(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-513847
(P2025-513847A)
(43)公表日　令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/11 (2006.01)		C12N	15/11	Z	4B063
C12N 15/09 (2006.01)		C12N	15/09	100	4C057
C12Q 1/06 (2006.01)		C12Q	1/06		4C084
C12Q 1/68 (2018.01)		C12Q	1/68	100Z	4C086
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全981頁）　最終頁に続く

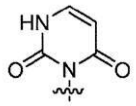
(21)出願番号　特願2024-560379(P2024-560379)
(86)(22)出願日　令和5年4月14日(2023.4.14)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月6日(2024.12.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/018742
(87)国際公開番号　WO2023/201095
(87)国際公開日　令和5年10月19日(2023.10.19)
(31)優先権主張番号　63/331,756
(32)優先日　令和4年4月15日(2022.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/397,320
(32)優先日　令和4年8月11日(2022.8.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/411,062
最終頁に続く

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

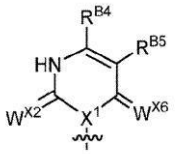
(54)【発明の名称】　オリゴヌクレオチド組成物及びそれに関連する方法

(57)【要約】
本開示は、有用なオリゴヌクレオチド組成物及びそれに関連する方法を特徴とする。本開示は、塩基配列、化学修飾（例えば、糖の修飾、塩基及び／又はヌクレオチド間結合）又はそのパターン等のオリゴヌクレオチドの構造的要素がオリゴヌクレオチド特性及び活性に対して著しい影響を有し得るという認識を包含する。本開示は、ｍＲＮＡ中のアデノシンの脱アミノ化が、例えば、それを必要とする対象において治療的成果をもたらす障害を治療する方法も提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
オリゴヌクレオチドであって、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’を含み、N_{-1}、N_0及びN_1の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、
（ａ）N_0の核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、
【化１】



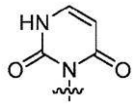
であるか、又はＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：
【化２】



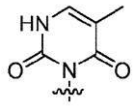
BA-III-e

（式中、
X^1は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、
W^{X2}及びW^{X6}の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
R^{B4}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－L^{B4}－R^{B41}であり、R^{B41}は、Ｒ’であり、
R^{B5}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－L^{B5}－R^{B51}であり、R^{B51}は、－Ｒ’、－$N(R')_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、
L^{B4}及びL^{B5}の各々は、独立して、L^Bであり、
各L^Bは、独立して、共有結合又は０～６個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－$S(O)_2N(R')$－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられており、
各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環であり、
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－$C(O)N(R)_2$又は－SO_2Rであり、及び
各Ｒは、独立して、－Ｈ又は$C_{1\sim20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim20}$アリール、$C_{6\sim20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6\sim20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する）

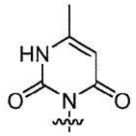
の構造を有し、及び
（ｂ）Ｎ０の糖は、２’－ＯＲ修飾を含み、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である、オリゴヌクレオチド。
【請求項２】
Ｎ０の前記核酸塩基は、
【化３】



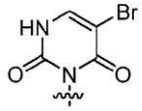
である、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３】
Ｎ０の前記核酸塩基は、
【化４】



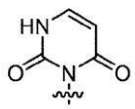
である、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４】
Ｎ０の前記核酸塩基は、
【化５】



である、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項５】
Ｎ０の前記核酸塩基は、
【化６】



である、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６】
ＲＢ４は、－Ｈではない、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７】
Ｎ０の前記糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である、請求項２に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項８】
Ｎ０の前記糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である、請求項２に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項９】
１つ以上の２’－Ｆ修飾糖を含む、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１０】
前記オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、前記標的核酸中の標的アデノシンは、修飾され、前記オリゴヌクレオチドが前記標的核酸とアラインメントされる場合、Ｎ０は、前記標的アデノシンの反対側である、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１１】

前記標的アデノシンは、ＧからＡへの変異である、請求項１０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１２】
約１０～２００個（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０個等）の核酸塩基の長さを有する、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１３】
前記オリゴヌクレオチドの塩基配列は、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の、ワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って標的アデノシンを含む標的核酸の一部の塩基配列と相補的である、請求項１２に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１４】
前記相補性は、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）である、請求項１３に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１５】
前記相補性は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを除いて１００％である、請求項１３又は１４に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１６】
N_{-1}の核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅの前記構造を有する、請求項１～１５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１７】
N_{-1}の前記核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、
【化７】


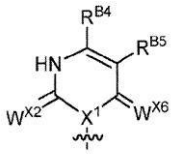
である、請求項１～１６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項１８】
オリゴヌクレオチドであって、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１

１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する第１のドメイン及び約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する第２のドメインを含むオリゴヌクレオチド。

【請求項１９】

オリゴヌクレオチドであって、５’－$N_{1}N_{0}N_{-1}$－３’を含み、N_{-1}、N_{0}及びN_{1}の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、N_{0}の核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：

【化８】



BA-III-e

（式中、

X^{1}は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、

W^{X2}及びW^{X6}の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、

R^{B4}は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_{2}$又は$-L^{B4}-R^{B41}$であり、R^{B41}は、Ｒ’であり、

R^{B5}は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_{2}$又は$-L^{B5}-R^{B51}$であり、R^{B51}は、－Ｒ’、$-N(R')_{2}$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、

L^{B4}及びL^{B5}の各々は、独立して、L^{B}であり、

各L^{B}は、独立して、共有結合又は０～６個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価C_{1}～$_{10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_{2}-$、$-S(O)_{2}N(R')-$、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられており、

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

各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）$N(R)_{2}$又は$-SO_{2}R$であり、及び

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

２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は

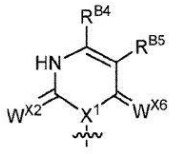
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する）

の構造を有する、オリゴヌクレオチド。

【請求項２０】

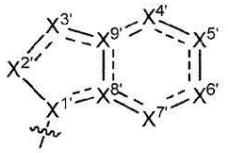
オリゴヌクレオチドであって、ヌクレオシドN_0を含み、N_0の核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：
【化９】



BA-III-e

（式中、
X^1は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、
W^{X2}及びW^{X6}の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
R^{B4}は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$又は$-L^{B4}-R^{B41}$であり、R^{B41}は、Ｒ’であり、
R^{B5}は、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$又は$-L^{B5}-R^{B51}$であり、R^{B51}は、－Ｒ’、$-N(R')_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、
L^{B4}及びL^{B5}の各々は、独立して、L^Bであり、
各L^Bは、独立して、共有結合又は０～６個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R')-$、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられており、
各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環であり、
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、$-C(O)N(R)_2$又は$-SO_2R$であり、及び
各Ｒは、独立して、－Ｈ又は$C_{1\sim20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim20}$アリール、$C_{6\sim20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6\sim20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する）
の構造を有する、オリゴヌクレオチド。
【請求項２１】
前記オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側である、請求項２０に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項２２】
オリゴヌクレオチドであって、５’－$N_{-1}N_0N_{-1}$－３’を含み、N_{-1}、N_0及びN_1の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、N_0の核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩ：

【化１０】



BA-VI

（式中、
各
【化１１】
═

は、独立して、単結合又は二重結合であり、
$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、
$X^{2'}$は、－Ｃ（$W^{X2'}$）－、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－CH_2－であり、$R^{B2'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B2'}$－Ｒ’であり、及び$W^{X2'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）＝、－Ｎ＝、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、$R^{B3'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B3'}$－Ｒ’であり、
$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X4'}$）－、－Ｃ（＝Ｎ$R^{B4'}$）－、－Ｎ（$R^{B4'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－ＮＨ－若しくは－CH_2－であり、各$R^{B4'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成し、各$R^{B41'}$は、独立して、－Ｒ’であり、及び$W^{X4'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）$_2$－、－Ｎ（$R^{B5'}$）－、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝、－Ｃ（$W^{X5'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝であり、各$R^{B5'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B5'}$－$R^{B51'}$であり、$R^{B51'}$は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、及び$W^{X5'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B6'}$）＝、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X6'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝であり、各$R^{B6'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B6'}$は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成し、各$R^{B61'}$は、独立して、Ｒ’であり、及び$W^{X6'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B7'}$）＝、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X7'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝、－Ｎ（$R^{B7'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝であり、各$R^{B7'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B7'}$は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成し、各$R^{B71'}$は、独立して、Ｒ’であり、$W^{X7'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{8'}$及び$X^{9'}$の各々は、独立して、Ｃ又はＮであり、
$L^{B2'}$、$L^{B3'}$、$L^{B4'}$、$L^{B5'}$、$L^{B6'}$及び$L^{B7'}$の各々は、独立して、L^{B}であり、及び

各L^Bは、独立して、共有結合又は０～６個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価$C_{1～10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－$S(O)_2N$（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられており、
各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環であり、
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$又は－SO_2Ｒであり、及び
各Ｒは、独立して、－Ｈ又は$C_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～20}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する）
の構造を有する、オリゴヌクレオチド。

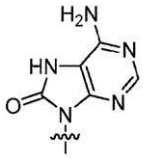
【請求項２３】
$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－である、請求項２２に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２４】
$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である、請求項２３に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２５】
$X^{3'}$は、－ＮＨ－である、請求項２４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２６】
$X^{1'}$は、

【化１２】



である、請求項２２に記載のオリゴヌクレオチド。

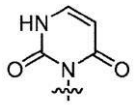
【請求項２７】
N_0の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である、請求項２６に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２８】
N_0の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である、請求項２６に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項２９】
前記オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側である、請求項２２に記載のオリゴヌクレオチド。

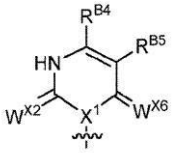
【請求項３０】
N_{-1}の核酸塩基は、ＢＡであり、ＢＡは、

【化１３】



であるか、又はＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体を含み、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ：

【化１４】



BA-III-e

（式中、
X^1は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、
W^{X2}及びW^{X6}の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
R^{B4}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－L^{B4}－R^{B41}であり、R^{B41}は、Ｒ’であり、
R^{B5}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－L^{B5}－R^{B51}であり、R^{B51}は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、
L^{B4}及びL^{B5}の各々は、独立して、L^Bであり、
各L^Bは、独立して、共有結合又は０～６個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和若しくは部分不飽和鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられており、
各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環であり、
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$又は－SO_2Ｒであり、及び
各Ｒは、独立して、－Ｈ又は$C_{1\sim20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim20}$アリール、$C_{6\sim20}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6\sim20}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、前記原子と合わせて、前記原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、前記介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する）
の構造を有する、請求項２２～２９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項３１】

約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５

０個等）の核酸塩基の長さを有する第１のドメイン及び約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する第２のドメインを含む、請求項１に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項３２】

２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含むか、又は前記オリゴヌクレオチド中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、２’－Ｆ修飾を含む、請求項１～３１のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項３３】

２’－ＯＭｅ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含むか、又は前記オリゴヌクレオチド中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、２’－ＯＭｅ修飾を含む、請求項３２に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項３４】

２’－ＭＯＥ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含む、請求項３３に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項３５】
前記オリゴヌクレオチド中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、２’－ＭＯＥ修飾を含む、請求項３４に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３６】
１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含み、各２’－Ｆブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖以外の糖である、請求項３３に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３７】
前記オリゴヌクレオチド中に２個以上の２’－Ｆブロックが存在する、請求項３６に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３８】
前記オリゴヌクレオチド中に２個以上の分離ブロックが存在する、請求項３７に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項３９】
各分離ブロックは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖を含み、Ｒは、－Ｈではない、請求項３８に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４０】
各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖又は二環式糖であり、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、請求項３８に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４１】
分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、請求項３８に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４２】
各２’－Ｆブロック中に約１、２、３、４又は５個の２’－Ｆ修飾糖が存在する、請求項３９に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４３】
Ｎ$_0$の５’側に５個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上）のヌクレオシドが存在し、及びＮ$_0$の３’側に５個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上）のヌクレオシドが存在する、請求項３９に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項４４】
５’－Ｎ$_2$Ｎ$_1$Ｎ$_0$Ｎ$_{-1}$Ｎ$_{-2}$－３’を含み、Ｎ$_2$、Ｎ$_1$、Ｎ$_0$、Ｎ$_{-1}$及びＮ$_{-2}$の各

々は、独立して、ヌクレオシドであり、前記オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側である、請求項３９に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項４５】

N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、請求項４４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項４６】

N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、請求項４５に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項４７】

N_{-1}の糖は、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、請求項４６に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項４８】

N_{-1}の前記核酸塩基は、Ｇである、請求項４７に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項４９】

N_{-1}の前記核酸塩基は、ヒポキサンチンである、請求項４７に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５０】

N_2とN_1との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合、ＰＳヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）又はＰＮヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である、請求項４４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５１】

N_1とN_0との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合、ＰＳヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）又はＰＮヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である、請求項４４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５２】

N_0とN_{-1}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合、ＰＳヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）又はＰＮヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である、請求項４４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５３】

N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合、ＰＳヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）又はＰＮヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である、請求項４４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５４】

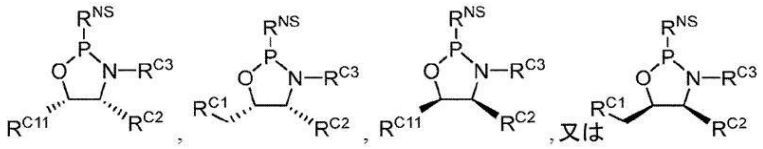
５’－N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2} N_{-3}－３’を含み、N_{-3}は、独立して、ヌクレオシドであり、及びN_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合、ＰＳヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）又はＰＮヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である、請求項３９に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５５】

N_{-2}とN_{-3}との間の前記ヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合又はＰＳヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である、請求項５４に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項５６】
各ヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＯ結合、ＰＮ結合及びＰＳ結合から選択される、請求項１～５５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項５７】
１つ以上のＰＮ結合を含む、請求項１～５６のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項５８】
各ＰＮヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である、請求項５７に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項５９】
オリゴヌクレオチドであって、修飾されたヌクレオチド間結合の位置において、－O^{5}－P^{L}（R^{CA}）－O^{3}－
（式中、
P^{L}は、Ｐ又はＰ（＝Ｗ）であり、
Ｗは、Ｏ、Ｓ又はW^{N}であり、
R^{CA}は、任意選択的に置換又はキャップ付加された不斉補助剤部分であるか又はそれを含み、
O^{5}は、糖の５’－炭素に結合された酸素であり、及び
O^{3}は、糖の３’－炭素に結合された酸素である）
の構造を有する結合であることを除いて、請求項１～５８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと他の点で同一であるオリゴヌクレオチド。
【請求項６０】
各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される、請求項１～５９のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項６１】
ホスホラミダイトであって、前記ホスホラミダイトの核酸塩基は、請求項１～６０のいずれか一項に記載の核酸塩基又はその互変異性体であり、前記核酸塩基又はその互変異性体は、任意選択的に置換又は保護されている、ホスホラミダイト。
【請求項６２】
ホスホラミダイトであって、前記ホスホラミダイトの核酸塩基は、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、前記核酸塩基は、任意選択的に置換又は保護されている、ホスホラミダイト。
【請求項６３】
前記ホスホラミダイトの糖は、請求項１～６０のいずれか一項に記載の糖であり、前記糖は、任意選択的に保護されている、請求項６１又は６２に記載のホスホラミダイト。
【請求項６４】
R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$の構造を有し、R^{NS}は、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり、及び各Ｒは、本明細書に記載の通りである、請求項６１又は６２に記載のホスホラミダイト。
【請求項６５】
R^{NS}－Ｐ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_{2}$の構造を有する、請求項６１又は６２に記載のホスホラミダイト。
【請求項６６】
不斉補助剤部分を含み、リンは、前記不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合されている、請求項６１～６４のいずれか一項に記載のホスホラミダイト。
【請求項６７】

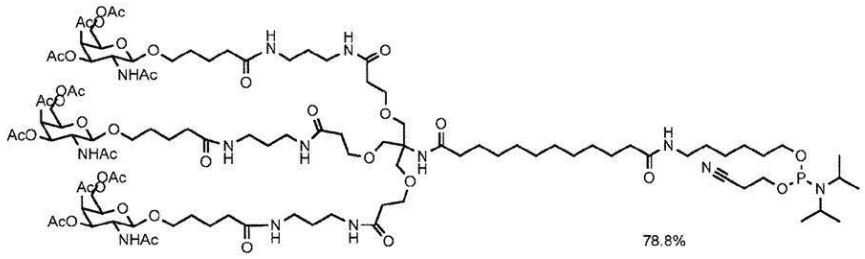
【化１５】



又はその塩の構造を有する、請求項６１～６４のいずれか一項に記載のホスホラミダイト。

【請求項６８】

【化１６】



の構造を有するホスホラミダイト。

【請求項６９】

オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの－ＯＨ基を、請求項６１～６８のいずれか一項に記載のホスホラミダイト又は化合物とカップリングさせることを含む方法。

【請求項７０】

有効量の、請求項１～６０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含むか又は送達する医薬組成物。

【請求項７１】

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、前記複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、前記複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立して、請求項１～６０のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。

【請求項７２】

前記複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立して、薬学的に許容される塩形態である、請求項７１に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項７３】

前記複数のオリゴヌクレオチドは、同一である、請求項７１又は７２に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項７４】

前記複数の共通の構成を共有する前記組成物中のオリゴヌクレオチドのうち、前記複数のパーセンテージは、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり

、及びｎｃは、キラル結合リンの数である、請求項７１～７３のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７５】
医薬組成物であり、及び薬学的に許容される担体を含む、請求項７１～７４のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。
【請求項７６】
細胞、組織又は動物中の薬剤又はその組成物を評価することであって、前記細胞、組織又は動物は、病態、障害若しくは疾患に関連するか若しくはその細胞、組織若しくは器官であるか若しくはそれを含み、及び／又は病態、障害若しくは疾患に関連するヌクレオチド配列を含む、評価することと、
病態、障害又は疾患に罹患しやすいか又は罹患している対象に、前記病態、障害又は疾患を予防又は治療するための有効量の薬剤又は組成物を投与することと
を含む方法。
【請求項７７】
オリゴヌクレオチド又は組成物を特徴付ける方法であって、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現する細胞又はその集団に前記オリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
【請求項７８】
標的核酸における標的アデノシンを修飾する方法であって、前記標的核酸を、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法、又は
標的核酸における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、前記標的核酸を、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法、又は
特定の核酸の産物を生成するか又はそのレベルを回復若しくは増大させる方法であって、標的核酸を、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、前記標的核酸は、標的アデノシンを含み、及び前記特定の核酸は、前記特定の核酸が前記標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有する点で前記標的核酸と異なる、方法、又は
標的核酸の産物のレベルを低減する方法であって、標的核酸を、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、前記標的核酸は、標的アデノシンを含む、方法、又は
タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系におけるタンパク質－タンパク質相互作用を調節する方法であって、前記コードＲＮＡを、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、前記コードＲＮＡ中のアデノシンは、編集され、タンパク質は、前記編集されたｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、前記編集されたタンパク質は、前記タンパク質－タンパク質相互作用に関与するアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法、又は
タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系における薬剤とのタンパク質の相互作用を調節する方法であって、前記コードＲＮＡを、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、前記コードＲＮＡ中のアデノシンは、編集され、タンパク質は、前記編集されたｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、前記編集されたタンパク質は、前記タンパク質－薬剤相互作用に関与するアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法、又は
タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系における薬剤とのタンパク質の相互作用を調節する方法であって、前記系に、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、前記コードＲＮＡ中のアデノシンは、編集され、タンパク質は、前記編集されたｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、前記編集されたタンパク質は、前記タンパク質－薬剤相互作用に関与す

るアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法、又は
系においてタンパク質とそのパートナータンパク質との間の相互作用を調節する方法であって、前記系に、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、前記オリゴヌクレオチド又は組成物は、前記タンパク質又はそのパートナータンパク質をコードする核酸中のアデノシンを編集することができ、及び編集された核酸は、前記タンパク質とそのパートナータンパク質との間の前記相互作用に関与する少なくとも１つのアミノ酸残基において、未編集の核酸によってコードされるタンパク質と異なるタンパク質をコードする、方法、又は
系において核酸及び／又はそれによってコードされる産物のレベル、構造及び／又は活性を調節する方法であって、前記核酸を、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、前記核酸中のアデノシンは、編集される、方法、又は
系において核酸及び／又はそれによってコードされる産物のレベル、構造及び／又は活性を調節する方法であって、前記系に、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、前記核酸中のアデノシンは、編集される、方法、又は
免疫細胞中の転写物を編集する方法であって、免疫細胞に、有効量の、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法、又は
系にオリゴヌクレオチドを送達する方法であって、追加の化学的部分又はその塩と共に前記オリゴヌクレオチドのコンジュゲートを前記系に投与することを含む方法、
オリゴヌクレオチドの編集レベルを改善する方法であって、請求項１～６０又は７０～７５のいずれか一項又は本開示に記載の構造的要素を組み込むことを含む方法、又は
本開示に記載の化合物、オリゴヌクレオチド、組成物、核酸塩基、糖、ヌクレオシド、ヌクレオチド間結合又は方法。
【請求項７９】
病態、障害又は疾患を予防又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与又は送達することを含む方法。
【請求項８０】
病態、障害又は疾患は、ＧからＡへの変異に関連している、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
病態、障害又は疾患は、肝臓の病態、障害又は疾患である、請求項８１に記載の方法。
【請求項８２】
ｍＲＮＡスプライシングを変更するための、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ｍＲＮＡの標的アデノシンは、編集される、使用、又は
タンパク質発現をサイレンシングするための、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、タンパク質をコードするｍＲＮＡの標的アデノシンは、編集される、使用、又は
ナンセンス変異を修復するための、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ＲＮＡの標的アデノシンは、前記ナンセンス変異が修復されるように編集される、使用、
ミスセンス変異を修復するための、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ＲＮＡの標的アデノシンは、前記ミスセンス変異が修復されるように編集される、使用、又は
コドン中の標的アデノシンを編集するための、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物の使用、又は
上流ＯＲＦ中の標的アデノシンを編集するための、請求項１～６０、７０～７５又は７８のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物の使用。

【請求項８３】
本明細書又は例示的実施形態１～２５９７のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド、組成物、ホスホラミダイト、化合物、薬剤、方法又は使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、各々が全体として参照により本明細書に組み込まれる、２０２２年４月１５日に出願された米国仮特許出願第６３／３３１，７５６号、２０２２年８月１１日に出願された同第６３／３９７，３２０号、２０２２年９月２８日に出願された同第６３／４１１，０６２号及び２０２３年３月２３日に出願された同第６３／４５４，２９９号に対する優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
背景
オリゴヌクレオチドは、様々な用途、例えば治療、診断及び／又は研究用途で有用である。例えば、様々な遺伝子を標的化するオリゴヌクレオチドは、そのような標的遺伝子に関連する病態、障害又は疾患の治療に有用であり得る。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
概要
特に、本開示は、設計されたオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明される通りの修飾（例えば、核酸塩基糖及び／又はヌクレオチド間結合に対する修飾並びにそのパターン）を含む。いくつかの実施形態では、本開示（例えば、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド組成物、方法等）の技術（化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）、組成物、方法等）は、核酸の編集（例えば、核酸における部位特異的編集（例えば、標的アデノシンの編集））に特に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通り、提供される技術は、核酸編集（例えば、ＡからＩへの変換等の１つ以上のＡ残基の修飾）の効率を著しく改善させ得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ＲＮＡにおける編集（例えば、Ａ残基を修飾する、例えばＡからＩに変換する）ための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、転写物（例えば、ｍＲＮＡ）において編集する（例えば、Ａ残基を修飾する、例えばＡからＩに変換する）ための技術を提供する。特に、提供される技術は、核酸を編集するための（例えば、Ａを修飾する（例えば、ＧからＡへの変異の結果として）ための）ＡＤＡＲ（ＲＮＡに作用するアデノシンデアミナーゼ）タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１及び／又はＡＤＡＲ２）等の内在性タンパク質の利用の利益を提供する。当業者は、内在性タンパク質のそのような利用が、いくつかの課題を回避することができ、及び／又は外来成分（例えば、タンパク質（例えば、所望の活性をもたらすオリゴヌクレオチド（及び／又はそれと標的核酸との二重鎖）に結合するように操作されたもの）、タンパク質をコードする核酸、ウイルス等）の送達を必要とするこれらの技術と比較して様々な利益を提供できることを理解することになる。
【０００４】
特に、いくつかの実施形態では、提供される技術のオリゴヌクレオチドは、有用な糖修飾及び／又はそのパターン（例えば、特定の修飾の存在及び／又は非存在）、核酸塩基修飾及び／又はそのパターン（例えば、特定の修飾の存在及び／又は非存在）、ヌクレオチド間結合修飾及び／又は立体化学及び／又はそのパターン［例えば、キラル結合リンの型、修飾及び／又は配置（Ｒｐ若しくはＳｐ）等］等を含み、本明細書で説明される１つ以上の他の構造的要素（例えば、追加の化学的部分）と合わされた場合、高い活性及び／又は様々な所望の特性（例えば、核酸編集の高い効率、高い選択性、高い安定性、高い細胞

取り込み、低い免疫刺激、低い毒性、改善された分布、改善された親和性等）を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、アデノシン編集のために利用される高いパーセンテージの天然のＲＮＡ糖を有するオリゴヌクレオチドと比較して高い安定性を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、高い活性（例えば、アデノシン編集活性）を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、高い選択性を提供し、例えば、いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸における標的アデノシンを同じ標的核酸における他のアデノシンより選択的に修飾すること（例えば、標的核酸における別のアデノシン又は他の全てのアデノシンと比べて標的アデノシンで２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０倍又はより多くの修飾）を提供する。

【０００５】

特に、本開示は、参照オリゴヌクレオチド及び組成物（例えば、本明細書で説明されるか又は当技術分野で報告されているもの）と比較して特性及び／又は活性が改善された、設計されたオリゴヌクレオチド及び組成物を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で実証されるように、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、改善された安定性、薬物動態特性、薬力学的特性及び／又は改善された活性（例えば、ＡからＩへの編集に関するもの）を提供し得る。本明細書では、様々な設計されたオリゴヌクレオチド及び組成物が説明される。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、そのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）を提供し、このオリゴヌクレオチドは、５’及び３’末端で糖修飾（例えば、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$Ｃ_{1～6}$アルキルである）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等））を独立して含むいくつか（例えば、１、２、３、４又は５個以上、いくつかの実施形態では３個以上）のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個以上、いくつかの実施形態では３個以上）のヌクレオシド及び／又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個以上、いくつかの実施形態では３個以上）のヌクレオシドは、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、最初の３個以上及び最後の３個以上のヌクレオシドは、独立して、糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオシドに結合した１つ以上のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、最初及び最後の両方のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、最初及び最後の両方のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、最初及び最後の両方のヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これらは、両方ともキラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ヌクレオシド$Ｎ_0$を含み、このヌクレシドは、天然のＤＮＡ（２つの２’－Ｈ）、天然のＲＮＡ糖又は２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、オリゴヌクレオチドがアデノシン編集に利用される場合、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、$Ｎ_1$（「＋」又は数字の前に何もないことは、５’方向への計数を示す（５’．．．$_{-1}NN_0N_{-1}$．．．３’））の糖は、２’－修飾糖、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、$Ｎ_1$の糖は、ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、$Ｎ_{-1}$（「－」は、３’方向への計数を示す（５’．．．$_{-1}NN_0N_{-1}$．．．３’））の糖は、２’－Ｆ修飾糖、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、$Ｎ_{-1}$の糖は、ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、$Ｎ_{-3}$の糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$Ｎ_2$と、その５’末端との間では、オリゴヌクレオチドは、複数の２’－Ｆ修飾糖及び複数の２’－修飾糖（例えば、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$Ｃ_{1～6}$アルキルである）、二環式糖、例えばＬＮＡ糖、ｃ

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

【０００６】

いくつかの実施形態では、本開示は、第１のドメイン及び第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供し、第１のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾を含み、及び第２のドメインは、２’－Ｆ修飾を有しない１つ以上の糖を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラル修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、

（ａ）第１のドメインと、

（ｂ）第２のドメインと

を含むオリゴヌクレオチドを提供し、

第１のドメインは、２’－Ｆ修飾を含む少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個以上の糖及び２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）をそれぞれ独立して含む１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個以上の糖を含み、

第２のドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）をそれぞれ独立して含む少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個以上の糖を含む。

【０００７】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、
（ａ）第１のドメインと、
（ｂ）第２のドメインと
を含むオリゴヌクレオチドを提供し、
第１のドメインの全ての糖の約２０％～８０％（例えば、約２５％～８０％、３０％～８０％、３５％～８０％、４０％～８０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５０％～８０％、５０％～７５％、５０％～６０％、５５％～８０％、６０～８０％又は約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％若しくは８０％）は、２’－Ｆ修飾を含み、第１のドメインの全ての糖の約２０％～７０％（例えば、約２０％～６０％、２０％～５０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～５０％又は約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％若しくは６０％）は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２，－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）を含み、及び
第２のドメインは、２’－Ｆ修飾を含まない少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個以上の修飾糖を含むか、又は第２のドメインの全ての糖の少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％は、２’－Ｆ修飾を含まない。

【０００８】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明される通りの第１のサブドメイン、第２のサブドメイン及び第３のサブドメインを含むか又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）をそれぞれ独立して含む１個以上（例えば、１～１０、１～５、１～３、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中において、２’－Ｆ修飾糖と比べて多くのそのような糖が存在する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の糖のいずれも２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－L^B－４’を全く含有しない。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖又は２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又は２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中に３つのヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、標的に結合する場合、第２のヌクレオシドのこれら３つは、標的アデノシンの反対である。いくつかの実施形態では、第２のヌクレオシドの糖は、本明細書で説明される通りの２’－ＯＲ修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を全く含有しない。いくつかの実施形態では、そのような糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２’－ＯＭｅ、２，－ＭＯＥ、２’－Ｏ－L^B－４’（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）等）を含む１個以上（例えば、１～１０、１～５、１～３、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中において、２’－Ｆ修飾糖と比べて多くのそのような糖が存在する。

【０００９】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－ＯＲ修飾を独立して含む少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０以上の修飾糖を含むか、又は第２のドメインの全ての糖の少な

くとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％は、２’－ＯＲ修飾を含み、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ2ＣＨ2ＯＣＨ3である。本明細書で説明される通り、他の糖修飾も、任意選択的に、本明細書で説明される塩基修飾及び／又はヌクレオチド間結合修飾と共に本開示に従って利用され得る。

【００１０】

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

【００１１】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的アデノシンを含む標的核酸の塩基配列と実質的に相補的である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸とアラインメントされる場合、１つ以上のミスマッチ（非ワトソン－クリック塩基対）を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸とアラインメントされる場合、１つ以上のゆらぎ（例えば、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、Ｉ－Ｃ等）を含む。いくつかの実施形態では、ミスマッチ及び／又はゆらぎは、１つ以上のタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）が、提供されるオリゴヌクレオチド及び標的核酸によって形成される二重鎖を認識することを促進し得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、そのような二重鎖を認識して結合する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、例えば、５’側に５～５０個のヌクレオシド及び３’側上に１～５０個のヌクレオシドを伴って、提供されるオリゴヌクレオチドの中程に位置する。いくつかの実施形態では、５’側は、３’側と比べて多くのヌクレオシドを有する。いくつかの実施形態では、５’側は、３’側と比べて少ないヌクレオシドを有する。いくつかの実施形態では、５’側は、３’側と同じ数のヌクレオシドを有する。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、１５～４０個（例えば、１５、２０、２５、３０個等）の連続した塩基の、表で説明されるオリゴヌクレオチドを含む。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の塩基配列は、表で説明されるオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか又はそれを含む。

【００１２】

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

【００１３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、標的アデノシンの修飾を促進する

。いくつかの実施形態では、標的アデニンの反対側にある核酸塩基は、Ｕが存在する場合と比較して、酵素（例えば、ＡＤＡＲ）との相互作用を維持する一方、Ｕと比べて小さい強さで標的アデニンと相互作用する（例えば、より少ない水素結合を形成する）。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基及び／又はその関連する糖は、酵素（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）による標的アデノシンの能力改変に対するある程度の柔軟性を提供する（例えば、Ｕと比較して）。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基（標的アデニンに対して、例えばＩ及びその誘導体）のすぐ隣の５’又は３’にある核酸塩基は、標的アデニンの修飾を促進する。特に、本開示は、そのような核酸塩基が、提供されるオリゴヌクレオチド及びその標的核酸の二重鎖が修飾酵素（例えば、ＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２）と相互作用する場合、Ｇより少ない立体障害をもたらし得ることを認める。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、立体障害が低減又は除去され得る（例えば、標的Ａの反対側のヌクレオシドの隣がＧではない）ように選択（例えば、複数のアデノシン残基が好適な標的である場合）及び／又は設計される（例えば、本明細書で説明される様々な核酸塩基の利用を介して）。

【００１４】

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

【００１５】

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

は、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＳ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上のＰＯ結合、１つ以上のＰＳ結合及び１つ以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン又はオリゴヌクレオチドの第１のヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン又はオリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、天然のＤＮＡ糖は、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、天然のＤＮＡ糖は、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）におけるそれぞれの天然のＤＮＡ糖は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のＤＮＡ糖は、独立して、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、天然のＲＮＡ糖は、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、天然のＲＮＡ糖は、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）におけるそれぞれの天然のＲＮＡ糖は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のＲＮＡ糖は、独立して、ＰＮ又はＰＳヌクレオチド間結合に結合される。

【００１６】

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

【００１７】

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

【００１８】

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

、８５％、９０％、９５％若しくは９９％等）又は全てのキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個又は少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、８５～９５％、９０～９５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％等）又は全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも６０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも７０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも７５％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも８０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも８５％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９０％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９５％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９６％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９７％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも９８％は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、３個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、４個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、５個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、６個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、７個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、８個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、９個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、１０個以下の連続したホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、糖の大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超若しくはより高い）又は全てが天然のＤＮＡ、及び／又はＲＮＡ、及び／又は２’－Ｆ修飾糖である部分で利用されない。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が利用される場合、そのようなヌクレオチド間結合の１つ以上又は大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超若しくはより高い）又は全ては、独立して、安定性を改善させ得る糖に結合している。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が利用される場合、そのようなヌクレオチド間結合の１つ以上又は大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超若しくはより高い）又は全ては、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）に結合されている。いくつかの実施形態では、連続したＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が利用される場合、そのようなヌクレオチド間結合の１つ以上又は大部分（例えば、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％超若しくはより高い）又は全ては、独立して、２’－Ｏ

Ｒ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）に結合されている。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【００１９】

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

【００２０】

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

【００２１】

いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通り、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物と比較していくつかの利点（例えば、より高い安定性、活性等）を提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＡＤＡＲタンパク質の様々なアイソフォーム（例えば、ＡＤＡＲ１のｐ１５０及びｐ１１０形態）で高レベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換）活性を提供する一方、対応する立体的に不規則な組成物は、ＡＤＡＲタンパク質の特定のアイソフォーム（例えば、ＡＤＡＲ１のｐ１５０アイソフォーム）のみで高レベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換）活性を提供することが観察された。

【００２２】

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

【００２３】

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

【００２４】

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

【００２５】

本明細書で説明される通り、本開示のオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な形態で提供／利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの１つ以上の形態（例えば、酸形態（例えば、天然のリン酸結合は、－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－として存在し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－として存在する）、塩基形態、塩形態（例えば、天然のリン酸結合は、塩形態（例えば、ナトリウム塩（－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）－Ｏ－）として存在し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、塩形態（例えば、ナトリウム塩（－Ｏ（Ｐ（Ｏ）（Ｓ$^{-}$Ｎａ$^{+}$）－Ｏ－）等）として存在する））を含む組成物を提供する。当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、薬学的に許容される塩を含む様々な塩形態及び溶液（例えば、様々な水性緩衝系）中に存在し得、カチオンは、アニオンから解離し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及び／又は１つ以上のその薬学的に許容される塩並びに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【００２６】

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

【００２７】

いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン修飾（例えば、ＡからＩ又はＧへの変換）に影響を受けやすい病態、障害又は疾患を予防又は治療するための技術を提供する。当業者に理解される通り、Ｉは、例えば、塩基対形成、翻訳等におけるＧの１つ以上の機能を果たし得る。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異は、Ｇ型の核酸の１つ以上の産物（例えば、タンパク質）が生成され得るようにＡからＩへの変換を介して補正され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、変異と関連する病態、障害又は疾患を予防又は治療するための技術であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物は、変異を編集し得る、技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防又は治療するための技術であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物は、Ａを修飾し得る、技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物（例えば、ＲＮＡ転写物）中のＡを修飾する。いくつかの実施形態では、Ａは、Ｉに変換される。いくつかの実施形態では、翻訳中、タンパク質合成機構は、ＩをＧとして読む。いくつかの実施形態では、Ａ型は、その対応するＧ型によってコードされるものと比較して１つ以上のより高い所望の活性及び／又は１つ以上のより良好な所望の特性を有する１つ以上のタンパク質をコードする。いくつかの実施形態では、Ａ型は、その対応するＧ型と比較して、１つ以上のより高い所望の活性及び／又は１つ以上のより良好な所望の特性を有するより高レベルの１つ以上のタンパク質を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ型によってコードされる産物は、その対応するＧ型によってコードされるものと構造的に異なる（例えば、より長い、いくつかの実施形態では、全長タンパク質）。いくつかの実施形態では、Ａ型は、その対応するＧ型と比較して構造的に同一の産物（例えば、タンパク質）を提供する。

【００２８】

当業者が理解する通り、多くの病態、障害又は疾患は、提供される技術によって改変され得る変異と関連し、提供される技術を使用して予防及び／又は治療され得る。例えば、２０，０００種を超える病態、障害又は疾患がＧからＡへの変異と関連し、及びＡからＩ

への編集から利益を得ることができることが報告されている。
【００２９】
本出願は、２０２０年１１月８日に出願された米国仮特許出願第６３／１１１，０７９号、２０２１年４月１４日に出願された同第６３／１７５０３６号、２０２１年５月１３日に出願された同第６３／１８８，４１５号、２０２１年６月２日に出願された同第６３／１９６，１７８号、２０２１年９月２６日に出願された同第６３／２４８，５２０号並びに国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号を参照により本明細書に組み込む。
【図面の簡単な説明】
【００３０】
図面の簡単な説明
【図１】様々な長さのオリゴヌクレオチドを含む提供される技術は、編集を提供し得る。様々なオリゴヌクレオチド組成物に関して、ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるSERPINA1-Zアレルの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。初代肝細胞を、SERPINA1-Zアレルを標的化する指定されるオリゴヌクレオチド組成物で４８時間処理した。様々な長さ（２９～２６塩基長）のオリゴヌクレオチドの組成物は、様々なレベルでの編集を提供し得る。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。
【図２】様々な修飾を含む提供される技術は、編集を提供し得る。様々なオリゴヌクレオチド組成物に関して、ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるSERPINA1-Zアレルの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。初代肝細胞を、SERPINA1-Zアレルを標的化する指定されるオリゴヌクレオチド組成物で４８時間処理した。様々な修飾、例えばＬＮＡ糖及び編集領域（例えば、N_0、N_1等で）又はその周囲、N_0とN_{-1}との間のＲｐ又はＳｐホスホロチオエート若しくはホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合等を含むオリゴヌクレオチドの組成物は、編集を提供し得る。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。
【図３】様々な修飾を含む提供される技術は、編集を提供し得る。様々なオリゴヌクレオチド組成物に関して、ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるSERPINA1-Zアレルの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。初代肝細胞を、SERPINA1-Zアレルを標的化する指定されるオリゴヌクレオチド組成物で４８時間処理した。N_0でのものを含む様々な糖及び／又は塩基修飾を含むオリゴヌクレオチドの組成物は、編集を提供し得る。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。
【図４】様々な修飾を含む提供される技術は、編集を提供し得る。様々なオリゴヌクレオチド組成物に関して、ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるSERPINA1-Zアレルの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。初代肝細胞を、SERPINA1-Zアレルを標的化する指定されるオリゴヌクレオチド組成物で４８時間処理した。N_0及び／又はN_1でのものを含む様々な糖及び／又は塩基修飾を含むオリゴヌクレオチドの組成物は、編集を提供し得る。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。
【図５】様々な修飾を含む提供される技術は、編集を提供し得る。様々なオリゴヌクレオチド組成物に関して、ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるSERPINA1-Zアレルの編集を確認した（Ｎ＝２の生物学的複製物）。初代肝細胞を、SERPINA1-Zアレルを標的化する指定されるオリゴヌクレオチド組成物で４８時間処理した。N_0でのものを含む様々な糖及び／又は塩基修飾を含むオリゴヌクレオチドの組成物は、編集を提供し得る。ＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。
【図６】様々な修飾を含む提供される技術は、編集を提供し得る。様々なオリゴヌクレオチド組成物に関して、ヒトＡＤＡＲ　ｐ１１０及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックな初代マウス肝細胞中におけるSERPINA1-Zアレルの編集を確認した（Ｎ

＝２の生物学的複製物）。初代肝細胞を、SERPINA1-Zアレルを標的化する指定されるオリゴヌクレオチド組成物で４８時間処理した。N_0でのものを含む様々な糖及び／又は塩基修飾を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、６員環の糖が利用される。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。

【図７】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。マウスにおけるＵＧＰ２転写物の編集は、様々な組織型、例えば心臓、腎臓、肺、脾臓、白色脂肪組織（ＷＡＴ）、褐色脂肪組織（ＢＡＴ）、肝臓及び様々な細胞型、例えば肝臓関連細胞、例えばＣＤ３＋、ＥｐＣＡＭ＋、ＣＤ１４６＋（ＬＳＥＣ）、Ｆ４／８０＋（Ｍ０）細胞で確認された。マウス（群当たりＮ＝５）に１００ｍｇ／ｋｇ又はＰＢＳ（対照）でＷＶ－５０１６８を皮下投与した。７日後、動物を安楽死させ、指定の組織を回収した。加えて、肝臓を単一細胞懸濁液中に消化し、指定の細胞を、市販のキットを使用して単離した。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。

【図８】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。マウスに、ＮＲＦ２又はＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を０、２及び４日目に１０ｍｇ／ｋｇで投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートされた。７日目に動物を　　殺し、指定の組織（例えば、肝臓、腎臓）を回収した。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的転写物の編集を提供することができ、例えばタンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供することができ、例えば下流遺伝子の遺伝子発現の調節を提供することができる。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。群当たりＮ＝５；エラーバーは、ＳＥＭを表す。

【図９】提供される技術は、インビボでの遺伝子活性化の改変を提供し得る。マウスに、ＮＲＦ２又はＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を０、２及び４日目に１０ｍｇ／ｋｇで投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートされた。７日目に動物を　　殺し、肝臓を回収した。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的転写物の編集を提供することができ、例えばタンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供することができ、例えば下流遺伝子の遺伝子発現の調節を提供することができる。（ａ）提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節及び／又は遺伝子発現の調節を提供し得る。Ｎｒｆ２制御遺伝子、ＮＱＯ１及び対照（ＨＰＲＴ１）の発現がｑＰＣＲを介して分析された。（ｂ）提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節及び／又は遺伝子発現の調節を提供し得る。Ｎｒｆ２制御遺伝子、ＧＳＴＭ１及び対照（ＨＰＲＴ１）の発現がｑＰＣＲを介して分析された。群当たりＮ＝５；エラーバーは、ＳＥＭを表す。

【図１０－１】提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供し得る。初代マウス肝細胞に、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度（例えば、５、１、０．２、０．０４、０．００８、０．００１６ｕＭ）でＮＲＦ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートされた。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的転写物の編集を提供することができ、例えばタンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供することができ、例えば下流遺伝子の遺伝子発現の調節を提供することができる。群当たりＮ＝２；エラーバーは、ＳＥＭを表す。（ａ）提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、標的ＮＲＦ２転写物の編集を提供し得る。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。

