されてもよいC₁~C₆アルキレンである。いくつかの実施形態では、Lは-S-R^{L3}-又は-S-C(O)-R^{L3}-であり、R^{L3}は置換されてもよいC₁~C₆アルケニレンである。いくつかの実施形態では、Lは-S-R^{L3}-又は-S-C(O)-R^{L3}-であり、R^{L3}は置換されてもよいC₁~C₆アルキレンであり、1つ又は複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁~C₆アルケニレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンによって互いに独立して置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、R^{L3}は置換されていてもよい-S-(C₁~C₆アルケニレン)-、-S-(C₁~C₆アルキレン)-、-S-(C₁~C₆アルキレン)-アリーレン-(C₁~C₆アルキレン)-、-S-CO-アリーレン-(C₁~C₆アルキレン)-、又は-S-CO-(C₁~C₆アルキレン)-アリーレン-(C₁~C₆アルキレン)-である。いくつかの実施形態では、硫化試薬はS-I又はS-IIの構造を有し、Lは-S-R^{L3}-又は-S-C(O)-R^{L3}-であり

40

50

、イオウ原子は R^1 に結合する。

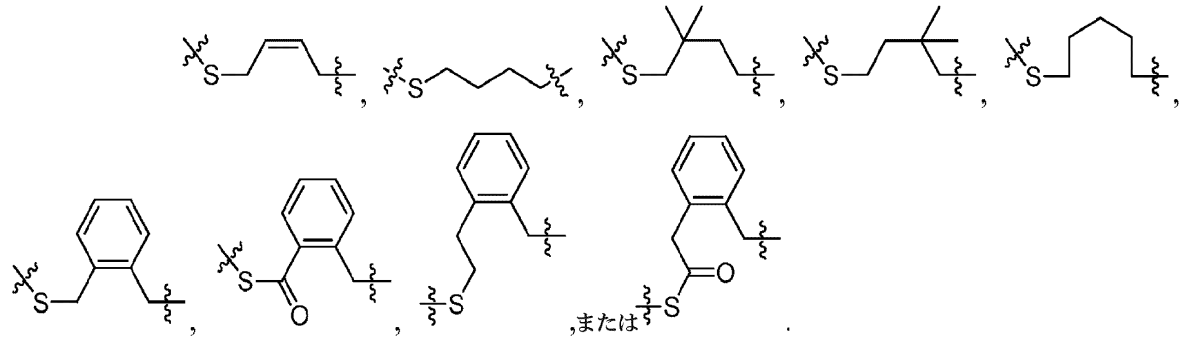
【1058】

いくつかの実施形態では、硫化試薬は $S-I$ 又は $S-II$ の構造を有し、 L はアルキレン、アルケニレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンである。

【1059】

いくつかの実施形態では、硫化試薬は $S-I$ 又は $S-II$ の構造を有し、 L は

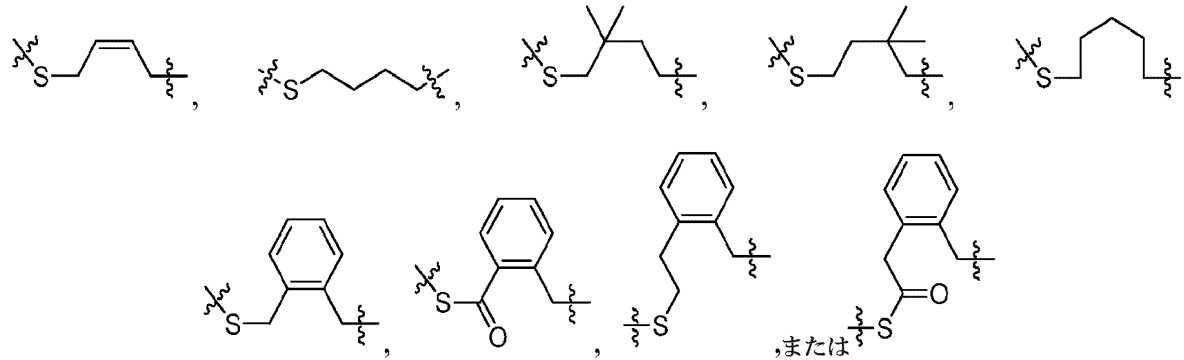
【化265】



10

である。いくつかの実施形態では、 L は

【化266】

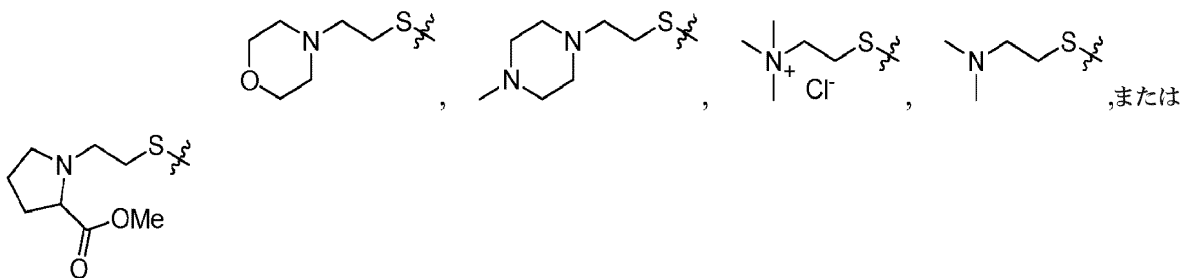


30

であり、イオウ原子は R^1 に結合する。

いくつかの実施形態では、硫化試薬は $S-I$ 又は $S-II$ の構造を有し、 R^1 は

【化267】

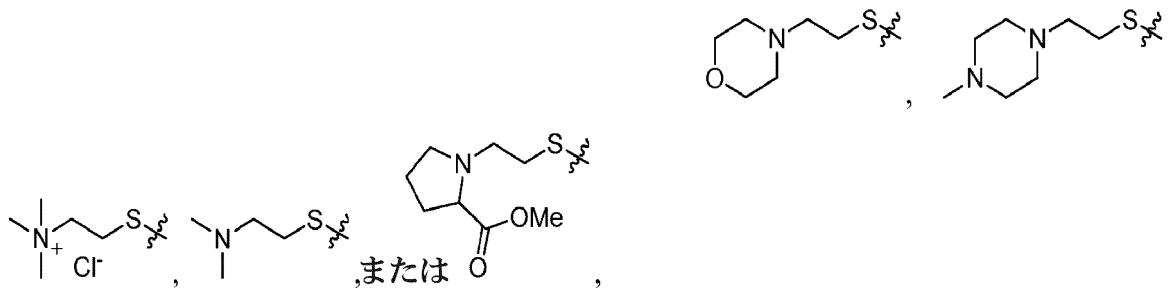


40

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

50

【化 2 6 8】

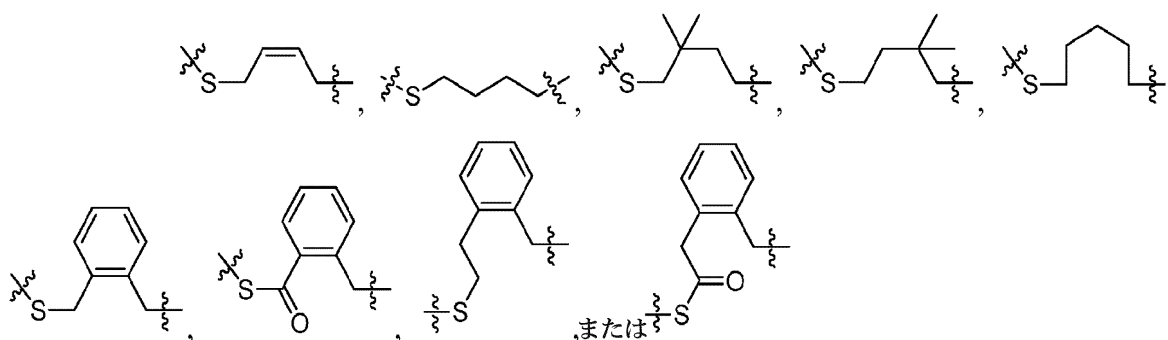


10

であり、イオウ原子はLに結合する。

いくつかの実施形態では、硫化試薬はS-I又はS-IIの構造を有し、Lは

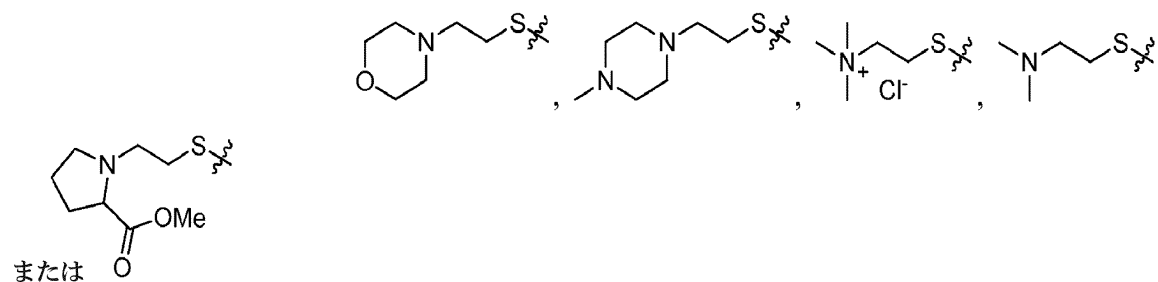
【化 2 6 9】



20

であり、イオウ原子はR¹に結合し、R¹は

【化 2 7 0】



30

であり、イオウ原子はLに結合する。

【1 0 6 0】

いくつかの実施形態では、硫化試薬はS-I又はS-IIの構造を有し、R¹は-S-R^{L2}であり、R^{L2}は上及び本明細書に定義され記載される通りである。いくつかの実施形態では、R^{L2}は-S-(C₁~C₆アルキレン)-ヘテロシクリル、-S-(C₁~C₆アルケニレン)-ヘテロシクリル、-S-(C₁~C₆アルキレン)-N(R')₂、-S-(C₁~C₆アルキレン)-N(R')₃より選択される置換されていてもよい基であり、各R'は上に定義され本明細書に記載される通りである。

40

【1 0 6 1】

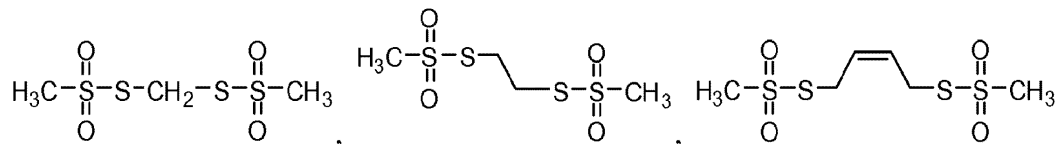
いくつかの実施形態では、-L-R¹は-R^{L3}-S-S-R^{L2}であり、各変数は互いに独立して上に定義され本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、-L-R¹は-R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2}であり、各変数は互いに独立して上に定義され本明細書に記載される通りである。

【1 0 6 2】

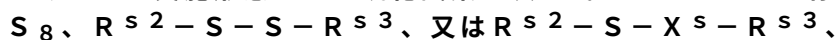
式S-IIの例示的ビス(チオスルホン酸)試薬を下に示す：

50

【化 2 7 1】



いくつかの実施形態では、硫化試薬は次の式のうちの 1 つを有する化合物であり：



式中、

R^{s2} 及び R^{s3} のそれぞれは互いに独立して、脂肪族、アミノアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、又はチオカルボニルより選択される置換されていてもよい基であり；又は

R^{s2} 及び R^{s3} はそれらが結合している原子とともに一緒になって、置換されていてもよい複素環又はヘテロアリール環を形成し；

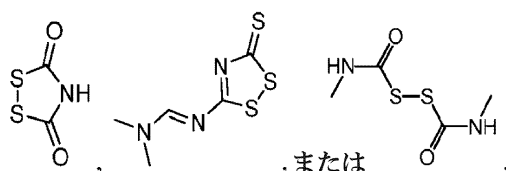
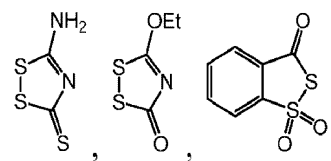
X^s は $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、又は $-N(R')$ であり；及び

R' は上及び本明細書に定義され記載される通りである。

【1 0 6 3】

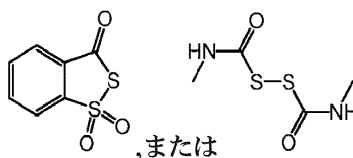
いくつかの実施形態では、硫化試薬は S_8 、

【化 2 7 2】



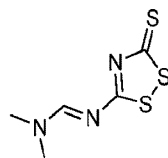
である。いくつかの実施形態では、硫化試薬は S_8 、

【化 2 7 3】



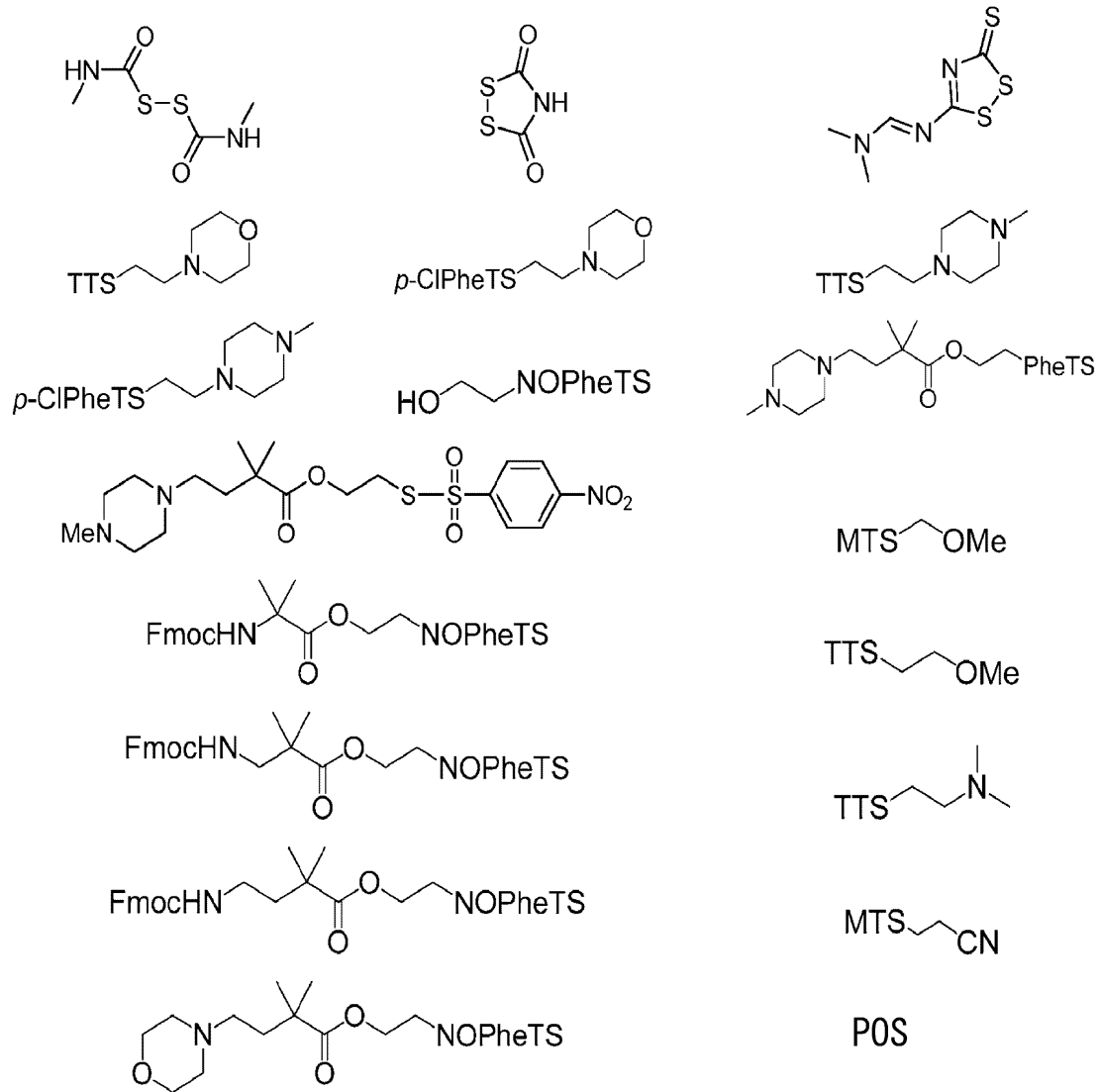
である。いくつかの実施形態では、硫化試薬は

【化 2 7 4】



である。

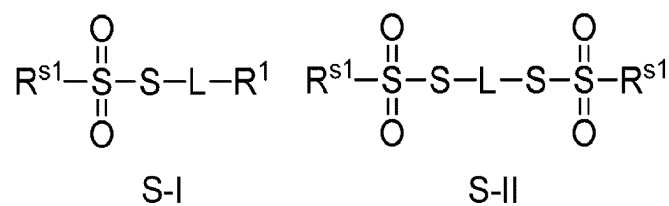
【1 0 6 4】



【1065】

いくつかの実施形態では、提供される硫化試薬を用いてH-ホスホネートを修飾する。例えば、いくつかの実施形態では、H-ホスホネートオリゴヌクレオチドは、例えば、Wada I又はWada IIの方法を用いて合成し、式S-I又はS-IIの硫化試薬を用いて修飾する：

【化275】

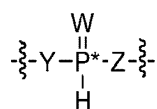


式中、R^{S1}、L、及びR¹のそれぞれは上及び本明細書に記載され定義される通りである。

【1066】

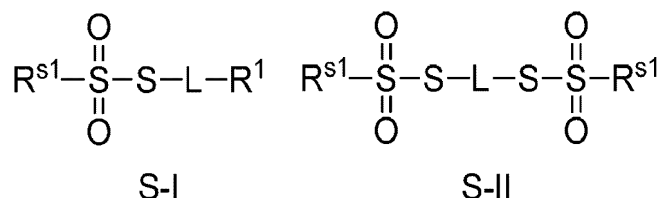
いくつかの実施形態では、本発明はホスホロチオエートトリエステルを合成する方法を提供し、本方法は、

i) 構造：
【化 2 7 6】



(式中、W、Y、及びZのそれぞれは上及び本明細書に記載され定義される通りであり、シリル化試薬とともにシリルオキシホスホネートを提供する)のH-ホスホネートを反応させるステップと、

ii) シリルオキシホスホネートを構造 S-I 又は S-II：
【化 2 7 7】



の硫化試薬と反応させ、ホスホロチオトリエステルを提供するステップと、を含む。

【1 0 6 7】

いくつかの実施形態では、セレンウム求電子試薬を硫化試薬の代わりに用いてヌクレオチド間結合へ修飾を導入する。いくつかの実施形態では、セレンウム求電子試薬は次の式の1つを有する化合物であり：

Se 、 $\text{R}^{\text{S}2}\text{--Se--Se--R}^{\text{S}3}$ 、又は $\text{R}^{\text{S}2}\text{--Se--X}^{\text{S}}\text{--R}^{\text{S}3}$ 、
式中、 $\text{R}^{\text{S}2}$ 及び $\text{R}^{\text{S}3}$ のそれぞれは互いに独立して、脂肪族、アミノアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド、又はチオカルボニルより選択される置換されていてもよい基であり；又は

$\text{R}^{\text{S}2}$ 及び $\text{R}^{\text{S}3}$ はそれらが結合している原子とともに一緒になって、置換されていてもよい複素環又はヘテロアリール環を形成し；

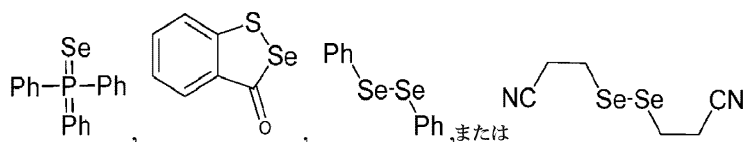
X^{S} は $\text{--S(O)}_2\text{--}$ 、 --O-- 、又は $\text{--N(R')}^{\text{'}}\text{--}$ であり；及び

R' は上及び本明細書に定義され記載される通りである。

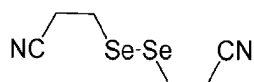
【1 0 6 8】

他の実施形態では、セレンウム求電子試薬は Se 、 KSeCN 、

【化 2 7 8】



の化合物である。いくつかの実施形態では、セレンウム求電子試薬は Se 又は
【化 2 7 9】



である。

【1 0 6 9】

いくつかの実施形態では、本発明に従って用いられる硫化試薬は、硫化の間リンに移動

する成分が単一イオウ原子（例えば、 $-S^-$ 又は $=S$ ）ではなく置換イオウ（例えば、 $-SR$ ）であることを特徴とする。

【1070】

いくつかの実施形態では、本発明に従って用いられる硫化試薬は、試薬の活性が、所定の電子吸引基又は電子供与基で試薬を修飾することによって調節可能であることを特徴とする。

【1071】

いくつかの実施形態では、本発明に従って用いられる硫化試薬は、それが結晶性であることを特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明に従って用いられる硫化試薬は、それが高い結晶化度を有することを特徴とする。ある特定の実施形態では、本発明に従って用いられる硫化試薬は、例えば再結晶によって試薬の精製が容易であることを特徴とする。ある特定の実施形態では、本発明に従って用いられる硫化試薬は、それにイオウ含有不純物が実質的にないことを特徴とする。いくつかの実施形態では、イオウ含有不純物が実質的にない硫化試薬は効率の向上を示す。

【1072】

いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御オリゴヌクレオチドは1つ又は複数のリン酸ジエステル結合を含む。かかるキラル制御オリゴヌクレオチドを合成するために、1つ又は複数の修飾ステップを酸化ステップに置き換えて、同等のリン酸ジエステル結合を導入してもよい。いくつかの実施形態では、酸化ステップは、通常のオリゴヌクレオチド合成と同様に実施する。いくつかの実施形態では、酸化ステップは I_2 の使用を含む。いくつかの実施形態では、酸化ステップは I_2 及びピリジンの使用を含む。いくつかの実施形態では、酸化ステップは、THF／ピリジン／水（70：20：10－v／v／v）共溶媒系中0.02M I_2 の使用を含む。例示的サイクルをスキームI－cに示す。

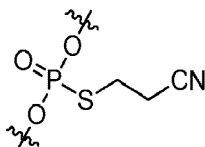
【1073】

いくつかの実施形態において、ホスホロチオエートは、硫化試薬、例えば、3－フェニル－1，2，4－ジチアゾリン－5－オンによる硫化により直接生成される。いくつかの実施形態において、ホスホロチオエートを直接導入した後、キラル補助基は、インターヌクレオチドリン原子に結合したままである。いくつかの実施形態において、キラル補助剤を除去するために別の脱保護ステップが必要である（例えば、DPSEタイプのキラル補助剤については、TBAF、HF－Et₃Nなどを使用する）。

【1074】

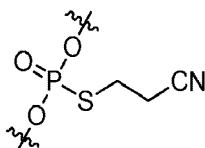
いくつかの実施形態では、ホスホロチオエート前駆体を用いて、ホスホロチオエート結合を含むキラル制御オリゴヌクレオチドを合成する。いくつかの実施形態では、かかるホスホロチオエート前駆体は

【化280】



である。いくつかの実施形態では、

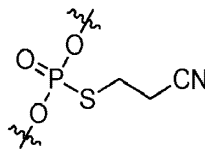
【化281】



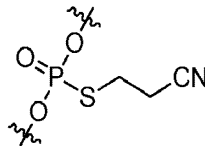
は、サイクル終了後、標準脱保護／放出手順の間、ホスホロチオエートジエステル結合へと変換される。例をさらに下に示す。

【1075】

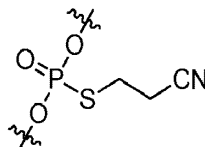
いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御オリゴヌクレオチドは1つ又は複数のリン酸ジエステル結合及び1つ又は複数のホスホロチオエートジエステル結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御オリゴヌクレオチドは1つ又は複数のリン酸ジエステル結合及び1つ又は複数のホスホロチオエートジエステル結合を含み、少なくとも1つのリン酸ジエステル結合は、3'から5'に合成されるとき全てのホスホロチオエートジエステル結合の後で導入される。かかるキラル制御オリゴヌクレオチドを合成するために、いくつかの実施形態では、1つ又は複数の修飾ステップを酸化ステップに置き換えて、同等のリン酸ジエステル結合を導入してもよく、ホスホロチオエート前駆体をホスホロチオエートジエステル結合のそれぞれに対して導入する。いくつかの実施形態では、所望のオリゴヌクレオチド長を達成した後、ホスホロチオエート前駆体をホスホロチオエートジエステル結合に変換する。いくつかの実施形態では、サイクル終了の間か後の脱保護／放出ステップでホスホロチオエート前駆体をホスホロチオエートジエステル結合に変換する。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は、それをβ脱離経路によって除去できることを特徴とする。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は【化282】



である。当業者に理解されるように、合成の間、ホスホロチオエート前駆体、例えば、
【化 283】



を使用する利点の1つは、
【化284】



はある特定の条件下でホスホロチオエートより安定しているということである。
【1076】

いくつかの実施形態では、ホスホロチオエート前駆体は、本明細書に記載されるリン保護基、例えば、２-シアノエチル（C E 又は C n e）、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（N P E 又は N p e）、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-１-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、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。例をさらに下に示す。

【1077】
上に示すように、いくつかの実施形態において、硫化は、成長するオリゴヌクレオチドからキラル試薬を開裂させる条件で行う。いくつかの実施形態において、硫化は、成長するオリゴヌクレオチドからキラル試薬を開裂させない条件で行う。

【 1 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、硫化試薬を適切な溶媒に溶解させ、カラムに送り込む。ある特定の実施形態では、溶媒は、ニトリル溶媒等の極性非プロトン性溶媒である。いくつかの実施形態では、溶媒はアセトニトリルである。いくつかの実施形態では、硫化試薬の溶液は、ニトリル溶媒（例えば、アセトニトリル）中で、硫化試薬（例えば、本明細書に記載されるチオスルホン酸誘導体）をBSTFA（N，O-ビス-トリメチルシリル-トリフルオロアセトアミド）と混合することによって調製する。いくつかの実施形態では、BSTFAを含まない。例えば、本発明者は、一般式 $R^s2-S-S(O)_2-R^s3$ の比較的反応性のある硫化試薬がしばしば、BSTFAの不存在下、硫化反応に問題なく関与できることを見出した。ほんの一例を挙げると、発明者は、 R^s2 がp-ニトロフェニルで、 R^s3 がメチルである場合BSTFAが必要ないことを例証した。本開示を参考

10

【1079】

いくつかの実施形態では、硫化ステップを室温で実施する。いくつかの実施形態では、硫化ステップをより低い温度、例えば、約0℃、約5℃、約10℃、又は約15℃で実施する。いくつかの実施形態では、硫化ステップを約20℃より高い温度で実施する。

【1080】

いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約120分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約90分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約60分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約30分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約25分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約20分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約15分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約1分～約10分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約5分～約60分間行う。

20

【1081】

いくつかの実施形態では、硫化反応は約5分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約10分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約15分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約20分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約25分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約30分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約35分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約40分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約45分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約50分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約55分間行う。いくつかの実施形態では、硫化反応は約60分間行う。

30

【1082】

本発明の方法に従って作られる硫化修飾産物のいくつかは予想外に安定であることが期待せずして見いだされた。いくつかの実施形態では、予想外に安定な産物はホスホロチオエートトリエステルである。いくつかの実施形態では、予想外に安定な産物は、式I-cの構造を有する1つ又は複数のヌクレオチド間結合を含むキラル制御オリゴヌクレオチドである。

【1083】

当業者は、本明細書に記載される硫化方法及び本明細書に記載される硫化試薬はまた、Wada II (WO2010/064146) に記載されるもの等、修飾H-ホスホネートオリゴヌクレオチドに関連して有用であることを認識する。

40

【1084】

いくつかの実施形態では、硫化反応は、少なくとも約80%、85%、90%、95%、96%、97%、又は98%の段階的硫化効率を有する。いくつかの実施形態では、硫化反応は少なくとも純度98%の粗ジヌクレオチド産物組成物を提供する。いくつかの実施形態では、硫化反応は少なくとも純度90%の粗テトラヌクレオチド産物組成物を提供する。いくつかの実施形態では、硫化反応は少なくとも純度70%の粗ドデカヌクレオチド産物組成物を提供する。いくつかの実施形態では、硫化反応は少なくとも純度50%の

50

粗イコサヌクレオチド産物組成物を提供する。

【1085】

結合リンを修飾するステップが完了すると、オリゴヌクレオチドは、サイクルを再開するための準備として別の脱ブロッキングステップを経る。いくつかの実施形態では、キラル補助基は硫化後無傷のままであり、続く脱ブロッキングステップの間脱ブロッキングされ、この脱ブロッキングステップはサイクルを再開する前に必ず起こる。脱ブロッキング、カップリング、キャッピング、及び修飾のステップは、増殖しているオリゴヌクレオチドが所望の長さに達するまで繰り返し、所望の長さに達した時点でオリゴヌクレオチドを、固体支持体から直ぐに切断するか、精製目的の支持体に付けたままとして後で切断するか、どちらかが可能である。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の保護基は、ヌクレオチド塩基の1つ又は複数において存在し、支持体からのオリゴヌクレオチドの切断と塩基の脱保護は単一ステップにおいて起こる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の保護基は、ヌクレオチド塩基の1つ又は複数において存在し、支持体からのオリゴヌクレオチドの切断と塩基の脱保護は1つより多数のステップにおいて起こる。いくつかの実施形態では、脱保護と、支持体からの切断とは、例えば、1つ又は複数のアミン塩基を用いた塩基性条件下で起こる。ある特定の実施形態では、1つ又は複数のアミン塩基はプロピルアミンを含む。ある特定の実施形態では、1つ又は複数のアミン塩基はピリジンを含む。

10

【1086】

いくつかの実施形態では、支持体からの切断及び／又は脱保護は、約30℃～約90℃の高温で起こる。いくつかの実施形態では、支持体からの切断及び／又は脱保護は、約40℃～約80℃の高温で起こる。いくつかの実施形態では、支持体からの切断及び／又は脱保護は、約50℃～約70℃の高温で起こる。いくつかの実施形態では、支持体からの切断及び／又は脱保護は、約60℃の高温で起こる。いくつかの実施形態では、支持体からの切断及び／又は脱保護は、周囲温度で起こる。

20

【1087】

例示的な精製手順は、本明細書に記載されかつ当技術分野で周知であるか、又はそのいずれかである。

【1088】

注目すべきは、各サイクル中、増殖しているオリゴヌクレオチドからキラル補助基を除去することが少なくとも次の理由で有利であることであり、その理由とは、

30

(1) 敏感な可能性のある官能基をリンに導入するオリゴヌクレオチド合成の最後に、何らかの分離ステップで補助基を除去する必要がないこと、(2) 副反応を起こしやすく、かつ／又は後続化学作用へ干渉しやすい不安定なリン-補助基中間体が避けられることである。このようにして、各サイクル中のキラル補助基の除去は合成全体をより効率的にする。

【1089】

脱ブロッキングのステップがサイクルとの関連において上に記載されているが、一方、追加の一般的方法が下の通り含まれる。

【1090】

脱ブロッキングステップ

40

いくつかの実施形態では、カップリングのステップは、その前に脱ブロッキングのステップが来る。例えば、いくつかの実施形態では、増殖しているオリゴヌクレオチドの5'ヒドロキシル基をブロッキングし(即ち、保護し)、それを続いてヌクレオシド・カップリングパートナーと反応させるためには脱ブロッキングしなければならない。

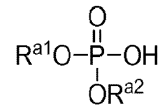
【1091】

いくつかの実施形態では、酸性化を用いてブロック基を除去する。いくつかの実施形態では、酸はブレンステッド酸又はルイス酸である。有用なブレンステッド酸としては、有機溶媒又は水(80%酢酸の場合)中に-0.6(トリフルオロ酢酸)～4.76(酢酸)のpKa(水中25℃)値を有する、カルボン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、リン酸及びその誘導体、ホスホン酸及びその誘導体、アルキルホスホン酸及びそ

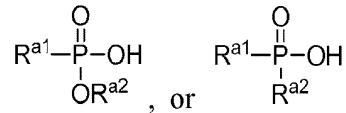
50

これらの誘導体、アリールホスホン酸及びそれらの誘導体、ホスフィン酸、ジアルキルホスフィン酸、並びにジアリールホスフィン酸がある。酸性化ステップで用いられる酸（１～８０％）の濃度は酸の酸性度による。強酸性条件は、脱プリン／脱ピリミジンを生じ、プリン塩基又はピリミジニル塩基がリボース環及び／又は他の糖環から切断されるので、酸強度を考慮に入れなければならない。いくつかの実施形態では、酸は $R^{a1}COOH$ 、 $R^{a1}SO_3H$ 、 $R^{a3}SO_3H$ 、

【化２８５】



10



より選択され、式中、 R^{a1} 及び R^{a2} のそれぞれは互いに独立して水素又は置換されていてもよいアルキル若しくはアリールであり、 R^{a3} は置換されていてもよいアルキル又はアリールである。

【１０９２】

20

いくつかの実施形態では、酸性化は有機溶媒中ルイス酸によって達成する。例示的なかかる有用なルイス酸としては、 $Zn(X^a)_2$ があり、 X^a は Cl 、 Br 、 I 、又は CF_3SO_3 である。

【１０９３】

いくつかの実施形態では、酸性化のステップは、プリン成分を縮合中間体から除去することなくブロック基を除去するのに有効な量のブレンステッド酸又はルイス酸を添加することを含む。

【１０９４】

酸性化ステップに有用な酸としてはまた、有機溶媒中１０％リン酸、有機溶媒中１０％塩酸、有機溶媒中１％トリフルオロ酢酸、有機溶媒中３％ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸又は水中８０％酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。このステップで用いられるようなブレンステッド酸又はルイス酸の濃度も、酸の濃度が、糖成分からの核酸塩基の切断を起こす濃度を超えないように選択する。

30

【１０９５】

いくつかの実施形態では、酸性化は、有機溶媒中約１％トリフルオロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、有機溶媒中約０．１％～約８％トリフルオロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、有機溶媒中３％のジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、有機溶媒中約０．１％～約１０％ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、有機溶媒中３％トリクロロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、有機溶媒中約０．１％～約１０％トリクロロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、水中８０％酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、水中約５０％～約９０％、又は約５０％～約８０％、約５０％～約７０％、約５０％～約６０％、約７０％～約９０％酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、酸性化は、さらに酸性溶媒ヘカチオンスカベンジャーを添加することを含む。ある特定の実施形態では、カチオンスカベンジャーはトリエチルシラン又はトリイソプロピルシランであってもよい。いくつかの実施形態では、ブロック基を酸性化によって脱ブロッキングし、これは有機溶媒中１％トリフルオロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、ブロック基を酸性化によって脱ブロッキングし、これは有機溶媒中３％ジクロロ酢酸を添加することを含む。いく

40

50

つかの実施形態では、ブロック基を酸性化によって脱ブロッキングし、これは有機溶媒中 3 %トリクロロ酢酸を添加することを含む。いくつかの実施形態では、ブロック基を酸性化によって脱ブロッキングし、これはジクロロメタン中 3 %トリクロロ酢酸を添加することを含む。

【1096】

ある特定の実施形態では、本発明の方法は、合成装置上で完了し、増殖しているオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基を脱ブロッキングするステップは、いくらかの量の溶媒を合成装置カラムへ送り込むことを含み、このカラムは、オリゴヌクレオチドを付ける固体支持体を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、ハロゲン化溶媒（例えば、ジクロロメタン）である。ある特定の実施形態では、溶媒は、いくらかの量の酸を含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、いくらかの量の有機酸、例えばトリクロロ酢酸を含む。ある特定の実施形態では、酸は約 1 %～約 20 %w/v の量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は約 1 %～約 10 %w/v の量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は約 1 %～約 5 %w/v の量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は約 1 %～約 3 %w/v の量で存在する。ある特定の実施形態では、酸は約 3 %w/v の量で存在する。ヒドロキシル基を脱ブロッキングする方法は本明細書にさらに記載される。いくつかの実施形態では、酸は、ジクロロメタン中 3 %w/v で存在する。

【1097】

いくつかの実施形態では、キラル補助基は、脱ブロッキングステップの前に除去する。いくつかの実施形態では、キラル補助基は脱ブロッキングステップの間に除去する。

【1098】

いくつかの実施形態では、サイクル終了を脱ブロッキングステップの前に実施する。いくつかの実施形態では、サイクル終了を脱ブロッキングステップの後に実施する。

【1099】

ブロック基／保護基除去の一般的条件

核酸塩基又は糖成分上に位置するヒドロキシル成分又はアミノ成分等の官能基は、合成の間ブロック（保護）基（成分）でルーチン的にブロッキングされ、その後脱ブロッキングされる。一般に、ブロック基は分子の化学官能成分を特定の反応条件に対して不活性とし、後でブロック基を分子内のそのような官能成分から、分子の残りを実質的に損傷することなく除去することが可能である（例えば、Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 参照）。例えば、アミノ基は、フタルイミド、9-フルドレニルメトキシカルボニル (fluorenylmethoxycarbonyl) (FMOC)、トリフェニルメチルスルフェニル、t-BOC、4,4'-ジメトキシトリチル (DMTr)、4-メトキシトリチル (MMTr)、9-フェニルキサントゲン-9-イル (ピキシル)、トリチル (Tr)、又は 9-(p-メトキシフェニル)キサントゲン-9-イル (MOX) 等の窒素ブロック基でブロッキングすることができる。カルボキシル基はアセチル基として保護できる。ヒドロキシ基は、テトラヒドロピラニル (THP)、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、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-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イル (Fpmp)、1-(2-クロロエトキシ)エチル、3-メトキシ-1,5-ジカルボメトキシペンタン-3-イル (MDP)、ビス(2-アセトキシエトキシ)メチル (ACE)、トリイソプロピルシリルオキシメチル (TOM)、1-(2-シアノエトキシ)エチル (CEE)、2-シアノエトキシメチル (CEM)、[4-(N-ジクロロアセチル-N-メチルアミノ)ベンジルオキシ]メチル、2-シアノエチル (CN)、ピバロイルオキシメチル (PivOM)、レヴュニル (levunyl) オキシメチル (ALE) 等として保護できる。他の代表的なヒドロキシルブロック基については記載がなされている（例えば、Beauche et al., *Tetrahedron*, 1992, 46, 2223 参照）。いくつかの実施形態では、ヒドロキシルブロック基は、トリチル、モノメトキシトリチル、ジ

メトキシトリチル、トリメトキシトリチル、9-フェニルキサンチン-9-イル（ピキシル）及び9-（p-メトキシフェニル）キサンチン-9-イル（MOX）等、酸に不安定な基である。化学官能基はまた、それらを前駆体形式で含むことによってブロッキングすることが可能である。このようにして、アジド基は容易にアミンに変換されるので、アミンのブロッキング形式と考えることができる。核酸合成において利用されるさらなる代表的保護基が知られている（例えば、Agrawal et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds., Humana Press, New Jersey, 1994, Vol. 26, pp. 1-72 参照）。

【1100】

核酸からブロック基を除去する種々の方法が知られ、用いられる。いくつかの実施形態では、全てのブロック基を除去する。いくつかの実施形態では、ブロック基の一部を除去する。いくつかの実施形態では、反応条件は、所定のブロック基を選択的に除去するように調整可能である。

【1101】

いくつかの実施形態では、核酸塩基ブロック基が存在する場合、それは、提供されるオリゴヌクレオチドの構築の後、酸性試薬で切断可能である。いくつかの実施形態では、核酸塩基ブロック基が存在する場合、それは、酸性条件下でも塩基性条件下でも切断可能ではなく、例えば、フッ化物塩又はフッ化水素酸複合体で切断可能である。いくつかの実施形態では、核酸塩基ブロック基が存在する場合、それは、提供されるオリゴヌクレオチドの構築の後、塩基又は塩基性溶媒の存在下で切断可能である。ある特定の実施形態では、核酸塩基ブロック基の1つ又は複数は、提供されるオリゴヌクレオチドの構築の後、塩基又は塩基性溶媒の存在下で切断可能であるが、提供されるオリゴヌクレオチドの構築の間先に起こる1つ又は複数の脱保護ステップの特定の条件に対して安定していることを特徴とする。

【1102】

いくつかの実施形態では、核酸塩基にブロック基は必要とされない。いくつかの実施形態では、核酸塩基にブロック基が必要とされる。いくつかの実施形態では、所定の核酸塩基は1つ又は複数のブロック基を必要とし、一方、他の核酸塩基は1つ又は複数のブロック基を必要としない。

【1103】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、合成の後固体支持体から切断される。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、ピリジン中プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、ピリジン中20%プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、無水ピリジン中プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、無水ピリジン中20%プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、アセトニトリル、NMP、DMSO、スルホン、及び／又はルチジン等の極性非プロトン性溶媒の使用を含む。いくつかの実施形態では、固体支持体からの切断は、溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒、並びに1つ若しくは複数の一次アミン（例えば、C₁~10アミン）、並びに／又は、1つ又は複数のメトキシルアミン（methoxylamine）、ヒドラジン、及び純無水アンモニアの1つ若しくは複数、の使用を含む。

【1104】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護はプロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護はピリジン中プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護はピリジン中20%プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は無水ピリジン中プロピルアミンの使用を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの脱保護は無水ピリジン中20%プロピルアミンの使用を含む。

【1105】

【 1 1 0 6 】

10

【 1 1 0 7 】

20

【 1 1 0 8 】

30

40

50

態では、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で、約 0.5 ～ 5 時間実施する。いくつかの実施形態では、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 60℃ で、約 0.5 ～ 5 時間実施する。いくつかの実施形態では、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 60℃ で、約 2 時間実施する。

【1109】

いくつかの実施形態では、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含み、室温又は高温で、0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間、又は 40 時間のそれぞれより長く実施する。例示的な条件は、室温で約 18 時間ピリジン中 20% プロピルアミン、及び 60℃ で約 18 時間ピリジン中 20% プロピルアミンである。

【1110】

いくつかの実施形態において、担体からの切断の前に、キラル補助基が依然としてインターヌクレオチドリ原子に結合している場合、これを除去するために、あるステップが実施される。いくつかの実施形態において、例えば、1 つまたは複数の DPSE タイプのキラル補助基は、オリゴヌクレオチド合成サイクルの間、インターヌクレオチドリ原子に結合したままである。残留するキラル補助基の除去に適した条件は、例えば、Wada I、Wada II、Wada III、キラル制御に記載の条件など、当技術分野において広く知られている。いくつかの実施形態において、DPSE タイプのキラル補助剤を除去するための条件は、例えば、MeCN 中の 0.1 M TBAF、THF または MeCN 中の 0.5 M HF-Et₃N など、TBAF または HF-Et₃N である。いくつかの実施形態において、本開示は、キラル補助基を除去するプロセスの間にリンカーが切断されてもよいことを認める。いくつかの実施形態において、本開示は、SP リンカーなど、キラル補助基の除去の間、より良い安定性をもたらすリンカーを提供する。とりわけ、提供される本開示により提供される特定のリンカーは、収率および／または純度を改善した。

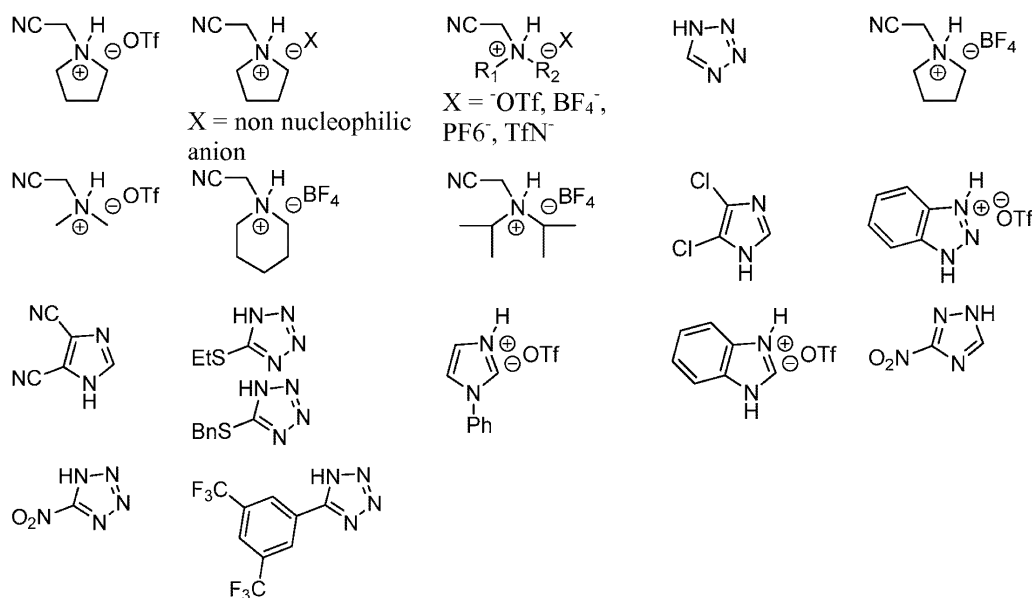
【1111】

いくつかの実施形態では、活性化剤は「Wada」活性化剤であり、即ち、活性化剤は、上に引用される Wada I、II、又は III 文書のいずれかを拠り所とする。

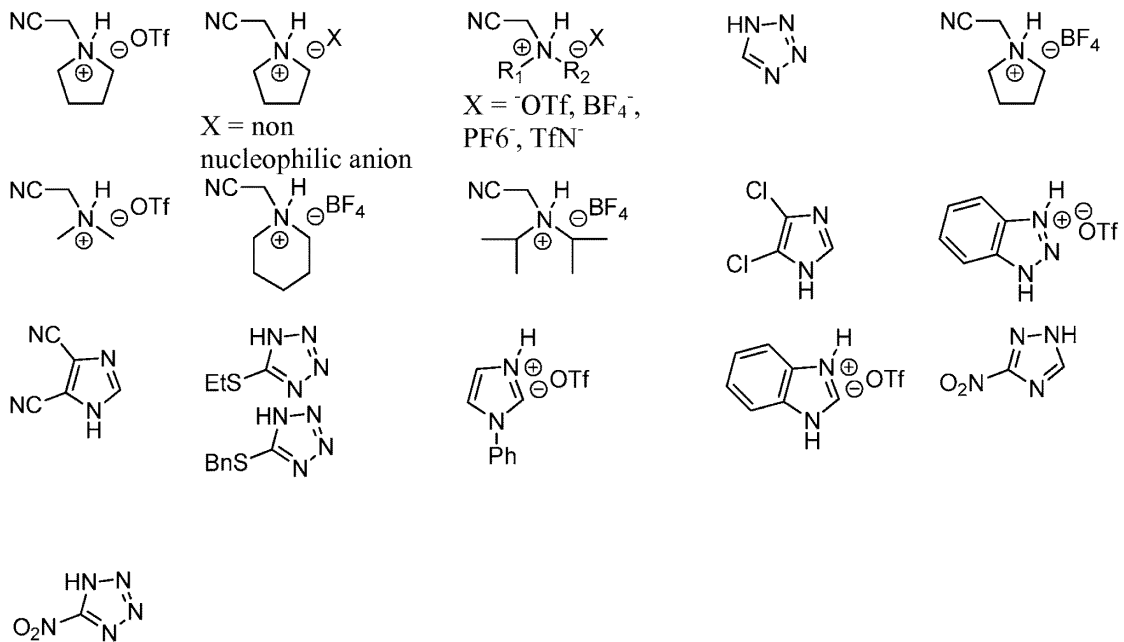
【1112】

例示的な活性化基を下に示す：

【化 286】



いくつかの実施形態において、活性化試薬は、
【化 2 8 7】



10

20

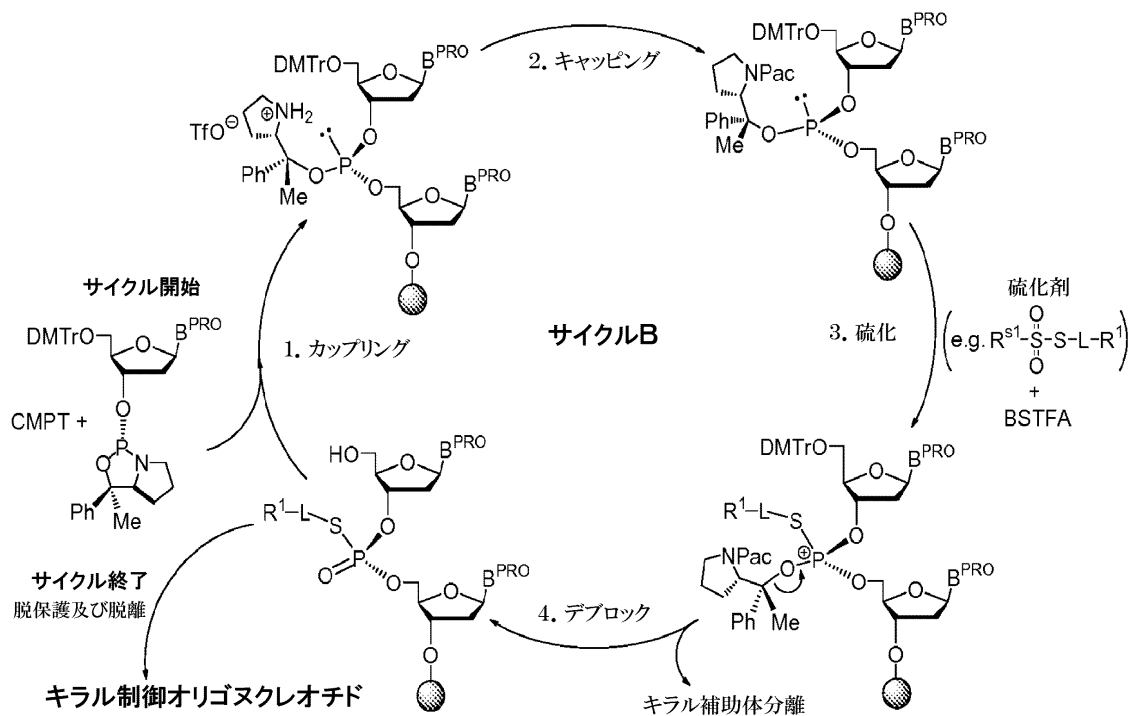
から選択される。

【1 1 1 3】

例示的サイクルをスキーム I - b に示す。

スキーム I - b ホスホロチオエート結合の導入

【化 2 8 8】



30

40

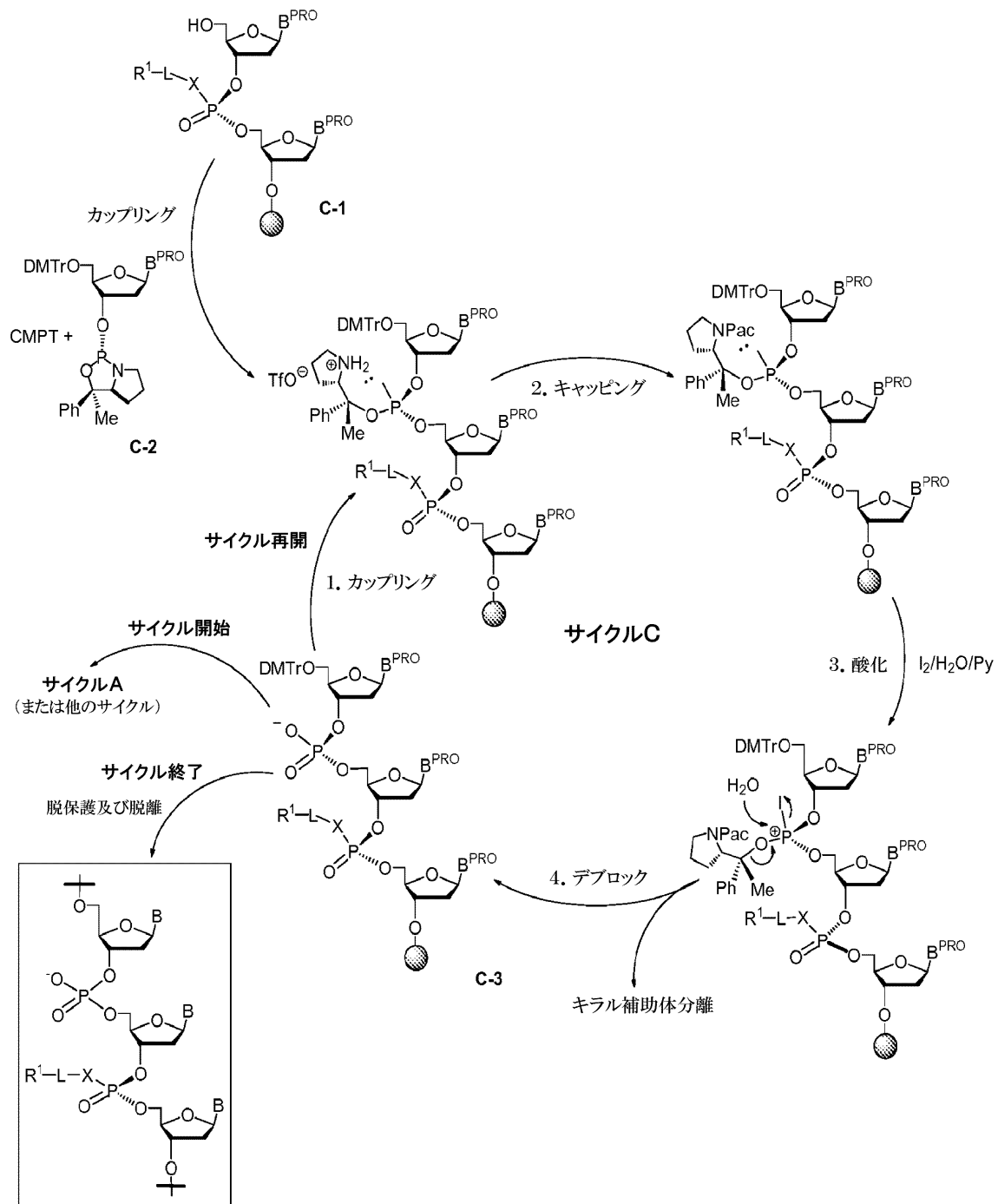
【1 1 1 4】

例示的サイクルをスキーム I - c に示す。

スキーム I - c キラル制御オリゴヌクレオチドにおけるリン酸ジエステル及び修飾ヌ

50

クレオチド間結合の両方の導入 【化 2 8 9】



【1 1 1 5】

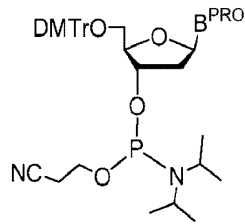
スキーム E-c において、固体支持体 (C-1) 上のオリゴヌクレオチド (又はヌクレオチド、又は、修飾ヌクレオチド間結合をもったオリゴヌクレオチド) は、ホスホラミダイト C-2 とカップリングされる。カップリングとキャッピングの後、酸化ステップを実施する。脱ブロッキングの後、リン酸ジエステル結合を形成する。サイクル産物 C-3 は、サイクル C を再開してさらにリン酸ジエステル結合を導入するか、他のサイクルを開始して他のタイプのヌクレオチド間結合を導入するか、又はサイクル終了へと進むか、いずれかとなる。

【1 1 1 6】

いくつかの実施形態では、非キラル純粋ホスホラミダイトを、スキーム E-c において C-2 の代わりに用いることができる。いくつかの実施形態では、DMTr で保護した β

ーシアノエチルホスホラミダイトを用いる。いくつかの実施形態では、用いられるホスホラミダイトは

【化 2 9 0】



10

の構造を有する。

【1 1 1 7】

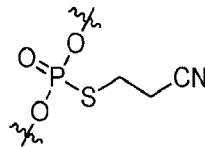
いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は、合成の間、オリゴヌクレオチドの安定性を増加させる。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用はキラル制御オリゴヌクレオチド合成の効率を向上させる。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用はキラル制御オリゴヌクレオチド合成の収率を向上させる。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用はキラル制御オリゴヌクレオチド合成の産物純度を向上させる。

【1 1 1 8】

いくつかの実施形態では、上記方法におけるホスホロチオエートジエステル前駆体は、

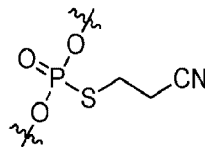
20

【化 2 9 1】



である。いくつかの実施形態では、

【化 2 9 2】



30

は、脱保護／放出の間、ホスホロチオエートジエステル結合に変換される。例示的なサイクルをスキーム E-d に示す。さらに例を下に示す。

スキーム E-d キラル制御オリゴヌクレオチド合成におけるホスホロチオエートジエステル前駆体

40

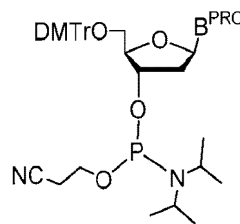
50

が、ホスホロチオエートジエステル結合の代わりに導入される。いくつかの実施形態では、かかる置き換えは、所定のステップ、例えば酸化ステップの間、合成効率の向上を提供した。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートジエステル前駆体の使用は一般的に、合成及び／又は貯蔵の間の、キラル制御オリゴヌクレオチドの安定性を向上させる。サイクルの後、脱保護／放出の間、ホスホロチオエートジエステル前駆体はホスホロチオエートジエステル結合に変換される。いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチドにリン酸ジエステル結合が存在しないとき、又は、合成の間酸化ステップが必要でないときでも、ホスホロチオエートジエステル前駆体を用いることは有益である。

【1120】

スキームE-cにある通り、いくつかの実施形態では、非キラル純粋ホスホラミダイトを、酸化ステップを含むサイクルに用いることができる。いくつかの実施形態では、DMTrで保護されたβ-シアノエチルホスホラミダイトを用いる。いくつかの実施形態では、用いられるホスホラミダイトは

【化295】



の構造を有する。

【1121】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、特定のオリゴヌクレオチドタイプに濃縮されるキラル制御オリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【1122】

いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約10%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約20%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約30%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約40%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約50%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約60%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約70%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約80%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約90%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。いくつかの実施形態において、提供される未精製の組成物の少なくとも約95%は、特定のオリゴヌクレオチドタイプのものである。

【1123】

いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約1%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約2%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約3%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約4%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約5%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約10%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なく

とも約20%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約30%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約40%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約50%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約60%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約70%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約80%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約90%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。いくつかの実施形態では、提供される組成物の少なくとも約95%は特定のオリゴヌクレオチドタイプである。

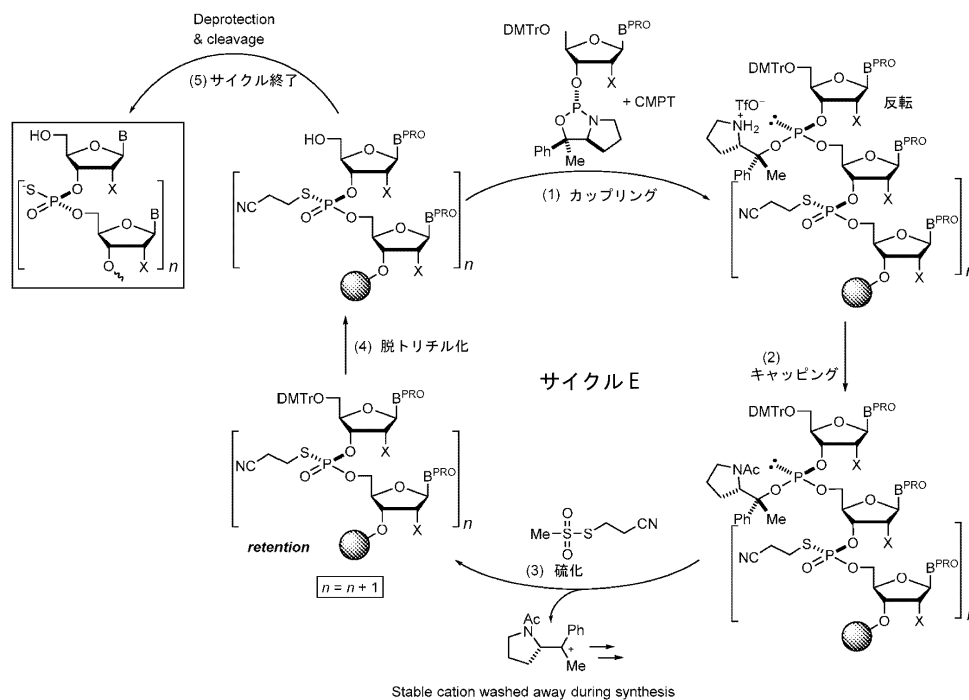
10

【1124】

いくつかの実施形態において、例示的サイクルをスキームI-eに示す。

スキームI-e PhMeキラル補助剤を使用する例示的サイクル。

【化296】



20

30

【1125】

いくつかの実施形態において、Xは、Hまたは2'-修飾である。いくつかの実施形態において、Xは、Hまたは-OR¹（式中、R¹は水素ではない。）である。いくつかの実施形態において、Xは、Hまたは-OR¹（式中、R¹は、任意選択で置換されたC₁-6アルキルである。）である。いくつかの実施形態において、XはHである。いくつかの実施形態において、Xは-OMeである。いくつかの実施形態において、Xは-OC₂H₅である。いくつかの実施形態において、Xは-Fである。

40

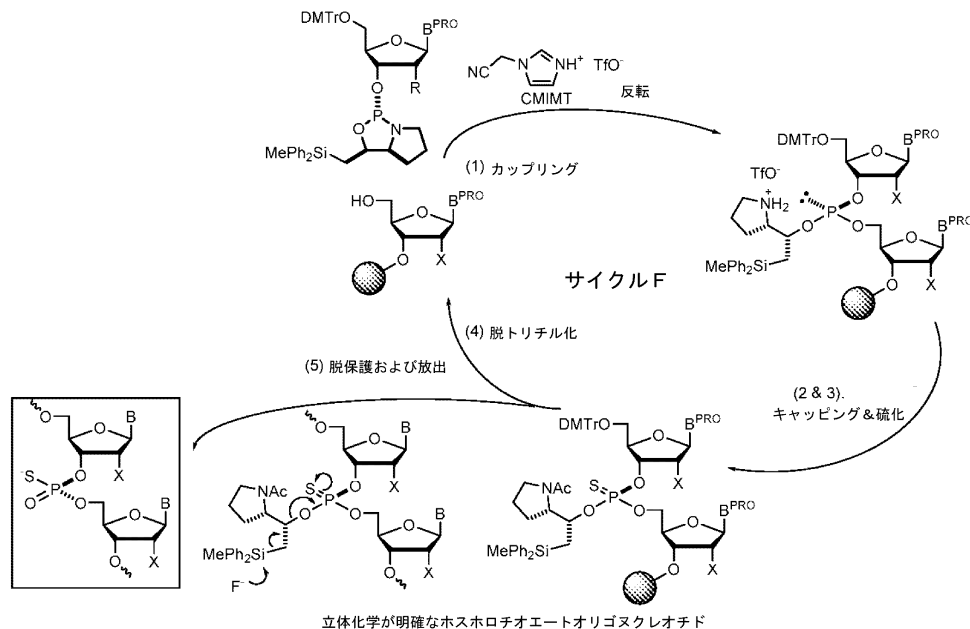
【1126】

いくつかの実施形態において、例のサイクルをスキームI-fに示す。

スキームI-e. DPSEキラル補助剤を使用する例のサイクル。

50

【化 2 9 7】



【1 1 2 7】

いくつかの実施形態において、Xは、Hまたは2'-修飾である。いくつかの実施形態において、Xは、Hまたは $-OR^1$ （式中、 R^1 は水素ではない。）である。いくつかの実施形態において、Xは、Hまたは $-OR^1$ （式中、 R^1 は、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。）である。いくつかの実施形態において、XはHである。いくつかの実施形態において、Xは $-OMe$ である。いくつかの実施形態において、Xは $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、Xは $-F$ である。

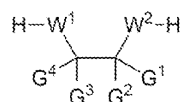
【1 1 2 8】

オリゴヌクレオチドの化学修飾および立体化学を完全に制御するために、異なるタイプのサイクルを組み合わせてもよいことが当業者には理解される。いくつかの実施形態において、例えば、オリゴヌクレオチド合成プロセスは、1つまたは複数のサイクルA～Fを含んでもよい。いくつかの実施形態において、提供される方法は、DPSEタイプのキラル補助剤を使用する少なくとも1つのサイクル(cycle)を含む。

【1 1 2 9】

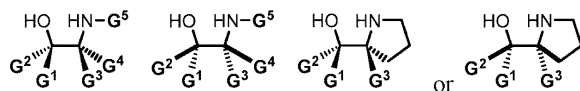
いくつかの実施形態において、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、

【化 2 9 8】



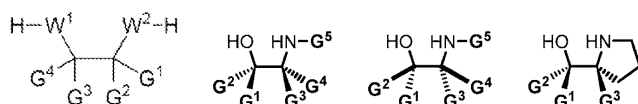
（式中、 W^1 は $-NG^5$ であり、 W^2 はOであり、 G^1 および G^3 のそれぞれは独立して水素であるか、または C_{1-10} 脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される任意選択で置換された基であり、 G^2 は $-C(R)_2Si(R)_3$ であり、 G^4 および G^5 は一緒になって、単環式または多環式の縮合型または非縮合型である、任意選択で置換された飽和、部分的に不飽和または不飽和の最大約20個の環原子のヘテロ原

子含有環を形成し、ここで、各 R は独立して、水素、または C₁ - C₆ 脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基である。) の構造を有する提供されるキラル試薬を提供するステップを含む提供される (provide) 方法。いくつかの実施形態において、提供されるキラル試薬は、
【化 299】



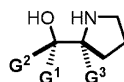
10

の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、
【化 300】



20

または
【化 301】



30

の構造を有するキラル試薬からの部分を含むホスホラミダイトを提供するステップを含み、ここで、-W¹H および -W²H、またはヒドロキシル基およびアミノ基は、ホスホラミダイトのリン原子との結合を形成する。いくつかの実施形態において、-W¹H および -W²H、またはヒドロキシル基およびアミノ基は、例えば、
【化 302】

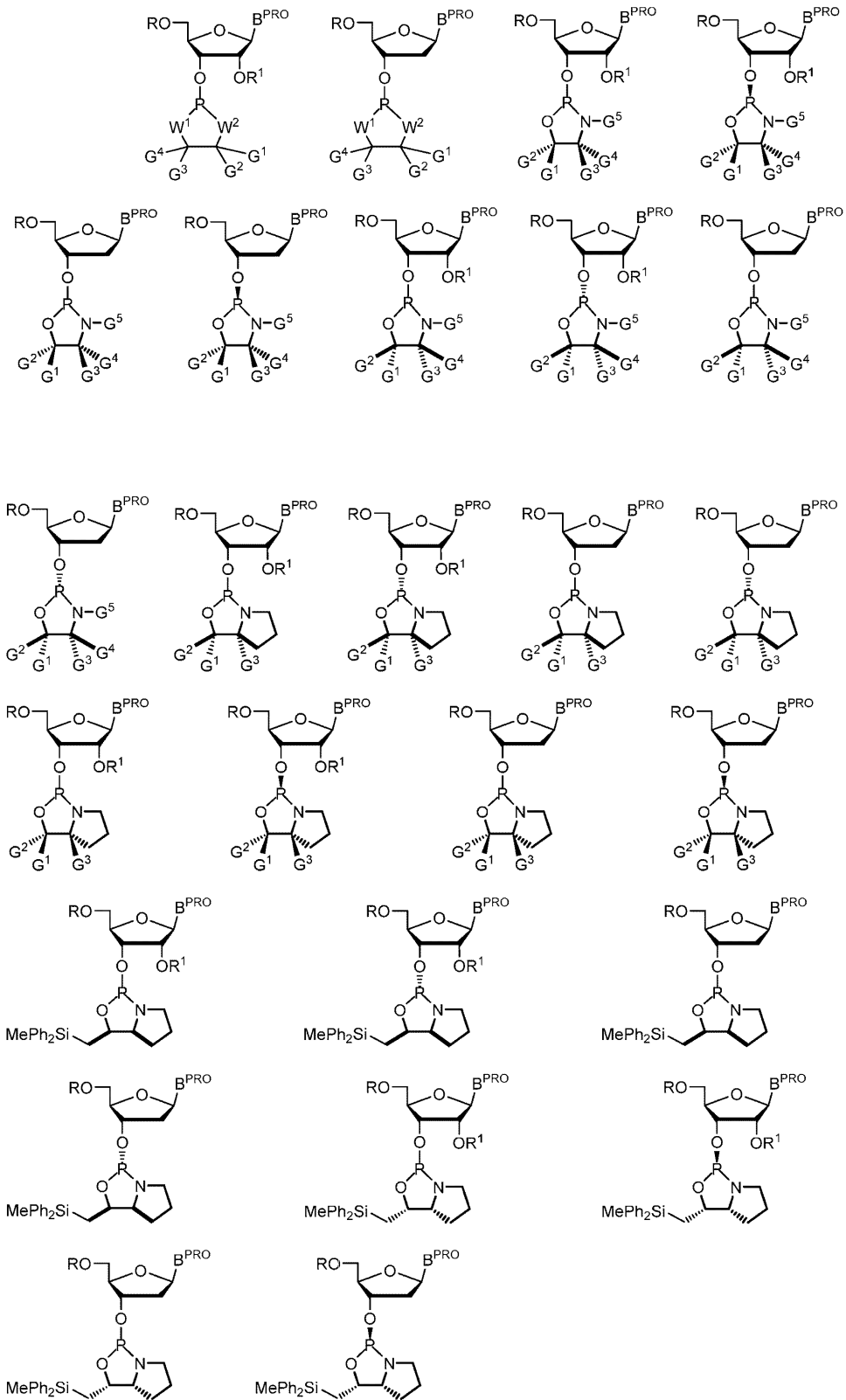


40

中のホスホラミダイトのリン原子との結合を形成する。いくつかの実施形態において、ホスホラミダイトは、

50

【化 3 0 3】



の構造を有する。いくつかの実施形態において、Rは保護基である。いくつかの実施形態において、RはDMTrである。いくつかの実施形態において、G²は、 $-\text{C}(\text{R})_2\text{Si}(\text{R})_3$ (式中、 $-\text{C}(\text{R})_2-$ は、任意選択で置換された $-\text{CH}_2-$ であり、 $-\text{Si}(\text{R})_3$

10

20

30

40

50

R)₃の各Rは独立して、C₁₋₁₀脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される任意選択で置換された基である。)である。いくつかの実施形態において、-Si(R)₃の少なくとも1つのRは独立して、任意選択で置換されたC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態において、-Si(R)₃の少なくとも1つのRは独立して、任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、-Si(R)₃の1つのRは独立して、任意選択で置換されたフェニルであり、他の2つのRのそれぞれは独立して、任意選択で置換されたC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態において、-Si(R)₃の1つのRは独立して、任意選択で置換されたC₁₋₁₀アルキルであり、他の2つのRのそれぞれは独立して、任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、G²は、任意選択で置換された-CH₂Si(Ph)(Me)₂である。いくつかの実施形態において、G²は、任意選択で置換された-CH₂Si(Me)(Ph)₂である。いくつかの実施形態において、G²は-CH₂Si(Me)(Ph)₂である。いくつかの実施形態において、G⁴およびG⁵は一緒になって、(G⁵が結合した)1個の窒素原子を含む任意選択で置換された飽和5員環~6員環を形成する。いくつかの実施形態において、G⁴およびG⁵は一緒になって、1個の窒素原子を含む任意選択で置換された飽和5員環を形成する。いくつかの実施形態において、G¹は水素である。いくつかの実施形態において、G³は水素である。いくつかの実施形態において、G¹およびG³の両方が水素である。いくつかの実施形態において、G¹およびG³の両方が水素であり、G²は-C(R)₂Si(R)₃(式中、-C(R)₂-は、任意選択で置換された-CH₂-であり、-Si(R)₃の各Rは独立して、C₁₋₁₀脂肪族、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される任意選択で置換された基である。)であり、G⁴およびG⁵は一緒になって、1個の窒素原子を含む任意選択で置換された飽和5員環を形成する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、フルオロ含有試薬を提供するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、提供されるフルオロ含有試薬は、合成の後に、キラル試薬、またはキラル試薬から生成される生成物をオリゴヌクレオチドから除去する。様々な既知のフルオロ含有試薬を、-SiR₃基を除去するためのそれらのF⁻源を含め、例えば、TBAF、HF₃-Et₃Nなどの本開示に従って利用することができる。いくつかの実施形態において、フルオロ含有試薬は、濃アンモニアなどの従来の方法と比べて、より良い結果、例えば、より短い処理時間、より低い温度、より少ない脱硫などをもたらす。いくつかの実施形態では、特定のフルオロ含有試薬において、本開示は、改善された結果、例えば、キラル試薬(またはオリゴヌクレオチド合成の間にそこから生成される生成物)の除去の間の担体からのオリゴヌクレオチドのより少ない切断のためのリンカーを提供する。いくつかの実施形態において、提供されるリンカーはSPリンカーである。いくつかの実施形態において、本開示は、キラル試薬(またはオリゴヌクレオチド合成の間にそこから生成される生成物)の除去の間の切断を制御するために、HF-NR₃などのHF塩基錯体を利用することができることを示した。いくつかの実施形態において、HF-NR₃はHF-NEt₃である。いくつかの実施形態において、HF-NR₃は、従来のリンカー、例えば、スクシニルリンカーの使用を可能にする。

【1130】

いくつかの実施形態において、本開示は、選択される標的配列に指向するオリゴヌクレオチド組成物を製造するための方法であって、この方法は、第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を製造する工程を含み、第1の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、標的配列に相補的な塩基配列を有する、方法を含む。いくつかの実施形態において、提供される方法は、さらに、医薬的に許容され得る担体を提供することを含む。

【1131】

当業者によって理解されるように、提供されるオリゴヌクレオチドは、本開示によって提供される試薬および方法を使用する既知の溶液相合成によっても調製することができる。

生物学的用途および使用例

【1132】

本明細書に記載されるように、提供される組成物および方法は、転写物のスプライシングを変更することができる。いくつかの実施形態において、提供される組成物および方法は、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件からのパターンであるリファレンスパターンと比較して、転写物の改善されたスプライシングパターンを提供する。改善は、任意の所望の生物学的機能の改善であってもよい。いくつかの実施形態において、例えばDMDにおいて、改善は、改善された生物学的活性を有するジストロフィンタンパク質を産生するmRNAの産生である。いくつかの他の実施形態において、例えば、改善は、強制的なスプライシングによって誘発されるナンセンス変異依存分解(DSD-NMD)による、腫瘍の進行、悪性および血管新生を軽減するためのSTAT3、HNRNP H1および／またはKDRの下方制御である。

10

【1133】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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、標的転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下に対して、変更される、標的転写物のスプライシングを変更する方法を提供する。

【1134】

いくつかの実施形態において、本開示は、標的転写物から、スプライシングされた産物のセットを生成する方法であって、この方法が、

20

組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で生成するセットとは異なるスプライシングされた産物のセットが生成するのに十分な条件下で、所定の量で、所定の時間、標的転写物を含むスプライシング系と、第1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とを接触させる工程を含む、方法を提供する。

【1135】

当該技術分野で広く知られているように、多くの疾患および／または状態が、転写スプライシングに関連している。例えば、Garcia-Blancoら、Alternative splicing in disease and therapy, Nat Biotechnol. 2004年5月; 22(5): 535-46; Wangら、Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery, Nat Rev Genet. 2007年10月; 8(10): 749-61; Havensら、Targeting RNA splicing for disease therapy, Wiley Interdiscip Rev RNA. 2013年5-6月; 4(3): 247-66; Perezら、Antisense mediated splicing modulation for inherited metabolic diseases: challenges for delivery, Nucleic Acid Ther. 2014 Feb; 24(1): 48-56などを参照。標的および／または疾患のさらなる例は、Xiongら、The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease, Science. 2015年1月9日; 347(6218): 1254806. doi: 10.1126/science.1254806に記載される。いくつかの実施形態において、本開示は、疾患を治療または予防するための組成物および方法を提供し、限定するものではないが、本開示で引用される参考文献に記載されるものを含む。

30

40

【1136】

いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載のオリゴヌクレオチド組成物を被験体に投与することを含む、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

50

【1137】

いくつかの実施形態において、本開示は、

(1) 転写産物中の標的配列に相補的な共通の塩基配列を有し；

(2) 1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、第1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被験体に投与することを
10

含む、
オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【1138】

いくつかの実施形態において、本開示は、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1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被験体に投与することを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、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体の調製物に比較して豊富に含むという
20

点でキラリティが制御されており、
オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物の非存在、リファレンス組成物の存在、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【1139】

いくつかの実施形態において、疾患は、提供される組成物を投与した後に、1つ以上のスプライシングされた転写物が修復、回復または新しい有益な機能を導入するものである。例えば、DMDにおいて、1つ以上のエキソンをスキップした後、ジストロフィンの機能は、開裂されたが（部分的に）活性な態様を介して回復することができるか、または部分的に回復することができる。他の例としては、表ES1、ES2またはES3に列挙されているものが挙げられるが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、標的は、「異常なスプライシングの修正」を伴って表ES3に列挙されたものである。
30

【1140】

いくつかの実施形態において、疾患は、提供される組成物を投与した後に、1つ以上のスプライシングされた転写物が修復し、遺伝子は、遺伝子転写物のスプライシングを変更することによって効果的にノックダウンされるものである。例としては、表ES1、ES2またはES3に列挙されているものが挙げられるが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、標的は、「有害な遺伝子発現のノックダウン」を伴って表ES3に列挙されるものである。
40

【1141】

いくつかの実施形態において、疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。いくつかの実施形態において、疾患は、脊髄性筋萎縮症である。いくつかの実施形態において、疾患は、癌である。

【1142】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通の塩基配列を含む共通の塩基配列を共有し、ヌクレオチド配列は、標的転写物の標的配列に相補的な第1の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によって、疾患を治療する方法を提供し、

その改善点は、オリゴヌクレオチド組成物として、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組
50

成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物を用いることを含むことである。

【1143】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通の塩基配列を含む共通の塩基配列を共有し、ヌクレオチド配列は、標的転写物の標的配列に相補的な第1の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によって、疾患を治療する方法を提供し、

その改善点は、オリゴヌクレオチド組成物として、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物を用いることを含むことである。

10

【1144】

いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドの共通の配列は、表ES1から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、共通の配列は、表ES1から選択される配列である。いくつかの実施形態において、共通の配列は、表ES1、ES2およびES3から選択される遺伝子のいずれかの転写物であると見出される配列である。

【1145】

治療することができる疾患の例としては、表ES2およびES3に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、疾患は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。いくつかの実施形態において、疾患は、脊髄性筋萎縮症である。いくつかの実施形態において、疾患は、癌である。

20

【1146】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、スキッピングのための突然変異の例および／または適切なDMDエクソンは、当該技術分野で広く知られており、米国特許第8,759,507号、米国特許第8,486,907号、およびその中に引用されている参考文献に記載されているものを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、1つ以上のスキップされるエクソンが、エクソン2、29、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51および53から選択される。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン2がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン29がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン40がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン41がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン42がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン43がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン44がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン45がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン46がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン47がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン48がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン49がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン50がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン51がスキップされる。いくつかの実施形態において、DMDのエクソン53がスキップされる。いくつかの実施形態において、スキップされるエクソンは、含まれるとDMDの所望の機能を低下させる任意のエクソンである。いくつかの実施形態において、スキップされるエクソンは、スキッピングによってDMDの所望の機能が增加する任意のエクソンである。

30

40

【1147】

いくつかの実施形態において、DMD転写物のエクソンスキッピングのために、またはDMDの処理のために、提供された複数のオリゴヌクレオチドの配列は、表ES1から選択されるDMD配列を含む。いくつかの実施形態において、配列は、米国特許第8,759,507号の配列番号1~30のうちの1つを含む。いくつかの実施形態において、配

50

列は、米国特許第 8, 486, 907 号の配列番号 1~211 のうちの 1 つを含む。いくつかの実施形態において、DMD 転写物のエキソスキッピングのために、または DMD の処理のために、提供された複数のオリゴヌクレオチドの配列は、表 E S 1 から選択される DMD 配列である。いくつかの実施形態において、配列は、米国特許第 8, 759, 507 号の配列番号 1~30 のうちの 1 つである。いくつかの実施形態において、配列は、米国特許第 8, 486, 907 号の配列番号 1~211 のうちの 1 つである。いくつかの実施形態において、配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU を含む。いくつかの実施形態において、配列は、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU である。いくつかの実施形態において、配列は、CTCCAACATCAAGGAAGATGGCA TTTCTAG を含む。いくつかの実施形態において、配列は、CTCCAACATCA AGGAAGATGGCATTTCTAG である。いくつかの実施形態において、配列は、表 2 B から選択される。いくつかの実施形態において、配列は、表 2 C から選択される。いくつかの実施形態において、配列は、表 2 D から選択される。いくつかの実施形態において、配列は、表 2 E から選択される。いくつかの実施形態において、配列は、Kem aladewi ら、Dual exon skipping in myostatin and dystrophin for Duchenne muscular dystrophy、BMC Med Genomics. 2011 年 4 月 20 日; 4:36. doi:10.1186/1755-8794-4-36; または Malerba ら、Dual Myostatin and Dystrophin Exon Skipping by Morpholino Nucleic Acid Oligomers Conjugated to a Cell-penetrating Peptide Is a Promising Therapeutic Strategy for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy、Mol Ther Nucleic Acids. 2012 年 12 月 18 日; 1:e62. doi:10.1038/mtna.2012.54 に記載されるものである。

【1148】

いくつかの実施形態において、疾患治療は、その転写スプライシングを変更することによる遺伝子機能のノックダウンを含む。疾患および標的遺伝子の例としては、表 E S 3 に列挙されたもの、特に、「有害な遺伝子発現のノックダウン」と記されたものが含まれるが、これらに限定されない。

表 E S 1. 配列例

10

20

30

40

50

cccauuuugugaauguuuucuuuu	TAGATAGCTATATAT	
	ATAGATAGCTATATA	
uuguguaauuaacccaauuugug	TATAGATAGCTATAT	
Uauccucugaaugucgcauc	ATATAGATAGCTATA	10
	GATATAGATAGCTAT	
gguaauccucugaaugucgc	ATAGATAGCTAT	
Gagccuuuuuucuuuuug	AGATATAGATAGCTA	
Uccuuucgucucugggcuc	TATAGATAGCTA	
	TAGATATAGATAGCT	20
Cuccucuuucuuucucugc	ATATAGATAGCT	
Cuucgaaacugagcaauuu	ATAGATATAGATAGC	
	GATATAGATAGC	
cuugugagacaugagug	TATAGATATAGATAG	
cagagacuccucuuugcuu	AGATATAGATAG	30
	ATATAGATATAGATA	
ugcugcugucuuucugcu	TAGATATAGATA	
Uuguuaacuuuuucccauu	TATATAGATATAGAT	
cgccgccauuucucaacag	ATAGATATAGAT	

40

50

TATAGATATAGA	TTTTGATTTTGTCTA
ATATAGATATAG	TGATTTTGTCTA
ATAGCTATATAGATA	TTGATTTTGTCT
AAAAAATAGCTATAT	TTTTTGATTTTGTCT
GTAAAAAAAATAGC	TTTGATTTTGTCT
AGGAAGTTAAAAAAA	CTTTTGTATTTTGTCT
AATAAGGAAGTTAA	TTTGATTTTGT
AGGAAAATAAGGAA	TTTTTGATTTTG
GTGTAAGGAAAATAA	CTTCTTTTGTATTT
ATTTTGTCTAAAACC	CTTTTGTATTT
GATTTTGTCTAAAC	TCTTTTGTATT
TTTTGTCTAAAA	CCTTCCTTCTTTTGT
TGATTTTGTCTAAAA	GAGCACCTTCCTTCT
ATTTTGTCTAAA	AATGTGAGCACCTTC
TTGATTTTGTCTAAA	TAAGGAATGTGAGCA
GATTTTGTCTAA	AATTTAAGGAATGTGAGC
TTTGATTTTGTCTAA	TTAAGGAATGTGAGC
TTTTGATTTTGTCTAA	TAATTTAAGGAATGTGAG
TTTTGATTTTGTCTAA	TTTAAGGAATGTGAG

10

20

30

40

50

	TTAATTTAAGGA
AAGGAATGTGAG	CTTAATTTAAGG
TTAATTTAAGGAATGTGA	CCTTAATTTAAG
ATTTAAGGAATGTGA	TGCTGGCAGACTTAC
TAAGGAATGTGA	CATAATGCTGGCAGA
CTTAATTTAAGGAATGTG	TCATAATGCTGGCAG
AATTTAAGGAATGTG	TTCATAATGCTGGCA
TTAAGGAATGTG	TTTCATAATGCTGGC
TAATTTAAGGAATGT	ATTCACCTTTCATAATGCTGG
CCTTAATTTAAGGAATGT	CTTTCATAATGCTGG
TTTAAGGAATGT	TCATAATGCTGG
TTAATTTAAGGAATG	ACTTTCATAATGCTG
ATTTAAGGAATG	TTCATAATGCTG
CTTAATTTAAGGAAT	CACCTTTCATAATGCT
AATTTAAGGAAT	TTTCATAATGCT
CCTTAATTTAAGGAA	TCACCTTTCATAATGC
TAATTTAAGGAA	GTTTCATAATGC
TCCTTAATTTAAGGA	TTCACCTTTCATAATG
	ACTTTCATAATG
	ATTCACCTTTCATAAT

10

20

30

40

50

	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
CACTTTCATAAT	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
GATTCAC TTT CAT AAT GCT GG	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
TCAC TTT CAT AAT GCT GG	ATT CAC TTT CAT AAT GCT GG
TTCAC TTT CAT AAT GCT GG	CAC TTT CAT AAT GCT GG
	CAC TTT CAT AAT GCT GG
ATTCAC TTT CAT AAT GCT GG	CAC TTT CAT AAT GCT GG
	CAC TTT CAT AAT GCT GG
AGTAAGATTCAC TTT	CAC TTT CAT AAT GCT GG
	CAC TTT CAT AAT GCT GG
ACAAAAGTAAGATTC	CAC TTT CAT AAT GCT GG
	CAC TTT CAT AAT GCT GG
GTTTTACAAAAGTAA	
	TTT CAT AAT GCT GG
ATAAAGTTTTACAAA	TTT CAT AAT GCT GG
	TTT CAT AAT GCT GG
AAACCATAAAGTTTT	TTT CAT AAT GCT GG
	TTT CAT AAT GCT GG
TCCACAAACCATAAA	TTT CAT AAT GCT GG

10

20

30

40

50

AAT GCT GGC AG	
AAT <u>GCT</u> GGC AG	C CAG CAT TTC CTG CAA ATG AG
AAT <u>GCT</u> GGC <u>AG</u>	C CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA <u>ATG</u> AG
AAT <u>GCT</u> GGC <u>AG</u>	C CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AG
AAT <u>GCT</u> GGC <u>AG</u>	C CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG AG
AAT <u>GCT</u> <u>GGC</u> <u>AG</u>	C CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AG
AAT <u>GCT</u> <u>GGC</u> <u>AG</u>	C <u>CAG</u> CAT <u>TTC</u> CTG CAA ATG AG
	C <u>CAG</u> CAT <u>TTC</u> CTG CAA <u>ATG</u> <u>AG</u>
	C CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AG
	C CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> <u>ATG</u> AG
GCT GGC AG	
GCT GGC AG	
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A TGC CAG CAT TTC CTG CAA ATG AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA <u>ATG</u> AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG AGA
GCT <u>GGC</u> <u>AG</u>	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA <u>ATG</u> AGA
	A <u>TGC</u> CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA <u>ATG</u> AGA
C TAG TAT TTC CTG CAA ATG AG	
C <u>TAG</u> <u>TAT</u> <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG AG	GCT CTA TGC CAG CAT TTC CTG CAA A
C <u>TAG</u> <u>TAT</u> <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG AG	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA A
C <u>TAG</u> <u>TAT</u> <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AG	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA A
C <u>TAG</u> <u>TAT</u> <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG <u>AG</u>	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> A
C <u>TAG</u> <u>TAT</u> <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG <u>AG</u>	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA A
C <u>TAG</u> <u>TAT</u> <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG <u>AG</u>	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA A
C TAG TAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA ATG AG	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA A
C TAG TAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AG	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> CAA A
C TAG TAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> ATG AG	GCT <u>CTA</u> TGC CAG CAT <u>TTC</u> <u>CTG</u> <u>CAA</u> A

10

20

30

米国特許第 8, 759, 507 号の配列番号 1 ~ 30 ;
 米国特許第 8, 486, 907 号の配列番号 1 ~ 211 ;
 表 E S 2 .

40

50

疾患	配列	位置	拡大元の 親	反復数 (正常)	反復数 (前突然変 異)	反復数 (疾患)	体細胞不安定 性
TNRをコードする疾患							
DRPLA	CAG	ATN1 (エキソン5)	P	6-35	35-48	49-88	有り
HD	CAG	HTT (エキソン1)	P	6-29	29-37	38-180	有り
OPMD	GCN	PABPN1 (エキソン1)	PとM	10	12-17	>11	検査した組織 には何も発見 されず(視床 下部)
SCA1	CAG	ATXN1 (エキソン 8)	P	6-39	40	41-83	有り
SCA2	CAG	ATXN2 (エキソン 1)	P	<31	31-32	32-200	未知
SCA3 (マチャド ジョセフ 病)	CAG	ATXN3 (エキソン 8)	P	12-40	41-85	52-86	未知
SCA6	CAG	CACNA1A (エキソン 4 7)	P	<18	19	20-33	発見されず
SCA7	CAG	ATXN7 (エキソン 3)	P	4-17	28-33	>36 から>460	有り
SCA17	CAG	TBP (エキソン 3)	P>M	25-42	43-48	45-66	有り
SBMA	CAG	AR (エキソン 1)	P	13-31	32-39	40	発見されず
TNRをコードしない疾患							
DM1	CTG	DMPK (3' UTR)	M	5-37	37-50	<50	有り
DM2	CCCTG	CNBP (イントロン 1)	不確実	<30	31-74	75- 11,000	有り
FRAXE	GCC	AFF2 (5' UTR)	M	4-39	40-200	>200	未知
FRDA	GAA	FXN (イントロン 1)	劣性	5-30	31-100	70- 1,000	有り
FXS	CGG	FMR1 (5' UTR)	M	6-50	55-200	200- 4,000	有り
HDL2	CTG	JPH3 (エキソン 2 A)	M	6-27	29-35	36-57	未知
SCA8	CTG	ATXN8OS (3' UTR)	M	15-34	34-89	89-250	未知
SCA10	ATTCT	ATXN10 (イントロン 9)	MとP (Mを用 いると小 さな変 化)	10-29	29-400	400- 4,500	有り
SCA12	CAG	PPP2R2B (5' UTR)	MとP (Pを用 いた方が 不安定)	7-28	28-66	66-78	発見されず

10

20

30

40

50

A F F 2、A F 4／F M R 2ファミリー、メンバー 2；A R、アンドロゲン受容体；A T N 1、アトロフィン 1；A T X N、アタキシン；A T X N 8 O S、A T X N 8 対向鎖（タンパク質をコードしない）；C A C N A 1 A、カルシウムチャネル、電位依存型、P／Q 型、α 1 A サブユニット；C N B P、C C H C 型ジンクフィンガー核酸結合タンパク質；D M、筋緊張性ジストロフィー；D M P K、ジストロフィアミオトニカープロテインキナーゼ；D R P L A、歯状核－バラジウム萎縮症；F M R 1、脆弱 X 精神遅滞 1；F R A X－E、精神遅滞、X リンク、F R A X E に関連する；F R D A、フリードライヒ運動失調；F X N、フラタキシン；F X S、脆弱 X 症候群；F X T A S、脆弱 X 症候群に関連する震え／運動失調症候群；H D、ハンチントン病；H D L 2、ハンチントン病様 2；H T T、ハンチンチン；J P H 3、ジャンクトフィルリン 3；M、母性；O P M D、眼咽頭筋ジストロフィー；P、父性；P A B P N 1、ポリ（A）結合タンパク質核 1；P P P 2 R 2 B、プロテインホスファターゼ 2、調節サブユニット B；S C A、脊髄小脳失調症；S M B A、球状球萎縮症；T B P、T A T A ボックス結合タンパク質；T N R、トリヌクレオチドリピート。

10

表 E S 3 .

20

30

40

50

		毛細血管拡張性運動失調症	ATM	
		ベータサラセミア	HBB	
		癌	BRCA2	
		C D G 1 A ²	PMM2	
		先天性副腎不全	CYP11A	
		嚢胞性線維症	CFTR	
バルデビードル症候群	BBS1	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	
ベータサラセミア	HBB	福山型先天性筋ジストロフィー (F C M D)	FKTN	
癌	BRCA1	成長ホルモン不応性症候群	GHR	
	PTCH1	H P A B H 4 A ²	PTS	10
嚢胞性線維症	CFTR	ハッチンソンギルフォード プロジェリア症候群 (H G P S)	LMNA	
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	M L C 1 ²	MLC1	
第 V I I 因子欠乏症	F7	メチルマロン酸血症	MUT	
家族性自律神経失調症	IKBKAP	乳酸アシドーシスを伴うミオパチー	ISCU	
ファンconi貧血	FANCC	筋強直性ジストロフィー	CLC1	
血友病 A	F9	神経線維腫症	NF1	
プロピオン酸血症	PCCA	ニーマンピック病 C 型	NPC1	
網膜色素変性	RHO	プロピオン酸血症	PCCB	
	RPGR	アッシュャー症候群	USH1C	
		アルツハイマー病／ F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	
		癌	BCL2L1	20
			FGFR1	
			MCL1	
			MDM3	
			多重	
無フィブリノゲン血症	FGB		PKM	
癌	BRCA1		MST1R	
プロピオン酸血症	PCCA		USP5	
神経線維腫症	NF1		SMN2	
眼白子症 1 型	GRP143	脊髄性筋萎縮症		
アルツハイマー病	BACE1			
癌	CDKN1A			
	ERBB2			
	FLT1			
	HNRNPH1			30
	KDR			
	MYC			
	多重			
	PHB			
	SRA1			
	STAT3			
	TERT			
	WT1	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	
F H B L ／				
アテローム性動脈硬化症 ²	APOB			
免疫応答	CD40			
炎症性疾患	TNFRSF1B			
	IL5RA			40
インフルエンザウイルス	TMPRSS2	ジストロフィー性表皮水疱症	COL7A1	
筋肉消耗疾患	MSTN			
脊髄小脳失調症 1 型	ATXN1	三好型筋ジストロフィー	DYSF	

【表 8】

遺伝子	効果	疾患	変異体の位置	スプライシング／タンパク質に対する効果
疾患の表現型を変える				
CFTR	cis	嚢胞性線維症	CFTRイントロン8における(TG)nおよびTnの多型	エクソン9のスキップ量に影響を与える
MCAD	cis	中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠乏症	エクソン5のないESS	疾患を引き起こすESE変異の影響を抑える
SCN1A	cis	抗てんかん薬に対する過敏症	新生児の代替的なエクソンの5'スプライス部位	新生児の代替的なエクソンの使用の増加
CFTR	cisおよびtrans	嚢胞性線維症	イントロン19の点変異が様々なスプライシングされる84ヌクレオチドエクソンを生成する	様々な量の隠れたエクソンを含むことが重篤度に影響を与える
IKBKAP	trans	家族性自律神経失調症	n/a	突然変異5'スプライス部位の認識における組織特異的な差
Scn8a	Cisおよびtrans	神経学的障害(マウス)	エクソン3の5'スプライス部位内の4-bp欠失	Scnm1によって改変される5'スプライス部位の突然変異
疾患の過敏性に関係がある				
IRF5	cis	全身性エリテマトーデス(SLE)	代替的なプロモーターの間の1個のSNPが5'スプライス部位を生成する	SNPが5'スプライス部位と新しい第1エクソンを生成する
CTLA4	cis	自己免疫性疾患	3'UTR(エクソン4)に2個のSNP	エクソン3のスキップ増加；可溶性イソ型の減少
NCAM1	cis	双極性障害	2個のSNP、代替的なエクソンのクラスター内に1個	分泌するスプライス変異体の発現減少
ERBB4	cis	精神分裂病	イントロン12に1個のSNP、エクソン3の付近のSNPが、それぞれエクソン16および26のスプライシングと関係がある	エクソン16と26の使用の増加
OLR1	cis	心筋梗塞	6個のSNP；イントロン4に3個、イントロン5に2個、エクソン6の3'UTRに1個	エクソン5のスキップにより、アポトーシス効果が減少したイソ型が得られる
OAS1	cis	I型糖尿病	イントロン6のAG→AA変異体は、3'スプライス部位を1ヌクレオチド分シフトさせ、リーディングフレームを変える	SNPがスプライス部位を1ヌクレオチド分シフトさせ、長いタンパク質が得られる
TNNT2	cis	心肥大	5bp欠失がイントロン3のスプライス部位に影響を与える	E4スキップが起こる(ミニジーン分析)
GPRA	cis	喘息	代替的な部位に対して遠位に3個のSNP	2個の末端エクソンのより遠位の使用の増加
MAPT	cis	タウオパチー	イントロン9に238-bp挿入	エクソン10封入が増加
PTPRC(CD45)	cis	免疫機能の変化	A138G多型エクソン6	エクソン6のスキップの増加
PTPRC(CD45)	cis	多発性硬化症	C77G多型エクソン4	エクソン4封入が増加
LDLR	cis	コレステロール上昇	C688T多型エクソン12	エクソン12のスキップの増加
SFRS8	trans	喘息	n/a	報告なし

10

20

30

40

50

【表 9】

スプライス因子 ^a	OMIM 番号 ^b	疾患との関連 ^c
CUGトリプレットリピート、RNA結合タンパク質1；CUGBP1（CUGBP；NAB50；BRUNOL2）	601074	筋強直性ジストロフィー（DM）
CUGトリプレットリピート、RNA結合タンパク質2；CUGBP2（ETR3）	602538	筋強直性ジストロフィー（DM）
FUS相互作用タンパク質1；FUSIP1（TASR（1または2）；SRp38；SRRp40；NSSR）	605221	白血病および肉腫
融合、12-16転座から誘導される、悪性脂肪肉腫；FUS（TLS）	137070	悪性脂肪肉腫、急性骨髄性白血病（AML）
グリコーゲン合成キナーゼ3-BETA；GSK3B（GSK-3β）	605004	アルツハイマー病（AD）
ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA1a（HMG A1a）（HMG-1）	600701	アルツハイマー病（AD）
Muscleblind様タンパク質1；MBNL1（MBNL）	606516	筋強直性ジストロフィー（DM）
Muscleblind様タンパク質2；MBNL2（MBLL）	607327	筋強直性ジストロフィー（DM）
Muscleblind様タンパク質3；MBNL3（MBXL）	300413	筋強直性ジストロフィー（DM）
神経癌腹部抗原1；NOVA1（Ri Ag）	602157	腫瘍随伴症候群
前駆体mRNA処理因子3、Saccharomyces cerevisiae、PRPF3（PRP3；HPRP3）のホモログ	607301	網膜色素変性
前駆体mRNA処理因子31、S. cerevisiae、PRPF31（PRP31）のホモログ	606419	網膜色素変性
前駆体mRNA処理因子8、S. cerevisiae、PRPF8（PRP8 PRPC8 U5 snRNP特異的なタンパク質、220-K；p220）のホモログ	607300	網膜色素変性
RNA結合モチーフタンパク質、Y染色体ファミリー1、メンバーA1；RBM Y1 A1（RBM Y；RBM1；RBM2；YRRM1；YRRM2）	400006	無精子症
スプライシング因子HCC1（HCC1.3；HCC1.4）	604739	肝細胞癌
スプライシング因子、プロリンおよびグルタミンが豊富SFPQ（PSF）	605199	乳頭状腎細胞癌
運動ニューロン1、テロマー性、SMN1（SMN；SMNT；T-BCD541）の生存	600354	脊髄性筋萎縮症
運動ニューロン2、セントロメア性、SMN2（SMNC；C-BCD541）の生存	601627	脊髄性筋萎縮症
腫瘍タンパク質p73様：TP73L p（63）	603273	Hay-Wells症候群

10

20

30

40

50

【表 10】

疾患	ヒト 標的遺伝子	遺伝子欠損	治療法	アプローチ
癌	BRCA1	スプライス 部位突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
癌	PTCH1	スプライス 部位突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
デュシェンヌ型筋ジスト ロフィー	DMD	スプライス 部位突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
毛細血管拡張性運動失調 症	ATM	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
ベータサラセミア	HBB	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
癌	BRCA2	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
C D G 1 A	PMM2	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
先天性副腎不全	CYP11A	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
嚢胞性線維症	CFTR	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
デュシェンヌ型筋ジスト ロフィー	DMD	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
福山型先天性筋ジストロ フィー (F C M D)	FKTN	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
成長ホルモン不応性症候 群	GHR	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
H P A B H 4 A	PTS	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
ハッチンソンギルフォード プロジェリア症候群 (H G P S)	LMNA	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
M L C 1	MLC1	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
メチルマロン酸血症	MUT	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
乳酸アシドーシスを伴う ミオパチー	ISCU	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
筋強直性ジストロフィー	CLC1	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
神経線維腫症	NF1	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
ニーマンピック病 C 型	NPC1	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
プロピオン酸血症	PCCB	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
アッシャー症候群	USH1C	隠れた スプライス部位	ASO	異常スプライシング の修正
無フィブリノゲン血症	FGB	調節配列突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
癌	BRCA1	調節配列突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
プロピオン酸血症	PCCA	調節配列突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
眼白子症 1 型	GRP143	調節配列突然変異	ASO	異常スプライシング の修正
アルツハイマー病 / F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	脱調節された 選択的スプライシング	ASO	異常スプライシング の修正
癌	BCL2L1	脱調節された 選択的スプライシング	ASO	異常スプライシング の修正
癌	FGFR1	脱調節された 選択的スプライシング	ASO	異常スプライシング の修正

10

20

30

40

50

癌	MCL1	脱調節された選択的スプライシング	ASO	異常スプライシングの修正
癌	MDM2	脱調節された選択的スプライシング	ASO	異常スプライシングの修正
癌	PKM	脱調節された選択的スプライシング	ASO	異常スプライシングの修正
癌	MST1R	脱調節された選択的スプライシング	ASO	異常スプライシングの修正
癌	USP5	脱調節された選択的スプライシング	ASO	異常スプライシングの修正
脊髄性筋萎縮症	SMN2	脱調節された選択的スプライシング	ASO	異常スプライシングの修正
アルツハイマー病	BACE1	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	ERBB2	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	FLT1	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	HNRNPH1	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	KDR	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	SRA1	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	STAT3	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	TERT	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
癌	WT1	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
<u>FHBL／アテローム性動脈硬化症</u>	APOB	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
免疫応答	CD40	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
炎症性疾患	TNFRSF1B	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
炎症性疾患	IL5RA	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
インフルエンザウイルス	TMPRSS2	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
筋肉消耗疾患	MSTN	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
脊髄小脳失調症1型	ATXN1	有害遺伝子発現	ASO	有害遺伝子発現のノックダウン
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	RNAリフレーミング	ASO	RNAリフレーミング
ジストロフィー性表皮水疱症	COL7A1	RNAリフレーミング	ASO	RNAリフレーミング
三好型筋ジストロフィー	DYSF	RNAリフレーミング	ASO	RNAリフレーミング

10

20

30

40

50

【表 1 1】

ベータサラセミア	HBB	スプライス部位突然変異
アルツハイマー病／F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	脱調節された選択的スプライシング
脊髄性筋萎縮症	SMN2	脱調節された選択的スプライシング
ジストロフィー性表皮水疱症	COL7A1	R N A リフレーミング
家族性自律神経失調症	IKBKAP	スプライス部位突然変異
嚢胞性線維症	CFTR	隠れたスプライス部位
神経線維腫症	NF1	調節配列突然変異
アルツハイマー病／F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	脱調節された選択的スプライシング
癌	多重	脱調節された選択的スプライシング
脊髄性筋萎縮症	SMN2	脱調節された選択的スプライシング
癌	CDKN1A	有害遺伝子発現
癌	MYC	有害遺伝子発現
癌	多重	有害遺伝子発現
癌	PHB	有害遺伝子発現
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	R N A リフレーミング
嚢胞性線維症	CFTR	スプライス部位突然変異
第 V I I 因子欠乏症	F7	スプライス部位突然変異
ファンconi 貧血	FANCC	スプライス部位突然変異
血友病 A	F9	スプライス部位突然変異
プロピオン酸血症	PCCA	スプライス部位突然変異
網膜色素変性	RHO	スプライス部位突然変異
網膜色素変性	RPGR	スプライス部位突然変異
脊髄性筋萎縮症	SMN2	脱調節された選択的スプライシング
バルデービードル症候群	BBS1	スプライス部位突然変異

10

20

30

40

50

【表 1 2】

疾患	ヒト標的遺伝子	治療	ステージ
バルデービードル症候群	BBS1	U1/U6 snRNA*	患者の細胞
ペータサラセミア	HBB	PTM	ミニジーン
癌	BRCA1	ASO	ミニジーン
癌	PTCH1	ASO	ミニジーン
嚢胞性線維症	CFTR	U1 snRNA*	ミニジーン
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	ASO	イスモデル
第ⅤⅠⅠ因子欠乏症	F7	U1 snRNA*	ミニジーン
家族性自律神経失調症	IKBKAP	SM	患者
ファンconi貧血	FANCC	U1 snRNA*	患者の細胞
血友病A	F9	U1 snRNA*	ミニジーン
プロピオン酸血症	PCCA	U1 snRNA*	患者の細胞
網膜色素変性	RHO	U1 snRNA*	ミニジーン
網膜色素変性	RPGR	U1 snRNA*	患者の細胞
毛細血管拡張性運動失調症	ATM	ASO	患者の細胞
ペータサラセミア	HBB	ASO	マウスモデル
癌	BRCA2	ASO	ミニジーン
C D G 1 A	PMM2	ASO	患者の細胞
先天性副腎不全	CYP11A	ASO	ミニジーン
嚢胞性線維症	CFTR	ASO	細胞株
嚢胞性線維症	CFTR	SM	患者の細胞
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	ASO	患者の細胞
福山型先天性筋ジストロフィー (F C M D)	FKTN	ASO	マウスモデル
成長ホルモン不応性症候群	GHR	ASO	ミニジーン
H P A B H 4 A	PTS	ASO	患者の細胞
ハッチンソンギルフォードプロジェリア症候群 (H G P S)	LMNA	ASO	マウスモデル
M L C 1	MLC1	ASO	ミニジーン
メチルマロン酸血症	MUT	ASO	患者の細胞
乳酸アシドーシスを伴うミオパチー	ISCU	ASO	患者の細胞
筋強直性ジストロフィー	CLC1	ASO	マウスモデル
神経線維腫症	NF1	ASO	患者の細胞
ニーマンピック病C型	NPC1	ASO	患者の細胞
プロピオン酸血症	PCCB	ASO	患者の細胞
アッシャー症候群	USH1C	ASO	マウスモデル
無フィブリノゲン血症	FGB	ASO	ミニジーン
癌	BRCA1	ASO	I n v i t r o
プロピオン酸血症	PCCA	ASO	患者の細胞
神経線維腫症	NF1	SM	患者の細胞
眼白子症Ⅰ型	GRP143	ASO	患者の細胞
アルツハイマー病 / F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	ASO	細胞株
アルツハイマー病 / F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	PTM	ミニジーン
アルツハイマー病 / F T D P - 1 7 タウパチー	MAPT	SM	細胞株
癌	BCL2L1	ASO	マウスモデル
癌	FGFR1	ASO	細胞株
癌	MCL1	ASO	細胞株
癌	MDM2	ASO	細胞株
癌	多重	SM	細胞株
癌	PKM	ASO	細胞株
癌	MST1R	ASO	細胞株
癌	USP5	ASO	細胞株
脊髄性筋萎縮症	SMN2	ASO	臨床
脊髄性筋萎縮症	SMN2	SM	臨床試験
脊髄性筋萎縮症	SMN2	U1 snRNA*	ミニジーン
脊髄性筋萎縮症	SMN2	PTM	マウスモデル

10

20

30

40

50

アルツハイマー病	BACE1	ASO	細胞株
癌	CDKN1A	SM	細胞株
癌	ERBB2	ASO	細胞株
癌	FLT1	ASO	マウスモデル
癌	HNRNPH1	ASO	患者の細胞
癌	KDR	ASO	マウスモデル
癌	MYC	SM	細胞株
癌	多重	SM	臨床試験フェーズ I、E7107
癌	PHB	SM	細胞株
癌	SRA1	ASO	細胞株
癌	STAT3	ASO	マウスモデル
癌	TERT	ASO	細胞株
癌	WT1	ASO	細胞株
FHBL / アテローム性動脈硬化症	APOB	ASO	細胞株
免疫応答	CD40	ASO	細胞株
炎症性疾患	TNFRSF1B	ASO	マウスモデル
炎症性疾患	IL5RA	ASO	細胞株
インフルエンザウイルス	TMPRSS2	ASO	細胞株
筋肉消耗疾患	MSTN	ASO	マウスモデル
脊髄小脳失調症 1 型	ATXN1	ASO	細胞株
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	ASO	臨床
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD	SM	細胞株
ジストロフィー性表皮水疱症	COL7A1	ASO	外植片
ジストロフィー性表皮水疱症	COL7A1	PTM	患者の細胞
三好型筋ジストロフィー	DYSF	ASO	患者の細胞

10

20

【1149】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写物のスプライシングを変更するときに、匹敵する効果を有する、その以外の様式では匹敵するリファレンスオリゴヌクレオチド組成物の用量および／または頻度よりも低い用量および／または頻度で投与される。いくつかの実施形態において、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写物のスプライシングを変更するときに、匹敵する効果を有する、その以外の様式では匹敵する立体的に無作為のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物の用量および／または頻度よりも低い用量および／または頻度で投与される。所望な場合、提供される組成物は、毒性が低いことに起因して、より高い用量／頻度で投与することもできる。

30

【1150】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよびその組成物の特性、例えば、活性、毒性などが、化学修飾および／または立体化学によって最適化することができることを認識する。いくつかの実施形態において、本開示は、化学修飾および立体化学によってオリゴヌクレオチド特性を最適化するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、毒性が低下したオリゴヌクレオチドおよびその組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、毒性が低く、活性（例えば、標的阻害効率、特異性、開裂速度、開裂パターンなど）が高められたオリゴヌクレオチドおよびその組成物およびその方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、改良されたタンパク質結合プロフィールを有するオリゴヌクレオチドおよびその組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、改良されたタンパク質結合プロフィールおよび高められた活性を有するオリゴヌクレオチドおよびその組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、改良された送達および高められた活性を有するオリゴヌクレオチドおよびその組成物および方法を提供する。

40

【1151】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、例えば、リファレンス組成物と比較したとき、毒性が低い。当該技術分野で広く知られているように、オリゴヌクレオチドは、例えば、細胞、組織、有機体などに投与したとき、毒性を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、望ま

50

しくない免疫応答を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、補体活性化を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、補体の代替的な経路の活性化を誘発することがある。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、炎症を誘発することができる。特に、補体系は、細胞を損傷し得る強い細胞溶解活性を有するため、潜在的な損傷を減らすように調整すべきである。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドによって誘発される血管損傷は、例えば、医薬用途のためのオリゴヌクレオチドの開発において頻繁に生じる問題である。いくつかの実施形態において、高用量のオリゴヌクレオチドを投与したときの主な炎症発生源は、代替的な補正カスケードの活性化を伴う。いくつかの実施形態において、補体活性化は、ホスホロチオエートを含むオリゴヌクレオチドに関連する共通の課題であり、ホスホロチオエートのいくつかの配列が、固有の免疫細胞活性化を誘発する可能性も存在する。いくつかの実施形態において、サイトカインの放出は、オリゴヌクレオチドの投与と関係がある。例えば、いくつかの実施形態において、インターロイキン-6 (IL-6) 単球走化性タンパク質 (MCP-1) および／またはインターロイキン-12 (IL-12) の増加が観察される。例えば、Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. Toxicol Pathol., 43: 78-89, 2015; および Engelhardtら、Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. Toxicol Pathol. 43: 935-944, 2015を参照。

10

20

【1152】

化学修飾および／または立体化学を制御することによって、本開示は、改良されたオリゴヌクレオチド組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、化学修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基の修飾、糖の修飾、ヌクレオチド間架橋の修飾またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基の修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖の修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、糖部分に2'-修飾を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、2'-修飾が毒性を下げることができることを示す。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、1個以上の天然のリン酸架橋を含む。いくつかの実施形態において、本開示は、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含むオリゴヌクレオチドへの1個以上の天然のリン酸架橋の組み込みが、毒性を下げることができることを示す。天然のリン酸架橋を、オリゴヌクレオチドの様々な位置に組み込むことができる。いくつかの実施形態において、天然のリン酸架橋は、ウィング領域または5'-末端または3'-末端に近い領域に組み込まれる。いくつかの実施形態において、天然のリン酸架橋は、オリゴヌクレオチドの中央に組み込まれる。いくつかの実施形態において、天然のリン酸架橋は、コア領域に組み込まれる。いくつかの実施形態において、本開示は、立体化学が、単独で、または化学修飾と組み合わせて毒性を調整することができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、立体化学が、単独で、または化学修飾と組み合わせて免疫応答を調整することができることを示す。いくつかの実施形態において、本開示は、立体化学が、単独で、または化学修飾と組み合わせて補体活性化を調整することができることを示す。驚くべきことに、個々の立体異性体のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物が、対応する立体的に無作為な組成物および／または別の個々の立体異性体のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比較して

30

40

50

、顕著に異なる毒性プロフィール、例えば、補体活性化を有する場合があることを発見した。いくつかの実施形態において、本開示は、立体化学が、単独で、または化学修飾と組み合わせて、代替的な経路を介する補体活性化を調整することができることを示す。化学修飾、立体化学およびそのパターンの例は、本開示に広範囲に記載され、これらを組み合わせて使用することができる。組成物およびその方法の例も、本開示に広範囲に記載される。当業者は、本明細書に記載した方法および組成物を使用し、リファレンス組成物と比較して、補体活性化を含む免疫応答を増大または低下させることができることを理解する。

【1153】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

10

同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して毒性が低いことを特徴とする第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、提供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良である方法を提供する。

【1154】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

キラリティが制御された第1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投与することを含み、第1の複数のオリゴヌクレオチドが、同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

20

【1155】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが1個以上の修飾された糖部分を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、この組成物が、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、1個以上の修飾された糖部分の少なくとも1個を欠くリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

【1156】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

30

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが1個以上の天然のリン酸架橋と1個以上の修飾されたリン酸架橋を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、

オリゴヌクレオチド組成物が、オリゴヌクレオチドが天然のリン酸架橋をより少なく含む以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

【1157】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

40

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが1個以上の天然のリン酸架橋と1個以上の修飾されたリン酸架橋を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、

オリゴヌクレオチド組成物が、オリゴヌクレオチドが天然のリン酸架橋を含まない以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

【1158】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのオリゴヌクレオチドが1個以上の修飾された

50

糖部分を含むようなオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含み、この組成物が、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、1個以上の修飾された糖部分の少なくとも1個を欠くリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、毒性が低いことを特徴とする改良である方法を提供する。

【1159】

いくつかの実施形態において、本開示は、それぞれが共通の塩基配列を有し、修飾された糖部分を含む第1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被験体に投与する工程を含む方法を提供し、ここで、このオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通の塩基配列を有するが、修飾された糖部分を含まない複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む、それ以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする。

10

【1160】

いくつかの実施形態において、本開示は、それぞれが共通の塩基配列を有し、1個以上の天然のリン酸架橋と1個以上の修飾されたリン酸架橋を含む第1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被験体に投与する工程を含む方法を提供し、ここで、このオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通の塩基配列を有するが、天然のリン酸架橋を含まない複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む、それ以外は相当するリファレンス組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする。

【1161】

20

いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を被験体に投与する工程を含む方法を提供し、ここで、このキラリティが制御された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を含み、異なるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物または立体的に無作為なオリゴヌクレオチド組成物を含む、それ以外は相当するリファレンスオリゴ組成物を用いて測定される少なくとも1つのアッセイで試験したとき、毒性が低いことを特徴とする。

【1162】

いくつかの実施形態において、毒性の低下は、補体活性化の低下であるか、または補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、補体活性化の低下であるか、または補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性の低下は、代替的な経路を介する補体活性化の低下を含む。いくつかの実施形態において、毒性は、補体活性化の量を測定することによって評価することができる。いくつかの実施形態において、変更された補体活性化は、補体活性化のときに量が増加するタンパク質を検出するアッセイで観察される。いくつかの実施形態において、変更された補体活性化は、1つ以上の完全な活性化に関連する生成物の存在、絶対量および／または相対量を検出するアッセイで観察される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、血清中で観察される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、ヒト血清中で観察される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、霊長類の血清中で観察される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、サル血清中で観察される。

30

40

【1163】

いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから60分たたない間に測定される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから50分たたない間に測定される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから40分たたない間に測定される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから50分たたない間に測定される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから25分たたない間に測定される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから20分たたない間に測定される。いくつかの実施形態において、補体活性化は、オリゴヌクレオチドを投与してから15分たたない間に測

50

施形態において、補体活性化は、少なくとも50%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも55%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも60%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも65%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも70%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも75%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも80%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも85%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも90%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも95%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも96%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも97%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも98%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、少なくとも99%低下する。いくつかの実施形態において、補体活性化は、ネガティブコントロール（例えば、水、補体活性化を誘発しないバッファなど）と同じ量まで低下する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、注射部位の炎症を減らす。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、誘発される血管損傷を減らす。

【1166】

毒性を評価するために使用することができるマーカーは、当該技術分野で広く知られており、例えば、CH50（補体全体）、補体スプリット産物（例えば、Bb、C3a、C5aなど）、MCP-1およびCRP、フィブリノゲン、ハプトグロビン、グロブリン、タンパク尿、アルブミン尿、アンジオポエチン-2、エンドセリン-1、Eセレクトイン、トロンボスポンジン-1、血管内皮細胞増殖因子α、カルポニン-1、メタロプロテイナーゼ1の組織阻害剤、リポカリン2、サイトカイン誘導性好中球走化因子1、α-1酸性糖タンパク質1、全一酸化窒素、ヴォンヴィレブランド因子、細胞間接着分子（ICAM）、血管細胞接着分子-1（VCAM-1）、インターロイキン、単球走化性タンパク質-1、血清アミロイドA、CRP、フィブリノゲン、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-1、カベオリン、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP-1、MMP-3およびMMP-9）、血管内皮細胞増殖因子、トロンボモデュリン、E-セレクトイン、P-セレクトイン、補体経路分析および他の炎症マーカー（すなわち、CRP、MCP-1、MMP-3、および／または他のサイトカインまたはケモカイン）、内皮活性化のマーカー（例えば、VCAM）などである。例えば、Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective. Toxicol Pathol.、43:78-89, 2015; Engelhardtら、Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Non-small Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2. Antisense Oligonucleotides. Toxicol Pathol. 43:935-944、2015などを参照。いくつかの実施形態において、マーカーは、補体経路中のタンパク質である。いくつかの実施形態において、マーカーは、代替的な補体経路中のタンパク質である。いくつかの実施形態において、マーカーは、完全な活性化中に作られるタンパク質である。いくつかの実施形態において、マーカーは、代替的な経路によって、完全な活性化中に作られるタンパク質である。いくつかの実施形態において、マーカーは、C3a、Bb、C4a、C5a、C5b、C6、C7、C8およびC9から選択される。いくつかの実施形態において、マーカーは、C4a、C5a、C5b、C6、C7、C8およびC9から選択される。いくつかの実施形態において、マーカーは、C3a、C4a、C5aおよびBbから選択される。いくつかの実施形態において、マーカーは、C3aまた

10

20

30

40

50

はB bである。いくつかの実施形態において、マーカーは、C 3 aである。いくつかの実施形態において、マーカーは、B bである。

【1167】

アッセイの例は、当該技術分野で広く知られており、限定されないが、本開示およびUS 2002/0082227号；Frazier, Antisense Oligonucleotide Therapies: The Promise and the Challenges from a Toxicologic Pathologist's Perspective, Toxicol Pathol., 43:78-89, 2015；Engelhardtら、Scientific and Regulatory Policy Committee Points-to-consider Paper: Drug-induced Vascular Injury Associated with Nonsmall Molecule Therapeutics in Preclinical Development: Part 2, 43:935-944, 2015などに記載されるものを含む。

【1168】

本開示は、個々の立体異性体のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物が、異なる補体活性化プロファイルを有することがあることを示す。いくつかの実施形態において、全てのホスホロチオエート架橋とその中央に1個のRpを有するオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、比較的高い補体活性化を示すだろう。本開示で提供されるように、様々な方法を使用し、限定されないが、1個以上の天然のリン酸架橋の導入を含み、比較的高いこれらのオリゴヌクレオチドの補体活性化を低下させることができる。例えば、図4および図5を参照。

【1169】

その改良された特性、例えば、低い毒性、高い活性などを有するため、提供されるオリゴヌクレオチドおよびその組成物は、様々な疾患を治療するのに特に有用である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および／または方法は、補体系に関与する標的を減らすのに特に有用である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および／または方法自体は、リファレンスオリゴヌクレオチド、その組成物および／または方法と比較して、補体活性化を、存在するとしてもほんのわずかしき誘発しないため、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および／または方法は、補体系において標的の量を減らすことによって補体活性化を低下させるのに特に有用である。いくつかの実施形態において、補体系に関与する標的は、C1、C1a、C1r、C1s、C1q、MASP-1、MASP-2、C3、C3-コンベルターゼ、C3a、C3b、C3aR、C4b、C5、C5a、C5aR、ファクターB、ファクターD、トロンビン、プラスミン、カリクレインまたはファクターXIIaである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および／または方法は、神経炎症および神経変性、筋肉炎症、脱髄、脈管炎および腎炎のような関連する疾患の改良された治療を与えることができる。いくつかの実施形態において、疾患は、補体に関連する稀な疾患であり、例えば、Reisら、Applying complement therapeutics to rare diseases, Clinical Immunology (2015), doi:10.1016/j.clim.2015.08.009を参照。いくつかの実施形態において、本開示は、C5を標的とするオリゴヌクレオチドの組成物を提供する。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、C5を標的とするsiRNA組成物である。いくつかの実施形態において、本開示は、ファクターBを標的とするオリゴヌクレオチドの組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、ループス腎炎を治療するためのファクターBを標的とする組成物および方法を提供する。ファクターBを標的とする塩基配列の例としては、限定されないが、Grossmanら、Inhibition of the alternative complement pathway by antisense oligonucleotides targeting complement factor B improv

es lupus nephritis in mice. Immunobiology. 2015年8月10日. pii: S0171-2985 (15) 30041-3. doi: 10.1016/j.imbio.2015.08.001に記載されるものが挙げられる。

【1170】

いくつかの実施形態において、本開示は、例えば、オリゴヌクレオチドの化学修飾および／または立体化学を調節することによって、オリゴヌクレオチドのタンパク質結合特性を調整する方法を提供する。化学修飾、立体化学およびその組み合わせの例は、本開示に広範囲に記載される。いくつかの実施形態において、本開示は、改良されたタンパク質結合プロフィールを有するオリゴヌクレオチドおよびその組成物を提供する。

10

【1171】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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む方法であって、この組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを含むリファレンス組成物と比較して、変更されたタンパク質結合を示し、リファレンスの複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれは、共通の塩基配列も有しているものの、第1の複数のオリゴヌクレオチドとは、

リファレンスの複数のオリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的構造において互いに異なり；および／または

リファレンスの複数のオリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有し；および／または

20

リファレンスの複数のオリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含まないという点で構造的に異なる、方法を提供する。

【1172】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、変更されたタンパク質結合を特徴とする、第1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投与することを含む改良である方法を提供する。

【1173】

30

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、有益なタンパク質結合を増大させる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、有害なタンパク質結合を低下させる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、有益なタンパク質結合を増大させ、有害なタンパク質結合を低下させる。

【1174】

いくつかの実施形態において、改良されたタンパク質結合プロフィールは、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物の毒性を下げ、活性を改良させる。いくつかの実施形態において、補体経路のネガティブ制御因子に対する結合が低いことは、補体活性化の低下に寄与する。いくつかの実施形態において、特定のタンパク質に対する結合が低いことは、低い毒性および／またはよりよい活性と関係がある。いくつかの実施形態において、特定のタンパク質に対する結合が高いことは、低い毒性および／またはよりよい活性に寄与する。

40

【1175】

オリゴヌクレオチドによる、様々なタンパク質、例えば、血清タンパク質、ヘパリン硫酸-結合タンパク質、細胞内タンパク質などに対する結合は、本開示で提供するオリゴヌクレオチド、組成物および方法を用いて調整することができる。タンパク質の例としては、限定されないが、アルブミン、補体ファクターH、ファクターIX、ApoE、トロンビン、ファクターVIIIIa、ヘパリンコファクターII、 α -2マクログロブリン、線維芽細胞増殖因子1、線維芽細胞増殖因子2、肝細胞増殖因子／細胞分散因子、血管内皮

50

細胞増殖因子、高移動度群タンパク質B1、シクロフィリンB、IL-8 (CXCL8)、血小板第4因子 (CXCL4)、ストローマ細胞由来因子-1 (CXCL12)、単球走化性タンパク質-1 (CCL2)、線維芽細胞増殖因子受容体1、ニューロピリン-1、終末糖化産物のための受容体、受容体型プロテインチロシンホスファターゼシグマ、Slit-2、ROBO1、トロンビン、アンチトロンビン、プロテインC阻害剤、アミロイド前駆体タンパク質1、トロンボスポンジン-1、アネキシンA2、PDGF BB、PC4/Sub1、RNF163/ZNF9、Ku70、Ku80、TCP1- α 、TCP1- β 、TCP1- ϵ 、TCP1- γ 、TCP1- θ 、TCP1- δ 、HSP90-A A1、HSP90-AB、HSP70-5/GRP78、HSPA1L、HSC70、ACTB、TBBB2C、ビメンチン、CARG結合因子、DHX30、EIF2S2、EIF4H、GRSF1、hnRNP D1L、hnRNPA1、hnRNPA2、hnRNPH1、hnRNPK、hnRNPKQ、hnRNPU、hnRNPU L、ILF2、ILF3、KHSRP、La/SSB、NCL、NPM1、P54nrb、PSF、PSPC1、RHA、YBX1、ACLY、VARS、ANXA2、NDKA、チミジル酸キナーゼ、JKBP1 δ 6、SHMT2、LRPPRC、NARS、ATAD3A、KCTD12、CD4、GP120、aMb2 (Mac-1)、VDAC-1、Ago2 PAZドメイン、RAGE、AIM2、DHX36、DHX9、DDX41、IFI16、RIG-I、MDA5、LRRFIP1、DLM-1/ZBP1、TREX1、ラミニンおよびフィブロネクチンが挙げられる。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、ある群のタンパク質に対する同じ結合量を維持すること、別の群のタンパク質に対する結合量を下げること、および/またはさらに別の群のタンパク質に対する結合量を上げることを含め、複数のタンパク質に対する結合を同時に調整することができる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、1個以上の血清タンパク質に対する結合を増大させる。いくつかの実施形態において、血清タンパク質は、アルブミンである。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、1個以上のヘパリン硫酸-結合タンパク質に対する結合を低下させる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、1個以上のファクターHに対する結合を低下させる。

【1176】

いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、10%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、20%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、30%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、40%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、50%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、60%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、70%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、75%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、80%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、85%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、90%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、91%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、92%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、93%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、94%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、95%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、96%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、97%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、98%より多く低下する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、99%より多く低下する。

【1177】

いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、10%より多く増大する。いくつか

の実施形態において、タンパク質結合は、20%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、30%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、40%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、50%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、60%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、70%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、80%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、90%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、100%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、150%より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、2倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、3倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、4倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、5倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、6倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、7倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、8倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、9倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、10倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、15倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、20倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、25倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、30倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、35倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、40倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、45倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、50倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、60倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、70倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、80倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、90倍より多く増大する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、100倍より多く増大する。

【1178】

いくつかの実施形態において、本開示は、タンパク質結合を評価するためのアッセイを提供する。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、アルブミンに対する結合によって評価することができる。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、BSAに対する結合によって評価することができる。いくつかの実施形態において、タンパク質結合は、*in vitro*で評価することができる。さらに適切なアッセイは、当該技術分野で広く知られている。

【1179】

タンパク質結合プロフィールを改良することができる化学修飾、立体化学およびその組み合わせは、本開示に広範囲に記載されている。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋が多いと、タンパク質結合を増大させることができる。いくつかの実施形態において、ホスホロチオエート架橋が多いと、タンパク質結合を増大させることができる。いくつかの実施形態において、修飾されたヌクレオチド間架橋が少ないと、タンパク質結合を低下させることができる。いくつかの実施形態において、ホスホロチオエート架橋が少ないと、タンパク質結合を低下させることができる。いくつかの実施形態において、*Sp*キラルなヌクレオチド間架橋が多いと、タンパク質結合が増大する。いくつかの実施形態において、*Sp*キラルなヌクレオチド間架橋が少ないと、タンパク質結合が低下する。いくつかの実施形態において、修飾された塩基が多いと、タンパク質結合が増大する。いくつかの実施形態において、修飾された塩基が少ないと、タンパク質結合が低下する。いくつかの実施形態において、ある種の糖の修飾は、他の修飾と比較して、タンパク質結合を増大させることができる。いくつかの実施形態において、2'-MOE含有量が増えると、2'-OMeと比較したときに、タンパク質の結合が低下する。本開示は、タ

10

20

30

40

50

ンパク質結合プロフィールを改良するために、化学修飾および／または立体化学パターンの多くの組み合わせを提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、低い毒性および／またはよりよい活性を与えるのと同時に、タンパク質結合プロフィールを改良するために、化学修飾および／または立体化学パターンの多くの組み合わせを提供する。これらの修飾、立体化学またはこれらの組み合わせを有するオリゴヌクレオチドおよび組成物の例は、本開示に記載される。

【1180】

標的へのオリゴヌクレオチドの送達は、改良されたタンパク質結合プロフィールから利点を受け得る。いくつかの実施形態において、特定のタンパク質に対する改良された結合特性は、標的細胞、組織、臓器または有機体へのオリゴヌクレオチドの輸送を容易にする。いくつかの実施形態において、特定のタンパク質に対する改良された結合特性は、標的核酸配列に対するハイブリダイゼーション、標的核酸配列の機能の阻害、標的核酸配列の開裂などを含む生物学的機能を発揮することができるように、タンパク質および他の分子からのオリゴヌクレオチドの放出を促進する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、オリゴヌクレオチドの改良された取り込みを与える。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、オリゴヌクレオチドの改良された取り込みを与える。

【1181】

いくつかの実施形態において、本開示は、第1の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む方法であって、この組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを含むリファレンス組成物と比較して、改良された送達を示し、リファレンスの複数オリゴヌクレオチドのそれぞれは、共通の塩基配列も有しているものの、第1の複数のオリゴヌクレオチドとは、

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的構造において互いに異なり；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有し；および／または

リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、ウィング領域とコア領域を含まないという点で構造的に異なる、方法を提供する。

【1182】

いくつかの実施形態において、本開示は、共通のヌクレオチド配列を有する第1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投与する方法であって、

同じ共通のヌクレオチド配列のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物と比較して、改良された送達を特徴とする、第1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を投与することを含む改良である方法を提供する。

【1183】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、改良された全身送達を与える。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、組成物および方法は、改良された細胞質送達を与える。いくつかの実施形態において、改良された送達は、細胞集合に対する送達である。いくつかの実施形態において、改良された送達は、組織に対する送達である。いくつかの実施形態において、改良された送達は、臓器に対する送達である。いくつかの実施形態において、改良された送達は、有機体に対する送達である。改良された送達を与える構造要素の例（例えば、化学修飾、立体化学、これらの組み合わせなど）、オリゴヌクレオチド、組成物および方法は、本開示に広範囲に記載される。

【1184】

いくつかの実施形態において、本開示は、本開示の提供される組成物と接触させることによって、低い毒性なしに、細胞、組織、および／または有機体における標的核酸の量を減らすための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、本開示の提供さ

れる組成物と接触させることによって、リファレンス組成物と比較してより低い毒性なしに細胞、組織、および／または有機体における標的核酸の量を減らすための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、本開示の提供される組成物と接触させることによって、顕著な補体活性化なしに細胞、組織、および／または有機体における標的核酸の量を減らすための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、本開示の提供される組成物と接触させることによって、リファレンス組成物と比較してより低い補体活性化で細胞、組織、および／または有機体における標的核酸の量を減らすための方法を提供する。

【1185】

いくつかの実施形態において、本開示は、改良された特性、例えば、毒性、活性などを有するオリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、リファレンス組成物と比較して毒性が低いオリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、リファレンス組成物と比較して改良されたタンパク質結合プロファイルを持つオリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定するための方法を提供する。

10

【1186】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定する方法であって、この方法が、

第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも1つの組成物を提供する工程と；

20

リファレンス組成物と比較して毒性を評価する工程とを含む、方法を提供する。

【1187】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定する方法であって、この方法が、

第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも1つの組成物を提供する工程と；

リファレンス組成物と比較して補体活性化を評価する工程とを含む、方法を提供する。

【1188】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定する方法であって、この方法が、

第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも1つの組成物を提供する工程と；

30

リファレンス組成物と比較してタンパク質結合プロファイルの評価する工程とを含む、方法を提供する。

【1189】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定する方法であって、この方法が、

第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも1つの組成物を提供する工程と；

リファレンス組成物と比較して送達を評価する工程とを含む、方法を提供する。

【1190】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物を同定し、および／または特性決定する方法であって、この方法が、

40

第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む少なくとも1つの組成物を提供する工程と；

リファレンス組成物と比較して細胞取り込みを評価する工程とを含む、方法を提供する。

【1191】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物の特性を、リファレンスのオリゴヌクレオチド組成物と比較する。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。

【1192】

いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、立体的に無作為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において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、全てのヌクレオチド間架橋がホスホロチオエートである、オ

50

リゴヌクレオチドの立体的に無作為な組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、全てのリン酸架橋を含むDNAオリゴヌクレオチド組成物である。

【1193】

いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有す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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾のパターンを有す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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有する、キラリティが制御されていない（または立体的に無作為な）オリゴヌクレオチドの組成物である。

10

【1194】

いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列を有するが異なる化学修飾を有す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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列、塩基の修飾、ヌクレオチド間架橋の修飾を有するが、異なる糖の修飾を有する、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において、リファレンス組成物は、より少ない2'-修飾された糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列、塩基の修飾、糖の修飾を有するが、異なるヌクレオチド間架橋の修飾を有する、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において、リファレンス組成物は、ヌクレオチド間架橋修飾をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、天然のリン酸架橋を含まないオリゴヌクレオチドを含む。

20

【1195】

いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、このリファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的構造において互いに異なる、組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、このリファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、リファレンス組成物と比較して、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有する、組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、このリファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、ウィング領域とコア領域を含まない、組成物である。

30

【1196】

いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、リファレンス組成物と比較して、オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチド中に同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、1個以上の修飾された糖部分の少なくとも1個を欠く複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、修飾された糖部分を含まない、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、天然のリン酸架橋を含まない、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドのキラリティが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において、リファレンス組成物は、別の立体異性体のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

40

【1197】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、提供される組成物中に脂質が存在しない相当する組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、立体的に

50

無作為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において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、全てのヌクレオチド間架橋がホスホロチオエートである、オリゴヌクレオチドの立体的に無作為な組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、全てのリン酸架橋を含むDNAオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有す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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾のパターンを有す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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列と同じ化学修飾を有する、キラリティが制御されていない（または立体的に無作為な）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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列を有するが異なる化学修飾を有す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において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列、塩基の修飾、ヌクレオチド間架橋の修飾を有するが、異なる糖の修飾を有する、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において、リファレンス組成物は、より少ない2' - 修飾された糖修飾を含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ塩基配列、塩基の修飾、糖の修飾を有するが、異なるヌクレオチド間架橋の修飾を有する、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において、リファレンス組成物は、ヌクレオチド間架橋修飾をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、天然のリン酸架橋を含まないオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、このリファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドが、立体化学的構造において互いに異なる、組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、このリファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、リファレンス組成物と比較して、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有する、組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、このリファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、ウィング領域とコア領域を含まない、組成物である。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、リファレンス組成物と比較して、オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチド中に同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、1個以上の修飾された糖部分の少なくとも1個を欠く複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、修飾された糖部分を含まない、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンスオリゴヌクレオチド組成物は、同じ共通のヌクレオチド配列を有するが、天然のリン酸架橋を含まない、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、同じ化学修飾パターンを有するオリゴヌクレオチドのキラリティが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において、リファレンス組成物は、別の立体異性体のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【1198】

いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドが全て含まないような1個以上の構造要素（例えば、修飾、立体化学、パターンなど）を含む。このような構造要素は、本開示に記載される任意のものであってもよい。