【図１０－２】提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供し得る。初代マウス肝細胞に、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度（例えば、５、１、０．２、０．０４、０．００８、０．００１６ｕＭ）でＮＲＦ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートされた。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的転写物の編集を提供することができ、例えばタンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供することができ、例えば下流遺伝子の遺伝子発現の調節を提供することができる。群当たりＮ＝２；エラーバーは、ＳＥＭを表す。（ｂ）提供される技術は、タンパク質－タンパク

質相互作用の調節及び／又は遺伝子発現の調節を提供し得る。Ｎｒｆ２制御遺伝子、ＮＱＯ１の発現における倍率変化は、ｑＰＣＲによって測定された。
【図１０－３】提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供し得る。初代マウス肝細胞に、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度（例えば、５、１、０．２、０．０４、０．００８、０．００１６ｕＭ）でＮＲＦ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートされた。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的転写物の編集を提供することができ、例えばタンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供することができ、例えば下流遺伝子の遺伝子発現の調節を提供することができる。群当たりＮ＝２；エラーバーは、ＳＥＭを表す。（ｃ）提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節及び／又は遺伝子発現の調節を提供し得る。Ｎｒｆ２制御遺伝子、ＳＬＣ１７ａの発現における倍率変化は、ｑＰＣＲによって測定された。
【図１１】提供される技術は、ＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供し、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊、ＲＮＡ半減期の改変及び／又はＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。ヒト初代Ｔ細胞を、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して１０ｕＭの指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した。ＲＮＡ発現をｑＰＣＲにより定量した。群当たりＮ＝４；エラーバーは、ＳＥＭを表す。
【図１２】提供される技術は、ＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供し、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊、ＲＮＡ半減期の改変及び／又はＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。ヒト初代肝細胞を、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して１０ｕＭの指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した。ＲＮＡ発現をｑＰＣＲにより定量した。群当たりＮ＝４；エラーバーは、ＳＥＭを表す。
【図１３】提供される技術は、ＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供し、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊、ＲＮＡ半減期の改変及び／又はＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。ヒト初代肝細胞を、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して１０ｕＭの指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した。ＲＮＡ発現をｑＰＣＲにより定量した。群当たりＮ＝４；エラーバーは、ＳＥＭを表す。
【図１４】提供される技術は、ＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供し、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊、ＲＮＡ半減期の改変及び／又はＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。ヒト初代肝細胞を、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して１０ｕＭの指定のオリゴヌクレオチド組成物で処理した。ＲＮＡ発現をｑＰＣＲにより定量した。群当たりＮ＝４；エラーバーは、ＳＥＭを表す。
【図１５】提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。SERPINA1-Zアレルの編集が確認された（Ｎ＝２生物学的複製物）。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を０日目に蒔き、様々な濃度（各オリゴヌクレオチドに関して左から右に５、１．２５、０．３１及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、４、６、８日目）に交換した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。
【図１６】提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。SERPINA1-Zアレルの編集が確認された（Ｎ＝２生物学的複製物）。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を０日目に蒔き、様々な濃度（例えば５、１．２５、０．３１及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（左にＷＶ－４６３１２、右にＷＶ－４４５１５）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、４、６、８日目）に交換し、指定のオリゴヌクレオチドを２日毎（例えば、４、６、８日目）に再投与した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ

）を表す。
【図１７】提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。SERPINA1 PiZアレルからの転写物の編集が確認された。７週齢NSG-PiZマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ＷＶ－４９０９０）で皮下投与した。マウスの一群は、１週目中（０、２、４日目）に負荷用量を受容した一方、他の群は、１週目中（０日目）に単一用量（負荷用量なし）を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目中）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。マウスの肝生検を治療後１３週目に採取した。ＲＮＡを肝生検から回収し、ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。多重比較（チューキー）に関する調整を伴う一方向ＡＮＯＶＡを使用して、負荷用量と非負荷用量との間の％編集における差に関して試験した（ｎｓ：非有意）。
【図１８】提供される技術は、インビボでのSERPINA1 ｍＲＮＡレベルを増大させ得る。７週齢NSG-PiZマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ＷＶ－４９０９０）で皮下投与した。マウスの一群は、１週目中（０、２、４日目）に負荷用量を受容した一方、他の群は、１週目中（０日目）に単一用量（負荷用量なし）を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目中）に追加の用量を受容した。マウスの肝生検を治療後１３週目に採取した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。ＲＮＡを肝生検から回収し、相対的なSERPINA1 ｍＲＮＡレベル（SERPINA1／ＨＰＲＴ）を、ｑＰＣＲを使用して定量した。相対的なSERPINA1 ｍＲＮＡレベルのベースライン測定値を、投与前（０週目）に採取されたマウス肝生検から決定した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。反復測定及び多重比較（ダネット）に関する調整を伴う一方向ＡＮＯＶＡを使用して、相対的なSERPINA1 ｍＲＮＡレベルにおける差に関して試験した（＊＊＊＊：Ｐ値＜０．００１；ｎｓ：非有意）。
【図１９】提供される技術は、血清中において、変異体Ｚ－ＡＡＴタンパク質レベルを低減することができ、及び野生型（Ｍ）ＡＡＴタンパク質レベルを増大させることができる。７週齢NSG-PiZマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物（例えば、ＷＶ－４９０９０）で皮下投与した。マウスの一群は、１週目中（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方、他の群は、１週目中（０日目）単一用量を受容した（負荷用量なし）。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目中）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を治療後１３週目にマウスから回収した。Ｚ（変異体）対Ｍ（野生型）ＡＡＴアイソフォームの相対存在量を液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により決定した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。
【図２０】様々な提供されるオリゴヌクレオチド組成物による編集により、機能的な野生型ＡＡＴタンパク質を得ることができる。７週齢NSG-PiZマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）に投与当たり１０ｍｇ／ｋｇの指定のオリゴヌクレオチド組成物で皮下投与した。マウスの一群は、１週目中（０、２、４日目）負荷用量を受容した一方、他の群は、１週目中（０日目）単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目中）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を投与前及び治療後１３週目にマウスから回収した。血清中の相対的なエラスターゼ阻害活性を、市販のキットを使用してインビトロ反応において決定した。治療群は、各時点に関して左から右に：ＰＢＳ対照、ＷＶ－４９０９０（０、２、４日目に負荷用量を伴う）、ＷＶ－４９０９０（負荷用量を伴わない）であった。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。多重比較（ボンフェローニ）に関する調整を伴う二方向ＡＮＯＶＡを使用して、ＰＢＳ対照に対して指定のオリゴヌクレオチド組成物を受容している治療群に関して血清中のエラスターゼ阻害活性における差に関して試験した。（＊＊＊＊：Ｐ値＜０．００１；ｎｓ：非有意）。
【図２１】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例え

ば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔き、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度のＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）で処理した。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。

【図２２】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔き、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度のＡＣＴＢを標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）で処理した。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。

【図２３】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔き、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度のＳＲＳＦ１を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）で処理した。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。

【図２４】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、指定の濃度のＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）で４８時間トランスフェクトした。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。

【図２５】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、指定の濃度のＡＣＴＢを標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）で４８時間トランスフェクトした。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。

【図２６】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、指定の濃度のＳＲＳＦ１を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）で４８時間トランスフェクトした。処理後、ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。

【図２７】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し、遠心分離によって透明化した。ライセートを９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）を指定の濃度で加えた。反応混合物を３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。

エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。
【図２８】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し、遠心分離によって透明化した。ライセートを９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＡＣＴＢを標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）を指定の濃度で加えた。反応混合物を３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。
【図２９】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し、遠心分離によって透明化した。ライセートを９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＳＲＳＦ１を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）を指定の濃度で加えた。反応混合物を３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。
【図３０】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞をオリゴヌクレオチド添加後の指定の時間で回収し、ＲＮＡを抽出した。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。混合効果モデルを使用して、統計的有意性に関して検定した。＊＊：ｐ＜０．０１、＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１、ｎｓ：非有意。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝２。
【図３１】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＳＲＳＦ１を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞をオリゴヌクレオチド添加後の指定の時間で回収し、ＲＮＡを抽出した。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。混合効果モデルを使用して、統計的有意性に関して検定した。＊：ｐ＜０．０５、＊＊：ｐ＜０．０１、＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１、ｎｓ：非有意。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝２。
【図３２】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、ＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊＊：ｐ＜０．００１、＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。
【図３３】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾

（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＳＲＳＦ１を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、ＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。

【図３４】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＡＣＴＢを標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、ＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。

【図３５】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞を処理後の９６時間目にＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。処理後に直接的に回収される細胞と比較して残存しているオリゴヌクレオチドの割合（例えば、図３２で説明される通り）は、Ｙ軸上に表される。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊：ｐ＜０．０１、＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。

【図３６】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＳＲＳＦ１を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞を処理後の９６時間目にＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。処理後に直接的に回収される細胞と比較して残存しているオリゴヌクレオチドの割合（例えば、図３３で説明される通り）は、Ｙ軸上に表される。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊＊：ｐ＜０．００１、ｎｓ：非有意。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。

【図３７】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＡＣＴＢを標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞を処理後の９６時間目にＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。処理後に直接的に回収される細胞と比較して残存しているオリゴヌクレオチドの割合（例えば、図３４で説明される通り）は、Ｙ軸上に表される。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。

＊：ｐ＜０．０５、ｎｓ：非有意。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。
【図３８】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。gymnosis％編集（各オリゴヌクレオチドに関する下のバー）に関して：ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。細胞を、６μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで４８時間処理した。ＲＮＡを回収し、編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。無細胞％編集（各オリゴヌクレオチドに関する上のバー）に関して：ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し、遠心分離によって透明化した。ライセートを９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）を指定の濃度で加えた。反応混合物を３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝２。
【図３９】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔き、指定の濃度のＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで４８時間処理した。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。
【図４０】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、指定の濃度のＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで４８時間トランスフェクトした。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。
【図４１】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し、遠心分離によって透明化した。ライセートを９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）を指定の濃度で加えた。反応混合物を３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝３。
【図４２】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞をオリゴヌクレオチド添加後の指定の時間で回収し、ＲＮＡを抽出した。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。混合効果モデルを使用して、統計的有意性に関して検定した。＊：ｐ＜０．０５、＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１、ｎｓ：非有意。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝２。
【図４３】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾

（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、ＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。

【図４４】提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２を標的化するＡＩＭｅｒで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞を処理後の９６時間目にＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。オリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。処理後に直接的に回収される細胞と比較して残存しているオリゴヌクレオチドの割合（例えば、図４３で説明される通り）は、Ｙ軸上に表される。一方向ＡＮＯＶＡを使用して、有意性を検定した。＊＊＊＊：ｐ＜０．０００１、ｎｓ：非有意。エラーバーは、標準偏差を表す。Ｎ＝４。

【図４５－１】提供される技術は、インビボでＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供し、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊、ＲＮＡ半減期の改変、ＲＮＡ発現の上方制御及び／又はタンパク質レベルの上方制御を提供し得る。トランスジェニックｈＡＤＡＲマウスに、ＦＧＦ２１転写物の３’ＵＴＲのＡＲＥ部位を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を０、２及び４日目に１０ｍｇｋで皮下投与した（治療群当たりＮ＝５）。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を０日目（投与前）及び７日目（投与後）に回収した。マウスの肝生検を７日目に回収した。肝生検におけるＦＧＦ２１　ｍＲＮＡ編集（ａ）をサンガー配列決定により定量した。肝生検におけるＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルをｑＰＣＲにより定量した。定量されたＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルを、対応するＨＰＲＴ　ｍＲＮＡレベル（ｑＰＣＲによっても定量される通り）に標準化し、ＰＢＳが投与されたマウスに関する平均の標準化されたＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルに対する標準化されたＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルにおける倍率変化が決定された（ｂ）。エラーバーは、平均値の標準誤差を表す。

【図４５－２】提供される技術は、インビボでＲＮＡ発現の上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供し、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊、ＲＮＡ半減期の改変、ＲＮＡ発現の上方制御及び／又はタンパク質レベルの上方制御を提供し得る。トランスジェニックｈＡＤＡＲマウスに、ＦＧＦ２１転写物の３’ＵＴＲのＡＲＥ部位を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を０、２及び４日目に１０ｍｇｋで皮下投与した（治療群当たりＮ＝５）。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を０日目（投与前）及び７日目（投与後）に回収した。マウスの肝生検を７日目に回収した。血清におけるＦＧＦ２１タンパク質レベル（ｃ）をＥＬＩＳＡにより定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差を表す。

【図４６－１】提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供し得る。初代ヒト肝細胞に、濃度を上昇させながら（例えば、０．００１６、０．００８、０．０４、０．２、１．５ｕＭ）ＮＲＦ２転写物を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）をgymnosis条件下で投与した（群当たりＮ＝２）。ＲＮＡは、４８時間後に回収された。（ａ）提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、標的ＮＲＦ２転写物の編

集を提供することができる。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。実線は、プロットされたデータの非線形回帰フィットを表す。点線は、プロットされたデータの非線形回帰フィットの９５％信頼区間を表す。
【図４６－２】提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供し得る。初代ヒト肝細胞に、濃度を上昇させながら（例えば、０．００１６、０．００８、０．０４、０．２、１．５ｕＭ）ＮＲＦ２転写物を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）をgymnosis条件下で投与した（群当たりＮ＝２）。ＲＮＡは、４８時間後に回収された。（ｂ）提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節及び／又は遺伝子発現の調節を提供することができる。Ｎｒｆ２制御遺伝子、ＳＬＣ１７Ａ１１の発現における倍率変化は、ｑＰＣＲによって測定された。それぞれのオリゴヌクレオチドに関して、水平のバーは、上から下に５、１、０．２、０．０４、０．００８及び０．００１６ｕＭの濃度での処理後に測定されるＳＬＣ７Ａ１１　ｍＲＮＡ発現における倍率変化を表す。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。
【図４７】提供される技術は、編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の核酸塩基は、他と比較して高いレベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の糖は、他と比較して高いレベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定のヌクレオシドは、他と比較して高いレベルの編集を提供する。様々な核酸塩基（例えば、天然の核酸塩基、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ等）、糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７等）、結合（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞をＡＣＴＢ５’－ＣＡＧ－３’プラスミド及びＡＤＡＲ－ｐ１１０プラスミドでトランスフェクトした。２４時間後、細胞を指定のオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。細胞を４８時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに転写した。編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、標準偏差（ＳＤ）を表す。Ｎ＝２。
【図４８】提供される技術は、編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の核酸塩基は、他と比較して高いレベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の糖は、他と比較して高いレベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定のヌクレオシドは、他と比較して高いレベルの編集を提供する。様々な核酸塩基（例えば、天然の核酸塩基、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ等）、糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７等）、結合（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞をＡＣＴＢ５’－ＧＡＧ－３’プラスミド及びＡＤＡＲ－ｐ１１０プラスミドでトランスフェクトした。２４時間後、細胞を指定のオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。細胞を４８時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに転写した。編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、標準偏差（ＳＤ）を表す。Ｎ＝２。
【図４９】提供される技術は、編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の核酸塩基は、他と比較して高いレベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の糖は、他と比較して高いレベルの編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定のヌクレオシドは、他と比較して高いレベルの編集を提供する。様々な核酸塩基（例えば、天然の核酸塩基、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ

、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ等）、糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７等）、結合（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞をＡＣＴＢ５’－ＴＡＧ－３’プラスミド及びＡＤＡＲ－ｐ１１０プラスミドでトランスフェクトした。２４時間後、細胞を指定のオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。細胞を４８時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに転写した。編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、標準偏差（ＳＤ）を表す。Ｎ＝２。

【図５０】提供される技術は、編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の特定の核酸塩基は、他と比較して高いレベルの編集及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、N_0の特定の糖は、他と比較して高いレベルの編集及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、N_0の特定のヌクレオシドは、他と比較して高いレベルの編集及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の核酸塩基は、他と比較して高いレベルの編集及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定の糖は、他と比較して高いレベルの編集及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の特定のヌクレオシドは、他と比較して高いレベルの編集及び／又は選択性を提供する。様々な核酸塩基（例えば、天然の核酸塩基、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ等）、糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７等）、結合（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）並びにその立体化学及びパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞をＡＣＴＢ　５’－ＡＡＧ－３’プラスミド及びＡＤＡＲ－ｐ１１０プラスミドでトランスフェクトした。２４時間後、細胞を指定のオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。細胞を４８時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに転写した。編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、標準偏差（ＳＤ）を表す。Ｎ＝２。

【図５１－１】提供される技術は、編集を提供し得る。塩基修飾（例えば、３ｎＵ）、結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。初代マウス肝細胞に指定のオリゴヌクレオチドの３ｕＭ（ａ）をgymnosisにより投与した。細胞を７２時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに転写した。編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。Ｎ＝２。＊は、データが存在しないことを示す。

【図５１－２】提供される技術は、編集を提供し得る。塩基修飾（例えば、３ｎＵ）、結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。初代マウス肝細胞に指定のオリゴヌクレオチドの０．３ｕＭ（ｂ）をgymnosisにより投与した。細胞を７２時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに転写した。編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。Ｎ＝２。＊は、データが存在しないことを示す。

【図５２】提供される技術は、編集を提供し得る。結合修飾（例えば、ＰＳ、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）等）、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－Ｏ

Ｍｅ等）並びにその立体化学及びパターン等の様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価された。ＫＥＡＰ１又はＮＲＦ２転写物を標的化する指定のオリゴヌクレオチドを２５ｎＭ（ａ）のｉＰＳＣ由来星状細胞又は２５ｎＭ（ｂ）のＳＦ８６２８ヒトグリオーマ細胞にトランスフェクトしたか、又は１０ｕＭ（ｃ）の初代ヒト肝細胞にgymnosisにより導入した。ＡＣＴＢ転写物を標的化するＷＶ－３７３１７が対照として含まれた。ＲＮＡをインキュベーションの４８時間後に回収した。ＲＮＡ編集をサンガー配列決定により定量した。エラーバーは、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。

【発明を実施するための形態】

【００３１】

特定の実施形態の詳細な説明

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

【００３２】

定義

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

【００３３】

本開示において本明細書で使用する場合、文脈から明らかでない限り、（ｉ）用語「１つ（ａ）」又は「１つ（ａｎ）」は、「少なくとも１つ」を意味すると理解され得、（ｉｉ）用語「又は」は、「及び／又は」を意味すると理解され得、（ｉｉｉ）用語「含んでいる」、「含む」、「包含している」（「限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず）及び「包含する」（「限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず）は、それら自体によって提示されるか又は１つ以上の追加の構成要素若しくは工程と共に提示されるかにかかわらず項目分けされた構成要素又は工程を包含すると理解され得、（ｉｖ）用語「別の」は、少なくとも追加の／第２の１つ以上を意味すると理解され得、（ｖ）用語「約」及び「およそ」は、当業者によって理解されるような標準的な変動を許容すると理解され得、及び（ｖｉ）範囲が与えられる場合、端点が含まれる。

【００３４】

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

【００３５】

脂肪族：本明細書で使用する場合、「脂肪族」は、完全に飽和であるか又は不飽和（ただし、芳香族ではない）の１つ以上の単位を含有する直鎖状（すなわち非分岐状）又は分

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

【００３６】

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

【００３７】

アルキル：本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、当技術分野におけるその通常の意味を有し、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環）基、アルキル置換シクロアルキル基及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは、１～１００個の炭素原子を有する。特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格において約１～２０個の炭素原子（例えば、直鎖に関してC_1～C_{20}、分岐鎖に関してC_2～C_{20}）を有するか又は約１～１０個を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造において約３～１０個の炭素原子を有し、そのような環は、単環式、二環式若しくは多環式であるか、又は環構造において約５、６若しくは７個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であり得、低級アルキル基は、１～４個の炭素原子を含む（例えば、直鎖低級アルキルについてC_1～C_4）。

【００３８】

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

【００３９】

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

【００４０】

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

【００４１】

アリール：単独で又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシア

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

【００４２】

特徴的な部分：本明細書で使用する場合、用語「特徴的な部分」は、最も広い意味において、その存在（又は欠如）が物質の特定の特徴、属性又は活性の存在（又は欠如）と相関する物質の部分を指す。いくつかの実施形態では、物質の特徴的な部分は、物質及び特定の特徴、属性又は活性を共有する関連物質において見出されるが、特定の特徴、属性又は活性を共有しないものにおいて見出されない部分である。特定の実施形態では、特徴的な部分は、インタクトな物質と少なくとも１つの機能的特徴を共有する。例えば、いくつかの実施形態では、タンパク質又はポリペプチドの「特徴的な部分」は、合わせてタンパク質又はポリペプチドの特徴である連続した一続きのアミノ酸又は連続した一続きのアミノ酸の集合を含有するものである。いくつかの実施形態では、そのような連続した一続きの各々は、一般に、少なくとも２、５、１０、１５、２０、５０個又はそれ以上のアミノ酸を含有する。一般に、物質の（例えば、タンパク質、抗体等の）特徴的な部分は、上で指定された配列及び／又は構造的同一性に加えて、関連するインタクトな物質と少なくとも１つの機能的特徴を共有するものである。いくつかの実施形態では、特徴的な部分は、生物学的に活性であり得る。

【００４３】

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

【００４４】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：用語「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」等は、本明細書で使用する場合、共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含む組成物を指し、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する（キラル制御されたか又は立体的に規制されたヌクレオチド間結合、組成物中のキラル結合リンがＲｐ又はＳｐであり（「立体的に規制された」）、キラル制御されていないヌクレオチド間結合としての不規則なＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１）共通の塩基配列、２）骨格結合の共通のパターン、及び３）骨格リン修飾の共通のパターンを共

有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含み、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する（キラル制御されたか又は立体的に規制されたヌクレオチド間結合、そのキラル結合リンは、組成物中でＲｐ又はＳｐであり（「立体的に規制された」）、キラル制御されていないヌクレオチド間結合としての不規則なＲｐ及びＳｐ混合物ではない）。キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物における不規則なレベルと比較して、予め規定され／制御されるか又は高められる（例えば、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合を立体選択的に形成するキラル制御されたオリゴヌクレオチド調製による）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン及び骨格リン修飾の共通のパターンを共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、レベルは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの（例えば、複数のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド型の）、又は共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン及び骨格リン修飾の共通のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は共通の塩基配列、共通の塩基修飾パターン、糖修飾の共通のパターン、ヌクレオチド間結合型の共通のパターン及び／又はヌクレオチド間結合修飾の共通のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、約１～５０個（例えば、約１～１０、１～２０、５～１０、５～２０、１０～１５、１０～２０、１０～２５、１０～３０又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個）のキラルヌクレオチド間結合で同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００

％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％）で同じ立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、いずれにおいても同じパターンの糖及び／又は核酸塩基修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、様々な形態の同じオリゴヌクレオチド（例えば、同じオリゴヌクレオチドの酸及び／又は様々な塩）である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ構成のものである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルは、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）と同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド（又は核酸）の約１％～１００％（例えば、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％又は約５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％）である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％、典型的には少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９５％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９６％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９７％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９８％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９９％のジアステレオ純度を有する。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、本開示で説明されている通りのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル結合リンの数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個以上）である。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、本開示で説明されている通りのジアステレオ純度（例えば、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個以上）である。いくつかの実施形態では、レベルのパーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}

であり、ＤＳは、９５％～１００％である。例えば、ＤＳが９９％であり、及びｎｃが１０であるとき、パーセンテージは、９０％であるか又は少なくとも９０％である（（９９％）１０　０．９０＝９０％）。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、それぞれのキラル結合リンのジアステレオ純度の積として表される。いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の積として表される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）において２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、この二量体は、比較可能な条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙとの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．に関して、この二量体は、ＮｘＮｙである）。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御されたヌクレオチド間結合というわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、当業者によって理解される通り、従来のオリゴヌクレオチド合成、例えば、ホスホラミダイト法からのもの）において通常観察される通り、約８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％未満の又は約５０％のジアステレオ純度を
有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じ型のものである。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、不規則ではないか又は制御されたレベルの個々のオリゴヌクレオチド又は核酸型を含む。例えば、いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、１つ以下のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２つ以上のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチド型を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドの組成物であり、この組成物は、そのオリゴヌクレオチド型の不規則ではないか又は制御されたレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【００４５】

同等：用語「同等」は、本明細書では、得られる結果又は観察される事象の比較を可能にするのに互いに十分に類似している条件又は状況の２つ（以上）のセットを説明するために使用される。いくつかの実施形態では、条件又は状況の比較可能なセットは、複数の実質的に同等の特徴及び１つ又は少数の変動する特徴によって特徴付けられる。当業者は、異なるセットの条件又は状況下で得られた結果又は観察された事象の相違が、変えられたそれらの特徴の変化に起因するか又はそれを意味するという合理的な結論を保証する、十分な数及び種類の実質的に同一の特徴によって特徴付けられる場合、条件のセットが互いに比較可能であると理解するであろう。

【００４６】

脂環式：用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式基」及び「炭素環式環」は、互換的に使用され、本明細書で使用する場合、別段の指定がない限り、３～３０個の環員を有する、本明細書で説明されている通りの飽和又は部分不飽和であるが非芳香族環式脂肪族単環式、二環式又は多環式環系を指す。脂環式基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル及びシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂環式基は、３～６個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、脂環式基は、飽和であり、及びシクロアルキルである。用語「脂環式」は、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチル等、１つ以上の芳香環又は非芳香環に融合された脂環式環も含み得る。いくつかの実施形態では、脂環式基は、二環式である。いくつか

の実施形態では、脂環式基は、三環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は、多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」は、完全飽和であるか又は１つ以上の単位の不飽和を含有するが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有するＣ$_3$～Ｃ$_6$単環式炭化水素若しくはＣ$_8$～Ｃ$_{10}$二環式若しくは多環式炭化水素又は完全飽和であるか又は１つ以上の単位の不飽和を含有するが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有するＣ$_9$～Ｃ$_{16}$多環式炭化水素を指す。

【００４７】

ヘテロ脂肪族：用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書で使用する場合、当技術分野におけるその通常の意味を有し、１つ以上の炭素原子が、独立して、１つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置き換えられている、本明細書で説明されている通りの脂肪族基を指す。いくつかの実施形態では、Ｃ、ＣＨ、ＣＨ$_2$及びＣＨ$_3$から選択される１つ以上の単位は、独立して、１つ以上のヘテロ原子（その酸化及び／又は置換形態を含む）によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルケニルである。

【００４８】

ヘテロアルキル：用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、当技術分野におけるその通常の意味を有し、１つ以上の炭素原子が、独立して、１つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で置き換えられている、本明細書で説明されている通りのアルキル基を指す。ヘテロアルキルの例として、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）－、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】

ヘテロアリール：単独で又より大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、本明細書で使用する場合、合計で５～３０個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系を指し、系における少なくとも１つの環は、芳香族であり、少なくとも１つの芳香環原子は、ヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、５～１０個の環原子（すなわち、単環式、二環式又は多環式）、いくつかの実施形態では、５、６、９又は１０個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、各単環式環単位は、芳香族である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状の配列において共有される６、１０又は１４個のπ電子を有し、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基として、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル及びプテリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ビピリジル等のヘテロビアリール基である。用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」は、本明細書で使用する場合、ヘテロ芳香環が１つ以上のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環に縮合され、結合の基又は点がヘテロ芳香環上にある基も含む。非限定的な例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式又は多環式であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」と互換的に使用され得、これらの用語のいずれも、任意選択的に置換された環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、アルキル及びヘテロアリール部分は、独立して、任意選択

的に置換される。

【００５０】

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

【００５１】

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

【００５２】

同一性：本明細書で使用する場合、用語「同一性」は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、オリゴヌクレオチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ等）間及び／又はポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％同一である場合、互いに「実質的に同一」であるとみなされる。２つの核酸又はポリペプチド配列の同一性パーセントの計算は、例えば、最適な比較目的のために２つの配列をアラインさせることによって実施され得る（例えば、最適なアラインメントのために第１及び第２の配列の一方又は両方にギャップが導入され得、同一ではない配列が、比較目的のために無視され得る）。特定の実施形態では、比較のためにアラインメントされる配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は実質的に１００％である。次に、対応する位置のヌクレオチドが比較される。第１の配列における位置が、第２の配列における対応する位置と同じ残基（例えば、ヌクレオチド又はアミノ酸）により占有される場合、その分子は、その位置で同一である。２つの配列間の同一性パー

セントは、この２つの配列の最適アラインメントのために導入する必要があるギャップ数及び各ギャップの長さを考慮した、これらの配列により共有される同一である位置の数の関数である。２つの配列間での配列比較及び同一性パーセントの決定は、数理的アルゴリズムを使用して達成され得る。例えば、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ALIGNプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているMeyers及びMillerのアルゴリズム（CABIOS, 1989, 4:11-17）を使用して決定され得る。いくつかの例示的な実施形態では、ALIGNプログラムでなされる核酸配列比較は、ＰＡＭ１２０重量残基表、１２のギャップ長ペナルティー及び４のギャップペナルティーを使用する。代わりに、２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、NWSgapdna.CMPマトリックスを使用するＧＣＧソフトフェアパッケージにおけるＧＡＰプログラムを使用して決定され得る。

【００５３】

ヌクレオチド間結合：本明細書で使用する場合、語句「ヌクレオチド間結合」は一般に、オリゴヌクレオチド又は核酸のヌクレオシド単位を連結する結合を指す。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡ分子に広範囲に見出されるホスホジエステル結合（天然のリン酸結合（－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－）、当業者によって理解される通り、塩形態として存在し得る）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合（天然のリン酸結合ではない）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、「修飾されたヌクレオチド間結合」であり、ホスホジエステル結合の少なくとも１つの酸素原子又は－ＯＨが、異なる有機又は無機部分に置き換えられている。いくつかの実施形態では、そのような有機又は無機部分は、＝Ｓ、＝Ｓｅ、＝ＮＲ’、－ＳＲ’、－ＳｅＲ’、－Ｎ（R_2’）Ｂ（Ｒ’）$_3$、－Ｓ－、－Ｓｅ－及び－Ｎ（Ｒ’）－から選択され、各Ｒ’は、独立して、本開示で定義及び説明されている通りである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホトリエステル結合、ホスホロチオエート結合（又はホスホロチオエートジエステル結合、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－、当業者によって理解される通り、塩形態として存在し得る）又はホスホロチオエートトリエステル結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、例えば、ＰＮＡ（ペプチド核酸）又はＰＭＯ（ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー）結合の１つである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合（例えば、特定の提供されるオリゴヌクレオチドにおけるｎ００１）である。ヌクレオチド間結合が、この結合中の酸又は塩基部分の存在により所与のｐＨでアニオン又はカチオンとして存在し得ることは、当業者には理解される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されている通り、ｓ、ｓ１、ｓ２、ｓ３、ｓ４、ｓ５、ｓ６、ｓ７、ｓ８、ｓ９、ｓ１０、ｓ１１、ｓ１２、ｓ１３、ｓ１４、ｓ１５、ｓ１６、ｓ１７及びｓ１８と命名される修飾されたヌクレオチド間結合である。

【００５４】

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

【００５５】

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

【００５６】

結合リン：本明細書で定義される通り、語句「結合リン」は、参照される特定のリン原子がヌクレオチド間結合中に存在するリン原子であることを示すために使用され、このリン原子は、天然に存在するＤＮＡ及びＲＮＡに存在するホスホジエステルヌクレオチド間

結合のリン原子に対応する。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、修飾されたヌクレオチド間結合中に存在し、ホスホジエステル結合の各酸素原子は、任意選択的に及び独立して、有機又は無機部分によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、キラル（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の場合）である。いくつかの実施形態では、結合リン原子は、（例えば、天然のリン酸結合のように）アキラルである。

【００５７】

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

【００５８】

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

【００５９】

修飾されたヌクレオチド：用語「修飾されたヌクレオチド」は、天然のヌクレオチドと構造的に異なるが、天然のヌクレオチドの少なくとも１つの機能を果たし得る任意の化学的部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、糖、塩基及び／又はヌクレオチド間結合で修飾を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、修飾された糖、修飾された核酸塩基及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチドは、ヌクレオチドの少なくとも１つの機能、例えば、少なくとも塩基の相補配列を含む核酸と塩基対合可能なポリマー中のサブユニットを形成する機能を果たすことができる。

【００６０】

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

【００６１】

核酸：用語「核酸」は、本明細書で使用する場合、任意のヌクレオチド及びそのポリマ

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

【００６２】

核酸塩基：用語「核酸塩基」は、配列特異的な様式で一方の核酸鎖をもう一方の相補鎖に結合する水素結合に関与する核酸の部分を指す。最も一般的な天然に存在する核酸塩基は、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）及びチミン（Ｔ）である。いくつかの実施形態では、天然に存在する核酸塩基は、修飾されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン又はチミンである。いくつかの実施形態では、天然に存在する核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン又はチミンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロアリール環（ここで、環原子は窒素である）を含み、ヌクレオシドでは、窒素が糖部分に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、複素環式環（ここで、環原子は窒素である）を含み、ヌクレオシドでは、窒素が糖部分に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、「修飾された核酸塩基」、アデニン（Ａ）、グアニン（Ｇ）、ウラシル（Ｕ）、シトシン（Ｃ）及びチミン（Ｔ）以外の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン又はチミンである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、核酸塩基の空間配置、電子的特性又はいくつかの他の物理化学的特性を模倣し、及び配列特異的な様式で一方の核酸鎖をもう一方のものに結合する水素結合の特性を保持する。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチド二重鎖の細胞内酵素又は活性による融解挙動、認識に実質的に影響を及ぼすことなく５種の天然に存在する塩基（ウラシル、チミン、アデニン、シトシン又はグアニン）の全てと対合し得る。本明細書で使用する場合、用語「核酸塩基」は、修飾された核酸塩基及び核酸塩基類似体等の天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択的に置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、「核酸塩基」は、オリゴヌクレオチド又は核酸における核酸塩基単位（例えば、オリゴヌクレオチド又は核酸の場合のようなＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ）を指す。

【００６３】

ヌクレオシド：用語「ヌクレオシド」は、核酸塩基又は修飾された核酸塩基が糖又は修飾された糖に共有結合している部分を指す。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、天然のヌクレオシド、例えばアデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグ

アノシン、チミジン、ウリジン、シチジン又はデオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシド、例えばアデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン及びデオキシシチジンから選択される置換された天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、修飾されたヌクレオシド、例えばアデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン及びデオキシシチジンから選択される天然のヌクレオシドの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、「ヌクレオシド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸におけるヌクレオシド単位を指す。

【００６４】

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

【００６５】

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

【００６６】

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

【００６７】

本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであり得る。特定の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約２～約２００ヌクレオシド長の範囲であり得る。様々な関連する実施形態では、オリゴヌクレオチドの一本鎖、二本鎖又は三本鎖は、約４～約１０ヌクレ

オシド、約１０～約５０ヌクレオシド、約２０～約５０ヌクレオシド、約１５～約３０ヌクレオシド、約２０～約３０ヌクレオシド長の長さの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約９～約３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２６～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２７～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２８～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２９～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３０～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３１～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３２～約７０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約６０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約５０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約２５～約４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約３０～約４０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも２９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも３９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも４０ヌク

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

【００６８】

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

【００６９】

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

【００７０】

任意選択的に置換された：本明細書で説明されている通り、本開示の化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、任意選択的に置換された部分及び／又は置換された部分を含有し得る。一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択的に」が先行するかどうかにかかわらず、指定された部分の１つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味

する。別段の指示がない限り、「任意選択的に置換された」基は、この基の各々の置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における２つ以上の位置が、指定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるか又は異なり得る。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換された基は、置換されていない。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用する場合、用語「安定な」は、それらの生成、検出並びに特定の実施形態では、それらの回収、精製及び本明細書で開示されている目的の１つ以上のための使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変化することのない化合物を指す。特定の置換基を下記で説明する。

【００７１】

置換可能な原子、例えば好適な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0～4}$Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$ＯＲ°；－Ｏ（CH_2）$_{0～4}$Ｒ°、－Ｏ－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$ＣＨ（ＯＲ°）$_2$；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0～4}$Ｐｈ；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0～4}$Ｏ（CH_2）$_{0～1}$Ｐｈ；Ｒ°で置換され得る－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；Ｒ°で置換され得る－（CH_2）$_{0～4}$Ｏ（CH_2）$_{0～1}$－ピリジル；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－（CH_2）$_{0～4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｓ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＳＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＯＳｉＲ°$_3$；－（CH_2）$_{0～4}$ＯＣ（Ｏ）Ｒ°；－ＯＣ（Ｏ）（CH_2）$_{0～4}$ＳＲ°、－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$ＳＣ（Ｏ）Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｓ）ＮＲ°$_2$；－Ｃ（Ｓ）ＳＲ°；（CH_2）$_{0～4}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ°$_2$；Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）Ｒ°；－Ｃ（ＮＯＲ°）Ｒ°；（CH_2）$_{0～4}$ＳＳＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－（CH_2）$_{0～4}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ°；－（CH_2）$_{0～4}$ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ°$_2$；（CH_2）$_{0～4}$Ｓ（Ｏ）Ｒ°；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ°$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ°；－Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ°$_2$；－Ｓｉ（Ｒ°）$_3$；－ＯＳｉ（Ｒ°）$_3$；－Ｂ（Ｒ°）$_2$；－ＯＢ（Ｒ°）$_2$；－ＯＢ（ＯＲ°）$_2$；－Ｐ（Ｒ°）$_2$；－Ｐ（ＯＲ°）$_2$；－Ｐ（Ｒ°）（ＯＲ°）；－ＯＰ（Ｒ°）$_2$；－ＯＰ（ＯＲ°）$_2$；－ＯＰ（Ｒ°）（ＯＲ°）；－Ｐ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）（ＳＲ°）；－ＳＰ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－ＳＰ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｐ（Ｏ）（Ｒ°）$_2$；－Ｎ（Ｒ°）Ｐ（Ｏ）（ＯＲ°）$_2$；－Ｐ（Ｒ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－Ｐ（ＯＲ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－ＯＰ（Ｒ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－ＯＰ（ＯＲ°）$_2$［Ｂ（Ｒ°）$_3$］；－（Ｃ$_{1～4}$直鎖又は分岐状アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$又は－（Ｃ$_{1～4}$直鎖若しくは分岐状アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）$_2$であり、各Ｒ°は、本明細書で定義される通りに置換され得、独立して、水素、Ｃ$_{1～20}$脂肪族、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族、－ＣＨ$_2$－（Ｃ$_{6～14}$アリール）、－Ｏ（CH_2）$_{0～1}$（Ｃ$_{6～14}$アリール）、－ＣＨ$_2$－（５～１４員ヘテロアリール環）、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員単環式、二環式又は多環式飽和、部分不飽和又はアリール環であるか、又は上記の定義にもかかわらず、Ｒ°の２つの独立した存在が、それらの介在原子と合わせて、下記で定義される通りに置換され得る、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５～２０員単環式、二環式又は多環式飽和環、部分不飽和環又はアリール環を形成する。

【００７２】

Ｒ°（又はＲ°の２つの独立した存在により、それらの介在原子と合わせて形成される

環）上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0～2}$R●、－（ハロR●）、－（CH_2）$_{0～2}$OH、－（CH_2）$_{0～2}$OR●、－（CH_2）$_{0～2}$CH（OR●）$_2$、－O（ハロR●）、－CN、－N_3、－（CH_2）$_{0～2}$C（O）R●、－（CH_2）$_{0～2}$C（O）OH、－（CH_2）$_{0～2}$C（O）OR●、－（CH_2）$_{0～2}$SR●、－（CH_2）$_{0～2}$SH、－（CH_2）$_{0～2}$$NH_2$、－（$CH_2$）$_{0～2}$NHR●、－（$CH_2$）$_{0～2}$NR●$_2$、－$NO_2$、－SiR●$_3$、－OSiR●$_3$、－C（O）SR●、－（$C_{1～4}$直鎖若しくは分岐状アルキレン）C（O）OR●又は－SSR●であり、各R●は、非置換であるか又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0～1}$Ph又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和又はアリール環から選択される。R°の飽和炭素原子上の好適な二価の置換基は、＝O及び＝Sを含む。

【００７３】

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

【００７４】

R*の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－R●、－（ハロR●）、－OH、－OR●、－O（ハロR●）、－CN、－C（O）OH、－C（O）OR●、－NH_2、－NHR●、－NR●$_2$又は－NO_2であり、各R●は、非置換であるか又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0～1}$Ph又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和若しくはアリール環である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、置換可能な窒素上の好適な置換基は、独立して、－R†、－NR†$_2$、－C（O）R†、－C（O）OR†、－C（O）C（O）R†、－C（O）CH_2C（O）R†、－S（O）$_2$R†、－S（O）$_2$NR†$_2$、－C（S）NR†$_2$、－C（NH）NR†$_2$又は－N（R†）S（O）$_2$R†であり、各R†は、独立して、水素、下で定義される通りに置換され得る$C_{1～6}$脂肪族、非置換－OPh又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和環、部分不飽和環若しくはアリール環であるか、又は上記の定義にもかかわらず、R†の２つの独立した存在が、それらの介在原子と合わせて、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～１２員飽和、部分不飽和又はアリールの単環式環又は二環式環を形成する。

【００７６】

R†の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、－R●、－（ハロR●）、－OH、－OR●、－O（ハロR●）、－CN、－C（O）OH、－C（O）OR●、－NH_2、－NHR●、－NR●$_2$又は－NO_2であり、各R●は、非置換であるか又は「ハロ」が前に置かれる場合、１つ以上のハロゲンのみで置換され、独立して、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0～1}$Ph又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和若しくはアリール環で

ある。
【００７７】
Ｐ－修飾：本明細書で使用する場合、用語「Ｐ－修飾」は、立体化学修飾以外の結合リンでの任意の修飾を指す。いくつかの実施形態では、Ｐ－修飾は、結合リンに共有結合したペンダント部分の付加、置換又は除去を含む。
【００７８】
部分不飽和：本明細書で使用する場合、用語「部分不飽和」は、少なくとも１つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。用語「部分不飽和」は、複数の部位の不飽和を有する環を包含することが意図されるが、本明細書で定義される通りのアリール又はヘテロアリール部分を含むことは意図されない。
【００７９】
医薬組成物：本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、１つ以上の薬学的に許容される担体と共に製剤化された活性薬剤を指す。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、適切な集団に投与されたときに所定の治療効果を達成する統計的に有意な可能性を示す治療レジメンにおける投与に適した単位用量で存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、下記に適合するものを含む、固体又は液体の形態で投与するために特別に製剤化され得る：経口投与、例えば、水薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば頬側、舌下及び全身性吸収を標的にするもの、ボーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤、例えば無菌溶液若しくは懸濁液又は徐放製剤として、例えば皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与、例えば皮膚、肺又は口腔に適用されるクリーム剤、軟膏剤又は制御放出パッチ若しくは噴霧剤としての局所適用、例えば膣坐薬、クリーム剤又はフォーム剤として膣内又は直腸内、舌下、眼球、経皮又は経鼻、肺及び他の粘膜表面への適用。
【００８０】
薬学的に許容される：本明細書で使用する場合、語句「薬学的に許容される」は、適切な医学的判断の範囲内において、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を起こさず、合理的なベネフィット／リスク比に対応した化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。
【００８１】
薬学的に許容される担体：本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、ある器官又は身体の部分から別の器官又は身体の部分に対象化合物を運ぶか又は輸送することに関与する液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤又は材料を被包する溶媒等の薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相溶性があり、及び患者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖、コーンスターチ及びジャガイモデンプン等のデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体、トラガント末、麦芽、ゼラチン、タルク、ココアバター及び坐薬ワックス等の賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油等の油、プロピレングリコール等のグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル、寒天、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝剤、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、ｐＨ緩衝溶液、ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ無水物並びに医薬製剤に利用される他の無毒性で適合性のある物質が挙げられる。
【００８２】
薬学的に許容される塩：用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用する場合、医薬に関連する使用に適切なそのような化合物の塩、すなわち適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応等を起こさず、合理的なベネフィット／リスク比に対応した、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適した塩を指す。薬