【1199】

いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、5' - 末端領域に、リファレンス組成物

10

20

30

40

50

のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、3'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドの対応する領域よりも、1個のウィング領域に多くのホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドの対応する領域よりも、それぞれのウィング領域に多くのホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのS pキラルなヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのS pホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのS pホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、3'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのS pホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、1個のウィング領域に多くのS pホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、それぞれのウィング領域に多くのS pホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くの修飾された塩基を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化された塩基を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化された塩基を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、3'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも多くのメチル化された塩基を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、1個のウィング領域に多くのメチル化された塩基を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、それぞれのウィング領域に多くのメチル化された塩基を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない2'-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない2'-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、5'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない2'-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、3'-末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない2'-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、1個のウィング領域に少ない2'-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、それぞれのウィング領域に少ない2'-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、リファレンスの複数のオリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学的構造において互いに異なっている。いくつかの実施形態において、リファレンスの複数のオリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有する。いくつかの実施形態において、リファレンスの複数のオリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、ウィング領域およびコア領域を含まない。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、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体の調製物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、別のオリゴヌクレオチド種類のキ

10

20

30

40

50

ラリティが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において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート架橋をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート架橋のみを含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより少なく含み、この修飾は、 $2' - OR^1$ である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより多く含み、この修飾は、 $2' - OR^1$ である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウイングを有し、このウイングにホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、 Sp ホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウイングを有し、このウイングに Sp ホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、 Rp ホスホロチオエート架橋をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウイングを有し、このウイングに Rp ホスホロチオエート架橋をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、メチル化された塩基をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、 $2' - MOE$ 修飾をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、 $5' -$ 末端および／または $3' -$ 末端に、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、第1の複数のオリゴヌクレオチドのウイングに対応する領域に、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、ウイングに天然のリン酸架橋を含み、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、対応するウイング領域に、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、ウイングに天然のリン酸架橋を含み、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウイング中の1個以上のこのような天然のリン酸架橋の位置に、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、ウイングに天然のリン酸架橋を含み、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウイング中の1個以上のこのような天然のリン酸架橋の位置に、ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウイングーコアーウイング構造を含まない。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、その $3' -$ 末端で、2個のヌクレオチド間に天然のリン酸架橋を含む $5' -$ 末端ウイング領域を含み、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、同じ位置に天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、第1の複数のオリゴヌクレオチドは、その $5' -$ 末端で、2個のヌクレオチド間に天然のリン酸架橋を含む $3' -$ 末端ウイング領域を含み、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、同じ位置に天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない $2' - MOE$ 修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、 $5' -$ 末端領域に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない $2' - MOE$ 修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、 $3' -$ 末端に、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも少ない 2

10

20

30

40

50

’-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供させる組成物のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、1個のウィング領域に少ない2’-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、提供させる組成物のオリゴヌクレオチドは、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドよりも、それぞれのウィング領域に少ない2’-MOE修飾を含む。いくつかの実施形態において、リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の個々のオリゴヌクレオチドは、立体化学的構造において互いに異なっている。いくつかの実施形態において、リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドは、組成物の複数のオリゴヌクレオチドによって表される構造とは異なる構造を有する。いくつかの実施形態において、リファレンスの複数オリゴヌクレオチド中の少なくともいくつかのオリゴヌクレオチドが、ウィング領域およびコア領域を含まない。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、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体の調製物である。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物は、別のオリゴヌクレオチド種類のキラリティが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において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート架橋をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート架橋のみを含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより少なく含み、この修飾は、2’-ORである。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、修飾された糖部分をより多く含み、この修飾は、2’-ORである。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングを有し、このウィングにホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、Spホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングを有し、このウィングにSpホスホロチオエート架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、Rpホスホロチオエート架橋をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングを有し、このウィングにRpホスホロチオエート架橋をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、メチル化された塩基をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、2’-MOE修飾をより多く含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、5’-末端および／または3’-末端に、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、第1の複数のオリゴヌクレオチドのウィングに対応する領域に、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングに天然のリン酸架橋を含み、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、対応するウィング領域に、天然のリン酸架橋をより少なく含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングに天然のリン酸架橋を含み、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中の1個以上のこのような天然のリン酸架橋の位置に、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィングに天然のリン酸架橋を含み、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィング中の1個以上のこのような天然のリン酸架橋の位置に、ホスホロチオエート架橋を含む。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、リファレンス組成物のオリゴヌクレオチドは、ウィ

10

20

30

40

50

ングーコアーウィング構造を含まない。いくつかの実施形態において、提供させる組成物のオリゴヌクレオチドは、その3'-末端で、2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む5'-末端ウィング領域を含み、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、同じ位置に天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、提供させる組成物のオリゴヌクレオチドは、その5'-末端で、2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む3'-末端ウィング領域を含み、リファレンスの複数のオリゴヌクレオチドは、同じ位置に天然のリン酸架橋を含まない。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、より少ない-Fを含むヌクレオチド単位を含む。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、より少ない2'-F修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、より少ないキラリティが制御されたヌクレオチド間架橋を含む。

10

【1200】

いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1つのオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、唯一のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、唯一のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドを有する。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが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種類のオリゴヌクレオチドを含む。このような組成物を用いるいくつかの実施形態において、提供される方法は、2つ以上の標的を標的化することができる。いくつかの実施形態において、2つ以上のオリゴヌクレオチド種類を含むキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、2つ以上の標的を標的化する。いくつかの実施形態において、2つ以上のオリゴヌクレオチド種類を含むキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、2つ以上のミスマッチを標的化する。いくつかの実施形態において、単一のオリゴヌクレオチド種類は、2つ以上の標的、例えば突然変異を標的とする。いくつかの実施形態において、1つのオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドの標的領域は、2つ以上の「標的部位」、例えば2つの変異またはSNPを含む。

20

【1201】

いくつかの実施形態において、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のオリゴヌクレオチドは、修飾塩基または糖を含んでもよい。いくつかの実施形態において、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、どのような修飾塩基または糖も持たない。いくつかの実施形態において、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、どのような修飾塩基も持たない。いくつかの実施形態において、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のオリゴヌクレオチドは、修飾塩基および糖を含む。いくつかの実施形態において、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のオリゴヌクレオチドは、修飾塩基を含む。いくつかの実施形態において、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のオリゴヌクレオチドは、修飾糖を含む。オリゴヌクレオチドの修飾塩基および糖は、当技術分野において広く知られており、本開示に記載のものを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、修飾塩基は5-mCである。いくつかの実施形態において、修飾糖は2'-修飾糖である。オリゴヌクレオチド糖の適した2'-修飾は、当業者に広く知られている。いくつかの実施形態において、2'-修飾は2'-O¹R(式中、R¹は水素ではない。)を含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、2'-修飾は2'-O¹R(式中、R¹は、置換されてもよいC₁₋₆脂肪族である。)である。いくつかの実施形態において、2'-修飾は2'-MOEである。いくつかの実施形態において、修飾は2'-ハロゲンである。いくつかの実施形態において、修飾は2'-Fである。いくつかの実施形態において、修飾塩基または糖は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の活性、安定性および／または選択性をさらに向上させてもよく、その組成物の骨格キラル中心の共通パターンは、予想外の活性、安定性および／または選択性をもたらす。

30

40

50

【1202】

いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、修飾された糖を有さない。いくつかの実施形態において、提供されるキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、2'-修飾された糖を有さない。いくつかの実施形態において、本開示は、驚くべきことに、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を使用することによって、安定性、活性および／または開裂パターンの制御のために、修飾された糖が必要ではないことを見出した。さらに、いくつかの実施形態において、本開示は、驚くべきことに、修飾された糖を含まないオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物の方が、安定性、活性、ターンオーバーおよび／または開裂パターンの制御に関し、より良好な特性をもたらすことを見出した。例えば、驚くべきことに、いくつかの実施形態において、修飾された糖を含まないオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、修飾された糖を含むオリゴヌクレオチドの組成物よりもはるかに速く開裂産物から解離し、顕著に増加したターンオーバーを与えることを見出された。

10

【1203】

本明細書で詳細に論じるように、本開示は、とりわけ、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、このことは、組成物が、少なくとも1種類の複数のオリゴヌクレオチドを含むことを意味している。特定の「種類」の各オリゴヌクレオチド分子は、(1)塩基配列；(2)骨格の架橋パターン；(3)骨格キラル中心のパターン；および(4)骨格のP修飾部分のパターンに関し、あらかじめ選択された（例えば、あらかじめ決定された）構造要素で構成される。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、単一の合成プロセスで調製されるオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、1個のオリゴヌクレオチド分子の中に1つより多いキラル配置を有するオリゴヌクレオチドを含む（例えば、オリゴヌクレオチドに沿った異なる残基が、異なる立体化学を有する）。このようないくつかの実施形態において、1つより多いキラル配置を有する個々のオリゴヌクレオチド分子を生成するための第2のコンジュゲート化工程を必要とすることなく、このようなオリゴヌクレオチドを1つの合成プロセスで得てもよい。

20

【1204】

本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、転写、翻訳、免疫応答、エピジェネティクス等を含み、但しこれらに限定されないいくつかの細胞関連のプロセス及び機構を調節する剤として用いることができる。加えて、本明細書で提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、研究及び／又は診断目的の試薬として用いることができる。当業者は、本明細書の本発明開示は、特定の使用に限定されないが、合成オリゴヌクレオチドの使用が望ましいどのような状況にも応用し得るということを容易に認識するものである。他のことに加えてとりわけ、提供される組成物は、治療、診断、農業、及び／又は研究の種々の用途において有用である。

30

【1205】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書に詳細に記載されるような1つ以上の構造的修飾を含むオリゴヌクレオチドおよび／またはその残基を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、1つ以上の核酸アナログを含むオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、限定されないが、ペプチド核酸（PNA）、モルホリノおよびロックド核酸（LNA）、グリコン核酸（GNA）、トレオース核酸（TNA）、キセノ核酸（XNA）、およびそれらの任意の組み合わせを含む、1つ以上の人工の核酸または残基を含むオリゴヌクレオチドを含む。

40

【1206】

いずれの実施形態においても本発明は、遺伝子発現、免疫応答等のオリゴヌクレオチドに基づく調節に有用である。したがって、本発明の立体的に規定されるオリゴヌクレオチド組成物は、所定のタイプの（即ち、キラル制御されており、任意でキラル純粋である）

50

オリゴヌクレオチドを含有するものであり、従来の立体的にランダム又はキラル不純 (chirally impure) な相当物の代わりに用いることができる。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、意図する効果の増強及び／又は望ましくない副作用の低減を示す。本発明の生物学的用途及び臨床的／治療的用途のある特定の実施形態は、下に明示的に論じる。

【1207】

種々の投与計画を利用して、提供されるキラル制御オリゴヌクレオチド組成物を投与することが可能である。いくつかの実施形態では、時間の間隔を空けて複数単位用量を投与する。いくつかの実施形態では、所与の組成物は推奨投与計画を有し、これには1回又は複数回の服用が関わる。いくつかの実施形態では、投与計画は、同じ長さの時間によってそれぞれ互いに隔てられる複数回の服用を含み；いくつかの実施形態では、投与計画は複数回の服用と、個々の服用を隔てる少なくとも2つの異なる時間とを含む。いくつかの実施形態では、投与計画内の全ての服用は、単位用量が同じである。いくつかの実施形態では、投与計画内の複数の異なる服用は、量が異なる。いくつかの実施形態では、投与計画は、第1の用量の第1の服用と、それに続く第1の用量とは異なる第2の用量の1回又は複数回の服用を含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、第1の用量の第1の服用と、それに続く第1の服用（又は前の別の服用）の量と同じか又は異なる第2の（又は後続の）用量の1回又は複数回の追加服用を含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、少なくとも1日間に少なくとも1単位用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、少なくとも1日の期間、時には1日より長い期間にわたって1回分より多い用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は少なくとも週の期間にわたって複数回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、期間は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40週間、又はそれ以上（例えば、約45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100週間、又はそれ以上）の期間である。いくつかの実施形態では、投与計画は、1週間より長い間に、1週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、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、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40週間、又はそれ以上（例えば、約45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100週間、又はそれ以上）の期間に、1週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、2週間より長い間に、2週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、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、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40週間、又はそれ以上（例えば、約45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100週間、又はそれ以上）の期間に、2週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、1ヶ月間に1ヶ月当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、1ヶ月より長い間に1ヶ月当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月、又はそれより長い間に1ヶ月当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、約10週間に1週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、約20週間に1週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、約30週間に1週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与計画は、26週間に1週間当たり1回分の用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物は、同じ配列のキラル制御されていない（例え

10

20

30

40

50

ば、立体的ランダムな）オリゴヌクレオチド組成物、及び／又は、同じ配列の異なるキラル制御オリゴヌクレオチド組成物に利用される投与計画とは異なる投与計画に従って投与する。いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物は、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体的ランダムな）オリゴヌクレオチド組成物の投与計画に比べて低減された投与計画に従って投与し、これは、後者が所与の単位時間にわたってより低い総曝露量レベルを達成し、1回又は複数回のより低い単位用量を含み、かつ／又は、所与の単位時間にわたってより少数回の服用を含むということである。いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物は、同じ配列のキラル制御されていない（例えば、立体的ランダムな）オリゴヌクレオチド組成物の投与計画よりも長い期間にわたる投与計画に従って投与する。理論によって限定されることを望まないが、いくつかの実施形態では、より短期的な投与計画及び／又はより長期的な服用間期間は、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物の安定性、生物学的利用率、及び／又は有効性の向上によるものであり得る、ということを出願人は注記する。いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物は、同等のキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物に比べてより長い投与計画を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物は、同等のキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物に比べて、2つの服用間の期間がより短い。理論によって限定されることを望まないが、いくつかの実施形態では、より長期的な投与計画及び／又はより短期的な服用間期間は、キラル制御オリゴヌクレオチド組成物の安全性の向上によるものであり得る、ということを出願人は注記する。

【1208】

いくつかの実施形態において、その毒性が低いので、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、より高い用量および／またはより多い頻度で投与することができる。いくつかの実施形態において、その改良された送達（および他の特性）のため、提供される組成物は、生物学的効果（例えば、臨床での効能）を達成するために、より低い用量および／またはより少ない頻度で投与することができる。

【1209】

単回投与は、様々な量のオリゴヌクレオチドを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、単回投与は、様々な量のある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを、用途に適して望ましいように含むことができる。いくつかの実施形態において、単回投与は、約1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、またはそれ以上の（例えば、約350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、またはそれ以上の）mgのある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約1mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約5mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約10mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約15mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約20mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約50mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約100mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約150mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約200mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチドを約250mg含む。いくつかの実施形態において、単回投与は、ある種のキラリティが制御されたオリ

ゴヌクレオチドを約300mg含む。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、キラリティが制御されていないオリゴヌクレオチドよりも、単回投与および／または総用量で、少ない量で投与される。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、改良された効能に起因して、キラリティが制御されていないオリゴヌクレオチドよりも、単回投与および／または総用量で、少ない量で投与される。いくつかの実施形態において、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチドは、改良された安全性に起因して、キラリティが制御されていないオリゴヌクレオチドよりも、単回投与および／または総用量で、多い量で投与される。

10

生物学的に活性なオリゴヌクレオチド

【1210】

本明細書で使用される、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、一本鎖及び／又は複数鎖のオリゴヌクレオチドを含んでよい。いくつかの実施形態では、一本鎖オリゴヌクレオチドは、使用される一本鎖オリゴヌクレオチドさえも少なくとも部分的に二本鎖の特性を有することができるように、関連条件下でハイブリダイズし得る自己相補性部分を含む。いくつかの実施形態では、提供される組成物に含まれるオリゴヌクレオチドは、一本鎖、二本鎖、又は三本鎖である。いくつかの実施形態では、提供される組成物に含まれるオリゴヌクレオチドは、該オリゴヌクレオチド内に一本鎖部分及び複数鎖部分を含む。いくつかの実施形態では、上記のように、各々の一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域及び複数鎖領域を有することができる。

20

【1211】

いくつかの実施形態では、提供される組成物は、以下の鎖に完全に又は部分的に相補的な1又はそれ以上のオリゴヌクレオチドを含む：構造遺伝子、遺伝子制御及び／又は終端領域、及び／又は自己複製系、例えばウイルス又はプラスミドDNA。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、siRNA又は他の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、自己開裂RNA、リボザイム、その断片及び／又はその変異体（例えば、ペプチジルトランスフェラーゼ23S rRNA、RNase P、グループI及びグループIIイントロン、GIR1分岐リボザイム、レッドザイム、ヘアピンリボザイム、ハンマーヘッド型リボザイム、HDVリボザイム、哺乳動物CPEB3リボザイム、VSリボザイム、glmSリボザイム、CoTCリボザイム等）、マイクロRNA、マイクロRNAミミック、スーパーmir、アプタマー、アンチmir、アンタゴニスト、アンタゴmir、UIアダプター、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、RNAアクチベータ、長鎖非コーディングRNA、短鎖非コーディング（例えば、piRNAs）、免疫調節オリゴヌクレオチド（免疫刺激オリゴヌクレオチド、免疫阻害オリゴヌクレオチド）、GNA、LNA、ENA、PNA、TNA、モルフォリン、G-四重鎖（RNA及びDNA）、抗ウイルスオリゴヌクレオチド、及びデコイ・オリゴヌクレオチドである、又はそのようなものとして働く、1又はそれ以上のオリゴヌクレオチドを含む。

30

【1212】

いくつかの実施形態では、提供される組成物は、1又はそれ以上のハイブリッド（例えば、キメラ）オリゴヌクレオチドを含む。本開示の文脈において、「ハイブリッド」という用語は、オリゴヌクレオチドの混合構成成分を広く意味する、ハイブリッドオリゴヌクレオチドは、例えば、（1）混合した種類のヌクレオチドを有するオリゴヌクレオチド分子、例えば、単一分子（例えば、DNA-RNA）内の部分的DNA及び部分的RNA；（2）DNA-RNA塩基対形成が分子内又は分子間のいずれか、あるいはその両方で起こるような、異なった種類の核酸の相補対；（3）2又はそれ以上の種類の骨格又は塩基間結合を有するオリゴヌクレオチド、である。

40

【1213】

いくつかの実施形態では、提供される組成物は、単一分子内に1種類超の核酸残基を含

50

む1又はそれ以上のオリゴヌクレオチドを含む。例えば、本明細書に記載の実施態様のいずれかでは、オリゴヌクレオチドは、DNA部分及びRNA部分を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、不変部分及び変更部分を含み得る。

【1214】

提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、例えば本明細書に記載の、多数の変更のいずれかを含むオリゴヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、例えば意図した使用の点から特定の変更が選択される。いくつかの実施形態では、二本鎖オリゴヌクレオチド（又は、一本鎖オリゴヌクレオチドの二本鎖部分）の1又は両鎖を変更することが好ましい。いくつかの実施形態では、該二本鎖（又は部分）は、異なった変更を含む。いくつかの実施形態では、該二本鎖は、同一の変更を含む。当業者は、本発明の方法によって可能となる変更の程度及び種類が、変更の多数の順列を作成できることを理解するだろう。このような変更の例は、本明細書に記載され、限定されるものではない。

10

【1215】

本明細書で使用される用語「アンチセンス鎖」は、対象の標的配列に実質的に又は100%相補性であるオリゴヌクレオチドを意味する。「アンチセンス鎖」という用語は、2つの別々の鎖から形成される両オリゴヌクレオチドのアンチセンス領域、及びヘアピン又はダンベル型構造を形成することができる単分子オリゴヌクレオチドを含む。「アンチセンス」及び「ガイド鎖」という用語は本明細書で交換的に使用される。

【1216】

「センス鎖」という用語は、全部又は一部において、メッセンジャーRNA又はDNAの配列のような標的配列と同一のヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドを意味する。「センス鎖」という用語及び「パッセンジャー鎖」は本明細書で交換的に使用される。

20

【1217】

「標的配列」とは、発現または活性が調節されるべき任意の核酸配列を意味する。標的核酸は、DNAまたはRNA、例えば、内因性DNAまたはRNA、ウイルスDNAまたはウイルスRNA、または遺伝子、ウイルス、細菌、真菌、哺乳動物または植物によってコードされる他のRNAであってもよい。いくつかの実施形態において、標的配列は、疾患または障害に関連する。本開示に示されるように、いくつかの実施形態において、標的配列は、DMD遺伝子の一部であるか、または、DMD遺伝子の一部を含む。いくつかの実施形態において、標的配列は、DMDプレmRNAの一部であるか、またはDMDプレmRNAの一部を含む。いくつかの実施形態において、標的配列は、DMD mRNAの一部であるか、またはDMD mRNAの一部を含む。いくつかの実施形態において、標的配列は、DMD遺伝子の一部である。いくつかの実施形態において、標的配列は、DMDプレmRNAの一部である。いくつかの実施形態において、標的配列は、DMD mRNAの一部である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的配列とハイブリダイズする。

30

【1218】

「特異的にハイブリダイズ可能」および「相補的」とは、核酸が伝統的なワトソン・クリックまたは他の非伝統的な種類のいずれかによって別の核酸配列と水素結合を形成し得ることを意味する。本開示の核酸分子に関して、その相補的配列を有する核酸分子の結合自由エネルギーは、核酸に関連する機能が、例えばRNAi活性を進行させるのに十分なエネルギーである。核酸分子の結合自由エネルギーの決定は、当該分野で周知である（例えば、Turnerら、1987、*CSH Symp. Quant. Biol. Lit.* p. 123-133；Freierら、1986、*Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 83:9373-9377；Turnerら、1987、*J. Am. Chem. Soc.* 109:3783-3785を参照）。

40

【1219】

相補性のパーセントは、第二の核酸配列との水素結合（例えば、ワトソン・クリック塩基対）を形成できる核酸分子中の連続残基のパーセンテージを示す（例えば、10個のうち5、6、7、8、9、10個は、50%、60%、70%、80%、90%、及び100%相補性である）。

50

「完全に相補性」又は100%相補性は、核酸配列のすべての連続残基が同数の第2核酸配列中の連続残基と水素結合を形成することになる、ことを意味する。完全ではない相補性とは、2つの鎖のヌクレオシド単位の一部、但しすべてではない、が互いに水素結合を形成できる状態を意味する。「実質的に相補性」とは、非相補性であるように選択される、オーバーハングのようなポリヌクレオチド鎖領域を除いて、90%以上の相補性を示すポリヌクレオチド鎖を意味する。特異的結合は、特異的結合が望ましい条件下、例えばインビボアッセイ又は治療方法の場合、又はアッセイが行われる条件下でのインビトロアッセイの場合の生理学的条件下で、オリゴマー化合物の非標的配列への非特異的結合を避けるために十分な相補性の程度を必要とする。いくつかの実施形態では、非標的配列は、対応する標的配列と少なくとも5個のヌクレオチドが異なる。

10

【1220】

治療薬剤として使用する場合、提供されるオリゴヌクレオチドは、医薬組成物として投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、治療に有効な量の提供されるオリゴヌクレオチドまたはその医薬的に許容され得る塩と、医薬的に許容され得る希釈剤、医薬的に許容され得る賦形剤および医薬的に許容され得る担体から選択される少なくとも1個の医薬的に許容され得る不活性成分とを含む。別の実施形態において、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、口腔投与、吸入、経鼻投与、局所投与、眼投与または耳投与のために配合される。さらなる実施形態において、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、液体、吸入剤、経鼻スプレー溶液、座薬、懸濁物、ゲル、コロイド、分散物、懸濁物、溶液、エマルジョン、軟膏、ローション、点眼薬または点耳薬である。

20

医薬組成物

【1221】

治療薬剤として使用する場合、本明細書に記載される提供されるオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド組成物は、医薬組成物として投与される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、治療に有効な量の提供されるオリゴヌクレオチドまたはその医薬的に許容され得る塩と、医薬的に許容され得る希釈剤、医薬的に許容され得る賦形剤および医薬的に許容され得る担体から選択される少なくとも1個の医薬的に許容され得る不活性成分とを含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物において、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩、好ましくは医薬的に許容され得る塩、例えばナトリウム塩、アンモニウム塩などとして存在していてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの塩は、2個以上のカチオンを含み、例えば、いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド中の負電荷を有する酸性基（例えば、ホスフェート、ホスホロチオエートなど）の数までのカチオンを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、静脈注射、経口投与、口腔投与、吸入、経鼻投与、局所投与、眼投与または耳投与のために配合される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、液体、吸入剤、経鼻スプレー溶液、座薬、懸濁物、ゲル、コロイド、分散物、懸濁物、溶液、エマルジョン、軟膏、ローション、点眼薬または点耳薬である。

30

【1222】

いくつかの実施形態では、本発明は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド、または薬剤的に許容可能な賦形剤と混合したその組成物を含む医薬組成物を提供する。当業者は、該医薬組成物は、上記の該キラル制御されたオリゴヌクレオチドの薬剤的に許容可能な塩、またはその組成物を含むことを認識するだろう。

40

【1223】

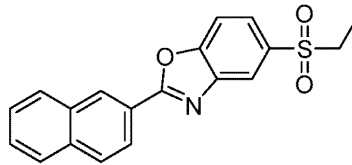
いくつかの実施形態において、本開示は、例えば他の治療薬剤および／または医療処置との併用療法のための技術（例えば、組成物、方法など）を提供する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドおよび／または組成物は、1つ以上の他の治療薬剤と一緒に使用されてもよい。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、提供されるオリゴヌクレオチドと、1つ以上の他の治療薬剤とを含む。いくつかの実施形態において、組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドと比較した場合、1つ以上の他の治療薬剤は、1つ以上の異なる標的、および／または標的に対する1つ以上の異なる機構

50

を有していてもよい。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、低分子薬剤である。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、タンパク質である。いくつかの実施形態において、治療薬剤は、抗体である。多くの治療薬剤を本開示に従って利用することができる。例えば、DMDのためのオリゴヌクレオチドを、ユートロフィン産生を調節する1つ以上の治療薬剤（ユートロフィンモジュレーター）と一緒に使用してもよい。いくつかの実施形態において、ユートロフィンモジュレーターは、ユートロフィンの産生を促進する。いくつかの実施形態において、ユートロフィンモジュレーターは、エズトロミド（ezutromid）である。いくつかの実施形態において、ユートロフィンモジュレーターは、

【化304】

10



またはその医薬的に許容され得る塩である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその組成物は、1つ以上の他の治療薬剤および／または医療処置の前に、同時に、またはその後に投与される。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその組成物は、1つ以上の他の治療薬剤および／または医療処置と同時に投与される。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその組成物は、1つ以上の他の治療薬剤および／または医療処置の前に投与される。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドまたはその組成物は、1つ以上の他の治療薬剤および／または医療処置の後に投与される。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、1つ以上の他の治療薬剤を含む。

20

【1224】

様々な超分子ナノキャリアを用いて核酸を送達することができる。例示的なナノキャリアとしては、リポソーム、カチオンポリマー複合体および種々のポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。様々な多価カチオンによる核酸の複合体化は、細胞内送達のための別の手法である。この手法は、PEG化多価カチオン、ポリエチレンアミン（PEI）複合体、カチオン性ブロックコポリマー、およびデンドリマーの使用を含む。PEIおよびポリアミドアミンデンドリマーを含むいくつかのカチオン性ナノキャリアは、エンドソームから内容物が放出するのを助ける。他の手法には、ポリマーナノ粒子、ポリマーミセル、量子ドットおよびリポプレックスの使用が含まれる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、別の分子にコンジュゲート化される。

30

【1225】

さらなる核酸送達戦略が、本明細書に記載の例示的送達戦略に加えて知られている。

【1226】

治療および／または診断応用では、本発明の化合物は、全身および局所または局在的投与を含む様々な投与方法用途で処方され得る。技術および処方物は、一般に、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed. 2000)中に見出される。

40

【1227】

提供されるオリゴヌクレオチド、およびその組成物は、広い用量範囲に渡って有効である。例えば、成人治療では、1日に、約0.01～約1000mg、約0.5～約100mg、約1～約50mg、および1日に、約5～約100mgが、使用され得る用量の例である。正確な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、被治療対象、被治療対象の体重、ならびに主治医の選好および経験に依存するだろう。

【1228】

薬剤的に許容可能な塩は、一般に、当業者に周知であり、例えば、酢酸塩、ベンゼンス

50

ルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カルンシレート (carnsylate)、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素、塩化水素、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（パモ酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトツ口酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、またはテオクル酸塩が挙げられるが、これに限定されない。他の薬剤的に許容可能な塩は、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000)で、見られ得る。好ましい薬剤的に許容可能な塩としては、例えば、酢酸塩、安息香酸塩、臭化物、炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、臭化水素、塩化水素、マレイン酸塩、メシル酸塩、ナプシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、リン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、または酒石酸塩が挙げられる。

10

【1229】

当業者に理解されるように、オリゴヌクレオチドは、例えば医薬用途のための多数の塩として製剤化されてもよい。いくつかの実施形態において、塩は、金属カチオン塩および／またはアンモニウム塩である。いくつかの実施形態において、塩は、オリゴヌクレオチドの金属カチオン塩である。いくつかの実施形態において、塩は、オリゴヌクレオチドのアンモニウム塩である。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、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含まれる。いくつかの実施形態において、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において、医薬的に許容され得る塩としては、適切な場合、提供されるオリゴヌクレオチド内に存在し得る水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルホン酸塩、ホスホロチオエートなどの対イオンで形成される非毒性アンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオンおよびアミンカチオンが挙げられる。当業者に理解されるように、オリゴヌクレオチドの塩は、オリゴヌクレオチド内に1個より多いアニオンが存在し得るように、1個より多いカチオン、例えばナトリウムイオンを含んでいてもよい。

20

【1230】

治療される特定の症状に依存して、かかる薬剤は、液または固体剤形に処方され、全身的にまたは局所的に投与され得る。該薬剤は、例えば、当業者に周知の時限的または持続的低放出形態で送達され得る。製剤技術および投与は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000)で見出され得る。適当な経路としては、経口、口腔、吸入スプレー、舌下、直腸内、経皮、経膈、経粘膜、経鼻または腸投与；筋肉内、皮下、くも膜下腔内、直接的脳（心）室内、静脈内、関節内、胸骨内、髄液包内、肝内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射だけでなく、髄内注射を含む非経口送達、または他の送達方法が挙げられ得る。

30

【1231】

注射のために、本開示の薬剤は、Hank溶液、Ringer溶液または生理食塩水バッファーのような生理学的に適合性なバッファーなどの水溶液中で配合し、希釈することができる。このような経粘膜投与のために、浸透すべき障壁に適した浸透剤が製剤に使用される。そのような浸透剤は、当該分野において一般的に知られている。

40

【1232】

全身投与に適切な製剤中に、本発明の実践のため開示された本明細書中の化合物を処方するための薬剤的に許容可能な不活性担体の使用は、本発明の範囲内である。担体の適切な選択および適切な製造実践で、本発明の組成物、特に、液剤のこれらの処方物は、静脈内注射など、非経口投与され得る。

【1233】

該化合物は、経口投与用途に適切な製剤中に、当業者に周知の薬剤的に許容可能な担体を使用して、容易に処方され得る。かかる担体は、本発明の化合物を、被治療対象（例え

50

ば、患者)の経口摂取用途の錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとしての処方を可能にする。

【1234】

経鼻または吸入送達用途では、本発明の薬剤は、当業者に周知の方法によっても処方され得、例えば、生理食塩水などの可溶化、希釈、または分散物質、ベンジルアルコールなどの保存剤、吸収促進剤、およびフッ化炭素の例が挙げられるが、これに限定されない。

【1235】

特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、CNSに送達される。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、脳脊髄液に送達される。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、脳実質に投与される。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドおよび組成物は、髄腔内投与または脳室内投与によって動物／対象に送達される。中枢神経系内における、本明細書に記述されるオリゴヌクレオチドおよび組成物の広い分布は、実質内投与、髄腔内投与または脳室内投与により実現されてもよい。

【1236】

特定の実施形態では、非経口投与は、例えば、シリンジ、ポンプなどによる注入による。特定の実施形態では、注入はボラス注入である。特定の実施形態では、注入剤は、線条体、尾状核、皮質、海馬および小脳などの組織に直接投与される。

【1237】

特定の実施形態では、ボラス注入によるなど、医薬品を特異的に局在させる方法は、半数影響濃度(EC50)を20分の1、25分の1、30分の1、35分の1、40分の1、45分の1または50分の1にする。特定の実施形態では、本明細書にさらに記述されるアンチセンス化合物中の医薬品。特定の実施形態において、標的組織は脳組織である。特定の実施形態において、標的組織は線条体組織である。特定の実施形態では、EC50を低下させることが望ましいが、その理由は、それを必要とする患者において薬理学的な結果を得るのに必要な用量を減少させるからである。

【1238】

特定の実施形態では、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1カ月毎、2カ月毎、90日毎、3カ月毎、6カ月毎に1回、1年に2回または1年に1回注入または輸注することにより送達される。

【1239】

本発明の使用に適切な医薬組成物としては、該活性成分がその意図される目的を達成するための効果量で含有される組成物が挙げられる。効果量の決定は、特に、本明細書で提供される詳細な開示に照らして、当業者なら十分に行うことができる。

【1240】

該活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、薬剤的に使用され得る製剤中に、該活性化合物の過程を促進する賦形剤および助剤を含む適当な薬剤的に許容可能な担体を含み得る。経口投与用途に処方される該製剤は、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、または液剤の形態であり得る。

【1241】

経口使用用途の医薬製剤は、該活性化合物を、適当な助剤を添加後、必要に応じて、錠剤または糖衣剤コアを得るために、固体賦形剤と混合し、得られた混合物を粉砕してもよく、および顆粒剤の混合加工により得られ得る。適当な賦形剤は、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類；セルロース製剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース(CMC)ナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)などの充填剤である。必要に応じて、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩など、崩壊剤が添加され得る。

【1242】

糖衣剤コアは、適当なコーティングと一緒に提供される。この目的のため、高濃度糖溶液が使用され得、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール（PEG）、および／または二酸化チタン、ラッカー液、および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。色素または顔料が、種々の組み合わせの活性化化合物用量を識別または特徴付けするために、該錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。

【1243】

経口的に使用され得る医薬製剤としては、ゼラチンで製造される密封軟カプセル剤およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤だけでなく、ゼラチンで製造されたプッシュフィットカプセル剤が挙げられる。該プッシュフィットカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤との混合物中、および安定剤を混合してもよく、該活性成分を含み得る。軟カプセル剤中、該活性化化合物は、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール（PEG）などの適当な液体中に溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤が添加され得る。

【1244】

組成物は、活性化化合物を脂質と組み合わせることによって得ることができる。いくつかの実施形態において、脂質は、活性化化合物にコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、脂質は、活性化化合物にコンジュゲート化されない。いくつかの実施形態において、脂質は、C₁₀ - C₄₀ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上のC₁ - 4 脂肪族基で置換されていてもよい、C₁₀ - C₄₀ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。種々の実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α-リノレン酸、γ-リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（cis-DHA）、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、脂質は、

10

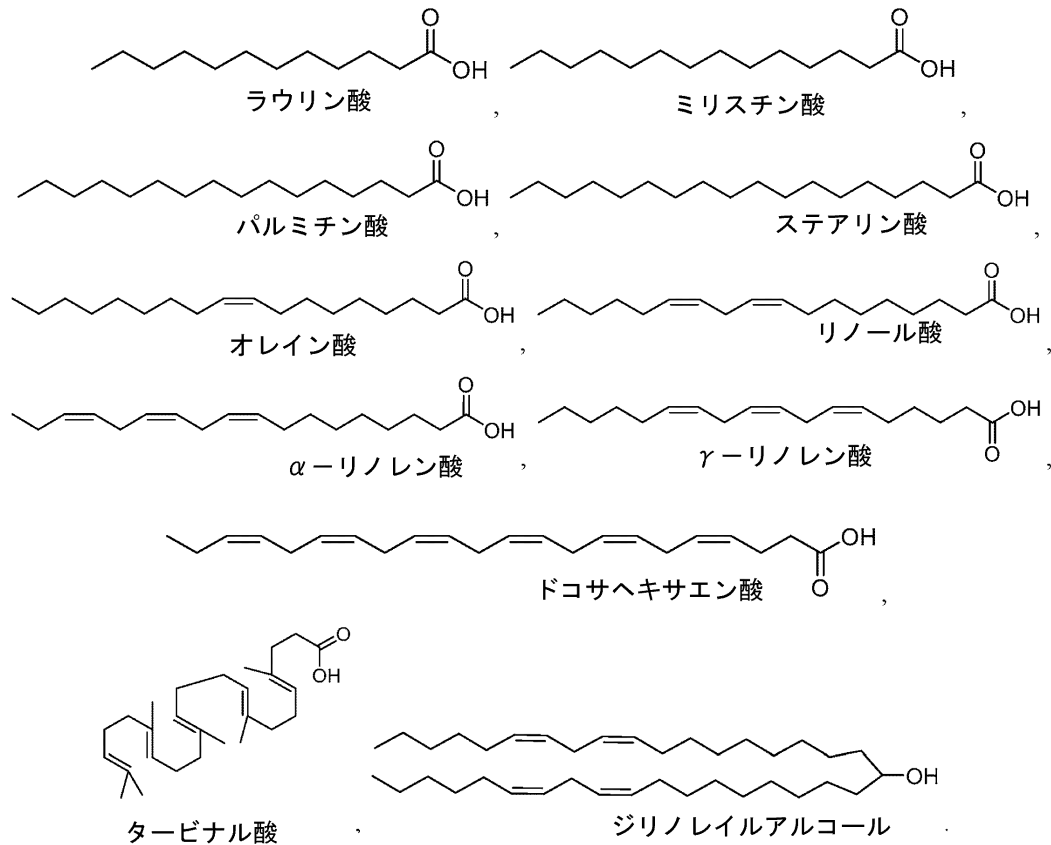
20

30

40

50

【化 3 0 5】



10

20

のいずれかの構造を有する。

様々な実施形態において、活性化合物は、本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチドまたは他の核酸である。様々な実施形態において、活性化合物は、ジストロフィンにおけるエキソンのスキッピングに介在することができるオリゴヌクレオチドである。様々な実施形態において、活性化合物は、ジストロフィンにおけるエキソ 5 1 ンのスキッピングに介在することができるオリゴヌクレオチドである。様々な実施形態において、活性化合物は、表 2 ～ 4 に列挙される任意の核酸の任意の配列を含むか、またはその配列からなる配列の核酸である。様々な実施形態において、活性化合物は、表 2 に列挙される任意の核酸の任意の配列を含むか、またはその配列からなる配列の核酸である。様々な実施形態において、活性化合物は、表 3 に列挙される任意の核酸の任意の配列を含むか、またはその配列からなる配列の核酸である。様々な実施形態において、活性化合物は、表 4 に列挙される任意の核酸の任意の配列を含むか、またはその配列からなる配列の核酸である。様々な実施形態において、組成物は、脂質および活性化合物を含み、さらに、別の脂質および標的となる化合物または部分から選択される別の成分を含む。いくつかの実施形態において、脂質としては、限定されないが、アミノ脂質；両親媒性脂質；アニオン性脂質；アポリポタンパク質；カチオン性脂質；低分子量カチオン性脂質；カチオン性脂質、例えば、CLi nDMA および DLi nDMA；イオン化可能なカチオン性脂質；クロッキング成分；ヘルパー脂質；リポペプチド；中性脂質；中性の双性イオン性脂質；疎水性低分子；疎水性ビタミン；PEG-脂質；1 つ以上の親水性ポリマーで修飾された帯電していない脂質；リン脂質；1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンなどのリン脂質；ステルス脂質；ステロール；コレステロール；および標的とする脂質；および本明細書中に記載されるか、または当該技術分野で報告される任意の他の脂質が挙げられる。いくつかの実施形態において、組成物は、脂質と、別の脂質の少なくとも 1 つの機能に介在することができる別の脂質の一部を含む。いくつかの実施形態において、

30

40

50

標的とする化合物または部分は、化合物（例えば、脂質および活性化合物を含む組成物）を特定の細胞または組織、または細胞または組織の一部に標的化することができる。いくつかの実施形態において、標的とする部分は、特定の標的、受容体、タンパク質、または他の細胞内成分の細胞または組織に特異的な発現を利用するように設計されている。いくつかの実施形態において、標的とする部分は、組成物を細胞または組織に標的化し、および／または標的、受容体、タンパク質、または他の細胞内成分に結合させるリガンド（例えば、低分子、抗体、ペプチド、タンパク質、炭水化物、アプタマーなど）である。

【1245】

図20に示されるように、活性化合物の送達のための組成物の調製に使用される特定の脂質の例は、活性化合物の機能を可能にする（例えば、防止または干渉しない）。脂質の非限定的な例として、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（cis-DHA）、タービナル酸およびジリノレイルが挙げられる。

【1246】

活性化合物、オリゴヌクレオチドWV-942を、ヒトDMD（ディシェンヌ型筋ジストロフィー）筋芽細胞における生物学的活性について試験した。スキップするエクソン51が存在しない場合、タンパク質は、フレームシフト突然変異のためにひどく開裂され、早期停止コドンを生じる。オリゴヌクレオチドWV-942は、ドリサペルセンと同一の配列および化学を有し、Kyndrisa、PRO051およびGSK2402968としても知られており、エクソン51のスキップを可能にすることを意図しており、そのため、エクソン51を欠く、フレームが修正されたジストロフィン転写物の産生を可能にする。本開示において示されるように、提供されるオリゴヌクレオチドは、WV-942と比較して、驚くほど高いスキッピング効率を与えることができる。

【1247】

本開示に記載されるように、脂肪酸とのコンジュゲート化などの脂質のコンジュゲート化は、オリゴヌクレオチドの1つ以上の特性を改善し得る。実験例では、筋芽細胞を、裸のWV-942（脂質とコンジュゲート化していない）、または数種類の脂質：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（cis-DHA）、タービナル酸およびジリノレイル（以下の表5に列挙する）のうちいずれか1つとコンジュゲート化したWV-942を用いて処理した。

【1248】

表5．活性化合物、オリゴヌクレオチドWV-942にコンジュゲート化した脂質。

【表13】

オリゴヌクレオチド	コンジュゲート化した酸
WV-942	—
WV-2578	ラウリン酸
WV-2579	ミリスチン酸
WV-2580	パルミチン酸
WV-2581	ステアリン酸
WV-2582	オレイン酸
WV-2583	リノール酸
WV-2584	アルファ-リノレン酸
WV-2585	ガンマ-リノレン酸
WV-2586	シス-DHA
WV-2587	タービナル酸
WV-2588	ジリノレイル

【1249】

いくつかの実施形態において、結果の例は、活性化合物WV-942と、数種類の脂質（ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、

α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイル) のうちいずれかとを含む組成物を調製すると、薬剤の生物学的活性を妨げないことを示した。実際に、いくつかの場合において、脂質を添加すると、生物学的活性が数倍に増加した。

【1250】

図29および図37は、脂質とのコンジュゲート化が、スキップ効率を増加させることができることを示す、さらなるデータ例を含む。図29は、立体的に純粋なオリゴヌクレオチドWV-3473をステアリン酸とコンジュゲート化する(WV-3545を製造する)、またはタービナル酸とコンジュゲート化する(WV-3546を製造する)ときに達成されるスキップ効率の増加を示す。WV-3473は、5'-f ψ SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3'であり、ここで、*Sは、Sp配置のホスホロチオエート架橋であり、fは、2'-Fであり、mは、2'-OMeであり、ヌクレオチド間架橋が示されていないホスホジエステル架橋を含み；WV-3545は、5'-Mod015L001fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3'であり、Mod015L001が、C6 POリンカーを含むステアリン酸を示す以外は、WV-3473と同一である。WV-3546は、5'-Mod020L001f ψ SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3'であり、Mod020L001が、C6 POリンカーを含むタービナル酸を示す以外は、WV-3473と同一である。図37は、脂質とのコンジュゲート化が、WV-942 (ドリサベルセン) のスキップ効率を増加させることを示す。WV-2578またはWV-2587は、種々の脂質 (ここでは脂肪酸) とコンジュゲート化したWV-942を表す。それぞれ、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、DHA酸およびタービナル酸。

【1251】

いくつかの実施形態において、活性化合物を送達するための組成物は、必要に応じて、活性化合物を特定の細胞または組織に標的化することができる。いくつかの実施形態において、活性化合物を送達するための組成物は、活性化合物を筋肉細胞または組織に標的化することができる。いくつかの実施形態において、本開示は、活性化合物の送達に関連する組成物および方法に関し、この組成物は、活性化合物に脂質を含む。筋肉細胞または組織に対する種々の実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルから選択される。図19～図23に示すように、活性化合物 (WV-942) と脂質とを含む組成物の例を調製し、これらの組成物は、活性化合物を標的細胞および組織、例えば筋肉細胞および組織に送達することができた。用いられる脂質の例としては、ステアリン酸、オレイン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、タービナル酸およびジリノレイル酸が含まれる。これらの図において、「TBD」は、特定の組成物が送達に有効であったが、数値結果は標準範囲外であったため、最終結果は決定されていないことを示す。しかし、図で「TBD」と示されている組成物は、活性化合物の送達において有効であった。

【1252】

図19に示すように、活性化合物と、ステアリン酸、オレイン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、またはタービナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を腓腹筋組織に送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、またはタービナル酸のいずれかとを含む組成物は、心筋組織に活性化合物を送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、オレイン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、またはタービナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を大腿四頭筋組織に送達することができた。図20に

示すように、活性化合物と、ステアリン酸、オレイン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、またはタービナル酸のいずれかとを含む組成物は、活性化合物を腓腹筋組織に送達することができた。活性化合物と、ステアリン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、またはタービナル酸のいずれかとを含む組成物は、心筋組織に活性化合物を送達することができた。活性化合物と、ジリノレイル、ステアリン酸、オレイン酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、cis-DHA、またはタービナル酸のいずれかとを含む組成物は、横隔膜筋肉組織に活性化合物を送達することができた。

【1253】

したがって、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルから選択される脂質と、活性化合物とを含む組成物は、活性化合物を肝臓外の細胞および組織、例えば筋肉細胞および組織に送達することができる。

10

【1254】

治療または予防される特定の状態または疾患の状態に応じて、その状態を治療または予防するために通常投与されるような追加の治療薬剤を、本開示のオリゴヌクレオチドとともに投与することができる。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を、本開示のオリゴヌクレオチドと組み合わせて、増殖性疾患および癌を治療することができる。既知の化学療法剤の例には、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

20

脂質

【1255】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、1つ以上の脂質をさらに含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドと脂質のコンジュゲート化は、予想外の大きく改善された特性（例えば、活性、毒性、分布、薬物動態など）に介在することができる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、 $A^c - [- L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、 $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 L^{LD} 、 R^{LD} 、 L^{LD} と R^{LD} の組み合わせ、または $[- L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ は、1個以上の脂質部分を含む。

30

【1256】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、免疫応答に介在しない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば図30の条件下で、hTLR9アゴニスト活性を有さない。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、hTLR9アンタゴニスト活性を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば図31の条件下で、hTLR9アゴニスト活性を弱める。いくつかの実施形態において、本開示は、同じコンジュゲート化されていないオリゴヌクレオチドと比較して、コンジュゲートが予想されないほど高いhTLR9アンタゴニスト活性を示す、脂質とコンジュゲート化したオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、オリゴヌクレオチドWV-3545およびWV-3546は、ステアリン酸 (WV-3545) またはタービナル酸 (WV-3473) とコンジュゲート化したWV-3473を含み、コンジュゲート化されていないWV-3473よりもかなり高い程度まで、ODN2006のhTLR9アゴニスト活性に拮抗する驚くほど高い活性を示した。例えば、図30～図32を参照。

40

【1257】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの脂質とのコンジュゲート化は、分布および／または薬物動態を改善する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドと脂質をコンジュゲート化すると、 C_{max} 、投与後の薬物のピーク血漿濃度； t_{max} 、 C_{max} に達するまでの時間； C_{min} 、次の投与量が投与される

50

前に薬物が到達する最低（トラフ）濃度；排泄半減期、薬物の濃度が元の値の半分に達するのに要する時間；排泄速度定数、薬物が身体から除去される速度；曲線の下面積、濃度－時間曲線の積分（単回投与後または定常状態で）；クリアランス、単位時間あたりの血漿から排泄された薬物の量から選択される薬物動態の1つ以上の測定値が向上する。いずれの特定の理論にも束縛されないが、本開示は、半減期のような薬物動態特性の最適化を、最大化と区別してもよいことに留意する。いくつかの実施形態において、一般に、特定の薬物が、その所望の機能の実行を可能にするのに十分な半減期を有するが、目標としない効果および他の毒性を最小限に抑えるためには十分に短いことが望ましいだろう。いくつかの実施形態において、最適化された半減期は、毒性を最小にしながら、活性を可能にするのに十分に長い。長期にわたる半減期または最大限の半減期は、望ましくない場合がある。特に、本開示は、脂質とのコンジュゲート化が、生物学的に活性な薬剤の半減期を改善し得ることを示す。図38A～38Dは、種々の筋肉組織におけるオリゴヌクレオチド（脂質とコンジュゲート化したいくつかを含む）の分布を示す。試験した筋肉には、腓腹筋（図38A）；三頭筋（図38B）；心臓（図38C）；横隔膜（図38D）が含まれる。コントロールオリゴヌクレオチドWV-942は、毒性に寄与し得る望ましくない長い半減期を有し、ドリサペルセンと同等である。試験オリゴヌクレオチドWV-3473を、裸の状態、脂質（ステアリン酸、WV-3545；またはタービナル酸、WV-3546）とコンジュゲート化して動物に投与した。いくつかのアッセイにおいて、脂質とのコンジュゲート化は、オリゴヌクレオチドの半減期を望ましくないほど長くすることなく、改善した。例えば、図38Cを参照すると、オリゴヌクレオチドとステアリン酸またはタービナル酸のいずれかをコンジュゲート化し、38mg/kgで投与すると、特に3日目および8日目に心臓組織への分布が増加したが、望ましくない長い半減期を有することが知られているWV-942のレベルまでは増加しなかったことを示す。

【1258】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、1つ以上の脂質をさらに含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、1つ以上の脂肪酸をさらに含む。いくつかの実施形態において、脂質は、組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、同一または異なる化学および／または位置のいずれかによって、2つ以上の同じまたは異なる脂質を1つのオリゴヌクレオチドとコンジュゲート化することができる。いくつかの実施形態において、組成物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチド（非限定的な例として、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物、またはオリゴヌクレオチドの配列が、本明細書に開示する任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなるか、またはこの配列である、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物、またはオリゴヌクレオチドの配列が、本明細書の表8または任意の他の表に開示される任意のオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこの配列からなるか、またはこの配列である、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物）と、脂質とを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書に開示する任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列、骨格の架橋パターン、骨格キラル中心のパターン、および／または化学修飾のパターン（例えば、塩基の修飾、糖の修飾など）を含み、脂質とコンジュゲート化する。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、本明細書に開示されるオリゴヌクレオチドと、脂質とを含み、脂質は、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化される。

【1259】

いくつかの実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドおよび脂質を含む組成物を提供する。本開示による提供される技術において、多くの脂質を利用することができる。

【1260】

いくつかの実施形態において、脂質は R^{LD} 基を含み、ここで、 R^{LD} は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の $C_{10}-C_{80}$ 脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレン単位は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C

10

20

30

40

50

$1-C_6$ ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換され、ここで：各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは：

2つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換されたアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

$-Cy-$ は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり；かつ

各 R は独立して、水素、または C_1-C_6 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基である。

【1261】

いくつかの実施形態において、脂質は R^{LD} 基を含み、ここで、 R^{LD} は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の $C_{10}-C_{60}$ 脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレン単位は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換され、ここで：各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは：

2つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換されたアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

$-Cy-$ は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり；かつ

各 R は独立して、水素、または C_1-C_6 脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基である。

【1262】

いくつかの実施形態において、脂質は R^{LD} 基を含み、ここで、 R^{LD} は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の $C_{10}-C_{40}$ 脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレン単位は、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立して置換され、ここで：各 R' は独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-SO_2R$ であり、あるいは：

2つの R' は、これらの間に挟まれた原子と一緒にあって、任意選択で置換されたアリール、炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；

$-Cy-$ は、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される任意選択で置換された二価の環であり；かつ

各Rは独立して、水素、またはC₁–C₆脂肪族、フェニル、カルボシクリル、アリー
ル、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルから選択される任意選択で置換された基であ
る。

【1263】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不
飽和のC₁₀–C₈₀脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレン単位は、C₁–
C₆アルキレン、C₁–C₆アルケニレン、–C≡C–、C₁–C₆ヘテロ脂肪族部分、–
C(R')₂–および–Cy–から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立し
て置換されている。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和
または部分的に不飽和のC₁₀–C₆₀脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレ
ン単位は、C₁–C₆アルキレン、C₁–C₆アルケニレン、–C≡C–、C₁–C₆ヘテ
ロ脂肪族部分、–C(R')₂–および–Cy–から選択される任意選択で置換された基で
任意選択で独立して置換されている。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、炭素原子
および水素原子からなる炭化水素基である。

10

【1264】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不
飽和のC₁₀–C₆₀脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレン単位は、C₁–
C₆アルキレン、C₁–C₆アルケニレン、–C≡C–、C₁–C₆ヘテロ脂肪族部分、–
C(R')₂–および–Cy–から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立し
て置換されている。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和
または部分的に不飽和のC₁₀–C₆₀脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレ
ン単位は、C₁–C₆アルキレン、C₁–C₆アルケニレン、–C≡C–、C₁–C₆ヘテ
ロ脂肪族部分、–C(R')₂–および–Cy–から選択される任意選択で置換された基で
任意選択で独立して置換されている。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、炭素原子
および水素原子からなる炭化水素基である。

20

【1265】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不
飽和のC₁₀–C₄₀脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレン単位は、C₁–
C₆アルキレン、C₁–C₆アルケニレン、–C≡C–、C₁–C₆ヘテロ脂肪族部分、–
C(R')₂–および–Cy–から選択される任意選択で置換された基で任意選択で独立し
て置換されている。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和
または部分的に不飽和のC₁₀–C₆₀脂肪族基であり、ここで、1つまたは複数のメチレ
ン単位は、C₁–C₆アルキレン、C₁–C₆アルケニレン、–C≡C–、C₁–C₆ヘテ
ロ脂肪族部分、–C(R')₂–および–Cy–から選択される任意選択で置換された基で
任意選択で独立して置換されている。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、炭素原子
および水素原子からなる炭化水素基である。

30

【1266】

R^{L D}の脂肪族基は、様々な適した長さにすることができる。いくつかの実施形態にお
いて、それはC₁₀–C₈₀である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C₇₅
である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C₇₀である。いくつかの実施形態
において、それはC₁₀–C₆₅である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C
60である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C₅₅である。いくつかの実施
形態において、それはC₁₀–C₅₀である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀
–C₄₅である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C₄₀である。いくつかの
実施形態において、それはC₁₀–C₃₅である。いくつかの実施形態において、それはC
10–C₃₀である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C₂₅である。いくつ
かの実施形態において、それはC₁₀–C₂₄である。いくつかの実施形態において、それ
はC₁₀–C₂₃である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀–C₂₂である。いく
つかの実施形態において、それはC₁₀–C₂₁である。いくつかの実施形態において、
それはC₁₂–C₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₃–C₂₂である。

40

50

いくつかの実施形態において、それはC₁₄－C₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₅－C₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₆－C₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₇－C₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₈－C₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀－C₂₀である。いくつかの実施形態において、範囲の下端は、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇またはC₁₈である。いくつかの実施形態において、範囲の上端は、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₅、C₄₀、C₄₅、C₅₀、C₅₅またはC₆₀である。いくつかの実施形態において、それはC₁₀である。いくつかの実施形態において、それはC₁₁である。いくつかの実施形態において、それはC₁₂である。いくつかの実施形態において、それはC₁₃である。いくつかの実施形態において、それはC₁₄である。いくつかの実施形態において、それはC₁₅である。いくつかの実施形態において、それはC₁₆である。いくつかの実施形態において、それはC₁₇である。いくつかの実施形態において、それはC₁₈である。いくつかの実施形態において、それはC₁₉である。いくつかの実施形態において、それはC₂₀である。いくつかの実施形態において、それはC₂₁である。いくつかの実施形態において、それはC₂₂である。いくつかの実施形態において、それはC₂₃である。いくつかの実施形態において、それはC₂₄である。いくつかの実施形態において、それはC₂₅である。いくつかの実施形態において、それはC₃₀である。いくつかの実施形態において、それはC₃₅である。いくつかの実施形態において、それはC₄₀である。いくつかの実施形態において、それはC₄₅である。いくつかの実施形態において、それはC₅₀である。いくつかの実施形態において、それはC₅₅である。いくつかの実施形態において、それはC₆₀である。

【1267】

いくつかの実施形態において、脂質は、1つを超えないR^{L D}基を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2つ以上のR^{L D}基を含む。

【1268】

いくつかの実施形態において、脂質は、R^{L D}基を含む部分として、任意選択でリンカーにより、生物活性剤と結合している。いくつかの実施形態において、脂質は、1つを超えないR^{L D}基を含む部分として、任意選択でリンカーにより、生物活性剤と結合している。いくつかの実施形態において、脂質は、R^{L D}基として、任意選択でリンカーにより、生物活性剤と結合している。いくつかの実施形態において、脂質は、2つ以上のR^{L D}基を含む部分として、任意選択でリンカーにより、生物活性剤と結合している。

【1269】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖を含む。

【1270】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖を含む。

【1271】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、1つまたは複数のC₁－4脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数のC₁－4脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、1つまたは複数のC₁－2脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数のC₁－2脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀－C₄₀脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、1つまたは複数のメチル基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀

10

20

30

40

50

—C₄₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数のメチル基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₄₀ 脂肪族鎖を含む。

【1272】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、非置換の飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₄₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、非置換の飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₄₀ 脂肪族鎖を含む。

【1273】

いくつかの実施形態において、脂質は、1つを超えない任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₄₀ 脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2つ以上の任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₄₀ 脂肪族鎖を含む。

10

【1274】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。

【1275】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。

20

【1276】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、1つまたは複数のC₁—4 脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数のC₁—4 脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、1つまたは複数のC₁—2 脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数のC₁—2 脂肪族基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、1つまたは複数のメチル基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数のメチル基で任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。

30

【1277】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、非置換の飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、非置換の飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。

【1278】

いくつかの実施形態において、脂質は、1つを超えない任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2つ以上の任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₆₀ 脂肪族鎖を含む。

40

【1279】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和のC₁₀—C₈₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和のC₁₀—C₈₀ 脂肪族鎖を含む。

【1280】

いくつかの実施形態において、R^{L D}は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₈₀ 脂肪族鎖である。いくつかの実施形態において、脂質は、任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀—C₈₀ 脂肪族鎖を含む。

50

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、脂質は、1つを超えない任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀ - C₈₀脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、2つ以上の任意選択で置換された飽和または部分的に不飽和の直鎖のC₁₀ - C₈₀脂肪族鎖を含む。

[illegible]

。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{21} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{22} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{22} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{23} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{23} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{24} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{24} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{25} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{25} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{26} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{26} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{27} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{27} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{28} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{28} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{29} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{29} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、直鎖の C_{30} 飽和脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、部分的に不飽和の直鎖の C_{30} 脂肪族鎖であるか、またはこれを含む。

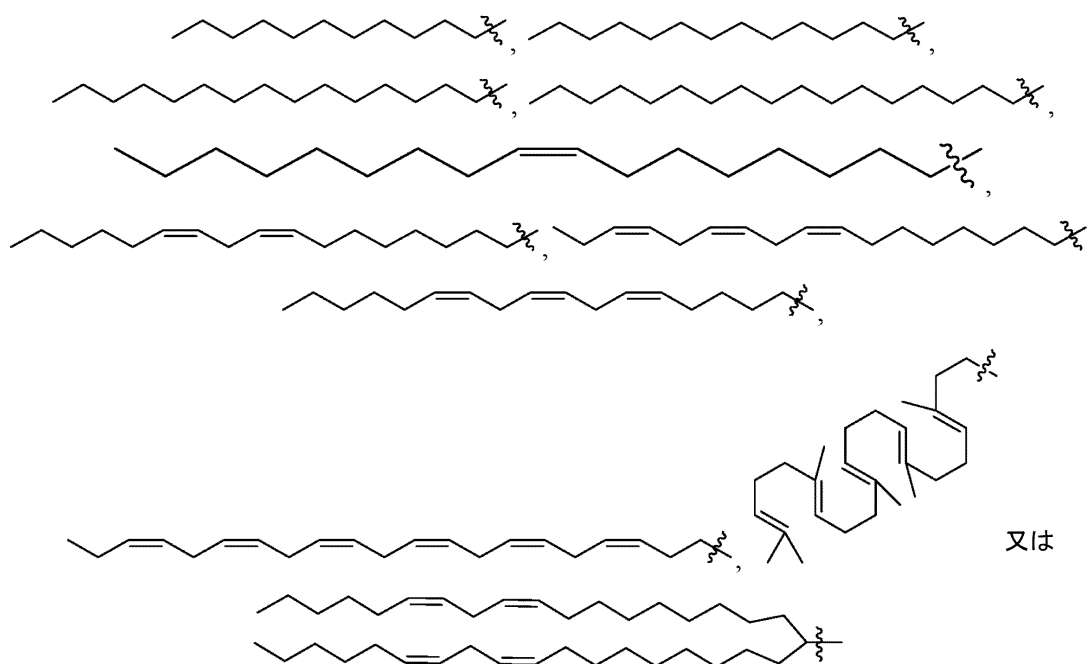
10

20

【1285】

いくつかの実施形態において、脂質は $R^{LD}-OH$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、脂質は $R^{LD}-C(O)OH$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

【化306】



30

40

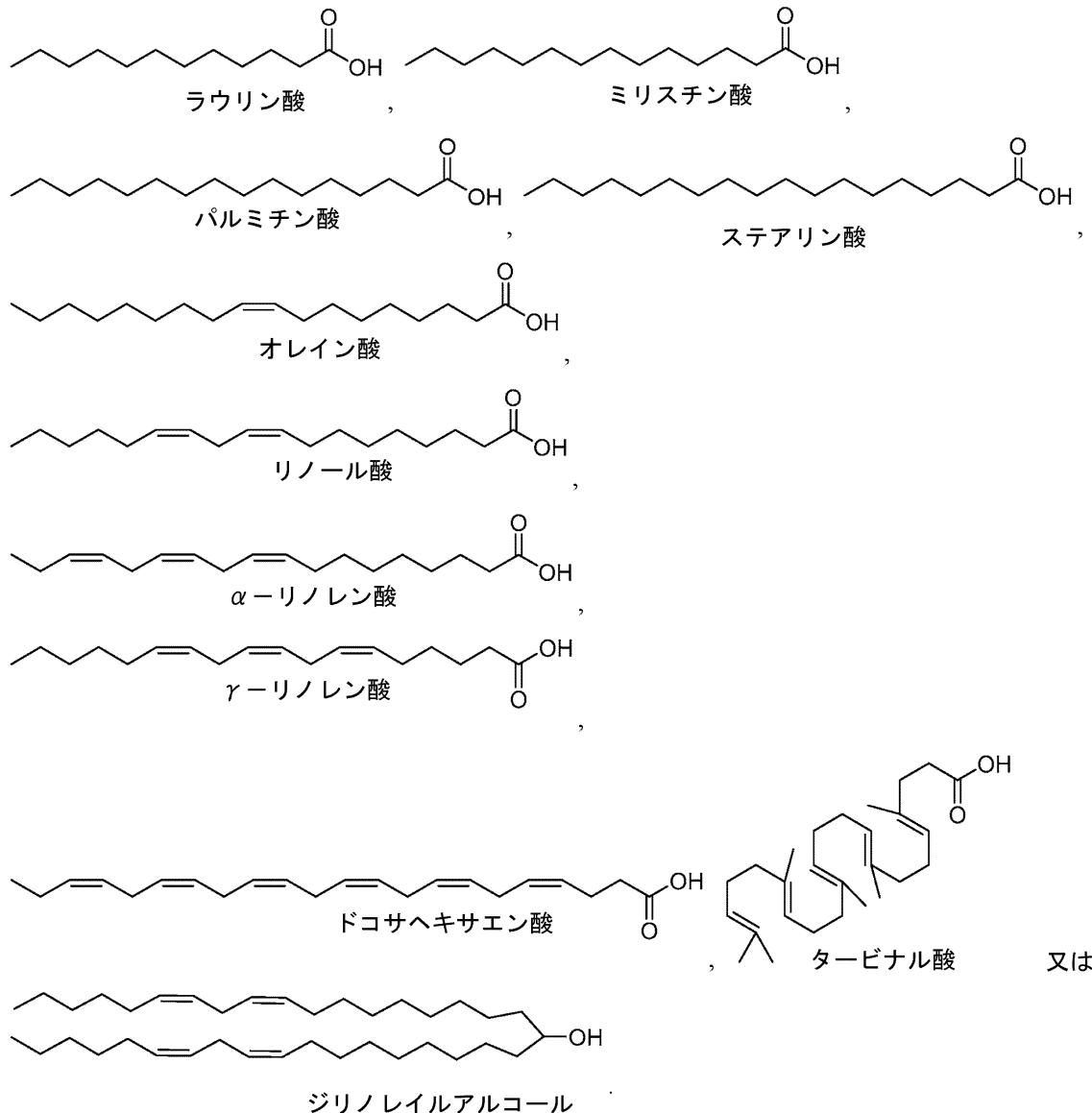
である。

そのような R^D 基を含むオリゴヌクレオチドの例が、例えば表4に示される。いくつか

50

の実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（DHAまたは*c i s*-DHA）、タービナル酸、アラキドン酸およびジリノレイルである。いくつかの実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（DHAまたは*c i s*-DHA）、タービナル酸およびジリノレイルである。いくつかの実施形態において、脂質は、

【化 3 0 7】



である。

これらの脂質とのコンジュゲート化を含むオリゴヌクレオチドの例が、例えば表 4 に示されている。

【1 2 8 6】

いくつかの実施形態において、脂質は、以下のいずれかであるか、いずれかを含むか、またはいずれかからなる：少なくとも部分的に疎水性または両親媒性の分子、リン脂質、トリグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリド、脂溶性ビタミン、ステロール、脂肪およびワックス。いくつかの実施形態において、脂質は、以下のいずれかである：脂肪酸、グリセロ脂質、グリセロリン脂質、スフィンゴリピド、ステロールリピド、プレノールリピド、サッカロリピド、ポリケチドおよび他の分子。

【1287】

脂質は、本開示による多くのタイプの方法によって、提供される技術に取り込むことができる。いくつかの実施形態において、脂質は、提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合され、提供される組成物を生成する。いくつかの実施形態において、脂質は、オリゴヌクレオチドと化学的に結合している。

【1288】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、2つ以上の脂質を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2つ以上の結合した脂質を含む。いくつかの実施形態において、2つ以上の結合した脂質は同じである。いくつかの実施形態において、2つ以上の結合した脂質は異なる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つを超えない脂質を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なるタイプの結合した脂質を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じタイプの脂質を含む。

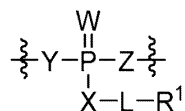
【1289】

脂質は、任意選択でリンカーにより、オリゴヌクレオチドに結合することができる。本開示に従って、当技術分野の様々なタイプのリンカーを利用することができる。いくつかの実施形態において、リンカーはホスフェート基を含み、これは、例えば、オリゴヌクレオチド合成において用いられる化学と同様の化学によって脂質を結合するために使用することができる。いくつかの実施形態において、リンカーは、アミド基、エステル基またはエーテル基を含む。

【1290】

いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-L^{LD}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 L^{LD} は、以下：

【化308】



の構造を有する T^{LD} であり、ここで、それぞれの変数は、独立して、定義され、記載される通りである。いくつかの実施形態において、 T^{LD} は、式Iの構造を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-を有する T^{LD} は、ホスホロチオエート架橋($-OP(O)(S^-)O-$)を形成する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-を有する T^{LD} は、Spホスホロチオエート架橋を形成する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-を有する T^{LD} は、Rpホスホロチオエート架橋を形成する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-を有する T^{LD} は、リン酸架橋($-OP(O)(O^-)O-$)を形成する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-を有する T^{LD} は、ホスホロジチオエート架橋を形成する。いくつかの実施形態において、 L^{LD} は、 $-L-T^{LD}-$ である。いくつかの実施形態において、Yは-L-に結合し、-Z-は共有結合であるため、Pは、オリゴヌクレオチド鎖のヒドロキシル基に直接結合する。いくつかの実施形態において、Pは、5'-末端ヒドロキシル(5'-O-)に結合し、リン酸基(天然のリン酸架橋)またはホスホロチオエート基(ホスホロチオエート架橋)を形成する。いくつかの実施形態において、ホスホロチオエート架橋は、キラリティが制御されており、RpまたはSpのいずれかであってもよい。特に明記しない限り、リンカー(例えば、 T^{LD} 中のP)中のキラル中心は、立体的に無作為であってもよく、またはキラリティが制御されていてもよく、例えば、組成物がキラリティが制御されているかどうかを決定する場合には、骨格キラル中心の一部とはみなされない。いくつかの実施形態において、 L^{LD} は、 $-NH-(CH_2)_6-T^{LD}-$ である。いくつかの実施形態において、 L^{LD}

D は、 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-T^{LD}-$ である。

【1291】

いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-L-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドとの結合後、脂質は、 $-L-R^{LD}$ （式中、 L および R^{LD} のそれぞれは独立して、本明細書に定義および記述される通りである。）の構造を有する部分を形成する。

【1292】

いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、二価の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、リン酸基を含む。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、ホスホロチオエート基を含む。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-OP(=O)(S^-)-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 $-L-$ は、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-OP(=O)(O^-)-$ の構造を有する。

【1293】

脂質は、任意選択でリンカーにより、オリゴヌクレオチドに、様々な適した位置で結合することができる。いくつかの実施形態において、脂質は、 $5'-OH$ 基により結合される。いくつかの実施形態において、脂質は、 $3'-OH$ 基により結合される。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数の糖部分により結合される。いくつかの実施形態において、脂質は、1つまたは複数の塩基により結合される。いくつかの実施形態において、脂質は、1個または複数のインターヌクレオチド結合により取り込まれる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その $5'-OH$ 、 $3'-OH$ 、糖部分、塩基部分および／またはインターヌクレオチド結合により独立して結合している複数の結合した脂質を含んでもよい。

【1294】

いくつかの実施形態において、リンカーは、組成物の2つの部分を連結する部分であり、非限定的な例として、リンカーは、活性化合物を脂質に物理的に連結する。適切なリンカーの非限定的な例としては、帯電していないリンカー；帯電したリンカー；アルキルを含むリンカー；ホスフェートを含むリンカー；分岐したリンカー；分岐していないリンカー；少なくとも1つの開裂基を含むリンカー；少なくとも1つの酸化還元開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのリン酸系の開裂基を含むリンカー；少なくとも1つの酸開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのエステル系の開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのペプチド系の開裂基を含むリンカーが挙げられる。

【1295】

いくつかの実施形態において、脂質は、活性化合物に、場合によりリンカー部分を介してコンジュゲート化している。当業者は、本開示に従って脂質を活性化合物にコンジュゲート化させるために様々な技術を利用することができることを理解する。例えば、カルボキシル基を含む脂質の場合、そのような脂質はカルボキシル基を介してコンジュゲート化させることができる。いくつかの実施形態において、脂質は、 $-L-$ の構造を有するリンカーを介してコンジュゲート化され、ここで、 L は、式Iにおいて定義され、式Iに記載される通りである。いくつかの実施形態において、 L は、リン酸ジエステルまたは修飾されたリン酸ジエステル部分を含む。いくつかの実施形態において、脂質のコンジュゲート化によって形成される化合物は、 $(R^{LD}-L)_x-$ （活性化合物）の構造を有し、ここで、 x は、1または1より大きい整数であり、 R^{LD} および L は、それぞれ独立して、本明細書に定義され、記載される通りである。いくつかの実施形態において、 x は、1である。いくつかの実施形態において、 x は、1より大きい。いくつかの実施形態において、 x は、1～50である。いくつかの実施形態において、活性化合物は、オリゴヌクレオチドである。例えば、いくつかの実施形態において、コンジュゲートは以下の構造：

10

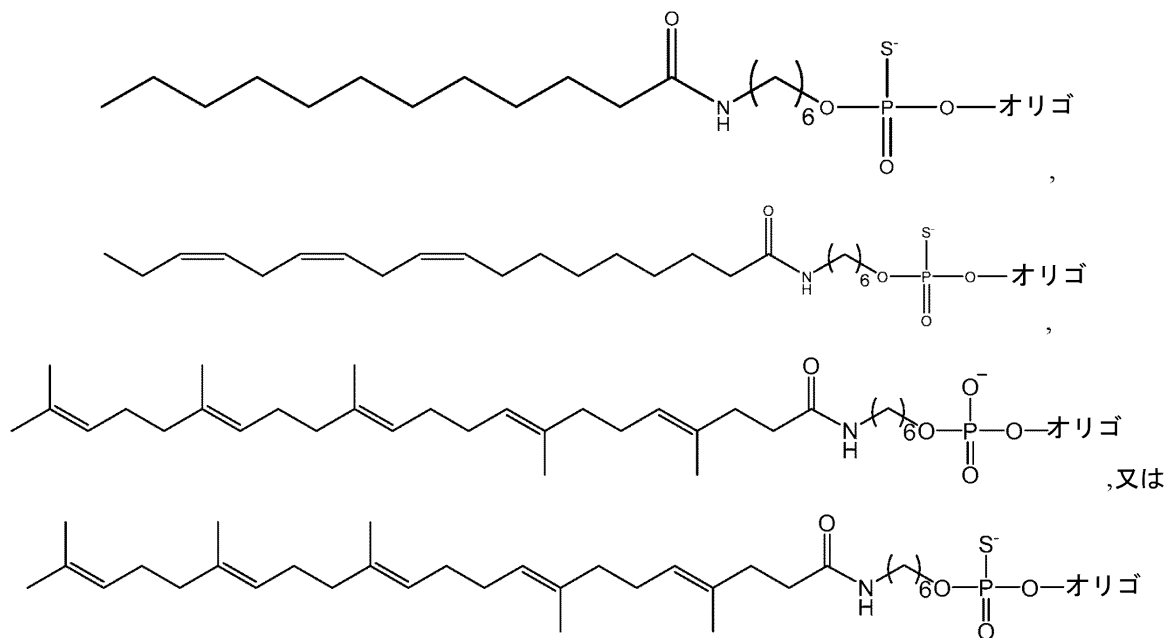
20

30

40

50

【化 3 0 9】



を有する。

【1 2 9 6】

いくつかの実施形態において、リンカーは、帯電していないリンカー；帯電したリンカー；アルキルを含むリンカー；ホスフェートを含むリンカー；分岐したリンカー；分岐していないリンカー；少なくとも1つの開裂基を含むリンカー；少なくとも1つの酸化還元開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのリン酸系の開裂基を含むリンカー；少なくとも1つの酸開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのエステル系の開裂基を含むリンカー；および少なくとも1つのペプチド系の開裂基を含むリンカーから選択される。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-L^{LD}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-L-$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、リンカーは、式 I の架橋を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-L^I-$ であり、ここで、 L^I は、本明細書に記載の式 I の構造を有する。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(SR^1)-O-$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-H$ であり、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(SH)-O-$ であり、ある条件（例えば特定の pH）では、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=O)(S^-)-O-$ である。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SR^1)-O-$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-H$ であり、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SH)-O-$ であり、ある条件（例えば特定の pH）では、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(S^-)-O-$ である。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(OR^1)-O-$ であり、 R^1 は、 $-CH_2CH_2CN$ である。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-C(O)NH-(CH_2)_6-O-P(=S)(SR^1)-O-$ であり、 R^1 は、 $-CH_2CH_2CN$ である。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、リンカーと結合し、 H -リンカー-オリゴヌクレオチドの構造を形成する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、脂質にコンジュゲート化され、脂質-リンカー-オリゴヌクレオチド、例えば、 $R^{LD}-L^{LD}$ -オリゴヌクレオチドの構造を形成する。いくつかの実施形態において、リンカーの $-O-$ 末端は、オリゴヌクレオチドに連結する。いくつかの実施形態において、リンカーの $-O-$ 末端は、 $5'$ -末端オリゴヌクレオチドに連結する（ $-O-$ は、 $5'$ -OHの酸素で

ある)。

【1297】

いくつかの実施形態において、リンカーは、PO (ホスホジエステル架橋)、PS (ホスホロチオエート架橋) またはPS2 (ホスホロジチオエート架橋) を含む。PSリンカーを含む非限定的な例を以下に示す。いくつかの実施形態において、リンカーは、O-P(O)(OH)-O-[ホスホジエステル]、-O-P(O)(SH)-O-[ホスホロチオエート] または-O-P(S)(SH)-O-[ホスホロジチオエート] である。いくつかの実施形態において、リンカーは、以下に示すC6アミノ部分(-NH-(CH₂)₆-)を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、PO、PSまたはPS2に結合したC6アミノを含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、PO、PSまたはPS2に結合したC6アミノである。いくつかの実施形態において、リンカー、例えばL^{LD}またはLは、-C(O)-NH-(CH₂)₆-P(O)(OH)-である。いくつかの実施形態において、リンカー、例えばL^{LD}またはLは、-C(O)-NH-(CH₂)₆-P(O)(OH)-であり、-C(O)-は、脂質部分に連結されており、-P(O)(OH)-は、オリゴヌクレオチド鎖に連結されている。いくつかの実施形態において、リンカー、例えばL^{LD}またはLは、-C(O)-NH-(CH₂)₆-P(O)(OH)-であり、-C(O)-は、脂質部分に連結されており、-P(O)(OH)-は、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-に連結されている。いくつかの実施形態において、リンカー、例えばL^{LD}またはLは、-C(O)-NH-(CH₂)₆-P(O)(SH)-であり、-C(O)-は、脂質部分に連結されており、-P(O)(SH)-は、オリゴヌクレオチド鎖の3'-O-に連結されている。いくつかの実施形態において、リンカー、例えばL^{LD}またはLは、-C(O)-NH-(CH₂)₆-P(S)(SH)-であり、-C(O)-は、脂質部分に連結されており、-P(S)(SH)-は、オリゴヌクレオチド鎖の5'-O-に連結されている。いくつかの実施形態において、リンカー、例えばL^{LD}またはLは、-C(O)-NH-(CH₂)₆-P(S)(SH)-であり、-C(O)-は、脂質部分に連結されており、-P(S)(SH)-は、オリゴヌクレオチド鎖の3'-O-に連結されている。当業者には理解されるように、特定のpHで、-P(O)(OH)-、-P(O)(SH)-、-P(S)(SH)-は、それぞれ-P(O)(O⁻)-、-P(O)(S⁻)-、-P(S)(S⁻)-であってもよい。いくつかの実施形態において、脂質部分は、R^{LD}である。

10

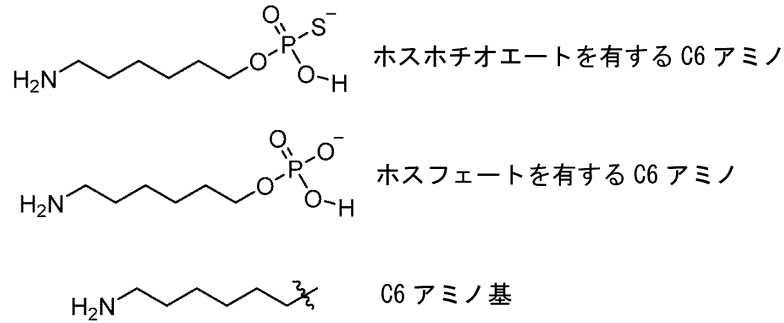
20

30

40

50

【化 3 1 0】



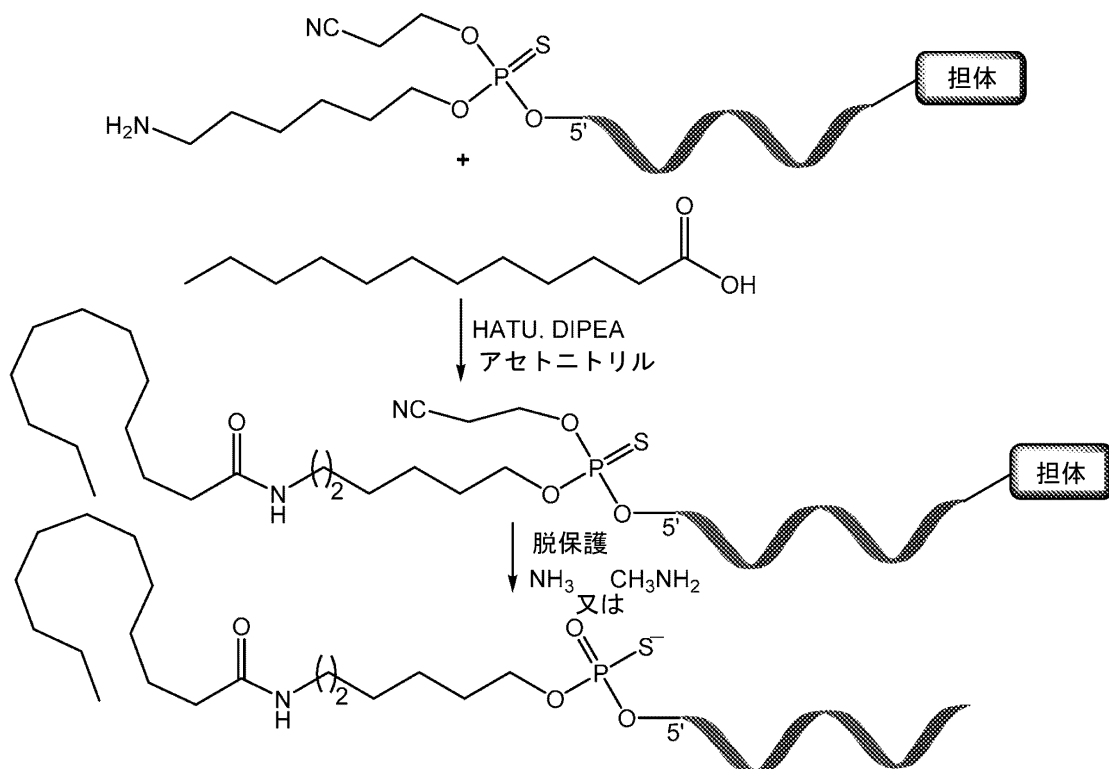
10

【1 2 9 8】

様々な化学およびリンカーを、本開示に従ってコンジュゲート化に用いることができる。特定の提供されるオリゴヌクレオチド、例えば、表 4 (WV-2538、WV-2733、WV-2734、WV-2578~WV-2588、WV-2807、WV-2808、WV-3022~WV-3027、WV-3029~WV-3038、WV-3084~WV-3089、WV-3357~WV-3366、WV-3517、WV-3520、WV-3543~WV-3560、WV-3753、WV-3754、WV-3820、WV-3821、WV-3855、WV-3856、WV-3976、WV-3977、WV-3979、WV-3980、WV-4106、WV-4107など)に記載されているものを調製するために、例えば、脂質、標的とする要素などを、固相または液相のいずれかで、以下に記載する化学を用いたリンカーによって、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化させることができる。

20

【化 3 1 1】



30

40

50



30

40

50

ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナリック酸 (turbinaric acid)、アラキドン酸およびジリノレイルから選択される脂質を含み、ここで、脂質は生物活性剤に結合している。いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチド、ならびにラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナリック酸 (turbinaric acid) およびジリノレイルから選択される脂質を含み、ここで、脂質は生物活性剤に結合している。

【1303】

いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチド、ならびにラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナリック酸 (turbinaric acid)、アラキドン酸およびジリノレイルから選択される脂質を含み、ここで、脂質は、(脂質と生物活性剤の間に挿入されたリンカーなしで) 生物活性剤に直接結合している。いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチド、ならびにラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナリック酸 (turbinaric acid) およびジリノレイルから選択される脂質を含み、ここで、脂質は、(脂質と生物活性剤の間に挿入されたリンカーなしで) 生物活性剤に直接結合している。

【1304】

いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチド、ならびにラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナリック酸 (turbinaric acid)、アラキドン酸およびジリノレイルから選択される脂質を含み、ここで、脂質は、(脂質と生物活性剤の間に挿入されたリンカーで) 生物活性剤に間接的に結合している。いくつかの実施形態において、組成物は、オリゴヌクレオチド、ならびにラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナリック酸 (turbinaric acid) およびジリノレイルから選択される脂質を含み、ここで、脂質は、(脂質と生物活性剤の間に挿入されたリンカーで) 生物活性剤に間接的に結合している。

【1305】

リンカーは、組成物の2つの部分を連結する部分であり、非限定的な例として、リンカーは、オリゴヌクレオチドを脂質に物理的に連結する。適切なリンカーの非限定的な例としては、帯電していないリンカー；帯電したリンカー；アルキルを含むリンカー；ホスフェートを含むリンカー；分岐したリンカー；分岐していないリンカー；少なくとも1つの開裂基を含むリンカー；少なくとも1つの酸化還元開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのリン酸系の開裂基を含むリンカー；少なくとも1つの酸開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのエステル系の開裂基を含むリンカー；少なくとも1つのペプチド系の開裂基を含むリンカーが挙げられる。いくつかの実施形態において、リンカーは、帯電していないリンカーまたは帯電したリンカーである。いくつかの実施形態において、リンカーは、アルキルを含む。

【1306】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ホスフェートを含む。種々の実施形態において、ホスフェートは、架橋する酸素（すなわち、ホスフェートをヌクレオシドに連結する酸素）を、窒素（架橋したホスホラミデート）、硫黄（架橋したホスホロチオエート）および炭素（架橋したメチレンホスホネート）で置き換えることによって修飾することもできる。置き換えは、いずれかの架橋する酸素で、または両方の架橋する酸素で起こってもよい。いくつかの実施形態において、架橋酸素は、ヌクレオシドの3'-酸素であり、炭

10

20

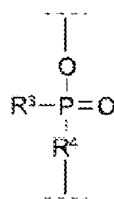
30

40

50

素での置き換えが行われている。いくつかの実施形態において、架橋酸素は、ヌクレオシドの5'-酸素であり、窒素での置き換えが行われている。種々の実施形態において、ホスフェートを含むリンカーは、ホスホロジチオエート、ホスホラミデート、ボラノホスホノエート、または式 (I) の化合物

【化 3 1 2】



10

(I)

うちの任意の1つ以上を含み、ここで、 R^3 は、 OH 、 SH 、 NH_2 、 BH_3 、 CH_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールは、置換されていないか、またはハロ、ヒドロキシルおよび NH_2 から独立して選択される1~3個の基で場合により独立して置換されていてもよく、 R^4 は、 O 、 S 、 NH または CH_2 から選択される。

【1 3 0 7】

20

いくつかの実施形態において、リンカーは、直接結合、あるいは酸素または硫黄などの原子、 NR^1 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NH などのユニット、あるいは置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルアリールアルキル、アルキルアリールアルケニル、アルキルアリールアルキニル、アルケニルアリールアルキル、アルケニルアリールアルケニル、アルケニルアリールアルキニル、アルキニルアリールアルキル、アルキニルアリールアルケニル、アルキニルアリールアルキニル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルケニル、アルキルヘテロアリールアルキニル、アルケニルヘテロアリールアルキル、アルケニルヘテロアリールアルケニル、アルケニルヘテロアリールアルキニル、アルキニルヘテロアリールアルキル、アルキニルヘテロアリールアルケニル、アルキニルヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロシクリルアルキル、アルキルヘテロシクリルアルケニル、*alkyl heterocyclic alkenyl*、アルケニルヘテロシクリルアルキル、アルケニルヘテロシクリルアルケニル、アルケニルヘテロシクリルアルキニル、アルキニルヘテロシクリルアルキル、アルキニルヘテロシクリルアルケニル、アルキニルヘテロシクリルアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリール、アルキニルアリール、アルキルヘテロアリール、アルケニルヘテロアリール、*alkynyl heteroaryl*などの原子鎖を含み、ここで、1つまたは複数のメチレンは、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_1)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、切断可能な結合基、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換の複素環で中断または終端され得；ここで、 R^1 は、水素、アシル、脂肪族または置換脂肪族である。

30

40

【1 3 0 8】

いくつかの実施形態において、リンカーは分岐鎖リンカーである。いくつかの実施形態において、分岐鎖リンカーの分岐点は、少なくとも三価でもよいが、四価、五価または六価の原子、あるいはこのような複数の原子価を示す基でもよい。いくつかの実施形態において、分岐点は、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{Q})-\text{C}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-\text{C}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q})-\text{C}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q})-\text{C}-$ 、 $-\text{N}(\text{Q})\text{C}(\text{O})-$

50

—Cまたは—N(Q)C(O)O—Cであり；ここで、Qは独立して、それぞれの出現について、Hまたは任意選択で置換されたアルキルである。他の実施形態において、分岐点は、グリセロールまたはグリセロール誘導体である。

【1309】

1つの実施形態では、リンカーは、少なくとも1つの切断可能な結合基を含む。

【1310】

非限定的な例として、切断可能な結合基は、細胞外で十分安定であり得るが、標的細胞に入ると切断されて、リンカーが結合している2つの部分を放出する。非限定的な例として、切断可能な結合基は、標的細胞内または第1の基準条件（これは、例えば、細胞内条件を模倣するか、またはその条件であるように選択することができる。）下で、対象の血液中または第2の基準条件（これは、例えば、血液または血清に見られる条件を模倣するか、その条件であるように選択することができる。）下よりも、少なくとも10倍以上、少なくとも100倍速く切断される。切断可能な結合基は、切断剤、例えば、pH、酸化還元電位または分解分子の存在に影響されやすい。概して、切断剤は、血清中または血液中よりも細胞内でより一般的であるか、あるいはより高いレベルまたは活性で見られる。このような分解剤の例には、以下が含まれる：酸化還元切断が可能な結合基を還元によって分解することができて、細胞内に存在する、例えば、酸化もしくは還元酵素、またはメルカプタンなどの還元剤を含む、特定の基質のために選択されるか、または基質特異性を持たない酸化還元剤；エステラーゼ；エンドソーム、または酸性環境を作り出すことができる薬剤、例えば、5以下のpHになるもの；一般酸として作用することによって酸切断可能な結合基を加水分解または分解することができる酵素、ペプチダーゼ（基質特異性であり得る。）およびホスファターゼ。

【1311】

非限定的な例として、ジスルフィド結合などの切断可能な結合基はpHに影響されやすい。ヒト血清のpHは7.4であるが、細胞内の平均pHはわずかに低く、約7.1～7.3の範囲である。エンドソームは、5.5～6.0の範囲のさらに酸性のpHを有し、リソソームは、およそ5.0のさらにいっそう酸性のpHを有する。一部のリンカーは、所望のpHで切断され、それによってリガンドからカチオン性脂質を細胞内または細胞の所望の区画内に放出する切断可能な結合基を有することになる。

【1312】

非限定的な例として、リンカーは、特定の酵素によって切断可能である切断可能な結合基を含むことができる。リンカーに取り込まれる切断可能な結合基のタイプは、標的にされる細胞に依存し得る。例えば、肝臓ターゲティングリガンドは、エステル基を含むリンカーにより、カチオン性脂質に結合することができる。肝細胞はエステラーゼが豊富であり、従って、リンカーは、エステラーゼが豊富でない細胞型よりも肝細胞において、より効率的に切断されることになる。エステラーゼが豊富な他の細胞型には、肺、腎皮質および精巣の細胞が含まれる。

【1313】

非限定的な例として、リンカーは、ペプチド結合を含むことができ、これは、肝細胞および滑膜細胞など、ペプチダーゼが豊富な細胞型を標的にするときに利用することができる。

【1314】

非限定的な例として、候補の切断可能な結合基の適合性は、候補の結合基を切断する分解剤（または条件）の能力を試験することによって評価することができる。血液中の切断、または他の非標的組織と接触したときの切断に耐える能力について、候補の切断可能な結合基を試験することも同様に望ましいであろう。従って、第1の条件と第2の条件の間の切断に対する相対的感受性を決定することができて、ここで、第1の条件は、標的細胞内の切断を示すよう選択され、第2の条件は、他の組織または生体液、例えば、血液または血清における切断を示すよう選択される。評価は、無細胞系、細胞、細胞培養、臓器または組織培養、あるいは動物全体で実施することができる。無細胞条件または培養条件で

10

20

30

40

50

初期評価を行い、動物全体でさらに評価することによって確認することが有用であり得る。非限定的な例として、有用な候補の化合物は、血液もしくは血清（または細胞外条件を模倣するよう選択されたインビトロ条件下）と比べて、細胞内（または細胞内条件を模倣するよう選択されたインビトロ条件下）で、少なくとも2倍、4倍、10倍または100倍速く切断される。

【1315】

いくつかの実施形態において、リンカーは、酸化還元開裂可能な連結基を含む。非限定的な例として、開裂可能な連結基の1つの種類は、還元または酸化の際に開裂する酸化還元開裂可能な連結基である。還元的に開裂可能な連結基の非限定的な例は、ジスルフィド連結基（ $-S-S-$ ）である。開裂可能な連結基の候補物質が適切な「還元的に開裂可能な連結基」であるかどうかを決定するために、または例えば特定のオリゴヌクレオチド部分および特定の標的化剤との使用に適しているかどうかを決定するために、本明細書に記載の方法を調べることができる。非限定的な例として、候補物質は、細胞、例えば標的細胞において観察されるであろう開裂速度を模倣する、ジチオスレイトール（DTT）または当該技術分野で知られている試薬を用いる他の還元剤とのインキュベーションによって評価することができる。候補物質は、血液または血清の状態を模倣するよう選択された条件下で評価することもできる。非限定的な例として、候補化合物は、血液中ですべて最大で10%開裂される。非限定的な例として、有用な候補化合物は、細胞において（または細胞内の条件を模倣するよう選択された *in vitro* 条件下で）、血液と比較して（または細胞外の条件を模倣するよう選択された *in vitro* 条件下で）、少なくとも2, 4, 10または100倍速く分解される。候補化合物の開裂速度は、細胞内の媒体を模倣し、細胞外の媒体を模倣するために選択された条件と比較するために選択された条件下で、標準的な酵素動力学アッセイを使用して決定することができる。

【1316】

いくつかの実施形態において、リンカーは、リン酸系の開裂可能な連結基を含み、リン酸基を分解または加水分解する薬剤によって開裂される。細胞内のリン酸基を開裂する薬剤の一例は、細胞内のホスファターゼなどの酵素である。ホスフェートベースの連結基の例は、 $-O-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(SR_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(O)(OR_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(OR_k)-S-$ 、 $-S-P(S)(OR_k)-O-$ 、 $-O-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(S)(R_k)-O-$ 、 $-S-P(O)(R_k)-S-$ 、 $-O-P(S)(R_k)-S-$ である。さらなる非限定的な例は、 $-O-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(S)(SH)-O-$ 、 $-S-P(O)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(OH)-S-$ 、 $-S-P(O)(OH)-S-$ 、 $-O-P(S)(OH)-S-$ 、 $-S-P(S)(OH)-O-$ 、 $-O-P(O)(H)-O-$ 、 $-O-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-O-$ 、 $-S-P(S)(H)-O-$ 、 $-S-P(O)(H)-S-$ 、 $-O-P(S)(H)-S-$ である。さらなる非限定的な例は、 $-O-P(O)(OH)-O-$ である。様々な実施形態において、 R_k は、 OH 、 SH 、 NH_2 、 BH_3 、 CH_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{6-10} アリールオキシのうちのいずれかであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールは、置換されていないか、またはハロ、ヒドロキシルおよび NH_2 から独立して選択される1~3個の基で場合により独立して置換されていてもよく、 R^4 は、 O 、 S 、 NH または CH_2 から選択される。

【1317】

いくつかの実施形態において、酸切断可能な結合基を含むリンカーは、酸性条件下で切断される結合基である。非限定的な例として、酸切断可能な結合基は、約6.5以下（例えば、約6.0、5.5、5.0またはそれ以下）のpHを有する酸性環境で、または一般酸として作用することができる酵素などの薬剤によって切断される。細胞内において、エンドソームおよびリソソームなどの特定の低pHオルガネラは、酸切断可能な結合基に

切断環境を提供することができる。酸切断可能な結合基の例には、ヒドラゾン、エステル、およびアミノ酸のエステルが含まれるが、これらに限定されない。酸切断可能な基は、一般式 $—C=NN—$ 、 $C(O)O$ または $—OC(O)$ を有することができる。別の非限定的な例において、エステルの酸素（アルコキシ基）に結合している炭素がアリール基であるとき、置換アルキル基、あるいはジメチルペンチルまたはセブチルなどの三級アルキル基。

【1318】

いくつかの実施形態において、リンカーは、エステルベースの結合基を含む。非限定的な例として、エステルベースの切断可能な結合基は、細胞内のエステラーゼおよびアミダーゼなどの酵素によって切断される。エステルベースの切断可能な結合基の例には、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基のエステルが含まれるが、これらに限定されない。エステル切断可能な結合基は、一般式 $—C(O)O—$ または $—OC(O)—$ を有する。これらの候補は、上述の方法と類似の方法を用いて評価することができる。

【1319】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ペプチドベースの切断基を含む。ペプチドベースの切断可能な結合基は、細胞内のペプチダーゼおよびプロテアーゼなどの酵素によって切断される。ペプチドベースの切断可能な結合基は、アミノ酸間で形成されて、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチドなど）およびポリペプチドを与えるペプチド結合である。非限定的な例として、ペプチドベースの切断可能な基は、アミド基（ $—C(O)NH—$ ）を含まない。アミド基は、任意のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの間で形成され得る。ペプチド結合は、アミノ酸間で形成されて、ペプチドおよびタンパク質を与える特別なタイプのアミド結合である。非限定的な例として、ペプチドベースの切断基は、アミノ酸間で形成されて、ペプチドおよびタンパク質を与えるペプチド結合（すなわち、アミド結合）に限定することができ、かつアミド官能基全体を含まない。非限定的な例として、ペプチドベースの切断可能な結合基は、一般式 $—NHCHR^A C(O)NHCHR^B C(O)—$ （式中、 R^A および R^B は、2つの隣接するアミノ酸のR基である。）を有することができる。これらの候補は、上述の方法と類似の方法を用いて評価することができる。

【1320】

非限定的な例として、米国特許出願公開第20150265708号明細書に記載のリンカーを含め、当技術分野において報告された任意のリンカーを使用することができる。

【1321】

いくつかの実施形態において、脂質は、本開示に従って当該技術分野で公知の任意の方法を用い、オリゴヌクレオチドとコンジュゲート化される。

【1322】

脂質をオリゴヌクレオチドとコンジュゲート化するための手順の非限定的な例を、実施例に示す。例えば、脂質（例えば、ステアリン酸またはタービナル酸）は、 $C6$ POリンカーを用い、オリゴヌクレオチド（例えば、 $WV-3473$ ）とコンジュゲート化し、 $WV-3545$ 、 $5'-Mod015L001fU^*fC^*fA^*fA^*fG^*fG^*mAfA^*mGmA^*fU^*mGmGfC^*fA^*fU^*fU^*fU^*fC^*fU-3'$ （ここで、 $Mod015L001$ は、ステアリン酸と $C6$ POリンカーに基づく）； $WV-3546$ 、 $5'-Mod020L001fU^*fC^*fA^*fA^*fG^*fG^*mAfA^*mGmA^*fU^*mGmGfC^*fA^*fU^*fU^*fU^*fC^*fU-3'$ （ここで、 $Mod020L001$ は、タービナル酸と $C6$ POリンカーに基づく）； $WV-3856$ 、 $5'-Mod015L001fU^*fC^*fA^*fA^*fG^*fG^*mAfA^*mGfA^*mUfG^*mGfC^*fA^*fU^*fU^*fU^*fC^*fU-3'$ （ここで、 $Mod015L001$ は、ステアリン酸と $C6$ POリンカーに基づく）；および $WV-3559$ 、 $5'-Mod020L001fU^*fC^*fA^*fA^*fG^*fG^*mAfA^*mGfA^*mUfG^*mGfC^*fA^*fU^*fU^*fU^*fC^*fU-3'$ （ここで、 $Mod020L001$ は、タービナ

10

20

30

40

50

ル酸とC6 P Oリンカーに基づく)を生成することができる。これらのオリゴヌクレオチドは、様々な *in vitro* アッセイにおいて有効であった。

標的とする要素

【1323】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、標的とする要素または部分をさらに含む。標的とする要素は、脂質または生物学的に活性な薬剤にコンジュゲート化されていてもよく、またはコンジュゲート化されていなくてもよい。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、生物学的に活性な薬剤にコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、生物学的に活性な薬剤は、脂質および標的とする要素の両方にコンジュゲート化される。本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態において、生物学的に活性な薬剤は、提供されるオリゴヌクレオチドである。したがって、いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、脂質およびオリゴヌクレオチドに加えて、標的とする要素をさらに含む。種々の標的とする要素、例えば、脂質、抗体、ペプチド、炭水化物などを本開示に従って使用することができる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、 $A^c - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、 $[(A^c)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$ の構造を有する。いくつかの実施形態において、 L^{LD} 、 R^{LD} 、 L^{LD} と R^{LD} の組み合わせ、または $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ は、1個以上の標的とする要素を含む。

10

【1324】

標的とする要素は、本開示に従って、多くの種類の方法によって提供される技術に組み込むことができる。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、提供される組成物を形成するために提供されるオリゴヌクレオチドと物理的に混合される。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、オリゴヌクレオチドと化学的にコンジュゲート化される。

20

【1325】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、2つ以上の標的とする要素を含む。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2つ以上のコンジュゲート化した標的とする要素を含む。いくつかの実施形態において、2つ以上のコンジュゲート化した標的とする要素は同じである。いくつかの実施形態において、2つ以上のコンジュゲート化した標的とする要素は異なる。いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つより多くの標的とする要素を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、異なる種類のコンジュゲート化した標的とする要素を含む。いくつかの実施形態において、提供される組成物のオリゴヌクレオチドは、同じ種類の標的とする要素を含む。

30

【1326】

標的とする要素は、必要に応じてリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化してもよい。本開示に従って、当該技術分野における様々なタイプのリンカーを利用することができる。いくつかの実施形態において、リンカーは、例えばオリゴヌクレオチド合成に用いられるものと同様の化学作用を介して標的とする要素を結合させるために使用され得るリン酸基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、アミド基、エステル基またはエーテル基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、 $-L-$ の構造を有する。標的とする要素は、脂質と同じリンカーまたは異なるリンカーのいずれかを介してコンジュゲート化させることができる。

40

【1327】

所望によりリンカーを介し、標的とする要素を種々の適切な位置でオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化させることができる。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、5'-OH基を介してコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、3'-OH基を介してコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、1個以上の糖部分を介してコンジュゲート化される。いくつかの実

50

施形態において、標的とする要素は、1個以上の塩基を介してコンジュゲート化される。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、1個以上のヌクレオチド間架橋を介して組み込まれる。いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その5'-OH、3'-OH、糖部分、塩基部分および／またはヌクレオチド間架橋を介して独立にコンジュゲート化される、複数のコンジュゲート化された標的とする要素を含んでもよい。標的とする要素および脂質は、同じ位置、隣接する位置および／または分離した位置のいずれかでコンジュゲート化することができる。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、オリゴヌクレオチドの一方の末端にコンジュゲート化され、脂質は他方の末端にコンジュゲート化される。

【1328】

いくつかの実施形態において、標的とする要素は、標的細胞の表面上のタンパク質と相互作用する。いくつかの実施形態において、そのような相互作用は、標的細胞への内在化を促進する。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、糖部分を含む。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、ポリペプチド部分を含む。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、抗体を含む。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、抗体である。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、標的とする要素は、低分子阻害剤からの部分である。いくつかの実施形態において、阻害剤は、標的細胞の表面上のタンパク質の阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は、炭酸脱水酵素阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は、標的細胞の表面上で発現する炭酸脱水酵素阻害剤である。いくつかの実施形態において、炭酸脱水酵素は、I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XVまたはXVIである。いくつかの実施形態において、炭酸脱水酵素は膜結合型である。いくつかの実施形態において、炭酸脱水酵素は、IV、IX、XIIまたはXIVである。いくつかの実施形態において、阻害剤は、IV、IX、XIIおよび／またはXIVの阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は炭酸脱水酵素III阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は、炭酸脱水酵素IV阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は炭酸脱水酵素IX阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は炭酸脱水酵素XII阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は炭酸脱水酵素XIV阻害剤である。いくつかの実施形態において、阻害剤は、スルホンアミド（例えば、Supuran、CT、Nature Rev Drug Discover 2008、7、168-181に記載されるもの、スルホンアミドは、本明細書に参照により組み込まれる）を含むか、またはスルホンアミドである。いくつかの実施形態において、阻害剤は、スルホンアミドである。いくつかの実施形態において、標的細胞は、筋肉細胞である。

【1329】

いくつかの実施形態において、標的とする要素は、本開示において定義され、記載されるような $R^L D$ である。いくつかの実施形態において、本開示は、 $R^L D$ 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において、本開示は、 $R^L D$ 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において、本開示は、 $R^L D$ を含む第1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する。いくつかの実施形態において、本開示は、 $R^L D$ を含むオリゴヌクレオチドのキラリティが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において、 $R^L D$ は、

10

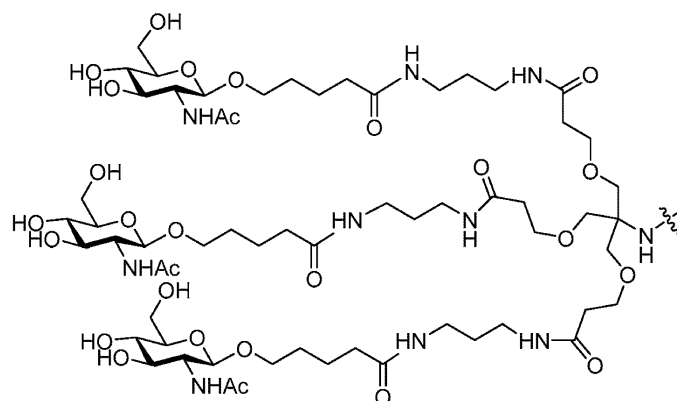
20

30

40

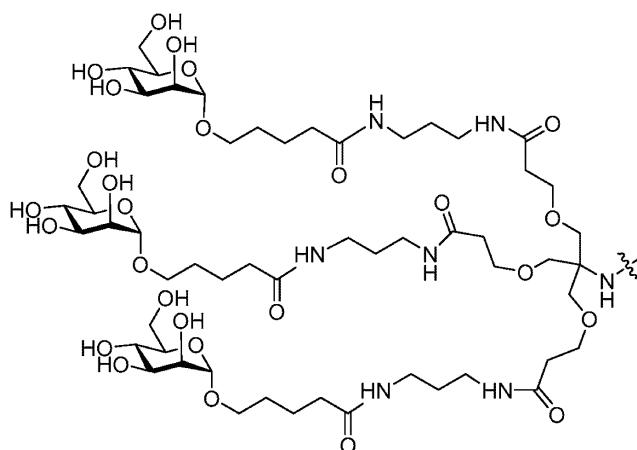
50

【化 3 1 3】



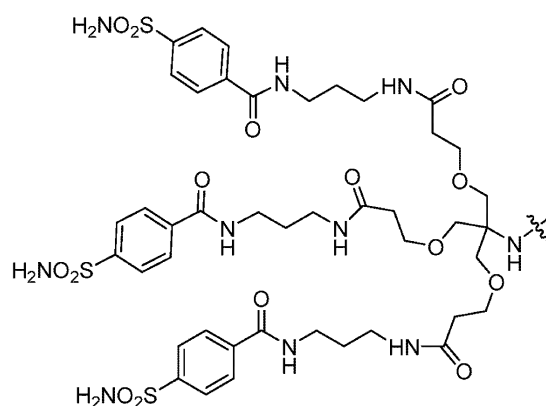
10

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、
【化 3 1 4】



20

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、
【化 3 1 5】

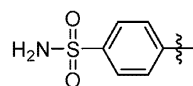


40

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

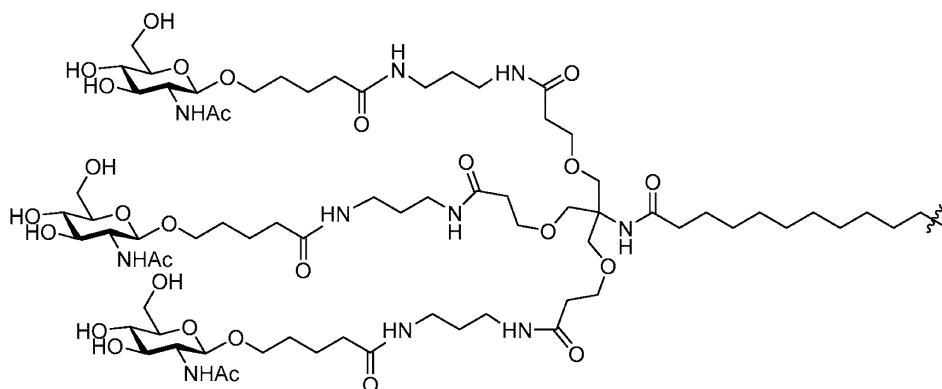
50

【化 3 1 6】



を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

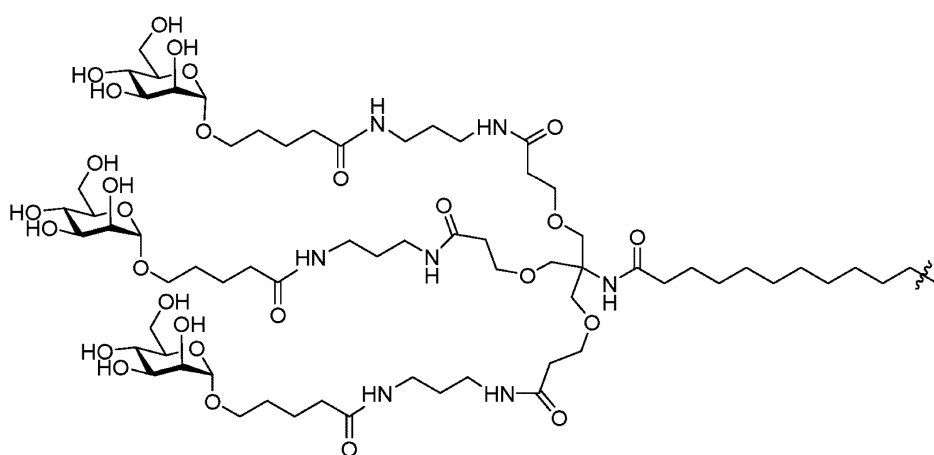
【化 3 1 7】



10

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

【化 3 1 8】

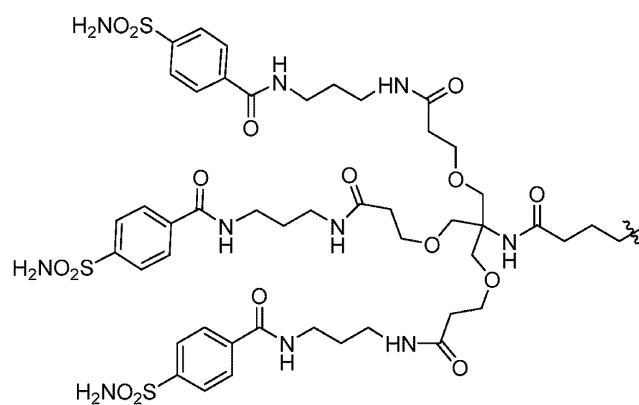


20

30

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

【化 3 1 9】

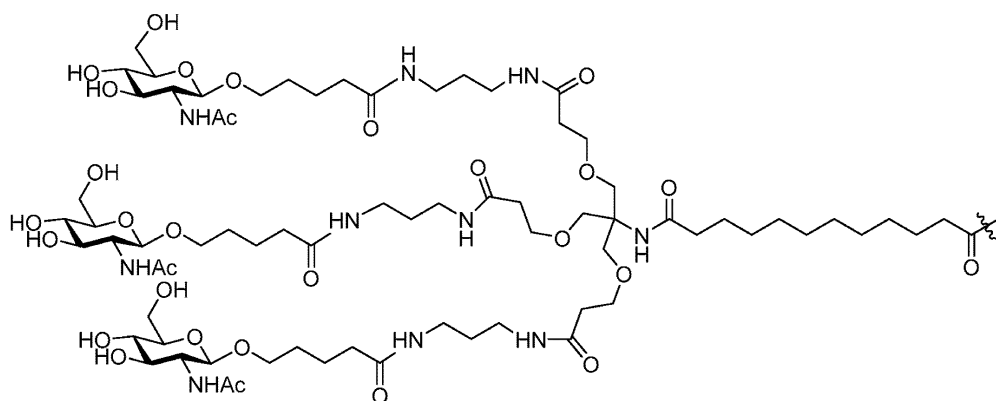


40

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

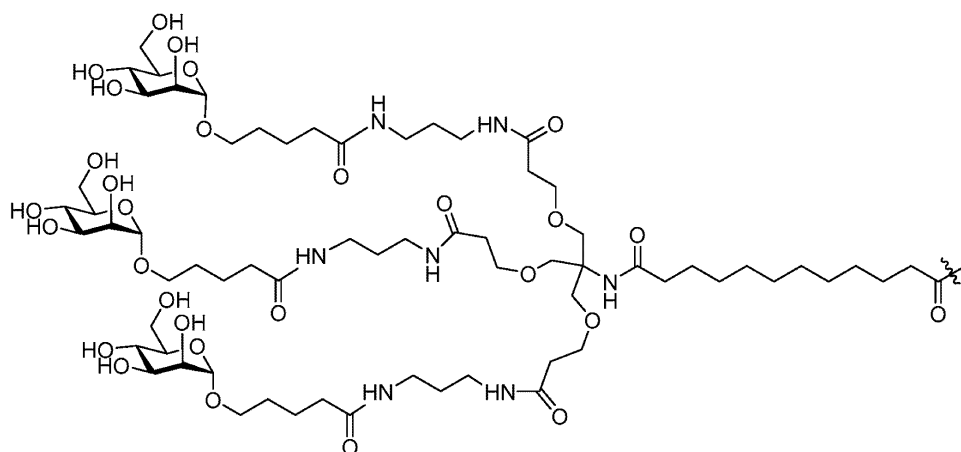
50

【化 3 2 0】



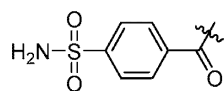
10

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、
【化 3 2 1】



20

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、
【化 3 2 2】

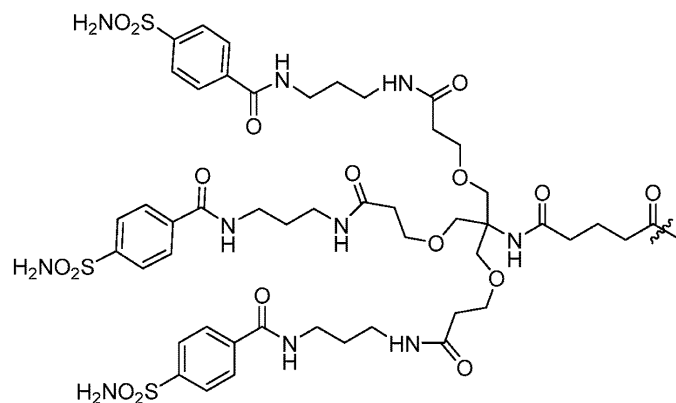


を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、

40

50

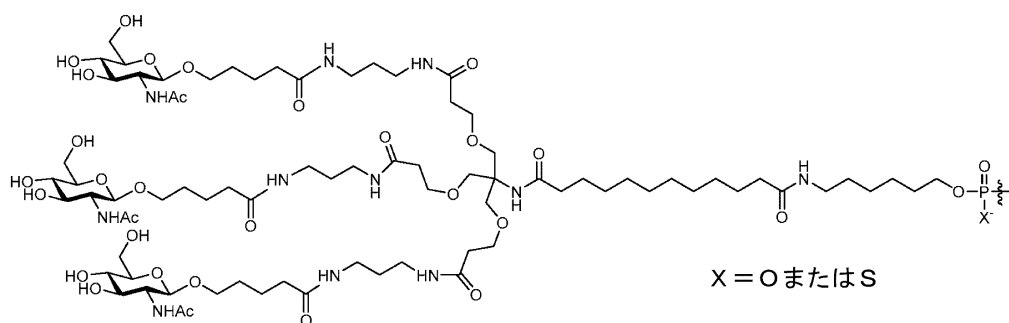
【化 3 2 3】



10

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、

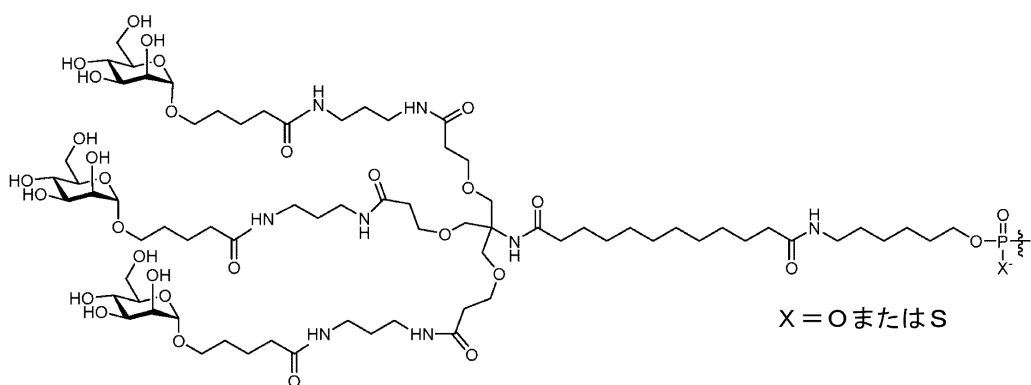
【化 3 2 4】



20

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、

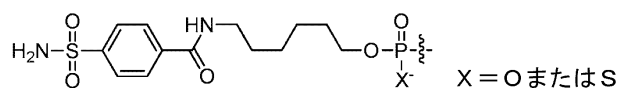
【化 3 2 5】



30

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、

【化 3 2 6】

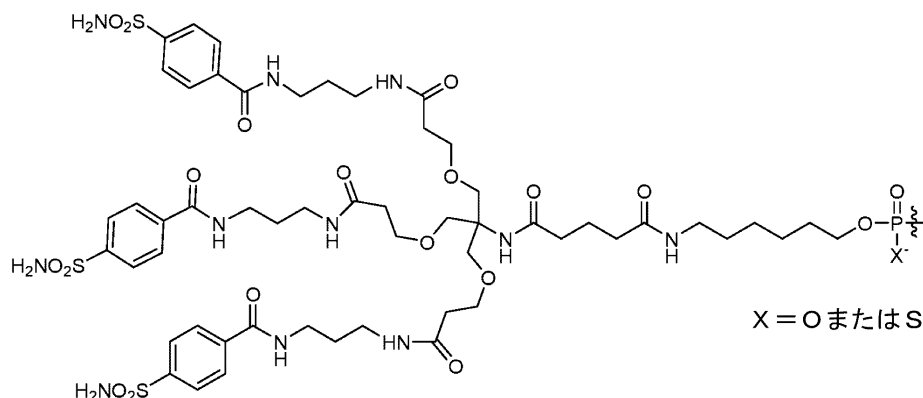


40

を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、R^{L D}は、

50

【化 3 2 7】



10

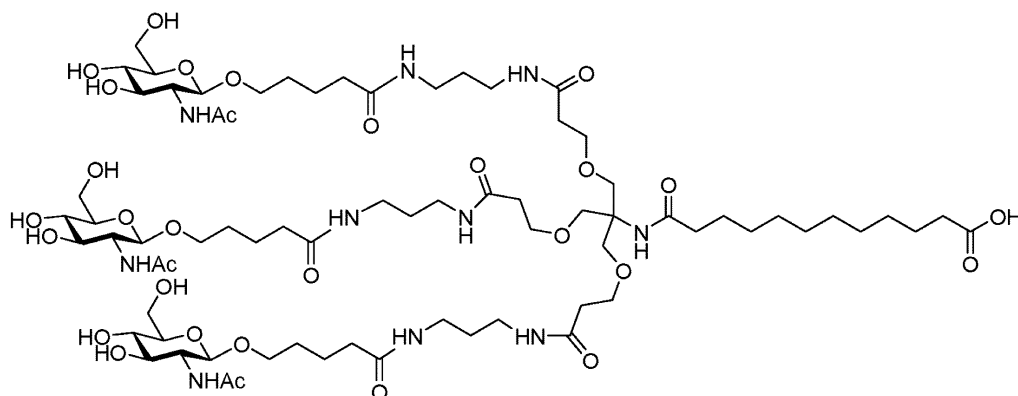
を含むか、またはこれである。いくつかの実施形態において、 R^{LD} は、脂質部分を含むか、または脂質部分である、標的とする要素である。いくつかの実施形態において、 X はOである。いくつかの実施形態において、 X はSである。

【1 3 3 0】

いくつかの実施形態において、本開示は、様々な部分をオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲート化させるための技術（例えば、試薬、方法など）を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、標的とする要素をオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲート化させるための技術を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、コンジュゲート化のための標的とする要素を含む酸（例えば、 $R^{LD}-COOH$ ）を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、コンジュゲート化のためのリンカー、例えば L^{LD} を提供する。当業者は、多くの公知で広く実施されている技術を、本開示のオリゴヌクレオチド鎖とのコンジュゲート化に利用することができることを理解する。いくつかの実施形態において、提供される酸は、

20

【化 3 2 8】



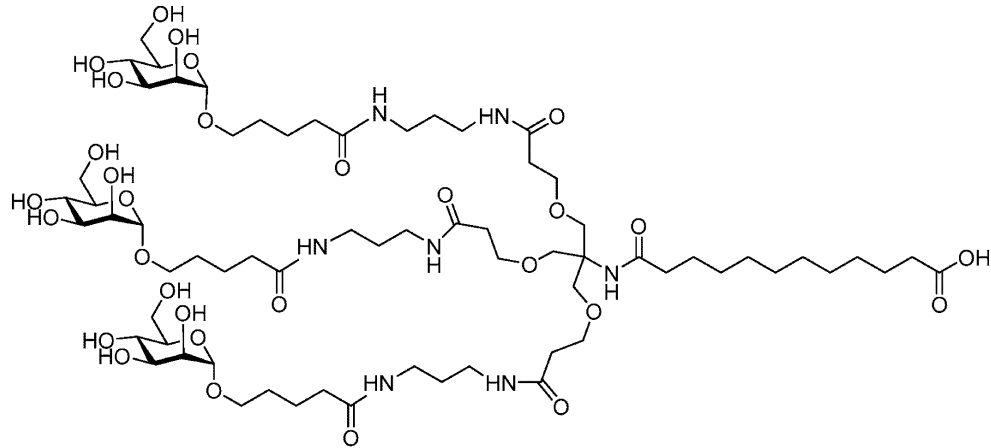
30

である。いくつかの実施形態において、提供される酸は、

40

50

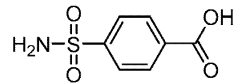
【化 3 2 9】



10

である。いくつかの実施形態において、提供される酸は、

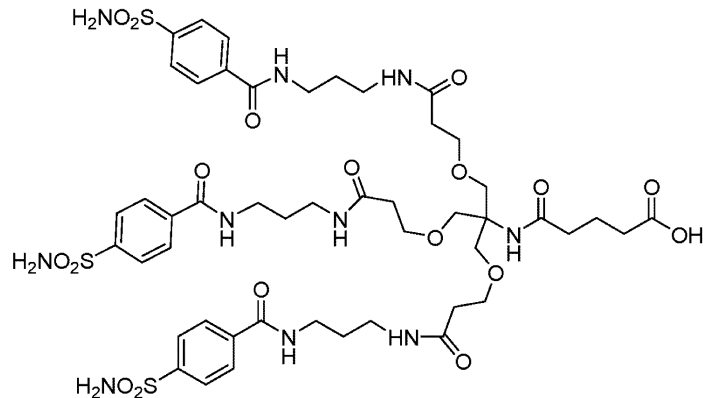
【化 3 3 0】



20

である。いくつかの実施形態において、提供される酸は、

【化 3 3 1】



30

である。いくつかの実施形態において、提供される酸は、標的とする要素としての脂質部分を提供することができる脂肪酸である。いくつかの実施形態において、本開示は、そのような酸を調製するための方法および試薬を提供する。

【1 3 3 1】

いくつかの実施形態において、提供される化合物、例えば試薬、産物（例えば、オリゴヌクレオチド、アミダイトなど）は、少なくとも 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、97 % または 99 % の純度である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 50 % である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 75 % である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 80 % である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 85 % である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 90 % である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 95 % である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも 96 % である。いくつかの実施形

40

50

態において、純度は、少なくとも97%である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも98%である。いくつかの実施形態において、純度は、少なくとも99%である。

使用例

【1332】

いくつかの実施形態において、本開示は、脂質と、生物学的に活性な薬剤とを含む組成物の使用を包含する。いくつかの実施形態において、本開示は、提供される組成物を投与することを含む、生物学的に活性な薬剤を標的位置に送達するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、生物学的に活性な薬剤を細胞に送達する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、生物学的に活性な薬剤を筋肉細胞に送達する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、生物学的に活性な薬剤を組織内の細胞に送達する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、生物学的に活性な薬剤を臓器内の細胞に送達する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、提供される組成物を被験体に投与することを含み、生物学的に活性な薬剤を被験体内の細胞に送達する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、生物学的に活性な薬剤を細胞質に送達する。いくつかの実施形態において、提供される方法は、生物学的に活性な薬剤を核に送達する。

【1333】

いくつかの実施形態において、本開示は、筋肉細胞または組織、または哺乳動物（例えば、ヒト被験体）の筋肉細胞または組織への生物学的に活性な薬剤の送達に関連する方法に関し、この方法は、生物学薬剤と、脂質と、ポリヌクレオチド、染料、挿入剤（例えば、アクリジン）、架橋剤（例えば、ソラレンまたはマイトマイシンC）、ポルフィリン（例えば、TPPC4、テキサフィリンまたはサフィリン）、多環芳香族炭化水素（例えば、フェナジンまたはジヒドロフェナジン）、人工的なエンドヌクレアーゼ、キレート化剤、EDTA、アルキル化剤、ホスフェート、アミノ、メルカプト、PEG（例えば、PEG-40K）、MPEG、[MPEG]₂、ポリアミノ、アルキル、置換アルキル、放射線標識されたマーカー、酵素、ハプテン（例えば、ビオチン）、輸送／吸収促進因子（例えば、アスピリン、ビタミンEまたは葉酸）、合成リボヌクレアーゼ、タンパク質、例えば、糖タンパク質、またはペプチド、例えば、共配位子に特異的な親和性を有する分子、または抗体、例えば、抗体、ホルモン、ホルモン受容体、非ペプチド性の種、脂質、レクチン、炭水化物、ビタミン、補因子または薬物から選択される任意の1つ以上のさらなる成分を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態において、本開示は、生物学的に活性な薬剤と、C₁₀-C₆₀の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む脂質とを含む組成物に関する組成物または方法に関する。いくつかの実施形態において、本開示は、生物学的に活性な薬剤と、場合により、1個以上のC₁₋₄脂肪族基で置換されているもよいC₁₀-C₆₀の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む脂質とを含む組成物に関する組成物または方法に関する。いくつかの実施形態において、本開示は、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物と、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α-リノレン酸、γ-リノレン酸、ドコサヘキサエン酸（cis-DHA）、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される脂質を提供し、組成物は、筋肉細胞または組織、または哺乳動物（例えば、ヒト被験体）の筋肉細胞または組織へのオリゴヌクレオチドの送達に適している。いくつかの実施形態において、生物学的に活性な薬剤は、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含むオリゴヌクレオチドであり、提供される組成物は、オリゴヌクレオチドのキラリティが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において、生物学的に活性な薬剤は、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含むオリゴヌクレオチドであり、提供される組成物は、オリゴヌクレオチドのキラリティが制御されていないオリゴヌクレオチド組成物である。

【1334】

いくつかの実施形態において、本開示は、生物学的に活性な薬剤を細胞または組織に送

10

20

30

40

50

達する方法に関し、この方法は、生物学的に活性な薬剤および脂質を含む組成物を提供する工程と、細胞または組織を組成物と接触させる工程とを含む。いくつかの実施形態において、本開示は、生物学的に活性な薬剤を被験体に投与する方法に関し、この方法は、生物学的に活性な薬剤および脂質を含む組成物を提供する工程と、この組成物を被験体に投与する工程とを含む。いくつかの実施形態において、脂質は、 $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。いくつかの実施形態において、脂質は、場合により1個以上の $C_{1}-4$ 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{60}$ 直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む。種々の実施形態において、脂質は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (*cis*-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、生物学的に活性な薬剤は、低分子、ペプチド、タンパク質、CRISPR-Cas系の成分、炭水化物、治療薬剤、化学療法剤、ワクチン、核酸、および脂質からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、核酸は、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、RNAi剤、miRNA、免疫調節核酸、アプタマー、PiWi相互作用RNA (piRNA)、低分子核小体RNA (snRNA)、リボザイム、mRNA、lncRNA、ncRNA、アンチゴミール（例えば、miRNA、lncRNA、ncRNAまたは他の核酸に対するアンタゴニスト）、プラスミド、ベクター、またはその一部である。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含む核酸のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。様々な実施形態において、肝臓外の細胞または組織は、筋肉細胞または組織である。種々の実施形態において、筋肉関連障害は、筋肉減少症、筋肉運動障害、筋萎縮関連障害、筋肉変性、筋力低下、筋ジストロフィー、Duchenne筋ジストロフィー、心不全、呼吸障害、栄養失調によって引き起こされる骨格筋変性、インスリン依存性シグナル障害に関連する筋肉関連疾患、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮および脊髄損傷、虚血性筋疾患である。いくつかの実施形態において、本開示は、被験体の筋肉細胞または組織に核酸（非限定的な例として、オリゴヌクレオチドまたは立体的に定義されたオリゴヌクレオチド）を投与する方法に関し、被験体は、筋肉に関連する疾患または障害をわずらっており、この方法は、脂質および核酸を含む組成物を提供する工程と、治療有効量の組成物を被験体に投与する工程とを含む。

【1335】

いくつかの実施形態において、生物学的に活性な薬剤は、オリゴヌクレオチドであり、その配列は、細胞核酸中の標的とする要素と実質的に相補的な要素であるか、またはこの要素を含む。いくつかの実施形態において、標的化された要素は、筋肉の疾患、障害または状態に関連する配列要素であるか、またはこの要素を含む。いくつかの実施形態において、筋肉の疾患、障害または状態は、DMDである。いくつかの実施形態において、細胞核酸は、転写物であるか、または転写物を含む。いくつかの実施形態において、細胞核酸は、一次転写物であるか、または一次転写物を含む。いくつかの実施形態において、細胞核酸は、ゲノム核酸であるか、またはゲノム核酸を含む。本開示は、特定の脂質および他の化合物が、細胞および組織、例えば、哺乳動物またはヒト被験体への生物学的に活性な薬剤の送達に有用であるという認識を包含する。そのような薬剤を送達するための多くの技術は、所望の細胞または組織を標的化することができないことがある。

【1336】

肝臓外の組織への生物学的に活性な薬剤の送達は、依然として困難である。Julianoは、臨床レベルでの進歩にもかかわらず、*in vivo*でのオリゴヌクレオチドの効果的な送達は、特に肝臓外の部位では依然として重大な問題であることを報告した。Juliano 2016 Nucl. Acids Res. Doi:10.1093/nar/gkw236. Louも、肝臓以外の臓器へのsiRNAの送達は、依然として疾患の宿主のための技術を用いる最大のハードルであることを報告した。Lou 2014 SciBX 7(48); doi:10.1038/scibx.2014.1394.