学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている。例えば、S．M．Bergeらは、薬学的に許容される塩について、J．Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)で詳細に説明している。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸等の有機酸により形成されるか、又はイオン交換等の当技術分野において使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である無毒性の酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、１つ以上の酸性基を含み（例えばオリゴヌクレオチド）、薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩（例えば、Ｎ（Ｒ）$_3$のアンモニウム塩、各Ｒは、独立して定義され、及び本開示で説明されている）である。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カルシウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、１～６個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩等、対イオンを使用して形成される無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム及びアミンカチオンが挙げられる。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、２つ以上の酸基を含み、例えば、オリゴヌクレオチドは、２つ以上の酸性基（例えば、天然のリン酸結合及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合において）を含み得る。いくつかの実施形態では、そのような化合物の薬学的に許容される塩又は一般に塩は、同じであるか又は異なり得る２つ以上のカチオンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩（又は一般に塩）において、酸性基中の全てのイオン化可能な水素（例えば、約１１、１０、９、８、７、６、５、４、３又は２以下、いくつかの実施形態では、約７以下、いくつかの実施形態では約６以下、いくつかの実施形態では約５以下、いくつかの実施形態では約４以下、いくつかの実施形態では約３以下のｐＫａを有する水溶液中）は、カチオンに置き換えられている。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエート及びリン酸基は、独立して、その塩形態（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）で存在する。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエート及びホスフェートヌクレオチド間結合は、独立して、その塩形態（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＮａ）－Ｏ－及び－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－）で存在する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、各酸性リン酸基及び修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート、ホスフェート等）は、存在する場合、塩形態として存在する（全てがナトリウム塩）。

【００８３】

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

【００８４】

保護基：用語「保護基」は、本明細書で使用する場合、当技術分野でよく知られており、全体が参照により本明細書に組み込まれるOrganic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999のProtecting Groupsで詳細に説明されているものを含む。チャプター２の全体が参照により本明細書に組み込まれるSerge L. Beaucage et al.によって編集されたCurrent Protocols in Nucleic Acid Chemistry 06/2012に記載されるヌクレオシド及びヌクレオチド化学に特別に適合されたそれらの保護基も含まれる。好適なアミノ－保護基として、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、カルバミン酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、カルバミン酸９－（２－スルホ）フルオレニルメチル、カルバミン酸９－（２，７－ジブロモ）フルオロエニルメチル、カルバミン酸２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチル（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、カルバミン酸４－メトキシフェナシル（Ｐｈｅｎｏｃ）、カルバミン酸２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、カルバミン酸２－トリメチルシリルエチル（Ｔｅｏｃ）、カルバミン酸２－フェニルエチル（ｈＺ）、カルバミン酸１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチル（Ａｄｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－ハロエチル、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチル（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチル（ＴＣＢＯＣ）、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ビフェニルイル）エチル（Ｂｐｏｃ）、カルバミン酸１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチル（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、カルバミン酸２－（２’－及び４’－ピリジル）エチル（Ｐｙｏｃ）、カルバミン酸２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチル、カルバミン酸ｔ－ブチル（ＢＯＣ）、カルバミン酸１－アダマンチル（Ａｄｏｃ）、カルバミン酸ビニル（Ｖｏｃ）、カルバミン酸アリル（Ａｌｌｏｃ）、カルバミン酸１－イソプロピルアリル（Ｉｐａｏｃ）、カルバミン酸シンナミル（Ｃｏｃ）、カルバミン酸４－ニトロシンナミル（Ｎｏｃ）、カルバミン酸８－キノリル、カルバミン酸Ｎ－ヒドロキシピペリジニル、カルバミン酸アルキルジチオ、カルバミン酸ベンジル（Ｃｂｚ）、カルバミン酸ｐ－メトキシベンジル（Ｍｏｚ）、カルバミン酸ｐ－ニトベンジル、カルバミン酸ｐ－ブロモベンジル、カルバミン酸ｐ－クロロベンジル、カルバミン酸２，４－ジクロロベンジル、カルバミン酸４－メチルスルフィニルベンジル（Ｍｓｚ）、カルバミン酸９－アントリルメチル、カルバミン酸ジフェニルメチル、カルバミン酸２－メチルチオエチル、カルバミン酸２－メチルスルホニルエチル、カルバミン酸２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、カルバミン酸［２－（１，３－ジチアニル）］メチル（Ｄｍｏｃ）、カルバミン酸４－メチルチオフェニル（Ｍｔｐｃ）、カルバミン酸２，４－ジメチルチオフェニル（Ｂｍｐｃ）、カルバミン酸２－ホスホ

ニオエチル（Ｐｅｏｃ）、カルバミン酸２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（Ｐｐｏｃ）、カルバミン酸１，１－ジメチル－２－シアノエチル、カルバミン酸ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジル、カルバミン酸ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジル、カルバミン酸５－ベンゾイソオキサゾリルメチル、カルバミン酸２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチル（Ｔｃｒｏｃ）、カルバミン酸ｍ－ニトロフェニル、カルバミン酸３，５－ジメトキシベンジル、カルバミン酸ｏ－ニトロベンジル、カルバミン酸３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジル、カルバミン酸フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチル、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、カルバミン酸ｔ－アミル、チオカルバミン酸Ｓ－ベンジル、カルバミン酸ｐ－シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、カルバミン酸ｐ－デシルオキシベンジル、カルバミン酸２，２－ジメトキシカルボニルビニル、カルバミン酸ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジル、カルバミン酸１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピル、カルバミン酸１，１－ジメチルプロピニル、カルバミン酸ジ（２－ピリジル）メチル、カルバミン酸２－フラニルメチル、カルバミン酸２－ヨードエチル、カルバミン酸イソボルニル、カルバミン酸イソブチル、カルバミン酸イソニコチニル、カルバミン酸ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸１－メチルシクロブチル、カルバミン酸１－メチルシクロヘキシル、カルバミン酸１－メチル－１－シクロプロピルメチル、カルバミン酸１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチル、カルバミン酸１－メチル－１－フェニルエチル、カルバミン酸１－メチル－１－（４－ピリジル）エチル、カルバミン酸フェニル、カルバミン酸ｐ－（フェニルアゾ）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニル、カルバミン酸４－（トリメチルアンモニウム）ベンジル、カルバミン酸２，４，６－トリメチルベンジル、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド，（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンアミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロオリン－３－イル）アミン、四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ

’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリシリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリシリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロム－又はタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート化合物、Ｎ－亜鉛キレート化合物、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホロアミド酸、ホスホロアミド酸ジベンジル、ホスホロアミド酸ジフェニル、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６，－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【００８５】

好適に保護されたカルボン酸として、シリル－、アルキル－、アルケニル－、アリール－及びアリールアルキル保護されたカルボン酸がさらに挙げられるが、これらに限定されない。好適なシリル基の例として、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。好適なアルキル基の例として、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルが挙げられる。好適なアルケニル基の例として、アリルが挙げられる。好適なアリール基の例として、任意選択的に置換されたフェニル、ビフェニル又はナフチルが挙げられる。好適なアリールアルキル基の例として、任意選択的に置換されたベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）並びに２－及び４－ピコリルが挙げられる。

【００８６】

好適なヒドロキシル保護基として、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル，（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフ

ラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾル－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ギ酸塩、ベンゾイルギ酸塩、酢酸塩、クロロ酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、フェノキシ酢酸塩、ｐ－クロロフェノキシ酢酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、４－オキソペンタン酸塩（レブリナート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタン酸塩（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロアート、アダマノアート、クロトナート、４－メトキシクロトナート、安息香酸塩、ｐ－フェニル安息香酸塩、２，４，６－トリメチル安息香酸塩（メシトアート）、炭酸アルキルメチル、炭酸９－フルオレニルメチル（Ｆｍｏｃ）、炭酸アルキルエチル、炭酸アルキル２，２，２－トリクロロエチル（Ｔｒｏｃ）、炭酸２－（トリメチルシリル）エチル（ＴＭＳＥＣ）、炭酸２－（フェニルスルホニル）エチル（Ｐｓｅｃ）、炭酸２－（トリフェニルホスホニオ）エチル（Ｐｅｏｃ）、炭酸アルキルイソブチル、炭酸アルキルビニル、炭酸アルキルアリル、炭酸アルキルｐ－ニトロフェニル、炭酸アルキルベンジル、炭酸アルキルｐ－メトキシベンジル、炭酸アルキル３，４－ジメトキシベンジル、炭酸アルキルｏ－ニトロベンジル、炭酸アルキルｐ－ニトロベンジル、チオ炭酸アルキルＳ－ベンジル、炭酸４－エトキシ－１－ナフトチル、ジチオ炭酸メチル、２－ヨードベンゾアート、４－アジドブチラート、４－ニトロ－４－メチルペンタノアート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾアート、２－ホルミルベンゼンスルホナート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチラート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾアート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセタート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセタート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシナート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノアート、ｏ－（メトキシカルボニル）ベンゾアート、α－ナフトアート、ニトラート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミダート、Ｎ－フェニルカルバミン酸アルキル、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、２，４－ジニトロフェニルスルフェン酸アルキル、スルファート、メタンスルホン酸塩（メシラート）、ベンジルスルホナート、トシラート（Ｔｓ）が挙げ

られる。１，２－又は１，３－ジオールを保護するために、保護基として、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリデンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキシジシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環式カルボナート、環式ボロナート、ボロン酸エチル及びボロン酸フェニルが挙げられる。

【００８７】

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

、２－シアノ－１，１－ジメチルエチル、４－Ｎ－メチルアミノブチル、３－（２－ピリジル）－１－プロピル、２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２－ピリジル）］アミノエチル、２－（Ｎ－ホルミル，Ｎ－メチル）アミノエチル又は４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アミノ］ブチルである。

【００８８】

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

【００８９】

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

【００９０】

糖：用語「糖」は、閉鎖型及び／又は開放型の単糖又は多糖を指す。いくつかの実施形態では、糖は、単糖類である。いくつかの実施形態では、糖は、多糖類である。糖としては、リボース、デオキシリボース、ペントフラノース、ペントピラノース及びヘキソピラノース部分が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、用語「糖」は、グリコール、核酸類似体の骨格を形成するポリマー、グリコール核酸（「ＧＮＡ」）等、従来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。本明細書で使用する場合、用語「糖」は、修飾された糖及びヌクレオチド糖等、天然の又は天然に存在するヌクレオチドの代わりに使用される構造的類似体も包含する。いくつかの実施形態では、糖は、ＲＮＡ又はＤＮＡ糖（リボース又はデオキシリボース）である。いくつかの実施形態では、糖は、修飾されたリボース又はデオキシリボース糖（例えば、２’－修飾、５’－修飾等）である。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸において使用されるとき、修飾された糖は、１つ以上の所望の特性、活性等を提供し得る。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、「糖」は、オリゴヌクレオチド又は核酸における糖単位を指す。

【００９１】

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

。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は病態になりやすい個体は、疾患、障害及び／又は病態を発症しないことになる。

【００９２】

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

【００９３】

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

【００９４】

治療する：本明細書で使用する場合、「治療する」、「治療」又は「治療すること」という用語は、疾患、障害及び／又は病態の１つ以上の症状又は特徴を部分的に又は完全に軽減し、改善し、緩和し、阻害し、予防し、その発症を遅らせ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を減少させるために使用される任意の方法を指す。治療は、疾患、障害及び／又は病態の兆候を示さない対象に対して施され得る。いくつかの実施形態では、治療は、例えば、疾患、障害及び／又は病態と関連する病変を発症するリスクを減少させるために、疾患、障害及び／又は病態の初期の徴候を示すのみの対象に施され得る。

【００９５】

不飽和：用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、部分が１つ以上の単位の不飽和を有することを意味する。

【００９６】

野生型：本明細書で使用する場合、用語「野生型」は、その当技術分野で理解される意味を有し、「正常な」（変異体、病気、変化等とは対照的な）状態又は状況で天然に見出される通りの構造及び／又は活性を有する実体を指す。当業者は、野生型の遺伝子及びポリペプチドが、複数の異なる形態（例えば、対立遺伝子）で存在する場合が多いことを理解するであろう。

【００９７】

当業者が理解する通り、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）に関連する

本明細書で説明されている方法及び組成物は一般に、そのような化合物の薬学的に許容される塩にも適用される。

【００９８】

特定の実施形態の説明

オリゴヌクレオチドは、様々な治療、診断及び研究適用に有用である。天然に存在する核酸の使用は、例えば、エンド－及びエキソ－ヌクレアーゼに対するそれらの感受性によって限定される。そのため、様々な合成対応物が、これらの欠点を回避し、及び／又は様々な特性及び活性をさらに改善するために開発されている。これらには、とりわけ、これらの分子の分解に対する感受性を少なくし、他の特性及び／又は活性を改善する化学修飾、例えば塩基修飾、糖修飾、骨格修飾等を含有する合成オリゴヌクレオチドが含まれる。

【００９９】

構造的な観点から、ヌクレオチド間結合に対する修飾は、キラリティーを導入することができ、特定の特性及び活性は、オリゴヌクレオチドの結合リン原子の配置によって影響され得る。例えば、結合親和性、相補的ＲＮＡに対する配列特異的結合、ヌクレアーゼに対する安定性、活性、送達、薬物動態等は、とりわけ骨格結合リン原子のキラリティーによって影響され得る。

【０１００】

特に、本開示は、様々な構造的要素（例えば、糖修飾及びそのパターン、核酸塩基修飾及びそのパターン、修飾されたヌクレオチド間結合及びそのパターン、結合リンの立体化学及びそのパターン、追加の化学的部分（通常、オリゴヌクレオチド鎖中にない部分）及びそのパターン等）を制御するための技術を利用する。オリゴヌクレオチドの構造的要素を完全に制御する能力により、本開示は、例えば、治療剤、プローブ等としての様々な適用のために改善された及び／又は新規の特性及び／又は活性を有するオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、本明細書で実証される通り、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、標的核酸中の標的アデノシンを編集して、いくつかの実施形態では、ＡをＩに変換することによってＧからＡへの変異を補正するのに特に強力である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、核酸（例えば、ＤＮＡ、プレｍＲＮＡ、ｍＲＮＡ等）の４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個、典型的には１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個又はより多くの連続した塩基と同一であるか又は完全に若しくは実質的に相補的である配列を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、１つ以上の標的アデノシンを含む標的核酸である。いくつかの実施形態では、標的核酸は、１つ以下の標的アデノシンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸とハイブリダイズし得る。いくつかの実施形態では、そのようなハイブリダイゼーションは、核酸又はその産物において、例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等によるＡの修飾（例えば、ＡからＩへの変換）を促進する。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドは、本明細書で開示されているオリゴヌクレオチド又は核酸（例えば、表中のもの）の約１０～４０、約１５～４０、約２０～４０又は少なくとも２７、少なくとも２８、少なくとも２９、少なくとも３０、少なくとも３１、少なくとも３２、少なくとも３３、少なくとも３４個の連続した塩基であるか若しくはそれを含む塩基配列又は本明細書で開示されている標的ＲＮＡ配列遺伝子、転写物等と相補的な配列を有し、各Ｔは、任意選択的に

及び独立して、Ｕで置き換えられ得、逆も同じである。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている通りの（例えば、表中の）オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０１０３】

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

【０１０４】

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

【０１０５】

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

【０１０６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、

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

【０１０７】

特に、本開示は、キラル制御された（いくつかの実施形態では、立体化学的に純粋な）オリゴヌクレオチドを調製するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％又は約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％又は少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％が立体化学的に純粋である。

【０１０８】

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

【０１０９】

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

てのオリゴヌクレオチドは、複数のオリゴヌクレオチドである。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物を調製、評価及び／又は利用するための技術を提供する。
【０１１１】
本開示において使用される通り、いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１～２００、１～１５０、１～１００、１～９０、１～８０、１～７０、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０であるか、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９若しくは６０である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、２である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、３である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、４である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、５である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、６である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、７である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、８である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、９である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、１０である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも１である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも２である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも３である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも４である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも５である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも６である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも７である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも８である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも９である。いくつかの実施形態では、「１つ以上」は、少なくとも１０である。
【０１１２】
本開示において使用される通り、いくつかの実施形態では、「少なくとも１つ」は、１つ以上である。
【０１１３】
例として、可変要素（例えば、Ｒ、Ｒ^{L}、Ｌ等）に関して、様々な実施形態が説明されている。可変要素（例えばＲ）に関して説明されている実施形態は、一般に、そのような可変要素であり得る全ての可変要素（例えば、Ｒ’、Ｒ’’、^{L}ＲＲ^{L1}等）に適用可能である。
【０１１４】
オリゴヌクレオチド
特に、本開示は、様々な設計のオリゴヌクレオチドを提供し、これらは、本開示で説明されている通りの様々な核酸塩基及びそのパターン、糖及びそのパターン、ヌクレオチド間結合及びそのパターン及び／又は追加の化学的部分及びそのパターンを含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、標的核酸においてＡからＩへの編集を誘導し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列中のアデノシンの部位特異的編集（ＡからＩへの変換）の能力がある一本鎖オリゴヌクレオチドである。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、好適な長さ及び標的核酸と特異的にハイブリダイズするのに相補的な配列のものである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、十分な長さであり、及びオフターゲット効果を減少させるために他の核酸から標的核酸を区別するために標的核酸と十分に相補的である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、送達を容易にし、製造の複雑さ及び／又はコストを低減するために十分に短く、所望の特性及び活性（例えば、アデノシンの編集）を維持する。

【０１１６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約１０～２００（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０等）の長さの核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、約１０～６０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約１５～５０の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約１５～約３５の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２５～約３４の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２６～約３５の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２７～約３２の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約２９～約３５の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９又は６０の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、３５の核酸塩基長であるか、又は少なくとも３５の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、３４の核酸塩基長であるか、又は少なくとも３４の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、３３の核酸塩基長であるか、又は少なくとも３３の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、３２の核酸塩基長であるか、又は少なくとも３２の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、３１の核酸塩基長であるか、又は少なくとも３１の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、３０の核酸塩基長であるか、又は少なくとも３０の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、２９の核酸塩基長さであるか、又は少なくとも２９の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、２８の核酸塩基長であるか、又は少なくとも２８の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、２７の核酸塩基長であるか、又は少なくとも２７の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、塩基配列は、２６の核酸塩基長であるか、又は少なくとも２６の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、二重鎖中の相補的部分の塩基配列は、少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、１６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５以上の核酸塩基の長さである。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも１８の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも１９の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも２０の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも２１の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも２２の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも２３の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも２４の核酸塩基長である。いくつかの他の実施形態では、これは、少なくとも２５の核酸塩基長である。特に、本開示は、以前に報告されたアデノシン編集オリゴヌクレオチドと比較して、同等の若しくはより良好な特性及び／又は同等の若しくはより高い活性であるがより短い長さのオリゴヌクレオチドを提供する。
【０１１７】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、

１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のワトソン－クリック塩基対（ＡＴ、ＡＵ及びＣＧ）ではないミスマッチを伴って標的核酸の塩基配列と相補的（例えば、標的アデノシンを含む標的核酸の一部と相補的）である。いくつかの実施形態では、ミスマッチはない。いくつかの実施形態では、１個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、２個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、３個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、４個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、５個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、６個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、７個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、８個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、９個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、１０個のミスマッチがある。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、相補性のために設計されていない部分を含有し得る（例えば、ループ、タンパク質結合配列等、タンパク質、例えば、ＡＤＡＲのリクルートのため）。当業者が理解する通り、ミスマッチ及び／又は相補性を計算するとき、そのような部分は適切に除外され得る。いくつかの実施形態では、相補性（例えば、オリゴヌクレオチドと標的核酸との間の相補性）は、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、相補性は、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、相補性は、オリゴヌクレオチドの長さ全体にわたる１００％である。いくつかの実施形態では、相補性は、オリゴヌクレオチドの長さ全体にわたる標的ヌクレオシド（例えば、アデノシン）と反対側のヌクレオシドを除いて１００％である。通常、相補性は、ワトソン－クリック塩基対ＡＴ、ＡＵ及びＣＧに基づく。当業者は、異なる長さの２つの配列（例えば、提供されるオリゴヌクレオチド及び標的核酸）の相補性を評価するとき、相補性は、２つの配列間のより短い配列の長さ及び／又は最大の相補性に適切に基づき得ることを理解するであろう。多くの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び標的核酸は、修飾が標的アデノシン部位に選択的に向けられるように十分な相補性のものである。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、１個以上のミスマッチは、独立して、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、各ミスマッチは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０等）のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、この数は、０である。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。いくつかの実施形態

では、ゆらぎは、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｔ、Ａ－Ａ又は逆向きのＡ－Ｔである。いくつかの実施形態では、ゆらぎは、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ又はＩ－Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｉ－Ｃは、Ｉが標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドであるとき、マッチであると考えられ得る。いくつかの実施形態では、ゆらぎ対を形成する塩基（例えば、Ｇ－Ｕゆらぎを形成し得るＵ）は、マッチ対（例えば、Ｇとマッチする Ｃ）を形成する塩基を置き換え得、及び編集活性を有するオリゴヌクレオチドを提供し得る。

【０１１９】

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

【０１２０】

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

れは、１１である。いくつかの実施形態では、これは、１２である。いくつかの実施形態では、これは、１３である。いくつかの実施形態では、これは、１４である。いくつかの実施形態では、これは、１５である。いくつかの実施形態では、これは、１６である。いくつかの実施形態では、これは、１７である。いくつかの実施形態では、これは、１８である。いくつかの実施形態では、これは、１９である。いくつかの実施形態では、これは、２０である。いくつかの実施形態では、ミスマッチは、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン又は第３のサブドメインの末端（例えば、５’－末端又は３’－末端）にある。いくつかの実施形態では、ミスマッチは、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドにある。

【０１２１】

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

【０１２２】

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

【０１２３】

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

【０１２４】

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

【０１２５】

特に、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的核酸（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等）にハイブリダイズし得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、プレｍＲＮＡ又は成熟ｍＲＮＡを含むがこれらに限定されないＲＮＡプロセシングのいずれかの段階において標的ＲＮＡ配列の核酸にハイブリダイズし得る。いくつかの実施形

態では、オリゴヌクレオチドは、プロモーター領域、エンハンサー領域、転写終止領域、翻訳開始シグナル、翻訳終止シグナル、コード領域、非コード領域、エクソン、イントロン、イントロン／エクソン若しくはエクソン／イントロンジャンクション、５’ＵＴＲ又は３’ＵＴＲを含むがこれらに限定されないオリゴヌクレオチド核酸又はその相補体のいずれかのエレメントにハイブリダイズすることができる。

【０１２６】

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

【０１２７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、増加したレベルの１種以上の同位体を含有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、１種以上の元素（例えば、水素、炭素、窒素等）の１種以上の同位体によって標識される。いくつかの実施形態では、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、組成物の複数のオリゴヌクレオチド）は、塩基修飾、糖修飾及び／又はヌクレオチド間結合修飾を含み、オリゴヌクレオチドは、濃縮されたレベルの重水素を含有する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の位置で重水素によって（$-{}^{1}$Ｈを$-{}^{2}$Ｈに置き換えて）標識される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖又はオリゴヌクレオチド鎖にコンジュゲートされた任意の部分（例えば、標的化部分等）の１つ以上の^{1}Ｈが、^{2}Ｈで置換されている。このようなオリゴヌクレオチドを、本明細書で説明される組成物及び方法で使用し得る。

【０１２８】

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

【０１２９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１

５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｆ修飾を有する約２～５０個（例えば、約２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、２～４０、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、２～１０、３～４０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～４０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、６～４０、６～３０、６～２５、６～２０、６～１５、６～１０、７～４０、７～３０、７～２５、７～２０、７～１５、７～１０、８～４０、８～３０、８～２５、８～２０、８～１５、８～１０、９～４０、９～３０、９～２５、９～２０、９～１５、９～１０、１０～４０、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個、約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の連続した修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、６個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、７個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、８個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、９個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１０個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以上の２’－Ｆ修飾糖ブロックを含み、２’－Ｆ修飾糖ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆ修飾糖ブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の連続した、本明細書で説明されている通りの２’－Ｆ修飾糖を含むか又はからなる。いくつかの実施形態では、２個の連続した２’－Ｆ修飾糖ブロックは、独立して、分離ブロックにより分離されており、分離ブロックは、独立して２’－Ｆ修飾糖ではない１つ以上の糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン２’－Ｆブロックに結合した各第１のドメインブロックは、分離ブロックである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン分離ブロックに結合した各第１のドメインブロックは、第１のドメイン２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個又はより多く）又は全ての糖は、独立して、２’－Ｆ修飾されていない。いくつか

の実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）及び／又は１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等））を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、２個以上の２’－Ｆ修飾されていない糖は、連続的である。いくつかの実施形態では、２個以上の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）は、連続的である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個又はより多く）の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個又はより多く）の連続した２’－ＯＲＦ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）を含む。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ糖又は２’－ＭＯＥ糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＭＯＥ糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の２’－Ｆ修飾糖は、互いに隣接していない。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－Ｆ修飾糖を含まない。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－ＯＭｅ糖及び２’－ＭＯＥ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２、３、４又は５個のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２又は３個のヌクレオシドを含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％

、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等は、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）及び二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）から独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１３１】

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

【０１３２】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～

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

【０１３３】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、１０個以上（例えば、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０個又はより多く、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２５、１５～５０、１５～４０、１５～３０、１５～２５、２０～５０、２０～４０、２０～３０、２０～２５個等）の糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以上（例えば、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、３～１０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個）の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以上（例えば、２～３０、２～２５、２～２０、２～１５、３～１０、３～３０、３～２５、３～２０、３～１５、３～１０、４～３０、４～２５、４～２０、４～１５、４～１０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個）の連続した２’－Ｆ修飾糖を

それぞれ独立して含む１個以上の２’－Ｆブロックを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの１個以上の分離ブロックにより分離された、本明細書で説明されている通りの２個以上の２’－Ｆブロックを含む。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、１０個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、９個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、８個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、７個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、６個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、５個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、各２’－Ｆブロックは、独立して、４個以下の２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、２’－Ｆ修飾糖を含まないブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、中性ＤＮＡ若しくはＲＮＡ糖、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖を含むブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、中性ＤＮＡ若しくはＲＮＡ糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、２’－ＭＯＥ修飾糖又は二環式糖を含むブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックに結合した各ブロックは、独立して、中性ＤＮＡ若しくはＲＮＡ糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、２’－ＭＯＥ修飾糖を含むブロックである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第１のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第１のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第１のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第２のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第２のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合した第２のドメイン中の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６

５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等は、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約又は少なくとも約９５％である。

【０１３５】

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

【０１３６】

いくつかの実施形態では、全ての糖の約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、

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

【０１３７】

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

実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾糖及び１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した修飾された糖を含み、各修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した２’－ＯＭｅ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した２’－ＭＯＥ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した修飾された糖を含み、各修飾された糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した２’－ＯＭｅ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、３個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、４個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、５個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、６個以上の連続した２’－ＯＭｅ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖は、２個以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の連続した２’－ＭＯＥ修飾糖を含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、最初のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖の１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖の１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖（例えば、２’－Ｏ－CH_2－４’（式中、－CH_2－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば（Ｓ）－ｃＥＴ））からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の２個以上は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の３個以上は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の４個以上は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上の糖は、連続している。いくつかの実施形態では、最初の１、２、３又は４個の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の２個の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の３個の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施

形態では、最初の４個の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの二環式糖は、独立して、ＬＮＡ糖又はｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最初のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の１、２、３、４個又はより多くの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の２個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の３個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の４個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の１、２、３、４個又はより多くの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の２個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の３個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最初の４個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、そのような修飾された糖の各々は、独立して、核酸塩基が任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの互変異性体であるヌクレオシドの糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又はｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、最初のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、最初のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合を除いて、最初のいくつかの１つ以上又は最初のいくつかの修飾糖を含むヌクレオシドに結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、最初のヌクレオシドは、その５’末端炭を介して（いくつかの実施形態では、リン酸基を介して）、任意選択的にリンカー（例えば、Ｌ００１）を介して、追加の部分（例えば、Ｍｏｄ００１）に連結されている。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、最後のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖の１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつか（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖の１個以上（１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖（例えば、２’－Ｏ－CH_2－４’（式中、－CH_2－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば（Ｓ）－ｃＥＴ））からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の２個以上は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の３個以上は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の４個以上は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、１個以上の糖は、連続している。いくつかの実施形態では、最後の１、２、３又は４個の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の２個の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の３個の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の４個の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）及び二環式糖からそれぞれ独立して選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの二環式糖は、独立して、ＬＮＡ糖又はｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の１個以上（１、２、３、４若しくは５個）の糖又は最後のいくつか（例えば、１、２、３、４若しくは５個）の糖の各々は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の１、２、３、４個又はより多くの糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の２個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の３個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の４個の糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の１、２、３、４個又はより多くの糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の２個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の３個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、最後の４個の糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、そのような修飾された糖の各々は、独立して、核酸塩基が任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの互変異性体であるヌクレオシドの糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌ

クレオチド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又はｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、１つ以上のそのような糖は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合を除いて、最後のいくつかの１つ以上又は最後のいくつかの修飾糖を含むヌクレオシドに結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれは、Ｓｐである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、＋１位での糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、＋１位での糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、０位での糖は、天然のＤＮＡ糖である（０位でのヌクレオシドは、アラインメントされた場合に標的アデノシンの反対側である）。いくつかの実施形態では、－１位での糖は、ＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、－２位での糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖（例えば、２’－Ｏ－CH_2－４’（式中、－CH_2－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば、（Ｓ）－ｃＥｔ））である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、二環式糖である。いくつかの実施形態では、これは、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、ｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、－３位での糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、－３位より後ろ（例えば、－４、－５、－６位等）の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖（例えば、２’－Ｏ－CH_2－４’（式中、－CH_2－は、任意選択的に置換されている）を含む糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥＴ糖（例えば、（Ｓ）－ｃＥｔ））である。いくつかの実施形態では、それぞれは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、それぞれは、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれは、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、１つ以上は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖であり、１つ以上は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、－１位でのヌクレオシドと－２位でのヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、－２位でのヌクレオシドと－３位でのヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形

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

【０１４１】

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

ある。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖又は３’側の糖は、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖又は２つ以上の連続した２’－Ｆ修飾糖を含み、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドの糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側の２つ以下のヌクレオシドは、独立して、２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、これらは、－４位及び－５位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、オリゴヌクレオチドの最後から２番目及び３番目のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側の１つ以下のヌクレオシドは、２’－Ｆ修飾糖を有する。いくつかの実施形態では、これは、－３位で存在する。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの最後から４番目のヌクレオシドである。

【０１４２】

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

【０１４３】

いくつかの実施形態では、－５、－４、－３、＋１、＋２、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位での１つ以上の糖（０位は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置であり、「＋」は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端に進み、「－」は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端に進み、例えば、５’－$N_1NN_0N_{-1}$－３’では、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである場合、０位に存在し、N_1は、＋１位で存在し、N_{-1}は、－１位で存在する）は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、＋１位での糖並びに－５、－４、－３、＋２、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位での１つ以上の糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、＋１位での糖並びに－５、－４、－３、＋２、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位での１つの糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。

【０１４４】

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

【０１４５】

オリゴヌクレオチドは、様々な型のヌクレオチド間結合を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルなヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、安定性（例えば、ヌクレアーゼに対する抵抗性）を改善し得る修飾された糖を含むヌクレオシドに結合する。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、二環式糖に結合する。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－修飾糖に結合する。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）に結合する。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＯＭｅ修飾糖に結合する。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＭＯＥ修飾糖に結合する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合及び天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合及び天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合及び天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ｎ００１及び天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、大部分の又は各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又はそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又はそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｓｐである。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び中性のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びｎ００１を含む。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、大部分の又は各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、１、２、３、４又は５個）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又はそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ００１）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、大部分の又はそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えばｎ

００１）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合を含まない。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は中性に荷電したヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又はｎ００１ヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合であるか、又は中性のヌクレオチド間結合であるか、又はホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合であるか、又はｎ００１である。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された核酸塩基を含む。様々な修飾が、本開示に従って糖及び／又は核酸塩基に導入され得る。例えば、いくつかの実施形態では、修飾は、米国特許第９００６１９８号に記載されている修飾である。いくつかの実施形態では、修飾は、各々の糖、塩基及びヌクレオチド間結合が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている修飾である。

【０１４８】

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

【０１４９】

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

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のドメインを含み、その各々は独立して、本明細書で説明されている通りの特定の長さ、修飾、結合リンの立体化学等を有する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾糖及び／又は１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドは、各々が独立して１つ以上の核酸塩基を含む第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの１つ以上のドメイン及び／又はサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第１のドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では

、本開示は、本明細書で説明されている通りの第２のドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第１のサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第２のサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの第３のサブドメインを含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、それぞれが独立して本明細書で説明されている通りである第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン及び第３のサブドメインからそれぞれ独立して選択される１つ以上の領域を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、

第１のドメインと、

第２のドメインと

を含み、

第１のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾を含み、

第２のドメインは、２’－Ｆ修飾を有しない１つ以上の糖を含む、オリゴヌクレオチドを提供する。

【０１５１】

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

【０１５２】

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

【０１５３】

いくつかの実施形態では、大部分とは、少なくとも５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はそれより多い。いくつかの実施形態では、

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

【０１５４】

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

【０１５５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、特定のレベルのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態で

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

【０１５６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、特定のレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその部分中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその部分中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、

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

【０１５７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）は、特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、それぞれオリゴヌクレオチド又はその部分中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０

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

である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。

【０１５８】

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

【０１５９】

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

【０１６０】

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

【０１６１】

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

【０１６２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラル制御され、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、他の立体異性体から立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０１６３】

本明細書で説明されている通り、本開示のオリゴヌクレオチドを高純度（例えば、５０％～１００％）で提供し得る。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、高い立体化学的純度（例えば、５０％～１００％）のものである。いくつかの実施形態では、提供される組成物中のオリゴヌクレオチドは、高い立体化学的純度（例えば、同じオリゴヌクレオチドの他の立体異性体と比較して高いパーセンテージ（例えば、５０％～１００％）の立体異性体）のものである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも又は約９５％である。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、キラルヌクレオチド間結合の結合リンで少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、立体選択的に調製され、及び立体異性体を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、キラル結合リンの立体化学の同じパターンの同じ塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む（例えば、それぞれのキラル結合リンが独立してＲｐ又はＳｐであるＲｐ及び／又はＳｐの１つ以上を含む）提供される組成物において、この複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％は、キラル結合リンの立体化学の同じパターンを共有するか、又はこの複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、キラル結合リンの立体化学の同じパターンの同じ塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む提供される組成物において、この複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％は、キラル結合リンの立体化学の同じパターンを共有するか、又はこの複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルリンのジアステレオマー過剰率は、独立して、約又は少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約９０～１００％であり、ｎｃは、キラル結合リンの数である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９０％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９５％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９６％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９７％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９８％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、約９９％以上である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、それぞれのキラル結合リンのジアステレオ純度の積として表される。

【０１６５】

第１のドメイン

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、第１のドメイン及び第２のドメインからなる。例として、特定の実施形態を下記で説明する。

【０１６６】

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

【０１６７】

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

【０１６８】

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

【０１６９】

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

【０１７０】

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

【０１７１】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０１７２】

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

【０１７３】

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

【０１７４】

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

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

）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロック中の各糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、分離ブロックは、２’－ＯＭｅ糖及び２’－ＭＯＥ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２、３、４又は５個のヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロック及び各分離ブロックは、独立して、１、２又は３個のヌクレオシドを含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％又は約６０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７０％又は約７０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％又は約８０％以下である

。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％又は約９０％以下である。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{10}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、２’－Ｆ修飾糖のレベルと比較して相対的に低い。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、約１０％～８０％（例えば、約１０％～７５％、１０～７０％、１０％～６５％、１０％～６０％、１０％～５０％、約２０％～６０％、約３０％～６０％、約２０％～５０％、約３０％～５０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％又は６０％等）である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、存在する場合、合わされた２’－ＯＭｅ及び２’－ＭＯＥ修飾糖）のレベルは、約１０％～７０％（例えば、約１０％～６０％、１０～５０％、約２０～６０％、約３０～６０％、約２０～５０％、約３０～５０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％又は６０％等）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＭｅを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＭｅを含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約３０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２５％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約２０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約１０％以下は、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥ又は２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－Ｎ（Ｒ）$_{2}$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、２’－ＮＨ$_{2}$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１

５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のいくつかの５’末端糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のいくつか（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個又はより多く）の５’末端糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の５’末端から最初の約１～１０、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、最初の１個は、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の２個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の３個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の４個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、最初の５個は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている。いくつかの実施形態では、ドメイン（例えば、第１のドメイン）、サブドメイン（例えば、第１のサブドメイン）又はオリゴヌクレオチド中の全ての２’－ＯＲ修飾は、同じである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＭｅを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＭＯＥ又は２’－ＯＭｅを含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の各糖は、２’－Ｆを含む。

【０１７８】

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

ている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の糖の約４０％～５０％は、独立して、２’－ＯＲ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か、又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、独立して２’－Ｒ修飾されている（式中、Ｒは、－Ｈではない）か又は二環式糖である、第１のドメイン中の糖の各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式、Ｒは、$C_{1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０１７９】

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

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

８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつかの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第１のドメインヌクレオシドを連結する各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインのヌクレオチド間結合は、第１のドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオシド及び第２のドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第１のドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオシド及び第２のドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合であり、いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合であり、いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり、いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。多くの実施形態では、高いパーセンテージ（例えば、Ｒｐのヌクレオチド間結合及び／又は天然のリン酸結合と比較して）のＳｐのヌクレオチド間結合は、改善された特性及び／又は活性（例えば、高い安定性及び／又は高いアデノシン編集活性）をもたらすことが観察された。

【０１８０】

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

０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、

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

【０１８１】

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

【０１８２】

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

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

【０１８３】

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

【０１８４】

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

【０１８５】

いくつかの実施形態では、第１のドメインは、ＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ

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

【０１８６】

第２のドメイン

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

【０１８７】

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

【０１８８】

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

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

【０１８９】

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

【０１９０】

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

【０１９１】

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

【０１９２】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、標的核酸と完全に相補的である。

【０１９３】

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

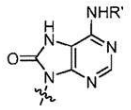
【０１９４】

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

かの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｕである。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｕと比較して、標的アデノシンの標的アデニンと弱い水素結合を有する。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｕと比較して、標的アデノシンの標的アデニンと少ない水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、タンパク質、例えば、ＡＤＡＲの１つ以上のアミノ酸残基と１つ以上の水素結合を形成し、これらの残基は、標的アデノシンと反対側のＵと１つ以上の水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、標的アデノシンと反対側のＵと１つ以上の水素結合を形成するＡＤＡＲの各アミノ酸残基と１つ以上の水素結合を形成する。いくつかの実施形態では、標的Ａとの水素結合を弱めることにより、及び／又はＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のタンパク質との相互作用を維持するか若しくは増強することにより、特定の反対側の核酸塩基は、例えば、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２等のＡＤＡＲタンパク質によりアデノシン修飾を容易にし、及び／又は促進する。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣの互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡであるか、又は任意選択的に置換された若しくは保護されたＡの互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基であるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基の互変異性体である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、シュードイソシトシンの核酸塩基である。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、ヌクレオシド（例えば、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド）（「反対側のヌクレオシド」ともの称され得る）は、本明細書で説明されている通り脱塩基である（例えば、Ｌ０１０、Ｌ０１２、Ｌ０２８等の構造を有する）。
【０１９８】
例えば、反対側の核酸塩基に関する修飾された核酸塩基の多くの有用な実施形態も下で説明される。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り（例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて）、本開示は、例えば、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、ｚｄｎｐ又は表ＢＡ－１で説明されている核酸塩基であるか又はそれを含む、Ａ（N_0）、N_1、N_{-1}等の標的ヌクレオシドと反対側のヌクレオシドの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り（例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて）、本開示は、例えば、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ

４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］及びｚｄｎｐであるか又はそれを含む、Ａ等の標的ヌクレオシドと反対側のヌクレオシドの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り（例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて）、本開示は、例えば、Ｃ、Ａ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００３Ｕ、ｂ００２Ｃ、ｂ００４Ｕ、ｂ００３Ｃ、ｂ００５Ｕ、ｂ００２Ｉ、ｂ００６Ｕ、ｂ００３Ｉ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００１Ｇ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐであるか又はそれを含む、Ａ等の標的ヌクレオシドと反対側のヌクレオシドの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００５Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００６Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００９Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００５Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００６Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００７Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００７Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００１Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎＴ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｅ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｆｌ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｃ７Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、［ｚ５Ｃ］である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、表ＢＡ－１から選択される。いくつかの実施形態では、そのような核酸塩基は、N_0である。いくつかの実施形態では、そのような核酸塩基は、N_1である。いくつかの実施形態では、そのような核酸塩基は、N_{-1}である。いくつかの実施形態では、当業者が理解する通り、核酸塩基は、例えば、オリゴヌクレオチド合成のために保護される。例えば、いくつかの実施形態で

は、核酸塩基は、
【化１】



（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する保護されたｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｐｈである。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、様々な修飾された核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）は、（例えば、同一又は同等のアッセイ等で評価される他の点では同一のオリゴヌクレオチドを含む同等の条件下で）参照核酸塩基と比較した場合にアデノシン編集効率を改善し得ることが観察された。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｃである。
【０２００】
特定の修飾された核酸塩基
いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体であるか又はそれを含み、環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式環である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式ｍ又は多環式であるか又はそれを含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１つ以上の不飽和を含む。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、芳香族である。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式環である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式であるか又はそれを含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、１つ以上の不飽和を含む。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、芳香族である。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、環ＢＡの互変異性体である。
【０２０３】
いくつかの実施形態では、本開示の構造は、１つ以上の任意選択的に置換された環（例えば、Ｒ基と合わせて形成される環ＢＡ、－Ｃｙ－、環$ＢＡ^{Ａ}$、Ｒ等）を含有する。いくつかの実施形態では、環は、０～１０個（例えば、１～１０、１～５、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個等）のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{3～30}$、Ｃ$_{3～20}$、Ｃ$_{3～15}$、Ｃ$_{3～10}$、Ｃ$_{3～9}$、Ｃ$_{3～8}$、Ｃ$_{3～7}$、Ｃ$_{3～6}$、Ｃ$_{5～50}$、Ｃ$_{5～20}$、Ｃ$_{5～15}$、Ｃ$_{5～10}$、Ｃ$_{5～9}$、Ｃ$_{5～8}$、Ｃ$_{5～7}$、Ｃ$_{5～6}$又は３～３０（例えば、３～３０、３～２０、３～１５、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、５～５０、５～２０、５～１５、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１

５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０等）員単環式、二環式又は多環式環である。いくつかの実施形態では、環は、０～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～１０員単環式又は二環式飽和、部分飽和又は芳香環である。いくつかの実施形態では、環は、置換されている。いくつかの実施形態では、環は、置換されていない。いくつかの実施形態では、環は、３、４、５、６、７、８、９又は１０員である。いくつかの実施形態では、環は、５、６又は７員である。いくつかの実施形態では、環は、５員である。いくつかの実施形態では、環は、６員である。いくつかの実施形態では、環は、７員である。いくつかの実施形態では、環は、単環式である。いくつかの実施形態では、環は、二環式である。いくつかの実施形態では、環は、多環式である。いくつかの実施形態では、環は、飽和である。いくつかの実施形態では、環は、少なくとも１つの不飽和を含有する。いくつかの実施形態では、環は、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、環は、０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、１～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、１つ以上のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、３個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、４個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態では、環は、置換されており、例えば、１つ以上のアルキル基及び本明細書で説明されている通りの任意選択的な、１つ以上の他の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、置換基は、メチルである。