【1337】

本開示は、特定の脂質および他の化合物が、非限定的な例として筋肉細胞および組織を含め、肝臓外の細胞および組織を含む特定の細胞および組織に生物学的に活性な薬剤を送達するのに特に効果的であることを含む、特定の驚くべき知見を包含する。

【1338】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、望ましくない標的および／または生物学的機能が抑制されるように転写スプライシングを変更する。いくつかの実施形態において、そのような場合、提供される組成物は、ハイブリダイゼーション後に転写物の開裂を誘発することもできる。

【1339】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、転写スプライシングを変更し、その結果、所望の標的および／または生物学的機能が增強される。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、化学修飾、立体化学および／またはこれらの組み合わせを組み込むことによって、接触後の標的転写物の開裂を効果的に抑制または防止する。

【1340】

いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、2個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、3個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、4個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、5個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、10個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、約15個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、約20個以上の修飾された糖部分を含む。いくつかの実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれのオリゴヌクレオチドは、約25個以上の修飾された糖部分を含む。

実施形態例

【1341】

いくつかの実施形態において、本開示は、以下の実施形態例を提供する。

1. 第1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、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む5'末端領域と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む3'末端領域と、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い連続する天然のリン酸架橋を含む、5'末端領域と3'末端の間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物。

2. 第1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、

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む5'末端領域と、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む3'末端領域と、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多い連続するRpヌクレオチド間架橋を含む、5'末端領域と3'末端の間の中間領域とを含む、オリゴヌクレオチド組成物。

3. 前記組成物が、第1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

10

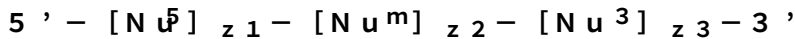
20

30

40

50

ヌクレオチドのそれぞれが、



の構造を有し、ここで、

各 Nu^S は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^3 は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^S は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むヌクレオチド単位であり；

各 Nu^F は、独立して、 $-F$ を含むヌクレオチド単位であり；

$z1$ 、 $z2$ および $z3$ は、それぞれ独立して $0 \sim 100$ であり、 $z1$ 、 $z2$ および $z3$ のうち、少なくとも1つは 0 ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位であり；

少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10個の連続する Nu^S と、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10個の連続する Nu^3 が Nu^S であり、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個の Nu^m は、天然のリン酸架橋または Rp ヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

4. 前記組成物が、第1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のそれぞれが、 $5' - [Nu^S]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^S]_{z3} - 3'$ の構造を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

5. 最初の $5'$ 末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋が、オリゴヌクレオチドの最初のヌクレオチド間架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

6. 最後の $3'$ 末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋が、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

7. 前記 $5'$ 末端が、2個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

8. 前記 $5'$ 末端が、3個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

9. 前記 $5'$ 末端が、4個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10. 前記 $5'$ 末端が、5個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

11. 前記 $5'$ 末端が、6個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

12. 前記 $5'$ 末端が、7個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

13. 前記 $5'$ 末端が、8個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

14. 前記 $3'$ 末端が、2個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

15. 前記 $3'$ 末端が、3個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

16. 前記 $3'$ 末端が、4個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

17. 前記 $3'$ 末端が、5個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

18. 前記 $3'$ 末端が、6個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

19. 前記 $3'$ 末端が、7個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20. 前記 $3'$ 末端が、8個以上の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行

10

20

30

40

50

する実施形態のいずれか一つの組成物。

21. 5'末端および3'末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ独立して、式Iの構造を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

22. 5'末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ、ホスホロチオエートである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

23. 3'末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ、ホスホロチオエートである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

24. 5'末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ、Spである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

25. 3'末端の連続する修飾されたヌクレオチド間架橋は、それぞれ、Spである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

26. 中間領域が、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

27. 中間領域が、2個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

28. 中間領域が、3個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

29. 中間領域が、4個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30. 中間領域が、5個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

31. 中間領域が、6個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

32. 中間領域が、7個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

33. 中間領域が、8個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

34. 中間領域が、1個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

35. 中間領域が、2個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

36. 中間領域が、3個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

37. 中間領域が、4個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

38. 中間領域が、5個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

39. 中間領域が、6個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40. 中間領域が、7個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

41. 中間領域が、8個以上のRpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

42. 中間領域が、1個以上のSpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

43. 中間領域が、2個以上のSpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

44. 中間領域が、3個以上のSpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

45. 中間領域が、4個以上のSpヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のい

50

いずれか一つの組成物。

46. 中間領域が、5個以上のS pヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

47. 中間領域が、6個以上のS pヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

48. 中間領域が、7個以上のS pヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

49. 中間領域が、8個以上のS pヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、独立して、-Fを含むヌクレオチド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

51. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

52. 第2の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

53. 第3の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

54. 第4の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

55. 第5の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

56. 第6の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

57. 第8の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

58. 第9の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

59. 第10の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

60. 5'末端の連続する修飾されたヌクレオチド架橋を含むヌクレオチド単位が、-Fを含むヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

61. 5'末端の連続する修飾されたヌクレオチド架橋を含むヌクレオチド単位が、それぞれ独立して、-Fを含むヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

62. 3'末端の連続する修飾されたヌクレオチド架橋を含むヌクレオチド単位が、-Fを含むヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

63. 3'末端の連続する修飾されたヌクレオチド架橋を含むヌクレオチド単位が、それぞれ独立して、-Fを含むヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

64. 中間領域が、-Fを含むヌクレオシド単位を含む1つ以上のヌクレオチド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

65. 1つ以上のヌクレオチド単位が、天然リン酸架橋を含む、実施形態64の組成物。

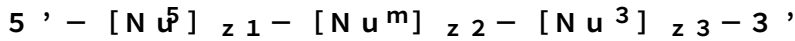
66. 1つ以上のヌクレオチド単位が、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、実施形態64または65の組成物。

67. 第1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、第1の複数のオリゴヌクレオチドが、同じ塩基配列を有し；

第1の複数のオリゴヌクレオチドが、-Fを含む1つ以上のヌクレオシド単位を含む、オリゴヌクレオチド組成物。

68. 前記組成物が、第1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のそれぞれが、

50



の構造を有し、ここで、

各 Nu^S は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^3 は、独立してヌクレオチド単位であり、少なくとも1つは Nu^S または Nu^F であり；

各 Nu^S は、独立して、修飾されたヌクレオチド間架橋を含むヌクレオチド単位であり；

各 Nu^F は、独立して、 $-F$ を含むヌクレオチド単位であり；

$z1$ 、 $z2$ および $z3$ は、それぞれ独立して $0 \sim 100$ であり、 $z1$ 、 $z2$ および $z3$ のうち、少なくとも1つは 0 ではなく；

各 Nu^m は、独立して、ヌクレオチド単位であり；

Nu^S 、 Nu^3 および Nu^m のうちの少なくとも1つが Nu^F である、実施形態 67 の組成物。

69. 少なくとも1つの Nu^S および少なくとも1つの Nu^3 が Nu^F である、実施形態 68 の組成物。

70. 前記組成物が、第1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のそれぞれが、 $5' - [Nu^F]_{z1} - [Nu^m]_{z2} - [Nu^F]_{z3} - 3'$ の構造を有する、実施形態 67 ~ 69 のいずれか一つの組成物。

71. 各 Nu^S が、独立して式 I の構造を有する修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

72. 各 Nu^S が、ホスホロチオエート架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

73. 各 Nu^F が、キラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

74. 各 Nu^F が、キラリティが制御された S_p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

75. 各 Nu^S が、修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

76. 各 Nu^S が、 $2' - F$ 糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

77. 各 Nu^F が、 $2' - F$ 糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

78. 各 Nu^F が、式 I の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

79. 各 Nu^F が、ホスホロチオエート架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

80. 各 Nu^F が、キラリティが制御された修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

81. 各 Nu^F が、キラリティが制御された S_p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

82. 少なくとも1つの Nu^m が、 $2' - F$ 修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

83. 少なくとも1つの Nu^m が、 $2' - OR^1$ 修飾された糖部分を含み、 R^1 が、場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

84. 少なくとも1つの Nu^m が、天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

85. 少なくとも1つの Nu^m が、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

86. 少なくとも1つの Nu^m が、キラリティが制御された S_p 修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

87. 少なくとも1つの Nu^m が、キラリティが制御された R_p 修飾されたヌクレオチ

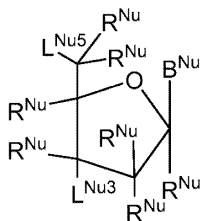
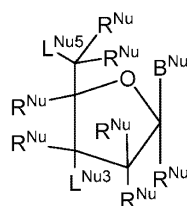
10

20

30

40

50



96. 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くのNu^S、Nu^FおよびNu^mにおいて、2'-R^{Nu}は、2'-OR^Fである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

97. 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多くの Nu^S 、 Nu^F および Nu^m において、 $2'-Nu$ は、 $2'-F$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

98. L^{Nu^5} が、 $5'-OH$ 、保護された $5'-OH$ または $-O-$ 、または共有結合である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

99. L^{Nu^3} が、式 I、 $3'-OH$ または保護された $3'-OH$ の構造を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

100. z_1 、 z_2 および z_3 の合計が、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、50、またはもっと大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

101. z_1 が4以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

102. z_1 が5以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

103. z_1 が6以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

104. z_2 が4以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

105. z_2 が5以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

106. z_2 が6以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

107. z_3 が4以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

108. z_3 が5以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

109. z_3 が6以上である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

110. z_1 が z_3 に等しい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

111. $[Nu^5]_{z_1}$ 、 $[Nu^S]_{z_1}$ または $[Nu^F]_{z_1}$ が、 $5'$ -ウィングまたは $5'$ -末端領域である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

112. $[Nu^5]_{z_3}$ 、 $[Nu^S]_{z_3}$ または $[Nu^F]_{z_3}$ が、 $3'$ -ウィングまたは $3'$ -末端領域である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

113. $[Nu^m]_{z_2}$ が、コア領域または中間領域である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

114. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む2個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

115. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む3個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

116. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む4個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

117. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む5個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

118. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む6個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

119. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む7個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

120. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む8個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

121. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む9個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

122. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、 $-F$ を含む10個以上のヌクレオシド単位を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

123. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、 $-F$ を含む1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多いヌクレオシド単位を含む $5'$ -末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

124. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、 $-F$ を含む2個以上のヌクレオシド単位を含む $5'$ -末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

125. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む3個以上のヌクレオシド単位を含む5'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

126. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む4個以上のヌクレオシド単位を含む5'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

127. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む5個以上のヌクレオシド単位を含む5'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

128. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む6個以上のヌクレオシド単位を含む5'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

129. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む7個以上のヌクレオシド単位を含む5'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

130. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む8個以上のヌクレオシド単位を含む5'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

131. 5'-末端の連続するヌクレオシド単位の第1のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの第1のヌクレオシド単位である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

132. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、それぞれ-Fを含む1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、またはもっと多いヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

133. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む2個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

134. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む3個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

135. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む4個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

136. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む5個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

137. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む6個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

138. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む7個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

139. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ、-Fを含む8個以上のヌクレオシド単位を含む3'-末端領域を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

140. 3'-末端の連続するヌクレオシド単位の最後のヌクレオシド単位が、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシド単位である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

141. -Fを含むヌクレオシド単位が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

142. -Fを含むヌクレオシド単位が、2'-F修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

143. -Fを含むヌクレオチド単位が、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

144. -Fを含むヌクレオチド単位が、それぞれ、ヌクレオチド間架橋を含む場合に、修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

145. 修飾されたヌクレオチド間架橋がキララルである、実施形態143~144のいずれか一つの組成物。

146. 修飾されたヌクレオチド間架橋が、キラリティが制御されている、実施形態143~144のいずれか一つの組成物。

147. 修飾されたヌクレオチド間架橋が、ホスホロチオエート架橋である、実施形態143~146のいずれか一つの組成物。

148. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

149. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、3個以上の修飾されたヌクレオチド間架

50

橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

150. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、4個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

151. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、5個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

152. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、6個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

153. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、7個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

154. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、8個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

155. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、9個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

156. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、10個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

157. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、11個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

158. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、12個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

159. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、13個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

160. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、14個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

161. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、15個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

162. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、16個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

163. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、17個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

164. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、18個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

165. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、19個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

166. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、20個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

167. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

168. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、3個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

169. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、4個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

170. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、5個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

171. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、6個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

172. 修飾されたヌクレオチド間架橋が、それぞれ独立して、式Iの構造を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

173. 修飾されたヌクレオチド間架橋が、それぞれ、ホスホロチオエート架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

174. 第1の複数のオリゴヌクレオチドのキラル修飾されたヌクレオチド間架橋が、

50

それぞれ独立して、キラリティが制御されている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

175. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される同じヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドであるように、前記組成物が、キラリティが制御されている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

176. オリゴヌクレオチドが、1個以上の2'-O-R¹糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

177. オリゴヌクレオチドが、2個以上の2'-O-R¹糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

178. オリゴヌクレオチドが、3個以上の2'-O-R¹糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

179. オリゴヌクレオチドが、4個以上の2'-O-R¹糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

180. オリゴヌクレオチドが、5個以上の2'-O-R¹糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

181. R¹が、場合により置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族である、実施形態176~180のいずれか一つの組成物。

182. R¹がメチルである、実施形態176~180のいずれか一つの組成物。

183. 2'-O-R¹糖修飾を含むヌクレオチド単位が、天然のリン酸架橋を含む、実施形態176~182のいずれか一つの組成物。

184. 2'-O-R¹糖修飾を含むヌクレオチド単位が、それぞれ、天然のリン酸架橋を含む、実施形態176~183のいずれか一つの組成物。

185. 前記オリゴヌクレオチドが、転写物中の標的配列とハイブリダイズする、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

186. 塩基配列が転写物中の標的配列に相補的である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

187. オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

188. 第1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、

(1) 転写産物中の標的配列に相補的な共通の塩基配列を有し；

(2) 1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含み、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物。

189. オリゴヌクレオチド組成物であって、

(1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドについて、同じ塩基配

10

20

30

40

50

列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミ体の調製と比較して豊富に含むという点でキラリティが制御されており、

オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物。

190. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの量が、あらかじめ決定されている、実施形態188または189のオリゴヌクレオチド組成物。

191. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ、1個以上の修飾された糖部分および修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、実施形態2のオリゴヌクレオチド組成物。

192. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、2個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

193. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、3個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

194. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、4個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

195. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、5個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

196. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、10個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

197. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、15個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

198. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、20個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

199. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約25個以上の修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

200. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約5%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

201. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約10%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

202. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約20%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

203. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約30%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

204. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約40%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

205. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約50%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

206. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約60%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

207. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約70%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

208. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約80%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

209. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約85%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

210. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約90%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

211. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドの約95%以上が、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

20

30

40

50

236. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約40%以下の修飾されていない糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

237. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約30%以下の修飾されていない糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

238. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約20%以下の修飾されていない糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

239. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約10%以下の修飾されていない糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

240. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約5%以下の修飾されていない糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

241. 修飾された糖部分が、二環糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

242. 修飾された糖部分が、2個の環炭素原子を連結する-L-架橋または-O-L-架橋を有する二環糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

243. 修飾された糖部分が、4'-CH(CH₃)-O-2'架橋を有する二環糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

244. 修飾された糖部分が、モルホリノ部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

245. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、モルホリノオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

246. 修飾された糖部分が、2'-修飾を有する、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

20

247. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'- $\emptyset$ である、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

248. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'- $\emptyset$ であり、R¹が、場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

249. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-MOEである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

250. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-OMeである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

251. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、S-cEtである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

30

252. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、FANAである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

253. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、FRNAである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

254. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-Fである、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

255. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'- $\emptyset$ または2'-Fであり、R¹が水素ではない、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

256. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'- $\emptyset$ または2'-Fであり、R¹が、場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルではない、実施形態1~243のいずれか一つの組成物。

40

257. 2'-OR¹が2'-OMeである、実施形態255~256のいずれか一つの組成物。

258. 2'-修飾が2'-Fである、実施形態255~257のいずれか一つの組成物。

259. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、2個以上の糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

260. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、3個以上の糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

261. 糖修飾が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

312. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約10個以下のDNAヌクレオチドを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

313. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約5個以下のDNAヌクレオチドを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

314. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約95%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

315. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約90%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

316. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約85%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

317. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約80%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

318. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約70%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

319. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約60%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

320. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約50%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

321. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約40%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

322. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約30%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

323. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約20%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

324. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約10%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

325. 第1の複数のそれぞれのオリゴヌクレオチドが、約5%以下の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

326. オリゴヌクレオチド組成物であって、

1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含む第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、

30

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み、コア領域は、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含むか；または

それぞれのウィング領域は、独立して、1個以上の修飾された糖部分を含み、コア領域は、1個以上の修飾されていない糖部分を含む、オリゴヌクレオチド組成物。

327. オリゴヌクレオチドが、1個以上のウィング領域と1個のコア領域を含み；

第1の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を有し；

それぞれのウィングは、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋と、場合により1個以上の天然のリン酸架橋を含み；および
コア領域は、独立して、2塩基長以上の長さを有し、独立して、1個以上の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

328. 1個のウィングは、コアと同じ割合またはコアより少ない割合の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

329. それぞれのウィングは、独立して、コアと同じ割合またはコアより少ない割合の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

330. 1個のウィングは、コアより少ない割合の修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

331. 1個のウィングが、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態の

50

いずれか一つの組成物。

332. それぞれのウィングが、独立して、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

333. コアの5'に対するウィングを含み、コアの5'に対するウィングが、その5'-末端に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

334. コアの3'に対するウィングを含み、コアの3'に対するウィングが、その3'-末端に修飾されたヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

335. ウィングは、ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋に次いで、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

336. コアの5'に対するウィングは、ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋に次いで、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

337. コアの5'に対するウィングは、ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋に次いで、2個以上の連続する天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

338. ウィングは、ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

339. コアの3'に対するウィングは、ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、1個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

340. コアの3'に対するウィングは、ウィング中に、修飾されたヌクレオチド間架橋の前に、2個以上の連続する天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

341. ウィングは、コアの5'-末端に対するものであり、その3'-末端で、2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

342. ウィングは、コアの3'-末端に対するものであり、その5'-末端で、2個のヌクレオシド間に天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

343. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約10%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

344. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約20%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

345. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約30%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

346. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約60%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

347. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約70%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

348. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約80%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

349. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約85%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

350. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約90%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

351. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約95%含まれる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

352. (1) 塩基配列；

(2) 骨格の架橋パターン；

(3) 骨格のキラル中心のパターン；および

(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

353. 前記組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオ

50

チドを含み、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基修飾パターンおよび糖修飾パターンを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

354. 前記組成物は、特定のオリゴヌクレオチド種類の第1の複数のオリゴヌクレオチドを含み、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

355. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、2個のウィング領域と、1個のコア領域とを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

356. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、2個以下のウィング領域と、1個以下のコア領域とを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

357. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、ウィングーコアーウィング構造を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

358. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、ウィングーコアーウィング構造を有するギャップマーである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

359. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、1個以下のウィング領域と、1個以下のコア領域とを含む、実施形態1～282のいずれか一つの組成物。

360. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、ウィングーコア構造を有するヘミマーである、実施形態1～282のいずれか一つの組成物。

361. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、コアーウィング構造を有するヘミマーである、実施形態1～282のいずれか一つの組成物。

362. ウィングが、キラルなヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

363. ウィングは、20%以下のキラルなヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

364. それぞれのウィングは、独立して、キラルなヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

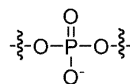
365. それぞれのウィングは、独立して、20%以下のキラルなヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

366. コアの5'-末端に対するウィングは、ウィングの5'-末端にキラルなヌクレオチド間架橋を含む、実施形態1～326および359～363のいずれか一つの組成物。

367. コアの3'-末端に対するウィングは、ウィングの3'-末端にキラルなヌクレオチド間架橋を含む、実施形態1～326および359～363のいずれか一つの組成物。

368. ウィングは、たった1個のキラルなヌクレオチド間架橋を含み、ウィングの他のヌクレオチド間架橋は、それぞれ、天然のリン酸架橋（

【化334】



）である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

369. キラルなヌクレオチド間架橋は、式Iの構造を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

370. キラルなヌクレオチド間架橋は、式Iの構造を有し、式中、XはSであり、YおよびZはOである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

371. キラルなヌクレオチド間架橋が、ホスホロチオエート架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

372. キラルなヌクレオチド間架橋がSpである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

373. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋がSpである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

374. キラルなヌクレオチド間架橋がRpである、実施形態1～372のいずれか一

つの組成物。

３７５．それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が R p である、実施形態 １～３７１のいずれか一つの組成物。

３７６．ウィングが、S p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３７４のいずれか一つの組成物。

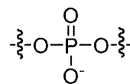
３７７．それぞれのウィングが、独立して、S p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３７４のいずれか一つの組成物。

３７８．ウィングは、コアの ５' -末端に対するものであり、このウィングは、S p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３６０、３６２～３７４および ３７６～３７７のいずれか一つの組成物。

３７９．ウィングは、コアの ５' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの ５' -末端に S p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３６０、３６２～３７４および ３７６～３７８のいずれか一つの組成物。

３８０．ウィングは、コアの ５' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの ５' -末端に S p ホスホロチオエート架橋を含み、ウィングの他のヌクレオチド間架橋は、それぞれ、天然のリン酸架橋（

【化 ３ ３ ５】



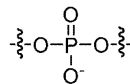
）である、実施形態 １～３６０、３６２～３７４および ３７６～３７９のいずれか一つの組成物。

３８１．ウィングは、コアの ３' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの ３' -末端に S p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３５９、３６１～３７４および ３７６～３７７のいずれか一つの組成物。

３８２．ウィングは、コアの ３' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの ３' -末端に S p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３５９、３６１～３７４および ３７６～３７７および ３８１のいずれか一つの組成物。

３８３．１個のウィングが、共通のコアの ３' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの ３' -末端に S p ホスホロチオエート架橋を含み、ウィングの他のヌクレオチド間架橋は、それぞれ、天然のリン酸架橋（

【化 ３ ３ ６】



）である、実施形態 １～３５９、３６１～３７４および ３７６～３７７および ３８１～３８２のいずれか一つの組成物。

３８４．ウィングが、R p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３７２および ３７４～３８３のいずれか一つの組成物。

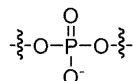
３８５．それぞれのウィングが、独立して、R p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３７２および ３７４～３８３のいずれか一つの組成物。

３８６．ウィングは、コアの ５' -末端に対するものであり、このウィングは、R p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３６０、３６２～３７２および ３７４～３８５のいずれか一つの組成物。

３８７．ウィングは、コアの ５' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの ５' -末端に R p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 １～３６０、３６２～３７２および ３７４～３８６のいずれか一つの組成物。

３８８．ウィングは、コアの ５' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィング

の 5' -末端に R p ホスホロチオエート架橋を含み、ウィングの他のヌクレオチド間架橋は、それぞれ、天然のリン酸架橋（
【化 3 3 7】



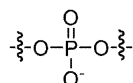
）である、実施形態 1 ～ 3 6 0、3 6 2 ～ 3 7 2 および 3 7 4 ～ 3 8 7 のいずれか一つの組成物。

3 8 9. ウィングは、コアの 3' -末端に対するものであり、このウィングは、R p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 1 ～ 3 5 9、3 6 1 ～ 3 7 2 および 3 7 4 ～ 3 8 5 のいずれか一つの組成物。

10

3 9 0. ウィングは、コアの 3' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの 3' -末端に R p ホスホロチオエート架橋を含む、実施形態 1 ～ 3 5 9、3 6 1 ～ 3 7 2 および 3 7 4 ～ 3 8 5 のいずれか一つの組成物。

3 9 1. 1 個のウィングが、共通のコアの 3' -末端に対するものであり、このウィングは、ウィングの 3' -末端に R p ホスホロチオエート架橋を含み、ウィングの他のヌクレオチド間架橋は、それぞれ、天然のリン酸架橋（
【化 3 3 8】



20

）である、実施形態 1 ～ 3 5 9、3 6 1 ～ 3 7 2 および 3 7 4 ～ 3 8 5 のいずれか一つの組成物。

3 9 2. ウィングは、コアの 5' -末端に対するものであり、その 5' -末端のヌクレオチド間架橋が、キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態 1 ～ 3 7 1 のいずれか一つの組成物。

3 9 3. ウィングは、コアの 5' -末端に対するものであり、その 5' -末端のヌクレオチド間架橋は、S p キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態 1 ～ 3 7 1 のいずれか一つの組成物。

30

3 9 4. ウィングは、コアの 5' -末端に対するものであり、その 5' -末端のヌクレオチド間架橋は、R p キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態 1 ～ 3 7 1 のいずれか一つの組成物。

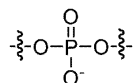
3 9 5. ウィングは、コアの 3' -末端に対するものであり、その 3' -末端のヌクレオチド間架橋は、キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態 1 ～ 3 7 1 および 3 9 2 ～ 3 9 4 のいずれか一つの組成物。

3 9 6. ウィングは、コアの 3' -末端に対するものであり、その 3' -末端のヌクレオチド間架橋は、S p キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態 1 ～ 3 7 1 および 3 9 2 ～ 3 9 4 のいずれか一つの組成物。

40

3 9 7. ウィングは、コアの 3' -末端に対するものであり、その 3' -末端のヌクレオチド間架橋は、R p キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態 1 ～ 3 7 1 および 3 9 2 ～ 3 9 4 のいずれか一つの組成物。

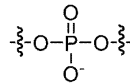
3 9 8. ウィングが、独立して、天然のリン酸架橋（
【化 3 3 9】



）を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

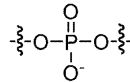
３９９．ウィングが、独立して、２個以上の天然のリン酸架橋（
【化３４０】



）を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４００．ウィングが、独立して、２個以上の天然のリン酸架橋を含み、ウィング中の全ての天然のリン酸架橋が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０１．それぞれのウィングが、独立して、天然のリン酸架橋（
【化３４１】



）を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０２．それぞれのウィングが、独立して、２個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０３．それぞれのウィングが、独立して、３個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０４．それぞれのウィングが、独立して、４個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０５．それぞれのウィングが、独立して、５個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０６．それぞれのウィングが、独立して、２個以上の天然のリン酸架橋を含み、ウィング中の全ての天然のリン酸架橋が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０７．それぞれのウィングが、独立して、３個以上の天然のリン酸架橋を含み、ウィング中の全ての天然のリン酸架橋が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０８．それぞれのウィングが、独立して、４個以上の天然のリン酸架橋を含み、ウィング中の全ての天然のリン酸架橋が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４０９．それぞれのウィングが、独立して、５個以上の天然のリン酸架橋を含み、ウィング中の全ての天然のリン酸架橋が連続している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１０．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも５％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１１．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも１０％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１２．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも２０％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１３．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも３０％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１４．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも４０％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１５．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも５０％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

４１６．ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも６０％が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

20

30

40

50

417. ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも70%が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

418. ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも80%が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

419. ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも90%が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

420. ウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも95%が、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

421. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも5%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

422. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも10%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

423. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも20%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

424. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも30%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

425. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも40%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

426. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも50%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

427. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも60%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

428. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも70%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

429. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも80%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

430. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも90%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

431. それぞれのウィング中のヌクレオチド間架橋の少なくとも95%が、独立して、天然のリン酸架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

432. ウィングが、15個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

433. ウィングが、10個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

434. ウィングが、9個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

435. ウィングが、8個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

436. ウィングが、7個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

437. ウィングが、6個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

438. ウィングが、5個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

439. ウィングが、4個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

440. ウィングが、3個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

441. ウィングが、2個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

442. ウィングが、1個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

443. それぞれのウィングが、独立して、15個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

444. それぞれのウィングが、独立して、10個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

445. それぞれのウィングが、独立して、9個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

446. それぞれのウィングが、独立して、8個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

447. それぞれのウィングが、独立して、7個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

448. それぞれのウィングが、独立して、6個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

449. それぞれのウィングが、独立して、5個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

450. それぞれのウィングが、独立して、4個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

451. それぞれのウィングが、独立して、3個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

452. それぞれのウィングが、独立して、2個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

453. それぞれのウィングが、独立して、1個以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

454. ウィングが、100%未満の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

455. ウィングが、95%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

456. ウィングが、90%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

457. ウィングが、80%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

458. ウィングが、70%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

459. ウィングが、60%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

460. ウィングが、50%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

461. ウィングが、40%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

462. ウィングが、30%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

463. ウィングが、20%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

464. ウィングが、10%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

465. それぞれのウィングが、独立して、100%未満の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

466. それぞれのウィングが、独立して、95%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

467. それぞれのウィングが、独立して、90%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

468. それぞれのウィングが、独立して、80%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

469. それぞれのウィングが、独立して、70%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

470. それぞれのウィングが、独立して、60%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

471. それぞれのウィングが、独立して、50%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

472. それぞれのウィングが、独立して、40%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

473. それぞれのウィングが、独立して、30%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

474. それぞれのウィングが、独立して、20%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

475. それぞれのウィングが、独立して、10%以下の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

476. ウィング領域のヌクレオチド間架橋が、独立して、天然のリン酸架橋および式Iの構造を有する修飾されたリン酸架橋から選択される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

477. ウィング領域のヌクレオチド間架橋が、独立して、天然のリン酸架橋およびホスホロチオエート架橋から選択される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

478. ウィング中のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、天然のリン酸架橋である、実施形態1~361のいずれか一つの組成物。

479. それぞれのウィング中のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、天然のリン酸架橋である、実施形態1~361のいずれか一つの組成物。

480. ウィング中のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態1~361のいずれか一つの組成物。

481. それぞれのウィング中のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、キラルなヌクレオチド間架橋である、実施形態1~361のいずれか一つの組成物。

30

482. ウィングが、3塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

483. 1個のウィングが、4塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

484. 1個のウィングが、5塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

485. 1個のウィングが、6塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

486. 1個のウィングが、7塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

487. 1個のウィングが、8塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

488. 1個のウィングが、9塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

489. 1個のウィングが、10塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

490. それぞれのウィングが、独立して、3塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

491. それぞれのウィングが、独立して、4塩基長以上の長さを有する、先行する実

50

施形態のいずれか一つの組成物。

492. それぞれのウィングが、独立して、5塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

493. それぞれのウィングが、独立して、6塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

494. それぞれのウィングが、独立して、7塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

495. それぞれのウィングが、独立して、8塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

496. それぞれのウィングが、独立して、9塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

497. それぞれのウィングが、独立して、10塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

498. ウィングが、3塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

499. ウィングが、4塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

500. ウィングが、5塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

501. ウィングが、6塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

20

502. ウィングが、7塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

503. ウィングが、8塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

504. ウィングが、9塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

505. ウィングが、10塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

506. ウィングが、11塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

30

507. ウィングが、12塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

508. ウィングが、13塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

509. ウィングが、14塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

510. ウィングが、15塩基長の長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

511. それぞれのウィングが、同じ長さを有する、実施形態1～482のいずれか一つの組成物。

40

512. ウィングが、コアに対する糖修飾によって規定される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

513. それぞれのウィングが、独立して、修飾された糖部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

514. それぞれのウィングの糖部分が、独立して、修飾された糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

515. 修飾された糖部分が、高アフィニティ糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

516. 修飾された糖部分が、2'-修飾を有する、先行する実施形態のいずれか一つの

50

組成物。

517. 修飾された糖部分が、二環糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

518. 修飾された糖部分が、2個の環炭素原子を連結する-L-架橋または-O-L-架橋を有する二環糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

519. 修飾された糖部分が、4'-CH(CH₃)-O-2'架橋を有する二環糖修飾を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

520. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-O¹である、実施形態1~516のいずれか一つの組成物。

521. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-O¹であり、R¹が、場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、実施形態1~516のいずれか一つの組成物。

522. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-MOEである、実施形態1~516のいずれか一つの組成物。

523. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、2'-OMeである、実施形態1~516のいずれか一つの組成物。

524. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、Setである、実施形態1~519のいずれか一つの組成物。

525. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、FANAである、実施形態1~516のいずれか一つの組成物。

526. 修飾された糖部分が、2'-修飾を含み、2'-修飾が、FRNAである、実施形態1~516のいずれか一つの組成物。

527. 修飾された糖部分が、5'-修飾を有する、実施形態1~515のいずれか一つの組成物。

528. 修飾された糖部分が、R-5'-Me-DNAである、実施形態1~515のいずれか一つの組成物。

529. 修飾された糖部分が、S-5'-Me-DNAである、実施形態1~515のいずれか一つの組成物。

530. 修飾された糖部分が、FHNAである、実施形態1~515のいずれか一つの組成物。

531. それぞれのウィングの糖部分が修飾されている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

532. ウィング中の全ての修飾されたウィングの糖部分が、同じ修飾を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

533. 全ての修飾されたウィングの糖部分が、同じ修飾を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

534. 少なくとも1つの修飾されたウィングの糖部分が、別の修飾されたウィングの糖部分とは異なる、実施形態1~531のいずれか一つの組成物。

535. ウィングが、修飾された塩基を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

536. ウィングが、2S-dTを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

537. コア領域が、5塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

538. コア領域が、6塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

539. コア領域が、7塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

540. コア領域が、8塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

541. コア領域が、9塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

20

30

40

50

の組成物。

542. コア領域が、10塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

543. コア領域が、11塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

544. コア領域が、12塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

545. コア領域が、13塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

546. コア領域が、14塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

547. コア領域が、15塩基長以上の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

548. コア領域が、5塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

549. コア領域が、6塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

550. コア領域が、7塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

551. コア領域が、8塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

20

552. コア領域が、9塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

553. コア領域が、10塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

554. コア領域が、11塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

555. コア領域が、12塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

556. コア領域が、13塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

30

557. コア領域が、14塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

558. コア領域が、15塩基長の長さを有する、実施形態1～536のいずれか一つの組成物。

559. コア領域が、2' -修飾を有していない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

560. それぞれのコアの糖部分が修飾されていない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

561. コア領域のそれぞれの糖部分が、天然のDNAの糖部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

562. コア領域が、キラルなヌクレオチド間架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

563. コア領域のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、キラルなヌクレオチド間架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

564. コア領域のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、式Iの構造を有するキラルなヌクレオチド間架橋である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

565. コア領域のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、式Iの構造を有するキラルなヌクレオチド間架橋であり、XがSであり、YおよびZがOである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

566. コア領域のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、式 I の構造を有するキラルなヌクレオチド間架橋であり、1 個の $-L-R^1$ が $-H$ ではない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

567. コア領域のそれぞれのヌクレオチド間架橋が、ホスホロチオエート架橋である、実施形態 1～565 のいずれか一つの組成物。

568. コア領域が、 $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格キラル中心のパターンを有し、ここで、 m は 1～50 であり、 n は 1～10 である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

569. コア領域が、 $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格キラル中心のパターンを有し、ここで、 m は 1～50 であり、 n は 1～10 であり、 $m > n$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

570. コア領域が、 $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格キラル中心のパターンを有し、ここで、 m が、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、 n が 1 である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

571. コア領域が、 $(Rp)n(Sp)m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有し、ここで、 m は 1～50 であり、 n は 1～10 である、実施形態 1～567 のいずれか一つの組成物。

572. コア領域が、 $Rp(Sp)m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有し、ここで、 m が、2、3、4、5、6、7 または 8 である、実施形態 1～567 および 571 のいずれか一つの組成物。

20

573. コア領域が、 $Rp(Sp)_2$ を含む骨格キラル中心のパターンを有する、実施形態 1～567 および 571～572 のいずれか一つの組成物。

574. コア領域は、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 t は 1～10 であり、 n は 1～10 であり、 m は 1～50 であり、それぞれの Np は、独立して Rp または Sp である、実施形態 1～567 のいずれか一つの組成物。

575. コア領域が、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ を含む骨格キラル中心のパターンを有し、ここで、 t が 1～10 であり、 n が 1～10 であり、 m が 1～50 である、実施形態 1～567 および 574 のいずれか一つの組成物。

576. n が 1 である、実施形態 1～567 および 574～575 のいずれか一つの組成物。

30

577. t が 2、3、4、5、6、7 または 8 である、実施形態 1～567 および 574～576 のいずれか一つの組成物。

578. m が 2、3、4、5、6、7 または 8 である、実施形態 1～567 および 574～577 のいずれか一つの組成物。

579. t および m の少なくとも 1 個が 5 より大きい、実施形態 1～567 および 574～578 のいずれか一つの組成物。

580. コア領域は、 $SpSpRpSpSp$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

581. コア領域中のキラルなヌクレオチド間架橋の 50% 以上が Sp 立体配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

582. コア領域中のキラルなヌクレオチド間架橋の 60% 以上が Sp 立体配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

583. コア領域中のキラルなヌクレオチド間架橋の 70% 以上が Sp 立体配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

584. コア領域中のキラルなヌクレオチド間架橋の 80% 以上が Sp 立体配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

585. コア領域中のキラルなヌクレオチド間架橋の 90% 以上が Sp 立体配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

586. コア領域中のそれぞれのヌクレオチド間架橋がキラルであり、コア領域は、た

50

った1個のR pを含み、コア領域中の他のヌクレオチド間架橋は、それぞれS pである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

587. コア中のそれぞれの塩基部分が修飾されていない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

588. コア領域が、修飾された塩基を含む、実施形態1～586のいずれか一つの組成物。

589. コア領域が、修飾された塩基を含み、修飾された塩基が、置換されたA、T、CまたはGである、実施形態1～586のいずれか一つの組成物。

590. コア領域中のそれぞれの塩基部分が、独立してA、T、CおよびGから選択される、実施形態1～587のいずれか一つの組成物。

591. コア領域が、リン酸架橋が独立してホスホロチオエート架橋で置換されたDNA配列である、実施形態1～586のいずれか一つの組成物。

592. 5'-ウィング領域が、実施形態1～325のいずれか一つの5'-末端領域である、実施形態326～591のいずれか一つの組成物。

593. 3'-ウィング領域が、実施形態1～325のいずれか一つの3'-末端領域である、実施形態326～592のいずれか一つの組成物。

594. コア領域が、実施形態1～325のいずれか一つの間領域である、実施形態326～593のいずれか一つの組成物。

595. 5'-末端領域が、実施形態326～591のいずれか一つの5'-ウィング領域である、実施形態1～325のいずれか一つの組成物。

596. 3'-末端領域が、実施形態326～591のいずれか一つの3'-ウィング領域である、実施形態1～325および595のいずれか一つの組成物。

597. 中間領域が、実施形態326～591のいずれか一つのコア領域である、実施形態1～325および595～596のいずれか一つの組成物。

598. オリゴヌクレオチドが、一本鎖である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

599. オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンタゴミア、マイクロRNA、プレマイクロRNA、アンチミル、スーパーミル、リボザイム、Uシアダプター、RNAアクチベーター、RNAi剤、デコイオリゴヌクレオチド、トリプレックス形成オリゴヌクレオチド、アプタマーまたはアジュバントである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

600. オリゴヌクレオチドがアンチセンスオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

601. オリゴヌクレオチドが10塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

602. オリゴヌクレオチドが11塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

603. オリゴヌクレオチドが12塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

604. オリゴヌクレオチドが13塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

605. オリゴヌクレオチドが14塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

606. オリゴヌクレオチドが15塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

607. オリゴヌクレオチドが16塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

608. オリゴヌクレオチドが17塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

609. オリゴヌクレオチドが18塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つ

10

20

30

40

50

の組成物。

610. オリゴヌクレオチドが19塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

611. オリゴヌクレオチドが20塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

612. オリゴヌクレオチドが21塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

613. オリゴヌクレオチドが22塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

614. オリゴヌクレオチドが23塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

615. オリゴヌクレオチドが24塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

616. オリゴヌクレオチドが25塩基長より長い、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

617. オリゴヌクレオチドが約200塩基長未満の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

618. オリゴヌクレオチドが約150塩基長未満の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

619. オリゴヌクレオチドが約100塩基長未満の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

620. オリゴヌクレオチドが約50塩基長未満の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

621. オリゴヌクレオチドが約40塩基長未満の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

622. オリゴヌクレオチドが約30塩基長未満の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

623. オリゴヌクレオチドが10塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

624. オリゴヌクレオチドが11塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

625. オリゴヌクレオチドが12塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

626. オリゴヌクレオチドが13塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

627. オリゴヌクレオチドが14塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

628. オリゴヌクレオチドが15塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

629. オリゴヌクレオチドが16塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

630. オリゴヌクレオチドが17塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

631. オリゴヌクレオチドが18塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

632. オリゴヌクレオチドが19塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

633. オリゴヌクレオチドが20塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

634. オリゴヌクレオチドが21塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれ

50

か一つの組成物。

635. オリゴヌクレオチドが22塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

636. オリゴヌクレオチドが23塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

637. オリゴヌクレオチドが24塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

638. オリゴヌクレオチドが25塩基長の長さを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

639. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m は1～50である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

640. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、1つ以上の $(Rp)p(Sp)x(Rp)q(Sp)y$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 p 、 x 、 q 、 y は、独立して、0～50であり、 $p+q>0$ 、 $x+y>0$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

641. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m は1～50であり、 n は1～10である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

642. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上の $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m は1～50であり、 n は1～10であり、 $m>n$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

643. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上の $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m は、2、3、4、5、6、7または8であり、 n が1である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

644. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上の $(Sp)m(Rp)n$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m が2であり、 n が1である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

645. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上の $(Rp)n(Sp)m$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m は1～50であり、 n が1～10である、実施形態1～640のいずれか一つの組成物。

30

646. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、 $Rp(Sp)m$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 m が、2、3、4、5、6、7または8である、実施形態1～640および645のいずれか一つの組成物。

647. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、 $Rp(Sp)_2$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有する、実施形態1～640および645～646のいずれか一つの組成物。

648. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Np)t(Rp)n(Sp)m$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 t は1～10であり、 n は1～10であり、 m は1～50であり、それぞれの Np は、独立して Rp または Sp である、実施形態1～640のいずれか一つの組成物。

649. 第1の複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)t(Rp)n(Sp)m$ を含む骨格のキラル中心のパターンを有し、ここで、 t は1～10であり、 n は1～10であり、 m は1～50である、実施形態1～640および648のいずれか一つの組成物。

40

650. n が1である、実施形態1～649のいずれか一つの組成物。

651. t が2、3、4、5、6、7または8である、実施形態1～640および648～649のいずれか一つの組成物。

652. m が、2、3、4、5、6、7または8である、実施形態1～650のいずれか一つの組成物。

653. t および m の少なくとも1個が5より大きい、実施形態1～640および649～651のいずれか一つの組成物。

654. m が3より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

- 6 5 5 . m が 4 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 5 6 . m が 5 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 5 7 . m が 6 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 5 8 . m が 7 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 5 9 . m が 8 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 0 . m が 9 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 1 . m が 1 0 より大きい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 2 . コア領域は、S p S p R p S p S p を含む骨格のキラル中心のパターンを有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 3 . 1 個以上の (S p) m (R p) n を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。 10
- 6 6 4 . 2 個以上の交互に並ぶ (S p) m (R p) n を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 5 . 2 個以上の交互に並ぶ (S p) 2 (R p) を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 6 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋の 5 0 % 以上が、S p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 7 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋の 6 0 % 以上が、S p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 6 8 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋の 7 0 % 以上が、S p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。 20
- 6 6 9 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋の 8 0 % 以上が、S p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 7 0 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中のキラルなヌクレオチド間架橋の 9 0 % 以上が、S p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 7 1 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれのヌクレオチド間架橋がキラルであり、コア領域は、たった 1 個の R p を有し、第 1 の複数のオリゴヌクレオチド中の他のヌクレオチド間架橋は、それぞれ S p である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 7 2 . 5 ' - 末端のヌクレオチド間架橋が、R p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。 30
- 6 7 3 . 5 ' - 末端のヌクレオチド間架橋が、S p 配置を有する、実施形態 1 ~ 6 7 3 のいずれか一つの組成物。
- 6 7 4 . 3 ' - 末端のヌクレオチド間架橋が、S p 配置を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 7 5 . 3 ' - 末端のヌクレオチド間架橋が、S p 配置を有する、実施形態 1 ~ 6 7 4 のいずれか一つの組成物。
- 6 7 6 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、ブロックマーである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 7 7 . 第 1 の複数のオリゴヌクレオチドが、アルタマーである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。 40
- 6 7 8 . オリゴヌクレオチド種類は、(S p, S p, R p, S p, S p, R p, S p, S p, R p, S p, S p) - d [5 m C s 1 A s 1 G s 1 T s 1 5 m C s 1 T s 1 G s 1 5 m C s 1 T s 1 T s 1 5 m C s 1 G] でも (R p, R p, R p, R p, R p, S p, S p, R p, S p, S p, R p, S p, S p, R p, R p, R p, R p, R p) - G s 5 m C s 5 m C s T s 5 m C s A s G s T s 5 m C s T s G s 5 m C s T s T s 5 m C s G s 5 m C s A s 5 m C s 5 m C (5 R - (S S R) 3 - 5 R) でもなく、下線が引かれているヌクレオチドは、2 ' - O - M O E 修飾されている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。
- 6 7 9 . オリゴヌクレオチドは、(S p, S p, R p, S p, S p, R p, S p, S p
- 50

, Rp, Sp, Sp) - d [5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] または (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp) - Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R - (SSR) 3 - 5R) から選択されるオリゴヌクレオチドではなく、下線が引かれているヌクレオチドは、2' - O - MOE 修飾されている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

680. オリゴヌクレオチドが、以下：

【表 14】

ONT-106	(Rp)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT	PCSK9 sense
ONT-107	(Sp)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT	PCSK9 sense
ONT-108	(Rp)- AAGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 antisense
ONT-109	(Sp)- AAGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 antisense
ONT-110	(Rp, Rp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 antisense
ONT-111	(Sp, Rp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 antisense
ONT-112	(Sp, Sp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 antisense
ONT-113	(Rp, Sp)- asGcAAAACAGGUCuAGAAAdTsdT	PCSK9 antisense

10

20

(上の表で、小文字は、2' OMe RNA 残基を表し；大文字は、2' OH RNA 残基を表す。太字で示される「s」は、ホスホロチオエート部分を示す。)

【表 15】

PCSK9 (1)	(All (Sp))- ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsusudTsdT
PCSK9 (2)	(All (Rp))- ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsusudTsdT
PCSK9 (3)	(All (Sp))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuudTsdT
PCSK9 (4)	(All (Rp))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuudTsdT
PCSK9 (5)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-ususcusAsGsAscscsusGsususususGscsusudTsdT
PCSK9 (6)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-ususcusAsGsAscscsusGsususususGscsusudTsdT

30

(上の表で、小文字は、2' - OMe RNA 残基を表し；大文字は、RNA 残基を表す。d = 2' - デオキシ残基である。「s」は、ホスホロチオエート部分を示す。)

40

50

【表 1 6】

PCSK9 (7)	(All (Rp))- AsAsGscsAsAsAsAscscsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (8)	(All (Sp))- AsAsGscsAsAsAsAscscsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (9)	(All (Rp))- AsAGcAAAAsCsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (10)	(All (Sp))- AsAGcAAAAsCsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (11)	(All (Rp))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAAdTsdT
PCSK9 (12)	(All (Sp))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAAdTsdT
PCSK9 (13)	(All (Rp))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (14)	(All (Sp))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (15)	(All (Rp))- AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (16)	(All (Sp))- AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (17)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)- AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (18)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)- AsAGcAAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT

10

20

(上の表で、小文字は、2' - OMe RNA 残基を表し；大文字は、RNA 残基を表し；d = 2' - デオキシ残基であり；「s」は、ホスホロチオエート部分を示す。)

【表 1 7】

PCSK9 (19)	(All (Rp))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (20)	(All (Sp))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (21)	(All (Rp))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
PCSK9 (22)	(All (Sp))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
PCSK9 (23)	(Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (24)	(Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp)- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT

30

(上の表で、小文字は、2' - OMe RNA 残基を表し；大文字は、2' - F RNA 残基を表し；d = 2' - デオキシ残基であり；「s」は、ホスホロチオエート部分を示す。)

40

50

【表 18】

PCSK9 (25)	(All (<i>Rp</i>))- asAfsgsCfsasAfsasAfscsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (26)	(All (<i>Sp</i>))- asAfsgsCfsasAfsasAfscsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (27)	(All (<i>Rp</i>))- asAfgCfaAfaAfcsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (28)	(All (<i>Sp</i>))- asAfgCfaAfaAfcsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (29)	(All (<i>Rp</i>))- asAfsgCfsaAfsaAfscAfsgGfsuCfsuAfsgAfsadTsdT
PCSK9 (30)	(All (<i>Sp</i>))- asAfsgCfsaAfsaAfscAfsgGfsuCfsuAfsgAfsadTsdT
PCSK9 (31)	(<i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i>)- asAfgCfaAfasAfscAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (32)	(<i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i> , <i>Sp</i> , <i>Rp</i>)- asAfgCfaAfasAfscAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT

から選択されるオリゴヌクレオチドではない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

681. オリゴヌクレオチドが、以下のものから選択されるオリゴヌクレオチドではない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

682. d [A_RC_SA_RC_SA_RC_SA_RC_SA_RC]、d [C S C S C S C R C R C S C S C S C S C]、d [C S C S C S C S C S C S C R C R C S C] および d [C S C S C S C S C S C R C R C S C S C]、ここで、Rは、Rpホスホロチオエート架橋であり、Sは、Spホスホロチオエート架橋である。

683. オリゴヌクレオチドは、 $\text{GGARTSGRTSTR}^{\text{m}}\text{CSTCGA}$ 、 $\text{GGARTRGSTSTR}^{\text{m}}\text{CRTCGA}$ 、 $\text{GGASTSGRTRTS}^{\text{m}}\text{CSTCGA}$ から選択されるオリゴヌクレオチドではなく、Rは、Rpホスホロチオエート架橋であり、Sは、Spホスホロチオエート架橋であり、全ての他の架橋はPOであり、それぞれの $^{\text{m}}\text{C}$ は、5-メチルシトシン修飾されたヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

684. オリゴヌクレオチドが、 $T_k T_k^m C_k A G T^m C A T G A^m C T_k T^m C_k^m C_k$ から選択されるオリゴヌクレオチドではなく、ここで、下付き文字「k」が後に付いているそれぞれのヌクレオシドは、(S) - c E t修飾を示し、Rは、R pホスホロチオエート架橋であり、Sは、S pホスホロチオエート架橋であり、各 $^m C$ は、5-メチルシトシン修飾されたヌクレオシドであり、全てのヌクレオシド間架橋は、R S S S R S R R R S、R S S S S S S S S S、S R R S R S S S S R、S R S R S S R S S R、R R R S S S R S S S、R R R S R S S S R S R、R R S S S R S R S R、S R S S S R S S S S、S S R R S S R S R S、S S S S S S R R S S、R R R S S R R R S R、R R R R S S S S R S、S R R S R R R R R R、R S S R S S R R R R、R S R R S R R S R R、R R S R S S R S R S、S S R R R R R S R R、R S R R S R S S S R、R R S S R S R R R R、R R S R S R R S S S、R R S R S S S R R R、R S R R R R S R S R、S S R S S S R R R S、R S S R S R S R S R、R S R S R S S R S S、R R R S S R R S R S、S R R S S R R S R S、R R R R S R S R R R、S S S S R R R R S R、R R R R R R R R R RおよびS S S S S S S S S Sから選択される立体化学パターンを揺するホスホロチオエート(P S)である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

685. オリゴヌクレオチドが、 $T_k T_k^m C_k \underline{AGT^m CATGA^m CTT^m C_k^m C_k^m}$ から選択されるオリゴヌクレオチドではなく、ここで、下付き文字「k」が後に付いているそれぞれのヌクレオシドは、(S)-cEt修飾を示し、Rは、Rpホスホロチオエート架橋であり、Sは、Spホスホロチオエート架橋であり、各 $^m C$ は、5-メチルシトシン修飾されたヌクレオシドであり、下線が付けられたコア中の全てのヌクレオシド間架橋は、RSSSRSRRRS、RSSSSSSSSS、SRRSRSSSSR、SRSRSSRSSR、RRRSSSRSSS、RRRSRSSRSR、RRSSSRSSRSR、

10

20

30

40

50

S R S S S R S S S S、S S R R S S R S R S、S S S S S S R R S S、R R R S S R R R S R、R R R R S S S S R S、S R R S R R R R R R、R S S R S S R R R R、R S R R S R R S R R、R R S R S S R S R S、S S R R R R R R S R R、R S R R S R S S S R、R R S S R S R R R R、R R S R S R R S S S、R R S R S S S S R R R、R S R R R R S R S R、S S R S S S S R R R S、R S S R S R S R S R、R S R S R S S S R S S、R R R S S R R S R S、S R R S S R R S R S、R R R R S R S R R R、S S S S R R R R S R、R R R R R R R R R RおよびS S S S S S S S S Sから選択される立体化学パターンを揺するホスホロチオエート（P S）である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

686. (S) - c E t 修飾を含むそれぞれのヌクレオチドのそれぞれのホスホロチオエート部分が立体的に無作為である、実施形態684または685の組成物。

687. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

688. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、3個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

689. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、4個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

690. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、5個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

691. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、6個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

692. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、7個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

693. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、8個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

694. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、9個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

695. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、10個以上の天然のリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

696. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、2個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

697. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、3個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

698. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、4個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

699. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、5個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

700. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、6個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

701. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、7個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

702. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、8個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

703. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、9個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

704. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、10個以上の修飾されたリン酸架橋を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

705. それぞれの修飾されたリン酸架橋がホスホロチオエート架橋である、実施形態696～704のいずれか一つの組成物。

706. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、修飾された塩基を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

20

30

40

50

707. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、修飾された塩基を含み、修飾された塩基が、置換されたA、T、C、UまたはGである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

708. 第1の複数のオリゴヌクレオチド中のそれぞれの塩基部分が、独立して、A、T、C、U、5-MeCおよびGから選択される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

709. 少なくとも1つのキラルなヌクレオチド間架橋が、90:10より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

710. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が、90:10より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

711. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が、95:5より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

712. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が、96:4より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

713. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が、97:3より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

714. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が、98:2より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

715. それぞれのキラルなヌクレオチド間架橋が、98:2より大きいジアステレオマー選択性で作られる、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

716. キラルなヌクレオチド間架橋を作成するためのジアステレオマー選択性が、キラルなヌクレオチド間架橋と、キラルの両側にヌクレオシドとを含むダイマーオリゴヌクレオチドを作成することによって測定される、実施形態710~715のいずれか一つの組成物。

717. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、表ES3から選択される配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

718. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、表ES1から選択される配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

719. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、表1~4から選択される配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

720. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列がUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUであるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

721. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、配列が10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24または25個の核酸塩基を含む、ジストロフィンプレmRNAの配列に相補的な配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

722. オリゴヌクレオチド組成物が、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更され、転写物がプレmRNAであり、スプライシング産物がmRNAであることを特徴とする、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

723. 1つ以上のスプライシング産物の相対的な量に変更される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

724. 1つ以上のスプライシング産物の相対的な量が増加する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

725. 1つ以上のスプライシング産物の相対的な量が減少する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

726. 転写物によってコードされるポリペプチドの量および／または活性が、リファレンス条件下で観察される量および／または活性よりも減少する、先行する実施形態のい

50

ずれか一つの組成物。

727. 転写物によりコードされるポリペプチドの開裂形態の量が増加する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

728. 転写物によりコードされるポリペプチドの開裂形態の量が減少する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

729. 転写物によりコードされるポリペプチドの長く伸ばした形態の量が増加する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

730. 転写物によりコードされるポリペプチドの長く伸ばした形態の量が減少する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

731. 転写物によってコードされるポリペプチドの2つ以上の異なるスプライス形態の相対的な量および／または絶対的な量が改変されている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

732. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的転写物のイントロン中に見出される配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

733. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的転写物のイントロン中に見出される配列である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

734. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的転写物のエキソン中に見出される配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

735. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的転写物のエキソン中に見出される配列である、実施形態1～732のいずれか一つの組成物。

736. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的転写物のスプライシング部位を含む配列であるか、またはこの配列を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

737. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的転写物のスプライシング部位を含む配列である、実施形態1～732のいずれか一つの組成物。

738. 標的転写物がジストロフィンプレmRNAである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

739. 標的転写物がジストロフィンプレmRNAであり、第1の複数のオリゴヌクレオチドが、ジストロフィンプレmRNAのスプライシング産物の量を増加させ、エキソンがスキップされている、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

740. エキソン51、53、45、50、44、52、55または8がスキップされる、実施形態739の組成物。

741. エキソン51がスキップされる、実施形態739の組成物。

742. 標的転写物がMSTNプレmRNAである、実施形態1～737のいずれか一つの組成物。

743. 標的転写物がMSTNプレmRNAであり、第1の複数のオリゴヌクレオチドが、MSTNプレmRNAのスプライシング産物の量を増加させ、エキソンがスキップされている、実施形態742の組成物。

40

744. MSTNのエキソン2がスキップされる、実施形態743の組成物。

745. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが所定の量を有し、1つ以上のキラリティが制御されたヌクレオチド間架橋を含み、リファレンス条件が、組成物が存在しないことである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

746. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが所定の量を有し、1つ以上のキラリティが制御されたヌクレオチド間架橋を含み、リファレンス条件が、組成物が存在しないことおよびリファレンス組成物が存在することである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

747. リファレンス組成物は、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドを含み、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは、複数のリファレンスのオリゴヌクレオチドは

50

、キラリティが制御されたヌクレオチド間架橋を含まないという点でのみ、第1の複数のオリゴヌクレオチドとは異なる、実施形態746の組成物。

748. 組成物が、キラリティが制御されている、実施形態745～746のいずれか一つの組成物。

749. 組成物が、キラリティが制御されており、リファレンス組成物が、キラリティが制御されていない点でのみ、組成物とは異なる、実施形態745～746のいずれか一つの組成物。

750. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、表1～4から選択されるオリゴヌクレオチドの塩基の修飾パターンを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

751. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、表1～4から選択されるオリゴヌクレオチドの糖の修飾パターンを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

752. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、表1～4から選択されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の修飾パターンを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

753. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、表1～4から選択されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間架橋の立体化学パターンを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

754. 1個以上の脂質をさらに含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

755. 1個以上の脂質をさらに含み、少なくとも1個の脂質が、オリゴヌクレオチドにコンジュゲート化する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

756. 第1の複数のオリゴヌクレオチドの1つ以上が、1個以上の脂質にコンジュゲート化している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

757. 第1の複数のオリゴヌクレオチドのそれぞれが、独立して、1個以上の脂質にコンジュゲート化している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

758. 第1の複数のオリゴヌクレオチドが、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545またはWV-3546のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

759. WV-887のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

760. WV-892のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

761. WV-896のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

762. WV-1714のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

763. WV-2444のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

764. WV-2445のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

765. WV-2526のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

766. WV-2527のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

767. WV-2528のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

768. WV-2530のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

769. WV-2531のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

770. WV-2578のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

771. WV-2580のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

772. WV-2587のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

773. WV-3047のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

774. WV-3152のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

775. WV-3472のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

776. WV-3473のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

10

20

30

40

50

777. WV-3507のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
778. WV-3508のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
779. WV-3509のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
780. WV-3510のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
781. WV-3511のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
782. WV-3512のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
783. WV-3513のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
784. WV-3514のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
785. WV-3515のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
786. WV-3545のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
787. WV-3546のキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
788. WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545およびWV-3546から選択されるオリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物。
789. オリゴヌクレオチドのキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含む組成物であって、このオリゴヌクレオチドの配列は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545およびWV-3546から選択されるオリゴヌクレオチドの配列を含むか、またはこれらからなる、組成物。
790. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-887の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
791. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-892の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
792. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-896の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
793. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-1714の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
794. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2444の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
795. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2445の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
796. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2526の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
797. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2527の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
798. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2528の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
799. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2530の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。
800. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2531の配列を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

10

20

30

40

50

825. オリゴヌクレオチドの配列が、WV-2526の配列からなる、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物。

エート架橋、ホスホロチオエートトリエステル架橋のパターン、およびこれらの組み合わせ)、骨格のキラル中心のパターン(例えば、キラルなヌクレオチド間架橋の立体化学(R_p/S_p)のパターン)および骨格のリン原子の修飾のパターン(例えば、ヌクレオチド間のリン原子、例えば、式Iの $-S-$ および $-L-R^1$ の修飾パターン)のうちの任意の1つ以上を含む、実施形態789~874のいずれか一つのオリゴヌクレオチド組成物。

876. 脂質は、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基を含み、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')$ ₂、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

877. 脂質が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

878. 脂質が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

879. 脂質が、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{80}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

880. 脂質は、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基を含み、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')$ ₂、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

881. 脂質が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

882. 脂質が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

883. 脂質が、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

884. 脂質は、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{40}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基を含み、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')$ ₂、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっており、各変数は、独立して定義され、本明細書に記載される通りである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

885. 脂質が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{40}$ の飽和または部分的に

不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

886. 脂質が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

887. 脂質が、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

888. 脂質が、置換されていない $C_{10}-C_{80}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

889. 脂質が、1個以下の場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

890. 脂質が、2個以上の場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

891. 脂質が、置換されていない $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

892. 脂質が、1個以下の場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

893. 脂質が、2個以上の場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、実施形態1~891のいずれか一つの組成物。

894. 脂質が、置換されていない $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

895. 脂質が、1個以下の場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

896. 脂質が、2個以上の場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、実施形態1~894のいずれか一つの組成物。

897. 脂質が、 $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

898. 脂質が、場合により1個以上の C_{1-4} 脂肪族基で置換されていてもよい、 $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

899. 脂質が、置換されていない $C_{10}-C_{40}$ の直鎖の飽和または部分的に不飽和の脂肪族鎖を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

900. 脂質が、構造 $R^{LD}-COOH$ または $R^{LD}-OH$ を有する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

901. 脂質が、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸(cis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

902. 脂質がオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化していない、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

903. 脂質がオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

904. 脂質がリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化している、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

905. 脂質がリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化しており、リンカーが、 $-L^{LD}-$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

906. 脂質がリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化しており、リンカーが、 $-NH-(CH_2)_6-$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

907. 脂質がリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化しており、リンカーが、 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(O^-)-$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

50

908. 脂質がリンカーを介してオリゴヌクレオチドにコンジュゲート化しており、リンカーが、 $-C(O)-NH-(CH_2)_6-P(O)(S^-)-$ である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

909. 脂質が、アミド基 $-C(O)-NH-$ の形成によってリンカーに連結された脂肪酸であり、オリゴヌクレオチドが、その5'-OHまたは3'-OHとの間で、リンカーの $-P(O)(O^-)-$ または $-P(O)(S^-)-$ とのリン酸架橋またはホスホロチオエート架橋の生成によってリンカーに連結されている、実施形態907または908の組成物。

910. 脂質が、アミド基 $-C(O)-NH-$ の形成によってリンカーに連結された脂肪酸であり、オリゴヌクレオチドが、その5'-OHとの間で、リンカーの $-P(O)(O^-)-$ または $-P(O)(S^-)-$ とのリン酸架橋またはホスホロチオエート架橋の生成によってリンカーに連結されている、実施形態907または908の組成物。

10

911. 脂質が、アミド基 $-C(O)-NH-$ の形成によってリンカーに連結された脂肪酸であり、オリゴヌクレオチドが、その3'-OHとの間で、リンカーの $-P(O)(O^-)-$ または $-P(O)(S^-)-$ とのリン酸架橋またはホスホロチオエート架橋の生成によってリンカーに連結されている、実施形態907または908の組成物。

912. 1個以上の標的とする要素を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

913. $A^C - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ または $[(A^C)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$ の構造を有す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であって、ここで、

20

A^C は、オリゴヌクレオチド鎖であり ($[H]_b - A^C$ は、オリゴヌクレオチドである) ;

a は、1~1000であり ;

b は、1~1000であり ;

各 L^{LD} は、独立して、リンカー部分であり ;

各 R^{LD} は、独立して、脂質部分または標的とする要素である、オリゴヌクレオチド組成物。

914. $A^C - [-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ または $[(A^C)_a - L^{LD}]_b - R^{LD}$ の構造を有す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であって、ここで、

30

A^C は、オリゴヌクレオチド鎖であり ($[H]_b - A^C$ は、オリゴヌクレオチドである) ;

a は、1~1000であり ;

b は、1~1000であり ;

各 L^{LD} は、独立して、共有結合または場合により置換されていてもよい C_1-C_{80} の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 T^{LD} と置き換わっていてもよく、または C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく、

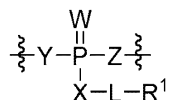
40

各 R^{LD} は、独立して、場合により置換されていてもよい C_1-C_{80} の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')$ 50

) -、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく、

T^{L D}は、

【化342】



の構造を有し、

Wは、O、SまたはSeであり；

X、YおよびZは、それぞれ独立して、-O-、-S-、-N(-L-R¹)-またはLであり；

Lは、共有結合であるか、または、場合により置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC₁-C₁₀アルキレンであり、Lの1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C≡C-、C₁-C₆ヘテロ脂肪族部分、-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)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；

R¹は、ハロゲン、R、または場合により置換されていてもよいC₁-C₅₀脂肪族であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C≡C-、C₁-C₆ヘテロ脂肪族部分、-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)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基と置き換わっていてもよく；

各R'は、独立して、-R、-C(O)R、-CO₂Rまたは-SO₂Rであるか、または；

2個のR'は、その間にある原子と合わせて、場合により置換されていてもよいアリール、炭素環、ヘテロ環、またはヘテロアリール環を形成し；

-Cy-は、フェニレン、カルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびヘテロシクリレンから選択される、場合により置換されていてもよい二価の環であり；

各Rは、独立して、水素であるか、またはC₁-C₆脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される、場合により置換されていてもよい基である、オリゴヌクレオチド組成物。

915. 組成物が、実施形態913~914のいずれか一つの組成物である、実施形態1~912のいずれか一つの組成物。

916. オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドが、A^c-[-L^{L D}-(R^{L D})_a]_bの構造を有する、実施形態913~915のいずれか一つの組成物。

917. オリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドが、[(A^c)_a-L^{L D}]_b-R^{L D}の構造を有する、実施形態913~915のいずれか一つの組成物。

918. L^{L D}、R^{L D}、L^{L D}とR^{L D}の組み合わせ、または[-L^{L D}-(R^{L D})_a]_bは、1個以上の脂質部分を含む、実施形態913~917のいずれか一つの組成物。

919. [-L^{L D}-(R^{L D})_a]_bは、1個以上の脂質部分を含む、実施形態913~917のいずれか一つの組成物。

10

20

30

40

50

920. $R^L D$ は、1個以上の脂質部分を含む、実施形態913～918のいずれか一つの組成物。

921. $L^L D$ 、 $R^L D$ 、 $L^L D$ と $R^L D$ の組み合わせ、または $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ は、1個以上の標的とする要素を含む、実施形態913～917のいずれか一つの組成物。

922. $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ は、1個以上の標的とする要素を含む、実施形態913～917のいずれか一つの組成物。

923. $R^L D$ は、1個以上の標的とする要素を含む、実施形態913～918のいずれか一つの組成物。

924. b が1である、実施形態913～923のいずれか一つの組成物。

925. a が1である、実施形態913～924のいずれか一つの組成物。

926. A^C が、1個以上の修飾された塩基、糖またはヌクレオチド間架橋部分を含む、実施形態913～925のいずれか一つの組成物。

927. A^C が、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含む、実施形態913～925のいずれか一つの組成物。

928. A^C が、1個以上のキラルなヌクレオチド間架橋を含み、 A^C のそれぞれのキラルなヌクレオチド間架橋は、キラリティが制御されている、実施形態913～925のいずれか一つの組成物。

929. $A^C - [-L^L D - (R^L D)_a]_b$ または $[(A^C)_a - L^L D]_b - R^L D$ の構造を有するオリゴヌクレオチドが、(1)塩基配列；(2)骨格の架橋パターン；(3)骨格のキラル中心のパターン；および(4) A^C の骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定の種のオリゴヌクレオチドである、実施形態913～925のいずれか一つの組成物。

930. A^C が、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチド鎖である、実施形態913～925のいずれか一つの組成物。

931. A^C が、核酸塩基を介して $L^L D$ に結合する、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチドである、実施形態913～929のいずれか一つの組成物。

932. A^C が、ヌクレオチド間架橋を介して $L^L D$ に結合する、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチドである、実施形態913～929のいずれか一つの組成物。

933. A^C が、糖部分を介して $L^L D$ に結合する、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチドである、実施形態913～929のいずれか一つの組成物。

934. A^C が、糖部分($-O-$)のヒドロキシル基を介して $L^L D$ に結合する、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチドである、実施形態913～929のいずれか一つの組成物。

935. A^C が、その5' $-O-$ を介して $L^L D$ に結合する、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチドである、実施形態913～925のいずれか一つの組成物。

936. A^C が、いずれかの表に記載のオリゴヌクレオチドである、実施形態913～935のいずれか一つの組成物。

937. A^C が、 $L^L D$ および $R^L D$ に連結された $WV-887$ である($[H]_b - A^C$ は $WV-887$ である)、実施形態913～935のいずれか一つの組成物。

938. A^C が、 $L^L D$ および $R^L D$ に連結された $WV-892$ である($[H]_b - A^C$ は $WV-892$ である)、実施形態913～935のいずれか一つの組成物。

939. A^C が、 $L^L D$ および $R^L D$ に連結された $WV-896$ である($[H]_b - A^C$ は $WV-896$ である)、実施形態913～935のいずれか一つの組成物。

940. A^C が、 $L^L D$ および $R^L D$ に連結された $WV-1714$ である($[H]_b - A^C$ は $WV-1714$ である)、実施形態913～935のいずれか一つの組成物。

941. A^C が、 $L^L D$ および $R^L D$ に連結された $WV-2444$ である($[H]_b - A^C$ は $WV-2444$ である)、実施形態913～935のいずれか一つの組成物。

942. A^C が、 $L^L D$ および $R^L D$ に連結された $WV-2445$ である($[H]_b - A^C$

10

20

30

40

50

^cはWV-2445である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

943. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2526である([H] b-A

^cはWV-2526である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

944. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2527である([H] b-A

^cはWV-2527である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

945. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2528である([H] b-A

^cはWV-2528である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

946. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2530である([H] b-A

^cはWV-2530である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

947. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2531である([H] b-A

^cはWV-2531である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

948. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2578である([H] b-A

^cはWV-2578である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

949. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2580である([H] b-A

^cはWV-2580である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

950. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-2587である([H] b-A

^cはWV-2587である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

951. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3047である([H] b-A

^cはWV-3047である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

952. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3152である([H] b-A

^cはWV-3152である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

953. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3472である([H] b-A

^cはWV-3472である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

954. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3473である([H] b-A

^cはWV-3473である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

955. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3507である([H] b-A

^cはWV-3507である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

956. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3508である([H] b-A

^cはWV-3508である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

957. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3509である([H] b-A

^cはWV-3509である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

958. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3510である([H] b-A

^cはWV-3510である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

959. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3511である([H] b-A

^cはWV-3511である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

960. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3512である([H] b-A

^cはWV-3512である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

961. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3513である([H] b-A

^cはWV-3513である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

962. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3514である([H] b-A

^cはWV-3514である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

963. A^cが、L^{L D}およびR^{L D}に連結されたWV-3515である([H] b-A

^cはWV-3515である)、実施形態913~935のいずれか一つの組成物。

964. L^{L D}が、場合により置換されていてもよいC₁-C₁₀の飽和または部分的に

不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、T^{L D}に

よって置き換わっているか、またはC₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C

≡C-、C₁-C₆ヘテロ脂肪族部分、-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)-、-N(R')C

(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N

10

20

30

40

50

(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)- および-C(O)O-から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっていてもよい、実施形態913~963のいずれか一つの組成物。

965. L^{L D}が、場合により置換されていてもよいC₁-C₁₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C≡C-、-Cy-、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-および-C(O)O-、またはT^{L D}から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっていてもよく、ここで、Wは、OまたはSであり、YおよびZは、それぞれ独立して、-O-、-S-または-Lである、実施形態913~963のいずれか一つの組成物。

10

966. L^{L D}が、場合により置換されていてもよいC₁-C₁₀の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₆アルケニレン、-C≡C-、-Cy-、-O-、-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-および-C(O)O-、またはT^{L D}から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっていてもよく、ここで、Wは、OまたはSであり、XおよびYは、それぞれ独立して、-O-、-S-または-Lであり、Zは、共有結合である、実施形態913~963のいずれか一つの組成物。

20

967. L^{L D}が、A^Cのヒドロキシル基に結合する、実施形態913~965のいずれか一つの組成物。

968. L^{L D}が、A^Cの5'-OHに結合する、実施形態913~965のいずれか一つの組成物。

969. L^{L D}が、A^Cの3'-OHに結合する、実施形態913~965のいずれか一つの組成物。

970. 各R'が、独立して、-R、-C(O)R、-C(=O)Rまたは-SO₂Rであるか、または、

2個のR'基は、その間にある原子と合わせて、0~10個のヘテロ原子を含む、場合により置換されていてもよいC₃-C₁₄の単環、二環または多環のアリール、炭素環、ヘテロ環またはヘテロアリール環を形成する、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

971. -Cy-が、0~10個のヘテロ原子を含む、C₃-C₁₄の単環、二環または多環のカルボシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリレンから選択される、場合により置換されていてもよい二価の環である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

972. 各Rが、独立して、水素であるか、または0~10個のヘテロ原子を含む、C₁-C₆脂肪族およびC₃-C₁₄の単環、二環または多環のアリール、炭素環、ヘテロ環またはヘテロアリール環から選択される、場合により置換されていてもよい基である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

973. L^{L D}がT^{L D}である、実施形態913~965のいずれか一つの組成物。

974. L^{L D}が、-NH-(CH₂)₆-T^{L D}である、実施形態913~965のいずれか一つの組成物。

975. L^{L D}が、-C(O)-NH-(CH₂)₆-T^{L D}である、実施形態913~965のいずれか一つの組成物。

976. -C(O)-が、-R^{L D}に結合している、実施形態975の組成物。

977. T^{L D}が、A^Cの5'-O-または3'-O-に結合する、実施形態913~976のいずれか一つの組成物。

978. T^{L D}が、A^Cの5'-O-に結合する、実施形態913~977のいずれか一つの組成物。

50

979. T^{LD} が、 A^C の3'-O-に結合する、実施形態913~977のいずれか一つの組成物。

980. T^{LD} が、 A^C の5'-O-または3'-O-を有するホスホロチオエート架橋を形成する、実施形態913~979のいずれか一つの組成物。

981. ホスホロチオエート架橋は、キラリティが制御されており、Spである、実施形態980の組成物。

982. ホスホロチオエート架橋は、キラリティが制御されており、Rpである、実施形態980の組成物。

983. T^{LD} が、 A^C の5'-O-または3'-O-を有するリン酸架橋を形成する、実施形態913~979のいずれか一つの組成物。

984. L^{LD} が、共有結合である、実施形態913~963のいずれか一つの組成物。

985. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_6 アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、 C_1-C_6 ヘテロ脂肪族部分、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OC(O)-$ および $-C(O)O-$ から選択される場合により置換されていてもよい基によって置き換わっていてもよい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

986. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 $-C(O)-$ によって置き換わっていてもよい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

987. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 $-C(O)-$ によって置き換わっていてもよい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

988. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{40}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基であり、1個以上のメチレン単位は、場合により、独立して、 $-C(O)-$ によって置き換わっていてもよい、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

989. R^{LD} が、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個、またはもっと多くの炭素原子を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

990. 少なくとも1個の R^{LD} が、標的とする要素を含むか、または標的とする要素である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

991. 少なくとも1個の R^{LD} が、標的とする要素である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

992. 少なくとも1個の R^{LD} が、脂質部分を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

993. 少なくとも1個の R^{LD} が、脂質部分である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

994. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{80}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

995. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{60}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

996. R^{LD} が、場合により置換されていてもよい $C_{10}-C_{40}$ の飽和または部分的に不飽和の脂肪族基である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

997. R^{LD} が、置換されていない直鎖または分枝鎖の $C_{10}-C_{80}$ 脂肪族基である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

998. R^{LD} が、置換されていない直鎖または分枝鎖の $C_{10}-C_{60}$ 脂肪族基である

10

20

30

40

50

、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

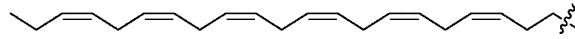
９９９． R^{LD} が、置換されていない直鎖または分枝鎖の $C_{10}-C_{40}$ 脂肪族基である

、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

１０００． R^{LD} が、パルミチルである、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００１． R^{LD} が、

【化３４３】



10

である、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

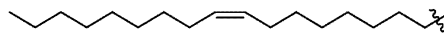
１００２． R^{LD} が、ラウリルである、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００３． R^{LD} が、ミリスチルである、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００４． R^{LD} が、ステアシルである、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００５． R^{LD} が、

【化３４４】

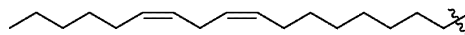


20

である、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００６． R^{LD} が、

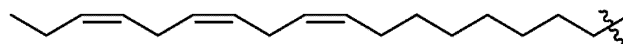
【化３４５】



である、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００７． R^{LD} が、

【化３４６】

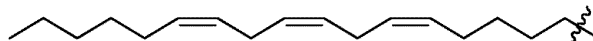


30

である、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００８． R^{LD} が、

【化３４７】

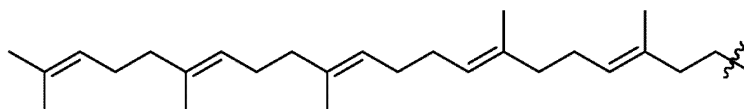


40

である、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１００９． R^{LD} が、

【化３４８】

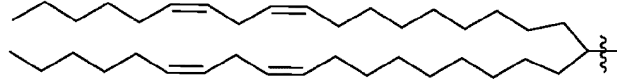


である、実施形態９１３～９９９のいずれか一つの組成物。

１０１０． R^{LD} が、

50

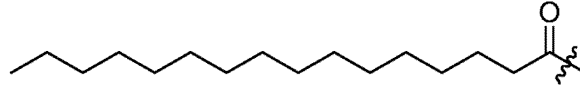
【化 3 4 9】



である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 9 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 1 . R^{L D} が、

【化 3 5 0】

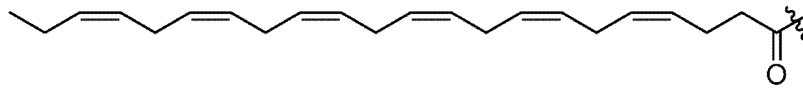


10

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 2 . R^{L D} が、

【化 3 5 1】

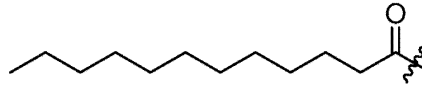


20

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 3 . R^{L D} が、

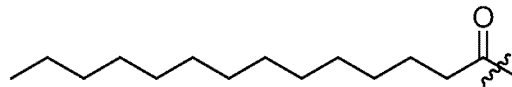
【化 3 5 2】



である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 4 . R^{L D} が、

【化 3 5 3】

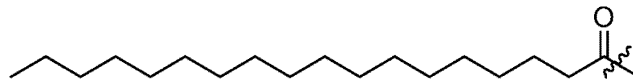


30

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 5 . R^{L D} が、

【化 3 5 4】

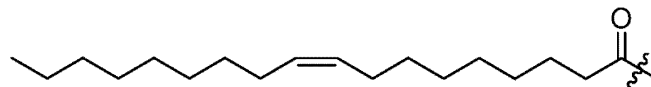


40

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 6 . R^{L D} が、

【化 3 5 5】

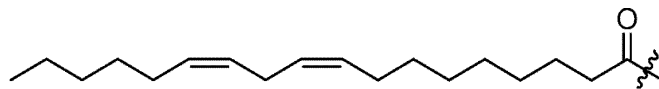


である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 7 . R^{L D} が、

50

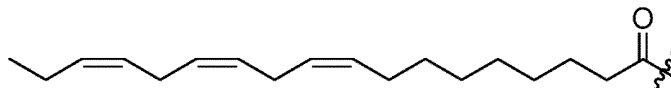
【化 3 5 6】



である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 8 . R^{L D}が、

【化 3 5 7】

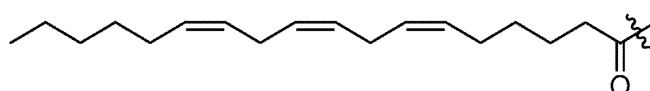


10

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 1 9 . R^{L D}が、

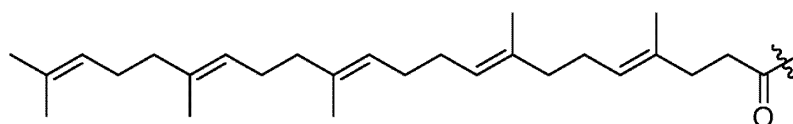
【化 3 5 8】



である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 2 0 . R^{L D}が、

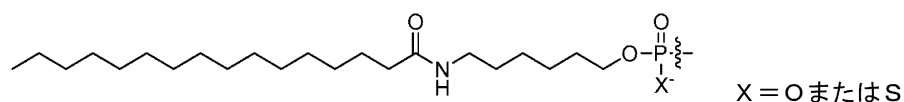
【化 3 5 9】



である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 2 1 . R^{L D}が、

【化 3 6 0】

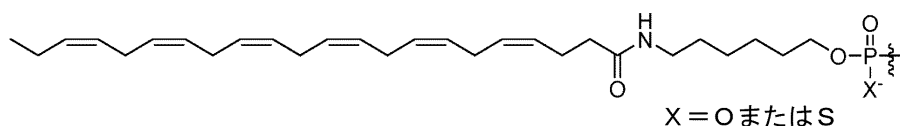


X = O または S

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 2 2 . R^{L D}が、

【化 3 6 1】



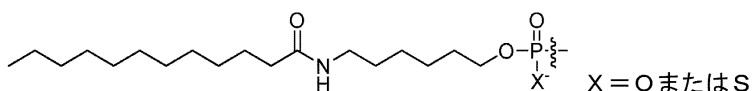
X = O または S

40

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 3 のいずれか一つの組成物。

1 0 2 3 . R^{L D}が、

【化 3 6 2】



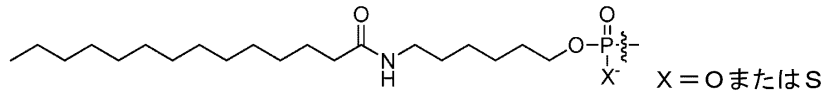
X = O または S

50

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1024. R^{LD} が、

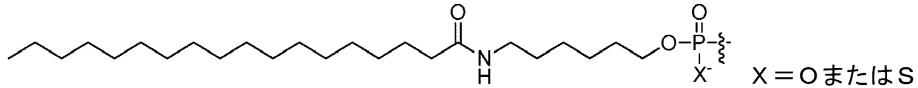
【化 363】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1025. R^{LD} が、

【化 364】

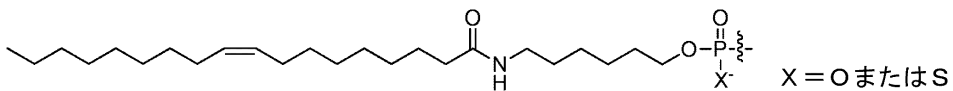


10

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1026. R^{LD} が、

【化 365】

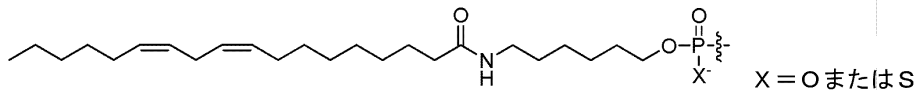


20

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1027. R^{LD} が、

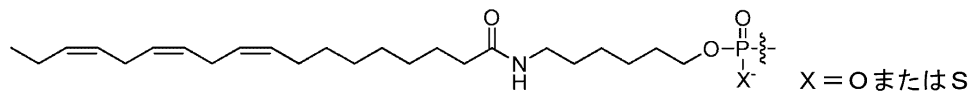
【化 366】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1028. R^{LD} が、

【化 367】

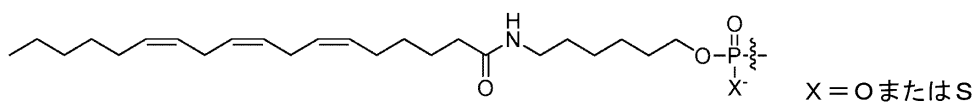


30

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1029. R^{LD} が、

【化 368】

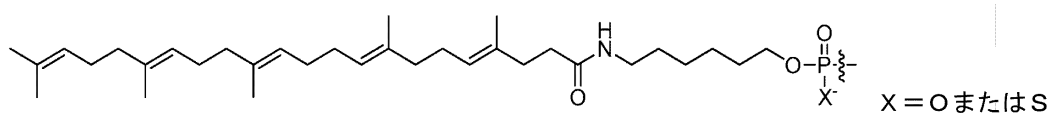


40

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1030. R^{LD} が、

【化 369】

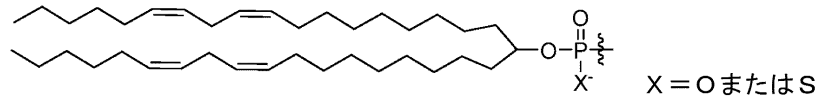


50

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1031. R^{LD} が、

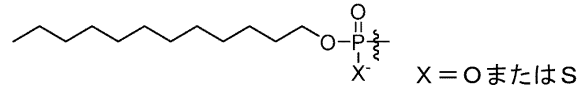
【化 370】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1032. R^{LD} が、

【化 371】

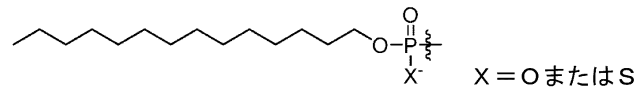


10

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1033. R^{LD} が、

【化 372】

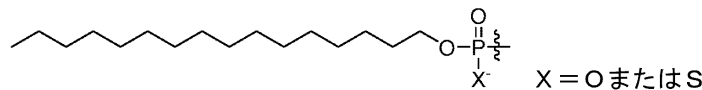


20

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1034. R^{LD} が、

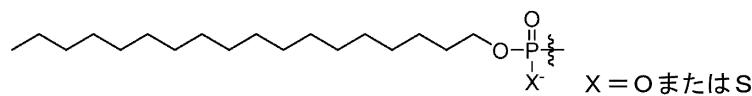
【化 373】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1035. R^{LD} が、

【化 374】

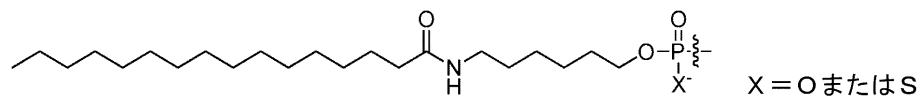


30

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1036. $-[L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

【化 375】

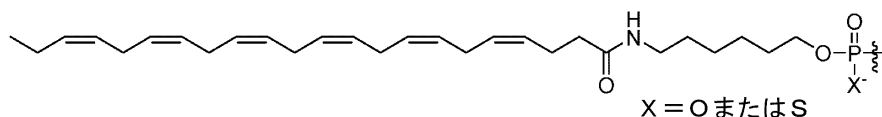


40

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1037. $-[L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

【化 376】

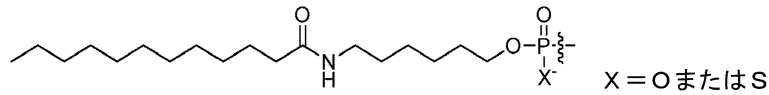


50

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1038. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

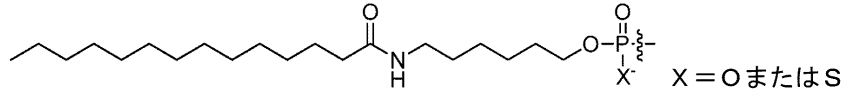
【化 377】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1039. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

【化 378】

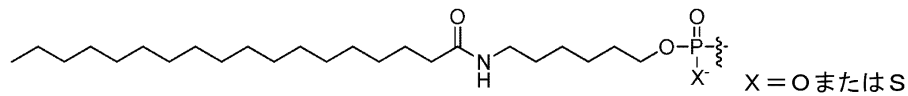


10

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1040. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

【化 379】

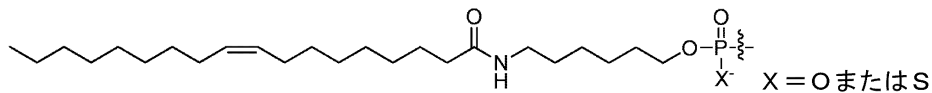


20

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1041. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

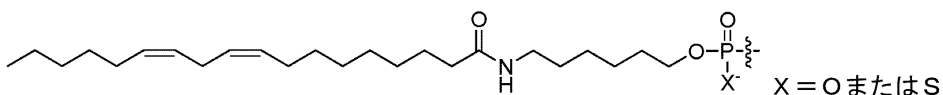
【化 380】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1042. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

【化 381】

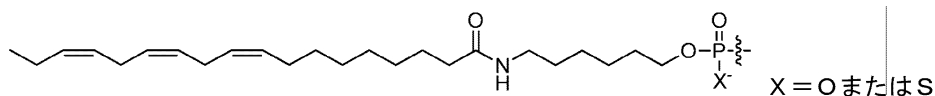


30

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1043. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

【化 382】

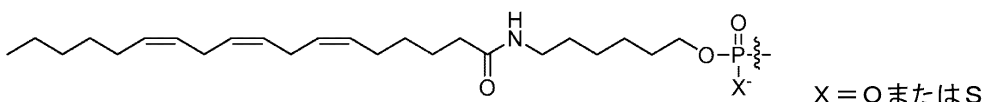


40

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1044. - $[-L^{LD} - (R^{LD})_a]_b$ が、

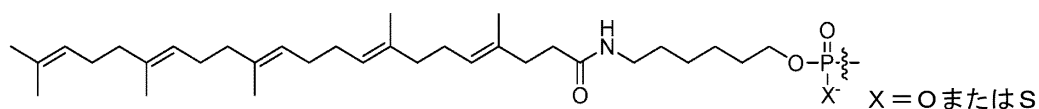
【化 383】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

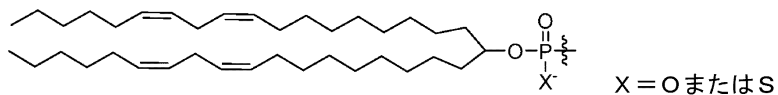
50

1045. - $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化384】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

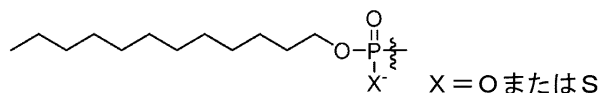
1046. $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、



10

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

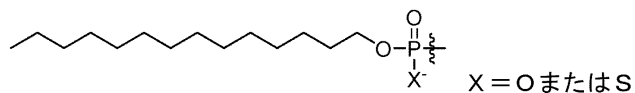
1047. - $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化385】



20

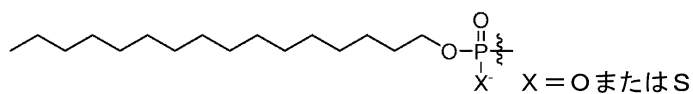
である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1048. - $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化386】



である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

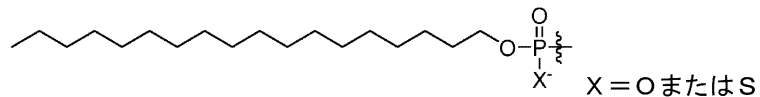
1049. $-[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化387】



30

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1050. - $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化388】

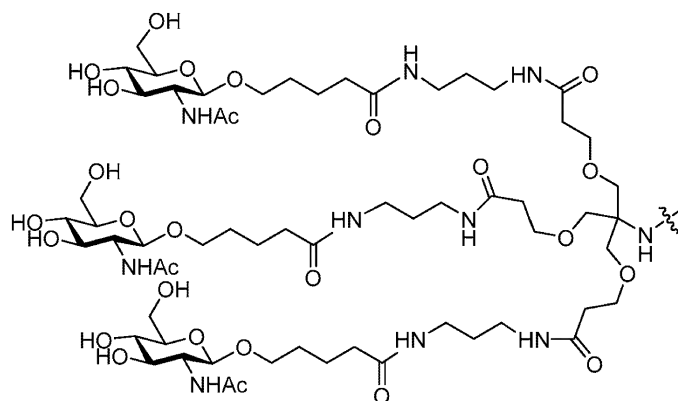


40

である、実施形態 913～993 のいずれか一つの組成物。

1051. $R^L D$ が、

【化 3 8 9】

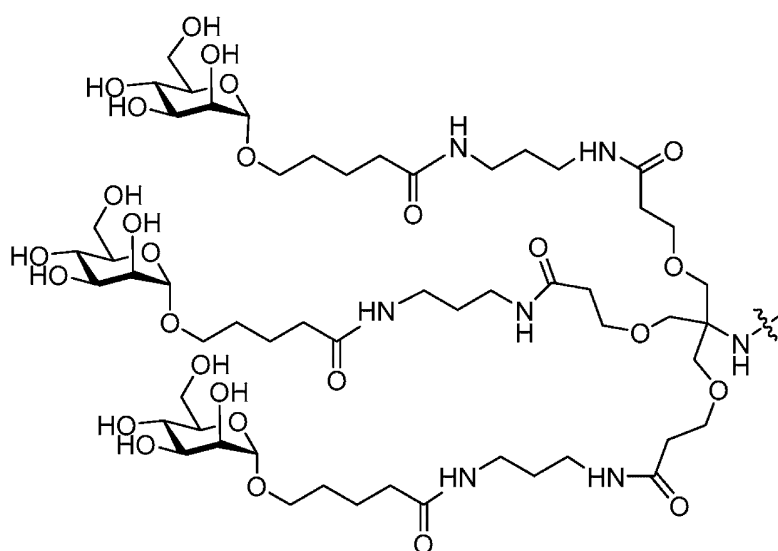


10

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 5 2 . R^{L D}が、

【化 3 9 0】

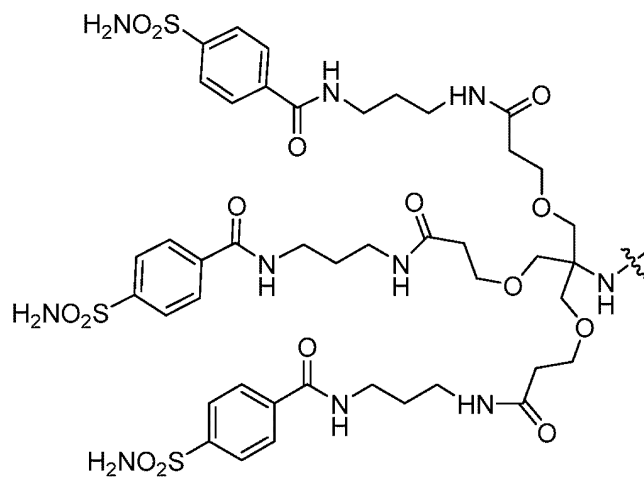


20

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 5 3 . R^{L D}が、

【化 3 9 1】

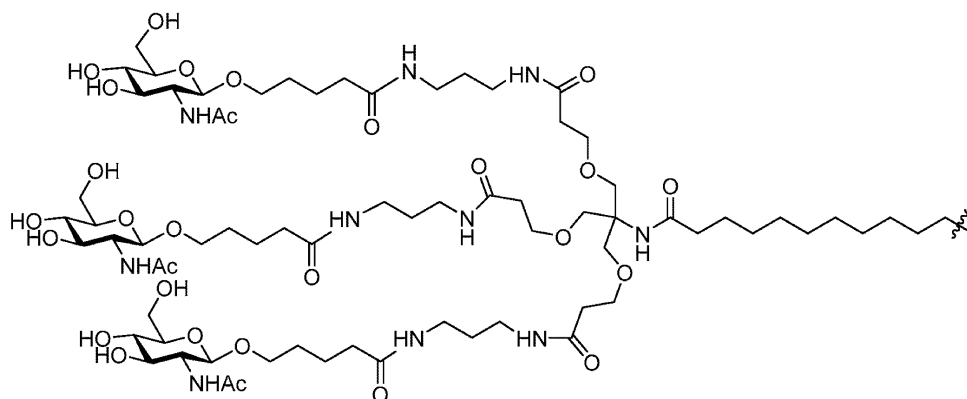


40

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

50

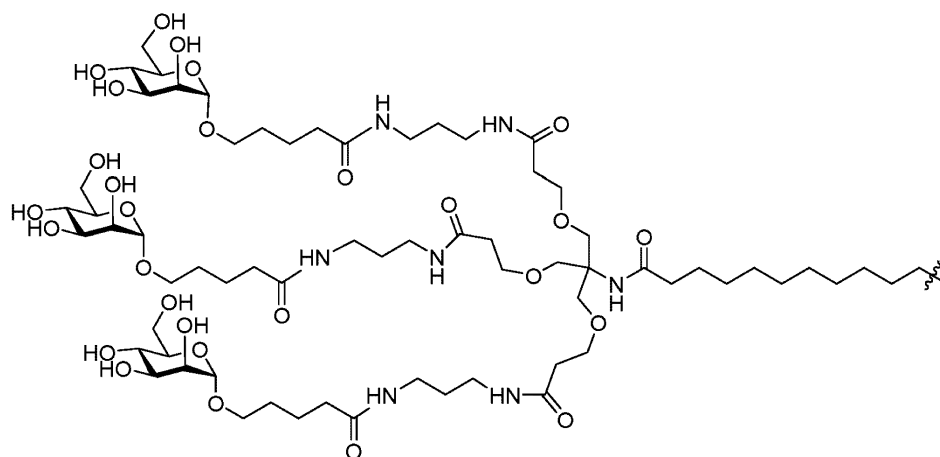
1054. R^{L D}が、
【化392】



10

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

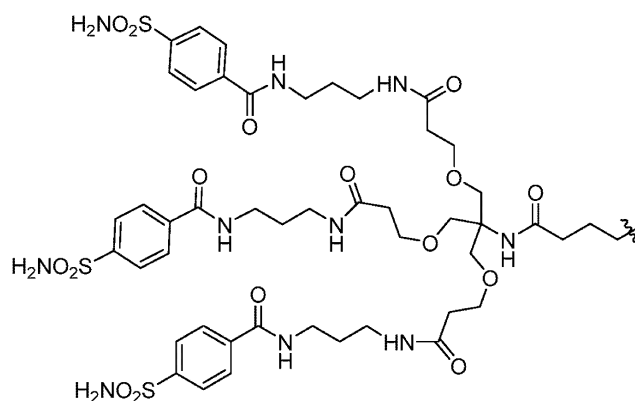
1055. R^{L D}が、
【化393】



20

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

1056. R^{L D}が、
【化394】



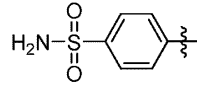
40

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

1057. R^{L D}が、

50

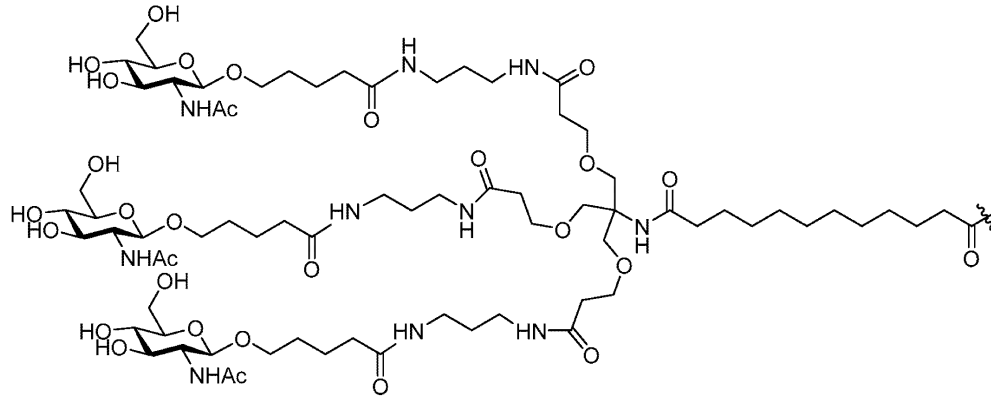
【化 3 9 5】



である、実施形態 9 1 3 ~ 9 8 5 および 9 9 0 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 5 8 . R^{L D}が、

【化 3 9 6】

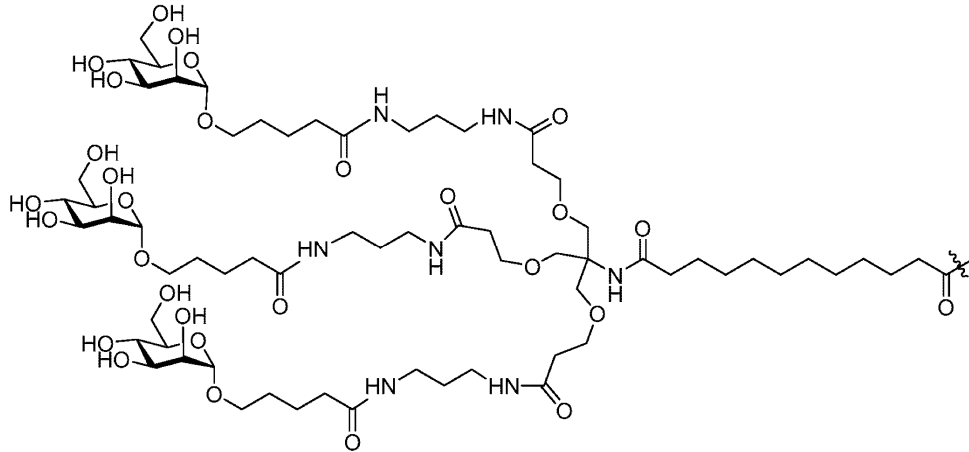


10

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 5 9 . R^{L D}が、

【化 3 9 7】



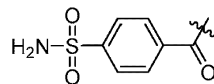
20

30

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 6 0 . R^{L D}が、

【化 3 9 8】



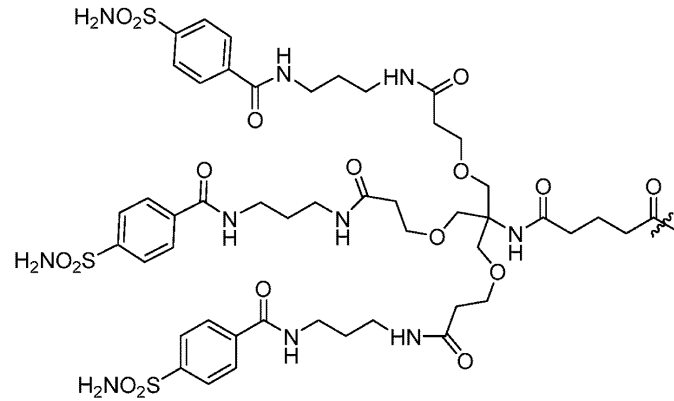
40

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 8 5 および 9 9 0 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 6 1 . R^{L D}が、

50

【化 3 9 9】

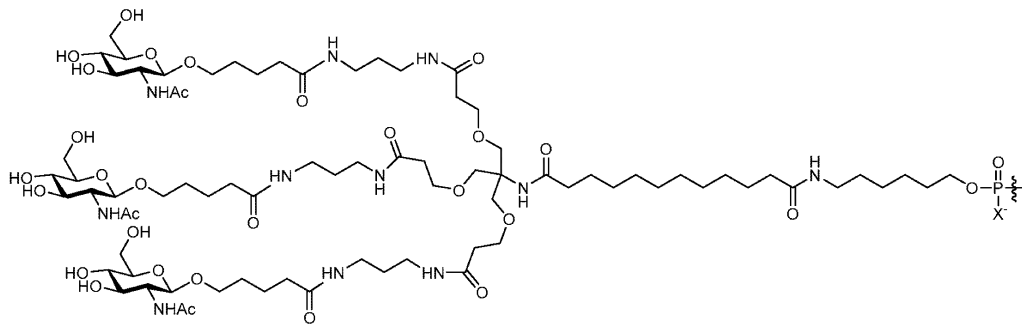


10

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 6 2 . R^{L D}が、

【化 4 0 0】

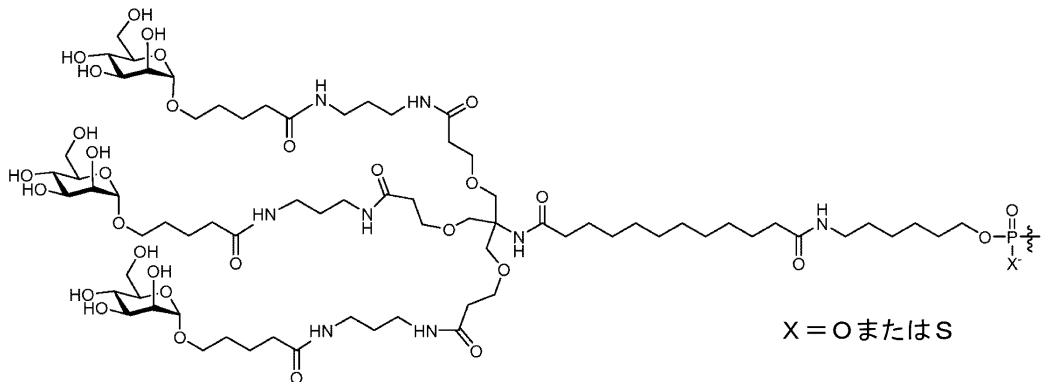


20

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 6 3 . R^{L D}が、

【化 4 0 1】



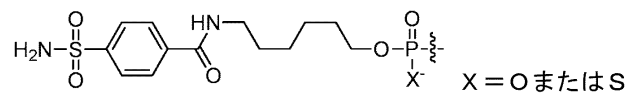
X = O または S

40

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

1 0 6 4 . R^{L D}が、

【化 4 0 2】

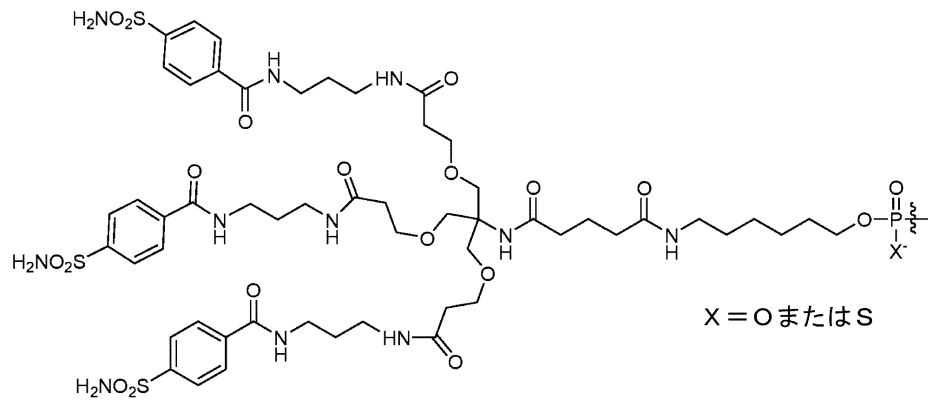


X = O または S

である、実施形態 9 1 3 ~ 9 9 1 のいずれか一つの組成物。

50

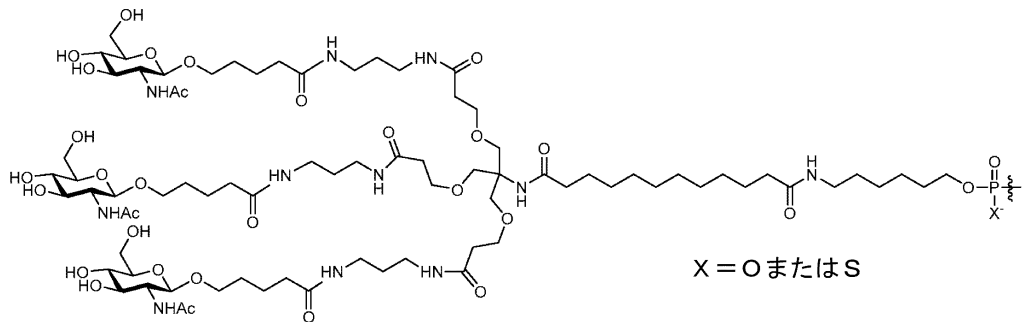
1065. $R^L D$ が、
【化403】



10

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

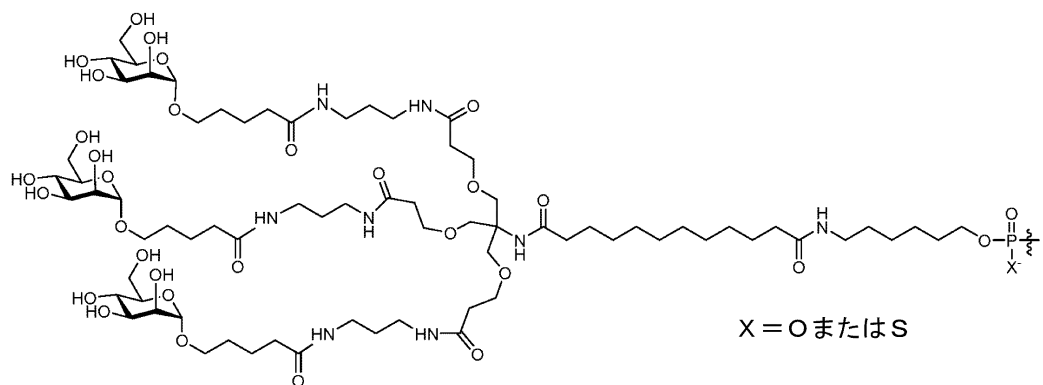
1066. $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化404】



20

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

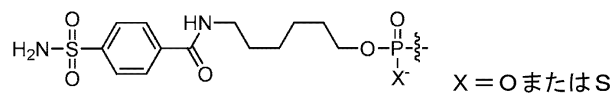
1067. $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化405】



40

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

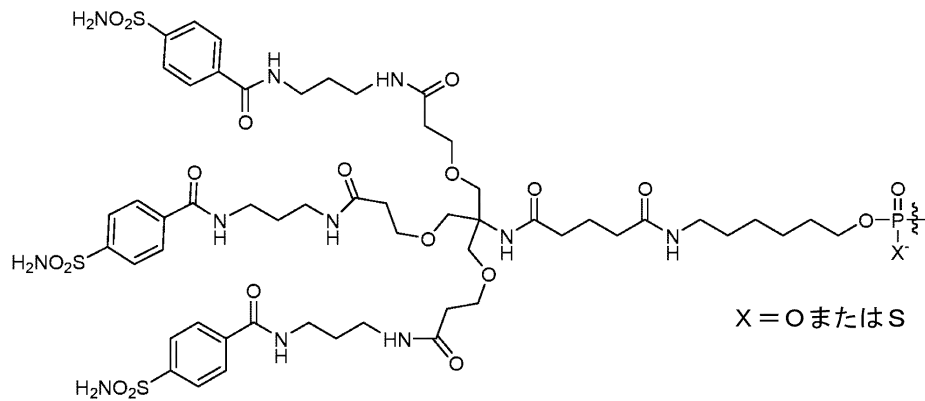
1068. $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化406】



である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

50

1069. $[-L^L D - (R^L D)_a]_b$ が、
【化407】



10

である、実施形態913～991のいずれか一つの組成物。

1070. XがOである、実施形態1021～1050および1062～1069のいずれか一つの組成物。

1071. XがSである、実施形態1021～1050および1062～1069のいずれか一つの組成物。

1072. $-O-P(O)(X^-)-$ が、A^cの5'-O-に結合し、リン酸架橋を形成する、実施形態1070の組成物。

20

1073. $-O-P(O)(X^-)-$ が、A^cの3'-O-に結合し、リン酸架橋を形成する、実施形態1070の組成物。

1074. $-O-P(O)(X^-)-$ が、A^cの5'-O-に結合し、ホスホロチオエート架橋を形成する、実施形態1071の組成物。

1075. $-O-P(O)(X^-)-$ が、A^cの3'-O-に結合し、ホスホロチオエート架橋を形成する、実施形態1071の組成物。

1076. ホスホロチオエート架橋は、キラリティが制御されている、実施形態1074または1075の組成物。

1077. ホスホロチオエート架橋は、キラリティが制御されており、Spである、実施形態1074または1075の組成物。

30

1078. ホスホロチオエート架橋は、キラリティが制御されており、Rpである、実施形態1074または1075の組成物。

1079. (1) 塩基配列；(2) 骨格の架橋パターン；(3) 骨格のキラル中心のパターン；および(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%または99%が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

40

1080. (1) 塩基配列；(2) 骨格の架橋パターン；(3) 骨格のキラル中心のパターン；および(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの少なくとも10%が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1081. (1) 塩基配列；(2) 骨格の架橋パターン；(3) 骨格のキラル中心のパターン；および(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、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少なくとも0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%

50

、 9 %、 10 %、 20 %、 30 %、 40 %、 50 %、 60 %、 70 %、 75 %、 80 %、 81 %、 82 %、 83 %、 84 %、 85 %、 86 %、 87 %、 88 %、 89 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 97 % または 99 % が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1082. (1) 塩基配列；(2) 骨格の架橋パターン；(3) 骨格のキラル中心のパターン；および(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、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少なくとも10%が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

10

1083. (1) 塩基配列；(2) 骨格の架橋パターン；(3) 骨格のキラル中心のパターン；および(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、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少なくとも0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97% または 99 % が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1084. (1) 塩基配列；(2) 骨格の架橋パターン；(3) 骨格のキラル中心のパターン；および(4) 骨格のリン修飾のパターンによって定義される特定のオリゴヌクレオチド種類の塩基配列、骨格の架橋パターン、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少なくとも10%が、特定のオリゴヌクレオチド種類のオリゴヌクレオチドである、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

20

1085. 組成物が、オリゴヌクレオチドの1つ以上の医薬的に許容され得る塩を含む医薬組成物である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1086. 組成物が、オリゴヌクレオチドの1つ以上の医薬的に許容され得るナトリウム塩を含む医薬組成物である、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1087. 組成物が、1つ以上の他の治療薬剤をさらに含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

30

1088. 組成物が、1つ以上の他のユートロフィンモジュレーターをさらに含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1089. 組成物が、エストロミドをさらに含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物。

1090. 先行する実施形態のいずれか一つの組成物を投与することを含み、標的転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下に対して、変更される、標的転写物のスプライシングを変更する方法。

1091. 標的転写物から、スプライシングされた産物のセットを生成する方法であって、この方法が、

40

組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で生成するセットとは異なるスプライシングされた産物のセットが生成するのに十分な条件下で、所定の量で、所定の時間、標的転写物を含むスプライシング系と、先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチド組成物とを接触させる工程を含む、方法。

1092. 先行する実施形態のいずれか一つの組成物を被験体に投与することを含む、疾患を治療するための方法。

1093. 疾患が、表 E S 3 から選択される、実施形態 1092 の方法。

1094. 疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーである、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

50

1095. 疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーであり、ジストロフィンの1つ以上のエキソンがスキップされる、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1096. 疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーであり、MSTNの1つ以上のエキソンがスキップされる、実施形態1092の方法。

1097. 疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーであり、ジストロフィンのエキソン51、53、45、50、44、52、55および8のうちの1つ以上がスキップされる、実施形態1095～1096の方法。

1098. 疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーであり、ジストロフィンのエキソン51がスキップされる、実施形態1095～1096の方法。

1099. 疾患がデュシェンヌ型筋ジストロフィーであり、MSTNのエキソン2がスキップされる、実施形態1095～1096の方法。

1100. ユートロフィン調節を含む、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1101. ユートロフィンモジュレーターを提供するおよび／または投与することを含む、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1102. 前記ユートロフィンモジュレーターがエズルトミドである、実施形態1101に記載の方法。

1103. 共通の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組成物を投与することによって、疾患を治療する方法において、ヌクレオチド配列は、標的転写物の標的配列に相補的であり、

その改善点は、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物として、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物を用いることを含むことである、方法。

1104. 転写物と、共通の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先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチド組成物とを接触させることによって、特定の標的転写物の転写スプライシングを変更する方法において、ヌクレオチド配列は、標的転写物の標的配列に相補的であり、

その改善点は、転写スプライシング系において転写物と接触すると、転写物のスプライシングが、組成物が存在しないこと、リファレンス組成物が存在すること、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるリファレンス条件下で観察されるものに対して、変更されることを特徴とする、オリゴヌクレオチド組成物として、立体制御されたオリゴヌクレオチド組成物を用いることを含むことである、方法。

1105. 共通の塩基配列が、表ES1から選択される配列を含む、実施形態1103または1104に記載の方法。

1106. 共通の塩基配列が、表ES1から選択される配列である、実施形態1103または1104に記載の方法。

1107. 共通の塩基配列が、表1～4から選択される配列である、実施形態1103または1104に記載の方法。

1108. 共通の塩基配列が、UCAAGGAAGAUGGCAUUUCUである、実施形態1103または1104に記載の方法。

1109. 共通の塩基配列が、CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAGである、実施形態1103または1104に記載の方法。

1110. 前記改善が、標的転写物のスプライシングを変更するときに、匹敵する効果を有する、その以外の様式では匹敵する立体的に無作為のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物の用量および／または頻度よりも低い用量および／または頻度で、立体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、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1111. 第1の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物が、その以外の様式では匹敵する立体的に無作為のリファレンスオリゴヌクレオチド組成物を用いた匹敵する投薬に対

10

20

30

40

50

して、低減した副作用を示す、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1112. 転写物がプレmRNAであり、スプライシング産物がmRNAである、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1113. 1つ以上のスプライシング産物の相対的な量が変更される、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1114. 1つ以上のスプライシング産物の量が増加する、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1115. 1つ以上のスプライシング産物の量が減少する、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1116. 転写物によってコードされるポリペプチドの量および／または活性が、リファレンス条件下で観察される量および／または活性よりも減少する、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

10

1117. 転写物によりコードされるポリペプチドの開裂形態の量が増加するように1つ以上のエキソンがスキップされる、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1118. 転写物によりコードされるポリペプチドの開裂形態の量が減少するように1つ以上のエキソンがスキップされる、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1119. 転写物によりコードされるポリペプチドの長く伸ばした形態の量が増加するように1つ以上のエキソンがスキップされる、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1120. 転写物によりコードされるポリペプチドの長く伸ばした形態の量が減少するように1つ以上のエキソンがスキップされる、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

20

1121. スキップされたエキソンが、1つ以上の早期停止コドンを含む、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1122. スキップされたエキソンが、1つ以上のフレームシフト突然変異を含む、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1123. スキップされたエキソンが、突然変異を含まない、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1124. 変更されたスプライシングが、拡張された反復が少ないmRNAの量を増加させることを含む、先行する実施形態のいずれか一つの方法。

1125. 標的転写物が、表ES2から選択される転写物であり、および／または疾患が、表ES2から選択される疾患である、実施形態1114の方法。

30

1126. 標的転写物が、ジストロフィンの転写物である、実施形態1114の方法。

1127. オリゴヌクレオチド組成物を同定および／または特性決定する方法であって、この方法は、

先行する実施形態のいずれか一つの少なくとも1つの組成物を提供する工程と；

リファレンス組成物と比較して、転写のスプライシングパターンを評価する工程とを含む、方法。

1128. 選択される標的配列に指向するオリゴヌクレオチド組成物を製造するための方法であって、この方法は、

先行する実施形態のいずれか一つの第1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製造する工程を含み、第1の複数のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、標的配列に相補的な塩基配列を有する、方法。

40

1129. オリゴヌクレオチドを1つ以上の脂質にコンジュゲート化させることを含む、hTLR9アゴニスト活性を低下させる方法。

1130. オリゴヌクレオチドを1つ以上の脂質にコンジュゲート化させることを含む、hTLR9アンタゴニスト活性を増加させる方法。

1131. コンジュゲート化が、実施形態913～1089のいずれか一つに記載されるオリゴヌクレオチド、またはその組成物を与える、実施形態1129または1130に記載の方法。

1132. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一

50

つの組成物または方法。

1133. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1134. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1135. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1136. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端の10個のヌクレオチド内に、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

10

1137. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端の10個のヌクレオチド内に、3個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1138. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端の10個のヌクレオチド内に、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1139. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端の10個のヌクレオチド内に、3個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

20

1140. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端に3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1141. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端に3個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1142. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端の10個のヌクレオチド内に、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1143. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端の10個のヌクレオチド内に、3個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

30

1144. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端の10個のヌクレオチド内に、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1145. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端の10個のヌクレオチド内に、3個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1146. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端に3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多くの連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

40

1147. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端に3個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1148. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'-末端の10個のヌクレオチド内に、5個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1149. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'-末端の10個のヌクレオチド内に、5個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

50

1150. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'末端の10個のヌクレオチド内に、6個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1151. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'末端の10個のヌクレオチド内に、6個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1152. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'末端に7個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1153. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'末端に7個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1154. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'末端に3個以上の連続する2'-Fと、3'末端に3個以上の連続する2'-Fと、5'末端の2'-F修飾と3'末端の2'-F修飾の間に3個以上の2'-ORを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1155. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'末端に3個以上の2'-Fと、3'末端に3個以上の2'-Fと、5'末端の2'-F修飾と3'末端の2'-F修飾の間に3個以上の2'-ORを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1156. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'末端の10個のヌクレオチド内に、5個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1157. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、5'末端に3個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1158. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'末端の10個のヌクレオチド内に、7個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1159. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'末端の10個のヌクレオチド内に、5個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1160. 複数のオリゴヌクレオチドが、共通の糖修飾パターンを共有し、3'末端に7個以上の連続する2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1161. 複数のオリゴヌクレオチドが、5'-ウィング-コア-ウィング-3'構造を含み、各ウィング領域が、独立して、3~10個のヌクレオシドを含み、コア領域が、独立して、3~10個のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1162. 複数のオリゴヌクレオチドが、5'-ウィング-コア-3'構造または5'-コア-ウィング-3'構造を含み、各ウィング領域が、独立して、3~10個のヌクレオシドを含み、コア領域が、独立して、3~10個のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1163. 5'-ウィング領域が、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多い2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1164. 5'-ウィング領域が、3個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1165. 5'-ウィング領域が、5個以上の2'-Fを含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1166. 5'-ウィング領域が、3、4、5、6、7、8、9個、またはもっと多い連

続する 2'-F を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1167. 5'-ウィング領域が、3 個以上の連続する 2'-F を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1168. 5'-ウィング領域が、5 個以上の連続する 2'-F を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1169. 5'-ウィング領域が、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、またはもっと多くの 2'-F を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1170. 5'-ウィング領域のそれぞれの糖が、1 個の 2'-F を含む、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1171. 脂質が、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸 (cis-DHA)、タービナル酸およびジリノレイルからなる群から選択される、先行する実施形態のいずれか一つの組成物または方法。

1172. 先行する実施形態のいずれか一つのオリゴヌクレオチドまたはその塩。

1173. いずれか一つの表に記載のオリゴヌクレオチドまたはその塩。

1174. 表 4 に記載のオリゴヌクレオチドまたはその塩。

1175. オリゴヌクレオチドが WV-887 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1176. オリゴヌクレオチドが WV-892 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1177. オリゴヌクレオチドが WV-896 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1178. オリゴヌクレオチドが WV-1714 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1179. オリゴヌクレオチドが WV-2444 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1180. オリゴヌクレオチドが WV-2445 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1181. オリゴヌクレオチドが WV-2526 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1182. オリゴヌクレオチドが WV-2527 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1183. オリゴヌクレオチドが WV-2528 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1184. オリゴヌクレオチドが WV-2530 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1185. オリゴヌクレオチドが WV-2531 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1186. オリゴヌクレオチドが WV-2578 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1187. オリゴヌクレオチドが WV-2580 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1188. オリゴヌクレオチドが WV-2587 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1189. オリゴヌクレオチドが WV-3047 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1190. オリゴヌクレオチドが WV-3152 である、実施形態 1173 または 1174 のオリゴヌクレオチド。

1191. オリゴヌクレオチドが WV-3472 である、実施形態 1173 または 11

10

20

30

40

50

74のオリゴヌクレオチド。

1192. オリゴヌクレオチドがWV-3473である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1193. オリゴヌクレオチドがWV-3507である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1194. オリゴヌクレオチドがWV-3508である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1195. オリゴヌクレオチドがWV-3509である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1196. オリゴヌクレオチドがWV-3510である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

10

1197. オリゴヌクレオチドがWV-3511である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1198. オリゴヌクレオチドがWV-3512である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1199. オリゴヌクレオチドがWV-3513である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1200. オリゴヌクレオチドがWV-3514である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1201. オリゴヌクレオチドがWV-3515である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

20

1202. オリゴヌクレオチドがWV-3545である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1203. オリゴヌクレオチドがWV-3546である、実施形態1173または1174のオリゴヌクレオチド。

1204. 塩がナトリウム塩である、実施形態1172～1204のいずれか一つのオリゴヌクレオチド。

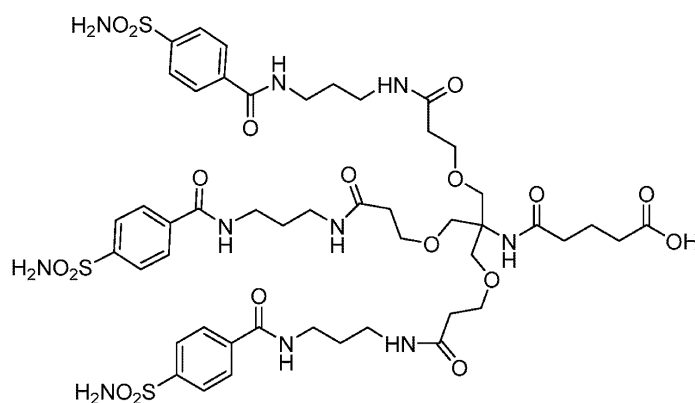
1205. 塩がアンモニウム塩である、実施形態1172～1204のいずれか一つのオリゴヌクレオチド。

1206. 塩が、2つ以上のカチオンを含む、実施形態1172～1206のいずれか一つのオリゴヌクレオチド。

30

1207. 以下

【化408】



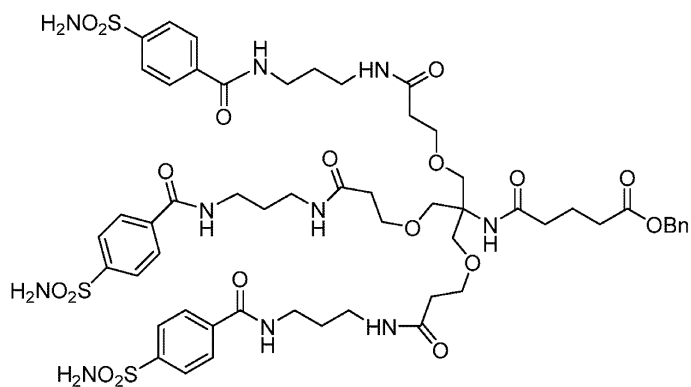
40

の構造を有する化合物、またはその塩。

1208. 以下

50

【化 4 0 9】

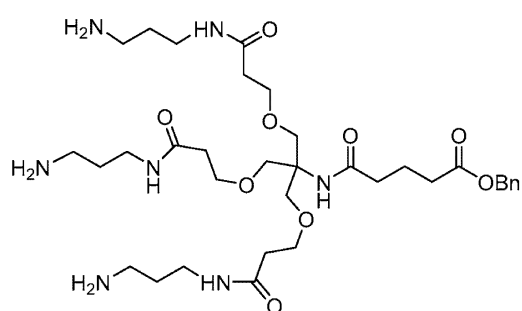


10

の構造を有する化合物、またはその塩。

1209. 以下

【化 4 1 0】

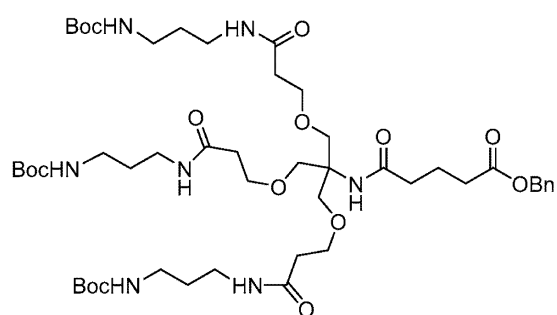


20

の構造を有する化合物、またはその塩。

1210. 以下

【化 4 1 1】



30

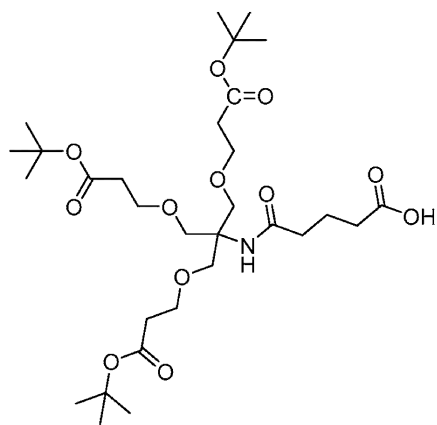
の構造を有する化合物、またはその塩。

1211. 以下

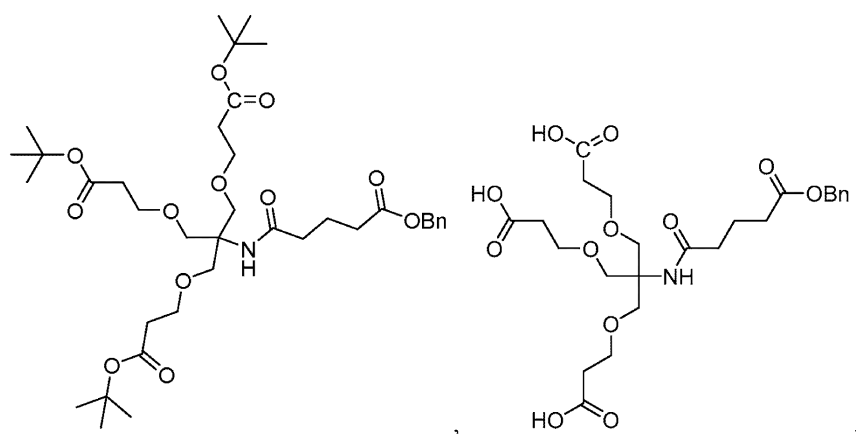
40

50

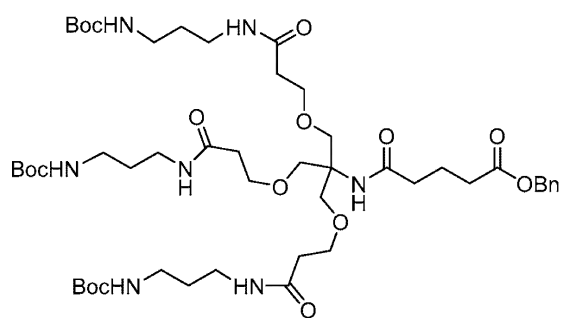
【化 4 1 2】



10



20



30

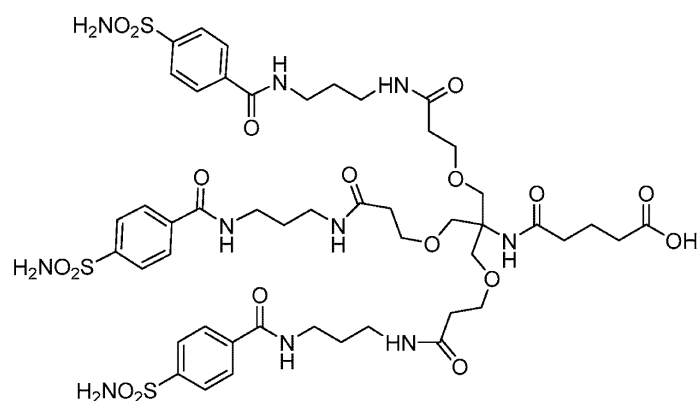
の構造を有する化合物、またはその塩。

40

1 2 1 2 . オリゴヌクレオチドと

50

【化 4 1 3】

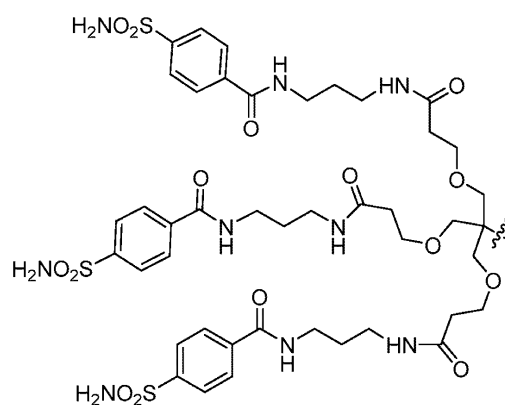


10

のコンジュゲートである化合物、またはその塩。

1 2 1 3 . 以下

【化 4 1 4】

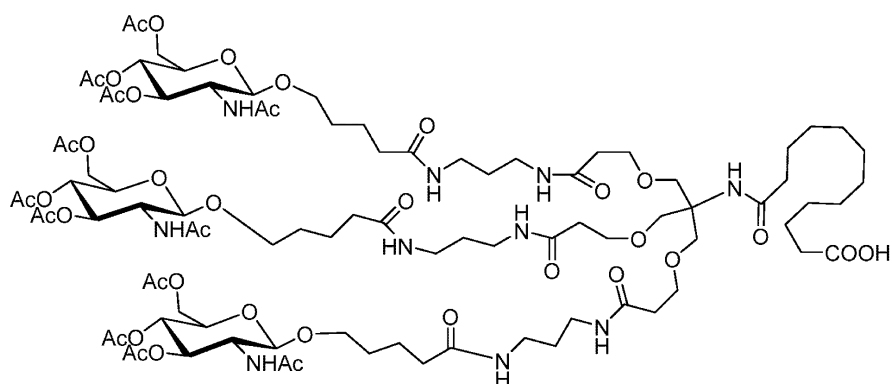


20

を含むオリゴヌクレオチドである化合物、またはその塩。

1 2 1 4 . 以下

【化 4 1 5】



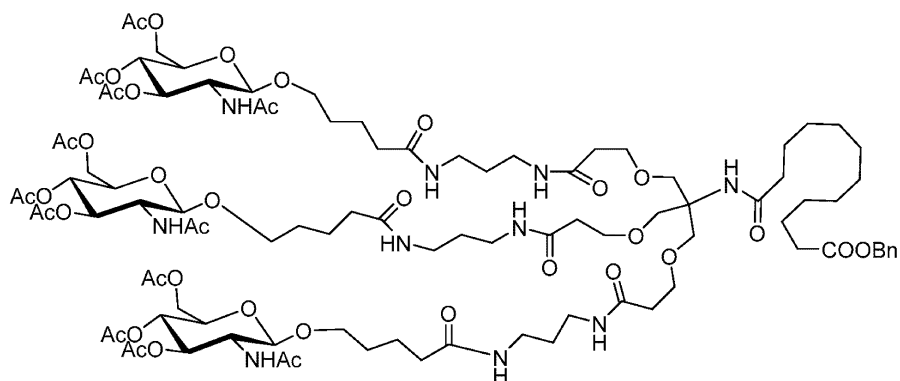
40

の構造を有する化合物、またはその塩。

1 2 1 5 . 以下

50

【化 4 1 6】

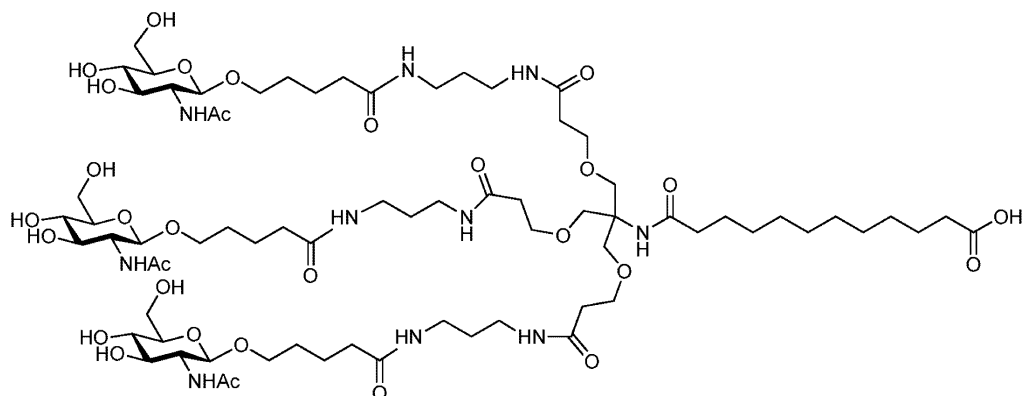


10

の構造を有する化合物、またはその塩。

1 2 1 6 . 以下

【化 4 1 7】

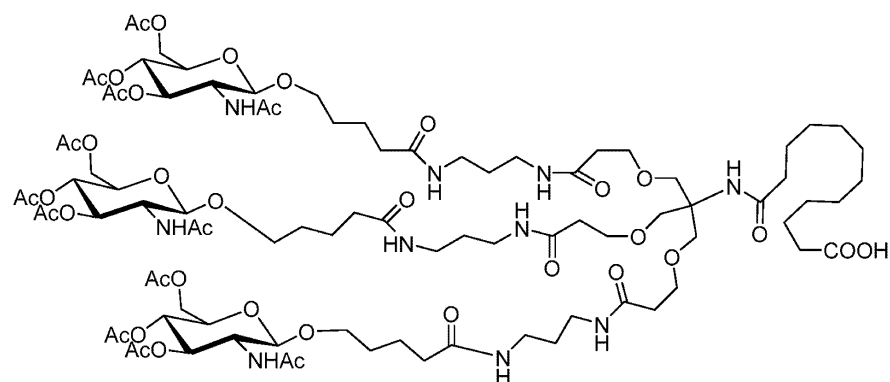


20

の構造を有する化合物、またはその塩。

1 2 1 7 . オリゴヌクレオチドと

【化 4 1 8】



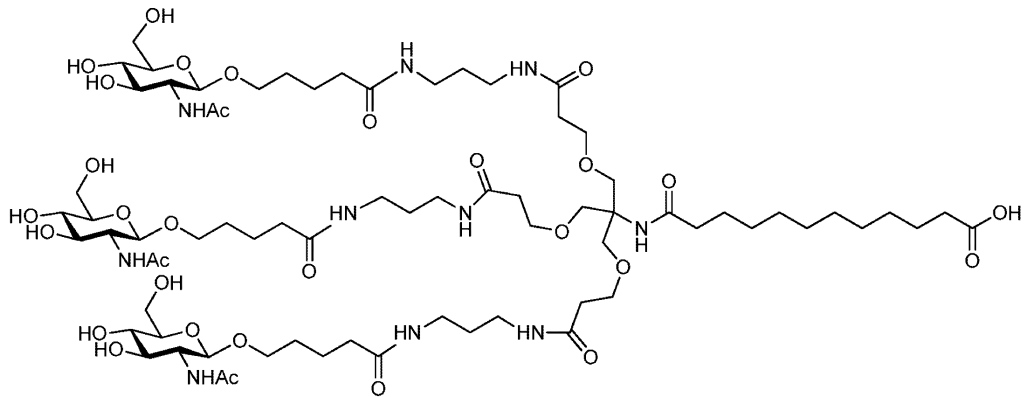
40

のコンジュゲートである化合物、またはその塩。

1 2 1 8 . オリゴヌクレオチドと

50

【化 4 1 9】

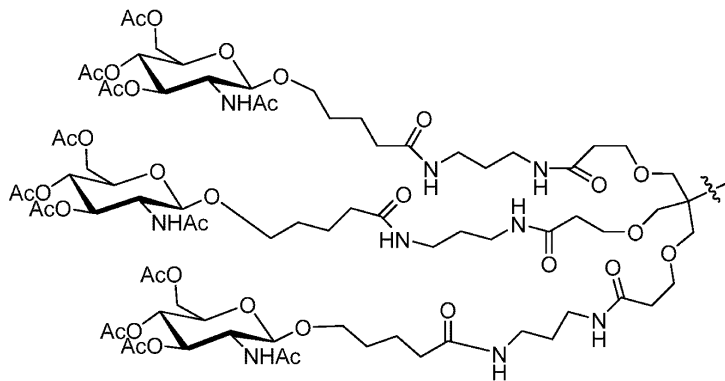


10

のコンジュゲートである化合物、またはその塩。

1219. 以下

【化 4 2 0】

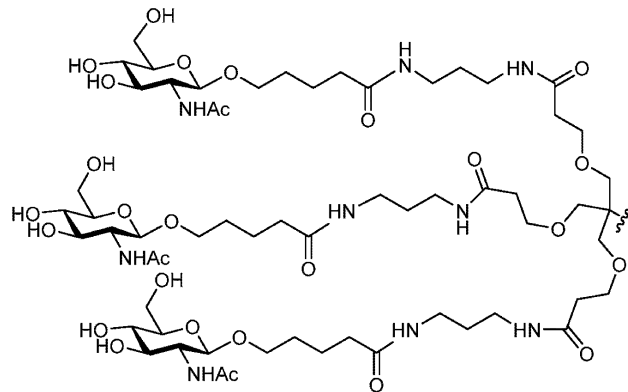


20

を含むオリゴヌクレオチドである化合物、またはその塩。

1220. 以下

【化 4 2 1】



40

を含むオリゴヌクレオチドである化合物、またはその塩。

1221. 化合物が、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97%または99%の純度を有する、実施形態1175～1220のいずれか一つの化合物。

50

1222. 化合物が少なくとも90%の純度を有する、実施形態1175～1221のいずれか一つの化合物。

1223. 実施形態1175～1222のいずれか一つの化合物を含む、組成物。

例示

【1342】

上には、本開示の特定の非限定的な実施形態を記載してきた。従って、本明細書に記載される開示内容の実施形態は、本開示の原理の応用を単に例示するものであることが理解されるべきである。例示される実施形態の詳細に対する本明細書中の言及は、特許請求の範囲を限定することを意図したものではない。

【1343】

提供されるオリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法は、限定されないが、WO/2010/064146号、WO/2011/005761号、WO/2013/012758号、WO/2014/010250号、US2013/0178612号、WO/2014/012081号およびWO/2015/107425号に記載されるものを含め、当該技術分野で広く知られており、それぞれの方法および試薬は、本明細書に参考として組み込まれる。出願人は、本明細書に、提供されるオリゴヌクレオチドを製造するための方法例を記載する。