【０２０４】

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

【０２０５】

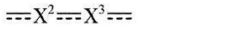
いずれかの特定の理論により限定されることを意図するものではないが、本開示は、いくつかの実施形態では、核酸塩基（例えば、ＢＡ）の構造が、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のＡＤＡＲタンパク質）との相互作用に影響し得ることが認められる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、酵素（例えば、ＡＤＡＲ１）とオリゴヌクレオチドとの相互作用を促進し得る核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基対形成の強度を低減し得る（例えば、Ａ－Ｔ／Ｕ又はＣ－Ｇと比較して）核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１のような酵素）と第１の核酸塩基との相互作用（例えば、水素結合）を維持及び／又は増強し、及び／又は二重鎖の他の鎖上の対応する核酸塩基（例えば、Ａ）と第１の核酸塩基との相互作用（例えば、水素結合）を低減することにより、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１のような酵素）による対応する核酸塩基の修飾が著しく改善され得ることが認められる。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような第１の核酸塩基（例えば、本明細書で説明されているＢＡの様々な実施形態）を含むオリ

ゴヌクレオチドを提供する。そのような第１の核酸塩基の例示的な実施形態は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、そのような第１の核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドが、最大の相補性に関して別の核酸とアラインメントされる場合、第１の核酸塩基は、Ａの反対側にある。いくつかの実施形態では、本開示の多くの実施形態に例示される通りの第１の核酸塩基の反対側のそのようなＡを、本開示の技術を使用して効率的に修飾し得る。

【０２０６】

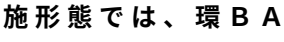
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分

【化２】



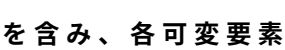
を含み、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分

【化３】



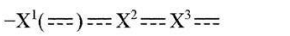
を含み、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分

【化４】



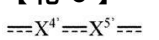
を含み、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、部分

【化５】



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

【化６】

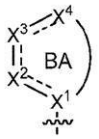


を含み、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、－ＮＨ－である。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣ又はその互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は任意選択的に保護されたＣである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は任意選択的に保護されたＣの互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、Ｃである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、置換されたＣである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、保護されたＣである。いくつかの実施形態では、ＢＡは、置換されたＣの互変異性体である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、保護されたＣの互変異性体である。

【０２０８】
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－Ｉ：
【化７】

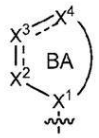


BA-I

（式中、
環ＢＡは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式飽和、部分飽和又は芳香環であり、
各
【化８】
═

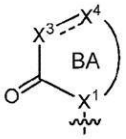
は、独立して、単結合又は二重結合であり、
X^1は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、
X^2は、－Ｃ（W^{X2}）－、－Ｃ（R^{B2}）＝、－Ｃ（OR^{B2}）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝であり、R^{B2}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－L^{B2}－Ｒ’であり、及びW^{X2}は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
X^3は、－Ｃ（R^{B3}）＝、－Ｎ（R^{B3}）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、R^{B3}は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－L^{B3}－Ｒ’であり、
X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－、－Ｃ（W^{X4}）－、－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－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

２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子をこの介在原子に加えて有する任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する）
の構造を有する。
【０２０９】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉの１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ａ：
【化９】



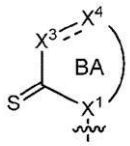
BA-I-a

の構造を有する。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ｂ：
【化１０】



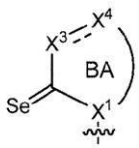
BA-I-b

の構造を有する。
【０２１１】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ｃ：
【化１１】



BA-I-c

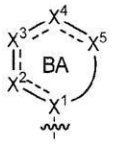
の構造を有する。
【０２１２】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｉ－ｄ：
【化１２】



BA-I-d

の構造を有する。
【０２１３】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉの１つ）は、式ＢＡ－ＩＩ：

【化１３】



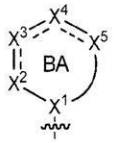
BA-II

（式中、
X^5は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－、－Ｎ（R^{B5}）－、－Ｃ（R^{B5}）＝、－Ｃ（W^{X5}）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、各R^{B5}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$又は－L^{B5}－R^{B51}であり、R^{B51}は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、及びW^{X5}は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
L^{B5}は、L^{B}であり、及び
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。

【０２１４】

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

【化１４】



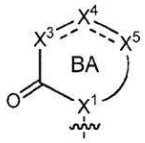
BA-II-a

の構造を有する。

【０２１５】

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

【化１５】



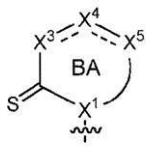
BA-II-b

の構造を有する。

【０２１６】

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

【化１６】



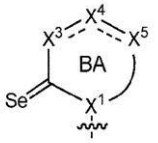
BA-II-c

の構造を有する。

【０２１７】

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

【化１７】



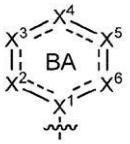
BA-II-d

の構造を有する。

【０２１８】

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

【化１８】



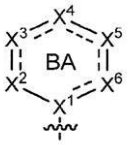
BA-III

（式中、
X^{6}は、－Ｃ（R^{B6}）＝、－Ｃ（ＯR^{B6}）＝、－Ｃ（R^{B6}）$_2$－、－Ｃ（W^{X6}）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－ＣＨ$_2$－であり、各R^{B6}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$若しくは－L^{B6}－R^{B61}であるか、又は同じ原子上の２つのR^{B6}は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－L^{B6}－R^{B61}）$_2$、＝Ｎ－L^{B6}－R^{B61}又は任意選択的に置換された＝ＣＨ$_2$若しくは＝ＮＨを形成し、各R^{B61}は、独立して、Ｒ’であり、及びW^{X6}は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
L^{B6}は、L^{B}であり、及び
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。

【０２１９】

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

【化１９】



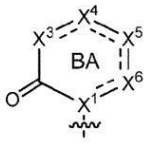
BA-III-a

の構造を有する。

【０２２０】

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

【化２０】



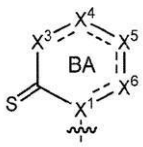
BA-III-b

の構造を有する。

【０２２１】

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

【化２１】



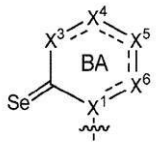
BA-III-c

の構造を有する。

【０２２２】

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

【化２２】



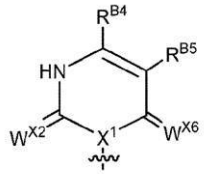
BA-III-d

の構造を有する。

【０２２３】

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

【化２３】



BA-III-e

の構造を有する。

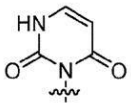
【０２２４】

いくつかの実施形態では、X^1はＮであり、及びR^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は任意選択的に置換されたＣ１～１０アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は任意選択的に置換されたＣ１

～6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は$C_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、ハロゲン又は$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Hである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Hではない。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Fである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Clである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Brである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－CNである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、$C_{1～2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Hである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Hではない。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Fである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Clである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Brである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－CNである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である

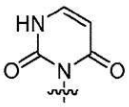
。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～3}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～2}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～3}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$C_{1～2}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－C≡CHである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－C≡CHCH$_3$である。いくつかの実施形態では、W^{X2}及びW^{X6}はそれぞれ、Oである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化２４】



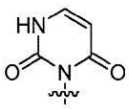
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、置換された

【化２５】



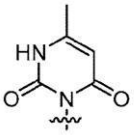
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化２６】



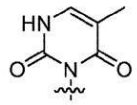
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化２７】



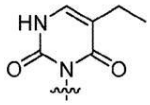
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化２８】



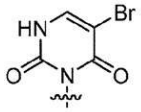
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化２９】



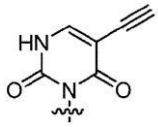
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化３０】



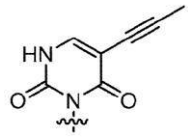
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化３１】



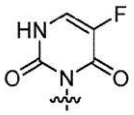
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化３２】



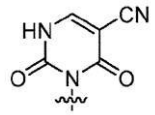
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化３３】



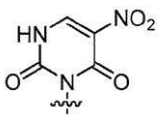
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化３４】



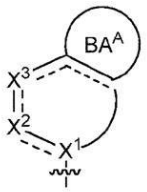
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化３５】



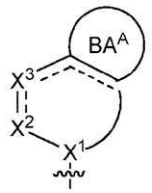
である。

【０２２５】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－ＩＩ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＶ：
【化３６】



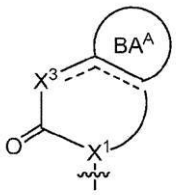
BA-IV

（式中、
環ＢＡ^{A}は、０～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～１４員単環式、二環式又は多環式環であり、及び
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。
【０２２６】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＶ－ａ：
【化３７】



BA-IV-a

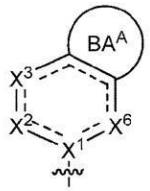
の構造を有する。
【０２２７】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ等の１つ）は、式ＢＡ－ＩＶ－ｂ：
【化３８】



BA-IV-b

を有する。
【０２２８】
いくつかの実施形態では、環ＢＡ（例えば、式ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＶ等の１つ）は、式ＢＡ－Ｖ：

【化３９】



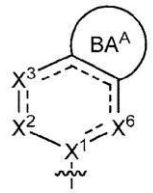
BA-V

を有する。

【０２２９】

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

【化４０】



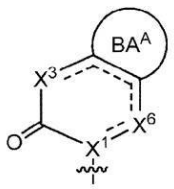
BA-V-a

を有する。

【０２３０】

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

【化４１】



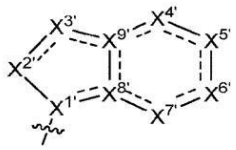
BA-V-b

の構造を有する。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩ：

【化４２】



BA-VI

（式中、

各

【化４３】

は、独立して、単結合又は二重結合であり、
$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－又は－Ｃ（－）＝であり、
$X^{2'}$は、－Ｃ（$W^{X2'}$）－、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B2'}$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝若しくは－CH_2－であり、$R^{B2'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B2'}$－Ｒ’であり、及び$W^{X2'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{3'}$は、－Ｎ（$R^{B3'}$）＝、－Ｎ＝、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－若しくは－ＣＨ＝であり、$R^{B3'}$は、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B3'}$－Ｒ’であり、
$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X4'}$）－、－Ｃ（＝$NR^{B4'}$）－、－Ｎ（$R^{B4'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－ＮＨ－若しくは－CH_2－であり、各$R^{B4'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成し、各$R^{B41'}$は、独立して、－Ｒ’であり、及び$W^{X4'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）$_2$－、－Ｎ（$R^{B5'}$）－、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝、－Ｃ（$W^{X5'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝であり、各$R^{B5'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2又は－$L^{B5'}$－$R^{B51'}$であり、$R^{B51'}$は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’であり、及び$W^{X5'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B6'}$）＝、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X6'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝であり、各$R^{B6'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2若しくは－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B6'}$は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成し、各$R^{B61'}$は、独立して、Ｒ’であり、及び$W^{X6'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝、－Ｃ（$OR^{B7'}$）＝、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－、－Ｃ（$W^{X7'}$）－、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝、－Ｎ（$R^{B7'}$）－、－Ｎ＝又は任意選択的に置換された－ＮＨ－、－CH_2－若しくは－ＣＨ＝であり、各$R^{B7'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2若しくは－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$であるか、又は同じ原子上の２つの$R^{B7'}$は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$）$_2$、＝Ｎ－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成し、各$R^{B71'}$は、独立して、Ｒ’であり、$W^{X7'}$は、Ｏ、Ｓ又はＳｅであり、
$X^{8'}$及び$X^{9'}$の各々は、独立して、Ｃ又はＮであり、
$L^{B2'}$、$L^{B3'}$、$L^{B4'}$、$L^{B5'}$、$L^{B6'}$及び$L^{B7'}$の各々は、独立して、L^{B}であり、及び
それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、

【化４４】



は、単結合である。いくつかの実施形態では、

【化４５】

は、二重結合である。

【０２３３】

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

【０２３４】

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

【０２３５】

いくつかの実施形態では、L^{B2}は、共有結合である。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、R^{B2}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、R^{B2}は、－L^{B2}－Ｒ’である。

【０２３７】

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

【０２３８】

いくつかの実施形態では、L^{B3}は、共有結合である。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、R^{B3}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ酸保護基（例えば、Ｂｚ）である。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、R^{B3}は、－L^{B3}－Ｒ’である。

【０２４０】

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

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

【０２４１】

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

【０２４２】

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

【０２４３】

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

【０２４４】

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

【０２４５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{B4}は、－ＮＯ$_2$である。いくつか

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

【０２４６】

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

【０２４７】

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

【０２４８】

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

【０２４９】

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

【０２５０】

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

あるか又はそれを含む。
【０２５１】
いくつかの実施形態では、L^{B5}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－Ｏ－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－ＯＣ（Ｏ）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、$-CH_2OC(O)-$であるか又はそれを含む。
【０２５２】
いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、$-N(R')_2$である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＮＨＲである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＯＲ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＯＲである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＳＲ’である。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＳＲである。いくつかの実施形態では、R^{51}は、－ＳＨである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。
【０２５３】
いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-C(O)-R^{B51}$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-C(O)NHCH_2Ph$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-C(O)NHPh$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-C(O)NHCH_3$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-OC(O)-R^{B51}$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-OC(O)CH_3$である。
【０２５４】
いくつかの実施形態では、X^5は、X^1に直接的に結合され、環ＢＡは、５員である。
【０２５５】
いくつかの実施形態では、X^6は、$-C(R^{B6})=$である。いくつかの実施形態では、X^6は、任意選択的に置換された$-CH=$である。いくつかの実施形態では、X^6は、$-CH=$である。いくつかの実施形態では、X^6は、$-C(OR^{B6})=$である。いくつかの実施形態では、X^6は、$-C(R^{B6})_2-$である。いくつかの実施形態では、X^6は、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、X^6は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、X^6は、－Ｎ＝である。
【０２５６】
いくつかの実施形態では、R^{B6}は、$-L^{B6}-R^{B61}$である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B6}は、合わせて、＝Ｏ、$=C(-L^{B6}-R^{B61})_2$、$=N-L^{B6}-R^{B61}$又は任意選択的に置換された$=CH_2$若しくは＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B6}は、合わせて、＝Ｏを形成する。いくつかの実施形態では、L^{B6}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｈである。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、R^{B6}は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ又はヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｂｒで

ある。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－NO_2である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－L^{B6}－Ｒ’である。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、L^{B6}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^{B6}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^{B6}は、－CH_2CH_2－である。いくつかの実施形態では、R^{B6}は、－CH_2CH_2－（４－ニトロフェニル）である。

【０２５９】

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

【０２６０】

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

【０２６１】

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

【０２６２】

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

【０２６３】

いくつかの実施形態では、L^{B2}’は、共有結合である。

【０２６４】

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

【０２６５】

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

。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝である。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、$L^{B3'}$は、共有結合である。

【０２６７】

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

【０２６８】

いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$OR^{B4'}$）＝であり、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ$R^{B4'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－Ｃ（－NH_2）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－NH_2）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＣＨＣ（Ｏ）Ｒ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＣＨＣ（Ｏ）ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＣＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された２－ナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、２’－ナフチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－NH_2）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（CH_3）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＥｔ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨ（ｉ－Ｐｒ））＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｐｈ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨCH_3）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＰｈ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（２－ナフチル））＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（＝Ｎ$R^{B4'}$）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｎ（$R^{B4'}$）－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＮＨ－であ

る。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｎ＝である。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-L^{B4'}-R^{B41'}$である。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つのR^{B4}は、合わせて、＝Ｏ、＝Ｃ（$-L^{B4'}-R^{B41'}$）$_2$、$=N-L^{B4'}-R^{B41'}$又は任意選択的に置換された＝CH_2若しくは＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、＝Ｏを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、＝Ｃ（$-L^{B4'}-R^{B41'}$）$_2$を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、$=N-L^{B4'}-R^{B41'}$を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、＝CH_2を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの$R^{B4'}$は、合わせて、＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、形成された基は、オリゴヌクレオチド合成のための好適な保護基（例えば、アミノ保護基）である。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ＝Ｃ（$-L^{B4'}-R^{B41'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、$-C(-N=CH-L^{B4'}-R^{B41'})=$である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、$-C(-N=CH-N(CH_3)_2)=$である。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｂｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－Ｉである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、－ＣＮである。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、$R^{B4'}$は、$-L^{B4'}-R'$である。

【０２７２】

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

【０２７３】

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

【０２７４】

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

【０２７５】

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

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

【０２７６】

いくつかの実施形態では、$L^{B5'}$は、共有結合である。

【０２７７】

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

【０２７８】

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

【０２７９】

いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（$OR^{B6'}$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（$OR^{B6'}$）＝であり、$R^{B6'}$は、$-L^{B6'}-R^{B61'}$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｓｅ）－である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝であり、各$R^{B6'}$は、独立して、$-L^{B6'}-R^{B61'}-$である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である。いくつかの実施形態では、$X^{6'}$は、－Ｎ＝である。

【０２８０】

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

【０２８１】

いくつかの実施形態では、$L^{B6'}$は、共有結合である。いくつかの実施形態では、$L^{B6'}$は、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、$L^{B6'}$は、$-CH_2CH_2-$である。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、Ｒである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、保護基であり、例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なアミノ又はヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、$-CH_2CH_2-$（４－ニトロフェニル）である。

【０２８３】

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

【０２８４】

いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Fである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Clである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Brである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－Iである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、－CNである。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、$-NO_2$である。いくつかの実施形態では、$R^{B6'}$は、$-L^{B6'}-R'$である。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-C(R^{B7'})=$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－CH＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－CH＝である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-C(OR^{B7'})=$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-C(OR^{B7'})=$であり、$R^{B7'}$は、$-L^{B7'}-R^{B71'}$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-C(R^{B7'})_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－C（O）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－C（S）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－C（Se）－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-C(-N(R^{B7'})_2)=$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-C(-N(R^{B7'})_2)=$であり、各$R^{B7'}$は、独立して、$-L^{B7'}-R^{B71'}-$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、$-N(R^{B7'})-$である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、任意選択的に置換された－NH－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－NH－である。いくつかの実施形態では、$X^{7'}$は、－N＝である。

【０２８６】

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

【０２８７】

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

【０２８８】

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

【０２８９】

いくつかの実施形態では、L^{B}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L^{B}は、任意選択的に置換された二価$C_{1\sim10}$飽和又は部分不飽和脂肪族鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Cy－、－O－、－S－、－N（R’）－、－C（O）－、－C（S）－、－C（NR’）－、－C（O）N（R’）－、－N（

Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、１～６個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価Ｃ$_{1～10}$飽和又は部分不飽和ヘテロ脂肪族鎖であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくともメチレン単位は置き換えられている。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～10}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｎ（Ｒ’）－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－ＮＨ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのメチレン単位は、－Ｃｙ－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－Ｎ＝ＣＨ－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－Ｃ（Ｏ）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－Ｏ－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－ＯＣ（Ｏ）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ^{B}は、－ＣＨ$_2$ＯＣ（Ｏ）－であるか又はそれを含む。

【０２９０】

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

【０２９１】

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

【０２９２】

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

【０２９３】

いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ又はＣ$_{1～10}$脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～14}$アリール、Ｃ$_{6～20}$アリール脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～５個のヘテ

ロ原子を有する５～１４員ヘテロアリール及び１～５個のヘテロ原子を有する３～１０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して合わせて、共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、この原子と合わせて、この原子に加えて０～１０個（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～１５員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個（例えば、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～１５員単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ又は$C_{1～20}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1～20}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～30}$アリール、$C_{6～30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、－Ｈ又は$C_{1～10}$脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する$C_{1～10}$ヘテロ脂肪族、$C_{6～14}$アリール、$C_{6～20}$アリール脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する$C_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族、１～５個のヘテロ原子を有する５～１４員ヘテロアリール及び１～５個のヘテロ原子を有する３～１０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて、共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、同一原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つの基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つの基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、単環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、多環式である。いくつかの実施形態では、それぞれの単環式環単位は、独立して、３～１０（例えば、３～８、３～７、３～６、５～１０、５～８、５～７、５～６、３、４、５、６、７、８、９又は１０等）員であり、独立して、飽和、部分飽和又は芳香族であり、及び独立して、０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環は、飽和である。いくつかの実施形態では、環は、部分飽和である。いくつかの実施形態では、環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、形成される環は、１～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、形成される環は、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、形成される環は、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～20}$、$C_{1～15}$、$C_{1～10}$、$C_{1～8}$、$C_{1～6}$、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$又は$C_{1～2}$脂肪族である。い

くつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された脂環族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロアルキルである。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族である。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{6～20}$アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{6～20}$アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{6～20}$アリールアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{6～20}$アリールヘテロ脂肪族である。

【０３００】

いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、部分飽和である。

【０３０１】

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

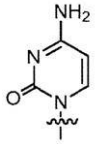
【０３０２】

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

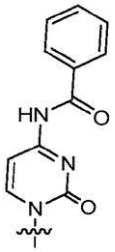
【０３０３】

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

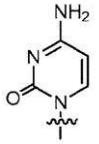
【化４６】



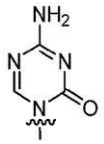
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化４７】



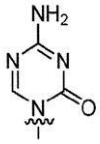
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化４８】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化４９】



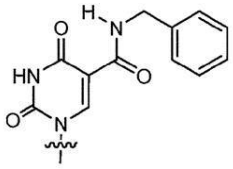
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化５０】



である。
【０３０４】
いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^4の－Ｃ（Ｏ）－におけるＯは、R^5の－Ｈ、例えば、－ＮＨＲ’における－Ｈ、$R^{5'}$の－ＯＨ又は－ＳＨと水素結合を形成し得る。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^5は、－Ｃ（R^5）＝である。いくつかの実施形態では、$R^{5'}$は、－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、R^5は、－L^{B5}－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、メチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－に置き換えられている。いくつかの実施形態では、L^{B5}は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－CH_2Ｐｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。い

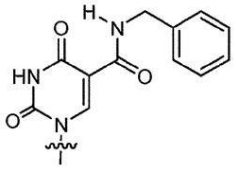
くつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、メチルである。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５１】



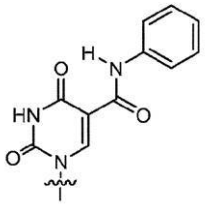
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５２】



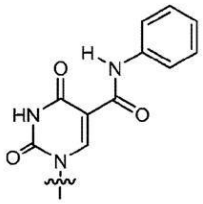
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５３】



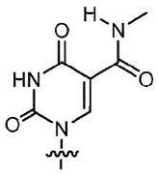
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５４】



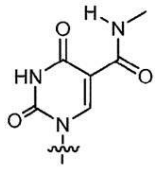
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５５】



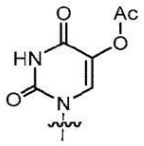
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５６】



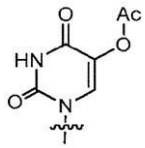
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５７】



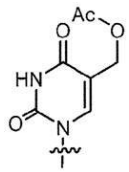
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化５８】



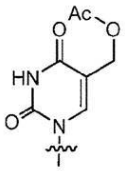
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化５９】



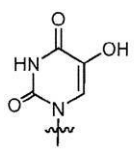
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６０】



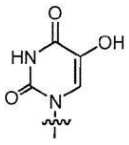
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化６１】



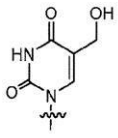
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６２】



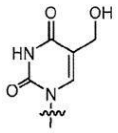
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化６３】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６４】

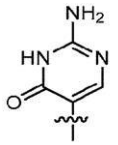


である。

【０３０５】

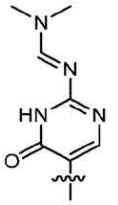
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^4は、＝Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）－である。いくつかの実施形態では、同じ原子（例えば、窒素原子）上の２つのＲ基は、合わせて、任意選択的に置換された＝CH_2又は＝ＮＨを形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子（例えば、窒素原子）上の２つのＲ基は、合わせて、任意選択的に置換された＝Ｃ（－L^{B4}－Ｒ）$_2$、＝Ｎ－L^{B4}－Ｒを形成する。いくつかの実施形態では、形成される基は、＝ＣＨＮ（Ｒ）$_2$である。いくつかの実施形態では、形成される基は、＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$である。いくつかの実施形態では、X^4は、＝Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$）－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

【化６５】



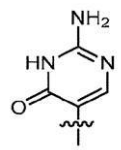
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６６】



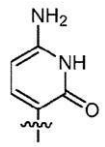
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化６７】



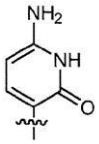
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化６８】



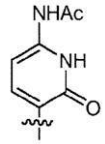
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に保護された

【化６９】



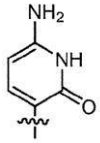
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７０】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７１】



である。

【０３０６】

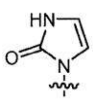
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、及びX^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、及びX^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、及びX^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７２】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７３】



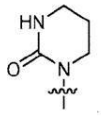
である。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、X^3は、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、

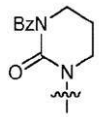
Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、X^4は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、X^5は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７４】



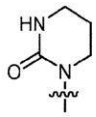
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７５】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７６】

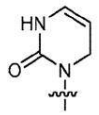


である。

【０３０８】

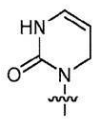
いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７７】



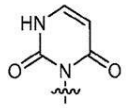
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化７８】



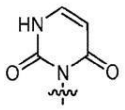
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化７９】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化８０】

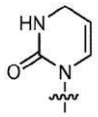


である。

【０３０９】

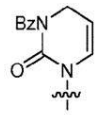
いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８１】



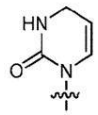
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化８２】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化８３】

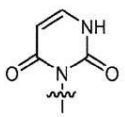


である。

【０３１０】

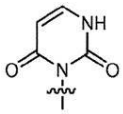
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝であり、X^6は、－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝であり、X^6は、－Ｃ（Ｓ）－である。いくつかの実施形態では、R^{B3}、R^{B4}及びR^{B5}の各々は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{B3}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

【化８４】



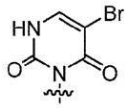
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化８５】



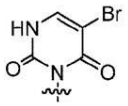
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８６】



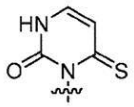
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化８７】



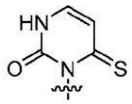
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化８８】



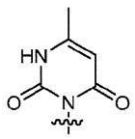
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化８９】



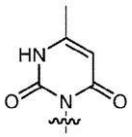
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９０】



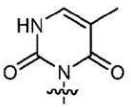
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９１】



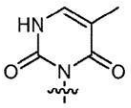
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９２】



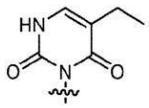
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９３】



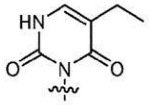
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９４】



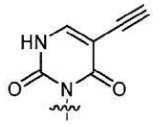
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９５】



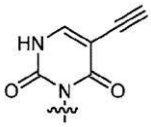
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９６】



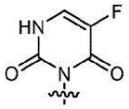
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９７】



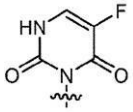
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化９８】



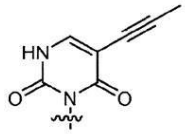
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化９９】



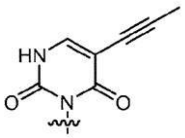
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１００】



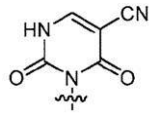
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化１０１】



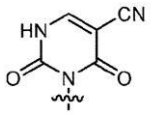
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０２】



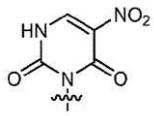
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化１０３】



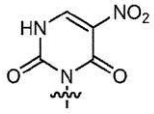
である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０４】



であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＢＡは、

【化１０５】

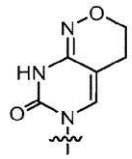


である。

【０３１１】

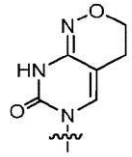
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－（式中、２つのR^{B4}は、合わせて、＝Ｏを形成する）又は＝Ｃ（－L^{B4}－R^{B41}）$_2$、＝Ｎ－L^{B4}－R^{B41}である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、R^{B41}又はR^{B4}及びR^{B5}は、Ｒであり、それらの介在原子と合わせて、本明細書で説明され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

【化１０６】



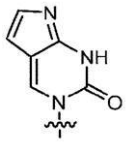
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１０７】



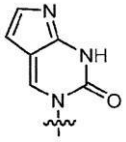
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１０８】



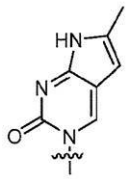
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１０９】



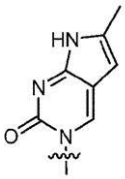
である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝である。いくつかの実施形態では、X^4は、－ＣＨR^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^5は、－Ｃ（R^{B5}）＝である。いくつかの実施形態では、１つのR^{B4}及びR^{B5}は、合わせて、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、窒素原子を有する、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的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

【化１１０】



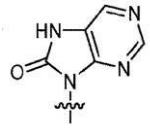
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１１１】



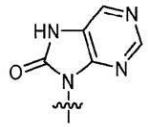
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１１２】

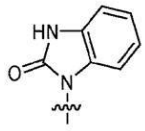


である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

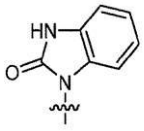
【化１１３】



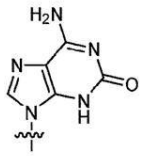
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１１４】



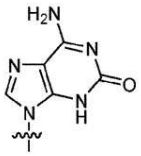
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１１５】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１１６】



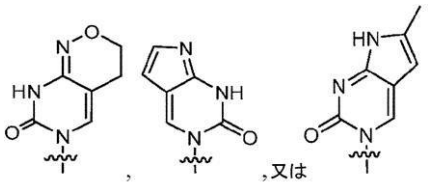
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１１７】



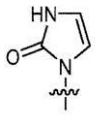
である。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－ＩＶ又はＢＡ－Ｖの構造を有する。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、及びX^3は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ＝であり、及びX^6は、－Ｃ（R^{B6}）＝である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、５～６員である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、単環式である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、芳香族である。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、０～２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、１～２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、１個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、環BA^Aは、２個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１１８】



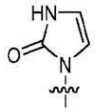
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１１９】



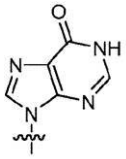
である。
【０３１３】
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、X^1は、X^5に結合している。いくつかの実施形態では、X^4及びX^5の各々は、独立して、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｎ（－）－であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－ＮＨ－であり、X^4は、－ＣＨ＝であり、及びX^5は、－ＣＨ＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１２０】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１２１】

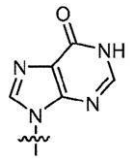


である。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、及び$X^{3'}$は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、$X^{3'}$は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝であり、$X^{5'}$は、－Ｎ＝であり、$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝であり、及び$X^{7'}$は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、$X^{3'}$は、－Ｎ（R^{B3}）－であり、$X^{4'}$は、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝であり、$X^{5'}$は、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝であり、$X^{6'}$は、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝であり、及び$X^{7'}$は、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１２２】



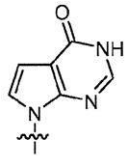
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２３】



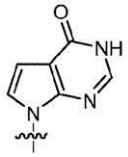
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２４】



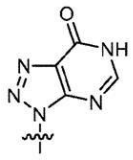
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２５】



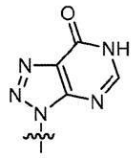
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２６】



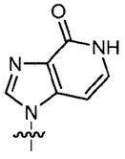
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２７】



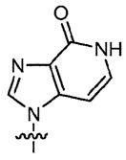
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１２８】



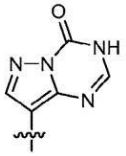
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１２９】



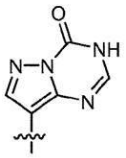
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３０】



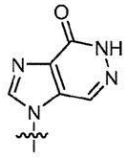
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３１】



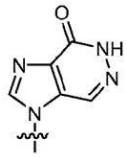
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３２】



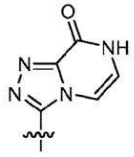
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３３】



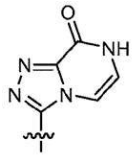
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３４】



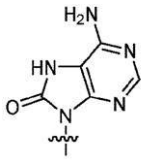
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３５】



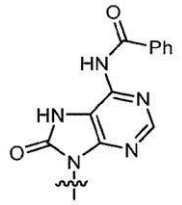
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３６】



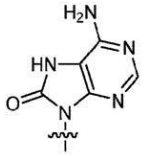
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３７】



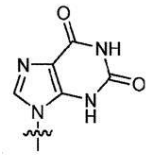
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１３８】



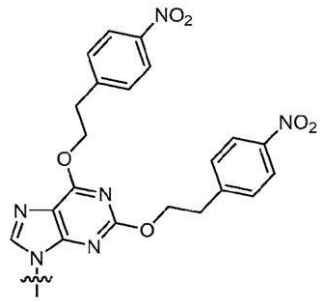
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１３９】



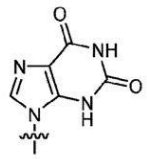
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１４０】



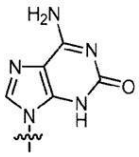
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１４１】

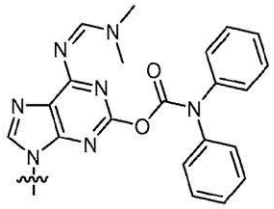


である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

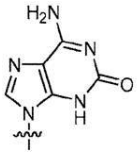
【化１４２】



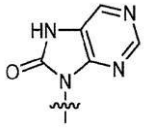
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４３】



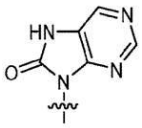
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４４】



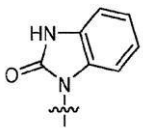
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化１４５】



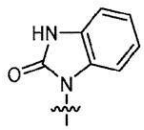
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４６】



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

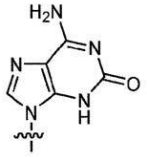


である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１４８】



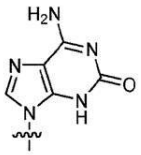
である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝であり、及び$X^{3'}$は、－Ｎ＝である。いくつかの実施形態では、$X^{1'}$は、－Ｎ（－）－であり、$X^{2'}$は、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝であり、$X^{3'}$は、－Ｎ＝であり、$X^{4'}$は、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝であり、$X^{5'}$は、－Ｎ＝であり、$X^{6'}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、及び$X^{7'}$は、－Ｎ（$R^{B7'}$）－である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１４９】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５０】

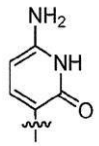


である。

【０３１５】

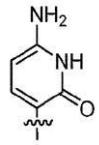
いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、及びX^3は、－Ｎ（R^{B3}）－である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝であり、及びX^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝である。いくつかの実施形態では、X^1は、－Ｃ（－）＝であり、X^2は、－Ｃ（Ｏ）－であり、X^3は、－Ｎ（R^{B3}）－、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝であり、X^4は、－Ｃ（R^{B4}）＝であり、及びX^6は、－Ｃ（R^{B6}）＝である。いくつかの実施形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

【化１５１】



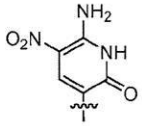
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５２】



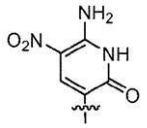
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換されたか又は保護された

【化１５３】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５４】

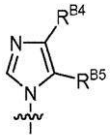


である。

【０３１６】

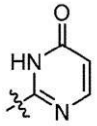
いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５５】



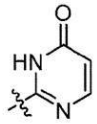
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、任意選択的に置換された

【化１５６】



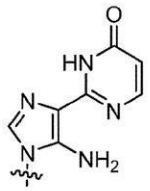
である。いくつかの実施形態では、R^{B4}は、

【化１５７】



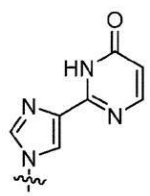
である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-N(R')_2$である。いくつかの実施形態では、R^{B5}は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１５８】



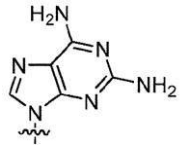
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１５９】



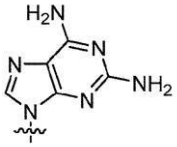
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６０】



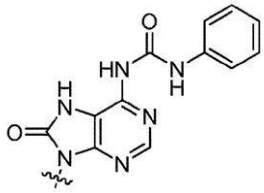
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６１】



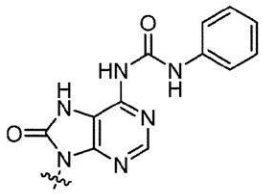
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６２】



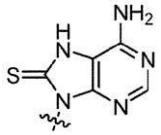
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６３】



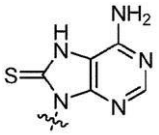
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６４】



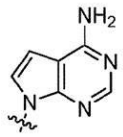
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６５】



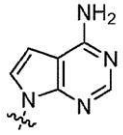
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６６】



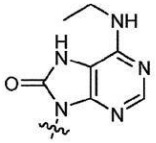
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６７】



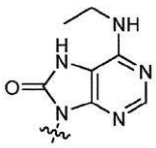
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１６８】



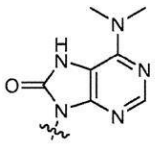
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１６９】



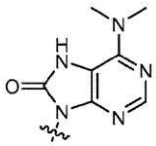
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７０】



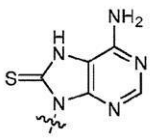
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７１】



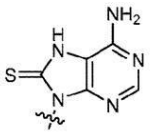
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７２】



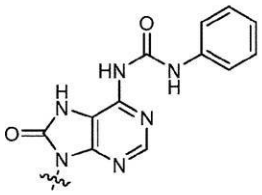
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７３】



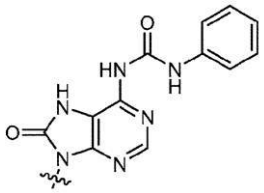
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７４】



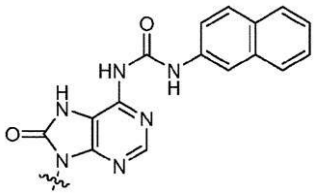
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７５】



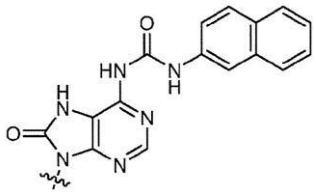
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７６】



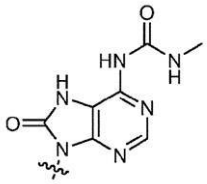
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７７】



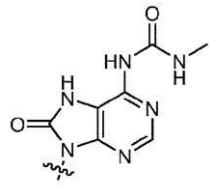
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１７８】



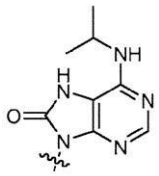
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１７９】



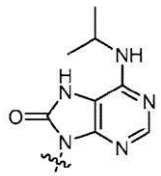
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８０】



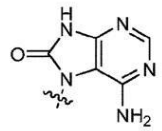
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８１】



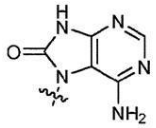
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８２】



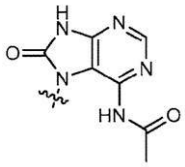
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８３】



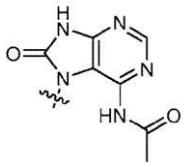
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８４】



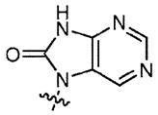
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８５】



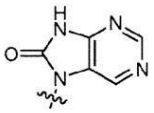
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８６】



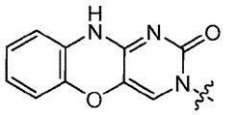
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８７】



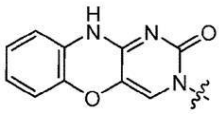
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１８８】



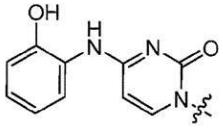
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１８９】



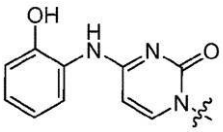
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

【化１９０】



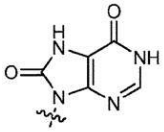
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、

【化１９１】

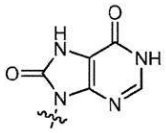


である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された

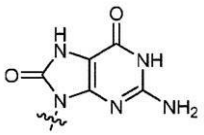
【化１９２】



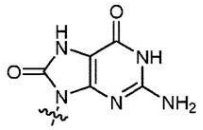
である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１９３】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、任意選択的に置換された
【化１９４】



である。いくつかの実施形態では、環ＢＡは、
【化１９５】



である。
【０３１７】
本明細書で説明されている通り、環ＢＡは、任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である場合、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＣＨ＝、－CH_2－又は－ＮＨ－である場合、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＣＨ＝である場合、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々は、これが－CH_2－である場合、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々は、これが－ＮＨ－である場合、独立して及び任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^3は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^4は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^5は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、X^6は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{2'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{3'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{4'}$は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、$X^{5'}$は、任意選択的に置換

された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^6’は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^7’は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、Ｘ^8’は、Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｘ^8’は、Ｎである。いくつかの実施形態では、Ｘ^9’は、Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｘ^9’は、Ｎである。いくつかの実施形態では、Ｘ^8’はＣであり、及びＸ^9’はＣである。いくつかの実施形態では、Ｘ^8’はＣであり、及びＸ^9’はＮである。いくつかの実施形態では、Ｘ^8’はＮであり、及びＸ^9’はＣである。いくつかの実施形態では、Ｘ^8’はＮであり、及びＸ^9’はＮである。

【０３１９】

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

【０３２０】

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

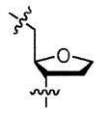
【０３２１】

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

【０３２２】

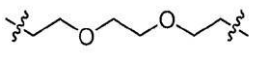
いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、脱塩基であり、例えば、Ｌ０１０（

【化１９６】



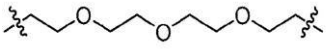
）、Ｌ０１２（

【化１９７】



）又はＬ０２８（

【化１９８】



）の構造を有する。当業者によって理解され、及び様々なオリゴヌクレオチドにおいて実証される通り、脱塩基ヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの他の部分でも利用され得、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５個又はそれより多い）の任意選択的で連続的な脱塩基ヌクレオシドを含み得る。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の任意選択的で連続的な脱塩基ヌクレオシドを含む。いくつかの実

施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以下の脱塩基ヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、それぞれの脱塩基ヌクレオシドは、独立して、第１のドメイン又は第２のドメインの第１のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、それぞれの脱塩基ヌクレオシドは、独立して、第１のドメイン中にある。いくつかの実施形態では、それぞれの脱塩基ヌクレオシドは、独立して、第２のドメインの第１のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、脱塩基ヌクレオシドは、標的アデノシンの反対側にある。本明細書で実証される通り、単一の脱塩基ヌクレオシドは、各々が参照オリゴヌクレオチド中に核酸塩基を独立して含む１つ以上のヌクレオシドを置き換え得、例えば、Ｌ０１０は、核酸塩基を含む１つのヌクレオシドを置き換えるために利用され得、Ｌ０１２は、各々が核酸塩基を独立して含む１、２又は３つのヌクレオシドを置き換えるために利用され得、Ｌ０２８は、各々が核酸塩基を独立して含む１、２又は３つのヌクレオシドを置き換えるために利用され得る。いくつかの実施形態では、塩基ヌクレオシドは、立体的に不規則な結合（例えば、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（任意選択的に脱塩基である）に連結されている。いくつかの実施形態では、それぞれの塩基ヌクレオシドは、独立して、立体的に不規則な結合（例えば、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（任意選択的に脱塩基である）に連結されている。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、標的アデニンの反対側の修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を著しく改善させ得る。いくつかの実施形態では、反対側の位置の修飾された核酸塩基は、その隣（例えば、３’側）にＧがあるときでさえ、高い活性を提供することができ、及び／又は他の核酸塩基（例えば、Ｃ）は、はるかに低い活性を提供するか、又は実質的に活性を検出しない。