【1344】

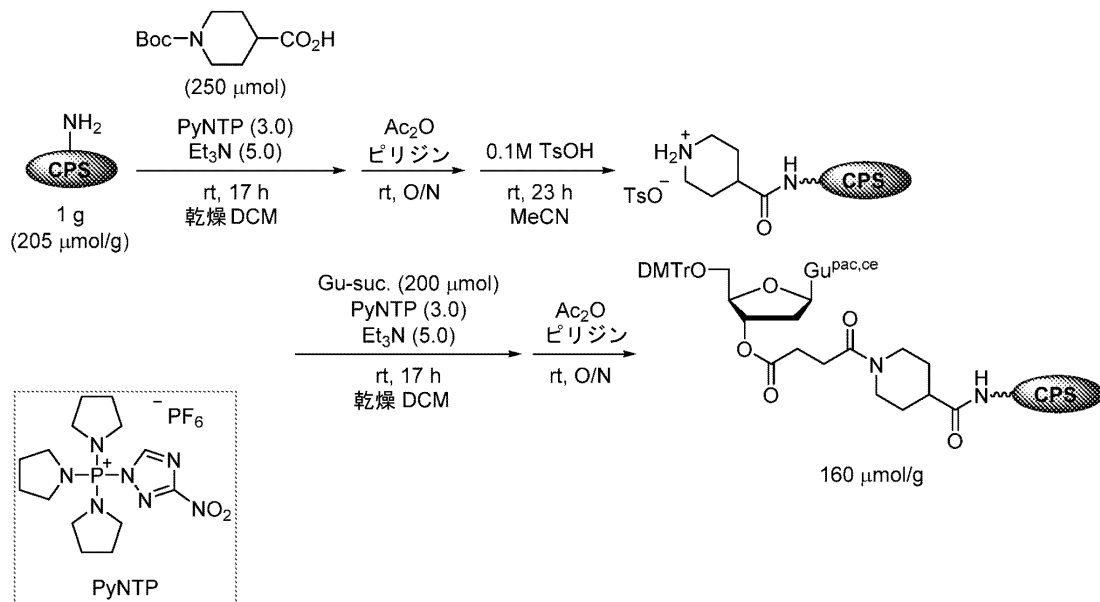
本開示のこれらの機能および利点と、他の実施形態の機能および利点は、以下に記載される実施例からより完全に理解されるであろう。以下の実施例は、本開示の利点を説明することを意図しているが、本開示の全範囲を例示するものではない。

【1345】

実施例1 リンカーの調製例

いくつかの実施形態において、SPリンカーは、以下のスキームに従って調製された。

【化422】



【1346】

実施例2 オリゴヌクレオチドおよび組成物を調製するための方法例

略語

AMA: 濃NH₃-H₂O中の40%MeNH₂ (1:1、v/v)

CMIMT: N-シアノメチルイミダゾリウムトリフレート

DBU: 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCA: ジクロロ酢酸

DCM：ジクロロメタン、 CH_2Cl_2

DMTr：4, 4'-ジメトキシトリチル

DVB：ジビニルベンゼン

HCP：高度に架橋したポリスチレン（50% DVB、非膨潤性ポリスチレンを含む）

MeIm：N-メチルイミダゾール

MQ：「Milli-Q Reference」から得られた水

PhIMT：N-フェニルイミダゾリウムトリフレート

POS：3-フェニル-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン

PS200：GE Healthcareから市販されているプライマー担体200

PS5G：GE Healthcareから市販されているプライマー担体5G

TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド

TBHP：tert-ブチルヒドロペルオキシド

TEAA：アセチルアセトントリエチルアンモニウム

【1347】

キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物（1 μmol スケール）の合成のための一般手順：

様々な種類の固体担体（種々のヌクレオシド担持を伴う）、リンカー、活性化剤などを使用することができる。いくつかの実施形態において、固体担体は、HCPである。いくつかの実施形態において、固体担体は、PS5Gである。いくつかの実施形態において、固体担体は、PS200である。いくつかの実施形態において、固体担体は、CPGである。いくつかの実施形態において、DPSE型の化学反応を用いてキラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する間に、SP-リンカーを使用した。いくつかの実施形態において、CMIMTが使用された。

【1348】

オリゴヌクレオチド（1 μmol スケール）の合成のための手順の例を以下に記載する。

【1349】

いくつかの実施形態において、オリゴヌクレオチドの自動固相合成を、以下に示すサイクルに従って、HCPポリスチレン固体担体上で行った。合成後、樹脂を、例えばMeCN（1 mL）中の0.1 M TBAFを用い、室温で2時間（通常は30分間で十分）処理し、MeCNで洗浄し、乾燥させ、AMA（1 mL）を45°Cで30分間かけて添加した。混合物を室温まで冷却し、樹脂を膜濾過によって除去した。約1 mLになるまで、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を1 mLの H_2O で希釈し、AEX-HPLCおよびRP-UPLC-MSで分析した。

【表19】

工程	操作	試薬および溶媒	容積	待ち時間
1	脱トリチル化	3% DCA in toluene	10 mL	65 秒
2	カップリング	0.15M monomer in $^i\text{PrCN}^*$ + 0.5M CMIMT in MeCN	0.5 mL	5 分
3	保護	20% Ac_2O , 30% 2,6-lutidine in MeCN + 20% MeIm in MeCN	1.2 mL	60 秒
4	酸化または硫化	1.1M TBHP in DCM-decane or 0.1M POS in MeCN	1.0 mL	300 秒

*モノマーをイソブチロニトリルに溶解する。

【1350】

分析条件の例：

(1) RP-UPLC-MS

◆システム：Waters、Aquity UPLC I-Class、Xevo G2-Tof

◆カラム：Waters、BEH C18、1.7 μ m、2.1 $\times$ 150 mm

◆温度と流速：55 $^{\circ}$ C、0.3 mL/分

◆バッファー：A：0.1 M TEAA；B：MeCN

◆勾配：%B：1-30%/30分

(2) AEX-HPLC

◆システム：Waters、Alliance e2695

◆カラム：Thermo、DNAPac PA-200、4 $\times$ 250 mm

◆温度と流速：50 $^{\circ}$ C、1 mL/分

◆バッファー：A：20 mM NaOH；B：A+1 M NaClO₄

◆勾配：%B：10-50%/30分

【1351】

オリゴヌクレオチド（1 μ molスケール）の精製のための手順の例：いくつかの実施形態において、未精製オリゴを、以下の実施例の条件に従ってAEX-MPLCによって精製した。

◆システム：AKTA Purifier-10

◆カラム：TOHSOH、DNA STAT、4.6 $\times$ 100 mm

◆温度と流量：60 $^{\circ}$ C、0.5 mL/分

◆バッファー：A：20 mM Tris-HCl (pH 9.0) + 20% MeCN、B：A+1.5 M NaCl

◆勾配：%B：20-70%/25 CV (2%/CV)

【1352】

全ての画分を分析用AEX-HPLCで分析し、80%を超える純度のオリゴヌクレオチドを含む画分を集め、以下の条件で示すSep-Pak Plus tC18 (WAT036800)によって脱塩した。

1. Sep-Pak Plusを、15 mLのMeCNを用いて調整する。

2. 15 mLの50% MeCN/MQでカートリッジを洗浄する。

3. カートリッジを、30 mLのMQを用いて平衡状態にする。

4. サンプルをロードし、40 mLのMQで洗浄する。

5. 10 mLの50% MeCN/MQを用い、キラルなオリゴを溶出させる。

【1353】

溶出したサンプルを減圧下で蒸発させてMeCNを除去し、凍結乾燥させた。生成物をMQ (1 mL) に溶解し、0.2 μ mメッシュシリンジフィルターで濾過し、分析した。UV吸光度による収率計算の後、調製物を再び凍結乾燥させた。

【1354】

いくつかの実施形態において、i s o-ブチロニトリル（イソブチロニトリル、2-メチルプロパンニトリル、2-メチルプロピオニトリル、シアン化イソプロピルまたはIBNとしても知られている）を、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法において、例えば溶媒または共溶媒として使用し、キラルなホスホラミダイトを溶解することができる。いくつかの実施形態において、溶媒は、IBNを含むか、またはIBNである。いくつかの実施形態において、溶媒は、IBNとACN（アセトニトリル）を含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、IBNとACNの混合物である。いくつかの実施形態において、IBNの特性は、合成サイクルのカップリング工程中に、（例えば、ACNとしても知られるアセトニトリルと比較して）改善された溶解度および／または高められた反応性を与えることができる。いくつかの実施形態において、この改善によって、MeCNへの溶解度を得るのに必要な温度と比較したときに、アミダイトの溶解に必要な温度を下げることができ、さらに短いカップリング時間、さらに効率的なカップリング、さらに少ない廃棄物の発生をおそらく導くようなIBN溶液の濃度を可能にする

10

20

30

40

50

。いくつかの実施形態において、合成サイクルのカップリング工程は、i s o - ブチロニトリルとアセトニトリルの混合物中で実施することができる。いくつかの実施形態において、本開示は、i s o - ブチロニトリルを含む溶媒に溶解したキラルなホスホラミダイトと、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとをカップリングさせる工程を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、i s o - ブチロニトリルを含む溶媒中で、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、キラルなホスホラミダイトとをカップリングさせる工程を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、i s o - ブチロニトリルおよびアセトニトリルを含む溶媒中で、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、キラルなホスホラミダイトとをカップリングさせる工程を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法を提供する。様々な実施形態において、キラルなホスホラミダイトを、 $R-CN$ （式中、 R は、場合によりアルキル、置換アルキル、シクロアルキルまたはアリールである）の構造を有する化合物を含む溶媒に溶解することができる。いくつかの実施形態において、式 $R-CN$ の化合物は、ブチロニトリル、プロピオニトリル、バレロニトリル、またはシアン化ヘプチルから選択される。いくつかの実施形態において、本開示は、式 $R-CN$ の化合物を含む溶媒に溶解したキラルなホスホラミダイトと、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとをカップリングさせる工程を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、式 $R-CN$ の1つ以上の化合物を含む溶媒中で、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、キラルなホスホラミダイトとをカップリングさせる工程を含む、キラリティが制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法を提供する。様々な実施形態において、ヌクレオチドは、修飾されているか、または修飾されていない。

【1355】

例示的な方法、条件および試薬は、例えば、JP 2002-33436号、WO 2005/092909号、WO 2010/064146号、WO 2012/039448号、WO 2011/108682号、WO 2014/010250号、WO 2014/010780号、WO 2014/012081号、WO/2015/107425号などに記載されており、提供されるオリゴヌクレオチドおよび／または組成物を調製するのに有用であろう。

【1356】

提供される組成物は、特に、改良された安定性および活性を含め、改良された特性を示した。例えば、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、増大した開裂速度、増大した選択性、高められた開裂パターン、変更された転写スプライシングなどを与える。

【1357】

実施例3 提供される組成物および方法が、スプライシングを変更する

提供される組成物は、特に、改良された安定性および活性を含め、改良された特性を示した。例えば、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、増大した開裂速度、増大した選択性、高められた開裂パターン、変更された転写スプライシングなどを与える。いくつかの実施形態において、転写物のスプライシングを変更するのに特に有効であり、その結果、所望の有益な生物学的機能を増加させ、修復し、回復し、および／または付け加えるために、有益なスプライシング産物（例えば、mRNA）を高レベルで産生することができる。例えば、いくつかの実施形態において、提供される組成物および方法を使用して、エキソン51がスキップされない場合と比較して改善された生物学的活性を有するmRNAおよびタンパク質を提供するために、DMDの疾患を引き起こすエキソン51をスキップすることができる。

【1358】

転写物のスプライシングを評価するためのアッセイは、当該技術分野において周知であり、当業者によって広く実施される。例えば、エキソン51をスキップする効率を評価するために、ネスト化PCR、qPCR、定量的RT-PCRなどの様々なアッセイを利用

10

20

30

40

50

することができる。いくつかの実施形態において、アッセイは、ネスト化PCRである。ネスト化PCRのプロトコルの例を以下に記載する。

【1359】

ネスト化PCRのために、Invitrogen製のSuperscript II One-step RT-PCRキットを使用してRNAを逆転写した。得られたcDNAを、例えばネスト化PCRのために、2組のプライマーを用いて逐次増幅させた。PCR産物を調べ、アガロースゲルで可視化し、提供される組成物が、所望のmRNAスプライシング改変体を産生するために、エキソン51を効果的にスキップすることができることを示した。

【1360】

いくつかの実施形態において、スプライシングを評価するためのアッセイは、Taqmanアッセイである。いくつかの実施形態において、スプライシングを評価するためのアッセイは、Taqman定量RT-PCRアッセイである。手順の例を以下に説明する。

【1361】

DMDスキッピングのためのTaqmanアッセイの手順：まず、全細胞RNAを、ThermoFisher Scientific製のHigh-Capacity RNA-to-cDNA（商標）キットを使用し、販売業者によって与えられるプロトコルに従って、cDNAに逆転写した。cDNA中のスキップされた転写物およびスキップされていない転写物を、販売業者によって与えられるプロトコルに従って、ThermoFisher Scientific製のTaqMan（登録商標）PreAmp Master Mixを使用して、14サイクルにわたって予備増幅した。増幅手順は、95℃で10分間、次いで95℃で15秒間および60℃で4分間の14サイクルであった。次に、予備増幅したcDNAをLightCyclerシステム（Roche）で40サイクル分析した。条件は、95℃で10分、続いて95℃で15秒間、60℃で1分間を40サイクル行った。各反応には、予備増幅したcDNA 5 μL、スキップされたDMD転写物またはスキップされていないDMD転写物のTaqmanアッセイ0.5 μL、内在性コントロールのためのTaqmanアッセイ0.5 μL、水4 μLおよびTaman universal PCRマスターミックス10 μLが全容積20 μLの中に含まれていた。LightCyclerプログラムを用いてデータを解析し、Ct値を算出した。内在性コントロールには、HRPT1、GAPDH、およびMyoD、デスミン、ミオゲニン、ユートロフィン、ミオシン重鎖、DMD自体などの筋肉分化マーカーが含まれる。例示的な方法は、Anthonyら、Exon skipping quantification by quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction in Duchenne muscular dystrophy patients treated with the antisense oligomer eteplirsen、Hum Gene Ther Methods. 2012 Oct; 23 (5) : 336-45にも記載された。

【1362】

Custom TaqManアッセイは、Life Technologiesによって合成された。以下は、配列の例である。

スキップされていないもの（エキソン51）：

フォワード：GTGATGGTGGGTGACCTTGAG

リバーズ：TTTGGGCAGCGGTAATGAG

プローブ：CAAGCAGAAGGCAACAA

スキップされたもの（エキソン51）：

フォワード：TGAAAATAAGCTCAAGCAGACAAATC

リバーズ：GACGCCCTCTGTTCCAAATCC

プローブ：CAGTGGATAAAGGCAACA

【1363】

データの例を以下に示す。

【表 20】

配列番号	WV-942と比較して、何倍変化したか
WV-942	1.00
ONT-395	0.03
WV-884	1.22
WV-885	1.07
WV-886	0.83
WV-887	0.04
WV-888	28.11
WV-889	0.05
WV-890	0.08
WV-891	0.56
WV-892	8.33
WV-893	0.03
WV-894	0.01
WV-895	0.37
WV-896	4.89
WV-897	0.01

【1364】

図に示されているように、提供される組成物および方法は、転写物のスプライシングを、予想されないレベルまで変更することができる。例えば、WV-888は、驚くべきことに、DMDのエキソン51のスキップをほぼ30倍に増加させた。さらなる改善された活性を含め、さらなるデータを図に示した。

【1365】

実施例4 スキップを評価するためのアッセイの例

様々なアッセイを利用して、本開示によって提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物の特性を評価することができる。本実施例は、そのような例の1つを説明する。

【1366】

細胞処理およびRNA抽出：DMDエキソン48-50が欠損した患者由来の初代ヒト筋芽細胞を、マトリゲル（BD Biosciences）で前もってコーティングしておいた12ウェルプレートに、筋肉細胞増殖培地（PromoCell GmbH、ハイデルベルク、ドイツ）中、37℃、5%CO₂、ウェルあたり60×10³細胞の密度で播種した。翌日、増殖培地を、試験対象のオリゴヌクレオチド10μMを含有する筋肉分化培地（5%ウマ血清を含むDMEM）と交換した。細胞を4日間かけて分化させた。次いで、分化培地を各ウェルから取り出し、500μLのTrizolと置き換えた。全RNAを300μLのフェノール／クロロホルムで抽出し、250μLのイソプロパノールで沈殿させ、800μLの75%エタノールで洗浄し、最後に50μLのRNaseを含まない水に溶解した。

【1367】

DMDスキッピングのためのネストPCRおよびTaqmanアッセイの手順：まず、全細胞RNAを、ThermoFisher Scientific製のHigh-Capacity RNA-to-cDNA（商標）キットを使用し、販売業者によって与えられるプロトコルに従って、cDNAに逆転写した。ネストPCRのために、得られたcD

NAをネストPCR用の2組のプライマーを用いて順次増幅させた。PCR産物を調べ、アガロースゲルで可視化した。Taqmanアッセイについては、上の実施例で例示的な手順を記載した。

【1368】

図中の実施例データによって示されるように、提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物は、予想外に高いスキップ効率を含む、大幅に改善される特性を提供した。

【1369】

実施例5 提供される組成物および方法は、毒性が低い

とりわけ、提供される組成物は、低い毒性を有する。いくつかの実施形態において、提供される組成物は、本明細書で示すように、補体活性化が低い。

【1370】

補体活性化に対するオリゴヌクレオチドの効果は、カニクイザル血清において、*in vitro*で測定した。第3補体成分C3は、補体活性化剤の伝統的な経路、代替的な経路およびレクチン経路の中核をなしている。補体活性化中に、C3は、タンパク質分解によって開裂し、アナフィラトキシンペプチドC3aが放出する。代替的な経路が活性化すると、ファクターBは、補体ファクターDによって開裂し、非触媒性の鎖Baおよび触媒性サブユニットBbが得られる。活性なサブユニットBbは、C3bに関連するセリンプロテアーゼであり、代替的な経路C3コンベルターゼを生成する。

【1371】

3匹の個々の雄カニクイザル由来の血清をプールし、このプールを使用した。C3aおよびBb補体活性化の時間経過を、カニクイザル血清（比率1：10、V/V）中、最終濃度330 µg/mLでオリゴヌクレオチドを37°Cでインキュベートし、示した時間点でアリコートを採取することによって測定した。具体的には、9.24 µLの10 mg/mLのオリゴヌクレオチドストックを、270.76 µLのプールした血清に加え、37°Cでインキュベートした。示した時間点で、20 µLのアリコートを採取し、2.2 µLの18 mg/mL EDTA（Sigma-Aldrich）を添加することによって反応をすぐに停止させた。

【1372】

用量応答曲線のために、1 mg/mLから開始し、オリゴヌクレオチドを水で1/3段階希釈物（10倍濃縮）を6個作成した。次いで、2 µLの希釈したオリゴヌクレオチド溶液を18 µLのカニクイザル血清に添加し、37°Cでインキュベートした。40分後、2.2 µLの18 mg/mL EDTA（Sigma-Aldrich）を添加することによって、反応をすぐに停止させた。1：3000（C3a）および1：40（Bb）希釈で、MicroVue C3a PlusおよびBb Plus Enzyme Immunoassay（Quidel、サンディエゴ、CA製）を用い、C3aおよびBbを測定した。

【1373】

実施例の結果を図4～5に示し、提供される組成物が、リファレンス組成物と比較して、有意に低い毒性を有することを示した。

【1374】

実施例6 タンパク質結合アッセイの例

オリゴヌクレオチドを蒸留水で100 µMまで希釈し、ストック溶液を作成した。ヒト血清アルブミン（脂肪酸を含まない、グロブリンを含まない、Sigma-Aldrich A3782）をPBST（1×PBS+0.1% Tween）で5 mg/mLまで希釈した。オリゴヌクレオチドをPBSTまたは5 mg/mLアルブミン溶液で100倍に希釈し、1 µMの作業溶液を作成した。オリゴヌクレオチド-PBSTサンプルは、超濾過後にオリゴヌクレオチド回収効率の概算値を与え、これを使用し、アルブミン結合溶液のフロースルーにおいて、オリゴヌクレオチド濃度を正規化した。1 µMの作業溶液を37°Cで30分間インキュベートした。100 µLのタンパク質/1 µMのオリゴヌクレオチド複合体を超濾過管（Amicon Ultra 50 kDaカットオフ、再生セルロース）

10

20

30

40

50

ース)に入れ、9,000×gで3分間遠心分離処理した。フロースルーを集め、オリゴヌクレオチドの存在についてアッセイした。

【1375】

一本鎖オリゴヌクレオチドを検出するために、OliGreen染料を使用した。希釈バッファは、TEであった。それぞれのオリゴヌクレオチドには、それぞれの標準曲線が作成されていた。オリゴヌクレオチドを0.5 μM (100 μMストックから200倍希釈)に希釈し、次いで、7回の1:1段階希釈をそれぞれ2個ずつ作成した。20 μLのそれぞれの希釈したオリゴヌクレオチド標準を、UV透明ハーフエリア96ウェルプレートに加えた。元々の1 μMのオリゴヌクレオチド/PBSTおよび1 μMのオリゴヌクレオチド/タンパク質を含む超濾過フロースルーの全てのサンプルを、4倍希釈で開始し、1:1の段階希釈を行った。20 μLのそれぞれのサンプルを、それぞれの標準と共に加えた。Quant-iT OliGreen染料 (Life Technologies、O7582)を200倍に希釈し、作業溶液を作成した。20 μLのOliGreen作業溶液をそれぞれのオリゴヌクレオチドサンプルと混合し、室温でインキュベートした。蛍光マイクロプレートリーダーを用い、プレートを読み取った (励起=480 nm; 発光=520 nm)。

【1376】

オリゴヌクレオチドの濃度を、オリゴヌクレオチド自身の標準曲線に従って計算した。遊離オリゴヌクレオチドを $R_{oligo} = C_{P-FT} / C_{P-orig}$ (R_{oligo} は、遊離オリゴヌクレオチドの回収であり; C_{P-FT} は、PBST-フロースルーの濃度であり; C_{P-orig} は、元々の作業ストックのPBSTの濃度である)として計算した。アルブミンが結合したオリゴヌクレオチド濃度を、 $C_{A-UB} = C_{A-FT} / R_{oligo}$ として正規化した (C_{A-UB} は、アルブミンが結合していないオリゴヌクレオチドの濃度を正規化したものであり; C_{A-FT} は、アルブミンで処理されたサンプルにおけるフロースルーの測定されたオリゴヌクレオチド濃度である)。アルブミンサンプル中の結合していない遊離オリゴヌクレオチドの割合を、 $P_{A-UB} = 100 \times C_{A-UB} / C_{A-orig}$ として計算した (P_{A-UB} は、アルブミンサンプルの結合していない遊離オリゴヌクレオチドの割合であり; C_{A-orig} は、元々の作業ストックのアルブミン濃度である)。結合率% = $100 - P_{A-UB}$ 。

【1377】

実施例の結果を図6に示す。

【1378】

実施例7 TLR9アゴニストおよびアンタゴニストの活性を測定するためのアッセイの例

様々なアッセイを利用して、本開示によって提供される組成物のTLR9活性を評価することができる。ヒトTLR9レポートアッセイの一例では、ヒトTLR9遺伝子およびNF-κB誘導性分泌胚性アルカリ性ホスファターゼ (SEAP)を安定に過剰発現するHEK-Blue (商標) TLR9細胞をInvivogen (サンディエゴ、CA、USA)から入手した。示した濃度のオリゴヌクレオチドを、最終的な容積20 mLの水溶液の状態で、96ウェルプレートに播種した。4×10⁴のHEK-Blue TLR9細胞を、SEAP検出培地中、180 mLの容積で各ウェルに添加した。特定の実験では、種々の濃度のTLR9アゴニスト (例えば、オリゴヌクレオチドODN2006)の存在下または非存在下でオリゴヌクレオチドを添加し、培養を16時間続けた。処理の終了時に、ODを655 nmで測定した。結果は、リン酸緩衝化生理食塩水 (PBS)で処理された細胞に対し、NF-κB活性化が何倍に変化したかで表される。

【1379】

実施例8 提供されるオリゴヌクレオチドおよび組成物のin vivo送達の例

in vivoオリゴヌクレオチド処理の例: 1日目に、5週齢のmdxマウスに、10 mg/mLの濃度で5 mL/kgで、静脈内または皮下から投与した。4日目 (または所望の他の日)に、全ての動物の末梢血と組織を採取した。血漿をポリプロピレンチューブに等分し、-70℃で保存した。組織収集のために、全ての動物をCO₂窒息により安楽

10

20

30

40

50

死させ、PBSを用いて灌流した。以下の組織も収集した：肝臓、腎臓、脾臓、心臓、胸部横隔膜、腓腹筋、四頭筋および三頭筋。組織を（液体窒素中で）急速冷凍し、 -70°C で保存した。

【1380】

手順の例：コントロールオリゴヌクレオチドWV-942および試験対象のオリゴヌクレオチド（例えば、WV-2588、WV-2581、WV-2582、WV-2584、WV-2585、WV-2586、WV-2587など）の*in vivo*生体内分布を、5週齢のC57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J雄マウス（Jackson Laboratory、ストック番号001801）への単回皮下投与後に試験した。馴化の間と、研究の全体を通して、ポリカーボネートケージに1ケージあたり2匹で、 18°C ～ 26°C および湿度30%～70%で動物を収容した。収容室には、Beta Chip（登録商標）とEnviro-Driの接触寝具が含まれている。標準食および水は自由に与えた。この試験は、Animal Welfare Act規則のFinal Rules（Code of Federal Regulations, Title 9）、Office of Laboratory Animal WelfareからのPublic Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory AnimalsおよびNational Research Councilからのthe Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsの全てに適用可能な章と適合していた。この試験で動物の世話または使用に関わるプロトコルおよび改正または手順は、このような手順を開始する前に、Testing Facility Institutional Animal Care and Use Committeeによってレビューされ、承認された。以下に、研究デザインの例を示す（動物数（雄）：3）：

【表21】

群	試験品	用量 mg/kg	投与経路 ／投与日	試験品の濃度 mg/ml	投与容積 ml/kg	終了日
1	PBS	-	SC, Day 1	0	5	Day 3
2	WV-942	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
3	WV-2588	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
4	WV-2581	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
5	WV-2582	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
6	WV-2584	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
7	WV-2585	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
8	WV-2586	50	SC, Day 1	10	5	Day 3
9	WV-2587	50	SC, Day 1	10	5	Day 3

【1381】

動物は、1日目に皮下注射してから48時間（+1時間）後、CO₂窒息により安楽死させた。全ての動物を、PBSを用いて灌流した。集めた組織（肝臓、腎臓2種類、脾臓、心臓、横隔膜、腓腹筋、大腿四頭筋および三頭筋）をPBSで簡単に洗浄し、穏やかに拭き取って乾燥させ、ポリプロピレンチューブ中で急速凍結（液体N₂）し、さらなる分析のために処理するまでは -70°C で保存した。

【1382】

オリゴヌクレオチドの定量：簡潔にいうと、各マウスの組織を秤量し、組織溶解バッファーに溶解させた。

【1383】

A S Oを検出するためのハイブリダイゼーションアッセイ：サンドイッチ

【1384】

方法：

【1385】

プローブ：捕捉プローブ：／5AmMC12／A+GA+AA+TG+CC+A；検出
プローブ：T+CT+TC+CT+TG+A／3Bio／。

【1386】

プレート：Coat Pierce（登録商標）Amineが結合した、無水マレイン
酸96-ウェルプレート、希釈した捕捉プローブ500nM、2.5% NaHCO₃中
、37℃で少なくとも1時間（または4℃で一晩）。PBST（1×PBS+0.1% T
ween-20）で洗浄した後、5%無脂肪乳／PBST中で37℃で1時間より長い時
間、ブロックする。

【1387】

組織サンプルの調製：組織片を秤量し、組織溶解バッファー（IGEPAL 0.5%
、100mM NaCl、5mM EDTA、10mM Tris pH8、プロテアーゼ
K300μg/mL）中0.2μg組織/mLを達成するために、組織に4倍量の容積の
溶解バッファーを加える。ホモジネートはBullet Blender（NextAd
vance）によって作成された。

【1388】

標準曲線：10～50μg/mL（50から250μg/g組織）の未処理blank組
織ホモジネート（マトリックス）に試験品を希釈する。標準をさらに8点のマトリックス
で1：1に希釈して一連の標準曲線を形成した。

【1389】

ハイブリッドELISA：標準曲線サンプル、処理した組織ホモジネートを、ハイブ
リダイゼーションバッファー（4Mグアニジン；0.33%N-ラウリルサルコシン；2
5mMクエン酸ナトリウム；10mMのDTT）で100～500倍に希釈する。20μ
Lの希釈組織サンプルを、PBSTで333nMに希釈した検出プローブ180μLと混
合した。サンプルを以下の条件を用いて変性させた：65℃、10分間；95℃、15分
；4℃で継続。50μL／ウェルの変性サンプルを、コーティングした96ウェルに加え
る。4℃で一晩インキュベートする。プレートをPBSTで3回洗浄する。ストレプトア
ビジン-APをPBSTで1：2000に希釈した希釈液を加える。室温で1時間インキ
ュベートする。プレートを、分子デバイスプレート洗浄機で、PBSTを用いて5回×2
サイクル洗浄する。100μL／ウェルのAttoPhos基質を添加する。10分間イン
キュベートし、蛍光チャネル：Ex435nm、Em555nmでMolecular
Device M5でプレートを読み取る。20分後にもう一度読み取る。オリゴヌクレ
オチド濃度は、標準曲線に対して線形曲線フィッティングまたは4パラメータ曲線フィッ
ティングのいずれかを用いて計算される。

【1390】

実施例の試験結果は、図面に示されており、提供されるオリゴヌクレオチドが、改善さ
れた特性（例えば、分布、代謝など）を有することを示している。

【1391】

実施例9 タービナル酸の合成例

多くの種類の酸（例えば脂肪酸）は、当該技術分野で広く知られており、様々な種類の
改変を組み込むために本開示に従って利用することができる。当業者は、様々な脂質、例
えば脂肪酸が市販されているか、および／または本開示に示されるものを含め、広く知ら
れ、実践されている技術（試薬、方法など）を用いて調製することができることを理解す
るだろう。本実施例は、タービナル酸の調製を記載する。

10

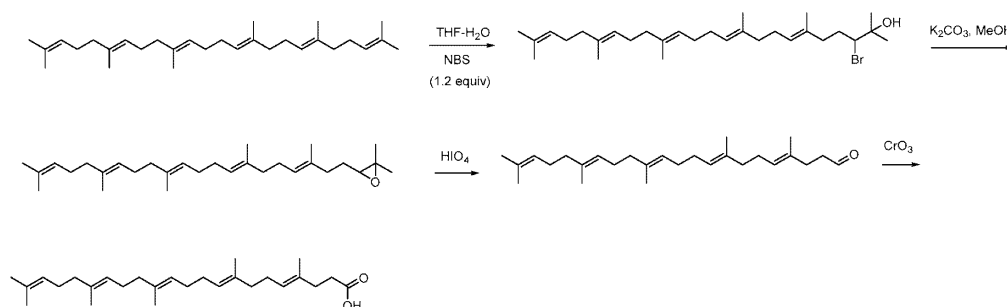
20

30

40

50

【化 4 2 3】



10

【1 3 9 2】

タービナル酸：(4E, 8E, 12E, 16E) - 4, 8, 13, 17, 21-ペンタメチルドコサ-4, 8, 12, 16, 20-ペンタエン酸の合成。タービナル酸は、例えば、Asariら、1989 J. Nat. Prod. 52: 1167-1169に以前に記載されている。

【1 3 9 3】

2-ヒドロキシ-3-ブロモスクアレン スクアレン (30.03 g、73.1 mmol) のTHF (210 mL) 溶液に水 (35 mL) を添加し、次いで、少量のTHFを滴下し、アルゴン下で透明な溶液を得た。N-ブロモスクシンイミド (15.62 g、88 mmol) を0℃で少しずつ添加し、反応混合物を0℃で30分間、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ブライン (500 mL) を加え、EtOAc (100 mL × 5) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをヘキサンから50% EtOAcヘキサン溶液までを用いて溶出させるISCO (220 gの金シリカゲルカートリッジ) によって精製し (生成物は、10~20%のEtOAcヘキサン溶液から得た)、2-ヒドロキシ-3-ブロモスクアレン (9.92 g、19.54 mmol、収率26.7%) を淡い黄色がかった油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.24-5.05 (m, 5H), 3.98 (dd, J=11.3, 1.9 Hz, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.16-1.90 (m, 18H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.67 (d, J=1.4 Hz, 3H), 1.60 (bs, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。MS (ESI), 551.1および553.3 (M+HCOO)⁻。

20

30

【1 3 9 4】

2, 2-ジメチル-3-((3E, 7E, 11E, 15E) - 3, 7, 12, 16, 20-ペンタメチルヘンイコサ-3, 7, 11, 15, 19-ペンタエン-1-イル) オキシラン 2-ヒドロキシ-3-ブロモスクアレン (9.72 g、19.15 mmol) のMeOH (360 mL) 溶液に、K₂CO₃ (5.29 g、38.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。次いで、300 mLのEtOAcを添加し、濾過し、濃縮して、2, 3-オキシドスクアレン (8.38 g、19.64 mmol、収率100%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.20-5.04 (m, 5H), 2.70 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.20-1.95 (m, 20H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (bs, 15H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

40

【1 3 9 5】

(4E, 8E, 12E, 16E) - 4, 8, 13, 17, 21-ペンタメチルドコサ-4, 8, 12, 16, 20-ペンタナール 0℃で、過ヨウ素酸 (7.79 g、34.2 mmol) の水 (28 mL) 溶液に、2, 3-オキシドスクアレン (8.10 g、18.98 mmol) のジオキサン溶液 (65 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌

50

した。水（150 mL）を加え、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをヘキサンから10% EtOAcヘキサン溶液までを用いて溶出させるISCO（120 gの金シリカゲルカートリッジ）によって精製し（生成物は、5～7%のEtOAcヘキサン溶液から得た）、（4E, 8E, 12E, 16E）-4, 8, 13, 17, 21-ペンタメチルドコサ-4, 8, 12, 16, 20-ペンタエナール（5.80 g、15.08 mmol、収率79%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 9.74（t, J=2.0 Hz, 1H）, 5.18-5.04（m, 5H）, 2.50（td, J=7.5, 2.0 Hz, 2H）, 2.31（t, J=7.5 Hz, 2H）, 2.13-1.92（m, 16H）, 1.67（s, 3H）, 1.61（s, 3H）, 1.59（bs, 12H）。

【1396】

タービナル酸 硫酸（8.2 mL）、次いで、重クロム酸ナトリウム二水和物（4.42 g、14.82 mmol）をHPLC水（80 mL）に0℃で加えた。上のクロム酸溶液を、（4Z, 8Z, 12E, 16E）-4, 8, 13, 17, 21-ペンタメチルドコサ-4, 8, 12, 16, 20-ペンタエナール（5.70 g、14.82 mmol）のエチルエーテル（115 mL）溶液に0℃で滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。2時間後、TLCは、反応が完了していることを示した（3:1ヘキサン/EtOAc）。反応混合物をEtOAc（300 mL）で希釈し、ブライン（100 mL×4）で洗浄し、無水物で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをDCMから5% MeOH DCM溶液までを用いて溶出させるISCO（80 gのシリカゲルカートリッジ）によって精製し、無色油状物を得た（5.00 g、収率84%）。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 5.18-5.07（m, 5H）, 2.44（t, J=6.5 Hz, 2H）, 2.30（t, J=7.7 Hz, 2H）, 2.13-1.93（m, 16H）, 1.67（s, 3H）, 1.59（bs, 15H）; MS（ESI）, 399.3（M-H）⁻。

実施例10 1, 7, 14-トリオキソ-12, 12-ビス（（3-オキソ-3-（（3-（4-スルファモイルベンズアミド）プロピル）アミノ）プロポキシ）メチル）-1-（4-スルファモイルフェニル）-10-オキサー-2, 6, 13-トリアザオクタデカン-18-酸の合成例

10

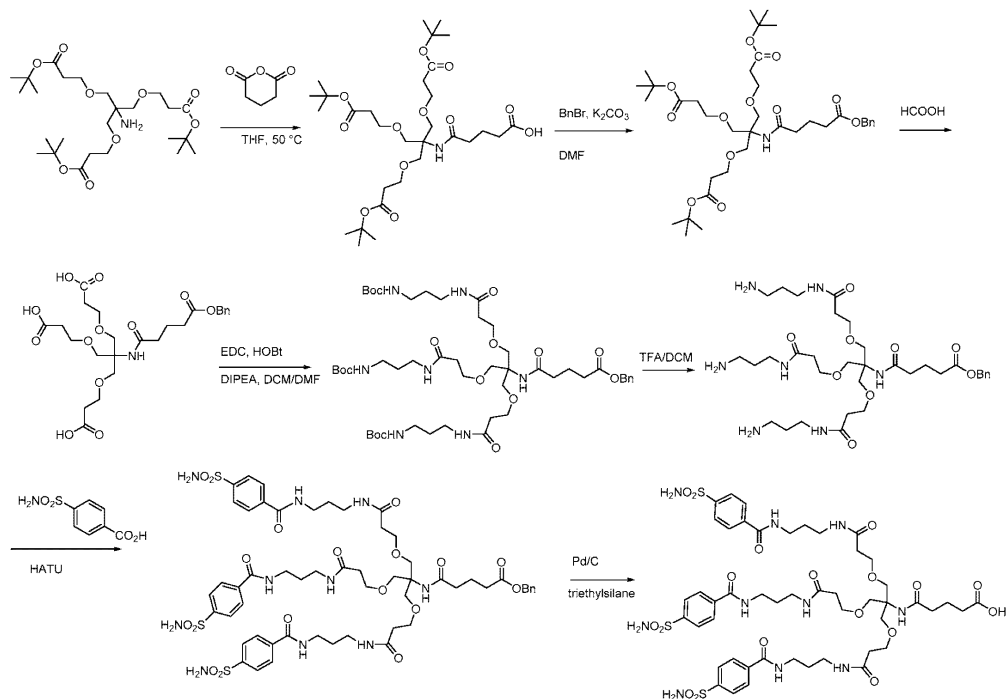
20

30

40

50

【化 4 2 4】



10

20

【1 3 9 7】

工程1：ジ-tert-ブチル 3, 3' - ((2-アミノ-2- ((3- (tert-ブトキシ) -3-オキソプロポキシ) メチル) プロパン-1, 3-ジイル) ビス (オキシ)) ジプロパノエート (4.0 g、7.91 mmol) およびジヒドロ-2H-ピラン-2, 6 (3H) -ジオン (0.903 g、7.91 mmol) のTHF (40 mL) 溶液を50℃で3時間、室温で3時間撹拌した。LC-MSは、所望の生成物を示した。溶媒を蒸発させ、5- ((9- ((3- (tert-ブトキシ) -3-オキソプロポキシ) メチル) -2, 2, 16, 16-テトラメチル-4, 14-ジオキソ-3, 7, 11, 15-テトラオキサヘプタデカン-9-イル) アミノ) -5-オキソペンタン酸を得て、これを精製することなく次の工程に直接使用した。

30

【1 3 9 8】

工程2：5- ((9- ((3- (tert-ブトキシ) -3-オキソプロポキシ) メチル) -2, 2, 16, 16-テトラメチル-4, 14-ジオキソ-3, 7, 11, 15-テトラオキサヘプタデカン-9-イル) アミノ) -5-オキソペンタン酸 (4.90 g、7.91 mmol) および (プロモメチル) ベンゼン (1.623 g、9.49 mmol) のDMF溶液に、無水K₂CO₃ (3.27 g、23.73 mmol) を加えた。混合物を40℃で4時間、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを10% EtOAcヘキサン溶液から50% EtOAcヘキサン溶液までを用いて溶出させるISCOによって精製し、ジ-tert-ブチル 3, 3' - ((2- (5- (ベンジルオキシ) -5-オキソペンタンアミド) -2- ((3- (tert-ブトキシ) -3-オキソプロポキシ) メチル) プロパン-1, 3-ジイル) ビス (オキシ)) ジプロパノエート (5.43 g、7.65 mmol、収率97%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.72-3.60 (m, 12H), 2.50-2.38 (m, 8H), 2.22 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.95 (p, J=7.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 27H); MS (ESI), 710.5 (M+H)⁺。

40

【1 3 9 9】

50

工程3：ジ-tert-3,3'-((2-(5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタンアミド)-2-((3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロポキシ)メチル)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ジプロパノエート(5.43g、7.65mmol)のギ酸(50mL)溶液を室温で48時間攪拌した。LC-MSは、反応が終了していないことを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。未精製生成物をギ酸(50mL)に再び溶解し、室温で6時間攪拌した。LC-MSは、反応が終了していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、減圧下でトルエン(3回)と共に蒸発させ、減圧下で乾燥させ、3,3'-((2-(5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタンアミド)-2-((2-カルボキシエトキシ)メチル)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ジプロパン酸(4.22g、7.79mmol、収率100%)を白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.11(s, 3H), 7.41-7.27(m, 5H), 6.97(s, 1H), 5.07(s, 2H), 3.55(d, J=6.4Hz, 6H), 2.40(t, J=6.3Hz, 6H), 2.37-2.26(m, 2H), 2.08(t, J=7.3Hz, 2H), 1.70(p, J=7.4Hz, 2H); MS(ESI), 542.3(M+H)⁺.

【1400】

工程4：3,3'-((2-(5-(ベンジルオキシ)-5-オキソペンタンアミド)-2-((2-カルボキシエトキシ)メチル)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ))ジプロパン酸(4.10g、7.57mmol)およびHOBt(4.60g、34.1mmol)をDCM(60mL)およびDMF(15mL)に溶かした溶液に、0℃でtert-ブチル(3-アミノプロピル)カルバメート(5.94g、34.1mmol)、EDAC HCl塩(6.53g、34.1mmol)およびDIPEA(10.55mL、60.6mmol)を加えた。反応混合物を0℃で15分間、室温で20時間攪拌した。LC-MSは、反応が終了していないことを示した。EDAC HCl塩(2.0g)およびtert-ブチル(3-アミノプロピル)カルバメート(1.0g)を反応混合物に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをEtOAc(300mL)に溶解し、水(1回)、飽和炭酸水素ナトリウム(2回)、10%クエン酸(2回)および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを、DCMから30%MeOH DCM溶液までで溶出するISCO(80g金カートリッジ)によって精製し、ベンジル 15,15-ビス(13,13-ジメチル-5,11-ジオキソ-2,12-ジオキサ-6,10-ジアザトデシル)-2,2-ジメチル-4,10,17-トリオキソ-3,13-ジオキサ-5,9,16-トリアザフェニコサン-21-オエート5(6.99g、6.92mmol、収率91%)白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 7.35(t, J=4.7Hz, 5H), 6.89(s, 3H), 6.44(s, 1H), 5.22(d, J=6.6Hz, 3H), 5.12(s, 2H), 3.71-3.62(m, 12H), 3.29(q, J=6.2Hz, 6H), 3.14(q, J=6.5Hz, 6H), 2.43(dt, J=27.0, 6.7Hz, 8H), 2.24(t, J=7.2Hz, 2H), 1.96(p, J=7.5Hz, 2H), 1.69-1.59(m, 6H), 1.43(d, J=5.8Hz, 27H); MS(ESI): 1011.5(M+H)⁺.

【1401】

工程5：ベンジル 15,15-ビス(13,13-ジメチル-5,11-ジオキソ-2,12-ジオキサ-6,10-ジアザトデシル)-2,2-ジメチル-4,10,17-トリオキソ-3,13-ジオキサ-5,9,16-トリアザフェニコサン-21-オエート(1.84g、1.821mmol)のDCM(40mL)溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(7.02mL、91mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、ベンジル 5-((1,19-ジアミノ-10-((3-(3-アミノプロピル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)メチル)-5,15-ジオキソ-8,12-ジオキサ-4,16-ジアザノナデカン-10-イル)アミノ)-5-オキソペンタノエートを無色油状物として得た。MS(ESI), 710.6(M+H)⁺.

【1402】

工程6：4-スルファモイル安息香酸（1.466 g、7.28 mmol）のDCM（40 mL）溶液に、HATU（2.77 g、7.28 mmol）、次いで、ベンジル 5-（（1,19-ジアミノ-10-（3-（（3-アミノプロピル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）メチル）-5,15-ジオキソ-8,12-ジオキサ-4,16-ジアザノナデカン-10-イル）アミノ）-5-オキソペンタノエート（1.293 g、1.821 mmol）のDMF（4.0 mL）溶液を加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをDCMから50% MeOH DCM溶液までで溶出するISCO（40 g 金カラム）によって精製し、ベンジル 1,7,14-トリオキソ-12,12-ビス（（3-オキソ-3-（（3-（4-スルファモイルベンズアミド）プロピル）アミノ）-プロポキシ）メチル）-1-（4-スルファモイルフェニル）-10-オキサ-2,6,13-トリアザオクタデカン-18-オエート（0.36 g、0.286 mmol、収率16%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.60（t, J=5.6 Hz, 3H）, 7.96-7.81（m, 15H）, 7.44（s, 6H）, 7.35-7.23（m, 5H）, 7.04（s, 1H）, 5.02（s, 2H）, 3.50（t, J=6.9 Hz, 6H）, 3.48（s, 6H）, 3.23（q, J=6.6 Hz, 6H）, 3.06（q, J=6.6 Hz, 6H）, 2.29（t, J=7.4 Hz, 2H）, 2.24（t, J=6.5 Hz, 6H）, 2.06（t, J=7.4 Hz, 2H）, 1.69-1.57（m, 8H）。

【1403】

工程7：Arを流した丸底フラスコに、10% Pd/C（80 mg、0.286 mmol）およびEtOAc（15 mL）を添加した。ベンジル 1,7,14-トリオキソ-12,12-ビス（（3-オキソ-3-（（3-（4-スルファモイルベンズアミド）プロピル）アミノ）プロポキシ）メチル）-1-（4-スルファモイルフェニル）-10-オキサ-2,6,13-トリアザオクタデカン-18-オエート（360 mg）のメタノール（15 mL）溶液を加え、次いで、ジメチル（メチル）シラン（0.585 g、5.72 mmol）を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。LC-MSは、反応が終了していることを示した。反応物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過し、20% MeOH EtOAc溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して、1,7,14-トリオキソ-12,12-ビス（（3-オキソ-3-（（3-（4-スルファモイルベンズアミド）プロピル）-アミノ）プロポキシ）メチル）-1-（4-スルファモイルフェニル）-10-オキサ-2,6,13-トリアザオクタデカン-18-酸（360 mg、100%収率）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.60（t, J=5.6 Hz, 3H）, 7.94-7.81（m, 15H）, 7.44（s, 6H）, 7.04（s, 1H）, 3.50（t, J=6.9 Hz, 6H）, 3.48（s, 6H）, 3.23（q, J=6.6 Hz, 6H）, 3.06（q, J=6.6 Hz, 6H）, 2.24（t, J=6.4 Hz, 6H）, 2.14（t, J=7.5 Hz, 2H）, 2.05（t, J=7.4 Hz, 2H）, 1.66-1.57（m, 8H）; MS（ESI）, 1170.4（M+H）⁺。

実施例11 ラウリルアルコールからの2-シアノエチル（（6Z,9Z,28Z,31Z）-ヘプタトリアコンター-6,9,28,31-テトラエン-19-イル）ジイソプロピルホスホラミダイトおよびアミダイトの合成例。

【1404】

当業者には理解されるように、本開示による当該技術分野で公知の技術を用いて、様々なアルコールをホスホラミダイトに変換し、オリゴヌクレオチド鎖とコンジュゲート化させることができる。本実施例は、例えば、Mod021を含むオリゴヌクレオチドを調製するために、使用することができる、2-シアノエチル（（6Z,9Z,28Z,31Z）-ヘプタトリアコンター-6,9,28,31-テトラエン-19-イル）ジイソプロピルホスホラミダイトの調製を示す。

10

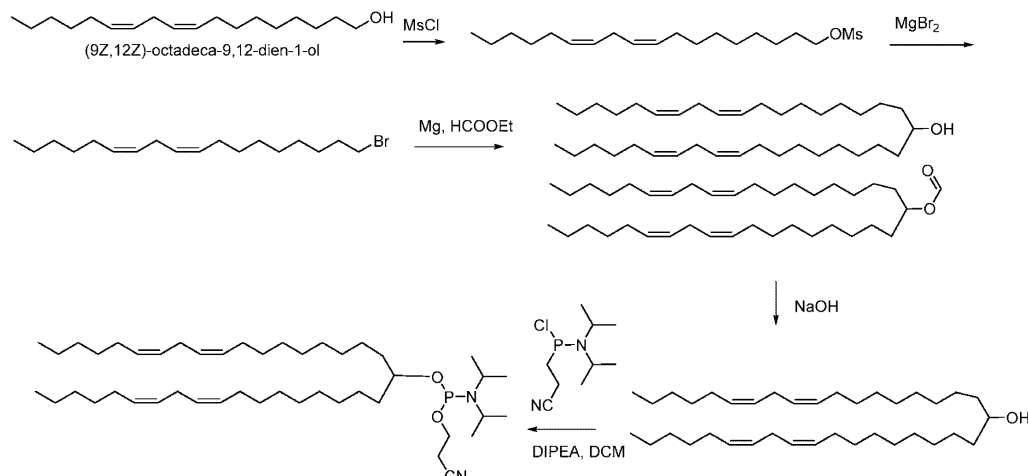
20

30

40

50

【化 4 2 5】



10

【1 4 0 5】

(9Z, 12Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イルメタンスルホネート (またはリノレイルメタンスルホネート) の合成。0℃で、リノレイルアルコール (23.31 mL、75 mmol) およびトリエチルアミン (13.60 mL、98 mmol) の DCM (150 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (6.39 mL、83 mmol) を滴下した。反応混合物を 0℃で 30 分間、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を DCM (200 mL) で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を濃縮し、黄色がかった油状物としてリノレイルメタンスルホネート (26.17 g、収率 100%) を得た。さらに精製することなく、生成物を次の工程に直接使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.30 - 5.41 (m, 4H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.74 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 16H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

20

【1 4 0 6】

リノレイルブロミドの合成 リノレイルメタンスルホネート (26 g、75 mmol) のエーテル (800 mL) 溶液に、アルゴン下、マグネシウムブロミドエチルエーテラート (58.5 g、226 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を監視するために TLC を使用した。終了しなければ、さらなるマグネシウムブロミドエチルエーテラート (14.5 g) を反応混合物に加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC は、反応が終了していることを示した (9/1 ヘキサン/EtOAc)。反応混合物を濾過し、エーテル (200 mL)、ヘキサン (100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをヘキサンから 10% EtOAc ヘキサン溶液までで溶出する ISCO (200 g 金シリカゲルカートリッジ) によって精製し、リノレイルブロミド (22.8 g、69.2 mmol、収率 92%) を無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.42 - 5.31 (m, 4H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.85 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 16H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

30

40

【1 4 0 7】

ジリノレイルメタノールの合成 RB フラスコ中の Mg (0.897 g、36.9 mmol) およびエーテル (20 mL) の懸濁液に、RB フラスコを水中で冷却することによって反応物を穏やかな還流下に保ちながら、エーテル (25 mL) 中のリノレイルブロミド (10.0 g、30.4 mmol) を滴下した。反応混合物を 35℃で 1 時間攪拌した

50

。0℃で、上述の反応混合物に、エーテル（30 mL）中のギ酸エチル（1.013 g、13.68 mmol）を10分間で滴下し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、水（30 mL）でクエンチし、溶液が均質になるまで10% H_2SO_4 （150 mL）で処理し、層を分離させた。水層をエーテル（200 mL × 2）で抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをTHF（50 mL）および1 N NaOH（30 mL）に再び溶解させた。反応混合物を40℃で5時間攪拌した。反応の進行を監視するためにTLCを使用した。終了しなければ、1.5 gのNaOHを反応混合物に加え、反応混合物を40℃で一晩、絶え間なく攪拌した。反応混合物をエーテル（2回）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これをヘキサンから10% EtOAcヘキサン溶液まで溶出するISCO（120 g金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、ジリノレイルメタノール（5.16 g、9.76 mmol、収率71.3%）を無色油状物として得た。 ^1H NMR（500 MHz、クロロホルム-d） δ 5.41–5.30（m, 8H），3.58（s, 1H），2.77（t, $J=6.7$ Hz, 4H），2.05（q, $J=6.9$ Hz, 8H），1.49–1.25（m, 40H），0.89（t, $J=6.8$ Hz, 6H）。

【1408】

2-シアノエチル（（6Z, 9Z, 28Z, 31Z）-ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル）ジイソプロピルホスホラミダイトの合成。ジリノレイルメタノール（2.5 g、4.73 mmol）の無水ジクロロメタン（30 mL）溶液に、室温で、DIPEA（4.12 mL、23.63 mmol）および3-（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスフィノ）プロパンニトリル（1.180 mL、5.67 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にEtOAc（300 mL）を加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これをヘキサンから5% TEAを含有する5% EtOAcヘキサン溶液まで溶出するISCO（40 g金シリカゲルカートリッジ）によって精製し、2-シアノエチル（6Z, 9Z, 28Z, 31Z）-ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル ジイソプロピルホスホラミダイト（2.97 g、4.07 mmol、収率86%）を無色油状物として得た。 ^1H NMR（500 MHz、クロロホルム-d） δ 5.30–5.41（m, 8H），3.85–3.72（m, 3H），3.59（dp, $J=10.2$, 6.8 Hz, 2H），2.77（t, $J=6.8$ Hz, 4H），2.61（t, $J=6.6$ Hz, 2H），2.05（q, $J=7.1$ Hz, 8H），1.60–1.46（m, 4H），1.42–1.27（m, 36H），1.18（dd, $J=6.8$, 3.0 Hz, 12H），0.89（t, $J=6.8$ Hz, 6H）。 ^{31}P NMR（202 MHz、クロロホルム-d） δ 147.68。

【1409】

ラウリルアルコールからのアミダイトの合成 アルゴン雰囲気下、ラウリルアルコール（5.2 g、28 mmol）の乾燥DCM 60 mL溶液に、室温で、DIPEA（18 g、140 mmol）を加え、5分間攪拌した。この溶液に、2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト（7.9 g、33.5 mmol）を滴下して、4時間攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル300 mLで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、ISCOを用いてシリカゲル（一般的なシリカ80 g、5% トリエチルアミンを含むヘキサン中0–30% 酢酸エチル）上のカラムクロマトグラフィーにより生成物を得た。得られた生成物の重量：3.8 g（35%）。 ^1H NMR（500 MHz；CDCl₃）： δ 3.88–3.76（m, 2H），3.68–3.55（m, 4H），2.62（t, 2H），1.62–1.35（m, 2H），1.32–1.28（m, 18H），1.19–1.17（m, 12H），0.87（t, 3H）。 ^{31}P NMR（202.4 MHz；CDCl₃）： δ 147.2（s）。この産物を利用し、オリゴヌクレオチド鎖の5'-OHと反応させることによって、オリゴヌクレオチド合成化学を用いてMod030を組み込んだ。Mod031、Mod032、Mod033についても同様の手順を採

10

20

30

40

50

用した。

実施例 12 Mod 030-Mod 033 のためのアミダイトの合成例

【1410】

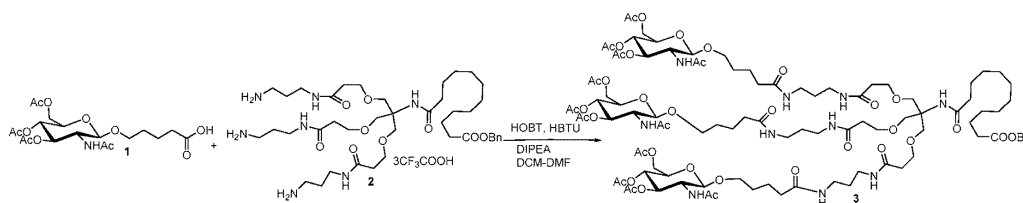
アルゴン雰囲気下、ラウリルアルコール (5.2 g、28 mmol) の乾燥 DCM 60 mL 溶液に、室温で、DIPEA (18 g、140 mmol) を加え、5 分間攪拌した。この溶液に、2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホラミダイト (7.9 g、33.5 mmol) を滴下して、4 時間攪拌した。反応混合物から溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル 300 mL で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、ISCO を用いてシリカゲル (一般的なシリカ 80 g、5% トリエチルアミンを含むヘキサン中 0-30% 酢酸エチル) 上のカラムクロマトグラフィーにより生成物を得た。得られた生成物の重量: 3.8 g (35%)。¹H NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 3.88-3.76 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 18H), 1.19-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, 3H)。³¹P NMR (202.4 MHz; CDCl₃): δ 147.2 (s)。Mod 031、Mod 032 および Mod 033 のアミダイトを、同じ手順を用いて調製した。これらのアミダイトを、Mod 030~Mod 033 を含むオリゴヌクレオチドを調製するための合成サイクルにおける最後のアミダイトとして使用した。

10

実施例 13 Mod 024 のための酸の調製例

【化 426】

20



【1411】

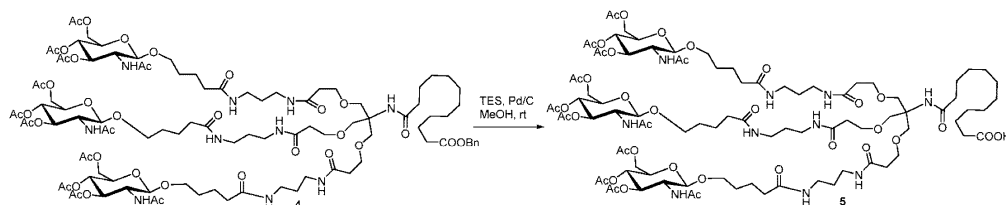
GlucNAc 酸 1 (WO2014/025805A1) (1.88 g、4.2 mmol) および HOBT (0.73 g、5.4 mmol) を、窒素下、室温で 10 分間、無水 DMF-DCM 混合物 (11+15 mL) 中で攪拌した。HBTU (2.05 g、5.4 mmol)、次いで DIPEA (2.17 g、16.8 mmol) を 10°C で添加した。この溶液に、トリアミン塩 2 (WO2014/025805A1) (1.38 g、1.2 mmol) を添加し、一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。この溶液に飽和塩化アンモニウム、飽和塩化ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水 (1:1:1:1) の混合物 100 mL を加えた。酢酸エチル層は最初は濁っていた。十分に振とうした後、層が分離した。水層を酢酸エチル (x2) で抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去し、490 mg の未精製生成物を得た。この生成物を ISCO 装置で CC により精製した。溶出液は、DCM-メタノール (0-20% メタノール DCM 溶液) であった。得られた生成物の量は、1.26 g (50%) であった。LC-MS (+モード): 1768 (M-1 GlucNAc), 1438 (M-2 GlucNAc), 1108 (M-3 GlucNAc), 1049 (M/2+1)。

30

40

50

【化 4 2 7】



【1 4 1 2】

アルゴン雰囲気下、ベンジルエステル 4 (0.25 g、0.119 mmol) の乾燥メタノール 7 mL 溶液に、10% Pd/C (50 mg)、次いで 1.5 mL (9.4 mmol) のトリエチルシラン (TES) を滴下した。激しい反応が起こり、RM を 3 時間攪拌した。生成物の LC-MS 分析は、反応の終了を示している。RM をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。未精製生成物をエーテル-メタノール (3:1) 混合物で粉碎し (X3)、減圧下で乾燥させた。この生成物 5 をさらに精製することなくオリゴヌクレオチド鎖とのコンジュゲート化に使用し、コンジュゲート化の後に、例えば Mod 024 を組み込むためのオリゴヌクレオチドの開裂および／または脱保護中にヒドロキシル基を脱保護した。所望な場合、多くのプロトコルを用い、5 のヒドロキシル基を脱保護し、脱保護したヒドロキシル基を有する酸を得ることができる。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆): δ 7.90 (3H, d, J=10 Hz), 7.80 (t, 3H), 7.70 (t, 3H), 5.03 (t, 3H), 4.77 (t, 3H), 4.54 (3H, d, J=10 Hz), 4.14 (3H, dd, J₁=9 Hz, J₂=5 Hz), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.51-3.47 (m, 3H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31 (d, 3H, J=9 Hz), 2.98 (m, 12H), 2.23 (t, 3H), 2.13 (t, 3H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.97 (s, 9H), 1.92 (s, 9H), 1.86 (s, 9H), 1.71 (s, 9H), 1.49-1.32 (m, 22H), 1.18 (br s, 12H)。Mod 026 は同様の戦略を用いて組み込まれた。

実施例 14 コンジュゲート化のための手順の例—アミノ基を有するオリゴヌクレオチド鎖の調製

【1 4 1 3】

当業者には理解されるように、リンカー、方法、官能基などの様々な技術を利用して、脂質部分および／または標的とする要素を含むものを含め、本開示によって提供されるオリゴヌクレオチドを調製することができる。以下は、種々の部分、例えば、脂質部分、標的とする要素などを組み込むためのアミノ基を有するオリゴヌクレオチドを調製するための手順の例である。

【1 4 1 4】

「担体上の」コンジュゲート化戦略

【1 4 1 5】

「担体上の」コンジュゲート化のための 5'-アミノ修飾されたオリゴヌクレオチドの調製は、MMT-アミノ C6 CE ホスホラミダイト (ChemGenes Corporation カタログ番号 CLP-1563 または Glen Research カタログ番号 10-1906) を用いて行われ、これを最後のホスホラミダイトとして加え、オリゴヌクレオチド合成化学を用い、固体担体上でオリゴヌクレオチド鎖の 5'-OH にカップリングさせた。カップリング後、所望な場合、オリゴヌクレオチド合成化学に応じて、例えば、tert-ブチルヒドロペルオキシド (例えば、20:80 デカン/ジクロロメタン中 1.1 M)、I₂ (例えば、ピリジン/水、THF/ピリジン/水中) などを用い、新しく生成した架橋を場合により酸化させ、ホスホジエステル架橋を得た。ホスホロチオエ

ート架橋が望ましい場合、硫化のために PolyOrg Sulf a （例えばアセトニトリル中 0.1 M ）または DDTT （例えばピリジン中 0.1 M ）を使用した。次いで、黄色がもはや観察されなくなるまで、オリゴヌクレオチドが担体上にある間に、脱保護試薬（ジクロロメタン中 3% トリクロロ酢酸、トルエン中 3% ジクロロ酢酸など）を用い、 MMT 保護器を除去した。次いで、種々の化合物、例えば脂肪酸、糖酸などをカップリングさせ、場合により担体からの開裂、脱保護および／または精製を行った。

【1416】

「溶液中」のコンジュゲート化戦略

【1417】

「溶液中の」コンジュゲート化戦略のための $5'$ -アミノ修飾されたオリゴヌクレオチドの調製は、 TFA -アミノ C6 CED ホスホラミダイト ($\text{ChemGenes Corporation}$ カタログ番号 CLP-1553 または Glen Research カタログ番号 $10-1916$) を用いて行われ、これを最後のホスホラミダイトとして加え、オリゴヌクレオチド合成化学を用い、固体担体上でオリゴヌクレオチド鎖の $5'$ -OH にカップリングさせた。カップリング後、所望な場合、オリゴヌクレオチド合成化学に応じて、例えば、 tert -ブチルヒドロペルオキシド（例えば、 $20:80$ デカン/ジクロロメタン中 1.1 M ）、 I_2 （例えば、ピリジン/水、 THF /ピリジン/水中）などを用い、新しく生成した架橋を場合により酸化させ、ホスホジエステル架橋を得た。ホスホロチオエート架橋が望ましい場合、硫化のために PolyOrg Sulf a （例えばアセトニトリル中 0.1 M ）または DDTT （例えばピリジン中 0.1 M ）を使用した。次いで、アミノ修飾オリゴヌクレオチドを担体から開裂させ、脱保護し、精製し、コンジュゲート化のための遊離アミノ基を有する生成物を得た。通常、 TFA 基は、オリゴヌクレオチドの開裂および脱保護の間に除去された。次いで、オリゴヌクレオチドをコンジュゲート化に利用した。

実施例 15 固体担体上でのコンジュゲート化のための手順の例。

【1418】

当業者には理解されるように、試薬、方法などの多くの既知の実施されている技術を利用して、本開示にしたがって、脂質部分を含むものを含め、提供されるオリゴヌクレオチド組成物を調製することができる。オリゴヌクレオチドへの脂質、標的とする要素などのコンジュゲート化を説明するために、この実施例および以下の実施例で、2つのスキーム例が提示される。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^{\text{LD}}-\text{COOH}$ は、提供されるオリゴヌクレオチド、例えば表 4 の特定のオリゴヌクレオチドの例に示される R^{LD} を提供するための本明細書に記載の脂肪酸（調製されるか、および／または市販されている）である。いくつかの実施形態において、 $\text{R}^{\text{LD}}-\text{COOH}$ は、提供されるオリゴヌクレオチド、例えば表 4 の特定のオリゴヌクレオチドの例に示される R^{LD} を提供するための本明細書に記載の標的とする要素（調製されるか、および／または市販されている）を含む酸である。

【1419】

固体担体上でのコンジュゲート化のための手順の例：

10

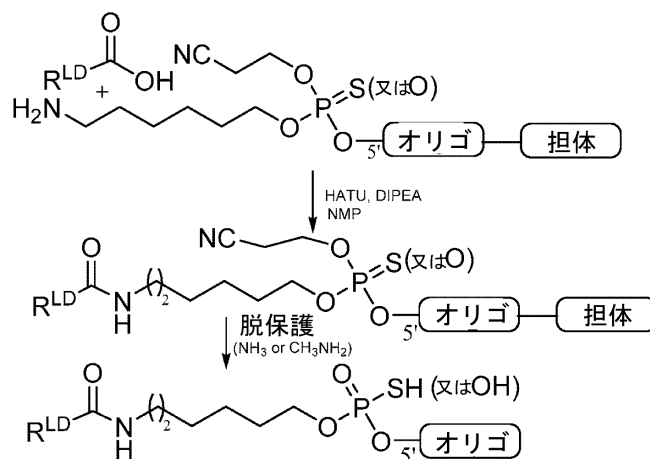
20

30

40

50

【化 4 2 8】



10

【1 4 2 0】

実施例の手順では、3 mL プラスチックバイアル中、脂質酸 (1 μmol 、1 当量)、HATU (0.9 当量)、ジイソプロピルエチルアミン (10 当量) および NMP (500 μL) の混合物を室温で 10 分間、十分に振とうした。この活性化された酸を、固体担体 (0.09 μmol 、0.9 当量) 上のオリゴヌクレオチド (例えば、上の実施例参照) を含有するプラスチックバイアルにピペットで入れた。バイアルの内容物を十分に混合し、12 時間よく振とうした。この後、上清の NMP を慎重に除去した。固体担体をアセトニトリル (1 mL $\times$ 3) で洗浄し、speed vac で乾燥させた。水酸化アンモニウムとメチルアミン (AMA) の 1 : 1 混合物 (1 mL) を加え、間欠的に振とうしながら 35 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間加熱した。1 時間後、CPG を小型濾過カートリッジに移し、濾過し、DMSO (500 μL $\times$ 2) で洗浄し、水 (1 mL $\times$ 3) で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、水を用いて 10 mL に希釈した。この溶液を 0 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、溶液の pH が 7.5 に達するまで氷酢酸で中和した。(または、乾燥した固体担体を 60 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間かけて 35% NH_4OH で処理し、冷却し、濾過し、氷酢酸で中和することができる。フルオロ基を 2' 位に含むオリゴについては、35% 水酸化アンモニウムとエタノール (3 : 1) の混合物を 40 $^{\circ}\text{C}$ を超えない温度で使用した。) 未精製生成物を UV 分光計、逆相 HPLC および LC-MS で分析した。未精製生成物の精製は、RP-HPLC によって行った。HPLC 精製後、各画分を RP-HPLC および LC-MS によって分析した。純粋な画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した (speed vac)。残渣を水に溶解し、C-18 カートリッジ上で脱塩した (トリエチルアンモニウムイオンをナトリウムイオンで置換した)。溶媒を speed vac で除去し、残渣を遠心フィルター (Millipore 製の Amicon Ultra-15) で濾過し、凍結乾燥させ、分析した。

20

30

【1 4 2 1】

例えば、WV-2578 の合成のために、ラウリン酸 (11.01 mg、0.0549 mmol)、HATU (19 mg、0.050 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (18 μL 、0.1 mmol) の混合物を 500 μL の乾燥 NMP に溶解し、5 分間よく振とうした。この活性化された酸を、固体担体上にオリゴヌクレオチド (70.5 mg、0.005 mmol) を含むプラスチックバイアルにピペットで入れた。バイアルの内容物を十分に混合し、12 時間よく振とうした。この後、上清の NMP を慎重に除去した。固体担体をアセトニトリル (1 mL $\times$ 3) で洗浄し、speed vac で乾燥させた。水酸化アンモニウムとメチルアミン (AMA) の 1 : 1 混合物 (1 mL) を加え、間欠的に振とうしながら 35 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間加熱した。1 時間後、CPG を小型濾過カートリッジに移し、濾過し、DMSO (500 μL $\times$ 2) で洗浄し、水 (1 mL $\times$ 3) で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、水を用いて 10 mL に希釈した。この溶液を 0 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、溶液の pH が 7.5 に達するまで氷酢酸で中和した。未精製生成物の精製は、RP-