【０３２４】

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

【０３２５】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の、独立して二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、

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

【０３２６】

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

、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の、独立して２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの修飾糖は、それぞれ独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から選択される。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、２’－Ｆ修飾糖を含まない。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）のレベルは、個々に又は合わせて、２’－Ｆ修飾糖のレベルと比較して相対的に高い。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約１

％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の糖の約５０％以下は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を含む修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。

【０３２９】

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

【０３３０】

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

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

６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつかの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第２のドメインヌクレオシドを連結する各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインのヌクレオチド間結合は、第２のドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中のヌクレオシド及び第２のドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第２のドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実

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

【０３３１】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第２のドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５

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

【０３３２】

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

【０３３３】

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

【０３３４】

いくつかの実施形態では、特定の例に示される通り、第２のドメインは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、その各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０である。いくつかの実施形態では、これは、約１である。いくつかの実施形態では、これは、約２である。いくつかの実施形態では、これは、約３である。いくつかの実施形態では、これは、約４である。いくつかの実施形態では、これは、約５である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、ど

の２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、第２のドメイン中の全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は２つ以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、第２のドメインの３’末端にある。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。

【０３３５】

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

【０３３６】

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

【０３３７】

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

【０３３８】

いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第１のサブドメインを含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第２のサブドメインを含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、本明細書で説明されている通りの第３のサブドメインを含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、５’から

３’に第１のサブドメイン、第２のサブドメイン及び第３のサブドメインを含むか又はそれらからなる。そのようなサブドメインの特定の実施形態を下記で説明する。

【０３３９】

第１のサブドメイン

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

【０３４０】

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

【０３４１】

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

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

【０３４２】

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

【０３４３】

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

【０３４４】

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

【０３４５】

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

【０３４６】

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

【０３４７】

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

【０３４８】

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

【０３４９】

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

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

【０３５０】

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

ーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の、独立して２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの修飾糖は、それぞれ独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（R_2）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から選択される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の各糖は、２’－Ｆ修飾糖である。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（R_2）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、

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

【０３５３】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメイン中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む。

【０３５４】

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

では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。

【０３５５】

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

【０３５６】

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

【０３５７】

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

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

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

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

【０３５８】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のサブドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のサブドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第１のサブドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３

０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。

【０３５９】

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

【０３６０】

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

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

【０３６１】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、天然のリン酸結合を含有しない。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＭＯＥ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、各２’－ＭＯＥ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％又はより多く）の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）は、独立して、天然のリン酸結

合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％又はより多く）の２’－ＯＭｅ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％又はより多く）の２’－ＭＯＥ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％又はより多く）の、２つの２’－ＯＲ修飾糖に結合したヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５０％以上（例えば、５０％～１００％、５０％～９０％、５０～８０％又は約５０％、６０％、６６％、７０％、７５％、８０％、９０％又はより多く）の、２つの２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖に結合したヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０３６２】

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

【０３６３】

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

【０３６４】

いくつかの実施形態では、修飾された糖の１つ以上は、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む。い

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

【０３６５】

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

【０３６６】

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

【０３６７】

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

【０３６８】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、２つの２’－Ｈを有する１つ以上の糖（例え

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

【０３６９】

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

【０３７０】

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

を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％若しくは１０％以下又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個以下）の、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分は、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有しない。

【０３７１】

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

【０３７２】

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

【０３７３】

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

【０３７４】

いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質、例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のタンパク質をリクルートするか、そのリクルートメントを促進するか又はそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲタンパク質等のタンパク質をリクルートするか、又はそれとの相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、

デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインの様々な核酸塩基、糖及び／又はヌクレオチド間結合は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）の１つ以上の残基と相互作用し得る。

【０３７５】

第２のサブドメイン

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

【０３７６】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～１０、１～５、１～３又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０の長さの核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、約１～３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の全てのヌクレオシドは、５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’である。

【０３７７】

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

【０３７８】

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

【０３７９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメ

ントされる場合、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のゆらぎが第２のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０３８０】

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

【０３８１】

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

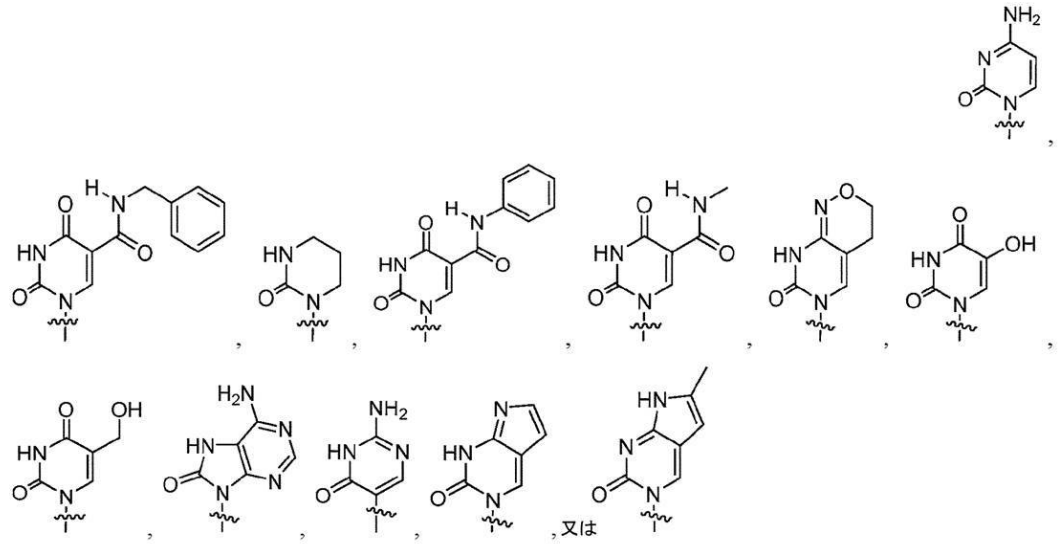
【０３８２】

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

【０３８３】

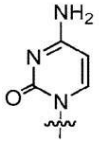
いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、例えば、オリゴヌクレオチドが標的核酸と二重鎖を形成する場合、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む。反対側のヌクレオシド中の修飾された核酸塩基を含む好適な核酸塩基は、本明細書で説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、Ｃ、Ｃの互変異性体、Ｕ、Ｕの互変異性体、Ａ、Ａの互変異性体及びＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ又は環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含む核酸塩基から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。例えば、いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化１９９】



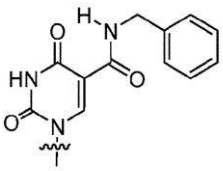
から選択される。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２００】



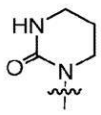
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０１】



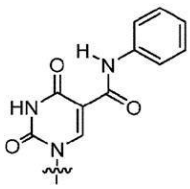
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０２】



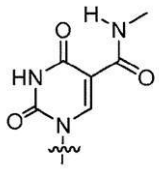
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０３】



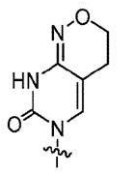
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０４】



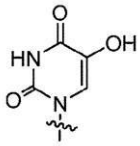
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０５】



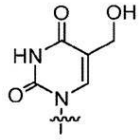
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０６】



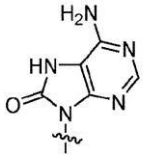
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０７】



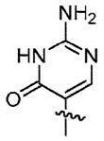
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０８】



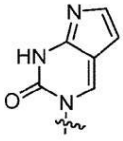
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２０９】



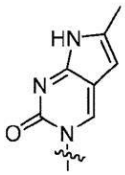
である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２１０】



である。いくつかの実施形態では、反対側の核酸塩基は、

【化２１１】

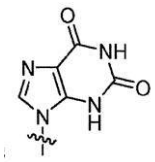


である。

【０３８４】

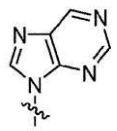
いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、反対側の核酸塩基の隣に修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、これは、５’側にある。いくつかの実施形態では、これは、３’側にある。いくつかの実施形態では、それぞれの側に、独立して、修飾された核酸塩基がある。特に、本開示は、反対側の核酸塩基に隣接する（例えば、その隣にある）核酸塩基が、標的核酸、オリゴヌクレオチド及び／又はその二重鎖の認識、結合、相互作用及び／又は修飾に対する破壊（例えば、立体障害）を引き起こす可能性があることを認める。いくつかの実施形態では、破壊は、隣接するＧと関連する。いくつかの実施形態では、本開示は、Ｇを置き換えること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

【化２１２】



である。いくつかの実施形態では、隣接する核酸塩基は、

【化２１３】



である。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドで利用され得る核酸塩基に関して柔軟性を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、反対側のヌクレオシドで利用することができ、及び編集レベルの著しい低減を伴わずに反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおけるＧ（例えば、Ｃの反対側）の利用を可能にし得る様々な修飾された核酸塩基を提供する。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの式ＢＡ－ＩＩ－ｅの構造を有するＢＡである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの式ＢＡ－ＶＩの構造を有するＢＡである。例えば、いくつかの実施形態では、高い及び少なくとも同等の編集は、N_0のｂ００８Ｕ並びにN_{-1}及びＣの反対側のＧで観察された。いくつかの実施形態では、高い及び少なくとも同等の編集は、N_0のｂ００１Ａ並びにN_{-1}及びＣの反対側のＧで観察された。

【０３８５】

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

【０３８６】

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

【０３８７】

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

【０３８８】

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

【０３８９】

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

【０３９０】

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

【０３９１】

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

【０３９２】

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

【０３９３】

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

【０３９４】

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

’－ＯＨを含む糖である。いくつかの実施形態では、３’側の隣の糖は、天然のＲＮＡ糖である。

【０３９５】

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

【０３９６】

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

０％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の少なくとも約１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の少なくとも約１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第２のサブドメインヌクレオシドを連結する各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレ

オチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインのヌクレオチド間結合は、第２のサブドメインの２つのヌクレオシドに結合している。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のヌクレオシド及び第１又は第３のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、第２のサブドメインのヌクレオチド間結合であると適切にみなされ得る。いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中のヌクレオシド及び第１又は第３のサブドメイン中のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合であり、いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合であり、いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり、いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０３９７】

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

～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％又は約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％又は約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％又は約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％又は約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％又は約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％又は約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、１～１０個（例えば、約１～５、１～４、１～３、約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この数は、約１又は約１以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約２又は約２以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約３又は約３以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約４又は約４以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約５又は約５以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約６又は約６以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約７又は約７以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約８又は約８以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約９又は約９以下である。いくつかの実施形態では、この数は、約１０又は約１０以下である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、他の部分（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン全体、第１のサブドメイン、第３のサブドメイン又はこれらの一部）と比較してより高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、Ｓｐのヌクレオチド間結合より高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。

【０３９８】

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

【０３９９】

いくつかの実施形態では、第２のサブドメイン中の天然のＤＮＡ若しくはＲＮＡ又は２’－修飾糖に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのそのような修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレ

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

【０４００】

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

ドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合である。

【０４０１】

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

【０４０２】

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

のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０４０３】

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

【０４０４】

いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドに対して－１位のヌクレオシド及び反対側のヌクレオシドに対して－２位のヌクレオシド（例えば、５’－．．．N_0 N_{-1} N_{-2}．．．３’において、N_0が反対側のヌクレオシドである場合、N_{-1}は、－１位にあり、及びN_{-2}は－２位にある）は、天然のリン酸結合を介して連結される。いくつかの実施形態では、これらは、修飾されたヌクレオチド間結合を介して連結される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性荷電のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、及びキラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、及びキラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、キラル制御され、及びＳｐである。いくつかの実施形

態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）であり、及びキラル制御されない。

【０４０５】

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

【０４０６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_{1}N_{0}N_{-1}$－３’を含み、N_{1}、N_{0}及びN_{-1}の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、N_{1}及びN_{0}は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合しており、N_{-1}及びN_{0}は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合しており、N_{0}は、標的アデノシンの反対側である。いくつかの実施形態では、N_{1}、N_{0}及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又は２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_{1}、N_{0}及びN_{-1}の各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{1}の糖は、２’－修飾糖であり、N_{0}及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、存在する場合には独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_{1}に結合している５’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{1}及びN_{0}に結合しているヌクレオチド間結合（すなわち、N_{1}に結合している３’ヌクレオチド間結合）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}及びN_{0}に結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合している３’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{0}に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{0}又はN_{1}に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{0}又はN_{-1}に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{1}に結

合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、各Ｒｐのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。

【０４０７】

いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_1）の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖及び２’－Ｆ修飾糖（例えば、R^{2s}は、－Ｆである）から選択される。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシド（例えば、N_0）の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖及び２’－Ｆ修飾糖から選択される。いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖及び２’－Ｆ修飾糖から選択される。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド、反対側のヌクレオシド及び３’側のすぐ隣のヌクレオシドの糖は、それぞれ独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド、反対側のヌクレオシド及び３’側のすぐ隣のヌクレオシドの糖は、それぞれ天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖及び天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド、反対側のヌクレオシド及び３’側のすぐ隣のヌクレオシドの糖は、それぞれ２’－Ｆ修飾糖、天然のＲＮＡ糖及び天然のＤＮＡ糖である。

【０４０８】

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

【０４０９】

いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）及びその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、５’－$N_1N_0N_{-1}N_{-2}$－３’におけるN_{-2}）に結合しているヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則な負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則なｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。

【０４１０】

いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｉである。いくつかの実施形態では、例えば、標的核酸が５’－ＣＡ－３’（式中、Ａは、標的アデノシンである）を含む場合、Ｉを利用してＧを置き換える。いくつかの実施形態では、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、５’－N_1N_0Ｉ－３’である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００

３Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ、Ｃ、Ａ又はＵである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ、Ｃ又はＡである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ又はｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、Ａである。いくつかの実施形態では、$Ｎ_0$は、Ｕである。

【０４１１】

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

【０４１２】

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

【０４１３】

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

【０４１４】

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

【０４１５】

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

されたC$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－L^{B}－４’修飾（式中、L^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である）を含有しない。いくつかの実施形態では、５’末端部分中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含有しない。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖を含む。

【０４１７】

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

【０４１８】

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

【０４１９】

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

【０４２０】

いくつかの実施形態では、５’末端部分は、本明細書で説明されている通りの１個以上

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

【０４２１】

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

【０４２２】

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

【０４２３】

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

【０４２４】

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

【０４２５】

いくつかの実施形態では、３’末端部分は、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖を含む。

【０４２６】

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

【０４２７】

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

【０４２８】

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

【０４２９】

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

％又はより高く）相補的である。いくつかの実施形態では、相補性は、６０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、７５％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、８０％以上である。いくつかの実施形態では、相補性は、９０％以上である。

【０４３０】

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

【０４３１】

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

【０４３２】

第３のサブドメイン

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

【０４３３】

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

長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、６個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、７個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、８個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、９個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１０個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１１個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１２個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１３個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１４個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１５個の核酸塩基の長さを有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第１のサブドメインより短い。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第１のドメインより短い。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第２のドメインの３’末端核酸塩基を含む。

【０４３４】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、第２のドメインの約又は少なくとも約５～９５％、１０％～９０％、２０％～８０％、３０％～７０％、４０％～７０％、４０％～６０％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％～７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％～６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約９０％である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの５’末端ヌクレオシドは、N_{-2}である。いくつかの実施形態では、N_{-2}から３’末端までの全てのヌクレオシドは、第３のサブドメイン中に存在する。

【０４３５】

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

【０４３６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、１個以上（例えば、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又

は１０等）のゆらぎが第３のサブドメイン中に存在する。いくつかの実施形態では、１個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、２個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、３個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、４個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、５個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、６個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、７個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、８個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、９個のゆらぎがある。いくつかの実施形態では、１０個のゆらぎがある。

【０４３７】

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

【０４３８】

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

【０４３９】

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

【０４４０】

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

【０４４１】

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

【０４４２】

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

【０４４３】
いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の、独立して二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の、独立して２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、この数は、１である。いくつかの実施形態では、この数は、２である。いくつかの実施形態では、この数は、３である。いくつかの実施形態では、この数は、４である。いくつかの実施形態では、この数は、５である。いくつかの実施形態では、この数は、６である。いくつかの実施形態では、この数は、７である。いくつかの実施形態では、この数は、８である。いくつかの実施形態では、この数は、９である。いくつかの実施形態では、この数は、１０である。いくつかの実施形態では、この数は、１１である。いくつかの実施形態では、この数は、１２である。いくつかの実施形態では、この数は、１３である。いくつかの実施形態では、この数は、１４である。いくつかの実施形態では、この数は、１５である。いくつかの実施形態では、この数は、１６である。いくつかの実施形態では、この数は、１７である。いくつかの実施形態では、この数は、１８である。いくつかの実施形態では、この数は、１９である。いくつかの実施形態では、この数は、２０である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【０４４４】
いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２’－ＯＨを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、２つの２’－Ｈを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＲＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＤＮＡ糖を含む。

【０４４５】
いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の全ての糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－2}$は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－3}$は、２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－3}$の後の各ヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{－3}$は、２’－Ｆ修飾糖を含み、第３のサブドメイン中のそれぞれの他のヌクレオシドは、独立して、２’－ＯＦ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではな

い）を含む。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の、独立して２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの修飾糖は、それぞれ独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（R_2）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を有する糖から選択される。

【０４４７】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（R_2）修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１

３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅを含む。

【０４４９】

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

2修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む。

【０４５０】

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

【０４５１】

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

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

～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中のホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、この数は、１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、５以上である。いくつかの実施形態では、この数は、６以上である。いくつかの実施形態では、この数は、７以上である。いくつかの実施形態では、この数は、８以上である。いくつかの実施形態では、この数は、９以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１０以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１１以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１２以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１３以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１４以上である。いくつかの実施形態では、この数は、１５以上である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、２つの第３のサブドメインヌクレオシドを連結する各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインのヌクレオチド間結合は、第３のサブドメインの２つのヌクレオシドに結

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

、これは、キラルヌクレオチド間結合であり、いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐであり、いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、特定のレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、レベルは、第３のサブドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第３のサブドメイン中の全てのキラルヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、レベルは、第３のサブドメイン中の全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約、例えば、約５％～１００％、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％又は約５０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％又は約５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１０％又は約１０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％又は約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％

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

【０４５３】

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

【０４５４】

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

ない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２又は３又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最後の２つのヌクレオシドは、第２のドメインの最後の２つのヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の最後の２つのヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの最後の２つのヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１等の中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最後の及び／又は最後から２番目のヌクレオチド間結合は、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合等の負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御され、及びＲｐである。

【０４５５】

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

【０４５６】

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

、長さは、４個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、５個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、６個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、７個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、８個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、９個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、長さは、１０個の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、第３のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、３’末端部分及び５’末端部分を含むか又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、第３のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインの５’末端部分は、第２のサブドメインに結合している。

【０４５７】

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

【０４５８】

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

【０４５９】

いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）の２’－Ｆ修飾糖及び／又は２つの２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）及び／又はより低いレベル（数及び／又はパーセンテージにおいて）の他の種類の修飾糖、例えば、二環式糖及び／又は２’－ＯＲ修飾を有する糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの２’－Ｆ修飾糖及び／又はより低いレベルの２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置

換されたＣ１～６脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの２’－Ｆ修飾糖及び／又はより低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾糖を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの天然のＤＮＡ糖及び／又はより低いレベルの２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）を含有する。いくつかの実施形態では、３’末端部分と比較して、５’末端部分は、より高いレベルの天然のＤＮＡ糖及び／又はより低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾糖を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、低いレベル（例えば、５０％、４０％、３０％、２５％、２０％若しくは１０％以下又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個以下）の、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～６脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有する。いくつかの実施形態では、５’末端部分は、二環式糖又は２’－ＯＲを含む糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族（例えば、メチル）である）である修飾された糖を含有しない。

【０４６０】

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

【０４６１】

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

【０４６２】

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

【０４６３】

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

【０４６４】

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

【０４６５】

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

【０４６６】

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

’修飾を含む。いくつかの実施形態では、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、L^Bは、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、3’末端部分中の各糖は、独立して、2’－OMeを含む。

【0467】

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

【0468】

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

【0469】

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

【0470】

本明細書で実証される通り、キラルヌクレオチド間結合の結合リンのキラル制御は、様々な特性及び／又は活性を提供するためにオリゴヌクレオチドにおいて利用され得る。いくつかの実施形態では、Rpのヌクレオチド間結合（例えば、Rpのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）、Spのヌクレオチド間結合（例えば、Spのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）又はキラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－8、－7、－6、－5、－4、－3、－2、－1、＋1、＋2、＋3、＋4、＋5、＋6、＋7及び＋8位の1つ以上にある（「＋」は、このヌクレオシドか

らオリゴヌクレオチドの５’末端向への計数であり、＋１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その５’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合であり（例えば、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’炭素に結合しているヌクレオチド間結合であるか、又は５’－$N_{+1}N_0N_{-1}$－３’のN_{+1}とN_0との間にあり、本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである）、「－」は、このヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端向への計数であり、－１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その３’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合である（例えば、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’炭素に結合しているヌクレオチド間結合であるか、又は５’－$N_{+1}N_0N_{-1}$－３’のN_{-1}とN_0との間にあり、本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである））。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－２、－１、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、Ｓｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－２、－１、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位の１つ以上にある。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの－２、－１、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び＋８位の１つ以上にある。

【０４７１】

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

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

【０４７２】

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

個）のＲｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のＳｐのヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御されていないヌクレオチド間結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、第１のサブドメインの３’末端部分にある。

【０４７３】

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

【０４７４】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその一部は、１つ以上の

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

０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％以下、例えば、１０％以下、１５％以下、２０％以下、２５％以下、約３０％以下、約４０％以下、５０％以下等は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであるが、－Ｈではない）を含まない２つの糖に結合する約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５又は５０個以下、例えば、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下等の連続したヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等）において、２つの２’－Ｆ修飾糖に結合する約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５又は５０個以下、例えば、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下等の連続したヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。

【０４７５】

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

【０４７６】

いくつかの実施形態では、特定の種類の糖が、オリゴヌクレオチド又はその一部の特定

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

Ｆ修飾糖は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖は、＋６位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖は、＋８位にある。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、－１、０、＋１、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び／又は＋８位で、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、特定の種類の糖は、例えば、－８、－７、－６、－５、－４、－３、－２、＋２、＋３、＋４、＋５、＋６、＋７及び／又は＋８位で、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、－２位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、－３位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、－４位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋２位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋３位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋４位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋５位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋６位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋７位にある。いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖は、＋８位にある。いくつかの実施形態では、０位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、０位での糖は、天然のＤＮＡ糖（２’－炭素で２つの２’－Ｈ）である。いくつかの実施形態では、０位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、－１位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、－２位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、－３位での糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖及び任意選択的な２’－ＯＲ修飾糖（いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の２’－ＯＲ修飾糖（いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖より低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１、２、３若しくは４個又は１個以下、２個以下、３個以下若しくは４個以下の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインの第１、第２、第３及び／又は第４の糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲを含む糖は、連続している。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、その５’末端で２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の連続した糖を含む（各糖は、独立して、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む）。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）及び任意選択的な２’－Ｆ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）及び任意選択的な２’－Ｆ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）及び任意選択的な２’－Ｆ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベル、いくつかの実施形態ではより高いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、約又は少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の糖の約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、独立して

、２’－Ｆ修飾を含む。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン（５’から３’）中の最初の２’－Ｆ修飾糖は、第３のサブドメイン中の最初の糖ではない。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の最初の２’－Ｆ修飾糖は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して－３位にある。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各糖は、独立して、修飾された糖であり、修飾は、２’－Ｆ及び２’－ＯＲ（式中、Ｒは、$Ｃ_{1～6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－Ｆ及び２’－ＯＭｅから選択される。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の１つ以上の修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖であり、第３のサブドメイン中の１つ以上の修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメイン中の各修飾糖は、独立して、第３のサブドメインの最初の糖を除いて、２’－Ｆ修飾糖であり、この最初糖は、いくつかの実施形態では、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、１つ以上の２’－ＯＲ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りであり、－Ｈではない）及び任意選択的な２’－Ｆ修飾糖（いくつかの実施形態ではより低いレベルで）を含む。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。

【０４７７】

編集領域

いくつかの実施形態では、本開示は、編集領域（例えば、本明細書で説明されている通りの５’－$Ｎ_{1}Ｎ_{0}Ｎ_{-1}$－３’を含むか又はからなる領域）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、編集領域は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（典型的には、オリゴヌクレオチドの塩基配列が、最大の相補性に関して標的配列とアラインメントされた場合及び／又はオリゴヌクレオチドが標的核酸とハイブリダイズする場合）並びにこのヌクレオシドに隣接するヌクレオシドであるか又はこれらを含む。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つの核酸塩基であるか又はこれらの核酸塩基を含み、中央の核酸塩基は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、本明細書で説明されている通りの$Ｎ_{0}$である。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの核酸塩基（$ＢＡ_{0}$と称され得る）は、Ｃである。いくつかの実施形態では、$ＢＡ_{0}$は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基、例えば、$ＢＡ_{0}$は、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ又は環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含み、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はＣ、Ｔ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、

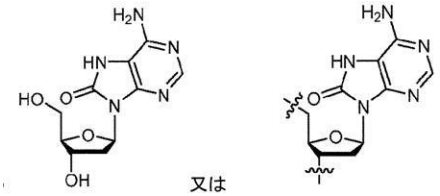
［ｚ５Ｃ］及びｚｄｎｐの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか若しくは保護されるか、又はｚｄｎｐ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ又はｂ００１Ｇの任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体である。いくつかの実施形態では、N_0の核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

いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００７Ａである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００５Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００６Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００９Ｃである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００３Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００１Ｇである。いくつかの実施形態では、BA_0は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎＴ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｅ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｆｌＵ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［３ｎｃｎ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｃ７Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、BA_0は、［ｚ５Ｃ］である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖又は置換された天然のＤＮＡ糖（この２’－Ｈの一方は、－ＯＨ又は－Ｆで置換されており、他方の２’－Ｈは、置換されていない）である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、非環式糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ０４である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｒｓｍ１３である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｒｓｍ１４である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１６である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１７である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１９である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、（Ｓ）－ｃＥｔ糖である。特に、本開示から、オリゴヌクレオチド中のN_0で、様々な修飾された核酸塩基及び／又は様々な糖を利用して、アデノシン編集活性を提供し得ることが確認された。いくつかの実施形態では、BA_0としてのｂ００１Ａは、（例えば、他の点では同一のオリゴヌクレオチドを含む同等の条件下で、同一の又は同等のアッセイ等で評価して）参照核酸塩基と比較してアデノシン編集効率の改善を提供し得ることを観察した。いくつかの実施形態では、BA_0としてのｂ００８Ｕは、アデノシン編集効率の改善を提供し得ることを観察した。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、参照核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0の糖が特定の６員環を含む場合、例えばN_0の糖がｓｍ１９である場合、編集活性は、参照糖、例えば天然のＤＮＡ糖に対して改善され得ることが観察された。いくつかの実施形態では、ＬＮＡ糖が、N_0又は隣接するヌクレオシドにおいて利用され得ることが観察された。いくつかの実施形

態では、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された脂肪族、例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等である）が、N_0又は隣接するヌクレオシドにおいて存在し得ることが観察された。様々なオリゴヌクレオチド組成物及び評価によって確認される通り、本開示で説明されている技術は、特に、N_0でのものを含む編集のために利用され得る糖、核酸塩基、結合等に関する他の技術より高い柔軟性を提供し得る。例えば、様々な報告は、N_0での２’－ＯＭｅ修飾糖が、編集を遮断したことを主張した一方、本明細書で説明されている様々な塩基修飾、例えば、ｂ００８Ｕ等の式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅのものは、いくつかの例では、天然のＤＮＡ糖等の他の糖と比較して少なくとも同等のレベルで編集をもたらすためにN_0での２’－ＯＭｅ修飾糖と共に利用され得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}、N_0又はN_{-1}での１つ又は２つ又は３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1での糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_0での糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}での糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1及びN_0の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}及びN_0の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1及びN_{-1}の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、本明細書で説明されている通りの２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯR$^{a\,k}$修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えばＬＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、N_0でヌクレオシドを含み、その核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基であり、その糖は、本明細書で説明されている通りの糖である。例えば、いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００１Ａであり、糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドの核酸塩基は、ｂ００８Ｕであり、糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側の核酸塩基（例えば、N_0）は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｒＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｆＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｄＴである。いくつかの実施形態では、これは、ｒＴである。いくつかの実施形態では、これは、ｆＴである。いくつかの実施形態では、これは、ｄＵである。いくつかの実施形態では、これは、ｒＵ

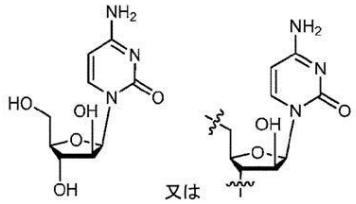
である。いくつかの実施形態では、これは、ｆＵである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ａ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１４】



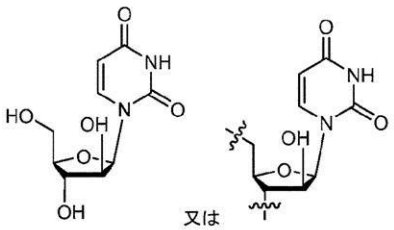
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１５（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１５】



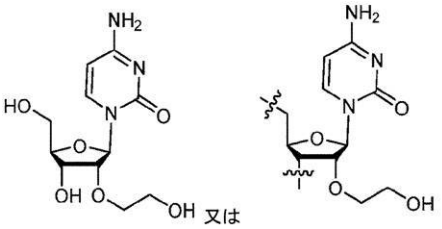
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｕｓｍ１５（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１６】



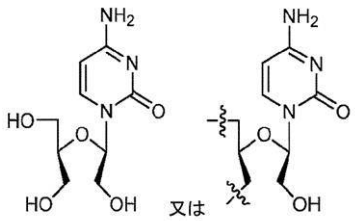
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｒＣｓｍ１３（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１７】



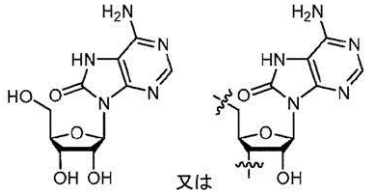
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ０４（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１８】



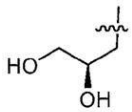
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１ｒＡ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２１９】



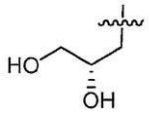
を指す）である。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｒ）－ＧＮＡ糖

【化２２０】



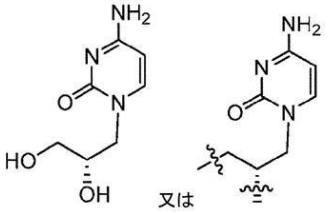
である。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｓ）－ＧＮＡ糖

【化２２１】



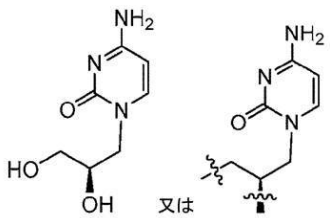
である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２２】



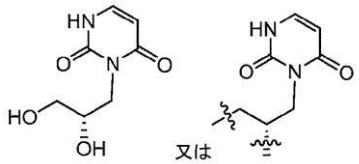
を指す）としても本明細書で参照されるＳ－ＧＮＡ　Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１２（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２３】



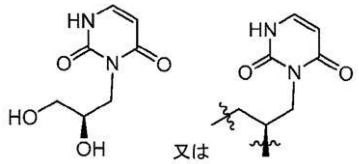
を指す）としても本明細書で参照されるＲ－ＧＮＡ　Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕｓｍ１１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２４】



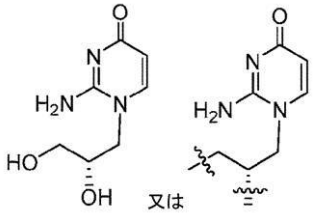
を指す）としても本明細書で参照されるＳ－ＧＮＡ　ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕｓｍ１２（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２５】



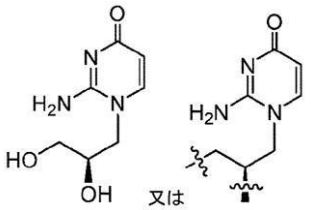
を指す）としても本明細書で参照されるＲ－ＧＮＡ　ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００９Ｃｓｍ１１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２６】



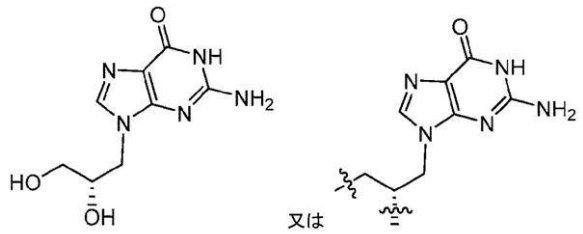
を指す）としても本明細書で参照されるＳ－ＧＮＡイソＣである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００９Ｃｓｍ１２（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２７】



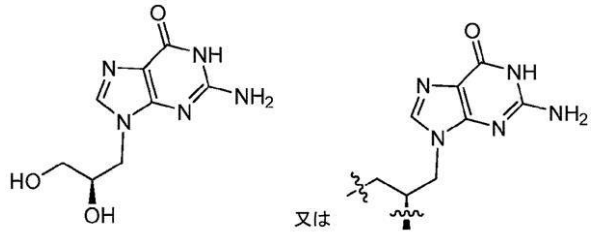
を指す）としても本明細書で参照されるＲ－ＧＮＡイソＣである。いくつかの実施形態では、これは、Ｇｓｍ１１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２８】



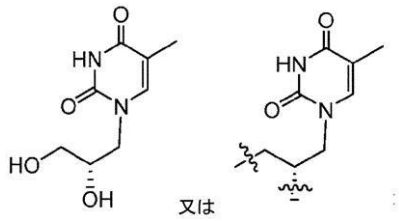
を指す）としても本明細書で参照されるＳ－ＧＮＡ　Ｇである。いくつかの実施形態では、これは、Ｇｓｍ１２（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２２９】



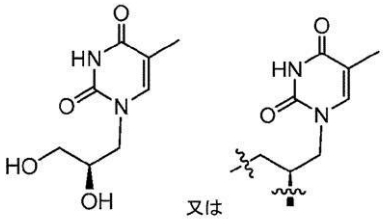
を指す）としても本明細書で参照されるＲ－ＧＮＡ　Ｇである。いくつかの実施形態では、これは、Ｔｓｍ１１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３０】



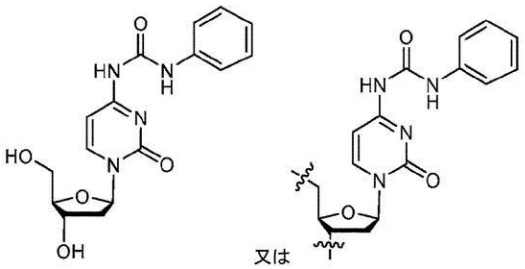
を指す）としても本明細書で参照されるＳ－ＧＮＡ　Ｔである。いくつかの実施形態では、これは、Ｔｓｍ１２（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３１】



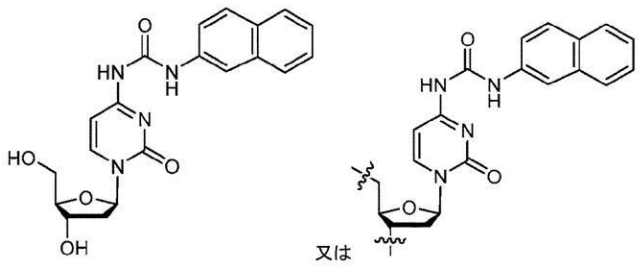
を指す）としても本明細書で参照されるＲ－ＧＮＡ　Ｔである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３２】



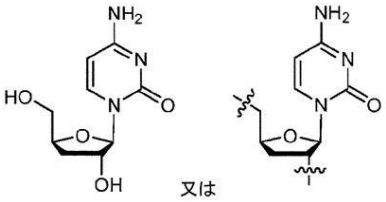
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３３】



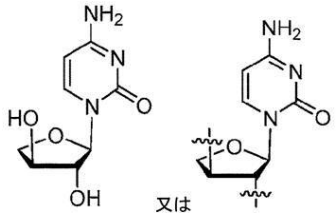
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１６（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３４】



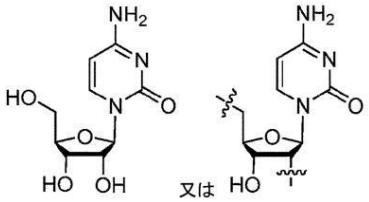
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１７（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３５】



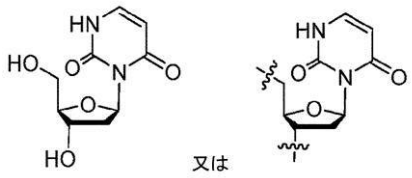
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｒＣｓｍ１４（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３６】



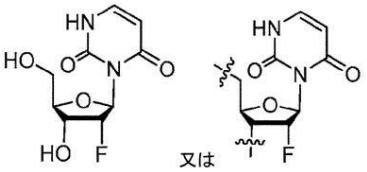
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３７】



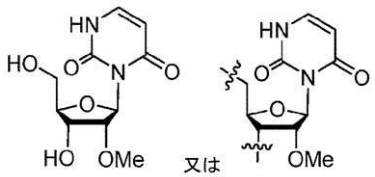
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｆｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３８】



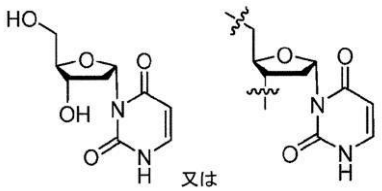
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｍｂ００８Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２３９】



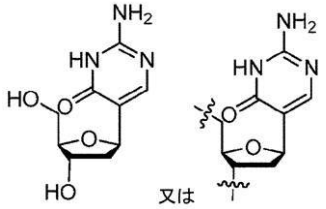
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１０Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４０】



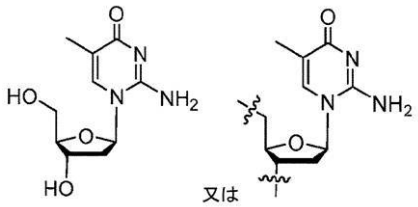
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４１】



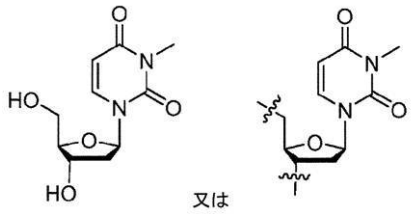
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４２】



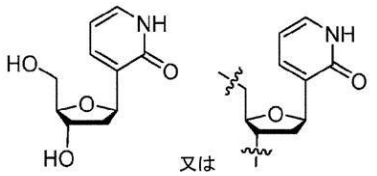
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１１Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４３】



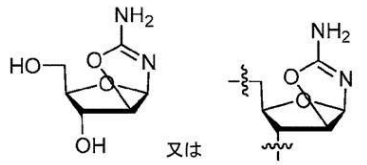
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１２Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４４】



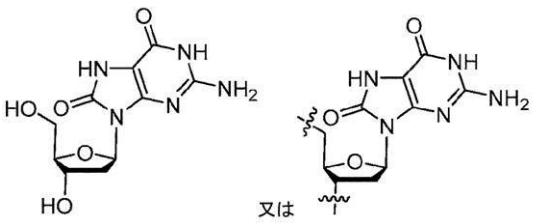
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、脱塩基である。いくつかの実施形態では、これは、Ｌ０１０である。いくつかの実施形態では、これは、Ｌ０３４（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４５】



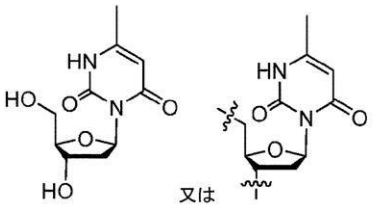
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｇ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４６】



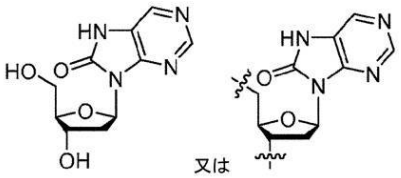
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１３Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４７】



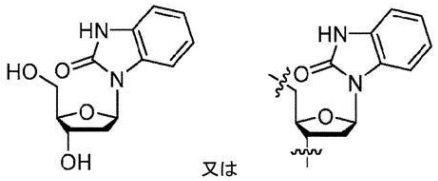
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ａ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４８】



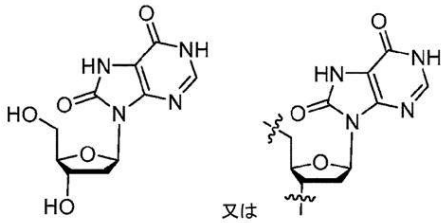
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ａ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２４９】



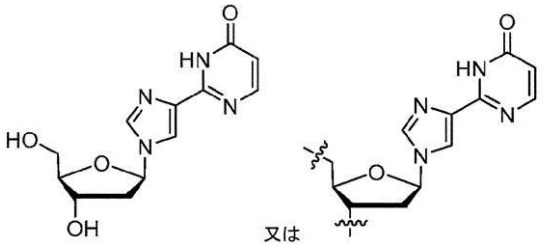
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｉ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５０】



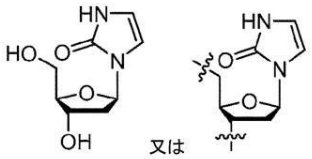
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｉ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５１】



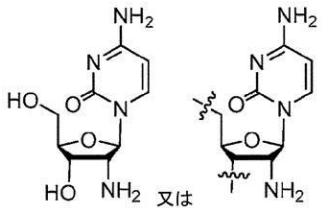
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００９Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５２】



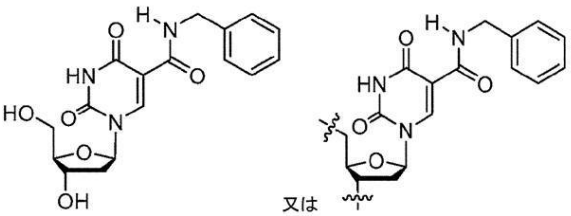
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ａＣ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５３】



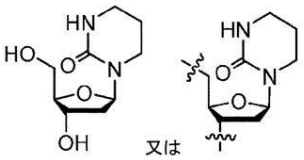
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５４】



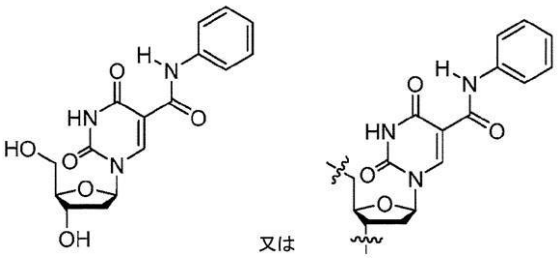
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５５】



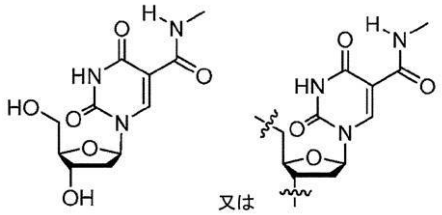
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５６】



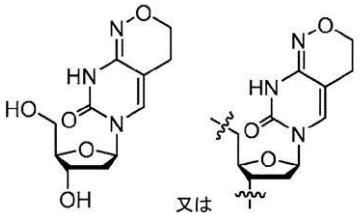
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５７】



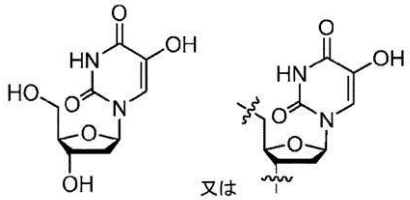
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００５Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５８】



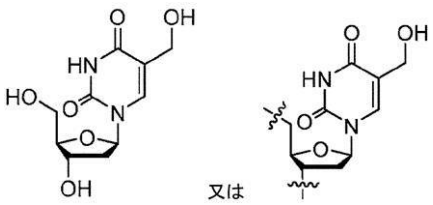
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００６Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２５９】



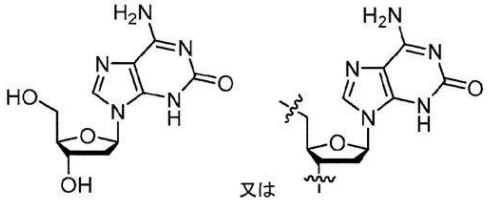
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６０】



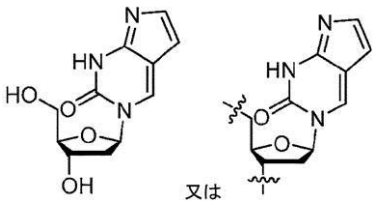
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｇ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６１】



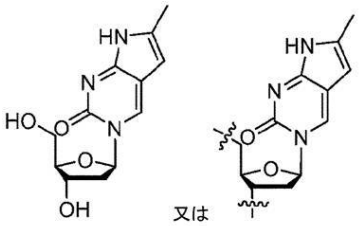
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６２】



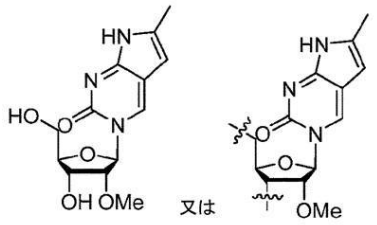
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ｃ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６３】



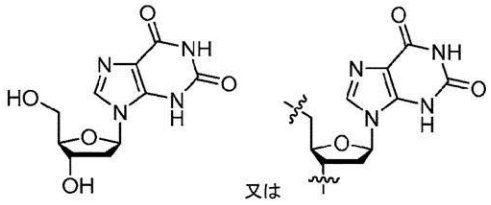
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３ｍＣ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６４】



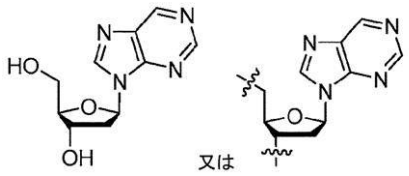
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｉ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６５】



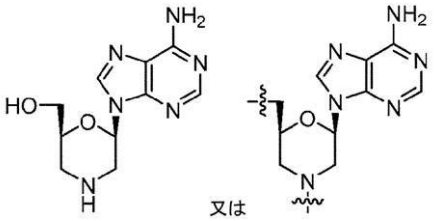
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ｉ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６６】



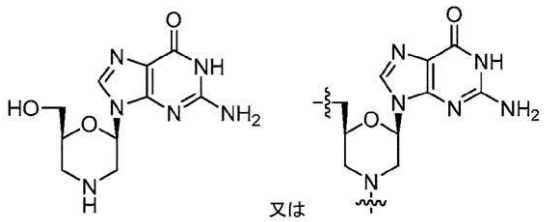
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ａｓｍ０１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６７】



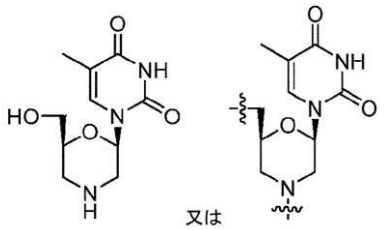
を指し、いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合される）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｇｓｍ０１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６８】



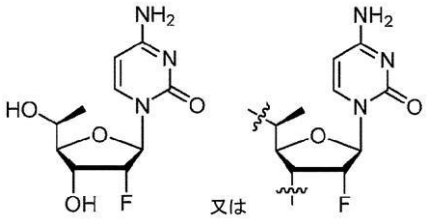
を指し、いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合される）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｔｓｍ０１（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２６９】



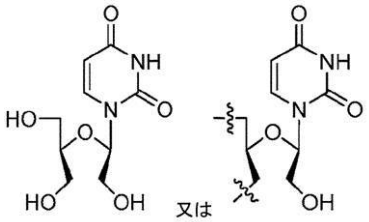
を指し、いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合される）である。いくつかの実施形態では、これは、５ＭｓｆＣ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７０】



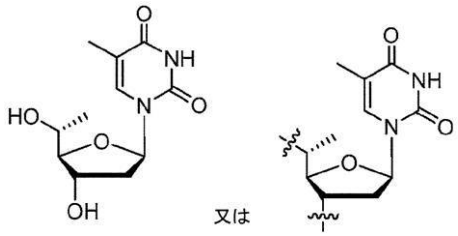
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｕｓｍ０４（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７１】



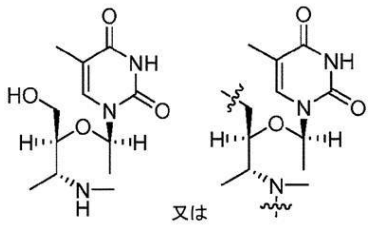
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、５ＭＲｄＴ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７２】



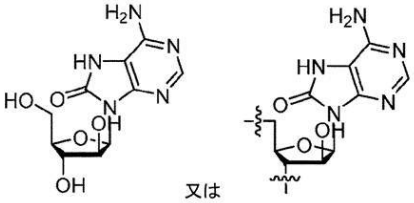
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｔｓｍ１８（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７３】



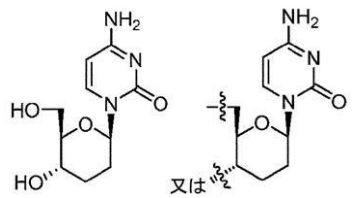
を指し、いくつかの実施形態では、窒素原子は、結合リンに結合される）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ａｓｍ１５（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７４】



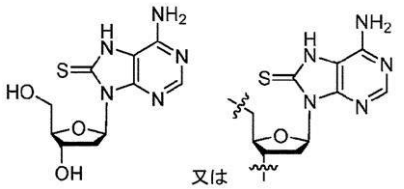
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、Ｃｓｍ１９（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７５】



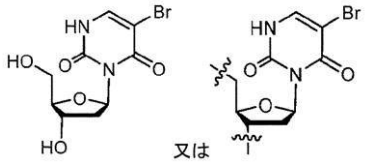
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００６Ａ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７６】



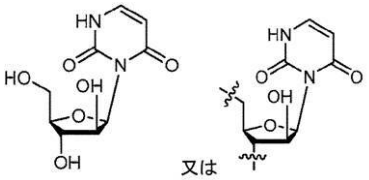
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７７】



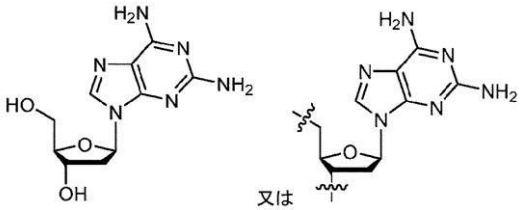
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕｓｍ１５（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７８】



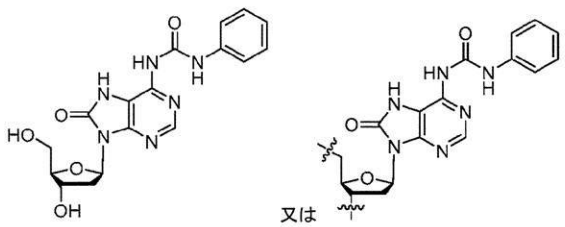
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ａ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２７９】



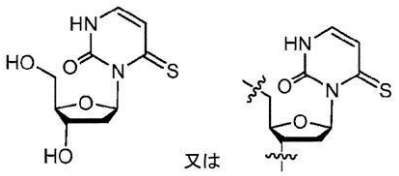
を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００５Ａ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２８０】



を指す）である。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１５Ｕ（ヌクレオシドに関して利用されるとき、別段の指定がない限り、オリゴヌクレオチド鎖中の

【化２８１】



を指す）である。いくつかの実施形態では、N_0は、脱塩基である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｌ０１０である。

【０４７９】

いくつかの実施形態では、様々な実施例で実証されているように、特定の修飾されたヌクレオシド又は核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）は、例えば、標的アデノシンの反対の位置でｄＣと比較した場合に編集の改善を提供し得る。いくつかの実施形態では、特定のヌクレオシド（例えば、ｄＣ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１Ｃ等）は、（例えば、他の点では同一のオリゴヌクレオチドを含む同等の条件下で、同一の又は同等のアッセイ等で評価して）参照ヌクレオシドと比較して、N_0で利用された場合にアデノシン編集効率の改善を提供し得ることを観察した。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｃｓｍ１９である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ０４である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１９である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｇｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｇｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｔｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｔｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、参照ヌクレオシドは、ｒＵである。いくつかの実施形態では、参照ヌクレオシドは、ｄＵである。いくつかの実施形態では、参照ヌクレオシドは、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_0位では、核酸塩基が存在しない。いくつかの実施形態では、N_0では、これは、Ｌ０１０である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、ｓｍ１５である。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、－１位でグアニンをヒポキサンチンに置き換えることにより（例えば、ｄＧをｄＩに置き換えることにより）、編集の改善を提供し得る。特定のデータが例として図面及びその他で提供される。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’（式中、N_1、N_0及びN_{-1}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシ

ドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2}－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}及びN_{-2}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_3 N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2} N_{-3}－３’（式中、N_3、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}及びN_{-3}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_4 N_3 N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2} N_{-3} N_{-4}－３’（式中、N_4、N_3、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}、N_{-3}及びN_{-4}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_5 N_4 N_3 N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2} N_{-3} N_{-4} N_{-5}－３’（式中、N_5、N_4、N_3、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}、N_{-3}、N_{-4}及びN_{-5}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_6 N_5 N_4 N_3 N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2} N_{-3} N_{-4} N_{-5} N_{-6}－３’（式中、N_6、N_5、N_4、N_3、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}、N_{-3}、N_{-4}、N_{-5}及びN_{-6}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、N_n（式中、nは、正数である）（例えば、N_1）は、N_{+1}とも称され得る。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、核酸（例えば、ＲＮＡ核酸）と二重鎖を形成し得、及びN_0の反対側の標的アデノシンを編集し得る。いくつかの実施形態では、N_{-6}は、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオシドである（５’末端からの計数）。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2}－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}及びN_{-2}の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2}－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}及びN_{-2}の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_2 N_1 N_0 N_{-1} N_{-2}－３’（式中、N_2、N_1、N_0、N_{-1}及びN_{-2}の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、N_0は、標的アデノシンの反対側であり、隣同士のN_2、N_1、N_0、N_{-1}及びN_{-2}のそれぞれ２つは、当業者が理解するように、独立して、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合している）を含む。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の１つ以上又は全ては、独立して、天然のＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の１つ以上又は全ては、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖又は２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’修飾された糖であり、N_0及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’修飾された糖であり、N_0及びN_{-1}の各々の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－Ｆ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－Ｆ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、修飾された糖ではない。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、２’－修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_1

～６脂肪族である）ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、２’－Ｆ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖ではない。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１の糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ１、Ｎ０及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ１、Ｎ０及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ修飾糖を有し、Ｎ０及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ１は、２’－Ｆ修飾糖を有し、Ｎ０及びＮ－１の各々は、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する（例えば、ＷＶ－２２４３４）。いくつかの実施形態では、Ｎ１、Ｎ０及びＮ－１の２つは、独立して、天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ１、Ｎ０及びＮ－１の２つは、独立して、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、Ｎ１及びＮ０の各々は、独立して、２’－Ｆ修飾糖を有し、Ｎ－１は、天然のＤＮＡ糖である。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している２つのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、存在する場合には独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ１に結合している５’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ１及びＮ０に結合しているヌクレオチド間結合（すなわち、Ｎ１に結合している３’ヌクレオチド間結合）は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１及びＮ０に結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１に結合している３’ヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ０に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ０又はＮ１に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ０又はＮ－１に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ１に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、各Ｒｐのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの他のキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ０Ｎ－１間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ０Ｎ－１間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１Ｎ－２間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－１Ｎ－２間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ１、Ｎ０及びＮ－１に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ１、Ｎ０及びＮ－１に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ２、Ｎ１、Ｎ０、Ｎ－１及びＮ－２に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ２、Ｎ１、Ｎ０、Ｎ－１及びＮ－２に結合している全てのヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｎ１に結合している両方のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐ（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、Ｎ１とＮ０との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐ（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、Ｎ－１とＮ０と

の間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐ（例えば、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、N_2は、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、N_{-2}は、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、N_2及びN_{-2}の各々は、独立して、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖であり、例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等である。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側（例えば、N_0）に、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９個又はより多くのヌクレオシド（例えば、２～３０、３～３０、４～３０、５～３０、２～２０、３～２０、４～２０、５～２０、２～１５、３～１５、４～１５、５～１５、２～１０、３～１０、４～１０、５～１０、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個等、「３’側ヌクレオシド」）が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも３個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシドが存在する（例えば、５’－$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}$－３’（式中、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$及び$N_{-5}$は、独立して、ヌクレオシドである）を含むオリゴヌクレオチド）。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシドが存在する（例えば、５’－$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}N_{-4}N_{-5}N_{-6}$－３’（式中、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$、$N_{-5}$及び$N_{-6}$は、独立して、ヌクレオシドである）を含むオリゴヌクレオチド）。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、３個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、４個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、５個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、６個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、７個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、８個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、９個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１０個の３’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側（例えば、N_0）に、少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０個又はより多くのヌクレオシド（例えば、１５～５０、２０～５０、２１～５０、２２～５０、２３～５０、２４～５０、２５～５０、２６～５０、２７～５０、２８～５０、２９～５０、３０～５０、１５～４０、２０～４０、２１～４０、２２～４０、２３～４０、２４～４０、２５～４０、２６～４０、２７～４０、２８～４０、２９～４０、３０～４０、１５～３０、２０～３０、２１～３０、２２～３０、２３～３０、

２４～３０、２５～３０、２６～３０、２７～３０、２８～３０、２９～３０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個等）が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも２９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも３０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、２９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、３０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個の３’側ヌク

レオシド及び少なくとも２３個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２２個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２１個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも２０個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１９個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１８個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１４個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１５個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１６個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個の３’側ヌクレオシド及び少なくとも１７個の５’側ヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側及び／又は３’側の特定の有用な長さ及び／又は位置決めは、本明細書で説明されている。

【０４８５】

本明細書で説明されている通り、糖修飾、核酸塩基修飾等を含む修飾が、N_1に利用され得る。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のＤＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のＲＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_1は、本明細書で説明されている通りの修飾糖を含有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＵＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、ｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖）又はＤＮＡ糖は、参照糖（例えば、

天然のＲＮＡ糖、異なる修飾された糖等）と比較して、系（例えば、細胞、組織、生物等）に投与された場合、高い編集効率をもたらす。いくつかの実施形態では、N_1は、天然の核酸塩基（例えば、Ｕ）を含有する。いくつかの実施形態では、N_1は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含有する。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、これは、Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、N_1は、修飾されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ、ｆＩ、ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ及びＴｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_1は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ又はｆＩである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ又はｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｆＵである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｇｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ１１である。いくつかの実施形態

では、N_1は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｇｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｇｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｃｓｍ１７である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｔｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_1は、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_1は、脱塩基である。いくつかの実施形態では、N_1は、Ｌ０１０である。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態でのN_1位では、オリゴヌクレオチドが核酸（例えば、アデノシン編集のための標的転写物）と二重鎖を形成する場合、これは一致する。いくつかの実施形態では、これは、ミスマッチである。いくつかの実施形態では、これは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_1は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、様々な実施形態では、立体化学が規定されている。いくつかの実施形態では、N_1は、天然のリン酸結合及び修飾されたヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_1は、２つの天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_1は、２つの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、これらの各々は、独立して及び任意選択的に立体制御され得、及びＲｐ又はＳｐであり得る。

【０４８６】

本明細書で説明されている通り、糖修飾、核酸塩基修飾等を含む修飾が、N_{-1}に利用され得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のＤＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のＲＮＡ糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、本明細書で説明されている通りの修飾糖を含有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{-1\sim6}$アルキルである）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＵＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、ｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、これは、ｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖）又はＤＮＡ糖は、参照糖（例えば、天然のＲＮＡ糖、異なる修飾された糖等）と比較して、系（例えば、細胞、組織、生物等）に投与された場合、高い編集効率をもたらす。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然の核酸塩基（例えば、Ｕ）を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-1}の核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、これは、Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００６Ａである。いくつかの実施

形態では、これは、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００９Ｃである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、これは、ｂ０１４Ｉである。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎＴ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｅ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｆｌ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［３ｎｃｎ５Ｕ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｎａｔｈｐ６０８Ａ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｃ７Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である。いくつかの実施形態では、これは、［ｚ５Ｃ］である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている技術の高い柔軟性及び効率により、様々な核酸塩基及び糖は、編集を提供するためにN_{-1}で利用され得る。例えば、裏付けられる通り、様々な核酸塩基、例えば、Ｇ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ等、及び／又は様々な糖、例えば、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２等が、編集を提供するためにＣの反対側のN_{-1}で利用され得、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して高い編集レベルを有し、様々な核酸塩基、例えばＣ、ｂ００８Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００５Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基等、及び／又は様々な糖、例えば天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５等が、編集を提供するためにＧの反対側のN_{-1}で利用され得、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して高い編集レベルを有し、様々な核酸塩基、例えばＡ、ｂ００４Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００６Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基等、及び／又は様々な糖、例えば、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５等が、編集を提供するためにＵ／Ｔの反対側のN_{-1}で利用され得、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して高い編集レベルを有し、様々な核酸塩基、例えばＵ、Ｔ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、脱塩基等、及び様々な糖、例えば、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７等が、編集を提供するためにＡの反対側のN_{-1}で利用され得、いくつかの実施形態では、特定の他の核酸塩基及び／又は糖と比較して高い編集レベルを有する。いくつかの実施形態では、核酸塩基Ｇは、例えば、N_0の核酸塩基がｂ００８Ｕであるとき、効率的な編集を提供するためにN_{-1}の反対側のＣに対して利用され得る。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕであり、N_{-1}は、Ｇである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの隣接するヌクレオシド（例えば、５’側）がＡであるとき、N_{-1}位（５’の隣接するアデノシンの反対側）の特定の核酸塩基、糖等は、他のものと比較して高い編集効率及び／又は選択性を提供する。いくつかの実施形態では、N_0の特定の核酸塩基、例えば、ｂ００８Ｕは、他の核酸塩基、例えば、Ｃと比較して隣接するＡ（例えば、５’側Ａ）に対して高い選択性を有して標的アデノシン編集を提供する。いくつかの実施形態では、N_0は、編集効率及び選択性を提供するためのｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、修飾されたヌクレオシドである。いくつ

かの実施形態では、N_{-1}は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ、ｆＩ、ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ及びＴｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ、ｄＧ、ｄＩ又はｆＩである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｆＵ、ｄＵ、ｆＡ、ｄＡ、ｆＴ、ｄＴ、ｆＣ、ｄＣ、ｆＧ又はｄＧである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｄＩである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｒＩである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００２Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００３Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００４Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００５Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００６Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００７Ａである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｆＵである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００１Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００２Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００３Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００４Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００５Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００６Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００７Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００８Ｃである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００１Ｇである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００３Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００４Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００５Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００６Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００７Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００９Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１０Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１１Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１２Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１３Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１４Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１５Ｕである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００２Ｉである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００３Ｉである。いくつかの実

施形態では、N_{-1}は、ｂ００４Ｉである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｇｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｔｓｍ０１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００９Ｃｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｇｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｔｓｍ１１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００９Ｃｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｇｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｔｓｍ１２である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｃｓｍ１７である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｔｓｍ１８である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、脱塩基である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、Ｌ０１０である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ００２Ｇである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｂ０１４Ｉである

。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態でのN_{-1}位では、オリゴヌクレオチドが核酸（例えば、アデノシン編集のための標的転写物）と二重鎖を形成する場合、これは一致する。いくつかの実施形態では、これは、ミスマッチである。いくつかの実施形態では、これは、ゆらぎである。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、様々な実施形態では、立体化学が規定されている。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、天然のリン酸結合及び修飾されたヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、２つの天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、２つの修飾されたヌクレオチド間結合に結合しており、これらの各々は、独立して及び任意選択的に立体制御され得、及びＲｐ又はＳｐであり得る。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、N_2は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_2の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４８８】

いくつかの実施形態では、N_1とN_2との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、N_3は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_3の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、N_2とN_3との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１であ

る。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_4は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_4の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、N_3とN_4との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０４９２】

いくつかの実施形態では、N_5は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_5の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０４９４】

いくつかの実施形態では、N_6は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_6の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４９５】

いくつかの実施形態では、N_5とN_6との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結

合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０４９６】

本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）は、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）のブロックを含み得るか又はそれからなり得、これらの各々は、独立して、１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２４、１～２３、１～２２、１～２１、１～２０、１～１０、１～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個等）の糖を含み、ブロック中の各糖は、同一の構造を共有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）は、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個）のブロックを含み得るか又はそれからなり得、これらの各々は、独立して、１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２４、１～２３、１～２２、１～２１、１～２０、１～１０、１～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個等）の糖を含み、ブロック中の各糖は、同一の修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれのブロックは、独立して、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖を含有する。いくつかの実施形態では、それぞれのブロックは、独立して、１～５個の糖を含有する。いくつかの実施形態では、それぞれのブロックは、独立して、１、２又は３個の糖を含有する。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のブロックは、独立して、２又は３個以上の糖を含有する。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のブロックは、独立して、２又は３個の糖を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部中の約又は少なくとも約３０％、４０％又は５０％のブロックは、独立して、２個以上（例えば、２又は３個）の糖を含有する。いくつかの実施形態では、第１のドメインのオリゴヌクレオチド中の約５０％のブロックは、独立して、２個以上（例えば、２又は３個）の糖を含有する。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－Ｆブロックであり、このブロック中の各糖は、２’－Ｆ修飾されたブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）であり、このブロック中の各糖は、同一の２’－ＯＲ修飾糖である。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、ブロックは、二環式糖ブロックであり、このブロック中の各糖は、同一の二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ等）である。いくつかの実施形態では、２個の以上のブロックは、２’－Ｆブロックであ

る。いくつかの実施形態では、全ての他のブロックは、２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロックは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、５個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、４個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックは、３個以下の糖を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部中の全ての２つの２’－Ｆブロック間に少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1\sim6}$脂肪族である）又は１つの二環式糖ブロックが存在する。いくつかの実施形態では、一部中の全ての２つの２’－Ｆブロック間に少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）又は１つの二環式糖ブロックが存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全ての２つの２’－Ｆブロック間に少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1\sim6}$脂肪族である）が存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての２つの２’－Ｆブロック間に少なくとも１つの２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）が存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の全ての２つの２’－Ｆブロック間に少なくとも１つの２’－ＯＭｅブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロック間に２’－ＯＭｅブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロック間に２’－ＭＯＥブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロック間に２’－ＭＯＥブロック及び２’－ＯＭｅブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２つの２’－Ｆブロック間に２’－ＭＯＥブロック及び２’－ＯＭｅブロックが存在し、及び２’－Ｆブロックが存在しない。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックに結合している。いくつかの実施形態では、各２’－Ｆブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、C$_{1\sim6}$脂肪族である）に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックが結合するそれぞれのブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックである。いくつかの実施形態では、２’－Ｆブロックが結合するそれぞれのブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックが結合する第１のドメイン中の各ブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックである。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の２’－Ｆブロックが結合する第１のドメイン中の各ブロックは、独立して、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、C$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックが結合する第１のドメイン中の各ブロックは、独立して、別の２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖ブロックの２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、C$_{1\sim6}$脂肪族である）が結合する第１のドメイン中の各ブロックは、独立して、別の２’－ＯＲブロック（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族である）の２’－Ｆブロックである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロックは、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲブロックは、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのブロックは、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、約又は少なくとも約２、３、４又は５個のブロックは、独立して、２’－ＯＭｅブロックである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのブロックは、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、約又は少なくとも約２、３、４又は５個のブロックは、独立して、２’－ＭＯＥブロックである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、

２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロックが存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－Ｆブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－Ｆブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロックが存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中には、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＯＭｅブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－ＭＯＥブロック及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の２’－Ｆブロックが存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中において、２’－Ｆ修飾糖のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％であり、２’－ＯＲ修飾糖（これらの各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である）のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％である。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中において、２’－Ｆ修飾糖のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％であり、２’－ＯＲ修飾糖（これらの各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である）のパーセンテージは、約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％である。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖のパーセンテージと、２’－ＯＲ修飾糖（これらの各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である）のパーセンテージとの差違は、約５０％、４０％、３０％、２０％又は１０％未満（これら２つのパーセンテージの大きい方からこれら２つのパーセンテージの小さい方を減算することにより算出される）である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４９７】

例えば、いくつかの実施形態では、N_2、N_5及びN_6の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、N_3及びN_4の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、N_2、N_5及びN_6の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、N_3及びN_4の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_2、N_5及びN_6の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、N_3及びN_4の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_2、N_5及びN_6の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、N_3及びN_4の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形

態では、N_3の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_3の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_4の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_3及びN_4の両方の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、N_2は、２’－Ｆブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N_3及びN_4は、２’－ＯＭｅブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N_3及びN_4は、２’－ＭＯＥブロックを形成する。いくつかの実施形態では、N_5、N_6及び／又はN_7は、２’－Ｆブロックを形成する。本明細書で実証されている通り、様々な位置で、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、２’－ＭＯＥ修飾糖等）を含むオリゴヌクレオチドは、特に、高レベルのアデノシン編集を提供し得る。例えば、２’－ＭＯＥ修飾糖が様々な位置に組み込まれて、アデノシン編集可能なオリゴヌクレオチドが提供され得、いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_2の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_3の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_4の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_5の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_6の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_7の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_8の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_{-2}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_{-3}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_{-4}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_{-5}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖であり、いくつかの実施形態では、N_{-6}の糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０４９８】

本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）では、様々なヌクレオチド間結合が利用され得る。例えば、第１のドメインでは、様々な結合が利用され得る。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ以上の天然のリン酸結合及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、約１～５個（例えば、１、２、３、４又は５個）の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、そのような負に荷電していないヌクレオチド間結合の各々は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これらの１つ以上は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これらの各々は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これらの各々は、Ｒｐのｎ００１である。いくつかの実施形態で

は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）である１つ以上の糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＯＭｅ糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－ＭＯＥ糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖は、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＯＭｅ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＭＯＥ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン、第２のドメイン中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＯＭｅ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＭＯＥ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン、第２のドメイン中の約又は少なくとも約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＯＭｅ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、第１のドメイン中の約又は少なくとも約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＭＯＥ修飾糖は、独立して、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖に結合している１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）又は二環式糖に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖に結合しているそれぞれの天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）又は二環式糖に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖に結合している１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）の天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖に結合している。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ修飾糖に結合しているそれぞれの天然のリン酸結合は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖に結合している。

【０４９９】

特に、本開示は、本明細書で説明されている通りの様々なブロック及びパターン（例えば、２’－Ｆブロック、２’－ＯＭｅブロック、２’－ＭＯＥブロック等）及び／又は本明細書で説明されている通りの様々なヌクレオチド間結合及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが、比較可能な参照オリゴヌクレオチド（例えば、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０１９／１５８４７５号、同第２０１９／２１９５８１号、同第２０２０／１５７００８号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号又は同第２０２０／２５２３７６で既に報告されているもの）と比較して

改善された薬理学、薬物動態及び／又はアデノシン編集レベル等を提供し得ることを実証している。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２１／０７１８５８号で報告されているオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、国際公開第２０２２／０９９１５９号で報告されているオリゴヌクレオチドである。

【０５００】

いくつかの実施形態では、N_{-2}は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-2}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０５０１】

いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｄＩであり、N_{-1}とN_{-2}との間の結合は、Ｓｐのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、ｄＩであり、N_{-1}とN_{-2}との間の結合は、Ｓｐのｎ００１である。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、N_{-3}は、天然の糖を含有するいくつかの実施形態では、N_{-3}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、N_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５０４】

いくつかの実施形態では、N_{-4}は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、N_{-4}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ

糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、Ｎ－$_3$とＮ－$_4$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、Ｎ－$_5$は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ－$_5$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、Ｎ－$_4$とＮ－$_5$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、Ｎ－$_6$は、天然の糖を含有する。いくつかの実施形態では、Ｎ－$_6$の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りのＣ$_{1～6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＯＭｅ修飾されている。いくつかの実施形態では、これは、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０５０９】

いくつかの実施形態では、Ｎ－$_5$とＮ－$_6$との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、これは、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。い

くつかの実施形態では、これは、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐのｎ００１である。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、$N-1$、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つの糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つの糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つの糖は、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つの糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つの糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つの糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の１つの糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、他の糖の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、C_{1}～$_{6}$脂肪族である）（例えば、２’－ＯＭｅ修飾糖、２’－ＭＯＥ修飾糖等）又は二環式糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の１つの糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、他の糖の各々は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、C_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の１つの糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、他の糖の各々は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の１つの糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、他の糖の各々は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-3$の糖は、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-1$の糖は、ＤＮＡ糖であり、$N-3$の糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、$N-2$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の各糖は、独立して、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）又は二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ＥＮＡ糖等）である。いくつかの実施形態では、$N-1$の糖は、ＤＮＡ糖であり、$N-3$の糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、$N-2$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、$N-1$の糖は、ＤＮＡ糖であり、$N-3$の糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、$N-2$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-1$の糖は、ＤＮＡ糖であり、$N-3$の糖は、２’－Ｆ修飾糖であり、$N-2$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、$N-2$は、２’－ＯＭｅブロックを形成する。いくつかの実施形態では、$N-3$は、２’－Ｆブロックを形成する。いくつかの実施形態では、$N-4$、$N-5$及び$N-6$は、２’－ＯＭｅブロックを形成する。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、$N-2$、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つは、天然のリン酸結合に結合している。いくつかの実施形態では、$N-2$と$N-3$との間の結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、$N-2$は、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$の少なくとも１つは、負に荷電していないヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、$N-5$と$N-6$との間の結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、$N-3$、$N-4$、$N-5$及び$N-6$

の少なくとも１つは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、Ｎ－３、Ｎ－４及びＮ－５の各々は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、これは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、Ｎ－２とｖ－３との間の結合は、天然のリン酸結合であり、Ｎ－３とＮ－４との間の結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｎ－４とＮ－５との間の結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、Ｎ－５とＮ－６との間の結合は、Ｒｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのｎ００１等のＲｐのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、少なくとも１つの修飾糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、少なくとも１つの２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＯＭｅ修飾糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、２’－ＭＯＥ修飾糖に結合している。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合に結合している両方の糖は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾糖である。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの第１のドメイン（例えば、糖の複数、又は大部分、又は全てが２’－Ｆ修飾糖である第１のドメイン）及び本明細書で説明されている通りの第２のドメイン（例えば、糖の複数、又は大部分、又は全てが２’－Ｆ修飾されていない糖（例えば、２’－ＯＭｅ修飾糖）である第２のドメイン）を含む。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの５’側に存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、第２のドメインの３’側に存在する。いくつかの実施形態では、第１のドメインが第２のドメインの３’側に存在する場合、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上（例えば、１～２０、２～２０、３～２０、４～２０、５～２０、６～２０、７～２０、７～１１個等）の５’側のヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも３個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも４個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも５個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも６個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも７個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも８個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも９個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個が存在する。いくつかの実施形態では、３個が存在する。いくつかの実施形態では、４個が存在する。いくつかの実施形態では、５個が存在する。いくつかの実施形態では、６個が存在する。いくつかの実施形態では、７個が存在する。いくつかの実施形態では、８個が存在する。いくつかの実施形態では、９個が存在する。いくつかの実施形態では、１０個が存在する。いくつかの実施形態では、１１個が存在する。いくつかの実施形態では、７～１１個が存在する。いくつかの実施形態では、９～１１個が存在する。いくつかの実施形態では、１０又は１１個が存在する。いくつかの実施形態では、加えて又は代わりに、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの少なくとも１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く（例えば、１５～３０、１６～３０、１７～３０、１８～３０、１８～２５、１８～２２個等）の５’側のヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１５個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１６個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１７個が存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１８個

が存在する。いくつかの実施形態では、上記で説明されている通り、少なくとも約５個（例えば、５～５０、５～４０、５～３０、５～２０、５～１０、５～９、５、６、７、８、９又は１０個等）の３’側のヌクレオシド及び少なくとも約１５個（例えば、１５～５０、１５～４０、１５～３０、１５～２０、２０～３０、２０～２５、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個等）の５’側のヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の二環式又は２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、編集領域（例えば、$N_1N_0N_{-1}$）の５’側若しくは３’側又は両側上に存在し、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、編集領域の５’側若しくは３’側又は両側上に存在し、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－ＯＭｅ修飾糖は、独立して、編集領域の５’側若しくは３’側又は両側上に存在する。いくつかの実施形態では、これらは、５’側上に存在する。いくつかの実施形態では、これらは、３’側上に存在する。いくつかの実施形態では、これらは、両側上に存在する。いくつかの実施形態では、編集領域（例えば、$N_1N_0N_{-1}$）を囲んで、両側上に、二環式又は２’－ＯＲ修飾糖（例えば、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個））が存在し、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族であることが有益である。いくつかの実施形態では、編集領域（例えば、$N_1N_0N_{-1}$）を囲んで、両側上に、２’－ＯＲ修飾糖（例えば、独立して約１～１０個（例えば、２～１０、３～１０、３～５、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個））が存在し、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族であることが有益である。いくつかの実施形態では、両側上に、少なくとも２個が存在する。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０５１３】

提供される技術の多くの利点の１つは、従来の他の技術と比較してはるかに短いオリゴヌクレオチドが、同等か又はより高いレベルのアデノシン編集を提供し得ることである。本開示を読む当業者は、本開示のオリゴヌクレオチドの１つ以上の構造的要素（例えば、糖修飾、核酸塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学及び／又はこれらのパターン）が組み込まれた、より長いオリゴヌクレオチド（例えば、標的アデノシン５’側、３’側又は両側で伸長している）は、例えば、本明細書で説明されている様々な用途（例えば、アデニン編集並びに標的アデノシンの編集に利益をもたらし得る病態、障害又は疾患の予防及び／又は治療）にも有用であることを理解するであろう。

【０５１４】

いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１　ｐ１５０は　ＡＤＡＲ１　ｐ１１０と比べて、５’側及び／又は３’側の長さの変動及び／又は標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置決めの変動を許容し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、編集（例えば、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及び／又はＡＤＡＲ１　ｐ１５０による）に特に有用な５’側及び／又は３’側の長さ及び／又は標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの位置決めを提供する。いくつかの実施形態では、（例えば、編集を提供するオリゴヌクレオチドの、例えばＷＶ－１２０２７、ＷＶ－４２０２８、ＷＶ－４２０２９、ＷＶ－４２０３０、ＷＶ－４２０３２及びＷＶ－４２０３３３、いくつかの実施形態ではＷＶ－４２０２７、いくつかの実施形態ではＷＶ－４２０２８、いくつかの実施形態ではＷＶ－４２０２９、いくつかの実施形態ではＷＶ－４２０３０、いくつかの実施形態ではＷＶ－４２０３１の）特定の有用な５’側及び／又は３’側の長さ及び／又はヌクレオシドの位置決めは、ＡＤＡＲ１（例えば、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及び／又はｐ１５０）を発現する細胞中での編集に有用である。オリゴヌクレオチド構造については、例えば、国際公開第２０２２／０９９１５９号

を参照されたい。

【０５１５】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに結合しているそれぞれのホスホロチオエートは、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_0とN_{-1}との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０５１６】

いくつかの実施形態では、本開示は、高い編集効率を提供し得る編集領域を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、提供される編集領域は、本明細書で説明されている通りの５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’であるか又はそれを含む。

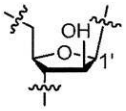
【０５１７】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通りの糖及び核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、N_0は、天然のＤＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_0は、天然のＲＮＡ糖を有する。いくつかの実施形態では、N_0は、修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖）を有する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側の核酸塩基又はN_0の糖は、アラビノフラノースである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側の核酸塩基又はN_0の糖は、

【化２８２】



（式中、Ｃ１’は、本明細書で説明される通りの核酸塩基に結合する）

である。いくつかの実施形態では、N_0は、天然の核酸塩基を有する。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、シチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、２’－ＦＣ（シチジンの２’－ＯＨは、－Ｆで置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、ＴでもＵでもない。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、Ｔではない。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、Ｕではない。いくつかの実施形態では、N_0は、Ａと一致しない。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２０】
いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｔであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、チミジンであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２１】
いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２２】
いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、グアニンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシグアノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ａである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。いくつかの実施形態では、N_0の３’側に、６又は少なくとも６個のヌクレオシドが存在する（例えば、６個が存在する場合、N_{-1}～N_{-6}）。

【０５２３】
いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、グアニンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシグアノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。いくつかの実施形態では、N

$_0$の３’側に、６又は少なくとも６個のヌクレオシドが存在する（例えば、６個が存在する場合、N_{-1}～N_{-6}）。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－ＦＵであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－ＦＧであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0の核酸塩基は、本明細書で説明されている通り（例えば、シトシン、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２５】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、チミンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、

Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ａであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ａであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ａであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－Ｎ$_{1}$Ｎ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｃであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｃであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｕであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｕであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－Ｎ$_{1}$Ｎ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｇであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｇであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｇであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｇであり、Ｎ$_{-1}$は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$の核酸塩基は、Ｇであり、Ｎ$_{-1}$の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{1}$は、２’－Ｆ　Ｇであり、Ｎ$_{-1}$は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{0}$は、ｂ００８Ｕである

。いくつかの実施形態では、そのような５’－N1 N 0 N－1－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＡＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５２９】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N1 N 0 N－1－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N1 N 0 N－1－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３１】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつか

の実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３３】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩

基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＡ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３４】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３５】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いく

つかの実施形態では、そのような５’－N1 N0 N－1－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＴである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＣである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N1 N0 N－1－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＧＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３７】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－ＦＡであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－N1 N0 N－1－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＵ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。い

くつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５３９】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－ＦＧであり、N_{-1}は、ｄＧである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、デオキシシチジン、ｂ００１Ａ、Ｃｓｍ１５、ｂ００１ｒＡ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_0は、デオキシシチジンである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１Ａである。いくつかの実施形態では、N_0は、Ｃｓｍ１５である。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＣＡＣ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４０】

いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｇであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｇであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｃであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｕであり、N_{-1}の核酸塩基は、ヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ｕであり、N_{-1}は、デオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ａであり、N_{-1}の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_1は、２’－Ｆ　Ａであり、N_{-1}は、ｄＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００１ｒＡである。いくつかの実施形態では、N_0は、ｂ００８Ｕである。いくつかの実施形態では、そのような５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、標的アデノシンＡを編集するための５’－ＵＡＧ－３’を含むＲＮＡの標的化に特に有用である。

【０５４１】

いくつかの実施形態では、編集レベルを低下させることなく、核酸塩基ＵをＴで置き換え得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基ＵをＴで置き換えて、編集レベルを増加させ得る。いくつかの実施形態では、２’－Ｆ　Ｕをチミジンで置き換え得る。いくつかの実

施形態では、N_1は、チミジンである。いくつかの実施形態では、N_1は、チミジンであり、N_0は、本明細書で説明されている通り（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）である。いくつかの実施形態では、N_1は、チミジンであり、N_0、本明細書で説明されている通り（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００８Ｕ等）であり、N_{-1}は、Ｉである。

【０５４２】

いくつかの実施形態では、標的配列にアラインメントされた場合及び／又は標的核酸にハイブリダイズされた場合、N_0は、Ａに対するゆらぎ又はミスマッチである。いくつかの実施形態では、N_1は、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、N_{-1}は、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、N_{-1}、N_0及びN_1の２つは、独立して、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、N_0及びN_1は、独立して、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施形態では、N_0及びN_{-1}は、独立して、その反対側の核酸塩基と一致しない。いくつかの実施隊では、これは、一致しない場合にはゆらぎである。いくつかの実施隊では、これは、一致しない場合にはミスマッチである。いくつかの実施形態では、N_1の核酸塩基は、Ｃであり、その反対側の核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、N_0の３’側に対するよりヌクレオシドが多いほど（例えば、６個以上）、５’－$_1$$NN_0N_{-1}$－３’の多くのミスマッチ／ゆらぎが許容され得る。

【０５４３】

いくつかの実施形態では、N_0に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_1に結合している各ヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}に結合しているヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_{-1}（例えば、その３’位）に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、N_{-1}（例えば、その３’位）に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御され、及びＳｐである（例えば、いくつかの実施形態は、N_{-1}がｄＩである場合）。

【０５４４】

塩基配列

当業者によって理解される通り、核酸塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学等の本開示の構造的特徴及びその組み合わせは、所望の特性及び／又は活性を有するオリゴヌクレオチド及び組成物を提供するために、様々な好適な塩基配列と共に利用され得る。例えば、アデノシン修飾（例えば、ＡＤＡＲタンパク質の存在下でのＩへの変換）のためのオリゴヌクレオチドは、通常、標的アデノシンを含む標的核酸の配列と十分に相補的な配列を有する。標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの様々な位置で存在し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第１のドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第２のドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第１のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第２のサブドメイン中にある。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドが、第３のサブドメイン中にある。本開示のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の標的アデノシンを標的化し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の反対側のヌクレオシドは、それぞれ独立して、第２のサブドメインの構造的特徴を有する部分において存在し、各々が独立して、本明細書で説明されている通りの反対側のヌクレオシドの１つ以上又は全ての構造的特徴を有する。多くの実施形態では、例えば、ＧからＡへの変異を標的化するために、オリゴヌクレオチドは、例えば、Ｉに変換するＡＤＡ

Ｒにより、修飾のために１つのみの標的アデノシンを選択的に標的化し得る。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの５’末端より３’末端に近い。

【０５４５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、０～５個（例えば、０、１、２、３、４又は５個）のミスマッチを有する、本明細書で説明されている（例えば、表における）塩基配列又はその一部（例えば、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０個の範囲、又は１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個、又は少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０、少なくとも２５個の連続した核酸塩基）を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得るし、その逆であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている塩基配列又はその一部を含み、一部は、少なくとも１０個の連続した核酸塩基の範囲又は０～５個のミスマッチを有する少なくとも１５個の連続した核酸塩基の範囲である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている塩基配列又はその一部を有し、一部は、少なくとも１０個の連続した核酸塩基の範囲又は１～５個のミスマッチを有する少なくとも１０個の連続した核酸塩基の範囲であり、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得るし、その逆であり得る。