40

50

HPLCによって行った。HPLC精製後、各画分をRP-HPLCおよびLC-MSによって分析した。純粋な画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した(speed vac)。残渣を水に溶解し、C-18カートリッジ上で脱塩した(トリエチルアンモニウムイオンをナトリウムイオンで置換した)。溶媒をspeed vacで除去し、残渣を遠心フィルター(Millipore製のAmicon Ultra-15)で濾過し、凍結乾燥させ、分析した。WV2578の平均質量の計算値:7355、質量の実測値(デコンボリューションした質量):7358。さらなる例としては、以下のものが挙げられる。

【表22】

EXP*	CPG (5 μmol)	酸 (55 μmol)
1	70.5	ラウリン酸(MW=200.32) 11.01 mg
2	70.5	ミリスチン酸 (MW =228.38) 12.56 mg
3	70.5	パルミチン酸 (MW= 256.26) 14.1 mg
4	70.5	ステアリン酸 (MW= 284.27) 15.63 mg
5	70.5	オレイン酸 (MW = 282.47) 15.53 g
6	70.5	リノレン酸 (MW = 280.45) 15.4 mg
7	70.5	α-リノレン酸 (MW=278.44) 15.3 mg
8	70.5	γ-リノレン酸(MW=278.44) 15.3 mg
9	70.5	c i s-DHA (MW=328.24) 18.05 mg
10	70.5	タービナル酸 (MW=400.36) 22 mg

*HATU (50 μmol、MW=379.24、19mg)、DIPEA (MW=129、d=0.726、100 μmol、18 μL)、NMP (500 μL)。生成物の例には、(精製後の脂質コンジュゲートの総ODおよび量)が含まれている。

【表23】

オリゴヌクレオチド	コンジュゲート化した酸	総 ODs	量(μmol)	量(mg)
WV2578	ラウリン酸	287	1.40	9.79
WV2579	ミリスチン酸	331	1.62	11.29
WV2580	パルミチン酸	268	1.31	9.14
WV2581	ステアリン酸	265	1.30	9.04
WV2582	オレイン酸	262	1.28	8.94
WV2583	リノール酸	120	0.59	4.09
WV2584	α-リノレン酸	285	1.39	9.72
WV2585	γ-リノレン酸	297	1.45	10.13
WV2586	c i s-DHA	274	1.34	9.35
WV2587	タービナル酸	186	0.91	6.35
WV2588	ジリノレイル*	345	1.69	11.77

*固体担体上で合成；2-シアノエチル((6Z, 9Z, 28Z, 31Z)-ヘプタトリアコンター-6, 9, 28, 31-テトラエン-19-イル)ジイソプロピルホスホラミダイトを用いた最後のサイクル。

実施例16 溶液中でのコンジュゲート化のための手順の例

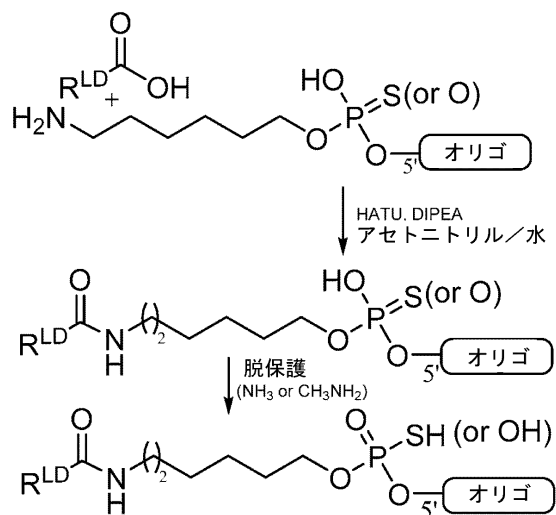
【1422】

いくつかの実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドを溶液相で調製した。

【1423】

液相でのコンジュゲート化の手順の例：

【化429】



10

20

【1424】

例示的な手順では、脂質酸（1当量）、HATU（1当量）およびDIPEA（10当量）の混合物を乾燥AcCN（10mL）中で十分に混合し、10分間保持した。この活性化した酸を水（5mL）中のオリゴヌクレオチド（5μmol）に添加し、ボルテックスで十分に混合した。この反応物を1時間振とうした。1時間後、反応の終了をLC-MSにより確認した（通常、反応は1時間で終了する。終了していなければ、さらに多くの酸-HATU複合体を加え、反応を終了させる）。アセトニトリルと水を、speed vacで、減圧下で除去した。得られた固体を35%水酸化アンモニウム（15mL）で処理し、60℃で12時間振とうした。2'フルロ（fluro）オリゴヌクレオチドについては、35%水酸化アンモニウムとエタノールの3：1混合物を脱保護に使用した。12時間後、溶媒を減圧下で除去し、水（15mL）で希釈し、LC-MSおよびRP-HPLCによって分析した。次いで、未精製生成物をRP-HPLCによって精製し、脱塩した。

30

【1425】

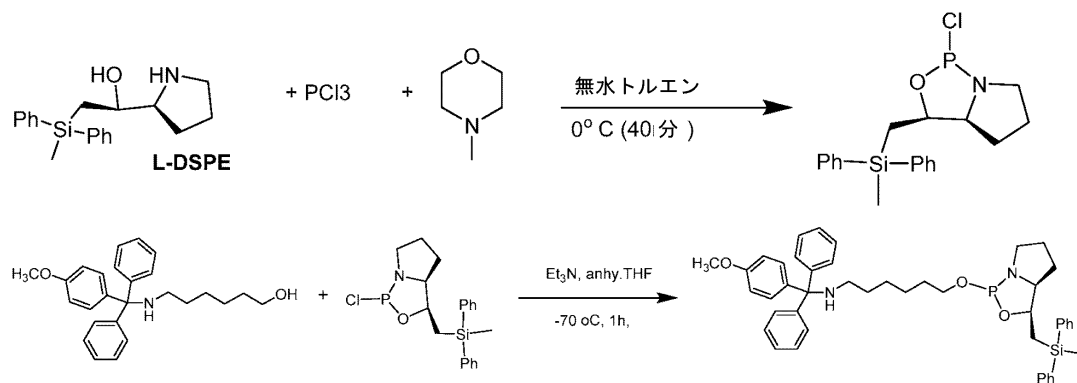
例えば、WV-3546の合成のために、タービナル酸（7mg、0.0174mmol）、HATU（6.27mg、0.0165mmol）およびDIPEA（22.2mg、0.172mmol）を、乾燥AcCN（10mL）中で十分に混合し、40mLのプラスチックバイアル中に5分間維持した。この活性化した酸を3.77mLの水中のオリゴヌクレオチド（80mg、0.0117mmol）に添加し、ボルテックスで十分に混合した。この反応物を2時間振とうした。2時間後、反応の完了をLC-MSによって確認した（反応が完了した）。アセトニトリルと水を、speed vacで、減圧下で除去した。得られた固体をアンモニア：エタノール混合物（3：1、15mL）で処理し、40℃で12時間振とうした。12時間後、溶媒を減圧下で除去し、水（約15mL）で希釈し、LC-MSによって分析した。未精製生成物をRP-HPLC（水-アセトニトリル系において、50mMトリエチルアンモニウムアセテート（45分で0-70%アセトニトリル）、X Bridge preparative C8（19×250mmカラム））によって精製した。WV3546の平均質量計算値：7295。質量の実測値（デコンボリューションした質量）：7295。

40

実施例17 MMT-C6-アミノDPSE-Lアミダイトの合成例。

50

【化 4 3 0】



10

【1 4 2 6】

クロロオキサザホスホリジンの調製：L-DPSE (37.1 g、119 mmol) をロータリーエバポレーター中、35°Cで無水トルエン (150 mL) と共に共沸蒸発させ、高減圧下で一晩放置した。次いで、この乾燥したL-DPSE (37.1 g) および 4-メチルモルホリン (26.4 mL、24.31 g、240 mmol) を無水トルエン (150 mL) に溶解した溶液を、アルゴン下、キャヌーレで3ッ口丸底フラスコに入れたトリクロロホスフィン (16.51 g、10.49 mL、120 mmol) の無水トルエン (110 mL) 溶液を氷冷したものに加え (開始温度：0.6°C、最大：温度14°C、25分間添加)、反応混合物を0°Cで40分間攪拌した。その後、アルゴン下、空間フィルターチューブ (Chemglass: Filter Tube, 24/40 Inner Joints, 80mm OD Medium Frit, Airfree, Schlenk) を用い、減圧下で沈殿した白色固体を濾過した。アルゴン下、低温 (25°C) で溶媒を、ロータリーエバポレーターで除去した後、減圧下で一晩 (約15時間) 乾燥させ、得られた油状のクロロオキサザホスホリジンを経次の工程に使用した。

20

【1 4 2 7】

MMT-C6-アミノDPSE-Lアミダイト：6-(モノメトキシトリチルアミノ)ヘキサン-1-オール (7.0 g、17.97 mmol) をまず無水トルエン (50 mL) による共沸蒸留により乾燥させ、減圧下で一晩乾燥させた。次いで、乾燥した6-(モノメトキシトリチルアミノ)ヘキサン-1-オールを無水THF (80 mL) に溶解し、トリエチルアミン (9.0 g、90 mmol) を添加し、次いで反応溶液を-70°Cまで冷却した。この冷却した溶液に、無水THF (50 mL) に溶解したクロロオキサザホスホリジン (6.76 g、17.97 mmol) を10分かけて加えた。反応混合物をゆっくり室温まで温めた後 (約1時間)、TLCは出発物質の完全な変換を示していた。次いで、反応混合物を、密閉した濾過管を用いて真空/アルゴン下で注意深く濾過し、沈殿した固体を除去し、THF (80 mL) で洗浄した。溶液を25°Cで蒸発させ、得られた油状残渣を5% TEAを含むヘキサン-CH₂Cl₂混合物に溶解し、ISCO Combiflashシステム 220 g シリカカラム (3 CV MeOHであらかじめ脱活性化し、次いで酢酸エチル (5% TEA) 3 CVで平衡化した) で、ヘキサン-EtOAc混合物 (5% TEA) を用いて精製した。純粋な画分を集め、濃縮し、一晩乾燥させ、MMT-C6-アミノDPSE-Lアミダイトを無色油状液体として得た。収量：8.0 g (62%)。MS：計算値：728.38；+VeイオンモードでのLCMS分析による実測値m/z：729.54 (M⁺イオン)、747.50 (M⁺+18、H₂O)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)：δ 7.58-7.43 (m, 8H), 7.41-7.31 (m, 6H), 7.31-7.23 (m, 6H), 7.17 (t, J=7.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.82 (dt, J=8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.54 (qt, J=11.0, 5.2 Hz, 2H), 2.54 (q, J=7.2 Hz, 3H)

30

40

50

, 2.11 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.64–1.57 (m, 4H), 1.51–1.35 (m, 6H), 1.26 (q, J=9.9, 8.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.1 Hz, 2H), 0.67 (s, 3H)。¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 157.87, 146.73, 146.67, 138.63, 136.89, 136.43, 134.71, 134.57, 134.48, 129.88, 129.46, 129.42, 128.66, 128.05, 127.96, 127.87, 127.81, 126.17, 113.13, 78.14, 78.07, 77.48, 77.43, 77.22, 76.97, 70.45, 68.03, 68.01, 63.50, 63.40, 55.22, 47.46, 47.17, 46.40, 43.69, 34.79, 31.34, 31.07, 27.19, 27.09, 26.04, 25.98, 17.60, 11.78, –3.17。³¹P–NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 154.27 (92.18%), 157.68 (3.56%), 146.35 (4.26%)。

10

実施例 18 WV-4107 の調製例

【1428】

オリゴヌクレオチドは、提供されるオリゴヌクレオチド技術を用いて、固体担体（開裂され、脱保護されている場合、WV-3473を与えるだろう）の上にあり、残存している、全ての保護基および補助基を有するWV-3473の条件を用いて調製された。手順の例では、DPSE化学およびGE Primer Support 5G (2.1g) を使用し、以下のサイクルを使用した：

20

【表 24】

工程	操作	試薬および溶媒	1 サイクルあたりの容積	待ち時間
1	脱トリチル化	3% DCA in トルエン	~150 mL	~6分
2	カップリング	0.175 M monomer in MeCN or 20% イソブチロニトリル in MeCN + 0.6 M CMIMT in MeCN	21 mL	8 分
3	保護	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-lutidine in MeCN + 20% MeIm in MeCN	23 mL	1.5 分
4	酸化または硫化	1.1 M TBHP in DCM-decane or 0.1 M POS in MeCN	44 mL or 39 mL	2分又は 6 分

30

【1429】

最後のサイクルの後、オリゴヌクレオチドの一部をQCまたは他の目的のために開裂し、脱保護することができる。手順の例では、担体上のオリゴヌクレオチドを、6 カラム容量の20%ジエチルアミンのアセトニトリル溶液で15分間洗浄し、続いてアセトニトリルで洗浄した。担体を乾燥させ、次いで3：1のジメチルホルムアミド／水中の1 M トリエチルアミンフッ化水素中、50℃で1～1.5時間インキュベートした。サンプルを濾過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いで、担体を3：1水酸化アンモニウム／エタノール中、40℃で一晩インキュベートした。

40

【1430】

WV-4107の調製のために、最後のサイクルの後、DMT保護基をトルエン中の3%ジクロロ酢酸を用いて除去した。カップリング工程の間に、MMT-C6-アミノDPSE-Lアミダイト（イソブチロニトリル中0.175 M）およびCMIMT活性化剤（アセトニトリル中0.6 M）を接触時間8分で添加した。活性化剤の体積%は55%であ

50

った。保護は、20%の1-メチルイミダゾールのアセトニトリル溶液と、20/30/50の無水酢酸/2,6-ルチジン/アセトニトリルを用いて行った。アセトニトリル中0.1MのPolyOrgSulfaを用いて硫化を行った。

【1431】

次いで、黄色がもはや観察されなくなるまで、オリゴヌクレオチドが担体上にある間に、脱保護試薬（トルエン中の3%ジクロロ酢酸）を用い、MMT保護基を除去し、WV-4191を得た。次いで、上記の手順を用い、ステアリン酸をアミンにカップリングさせた。担体上のオリゴヌクレオチドをアセトニトリル中20%ジエチルアミンで室温で30分間かけて洗浄し、その後、アセトニトリルで洗浄した。担体を乾燥させ、次いで3:1のジメチルホルムアミド/水中の1Mトリエチルアミンフッ化水素中、50℃で1~1.5時間インキュベートした。サンプルを濾過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させた。次いで、担体を3:1水酸化アンモニウム/エタノール中、40℃で一晩インキュベートした。未精製生成物をRP-HPLCを用いてさらに精製し、WV-4107を得た。

実施例19 Mod021を有するオリゴヌクレオチドの調製例

【1432】

オリゴヌクレオチドは、標準的なシアノエチルホスホラミダイト化学を用いて10μmolのスケールで合成され、WV-942（開裂され、脱保護されればWV-942を与えるだろう）のサイクル条件を用い、保護基を有する状態で担体上に残された。DMT保護基を、ジクロロメタン中の3%トリクロロ酢酸を用いて除去した。次いで、合成装置で、脂質アミダイトをオリゴヌクレオチドの5'-末端に付加させた。カップリング工程の間に、等容積の脂質アミダイト（例えば、イソブチロニトリル中0.1M）および5-エチルチオテトラゾール（例えば、アセトニトリル中0.5M）を、例えば5分間の接触時間で添加した。カップリング工程は場合により2回繰り返した。ピリジン中の0.1M DDTを用いて硫化を行った。オリゴヌクレオチドを開裂させ、AMA条件（水酸化アンモニウム/40%水性メチルアミン 1:1 (v/v)）を用いて脱保護し、WV-2588を得た。

実施例20 Mod030、Mod031、Mod032およびMod033を有するオリゴヌクレオチドの調製例

【1433】

オリゴヌクレオチドを、WV-2735のシアノエチルホスホラミダイト化学を用いて合成し、保護基を有する状態で担体上に残した（開裂し、脱保護した場合、WV-2735を与えるだろう）。5'-DMT保護基を、ジクロロメタン中の3%トリクロロ酢酸を用いて除去した。次いで、合成装置で、脂質アミダイトをオリゴヌクレオチドの5'-末端に付加させた。カップリング工程の間に、等容積の脂質アミダイト（イソブチロニトリルまたはジクロロメタン中、0.1M）および5-エチルチオテトラゾール（アセトニトリル中0.5M）を、10分間の接触時間で添加した。カップリング工程を再び繰り返した。THF/ピリジン/水中の0.02M I₂を用いて酸化を行った。オリゴヌクレオチドを、20%ジエチルアミンのアセトニトリル溶液で脱保護し、続いてアセトニトリルで洗浄した。オリゴヌクレオチドを担体から開裂し、さらに50℃で一晩、水酸化アンモニウム中で脱保護した。

【1434】

生成物であるオリゴヌクレオチドは、種々の化学的分析、例えばUV、HPLC-MSなど（例えば、MSデータ、表6参照）および生物学的アッセイ、例えば本明細書に記載のアッセイで特性決定された。類似の手順に従って、および/または当該技術分野で広く知られており、実施されている技術を使用して、提供されるオリゴヌクレオチドの他の例を、本開示に従って容易に調製し、特性決定した、または調製し、特性決定することができる。

均等物

【1435】

本発明のいくつかの例示的实施形態が記載されているが、前述のものは、単に例示した

ものであり、制限するものでなく、例としてのみ表されたものであることは、当業者には明白であろう。多くの修正および他の例示的实施形態は、当業者の及び範囲内であり、本発明の範囲内であると意図される。特に、本明細書中に表された多くの実施例は、方法行為の特定の組み合わせまたはシステム要素を含むが、これらの行為およびこれらの要素が、同じ目的を達成するための他の方法で併用され得ることを理解すべきである。1つの実施形態に関してのみ議論される行為、要素、および特徴は、他の実施形態で同様な役割から除外されることを意図されない。さらに、次の請求の範囲中に引用される1つ以上の手段+機能限定 (means-plus-function limitations) のため、該手段は、引用された機能を実施するために、本明細書に開示の手段を限定することを意図せず、該引用機能の実施のため、今既知であるまたは後に開発されるいずれの手段も範囲に含むことを意図される。

10

【1436】

本請求範囲の要素を修正するために、本請求の範囲中の「1番目」、「2番目」、「3番目」、他などの通常の語の使用は、それ自体、いずれの優先度も、または1つの請求の範囲の要素の別のものに対する順も含意するものではなく、または方法のその行為の該時間的順序が実施されるが、特定の名前を有する1つの請求の範囲の要素を、該請求の範囲の要素を識別するため、同じ名前（しかし、通常の語の使用のため）を有する別の要素と識別するための標識としてのみ使用される。同様に、a)、b)、他、またはi)、ii)、他の使用は、それ自体、本請求の範囲内のいずれの優先度も、先行も、ステップ順も含意しない。同様に、本明細書中のこれらの語の使用は、それ自体、いずれの必要な優先度も、先行も、順も含意しない。

20

【1437】

前述の明細書は、当業者が本発明を実施するのに十分であると考えられる。本開示は、提供される実施例によって範囲が限定されるものではなく、実施例は本発明の一態様の単一の図として意図されるため、他の機能的に等価な実施形態は、本発明の範囲内にある。本明細書に示され、記述されたものに加えて、本発明の様々な改変は、前述の記載から当業者には明らかとなり、これらは、添付の特許請求の範囲に含まれる。本発明の利点および目的は、必ずしも本発明の各実施形態に包含されるわけではない。

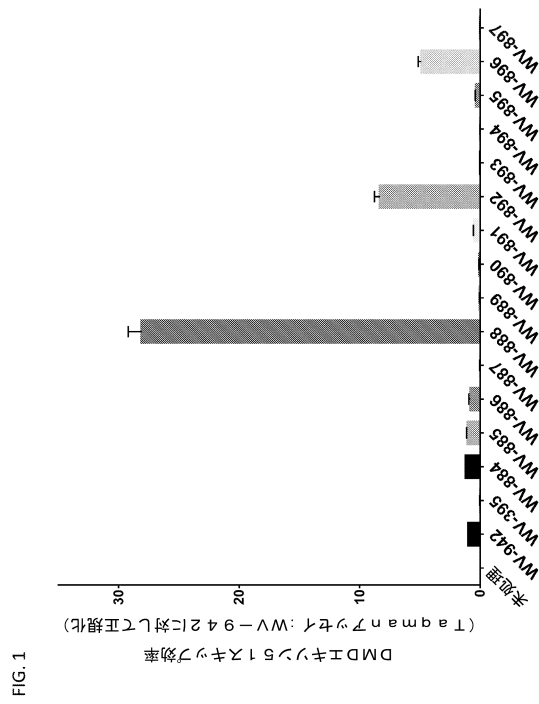
30

40

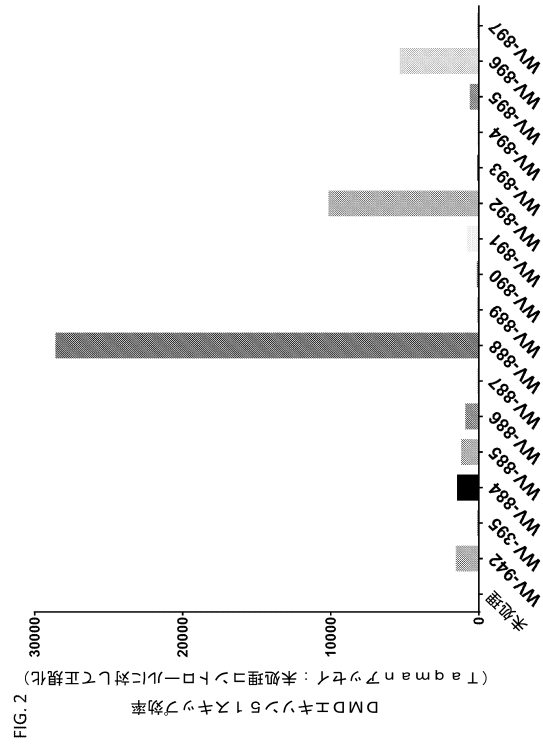
50

【図面】

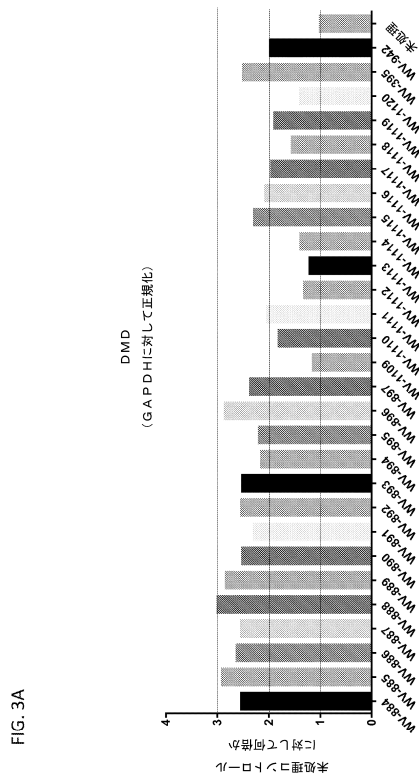
【図 1】



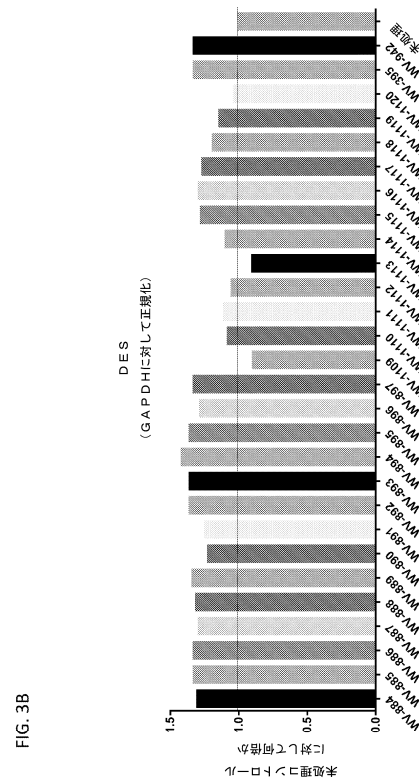
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

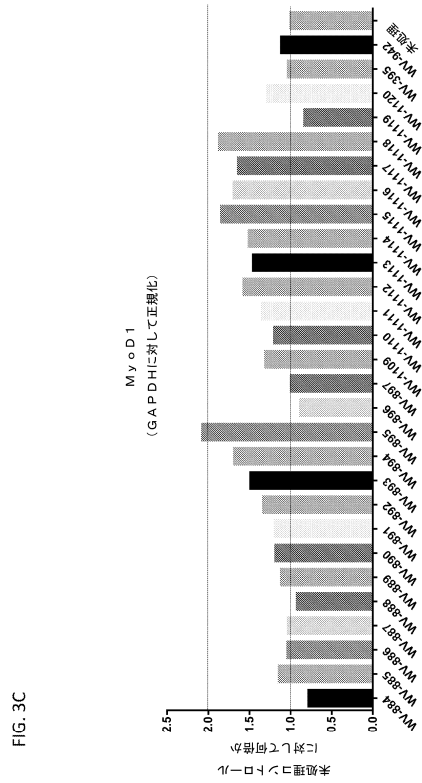
20

30

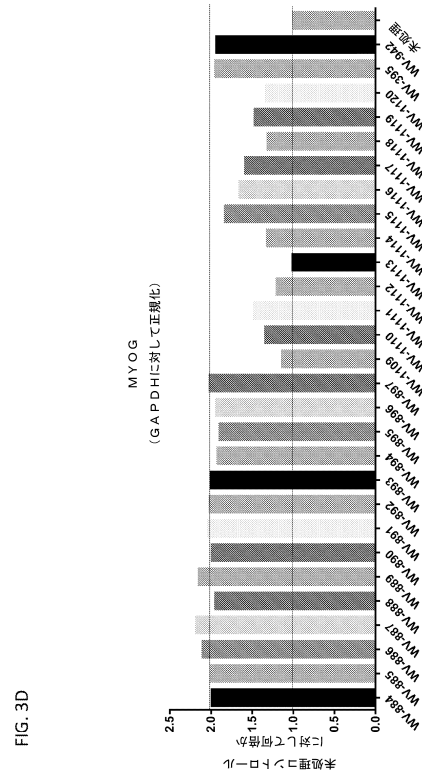
40

50

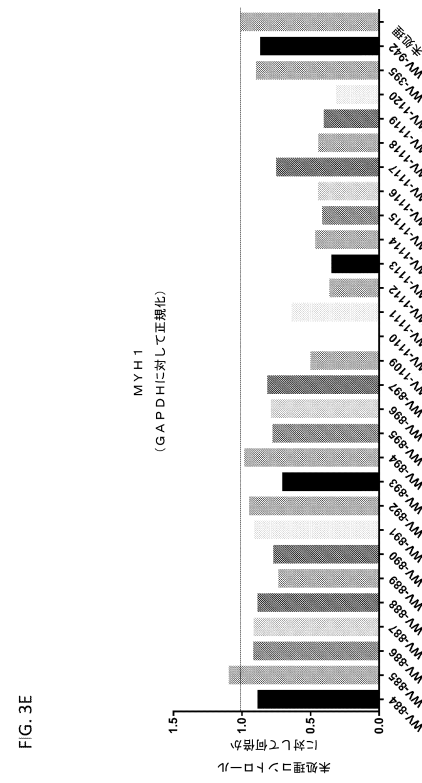
【図 3 C】



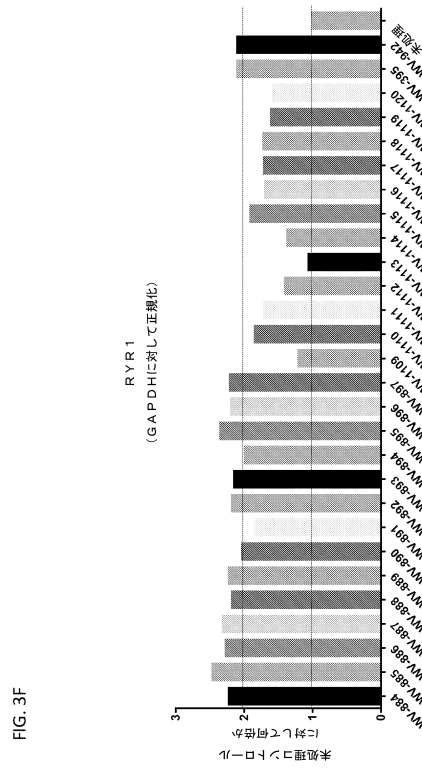
【図 3 D】



【図 3 E】



【図 3 F】



10

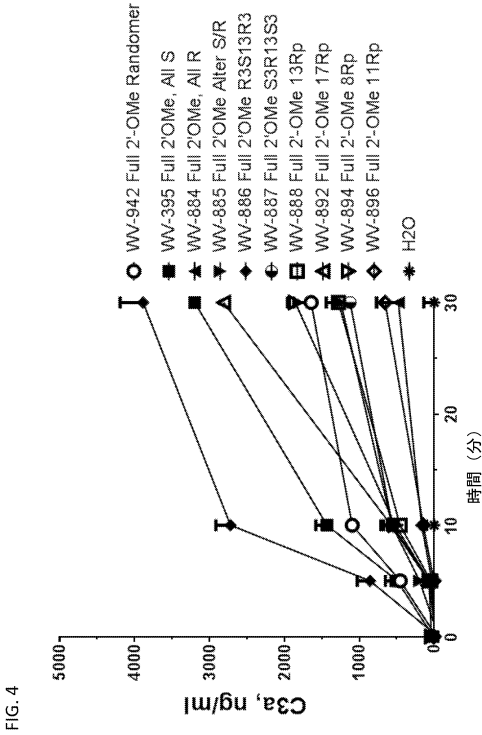
20

30

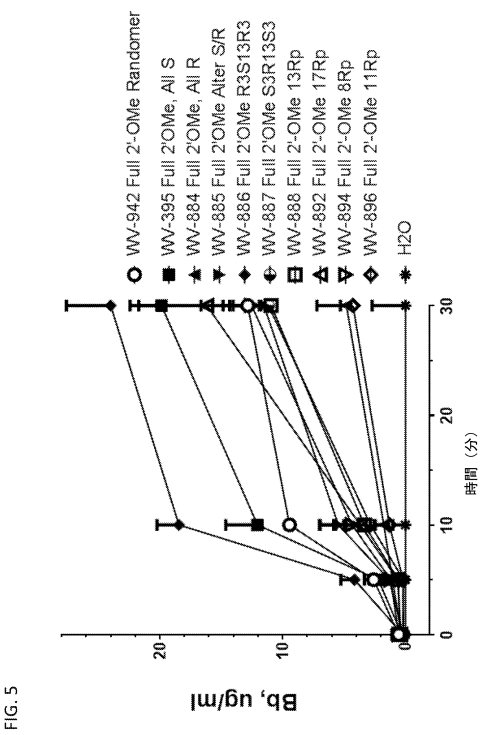
40

50

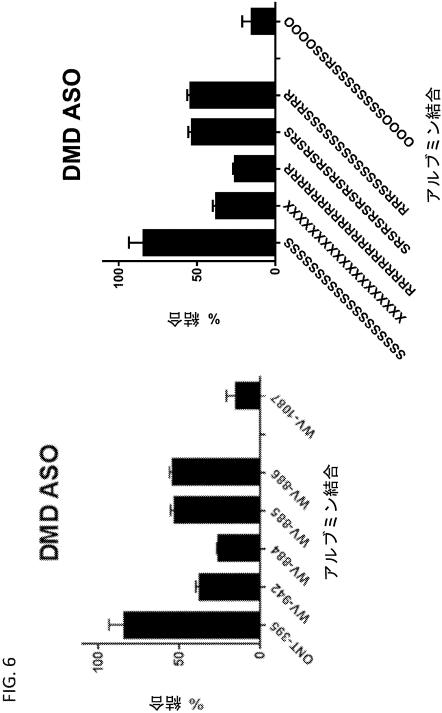
【図 4】



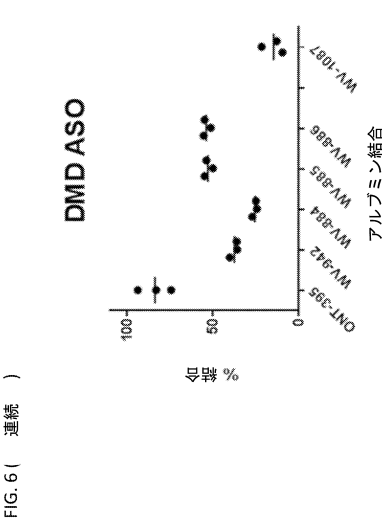
【図 5】



【図 6 A】



【図 6 B】



10

20

30

40

50

【図 7 A】

WV995.02	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV884.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV885.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV886.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV887.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV888.02	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV889.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV890.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV891.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV892.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV893.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV894.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV895.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV896.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺
WV897.01	mU ⁺ SmC ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmG ⁺ SmG ⁺ SmA ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmU ⁺ SmC ⁺ SmU ⁺

FIG. 7A

【図 7 B】

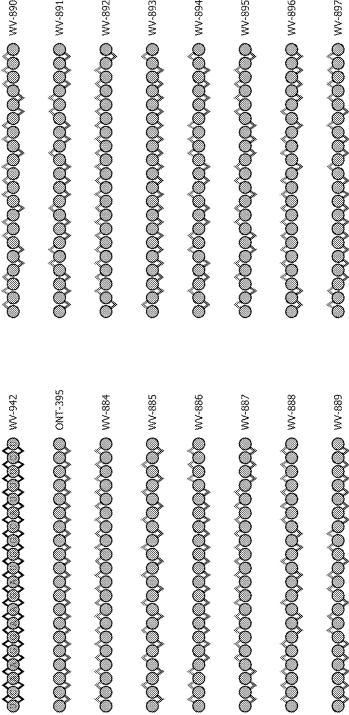


FIG. 7B

【図 8 A】

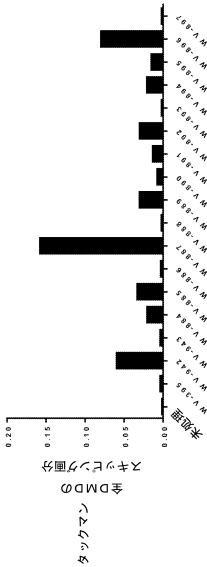


FIG. 8A

【図 8 B】

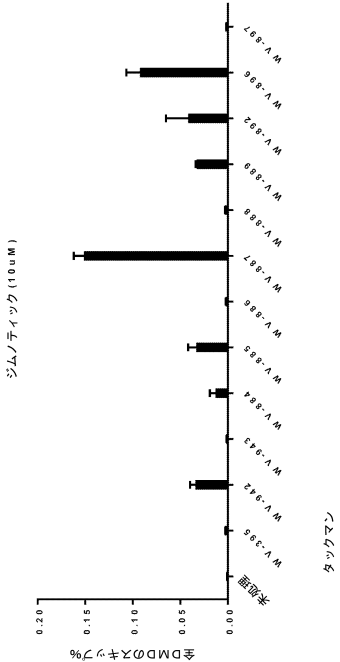


FIG. 8B

10

20

30

40

50

FIG. 12

【図 1 2】

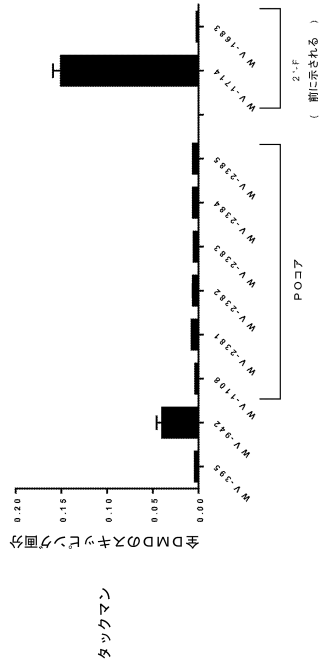


FIG. 11A

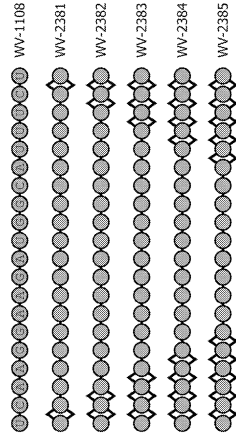
WV-1108	mUmCmAmAnGmGmAmAnGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUmCmU
WV-2381	mU*mCmAmAnGmGmAmAnGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUmC*mU
WV-2382	mU*mC*mAmAmGmGmAmAnGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUm*mC*mU
WV-2383	mU*mC*mA*mAmGmGmAmAnGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUm*mC*mU
WV-2384	mU*mC*mA*mA*mGmGmAmAmGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUm*mC*mU
WV-2385	mU*mC*mA*mA*mA*mG*mGmAmAmGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUm*mC*mU

【図 1 3 A】

FIG. 13A

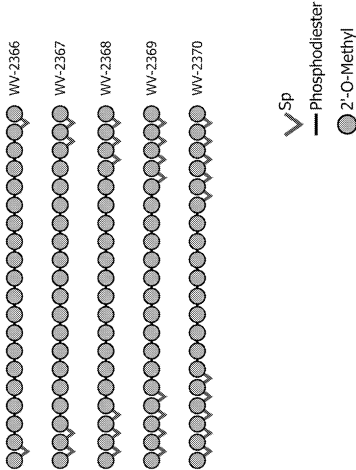
WV-2366	mU*SmcAmAnGmGmAmAmGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmUmC*SmlU
WV-2367	mU*Smc*SmlAmAmGmGmAmAmGmAmAnUmGmGmCmAmUmUmU*Smc*SmlU
WV-2368	mU*Smc*SmlA*SmlAmGmGmAmAmGmAmAnUmGmGmCmAmUmU*SmlU
WV-2369	mU*Smc*SmlA*SmlA*SmlAmGmGmAmAmGmAmAnUmGmGmCmAmU*SmlU
WV-2370	mU*Smc*SmlA*SmlA*SmlA*SmlAmGmGmAmAmGmGmCmAmU*SmlU

FIG. 11B



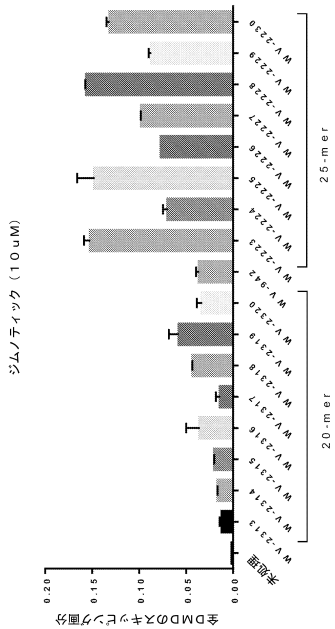
【図 1 3 B】

FIG. 13B



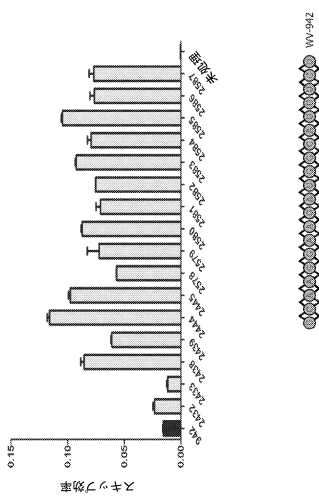
【図 17】

FIG. 17



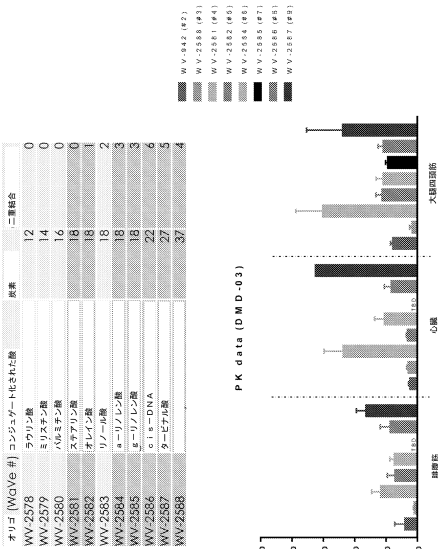
【図 18】

FIG. 18



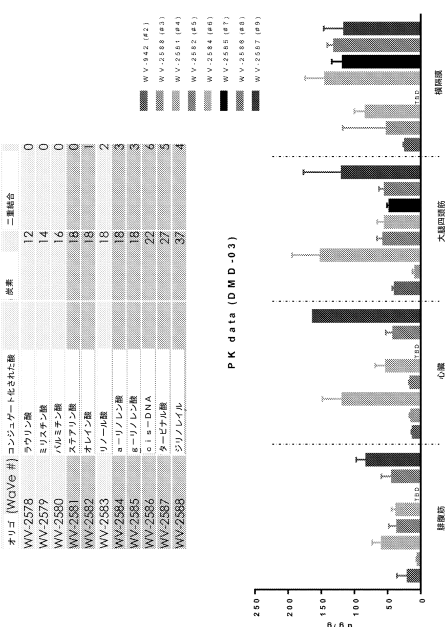
【図 19】

FIG. 19



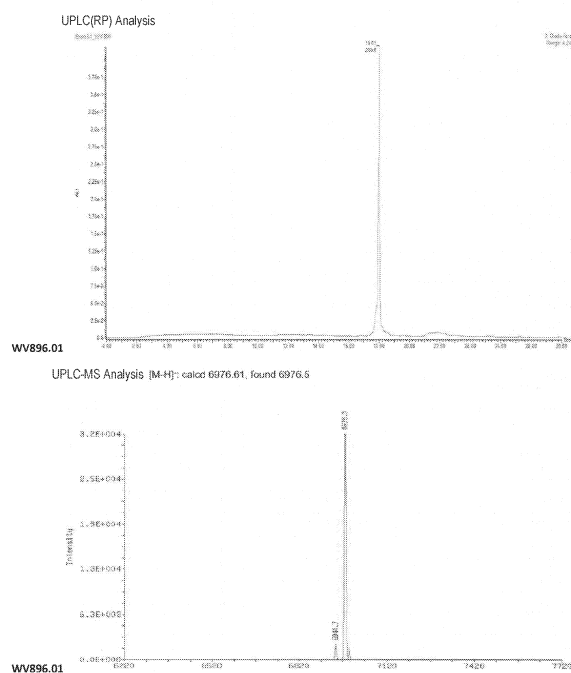
【図 20】

FIG. 20



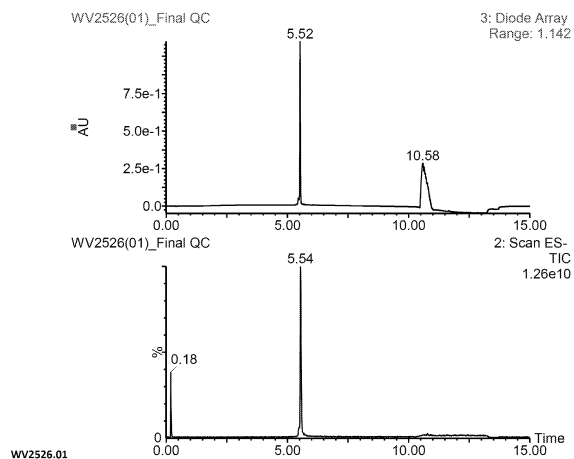
【図 27 C】

FIG. 27C.



【図 27 D】

FIG. 27G.

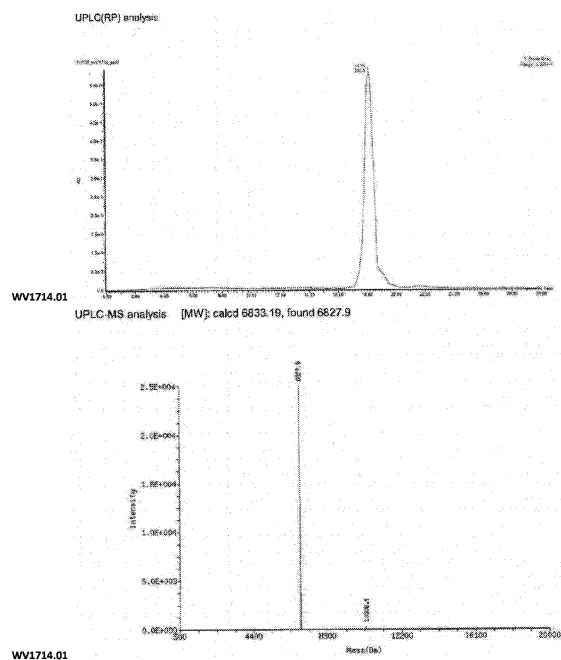


10

20

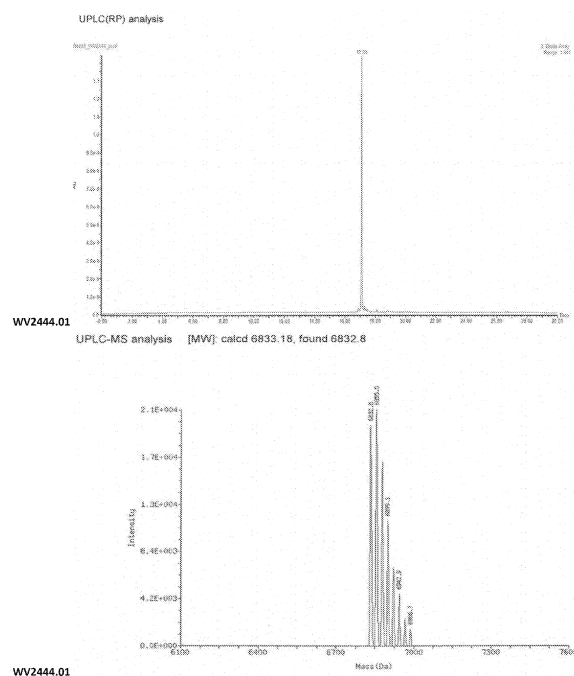
【圖】

FIG. 27D.



【図 27 E】

FIG. 27E.



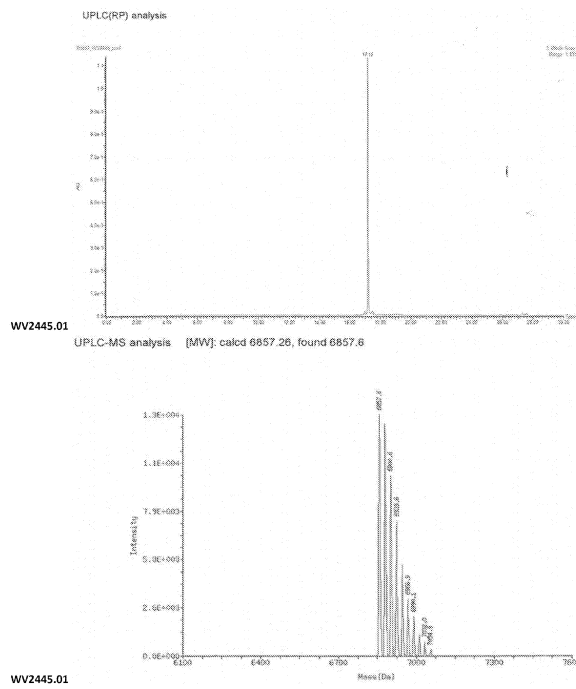
30

40

50

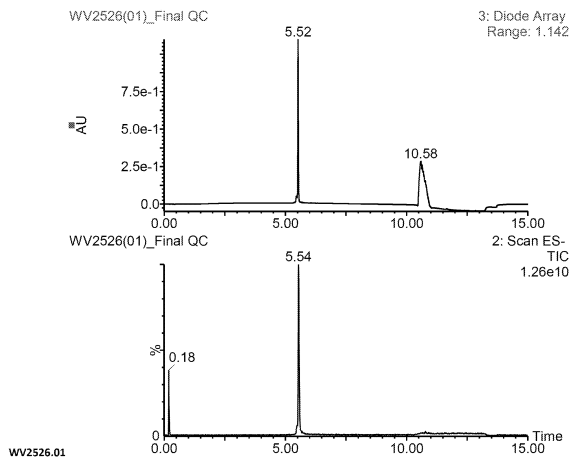
【図 27 F】

FIG. 27F.



【図 27 G】

FIG. 27G.

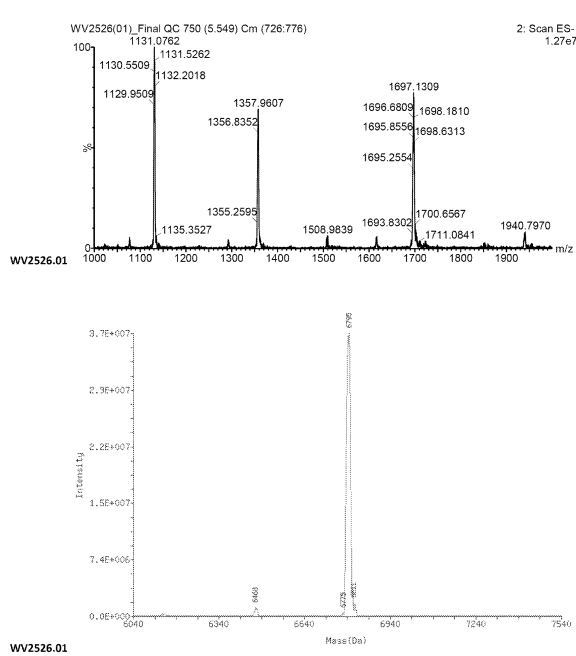


10

20

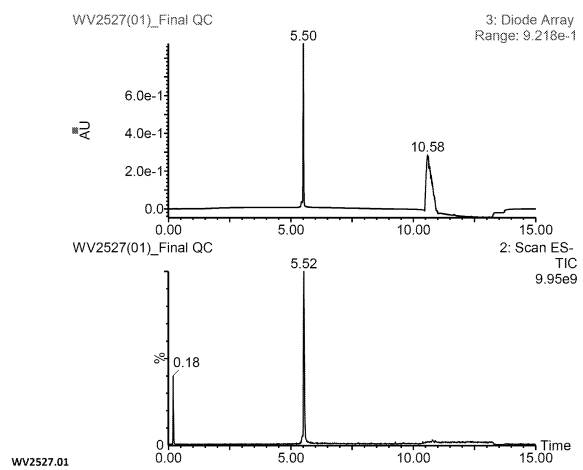
【図 27 H】

FIG. 27H.



【図 27 I】

FIG. 27I.



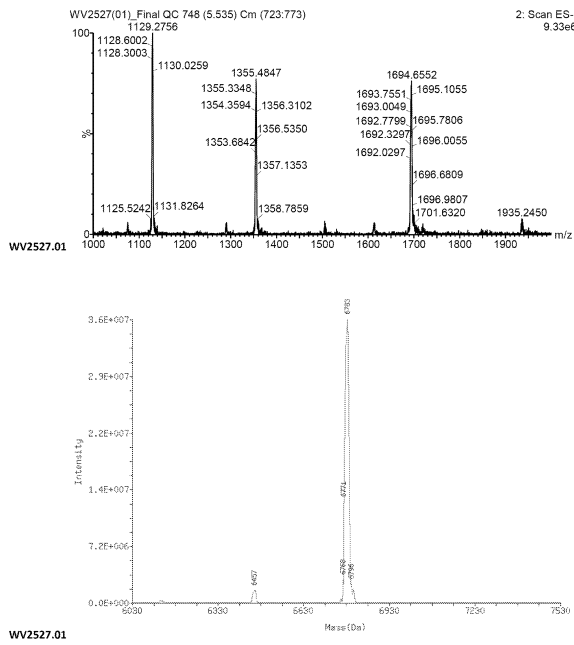
30

40

50

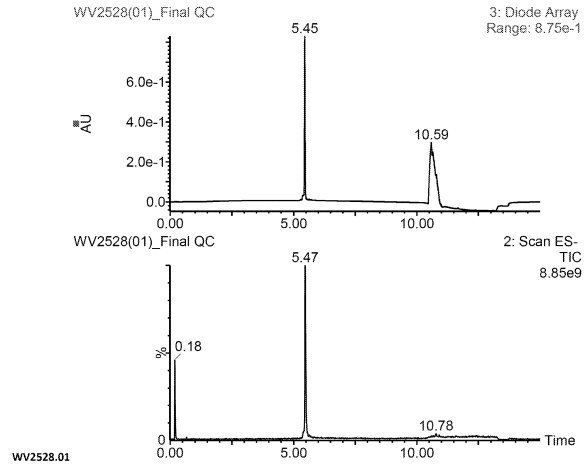
【図 27 J】

FIG. 27J.



【図 27 K】

FIG. 27K.

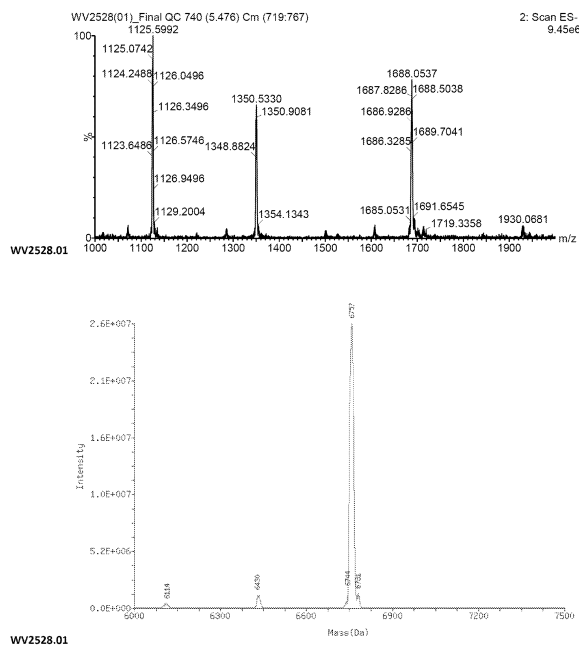


10

20

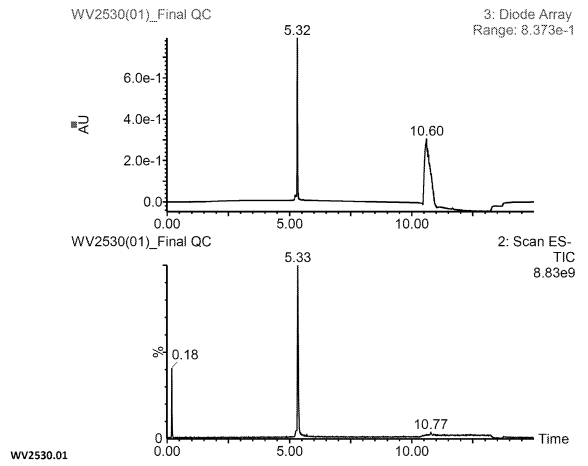
【図 27 L】

FIG. 27L.



【図 27 M】

FIG. 27M.



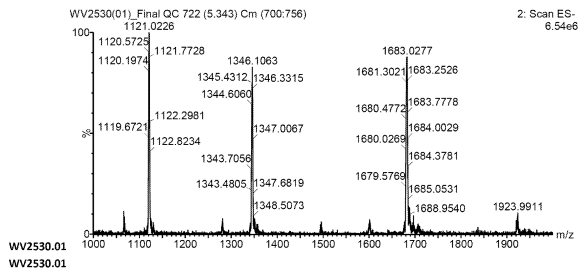
30

40

50

【図 27 N】

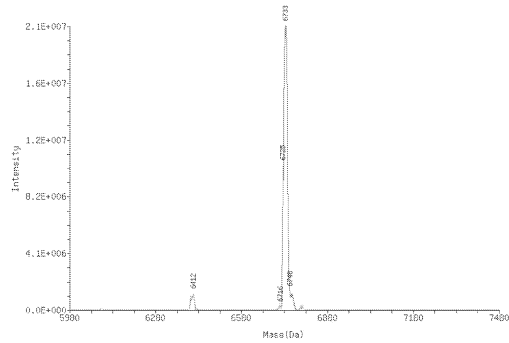
FIG. 27N.



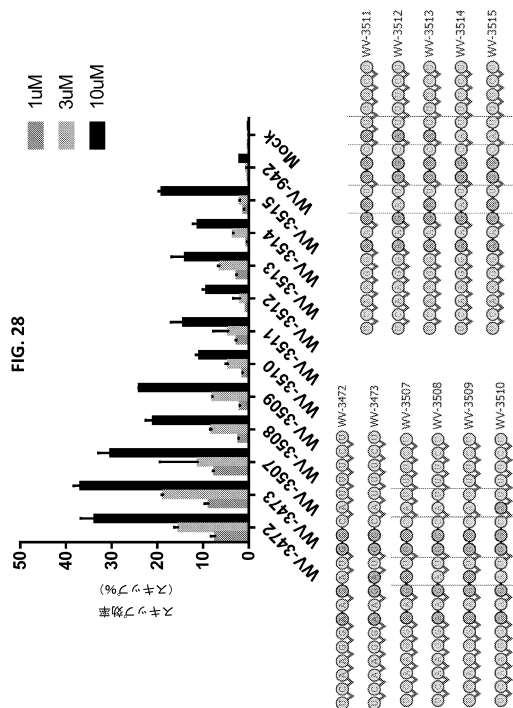
【図 270】

FIG. 270.

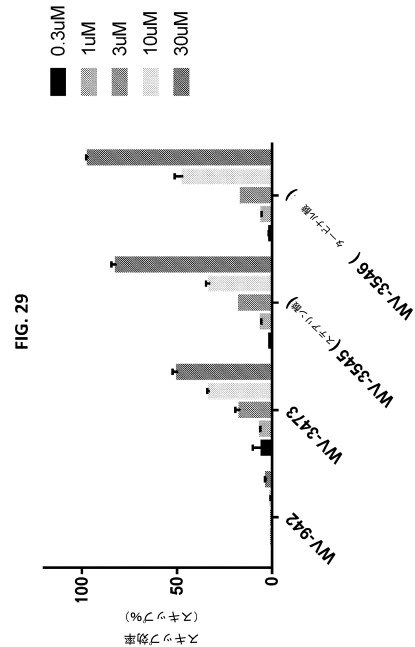
WV#	質量計算値 (D a)	質量実測値 (D a)
WV887.02	6977.61544	6977.5
WV892.02	6977.61544	6976.8
WV896.01	6977.61544	6976.5
WV1714.01	6833.18920	6827.9
WV2444.01	6833.18920	6828.8
WV2445.01	6857.26024	6857.6
WV2526.01	6797.08264	6795
WV2527.01	6785.04712	6783
WV2528.01	6760.97608	6757
WV2530.01	6736.85032	6733



【図 28】

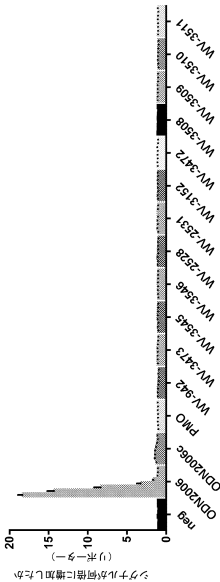


【圖 29】



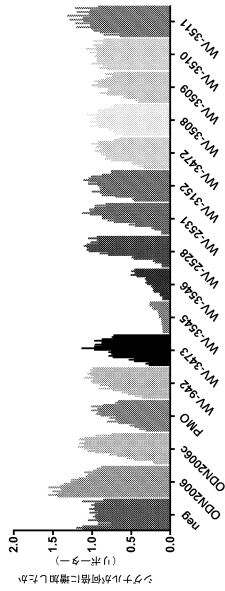
【図 3 0】

FIG. 30



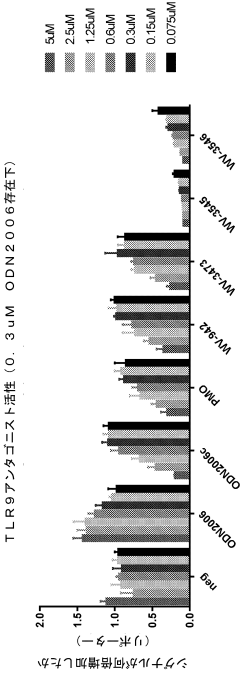
【図 3 1】

FIG. 31



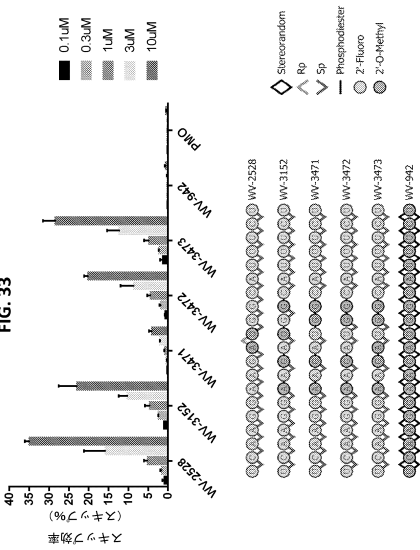
【図 3 2】

FIG. 32



【図 3 3】

FIG. 33



10

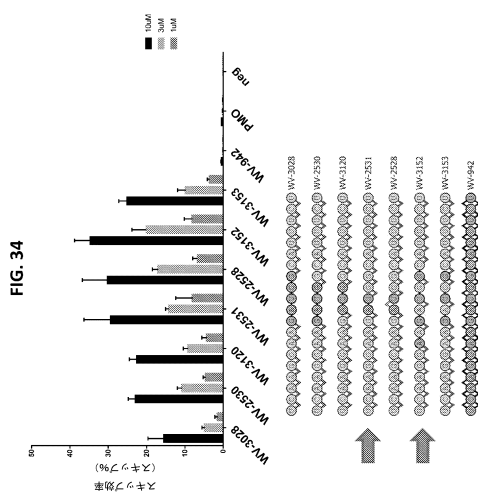
20

30

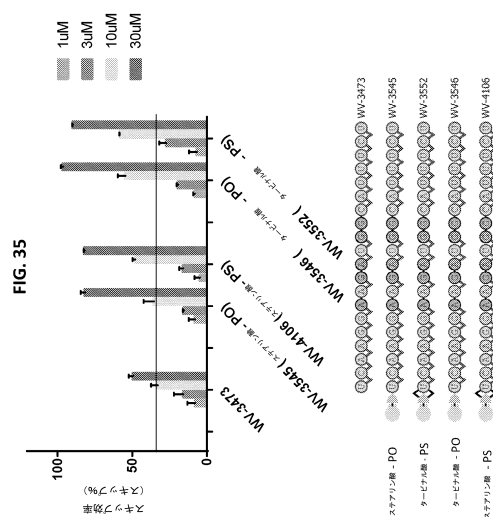
40

50

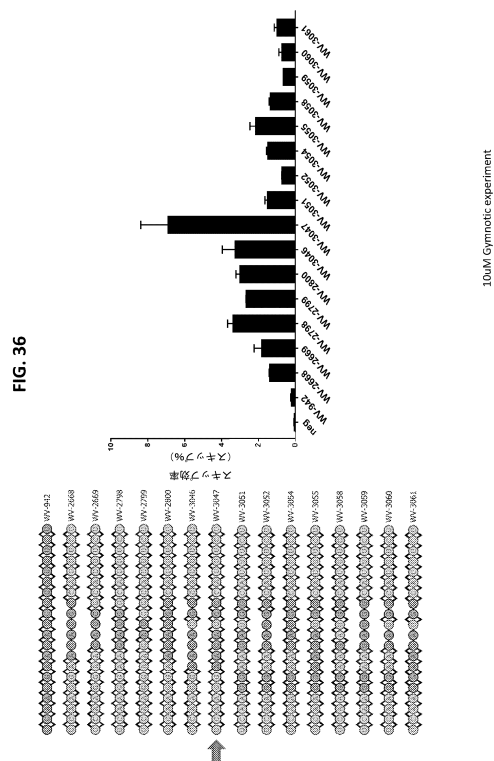
【図 3 4】



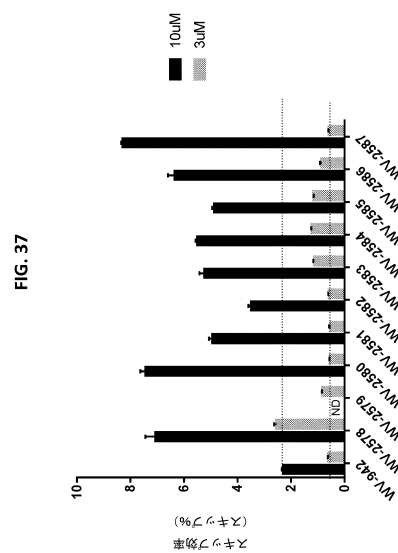
【図 3 5】



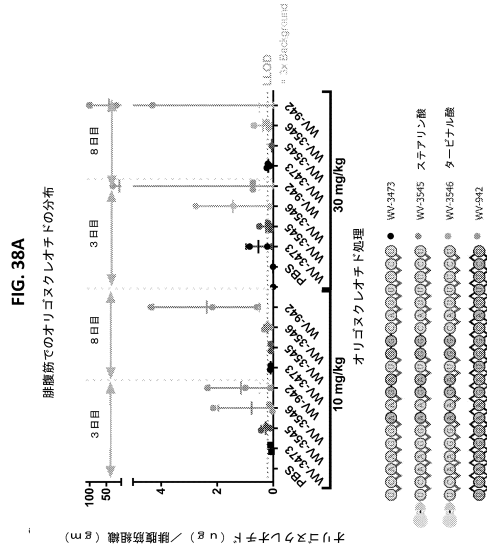
【図 3 6】



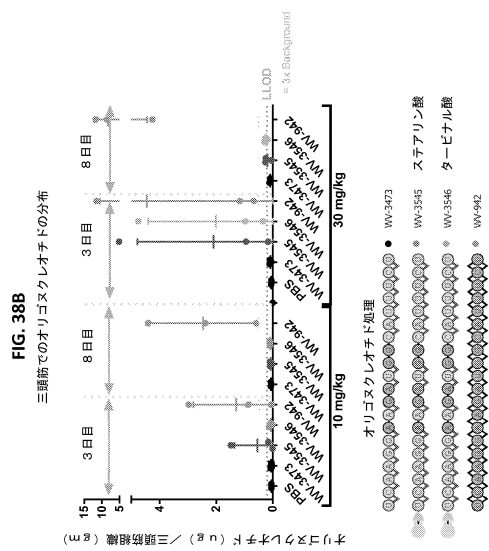
【図 37】



【図 3 8 A】

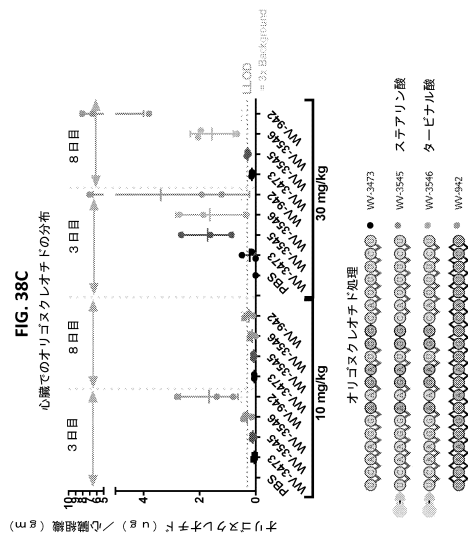


【図 3 8 B】

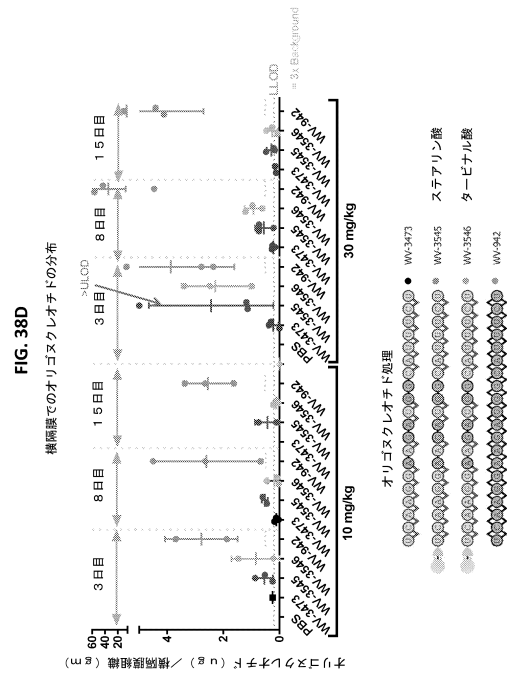


10

【図 3 8 C】



【図 3 8 D】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/14

(31)優先権主張番号 62/331,961

(32)優先日 平成28年5月4日(2016.5.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/331,966

(32)優先日 平成28年5月4日(2016.5.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ディバカラメノン セスマダバン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 フランシス クリストファー ジェイ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 フランクーカメネスキー マリア デイビッド

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 イワモト ナオキ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 ル ゲンリャン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 マラッパン スブラマニアン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 ミーナ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 ヴァージェシー チャンドラ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 ヴァーダイン グレゴリー エル

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 ヤン ハイリン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 チャン ジェイソン ジンシン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ, ケンブリッジ 7 3 3 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

合議体

審判長 福井 悟

審判官 上條 肇

審判官 北田 祐介

(56)参考文献 国際公開第2015/107425 (WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12N 15/00 - 15/90

Pubmed

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

MEDLINE/CAPlus/BIOSIS/EMBASE/WPIDS/REGISTRY (STN)