【０５４６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、１０～６０個（例えば、約又は少なくとも１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、５５、６０個、いくつかの実施形態では少なくとも１５個、いくつかの実施形態では少なくとも１６個、いくつかの実施形態では少なくとも１７個、いくつかの実施形態では少なくとも１８個、いくつかの実施形態では少なくとも１９個、いくつかの実施形態では少なくとも２０個、いくつかの実施形態では少なくとも２１個、いくつかの実施形態では少なくとも２２個、いくつかの実施形態では少なくとも２３個、いくつかの実施形態では少なくとも２４個、いくつかの実施形態では少なくとも２５個、いくつかの実施形態では少なくとも２６個、いくつかの実施形態では少なくとも２７個、いくつかの実施形態では少なくとも２８個、いくつかの実施形態では少なくとも２９個、いくつかの実施形態では少なくとも３０個、いくつかの実施形態では少なくとも３１個、いくつかの実施形態では少なくとも３２個、いくつかの実施形態では少なくとも３３個、いくつかの実施形態では少なくとも３４個、いくつかの実施形態では少なくとも３５個）の塩基、任意選択的に連続した、核酸（例えば、遺伝子又はその転写物（例えば、ｍＲＮＡ））の塩基配列と同一であるか又は相補的な塩基配列を含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態ではオリゴヌクレオチドの塩基配列は、遺伝子又はその転写物中の標的配列と相補的な配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、配列は、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、５５、６０個又はより多くの核酸塩基長である。

【０５４７】

いくつかの実施形態では、標的配列は、関連する生物において他よりも核酸配列を規定する点で核酸配列の（例えば、遺伝子又はその転写物の）特徴的な配列であるか又はそれを含み、例えば、特徴的な配列は、関連する生物における他のゲノム核酸配列（例えば、遺伝子）又はその転写物中にないか、又は少なくとも様々なミスマッチを有する。いくつかの実施形態では、転写物の特徴的な配列は、関連する生物における他の転写物よりもその転写物を規定し、例えば、いくつかの実施形態では、特徴的な配列は、異なる核酸配列（例えば、異なる遺伝子）から転写される転写物中にない。いくつかの実施形態では、核酸配列からの転写物バリアント（例えば、遺伝子のｍＲＮＡバリアント）は、例えば、他の遺伝子の転写物からそれらを規定する共通の特徴的な配列を共有し得る。いくつかの実

施形態では、特徴的な配列は、標的アデノシンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的アデノシンを含む核酸と選択的に二重鎖を形成し、標的アデノシンは、二重鎖領域内にあり、ＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２等のタンパク質によって修飾され得る。

【０５４８】

当業者によって理解される通り、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、通常、例えば、標的アデノシンの部位特異的編集のために、十分な長さ及びそれらの標的核酸（例えば、ＲＮＡ転写物（例えば、プレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ等））との相補性を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的アデノシンを含む標的ＲＮＡ配列の一部と相補的である（当業者によって理解される通り、多くの場合において、標的核酸は、本開示のオリゴヌクレオチドより長く、相補性は、２つのオリゴヌクレオチドのより短い方に基づいて適切に評価され得る）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列と９０％以上の同一性を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得るし、その逆であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの塩基配列と９５％以上の同一性を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得るし、その逆であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、表に開示されるオリゴヌクレオチドの１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０個又はより多くの塩基の連続した範囲を含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得、その逆もあり得、この範囲内の１つ以上の塩基が脱塩基（例えば、核酸塩基は、ヌクレオチドを欠損している）であることを除く。

【０５４９】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列を含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。

【０５５０】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列である塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。

【０５５１】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の少なくとも１５個の連続した塩基を含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。

【０５５２】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列と少なくとも９０％同一である塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは独立してＵで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。

【０５５３】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に開示される任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列と少なくとも９５％同一である塩基配列を有するオリゴヌクレオチドに関し、各Ｔは独立してＵで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。

【０５５４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、本明細書で説明されている任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列の１０～４０個（例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０個）の連続した塩基であるか、それらを含むか又はそれらを含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。

【０５５５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書の表に示されるオリゴヌクレオチドである。

【０５５６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的核酸（例えば、標的アデノシンを含む部分）のものと相補的である。

【０５５７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、表におけるオリゴヌクレオチドの少なくとも１５個の連続した塩基（例えば、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個）を含む塩基配列を有し、各Ｔは、独立して、Ｕで置換され得るし、その逆であり得る。

【０５５８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、表のいずれかに記載される塩基配列又はその一部（例えば、１０～４０個、例えば、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０個の核酸塩基を含む一部）を含み、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得、及び／又は表のいずれかに記載される糖、核酸塩基、及び／又はヌクレオチド間結合修飾、及び／又は立体化学、及び／又はそのパターン、及び／又は表のいずれかに記載される追加の化学的部分（オリゴヌクレオチド鎖に加えて、例えば標的部分、脂質部分、炭水化物部分等）を含む。

【０５５９】

いくつかの実施形態では、用語「相補的な」、「完全に相補的な」及び「実質的に相補的な」は、それらの使用に関連して当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドと標的配列との間で一致する塩基に関して使用され得る。ＴをＵに置換するか又はその逆であり得、概して相補性の量を変化させないことに留意されたい。本明細書で使用する場合、標的配列と「実質的に相補的な」オリゴヌクレオチドは、大部分又はほとんど相補的であるが、必ずしも１００％相補的ではない。いくつかの実施形態では、実質的に相補的な配列（例えば、オリゴヌクレオチド）は、その標的配列と最大限にアラインメントされる場合、１個以上（例えば、１、２、３、４又は５個）のミスマッチを有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸の標的配列と実質的に相補的な塩基配列を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で開示されるオリゴヌクレオチドの配列の相補体と実質的に相補的な塩基配列を有する。当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの配列は、オリゴヌクレオチドがそれらの機能（例えば、核酸におけるＡからＩへの変換）を果たすためにそれらの標的と１００％相補的である必要はない。いくつかの実施形態では、ミスマッチは、オリゴヌクレオチドの５’及び／又は３’末端又は中程で十分に許容される。いくつかの実施形態では、１つ以上のミスマッチは、本明細書で実証される通りのアデノシン修飾のために好ましい。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸との相補性のための部分及び任意選択的な、主として標的核酸との相補性のためのものではない部分を含み、例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、タンパク質結合のための部分を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、それらの標的配列と完全に相補的である（Ａ－Ｔ／Ｕ及びＣ－Ｇ塩基対形成）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的ヌクレオシド（例えば、アデノシン）の反対側のヌクレオシドを除いて、それらの標的配列と完全に相補的である（Ａ－Ｔ／Ｕ及びＣ－Ｇ塩基対形成）。

【０５６０】

いくつかの実施形態では、本開示は、表に記載されるオリゴヌクレオチドに見出される配列を含むオリゴヌクレオチドを提供し、１つ以上のＵは、独立して及び任意選択的に、Ｔで置き換えられており、その逆でもある。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのＴ及び／又は少なくとも１つのＵを含み得る。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書の表に記載されるオリゴヌクレオチドに見出される配列を含むオリゴヌクレオチドを提供し、前記配列は、表に記載されるオリゴヌクレオチドの配列

と５０％を超える同一性を有する。いくつかの実施形態では、本開示は、塩基配列が表で開示されるオリゴヌクレオチドの配列であるオリゴヌクレオチドを提供し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、表のオリゴヌクレオチドに見出される配列を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドは、本明細書の表の同じオリゴヌクレオチド又は別のオリゴヌクレオチドの骨格結合のパターン、骨格のキラル中心のパターン及び／又は骨格リン修飾のパターンを有する。

【０５６１】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示される（例えば、表における）オリゴヌクレオチドの塩基配列の一部であるか、それを含むか又はそれを含む塩基配列を有するオリゴヌクレオチドを提供し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得、オリゴヌクレオチドは、任意選択的にさらに、本明細書で説明されている化学修飾、立体化学、形式、追加の化学的部分（例えば、標的化部分、脂質部分、炭水化物部分等）及び／又は別の構造的特徴を含む。

【０５６２】

いくつかの実施形態では、「一部」（例えば、塩基配列又は修飾若しくは他の構造的要素のパターン）は、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個の単量体単位長である。

【０５６３】

本開示に関する当業者は、本明細書の技術が、編集するために標的アデノシンを含む様々な標的核酸を標的化するために利用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、標的核酸は、PiZZアレルの転写物である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、．．．ａｔｃｇａｃＡａｇａａａｇｇｇａｃｔｇａａｇｃ．．．である。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、編集のために標的アデノシンを含む転写物の一部と二重鎖を選択的に形成するのに十分な相補性を有するように、好適な塩基配列を有する。

【０５６４】

本明細書で説明されている通り、標的ヌクレオシド（例えば、Ａ）の反対側のヌクレオシドは、様々な位置に位置し得る。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの５’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から３位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から４位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から５位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から６位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から７位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から８位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から９位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの５’末端から１０位以上にある。いくつかの実施形態では、反対側のヌクレオシドは、オリゴヌクレオチドの３’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から３位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から４位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から５位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から６位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から７位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から８位以上にある。いくつかの実施形態では、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から９位以上にある。いくつかの実施形態では

、これは、オリゴヌクレオチドの３’末端から１０位以上にある。いくつかの実施形態では、５’末端及び／又は３’末端から１位にある核酸塩基は、最大の相補性に関してアラインメントされる場合、標的配列中の対応する核酸塩基と相補的である。いくつかの実施形態では、特定の位置（例えば、６、７又は８位）は、より高い編集効率をもたらし得る。

【０５６５】

例として、特定の例の塩基配列、核酸塩基修飾及びそのパターン、糖修飾及びそのパターン、ヌクレオチド間結合及びそのパターン、結合リンの立体化学及びそのパターン、リンカー及び／又は追加の化学的部分等を含む特定のオリゴヌクレオチドを下の表１に示す。特に、これらのオリゴヌクレオチドは、遺伝子又は遺伝子産物におけるＧからＡへの変異を補正する（例えば、ＡからＩに変換することによって）ために利用され得る。いくつかの実施形態では、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物が表に列挙される。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０５６６】

いくつかの実施形態では、塩基配列は、特定の配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、特定の配列と相補的な塩基配列であるか又はそれを含む塩基配列と相補的である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、１、２、３、４又は５位以内で、特定の配列と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、１、２、３、４又は５位以内で、特定の配列の約１５～３０個（例えば、１５～２５、１５～２０、２０～３０、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個）の連続した核酸塩基と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、１位以内で、特定の配列と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、２位以内で、特定の配列と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、３位以内で、特定の配列と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、４位以内で、特定の配列と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、塩基配列は、５位以内で、特定の配列と異なる配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１（例えば、表１Ａ～表１Ｉ、１Ｊ～１Ｏ、１Ｐ～１Ｕ等のいずれか）から選択される塩基配列であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の５～３０、１０～３０、１５～３０、２０～３０又は２５～３０個（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個）の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１０個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１１個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１２個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１３個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１４個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１５個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１６個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１７個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１８個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の１９個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２０個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２１個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いく

つかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２２個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２３個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２４個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２５個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２６個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２７個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２８個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の２９個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、表１から選択される塩基配列中の３０個の連続した塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ａから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｈから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｐから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｑから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｒから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｓから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｔから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｕから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｖから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｗから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｘから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｙから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１Ｚから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、表１から選択される塩基配列は、表１ＺＡから選択される塩基配列である。いくつかの実施形態では、塩基配列は、全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２１／０７１８５８号の表１（例えば、１Ａ、１Ｂ、１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ、１Ｆ、１Ｇ、１Ｈ及び／又は１Ｉ）から選択される。いくつかの実施形態では、塩基配列は、全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１（例えば、１Ａ、１Ｂ、１Ｃ、１Ｄ、１Ｅ、１Ｆ、１Ｇ、１Ｈ及び／又は１Ｉ）から選択される。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＣＣＣＵＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＣＣＣＵＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵ

ＣＴＣＩＵＣＧＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＵＡＩＵＣＧＡＵ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＵＡＩＵＣＧＡＵであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＡＣＡＵＡＡＵＵＵＡＣＡＣＧＡＡＡＧＣＡＡＵＧＣＣＡＵＣＡＣ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＡＣＡＵＡＡＵＵＵＡＣＡＣＧＡＡＡＧＣＡＡＵＧＣＣＡＵＣＡＣであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＡＵＣＣＡＣＵＧＵＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＵＵＡＵＣＣＡＵＧＵＵ（式中、各Ｕは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＡＵＣＣＡＣＵＧＵＧＧＣＡＣＣＣＡＧＡＵＵＡＵＣＣＡＵＧＵＵであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、特定の配列は、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＴＣＴＵＩＵＣＧＡＵであるか又はそれを含む。

【０５６７】

特定のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物が、複数のセクション（例えば、１Ａ、１Ｂ、１Ｃ等、これらは、個別に、表１Ａ、１Ｂ、１Ｃ等と称され得る）を含む下記の表１に記載されている。本開示で言及されている特定のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物が、国際公開第２０２１／０７１８５８号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号（例えば、国際公開第２０２１／０７１８５８号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号の表１）に記載されている。国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号の全てのオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０５６８】

【表１】

表1.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

表1A.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-49090	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmU mUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC* ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUC CCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRO SSOnROOSSSnSOSSnR
WV-46312	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*Sf Un001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb00 8U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUC CCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnRO SSSSOOSSSnSOSSnR
WV-49092	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeo fUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*S T*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUC CCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRO SSSnROOSSSnSOSSnR

【０５６９】

【表２】

表1H.NRF2を標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-50603	Mod001L001mCn001RmG*SmA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SfA*SfU*SfG*SfU*SfC*ST*Sb008U*SGn001RmCfC*SmUn001RmC	CGACUUACUCCAAGAUCUAUGUCTUGCCUC	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50604	Mod001L001mUn001RmC*SmU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SfA*SfU*SG*Sb008U*SCn001RmUfU*SmGn001RmC	UCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUGUCUUGC	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50605	Mod001L001mCn001RmU*SmU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SA*Sb008U*SGn001RmUfC*SmUn001RmU	CUUCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUGUCUU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50607	Mod001L001mCn001RmG*SmA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfC*SfU*SfA*SfU*SfA*SfU*SfC*ST*Sb008U*SGn001RmCfC*SmUn001RmC	CGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCTUGCCUC	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50608	Mod001L001mUn001RmC*SmU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SCn001RmUfU*SmGn001RmC	UCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUUGC	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50609	Mod001L001mCn001RmU*SmU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SA*Sb008U*SAn001RmUfC*SmUn001RmU	CUUCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUU	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50610	Mod001L001mGn001RmG*SmG*SfC*SfU*SfG*SfG*SfC*SfU*SfU*SfG*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*ST*Sb008U*SCn001RmAfC*SmC*SmUn001RmG	GGGCUGGCUGAAUUGGGAGAAATUCACCUG	OnRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSSnR

【０５７０】

【表３】

表1P.SERPINA1を標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-50024	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOSOOSSSnSOSSnR
WV-50025	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSSnSOSSnR
WV-50026	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RfUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSSnSOSSnR
WV-50027	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfU*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGUUUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSSnSOSSnR
WV-50028	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmUfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUUUAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSSnSOSSnR
WV-50029	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfU*SmUmUn001RmUfA*SfGn001RfUm5Cco*SfC*SmCmUn001RmUTcofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGUUUUUAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSSnSOSSnR
WV-50030	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfUmU*SfUn001RmUfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGUUUUUAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50031	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn026SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50032	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSn
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROS

【０５７１】

【表４】

50024	Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmU*SmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	SOSOOSSSnSOSSnR
WV-50025	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCfUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50026	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RfUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50027	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfU*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	CCCAGCAGUUUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50028	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmUfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	CCCAGCAGUUUUAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50029	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfU*SmUmUn001RmUfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	CCCAGCAGUUUUAGUCC	OnRSSSSOSSOnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50030	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfUmU*SfUn001RmUfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGUUUUAGUCC	OnRSSSSOSSOnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50031	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn026SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSOnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50032	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCCUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSOnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50234	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfC*SmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSSSnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50235	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfU*SmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSOnROSnRSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50236	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfC*SmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfU*SmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSSSnROSnRSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L00ImCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnRSS	

【０５７２】

【表５】

50237	Un001RmCfA*SfGn001RfU*Sm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	SOnROOSSSnSOSSnR
WV-50050	Mod001L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnSSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50051	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001SmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnSOSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50052	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001SfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnSOSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50053	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001SmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnS
WV-50054	Mod001L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001SmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnSSSSSOSSOSnSOSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50055	Mod001L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001SmCfA*SfGn001SfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnSSSSSOSSOSnSOSnSOSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50056	Mod001L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001SmCfA*SfGn001SfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001SmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnSSSSSOSSOSnSOSnSOSSSSOOSSSnSOSSnS
WV-50057	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmGfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIGCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50058	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmGfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUGCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50059	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmGmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUGUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50060	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfG*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCGUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfU	CCCAGCAGCUUCAGGCC	OnRSSSSOSSOSnROSnROSnROS

【０５７３】

【表６】

50061	n001RmCfA*SfGn001RfGmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CUUUCTUIUCGAU	SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50062	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfGn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUGCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50063	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmG*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCGUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50064	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmAfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIACGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50065	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmAfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUACTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50066	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmAmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUAUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50067	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfA*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCAUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50068	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfAmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGACCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50069	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfAn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUACAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50070	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmA*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCAUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50251	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sm5lC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50252	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SIT*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn	CCAGCAGCUUCAGUCCC	nRSSSOSSOSnROSnROSSS

【０５７４】

【表７】

50253	001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	UUUCTUIUCGAU	SOOSSSnSOSSnR
WV-50254	mCn001RmA*SmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CAGCAGCUUCAGUCCCU UUCTUIUCGAU	nRSSOSSOSnROSnROSSSS OOSSSnSOSSnR
WV-50255	mAn001RmG*SmC*SmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	AGCAGCUUCAGUCCCUU UCTUIUCGAU	nRSSSSOSnROSnROSSSSO OSSSnSOSSnR
WV-50256	mGn001RmC*SmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	GCAGCUUCAGUCCCUUU CTUIUCGAU	nRSSSOSnROSnROSSSSOO SSSnSOSSnR
WV-50257	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGA	nRSSSSOSSOSnROSnROSS SSOOSSSnSOSnR
WV-50258	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfCn001RmG	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCG	nRSSSOSSOSnROSnROSS SSOOSSSnSOnR
WV-50259	mCn001RmC*SmA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	CCAGCAGCUUCAGUCCC UUUCTUIUCGA	nRSSOSSOSnROSnROSSS SOOSSSnSOSnR
WV-50260	mCn001RmA*SmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	CAGCAGCUUCAGUCCCU UCTUIUCGA	nRSSOSSOSnROSnROSSSS OOSSSnSOSnR
WV-50261	mAn001RmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	AGCAGCUUCAGUCCCUU UCTUIUCGA	nRSOSSOSnROSnROSSSSO OSSSnSOSnR
WV-50262	mCn001RmC*SmA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfCn001RmG	CCAGCAGCUUCAGUCCC UUUCTUIUCG	nRSSSOSSOSnROSnROSSS SOOSSSnSOnR
WV-50263	mCn001RmA*SmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfCn001RmG	CAGCAGCUUCAGUCCCU UUCTUIUCG	nRSSOSSOSnROSnROSSSS OOSSSnSOnR
WV-50264	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	nRSSSOSSOSnROSnROSS SSOOSSRnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROSS

【０５７５】

【表８】

50265	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008Un001RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSOOSSnRnSOSSnR
WV-50266	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008Un001SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSnSOSSnR
WV-50312	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001rA*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50313	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001Asm15*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50314	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SCsm15*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50315	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SUsm15*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50316	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SCsm19*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50317	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb006A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50318	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb014U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50319	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008Usm15*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50320	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb004A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50321	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb005A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROSS

【０５７６】

【表９】

50322	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb015U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSOOSSSnSOSSnR
WV-50323	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50324	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb001A*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCCAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50325	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb001rA*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCCAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50326	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*SCsm15*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50327	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*Sb004An001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50328	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001Sb004AfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTUIACGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50329	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCb004A*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50330	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Szdnp*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTZIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSn
WV-50251	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sm5IC*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50252	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*SIT*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50253	mCn001RmC*SmA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmA*SmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001	CAGCAGCUUCAGUCCCCU	nRSSOSSOSnROSnROSSSSS

【０５７７】

【表１０】

50254	RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	UUCTUIUCGAU	OOSSSnSOSSnR
WV-50255	mAn001RmG*SmC*SmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	AGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50256	mGn001RmC*SmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	GCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50257	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSnR
WV-50258	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfCn001RmG	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCG	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOOnR
WV-50259	mCn001RmC*SmA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSnR
WV-50260	mCn001RmA*SmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSnR
WV-50261	mAn001RmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmGn001RmA	AGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGA	nRSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSnR
WV-50262	mCn001RmC*SmA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfCn001RmG	CCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCG	nRSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOnR
WV-50263	mCn001RmA*SmG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfCn001RmG	CAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCG	nRSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOnR
WV-50264	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSRnSOSSnR
WV-50265	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008Un001RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnRnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCCC	nRSSSSOSSOSnROSnROSS

【０５７８】

【表１１】

50266	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008Un001Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CUUUCTUlUCGAU	SSOOSSnSnSOSSnR
WV-50312	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001rA*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50313	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001Asm15*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50314	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SCsm15*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTClUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50315	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SUsm15*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50316	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SCsm19*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTClUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50317	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb006A*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50318	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb014U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50319	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008Usm15*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50320	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb004A*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50321	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb005A*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTAlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-50322	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb015U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001lRmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUlUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSnSOSSnR
WV-	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*	CCCAGCAGCUUCAGUCC	nRSSSSOSSOSnROSnROSS

【０５７９】

【表１２】

50323	SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCCUUIUCGAU	SSOOSSSnSOSSnR
WV-50324	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb001A*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50325	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*Sb001rA*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCAIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50326	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008C*SCsm15*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCCCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50327	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*Sb004An001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50328	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001Sb004AfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIACGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50329	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCb004A*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50330	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Szdnp*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTZIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50496	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SmCTeo*SmUn001RmCfA*SfGn001RmUm5CeomC*SfC*SfU*STeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOSnROSnROOSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50497	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50498	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfU0001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	nRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50625	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSORSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSOSnROSnROS

【０５８０】

【表１３】

50626	n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	SSSOOSSSnROSSnR
WV- 50627	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSSOOSSRnSOSSnR
WV- 50628	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Rb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSSOOSRSnSOSSnR
WV- 50629	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*RT*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSSOORSSnSOSSnR
WV- 50630	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*RmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSROOSSSnSOSSnR
WV- 50631	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*RfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SRSOOSSSnSOSSnR
WV- 50632	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*RfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS RSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50633	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*RfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROR SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50634	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*RfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnRORnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50635	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*sfCmU*RfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSORnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50636	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*sfG*RfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSROSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50637	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*SmCmA*RfG*sfCmU*sfU n001RmCfA*sfGn001RfUmC*sfC*sfC*sfU*SmUmUfC*ST*Sb008U* Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSRORSOSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*sfA*sfG*RmCmA*sfG*sfCmU*sfU	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSROSSOSnROSnROS

【０５８１】

【表１４】

50638	n001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50639	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*RfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSRSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50640	Mod001L001mCn001RmC*SmC*RfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSRSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50641	Mod001L001mCn001RmC*RmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRRSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50642	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*RmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSRnR
WV-50130	L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnSSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50131	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001SmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnSOSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50132	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001SfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnSOSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50133	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001SmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnS
WV-50643	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*RmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSRnR
WV-50644	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSORSnR
WV-50645	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOSSOSnROSnROS

【０５８２】

【表１５】

50646	CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*RIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	SSSOOSSRnSOSSnR
WV-50647	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Rb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSSOOSRSnSOSSnR
WV-50648	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*RT*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSSOORSSnSOSSnR
WV-50649	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*RmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSROOSSSnSOSSnR
WV-50650	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*RfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SRSOOSSSnSOSSnR
WV-50651	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*RfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS RSSOOSSSnSOSSnR
WV-50652	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*RfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROR SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50653	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*RfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnRORnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50654	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*RfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSORnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50655	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*RfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSROSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50656	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*RfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSORSOSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV-50657	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*RmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSSROSSOSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV-	L001mCn001RmC*SmC*SfA*RfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSRSOSSOSnROSnROS

【０５８３】

【表１６】

50658	CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUUCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50659	L001mCn001RmC*SmC*RfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRSRSSOSSOSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50660	L001mCn001RmC*RmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001Rm CfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001S mUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUUUCTUIUCGAU	OnRRSSSOSSOSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50911	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfU n001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001A* SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUUUCTAIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROS SSSOOSSSnSOSSnR
WV- 50912	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmAfG*SfC*SmUfUn0 01RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfUn001RmUmUfC*ST*Sb001A *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUUUCTAIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV- 50913	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTAIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSSSnSOSSnR
WV- 50914	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST* Sb001A*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTAIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV- 50757	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001SmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnS
WV- 50758	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*RmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSRnR
WV- 50759	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSORSnR
WV- 50760	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST* Sb008U*SIn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnROSSnR
WV- 50761	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST* Sb008U*RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSRnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROS

【０５８４】

【表１７】

50762	Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Rb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	SSnROOSRSnSOSSnR
WV-50763	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*RT*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROORSSnSOSSnR
WV-50764	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001STeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnSOOSSSnSOSSnR
WV-50765	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*RfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSRnROOSSSnSOSSnR
WV-50766	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*RfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSRSnROOSSSnSOSSnR
WV-50767	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*RfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRORSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50768	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001SfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnSOSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50769	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*RfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRORnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50770	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001SmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnSOSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50771	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*RTeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSROnROSnROSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50772	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*RfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOORSOnROSnROSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50773	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Rm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSRSOOSSOnROSnROSSnROOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*RfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeof	CCCAGCAGCTUCAGUCCC	OnRSSRSOOSSOnROSnROS

【０５８５】

【表１８】

50774	Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50775	Mod001L001mCn001RmC*SmC*RfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSRSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50776	Mod001L001mCn001RmC*RmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRRSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50777	Mod001L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnSSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50778	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001SmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSOSSnS
WV-50779	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*RmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSORSnR
WV-50780	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*RmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSORSnR
WV-50781	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSSnSORSnR
WV-50782	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSSRnSOSSnR
WV-50783	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Rb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROOSRSnSOSSnR
WV-50784	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*RT*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnROORSSnSOSSnR
WV-50785	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSnSOOSSSnSOSSnR
WV-	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R	CCCAGCAGCTUCAGUCC		OnRSSSSOOSSOnROSnROS

【０５８６】

【表１９】

50786	mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*RfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUTTCTUIUCGAU	SRnROOSSSnSOSSnR
WV-50787	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*RfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS RSnROOSSSnSOSSnR
WV-50788	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*RfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROR SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50789	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001SfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnSOS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50790	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*RfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnRORnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50791	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001S mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnSOSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50792	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*RTeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSROnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50793	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*RfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOORSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50794	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Rm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSSROOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50795	L001mCn001RmC*SmC*SfA*RfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSSRSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50796	L001mCn001RmC*SmC*RfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRSRSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50797	L001mCn001RmC*RmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U *SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCC CUTTCTUIUCGAU	OnRRSSSOOSSOnROSnROS SSnROOSSSnSOSSnR
WV-	L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001R	CCCAGCAGCTUCAGUCC	OnSSSSSOOSSOnROSnROS

【０５８７】

【表２０】

50798	mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U	CUTTCTUIUCGAU	SSnROOSSSnSOSSnR
WV-50677	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSSSnSOSSnS
WV-50678	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*RmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSSSnSOSRnR
WV-50679	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSSSnSORSnR
WV-50680	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSSSnROSSnR
WV-50681	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSSRnSOSSnR
WV-50682	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Rb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROOSRSnSOSSnR
WV-50683	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*RT* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnROORSSnSOSSnR
WV-50684	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001SmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS SOnSOOSSSnSOSSnR
WV-50685	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*RmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROS ROnROOSSSnSOSSnR
WV-50686	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*RfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROR SOnROOSSSnSOSSnR
WV-50687	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm Un001RmCfA*SfGn001SfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST* Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCC CUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnSOS SOnROOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUm	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnRORnROS

【０５８８】

【表２１】

50688	Un001RmCfA*RfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	SOnROOSSSnSOSSnR
WV-50689	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001SmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnSOSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50690	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*RmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSROnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50691	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*RfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOORSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50692	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Rm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSROOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50693	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*RfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSRSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50694	Mod001L001mCn001RmC*SmC*RfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSRSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50695	Mod001L001mCn001RmC*RmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRRSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50696	Mod001L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnSSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50697	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001SmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnS
WV-50698	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*RmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSRnR
WV-50699	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*RmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSORSnR
WV-	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001R	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSSOOSSOnROSnROS

【０５８９】

【表２２】

50700	mCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001RmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	SOnROOSSSnROSSnR
WV-50701	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*RIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSRnSOSSnR
WV-50702	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Rb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSRSnSOSSnR
WV-50703	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*RT*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnROORSSnSOSSnR
WV-50704	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001SmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSOnSOOSSSnSOSSnR
WV-50705	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*RmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSROnROOSSSnSOSSnR
WV-50706	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*RfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRORSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50707	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001SfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnSOSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50708	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*RfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROKnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50709	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001SmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnSOSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50710	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*RmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSROnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50711	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*RfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSROnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-	L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Rm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001	CCCAGCAGCUUCAGUCC	OnRSSSROOSSOnROSnROS

【０５９０】

【表２３】

50712	RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CUUTCTUIUCGAU	SOnROOSSSnSOSSnR
WV-50713	L001mCn001RmC*SmC*SfA*RfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSSRSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50714	L001mCn001RmC*SmC*RfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRSRSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50715	L001mCn001RmC*RmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnRRSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50716	L001mCn001SmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*SmUmUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SmCmUn001RmUTeofC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUTCTUIUCGAU	OnSSSSSOOSSOnROSnROSSOnROOSSSnSOSSnR
WV-50919	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSOSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50920	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUICGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSSSSnR
WV-50921	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50922	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50923	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnRnR
WV-50924	Mod001L001mCn001RmCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50925	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCm	CCCCAGCAGCUUCAGUC	OnRSSSSSOSSOSnROSnRO

【０５９１】

【表２４】

50926	U*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCUUUCTUIUCGAU	SSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50927	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	OnRSSSSOSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50928	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSOSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50929	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*STeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSSSOOSSSnSOSSnR
WV-50930	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeomCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTCAGUCCCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOOSnROSSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50931	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCTUCAGUCCCUUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnROSnROSSnRnROOSSSnSOSSnR
WV-50932	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RfUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRnROSnROSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50933	Mod001L001mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCUTTCTUIUCGAU	OnRSSSSOOSSOnROSnRnROSSnROOSSSnSOSSnR
WV-50934	Mod001L001mCn001RmCn001RmC*SmC*SfA*SfG*Sm5CeoAeofG*SfC*STeofUn001RmCfA*SfGn001RfUm5Ceo*SfC*SfC*SfUn001RTeoTeofC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCCAGCAGCTUCAGUCCUTTCTUIUCGAU	OnRnRSSSSOOSSOnROSnROSSnROOSSSnSOSSnR
WV-51123	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnROSSnRSSSnR
WV-51124	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SA*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnR
WV-51125	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*SA*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９２】

【表２５】

51126	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*STn001RmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCUTUCAC	SSSSSSnRSSnR
WV-51127	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*ST*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51128	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*ST*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51129	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51130	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SC*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51131	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SC*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51132	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51133	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SG*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51134	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SG*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSn
WV-37317	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-42340	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-42348	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９３】

【表２６】

51123	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCUAUCAC	SSSSSSnRSSnR
WV-51124	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SA*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51125	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SA*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51126	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*STn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51127	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*ST*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51128	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*ST*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUTUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51129	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSnRSSnR
WV-51130	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SC*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51131	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SC*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51132	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51133	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SG*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51134	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SG*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９４】

【表２７】

51135	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb008Un001RmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCUUCAC	SSSSSSnRSSnR
WV-51136	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb008Un001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51137	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb003U*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51138	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb003U*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51139	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb004U*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51140	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb004U*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51141	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb005U*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51142	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb005U*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51143	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb009Un001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51144	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb009Un001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51145	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb010U*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51146	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb010U*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９５】

【表２８】

51147	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb011U*SmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCUUCAC	SSSSSSSSSnR
WV-51148	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb011U*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51149	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb012U*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51150	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb012U*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51151	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb001Cn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-51152	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb001Cn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-51153	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb002C*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSXSSnR
WV-51154	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb002C*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSXSSnR
WV-51155	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb003C*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSXSSnR
WV-51156	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb003C*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSXSSnR
WV-51157	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb004C*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnR
WV-51158	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb004C*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９６】

【表２９】

51159	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb005C*SmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCCUCAC	SSSSSSSSSnR
WV-51160	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb005C*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51161	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb006C*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSXSSnR
WV-51162	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb006C*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSXSSnR
WV-51163	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb007C*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51164	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb007C*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51165	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*Sb008Cn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-51166	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*Sb008Cn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-51167	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SCsm17*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51168	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*SCsm17*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51169	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SCsm15*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-51170	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*SCsm15*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９７】

【表３０】

51171	Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb001An001RmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51172	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb001An001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51173	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb003A*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51174	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb003A*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51175	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb004An001lmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnXSSnR
WV-51176	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb004An001lmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnXSSnR
WV-51177	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb006An001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51178	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb006An001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnRSSnR
WV-51179	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb007An001lmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnXSSnR
WV-51180	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb007An001mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnXSSnR
WV-51181	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb002I*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCIUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51182	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SnG*SmC*SmA*SnA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb002I*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUIUCAC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９８】

【表３１】

51183	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb003In001mU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCIUCAC	SSSSSSnXSSnR
WV-51184	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb003In001mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSnXSSnR
WV-51185	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb004I*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51186	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb004I*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUIUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51187	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb001G*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51188	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb001G*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51189	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb002G*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51190	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb002G*mU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSXSSnR
WV-51191	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SCsm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51192	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SCsm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51193	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SCsm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51194	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SCsm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０５９９】

【表３２】

51195	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb009Csm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCCUCAC	SSSSSSSSSnR
WV-51196	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb009Csm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51197	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*Sb009Csm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51198	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*Sb009Csm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUCUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51199	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SGsm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51200	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SGsm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51201	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*SGsm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51202	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*SGsm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUGUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51203	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*STsm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51204	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*STsm11*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUTUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51205	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S C*STsm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCCTUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-51206	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*S b008U*STsm12*SmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAA GCAAUGCUTUCAC	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS SSSSSSSSSnR
WV-	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*Sf	ACAUAAUUUACACGAAA	nRSSSSSSSSSSSnRSnRSSS

【０６００】

【表３３】

51207	Gn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SL010n001RmU*SmC*SmAn001RmC	GCAAUGCCUCAC	SSSSSSnRSSnR
WV-51208	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*Sb008U*SL010n001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCUUCAC	nRSSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR

【０６０１】

【表３４】

表1Q.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-43695	fCn001RfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SGn001RmA1RmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCGUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42027	fCn001RfC*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfC*SfA*SfG*SfC*SfU*SfU*SfC*SfA*SfG*SmU*SmC*SmC*SmU*SmU*SmC*SfU*SC*SIn001SmU*SmC*SmGn001RmA	CCCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCUCIUCGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnSSSnR
WV-44515	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTUIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-47364	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*SIn001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGUCCCUUUCTCIUCGAU	nRSSSSOSSOSnROSnROSSSSOOSSSnSOSSnR
WV-37317	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SAn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCAUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42340	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SCn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCCUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR
WV-42348	fAn001RfC*SfA*SfU*SfA*SfA*SfU*SfU*SfU*SfA*SfC*SfA*SfC*SfGn001RfA*SmAn001RmA*SmG*SmC*SmA*SmA*SmU*SmG*SfC*SC*SGn001RmU*SmC*SmAn001RmC	ACAUAAUUUACACGAAAGCAAUGCCGUCAC	nRSSSSSSSSSSSSnRSnRSSSSSSSSSnRSSnR

【０６０２】

【表３５】

表1R.CTLA4を標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-50897	mAn001RmA*SmA*SfC*SfG*SfA*SfC*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfU*SfU*SfA*SfU*ST*Sb008U*SAn001RmAfU*SmUn001RmA	AAACGACCACCACAGAUUUUAUTUAAUUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50898	mCn001RmG*SmG*SfA*SfA*SfA*SfC*SfG*SfA*SfC*SfC*SfA*SfC*SfC*SfA*SfC*SfA*SfG*SfA*SfU*SfU*SfU*ST*Sb008U*SAn001RmUfU*SmUn001RmA	CGGAAAACGACCACCACAGAUUUTUAUUUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50855	mGn001RmG*SmC*SfU*SfA*SfU*SfA*SfA*SfA*SfC*SfG*SfU*SfC*SfU*SfC*SfA*SfU*SfA*SfC*SfG*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmUfA*SmAn001RmG	GGCUAUAAAACGUCUCAUACGUAAAUAUAAG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-50910	mGn001RmU*SmC*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfU*SfU*SfU*SfG*SfC*SfU*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*STn001RmGfU*SmAn001RmG	GUCUUUCUACUCCUUUGCUUUAAAUTGUAG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR

【０６０３】

【表３６】

表1S.LDLRを標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-49979	mCn001RmA*SmA*SfC*SfC*SfA*SfG*SfG*SfU*SfU*SfU*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmGfA*SmU*SmUn001RmU	CAACCAGGGUUUGCAAAAAUAAAUAGAUUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSSnR
WV-49980	mGn001RmC*SmA*SfA*SfC*SfC*SfC*SfA*SfG*SfG*SfG*SfU*SfU*SfU*SfG*SfC*SfA*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmGfA*SmUn001RmU	GCAACCAGGGUUUGCAAAAAUAAAUAGAUU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR
WV-49981	mAn001RmC*SmA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfU*SfU*SfU*SfG*SfC*SfA*SfA*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmAfA*SmU*SmAn001RmG	ACAGCAACCAGGGUUUGCAAAAAUAAAUAG	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSSnR
WV-49982	mUn001RmA*SmC*SfA*SfG*SfC*SfC*SfA*SfA*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SfG*SfU*SfU*SfU*SfG*SfC*SfA*SfA*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmA	UACAGCAACCAGGGUUUGCAAAAAUAAAUA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSSnROSnR

【０６０４】

【表３７】

表1T.FGF21を標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学/結合
WV-50872	mAn001RmA*SmA*SfU*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfC*SfC*SfU*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmAfA*SmGn001RmA	AAAUAAGAUAAAAUAA CCUAAUAAAUAAAGA	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSnROSnR
WV-50873	mAn001RmA*SmG*SfU*SfA*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmAfG*SmAn001RmU	AAGUAAGAAAAAAUAA AAAAAAUAAAAUAAGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSnROSnR
WV-50874	mAn001RmA*SmG*SfU*SfA*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SfA*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*SAn001RmAfG*SmAn001RmU	AAGUAAGAAAAAAUAA AAAAAAUAAAAUAAGAU	nRSSSSSSSSSSSSSSSSS SSSSSnROSnR

【０６０５】

【表３８】

表1U.Klothoを標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列	立体化学結合
WV-50905	mUn001RmA*SmC*SfU*SfA*SfC*SfU*SfU*SfC*SfC*SfA*SfG*SfA*SfA*SfA*SfA*SfC*SfA*SfU*SfU*SfA*SfA*SA*Sb008U*STn001RmUfA*SmGn001RmA	UACUACUUCCAGAAAA ACAUUAAAUTUAGA	nRSSS

【表３９】

表1V.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物

ID	説明	塩基配列
ADR-0102055	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0102436	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104956	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104955	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104953	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104952	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU

【０６０７】

【表４０】

ADR-0104951	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104950	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104949	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0102437	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104977	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104975	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104974	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104957	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104973	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104972	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104971	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104970	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU

【０６０８】

【表４１】

ADR-0104969	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104968	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104967	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104966	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104965	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104963	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104962	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104961	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104960	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0104959	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0102041	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0102057	[fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]C[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]U[sp][fl2r]G[sp][fl2r]G[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]C[sp]mC[sp]mA[sp]mG[sp]mA[sp]mU[sp]mU[sp]mA[sp]mU[sp]mU[sp]dC[sp]dC[sp]dA[sp]mU[sp]mG[sp]mU[sp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU

【０６０９】

【表４２】

ADR-0104979	[fl2r]A[n001]U[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]U[sp][fl2r]G[sp][fl2r]G[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[n001][fl2r]C[sp]mC[n001]mA[sp]mG[sp]mA[sp]mU[sp]mU[sp]mA[sp]mU[sp][fl2r]C[sp]dC[sp]dA[n001]mU[sp]mG[sp]mU[n001]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0102041	[fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0102055	[fl2r]A[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[n001R][fl2r]C[Ssp]mC[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU
ADR-0101530	[fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]U[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]G[sp][fl2r]A[sp]mA[sp]mG[sp]mC[sp]mA[sp]mA[sp]mU[sp]mG[sp]dC[sp]dA[sp]mU[sp]mC[sp]mA[sp]mC	ACAUAAUUUA CACGAAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0101527	[fl2r]A[n001][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]U[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]C[sp][fl2r]G[n001][fl2r]A[sp]mA[n001]mA[sp]mG[sp]mC[sp]mA[sp]mA[sp]mU[sp]mG[sp][fl2r]C[sp]dC[sp]dA[n001]mU[sp]mC[sp]mA[n001]mC	ACAUAAUUUA CACGAAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0101204	[fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mC	ACAUAAUUUA CACGAAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0101520	[fl2r]A[n001R][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[n001R][fl2r]A[Ssp]mA[n001R]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp]mA[n001R]mC	ACAUAAUUUA CACGAAAGCA AUGCCAUCAC
ADR-0102038	[fl2r]U[sp][fl2r]U[sp][fl2r]A[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]C[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]C[sp][fl2r]U[sp][fl2r]C[sp]mA[sp]mG[sp]mA[sp]mU[sp]mA[sp]mU[sp]mG[sp]mU[sp][fl2r]C[sp]dC[sp]dA[sp]mC[sp]mA[sp]mG[sp]mA	UUAAUCCAUC UCUUCAGAUA UGUCCACAGA
ADR-0104978	[fl2r]U[n001][fl2r]U[sp][fl2r]A[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]C[sp][fl2r]C[sp][fl2r]A[sp][fl2r]U[sp][fl2r]C[sp][fl2r]C[sp][fl2r]U[sp][fl2r]U[n001][fl2r]C[sp]mA[n001]mG[sp]mA[sp]mU[sp]mA[sp]mU[sp]mG[sp]mU[sp][fl2r]C[sp]dC[sp]dA[n001]mC[sp]mA[sp]mG[n001]mA	UUAAUCCAUC UCUUCAGAUA UGUCCACAGA
ADR-0102036	[fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[Ssp]mA	UUAAUCCAUC UCUUCAGAUA UGUCCACAGA
ADR-0102037	[fl2r]U[n001R][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[n001R][fl2r]C[Ssp]mA[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mA[Ssp]mU[Ssp]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mC[Ssp]mA[Ssp]mG[n001R]mA	UUAAUCCAUC UCUUCAGAUA UGUCCACAGA
ADR-0105051	mA[Ssp]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]mU p[fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp]Cp[fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss	AUCCACUGUG GCACCCAGAU

【０６１０】

【表４３】

ADR-0102506	p]mUp[ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[Ssp]mUp[ff2r]G[Ssp]mU[Ssp]mU	UAUCCAUGUU
ADR-0106361	mA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]C[Ssp]mUp[ff2r]G[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]C[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]Cp[ff2r]C[n001R][ff2r]C[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mUp[ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mU GalNAc3C12oylnC6opmA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mA[Ssp][ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AUCCACUGUG GCACCCAGAU UAUCCAUGUU AAUAAGAUAA AUACCCGUAA UAAA[3nU]AAG UG
ADR-0106362	GalNAc3C12oylnC6opmA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mAp[ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAUAAGAUAA AUACCCGUAA UAAA[3nU]AAG UG
ADR-0106363	GalNAc3C12oylnC6opmA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]G[Ssp]mAp[ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]Cp[ff2r]C[n001R][ff2r]C[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]mUp[ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mAp[ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAUAAGAUAA AUACCCGUAA UAAA[3nU]AAG UG
ADR-0106365	GalNAc3C12oylnC6opmA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]G[Ssp]mAp[ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]C[n001R][ff2r]C[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]mUp[ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mAp[ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAUAAGAUAA AUACCCGUAA UAAA[3nU]AAG UG
ADR-0106368	GalNAc3C12oylnC6opmA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]G[Ssp]mAp[ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[n001R][ff2r]U[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]Cp[ff2r]C[n001R][ff2r]C[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]mUp[ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mAp[ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAUAAGAUAA AUACCCGUAA UAAA[3nU]AAG UG
ADR-0106370	GalNAc3C12oylnC6opmA[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]G[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]C[Ssp][ff2r]C[n001R][ff2r]C[n001R][ff2r]A[Ssp][ff2r]U[Ssp][ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]mUp[ff2r]A[Ssp][ff2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dA[n001R]mAp[ff2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAUAAGAUAA AUACCCGUAA UAAA[3nU]AAG UG

【０６１１】

【表４４】

表1W.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物

ID	説明	塩基配列
ADR-0106955	mA[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ss p][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][f l2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]dC[Ssp]dC[n001R]mCp[fl2r]A[Ssp]mU[n001R]mG	AUUGUAGAAAC UAGCAUAGAUA UCCCCAUG

【０６１２】

【表４５】

ADR-0106956	mA[n001R]mU[Ssp]mU[Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[f l2r]A]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dC]Ssp]dT]n001R]mCp]fl2r]A]Ssp]mU]n001R]mG	AUUGUAGAAAC UAGCAUAGAUA UC[3nU]CCAUG
ADR-0106957	mA[n001R]mA]Ssp]mG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ss p]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2r]U]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]dA]n001R]mGp]fl2r]A]Ssp]mU]n001R]mA	AAGCCAGAAUU GUAGAAACUAG CACAGAUA
ADR-0106958	mA[n001R]mA]Ssp]mG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ss p]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2r]U]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]dA]Ssp]dT]n001R]mGp]fl2r]A]Ssp]mU]n001R]mA	AAGCCAGAAUU GUAGAAACUAG CA[3nU]AGAUA
ADR-0106959	mA[n001R]mA]Ssp]mG]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ss p]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[l2r]A]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dG]Ssp]dC]Ssp]dA]n001R]mGp]fl2r]A]Ssp]mA]n001R]mA	CAAGCCAGAAU UGCAGAAA
ADR-0106960	mA[n001R]mA]Ssp]mG]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ss p]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[f l2r]A]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dG]Ssp]d[3nU]]Ssp]dA]n001R]mGp]fl2r]A]Ssp]mA]n001R]mA	AAGGUAUCGAG CAAGCCAGAAU UG[3nU]AGAAA
ADR-0106961	mU[n001R]mC]Ssp]mU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ss l2r]A]Ssp]*[fl2r]G]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dA]Ssp]dC]Ssp]dC]n001R]mGp]fl2r]A]Ssp]mG]n001R]mC	UCUUUGCCUUC UUCUAUAAAGG UACCGAGC
ADR-0106962	mU[n001R]mC]Ssp]mU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[f l2r]A]Ssp]*[fl2r]G]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dA]Ssp]d[3nU]]Ssp]dC]n001R]mGp]fl2r]A]Ssp]mG]n001R]mC	UCUUUGCCUUC UUCUAUAAAGG UA[3nU]CGAGC
ADR-0106965	mA[n001R]mU]Ssp]mG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rC]Ssp]dT]Ssp]dC]Ssp]dT]n001R]mGp]fl2rC]Ssp]mC]n001R]mU	AUGUUAGACAC AAAAAUAUACU CTCTGCCU
ADR-0106966	mA[n001R]mU]Ssp]mG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rC]Ssp]dT]Ssp]d[3nU]]Ssp]dT]n001R]mGp]fl2rC]Ssp]mC]n001R]mU	AUGUUAGACAC AAAAAUAUACU CT[3nU]TGCCU
ADR-0106967	mA[n001R]mC]Ssp]mU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[f l2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dG]Ssp]dC]Ssp]dT]n001R]mAp]fl2rG]Ssp]mA]n001R]mC	ACUGUGGCACC CAGAUUAUCUA UGCTAGAC
ADR-0106968	mA[n001R]mC]Ssp]mU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ss p]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[f l2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dG]Ssp]d[3nU]]Ssp]dT]n001R]mAp]fl2rG]Ssp]mA]n001R]mC	ACUGUGGCACC CAGAUUAUCUA UG[3nU]TAGAC
ADR-0106969	mA[n001R]mG]Ssp]mA]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ss p]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rG]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rC]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[fl2rA]Ssp]*[f l2rG]Ssp]*[fl2r]A]Ssp]*[fl2rU]Ssp]*[fl2rU]Ssp]dA]Ssp]dC]Ssp]dC]n001R]mUp]fl2r]A]Ssp]mU]n001R]mG	AGAUCCACUGU GGCACCCAGAU UACCUAUG

【０６１３】

【表４６】

ADR-0106970	mA[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG]Ss p][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][f l2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp dA[Ssp]dl[3nU]][Ssp dC[n001R]mUp[fl2rA[Ssp]mU[n001R]mG	AGAUCCACUGU GGCACCCAGAU UA[3nU]CUAUG
ADR-0106971	mA[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ss p][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][f l2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp dT[Ssp dC[Ssp dA[n001R]mU]p[fl2rC[Ssp]mU[n001R]mA	AAAGAUCCACU GUGGCACCCAG ATCAUCUA
ADR-0106972	mA[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ss p][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][f l2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp dT][Ssp dl[3nU]][Ssp dA[n001R]mUp[fl2rC[Ssp]mU[n001R]mA	AAAGAUCCACU GUGGCACCCAG AT[3nU]AUCUA
ADR-0106973	mU[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ss p][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][f l2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp dA[Ssp]dC[Ssp dT[n001R]mAp[fl2rU[Ssp]mC[n001R]mU	UAAAGAUCCAC UGUGGCACCCA GACUAUCU
ADR-0106974	mU[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ss p][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][f l2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp dA[Ssp]dl[3nU]][Ssp dT[n001R]mAp[fl2rU][Ssp]mC[n001R]mU	UAAAGAUCCAC UGUGGCACCCA GA[3nU]TAUCU
ADR-0106975	mG[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rU[Ss p][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp dG[Ssp dC[Ssp dG[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mA[n001R]mC	GAUUAAGAAUA UAAAGAUCCAC UGCGGCAC
ADR-0106976	mG[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rU[Ss p][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp dG[Ssp dl[3nU]][Ssp dG[n001R]mGp[fl2rC[Ssp]mA[n001R]mC	GAUUAAGAAUA UAAAGAUCCAC UG[3nU]GGCAC
ADR-0106977	mG[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ss p][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp dC[Ssp dC[Ssp dG[n001R]mUp[fl2rG[Ssp]mG[n001R]mC	GUGAUUAAGAA UAUAAAGAUCC ACCGUGGC
ADR-0106978	mG[n001R]mU[Ssp]mG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ss p][fl2rA][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp dC[Ssp d[3nU]][Ssp dG[n001R]mUp[fl2rG[Ssp]mG[n001R]mC	GUGAUUAAGAA UAUAAAGAUCC AC[3nU]GUGGC
ADR-0106979	mU[n001R]mA[Ssp]mC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rG[Ss p][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][f l2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp dC[Ssp dC[n001R]mCp[fl2rU[Ssp]mG[n001R]mG	UACAAUCUUGU UCUCUAACACG GCCCCUGG
ADR-0106980	mU[n001R]mA[Ssp]mC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rG[Ss p][fl2rU][Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][f l2rA]Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp dC[Ssp dC[n001R]mUp[fl2rU[Ssp]mG[n001R]mG	UACAAUCUUGU UCUCUAACACG GC[3nU]CCUGG
ADR-0106981	mG[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA]Ss p][fl2rA][Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][f l2rC[Ssp][fl2rU][Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp dT[Ssp dC[Ssp dC[n001R]mUp[fl2rC[Ssp]mU[n001R]mA	AAGGUUUCCA GAUACAAUCUU GTCCUCUA

【０６１４】

【表４７】

ADR-0106982	mG[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ss p][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ss p][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mUp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mA	GAAGGUUUCCA GAUACAAUCUU GT[3nU]CUCUA
ADR-0106983	mA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]dC[Ssp]dT[n001R]mGp[fl2r]U[Ssp]mU[n001R]mC	AUCCGAAGGUU UCCAGAUACAA UCCTGUUC
ADR-0106984	mA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]dC[Ssp]dT[n001R]mGp[fl2r]U[Ssp]mU[n001R]mC	AUCCGAAGGUU UCCAGAUACAA UC[3nU]TGUUC
ADR-0106985	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ss p][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][f l2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp]dA[Ssp]dC[Ssp]dC[n001R]mUp[fl2r]U[Ssp]mG[n001R]mU	GGAUCCGAAGG UUUCCAGAUAC AACCUUGU
ADR-0106986	mG[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ss p][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][f l2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp]dA[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mUp[fl2r]U[Ssp]mG[n001R]mU	GGAUCCGAAGG UUUCCAGAUAC AA[3nU]CUUGU
ADR-0106987	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][f l2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp]dT[Ssp]dC[Ssp]dT[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mA[n001R]mG	UUCAGUGAUCC AGGAUCCGAAG GTCTCCAG
ADR-0106988	mU[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]G[Ssp][f l2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dT[n001R]mCp[fl2r]C[Ssp]mA[n001R]mG	UUCAGUGAUCC AGGAUCCGAAG GT[3nU]TCCAG
ADR-0106989	mU[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ss p][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp]dG[Ssp]dC[Ssp]dG[n001R]mAp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	UGUAUCUGAAA GUGCUUAUUUC AGCGAUCC
ADR-0106990	mU[n001R]mG[Ssp]mU[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ss p][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp]dG[Ssp]d[3nU][Ssp]dG[n001R]mAp[fl2r]U[Ssp]mC[n001R]mC	UGUAUCUGAAA GUGCUUAUUUC AG[3nU]GAUCC
ADR-0106991	mA[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]dC[Ssp]dC[n001R]mAp[fl2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAAGUGUAUCU GAAAGUGCUUA UTCCAGUG
ADR-0106992	mA[n001R]mA[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ss p][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]dT[Ssp]d[3nU][Ssp]dC[n001R]mAp[fl2r]G[Ssp]mU[n001R]mG	AAAGUGUAUCU GAAAGUGCUUA UT[3nU]CAGUG
ADR-0106993	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ss p][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp]dC[Ssp]dC[Ssp]dG[n001R]mAp[fl2r]A[Ssp]mA[n001R]mG	CCCAUAAUUAG UAGAAAGUGUA UCCGAAAG

【０６１５】

【表４８】

ADR-0106994	mC[n001R]mC[Ssp]mC[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dG[n001R]mAp[fl2r]A[Ssp]mA[n001R]mG	CCCAUAAUUAG UAGAAAGUGUA UC[3nU]GAAAG
ADR-0106995	mU[n001R]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][dG[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mUp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mG	UUAGCCCAUAA UUAGUAGAAAG UGCAUCUG
ADR-0106996	mU[n001R]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][dG[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mUp[fl2r]C[Ssp]mU[n001R]mG	UUAGCCCAUAA UUAGUAGAAAG UG[3nU]AUCUG
ADR-0106997	mU[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][dA[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mAp[fl2r]U[Ssp]mU[n001R]mA	UAUUAUAAGAA ACUCUUUAGCC CACAAUUA
ADR-0106998	mU[n001R]mA[Ssp]mU[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]C[Ssp][dA[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mAp[fl2r]U[Ssp]mU[n001R]mA	UAUUAUAAGAA ACUCUUUAGCC CA[3nU]AAUUA
ADR-0106999	mA[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][dC[Ssp]dC[n001R]mUp[fl2r]U[Ssp]mU[n001R]mA	AGAGGAUAUUU UAUUAUAAGAA ACCCUUUA
ADR-0107000	mA[n001R]mG[Ssp]mA[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][dC[Ssp]d[3nU]][Ssp]dC[n001R]mUp[fl2r]U[Ssp]mU[n001R]mA	AGAGGAUAUUU UAUUAUAAGAA AC[3nU]CUUUA
ADR-0107001	mU[n001R]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][dT[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mUp[fl2r]A[Ssp]mA[n001R]mG	UUAUAAUCUUA GAGGAUAUUUU ATCAUAAG
ADR-0107002	mU[n001R]mU[Ssp]mA[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]C[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][fl2r]G[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]U[Ssp][fl2r]A[Ssp][dT[Ssp]d[3nU]][Ssp]dA[n001R]mUp[fl2r]A[Ssp]mA[n001R]mG	UUAUAAUCUUA GAGGAUAUUUU AT[3nU]AUAAG

【０６１６】

【表４９】

表IX. KEAP1を標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列
WV-49578	mAn001RmG*SmG*SfU*SfA*SfG*SfC*SfU*SfG*SfA*SfG*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfA*SfA*SG*Sb008U*SAn001RmGfC*SmCn001RmG	AGGUAGCUGAGCGAC UGUCGGAAGUAGCCG
WV-49579	mUn001RmG*SmU*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfG*SfC*SfG*SfA*SfG*SfU*SfG*SfU*SfU*SfC*SC*Sb008U*Sln001RmCfC*SmCn001RmC	UGUUGCCGUCGGGCG AGUUGUUCCUICCGC
WV-49580	mAn001RmG*SmU*SfC*SfG*SfG*SfU*SfU*SfG*SfU*SfG*SfC*SfC*SfG*SfU*SfC*SfG*SfG*SfC*SfA*SfG*ST*Sb008U*Sln001RmUfU*SmCn001RmC	AGUCGGUGUUGCCGU CGGGCGAGTUIUCC
WV-49581	mCn001RmU*SmG*SfU*SfC*SfC*SfA*SfG*SfG*SfA*SfA*SfC*SfG*SfU*SfG*SfU*SfG*SfA*SfC*SfA*SfU*SfC*SA*Sb008U*SAn001RmGfC*SmCn001RmU	CUGUCCAGGAACGUG UGACCAUCAUAGCCU

【０６１７】

【表５０】

表1Y.NRF2を標的化する実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列
WV-49582	mCn001RmG*SmA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SfA*SfU*SfA*SfU*SfC*ST*Sb008U*SGn001RmCfC*SmUn001RmC	CGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCTUGCCUC
WV-49583	mUn001RmC*SmU*SfC*SfG*SfA*SfC*SfU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfA*SfU*SfC*SfU*SfA*SfU*SA*Sb008U*SCn001RmUfU*SmGn001RmC	UCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUUGC
WV-49584	mCn001RmU*SmU*SfC*SfU*SfC*SfG*SfA*SfC*STU*SfU*SfA*SfC*SfU*SfC*SfC*SfA*SfA*SfG*SfU*SfC*SfC*SfU*SA*Sb008U*SAn001RmUfC*SmUn001RmU	CUUCUCGACUUACUCCAAGAUCUAUAUCUU
WV-49585	mGn001RmG*SmG*SfC*SfU*SfG*SfG*SfC*SfU*SfG*SfA*SfA*SfU*SfU*SfG*SfG*SfG*SfA*SfG*SfA*SfA*SfT*Sb008U*SCn001RmAfC*SmC*SmUn001RmG	GGGCUGGCUGAAUUGGGAGAAATUCACCUG

【０６１８】

【表５１】

表12.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

ID	説明	塩基配列
WV-47364	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*SC*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGU CCCUUUCTCIUCGAU
WV-47347	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb001A*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGU CCCUUUCTAIUCGAU
WV-44515	mCn001RmC*SmC*SfA*SfG*SmCmA*SfG*SfCmU*SfUn001RmCfA*SfGn001RfUmC*SfC*SfC*SfU*SmUmUfC*ST*Sb008U*Sln001SmUfC*SmG*SmAn001RmU	CCCAGCAGCUUCAGU CCCUUUCTUIUCGAU

【０６１９】

【表５２】

表1ZA.実施例オリゴヌクレオチド及び/又は組成物。

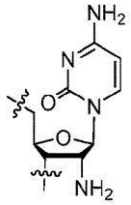
ID	説明	塩基配列
ADR-0102506	mA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mUp[fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rCp[fl2rC[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mUp[fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n001R]mUp[fl2rG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU
ADR-0104502	mA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mUp[fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rCp[fl2rC[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mUp[fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n006R]mUp[fl2rG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU
ADR-0104503	mA[n001R]mU[Ssp]mC[Ssp][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rC[Ssp]mUp[fl2rG[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rC[n001R][fl2rA[Ssp][fl2rCp[fl2rC[n001R][fl2rC[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rG[Ssp][fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp]mUp[fl2rA[Ssp][fl2rU[Ssp][fl2rC[Ssp]dC[Ssp]dA[n006sp]mUp[fl2rG[Ssp]mU[n001R]mU	AUCCACUGUGGCACCCAGAUUAUCCAUGUU

【０６２０】

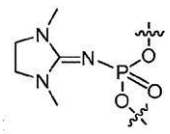
注記：

説明、塩基配列及び立体化学／結合は、それらの長さに起因して、表１（例えば、表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ等）において複数の系列に分類され得る。別段の指定がない限り、表１の全てのオリゴヌクレオチドは、一本鎖である。当業者によって理解される通り、ヌクレオシド単位は、別段の指示がない限り（例えば、ｒ、ｍ、ｍ５、ｅｏ等）、修飾されず、修飾されていない核酸塩基及び２’－デオキシ糖を含有し、結合は、別段の指示がない限り、天然のリン酸結合であり、及び酸性／塩基性基は、独立して、それらの塩形態で存在し得る。糖が指定されない場合、糖は、天然のＤＮＡ糖であり、及びヌクレオチド間結合が指定されない場合、ヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。天然のＤＮＡ糖は、ｄＧ、ｄＡ、ｄＣ、ｄＴ等の場合のように「ｄ」と共にも示され得、天然のリン酸

結合は、表１で「ｐ」と共に示され得る。
部分及び修飾：
ａ：２’－ＮＨ$_2$（例えば、ａＣ：
【化２８３】

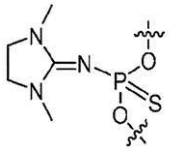


）、
ｍ：２’－ＯＭｅ、
ｍ５：Ｃの５位におけるメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）、
ｍ５１Ｃ：Ｃの５位でのメチル（核酸塩基は５－メチルシトシンである）、糖はＬＮＡ糖であり、
ｌ：ＬＮＡ糖、
Ｉ：核酸塩基は、ヒポキサンチンであり、
ｆ又は［ｆｌ２ｒ］：２’－Ｆ、
ｒ：２’－ＯＨ、
ｅｏ：２’－ＭＯＥ（２’－ＯＣ$_2$ＨＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$）、
ｍ５Ｃｅｏ：５－メチル２’－Ｏ－メトキシエチルＣ、
Ｏ、ＰＯ：ホスホジエステル（ホスフェート）。それは、結合又は末端基（又はその構成要素）、例えば、リンカーとオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、ヌクレオチド間結合（天然のリン酸結合）等であり得る。ホスホジエステルは、通常、立体化学／結合の列において「Ｏ」で示され、通常説明の列において標識されず（それが末端基、例えば５’末端基である場合、それは説明において示され、通常、立体化学／結合では示されない）、結合が説明の列で示されない場合、別段の指示がない限り、それは、通常、ホスホジエステルである。リンカー（例えば、Ｌ００１）とオリゴヌクレオチド鎖との間のリン酸結合は、説明の列において標識され得ないが、立体化学／結合の列において「Ｏ」で示され得ることに留意されたい、
＊、ＰＳ：ホスホロチオエート。これは、末端基（これが末端基、例えば、５’末端基である場合、これは、説明において示され、通常、立体化学／結合では示されない）又は結合、例えば、リンカー（例えば、Ｌ００１）とオリゴヌクレオチド鎖との間の結合、ヌクレオチド間結合（ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等であり得る、
Ｒ、Ｒｐ又は［Ｒｓｐ］：Ｒｐ配置のホスホロチオエート。説明における＊Ｒは、Ｒｐ配置の単一のホスホロチオエート結合を示すことに留意されたい、
Ｓ、Ｓｐ又は［Ｓｓｐ］：Ｓｐ配置のホスホロチオエート。説明における＊Ｓは、Ｓｐ配置の単一のホスホロチオエート結合を示すことに留意されたい、
Ｘ：立体的に不規則なホスホロチオエート、
ｎ００１：
【化２８４】

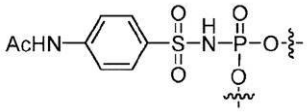


、
ｎＸ（ｎ００１に関して利用される場合）：立体的に不規則なｎ００１、
ｎＲ（ｎ００１に関して利用される場合）又はｎ００１Ｒ又は［ｎ００１Ｒ］；Ｒｐ配置のｎ００１、

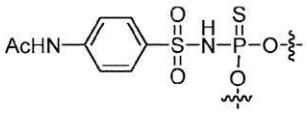
ｎＳ（ｎ００１に関して利用される場合）又はｎ００１Ｓ又は［ｎ００１Ｓ］；Ｓｐ配置のｎ００１、
＊ｎ００１：
【化２８５】



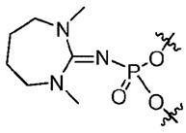
、
ｎ＊Ｘ：立体的に不規則な＊ｎ００１、
ｎ００６：
【化２８６】



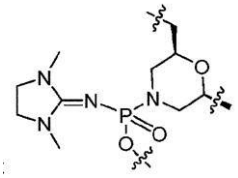
、
ｎＸ（ｎ００６に関して利用される場合）：立体的に不規則なｎ００６、
ｎＲ（ｎ００６に関して利用される場合）又はｎ００６Ｒ；Ｒｐ配置のｎ００６、
ｎＳ（ｎ００６に関して利用される場合）又はｎ００６Ｓ；Ｓｐ配置のｎ００６、
ｎ００６ｓｐ：
【化２８７】



、
ｎ０２６
【化２８８】

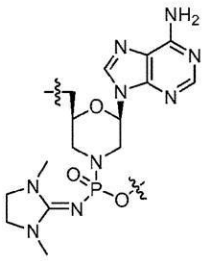


、
ｎＸ（ｎ０２６に関して利用される場合）：立体的に不規則なｎ０２６、
ｎＲ（ｎ０２６に関して利用される場合）又はｎ０２６Ｒ：Ｒｐ配置のｎ０２６、
ｎＳ（ｎ０２６に関して利用される場合）又はｎ０２６Ｓ：Ｓｐ配置のｎ０２６、
ｓｍ０１ｎ００１：
【化２８９】



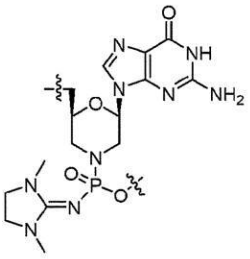
（例えば、Ａｓｍ０１ｎ００１

【化２９０】



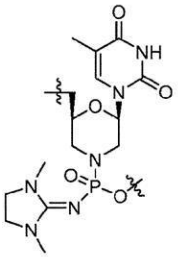
；Ｇｓｍ０１ｎ００１：

【化２９１】



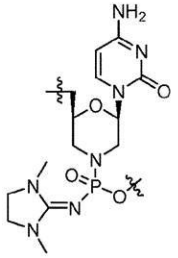
；Ｔｓｍ０１ｎ００１：

【化２９２】



；Ｃｓｍ０１ｎ００１：

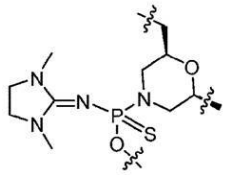
【化２９３】



）、

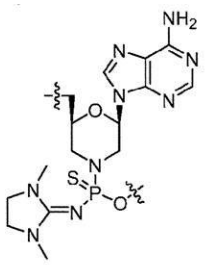
ｓｍ０１＊ｎ００１：

【化２９４】



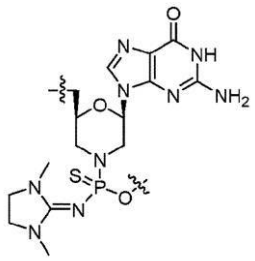
（例えば、Ａｓｍ０１＊ｎ００１：

【化２９５】



；Ｇｓｍ０１＊ｎ００１：

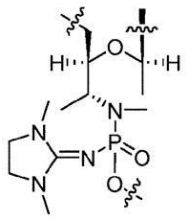
【化２９６】



）、

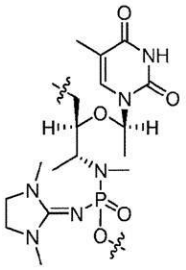
ｓｍ１８ｎ００１：

【化２９７】



（例えば、Ｔｓｍ１８ｎ００１：

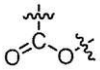
【化２９８】



）、

ｎ０１３：ｎ０１３：

【化２９９】

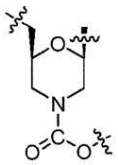


（式中、－Ｃ（Ｏ）－は、窒素に結合している）

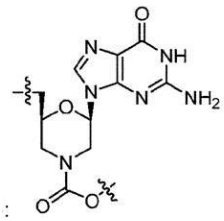
；表で利用されるように、ｎ０１３は、立体化学／結合中においてＯと示され得る、

ｓｍ０１ｎ０１３：

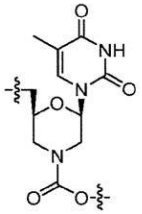
【化３００】



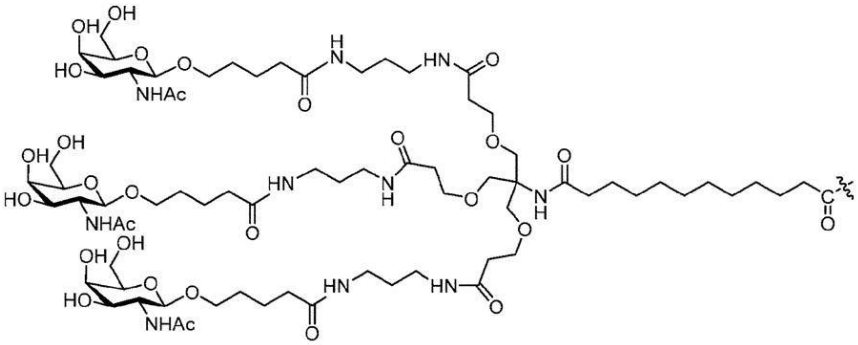
（例えば、Ｇｓｍ０１ｎ０１３：
【化３０１】



；Ｔｓｍ０１ｎ０１３：
【化３０２】



）、
Ｍｏｄ００１又はＧａｌＮＡｃ３Ｃ１２ｏｙｌ：
【化３０３】



、
Ｌ００１又はｎＣ６ｏ：－ＮＨ－（例えば、アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－を形成する）を介してＭｏｄ（例えば、Ｍｏｄ００１）、様々な場合において、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結された－ＮＨ－（CH_2）$_6$－リンカー（Ｃ６リンカー、Ｃ６アミンリンカー又はＣ６アミノリンカー）。例えば、ＷＶ－５０６０３において、Ｌ００１は、－ＮＨ－を介してＭｏｄ００１に連結され（アミド基－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－を形成する）、リン酸結合（Ｏ）を介してオリゴヌクレオチド鎖に連結される。Ｍｏｄが存在しない場合、－ＮＨ－は、－Ｈに結合される、
Ｌ０１０：

【化３０４】



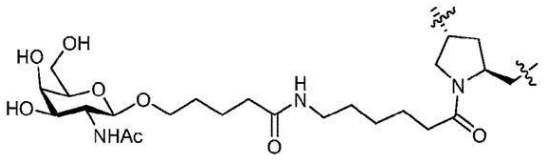
いくつかの実施形態では、Ｌ０１０がオリゴヌクレオチドの中程に存在する場合、これは、他の糖（例えば、ＤＮＡ糖）としてヌクレオチド間結合に結合し、例えば、５’－炭素は別の単位（例えば、糖の３’）に連結され、３’－炭素は別の単位（例えば、炭素の５’－炭素）に連結され、独立して、例えば結合（例えば、リン酸結合（Ｏ若しくはＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されないか若しくはキラル制御され得る（Ｓｐ若しくはＲｐ））を介する、

Ｌ０１２：－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－。Ｌ０１２が、オリゴヌクレオチドの中程に存在する場合、その２つの末端の各々は独立してヌクレオチド間結合（例えば、リン酸結合（Ｏ若しくはＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されていなくても又はされていてもよい（Ｓｐ若しくはＲｐ））に結合する、

Ｌ０２３：ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_6$－、ここで、ＣＨ$_2$は、他に示されない限り、ホスフェートを介して分子の残部に連結する。

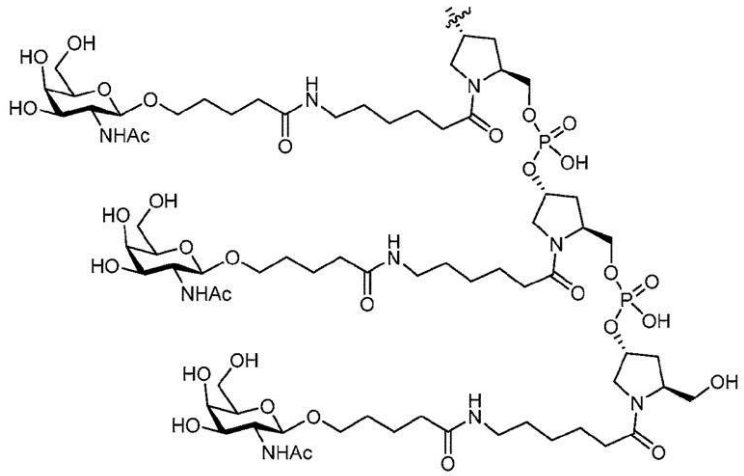
Ｌ０２５：

【化３０５】



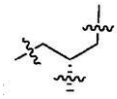
ここで、－ＣＨ$_2$－の連結部位は、糖（例えば、ＤＮＡ糖）のＣ５連結部位として利用され、別の単位（例えば、糖の３’）に連結され、環上の連結部位は、Ｃ３連結部位として利用され、別の単位（炭素の５’－炭素）に連結され、これらの各々は、独立して、例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されていなくても又はされていてもよい（Ｓｐ又はＲｐ））を介する。Ｌ０２５が、いかなる修飾も有しないａ５’末端にある場合、その－ＣＨ$_2$－連結部位は、－ＯＨに結合する。例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおけるＬ０２５Ｌ０２５Ｌ０２５－は、

【化３０６】

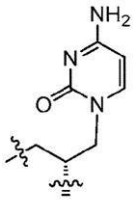


（様々な塩形態として存在し得る）の構造を有し、指定の結合（例えば、リン酸結合（Ｏ若しくはＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御されていなくても又はされていてもよい（Ｓｐ若しくはＲｐ））を介して、オリゴヌクレオチド鎖の５’－炭素に連結

される、
Ｌ０２８：－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ２－。Ｌ０２８が、オリゴヌクレオチドの中程に存在する場合、この２つの末端の各々は、独立して、ヌクレオチド間結合（例えば、リン酸結合（Ｏ若しくはＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御され得ないか又はキラル制御され得る（Ｓｐ若しくはＲｐ））に結合している、
ｓｍ１１：
【化３０７】



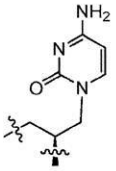
ｓｍ１１は、これが結合する核酸塩基に続き、例えば、ＷＶ－４７４０３において、「Ｃｓｍ１１」は、Ｃがｓｍ１１（
【化３０８】



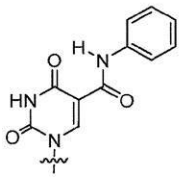
）に結合されていることを示す。
ｓｍ１２：
【化３０９】



ｓｍ１２は、これが結合する核酸塩基に続き、例えば、ＷＶ－４７４０２において、「Ｃｓｍ１２」は、Ｃがｓｍ１２（
【化３１０】

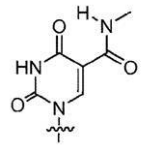


）に結合されていることを示す。
ａ：２’－ＮＨ2、
ｂ００３Ｕ：塩基が
【化３１１】

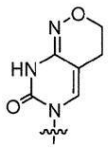


であるヌクレオシド、
ｂ００４Ｕ：塩基が

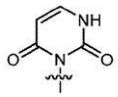
【化３１２】



であるヌクレオシド、
ｂ００５Ｕ又は［ｄｈｐＵ］：塩基が
【化３１３】



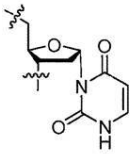
であるヌクレオシド、
ｂ００８Ｕ又は［３ｎＵ］：塩基が
【化３１４】



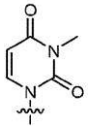
であるヌクレオシド、
ｂ００９Ｕ又は［ｉｍ２ｏ］：塩基が
【化３１５】



であるヌクレオシド、
ｂ０１０Ｕ：
【化３１６】



の構造を有するヌクレオシド、
ｂ０１１Ｕ：塩基が
【化３１７】

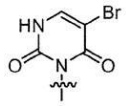


であるヌクレオシド、
ｂ０１２Ｕ又は［ｏ２ｐｙｒ］：塩基が
【化３１８】

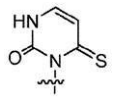


であるヌクレオシド、
ｂ０１４Ｕ：塩基が

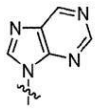
【化３１９】



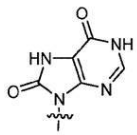
であるヌクレオシド、
ｂ０１５Ｕ：塩基が
【化３２０】



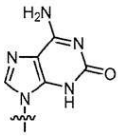
であるヌクレオシド、
ｂ００３Ｉ：塩基が
【化３２１】



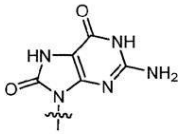
であるヌクレオシド、
ｂ００４Ｉ：塩基が
【化３２２】



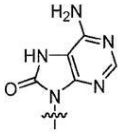
であるヌクレオシド、
ｂ００１Ｇ：塩基が
【化３２３】



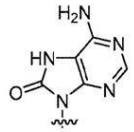
であるヌクレオシド、
ｂ００２Ｇ：塩基が
【化３２４】



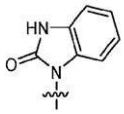
であるヌクレオシド、
ｂ００１Ａ：塩基が
【化３２５】



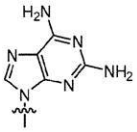
であるヌクレオシド、
ｂ００１ｒＡ：塩基が
【化３２６】



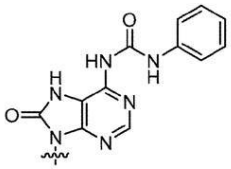
であり、及び糖が天然のＲＮＡ糖（ｒ）であるヌクレオシド、
ｂ００３Ａ：塩基が
【化３２７】



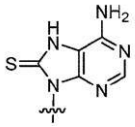
であるヌクレオシド、
ｂ００４Ａ又は［ｎ２Ａ］：塩基が
【化３２８】



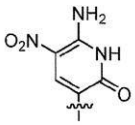
であるヌクレオシド、
ｂ００５Ａ：塩基が
【化３２９】



であるヌクレオシド、
ｂ００６Ａ：塩基が
【化３３０】

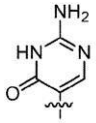


であるヌクレオシド、
ｚｄｎｐ：塩基が
【化３３１】

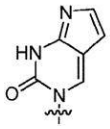


であるヌクレオシド、
ｂ００１Ｃ：塩基が

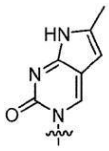
【化３３２】



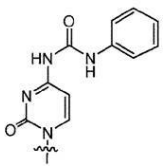
であるヌクレオシド、
ｂ００２Ｃ：塩基が
【化３３３】



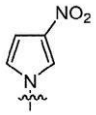
であるヌクレオシド、
ｂ００３Ｃ：塩基が
【化３３４】



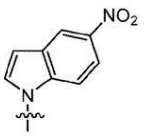
であるヌクレオシド、
ｂ００４Ｃ：塩基が
【化３３５】



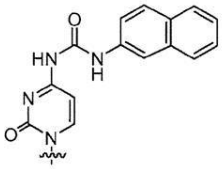
であるヌクレオシド、
ｂ００５Ｃ又は［ｎｏ３ｐｙｒ］：塩基が
【化３３６】



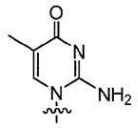
であるヌクレオシド、
ｂ００６Ｃ：塩基が
【化３３７】



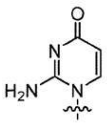
であるヌクレオシド、
ｂ００７Ｃ：塩基が
【化３３８】



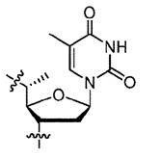
であるヌクレオシド、
ｂ００８Ｃ又は［ｍｉ５Ｃ］：塩基が
【化３３９】



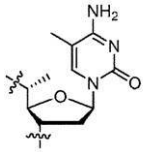
であるヌクレオシド、
ｂ００９Ｃ：塩基が
【化３４０】



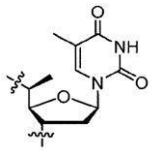
であるヌクレオシド、
５ＭＲ：糖に対する５’－Ｍｅ修飾及び５’－炭素の配置、糖は、Ｒである（例えば、５ＭＲｄＴ
【化３４１】



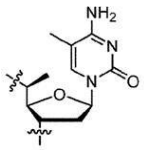
；５ＭＲｍ５ｄＣ：
【化３４２】



）、
５ＭＳ：糖に対する５’－Ｍｅ修飾及び５’－炭素の配置、糖は、Ｓである（例えば、５ＭＳｄＴ：
【化３４３】

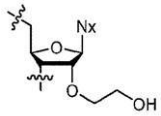


；５ＭＳｍ５ｄＣ：
【化３４４】

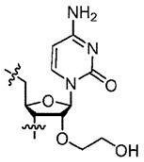


）、
ｒＮｘｓｍ１３：

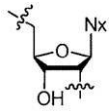
【化３４５】



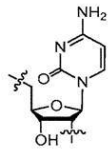
（式中、Ｎｘは、核酸塩基（例えば、ｒＣｓｍ１３：
【化３４６】



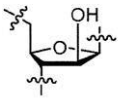
）である）、
ｒＮｘｓｍ１４又は［２５ｒ］：
【化３４７】



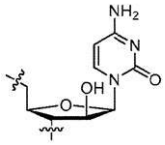
（式中、Ｎｘは、核酸塩基（例えば、ｒＣｓｍ１４：
【化３４８】



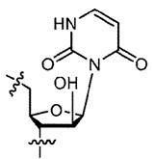
）である）、
ｓｍ１５又は［ａｒ］：
【化３４９】



ｓｍ１５は、これが結合する核酸塩基に続くか又は［ａｒ］は、これが結合する核酸塩基に先行する（例えば、ＷＶ－５０３１４の場合のようなＣｓｍ１５又は［ａｒ］Ｃ：
【化３５０】

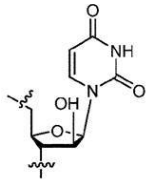


；ＷＶ－５０３１９の場合のようなｂ００８Ｕｓｍ１５
【化３５１】



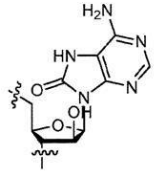
、ＷＶ－５０３１５の場合のようなＵｓｍ１５

【化３５２】



、ＷＶ－５０３１３の場合のようなｂ００１Ａｓｍ１５

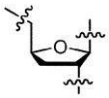
【化３５３】



等）、

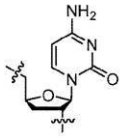
ｓｍ１６：

【化３５４】



ｓｍ１６は、これが結合する核酸塩基に続く（例えば、Ｃｓｍ１６：

【化３５５】



）、

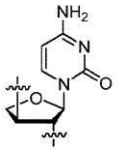
ｓｍ１７：

【化３５６】



ｓｍ１７は、これが結合する核酸塩基に続く（例えば、Ｃｓｍ１７：

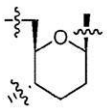
【化３５７】



）；及び

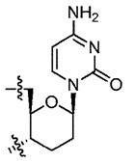
ｓｍ１９又は［ｔｈｐｙｒ］：

【化３５８】



ｓｍ１９は、これが結合する核酸塩基に続くか又は［ｔｈｐｙｒ］は、これが結合する核酸塩基に先行する（例えば、Ｃｓｍ１９又は［ｔｈｐｙｒ］Ｃ：

【化３５９】



）。

【０６２１】

いくつかの実施形態では、糖は、酸素原子（例えば、典型的な天然のＤＮＡ分子等の天然のリン酸結合中の酸素原子）を介して、ヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、糖は、酸素ではない原子を介して、ヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、糖は、糖の窒素原子を介して、ヌクレオチド間結合に結合している。いくつかの実施形態では、糖は、（例えばｓｍ０１中の）糖の環窒素原子を介して、ヌクレオチド間結合に結合しており、そのような場合、糖の環窒素原子は、結合リン原子との結合を直接形成し得（例えば、ｓｍ０１ｎ００１を参照されたい）、当業者は、酸素原子が結合から除去され得ることを理解するであろう（例えば、ｓｍ０１ｎ００１を参照されたい）。例えば、表中のオリゴヌクレオチドで示されているように、窒素原子を介して結合リンに直接結合し得るｓｍ１８も参照されたい（例えば、ｓｍ１８ｎ００１）。特定の試薬（例えば、ホスホラミダイト、ヌクレオシド等）及び様々な修飾（例えば、修飾された糖、修飾された核酸塩基等の本明細書の表で例示されているもの）を利用する方法が、実施例又は各々が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２１／０７１８５８号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明されている。

【０６２２】

オリゴヌクレオチド組成物

特に、本開示は、様々なオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、本開示で説明されている複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されない（立体的に不規則）。

【０６２３】

天然のリン酸結合の結合リンは、アキラルである。多くの修飾されたヌクレオチド間結合、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の結合リンは、キラルである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物の調製中（例えば、従来のホスホラミダイトオリゴヌクレオチド合成において）、キラル結合リンの配置は、意図的に設計されないか又は制御されず、様々な立体異性体（ジアステレオ異性体）の複雑で不規則な混合物であるキラル制御されていない（立体的に不規則な）オリゴヌクレオチド組成物（実質的にラセミ調製物）をもたらし、ｎ個のキラルヌクレオチド間結合（結合リンがキラルである）を有するオリゴヌクレオチドに関して、通常２ｎ個の立体異性体（例えば、ｎが１０である場合、２＾１０＝１，０３２；ｎが２０である場合、２＾２０＝１，０４８，５７６）がある。これらの立体異性体は、同じ構成を有するが、これらの結合リンの立体化学のパターンに関して異なる。

【０６２４】

いくつかの実施形態では、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物は、特定の目的及び／又は適用のために十分な特性及び／又は活性を有する。いくつかの実施形態では、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物より安価に、容易に及び／又は単純に生成され得る。しかしながら、立体的に不規則な組成物内の立体異性体は、様々な特性、活性及び／又は毒性を有する場合があり、特に

、同じ構成のオリゴヌクレオチドの特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と比較して、立体的に不規則な組成物によって一貫性のない治療効果及び／又は意図しない副作用がもたらされる。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を設計して調製するための技術を包含する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、表１においてそれらの立体化学／結合にＳ及び／又はＲを含有する多くのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、制御された／既定の（立体的に不規則な組成物のように不規則ではない）レベルの複数のオリゴヌクレオチドを含み、これらのオリゴヌクレオチドは、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有する。いくつかの実施形態では、これらのオリゴヌクレオチドは、骨格のキラル中心（結合リンの立体化学）の同じパターンを共有する。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。

【０６２６】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有する。

【０６２７】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列を共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６２８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列と、

骨格結合の共通のパターンと、

１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、この組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６２９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列と、

骨格結合の共通のパターンと、

骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＳｐを含む）と

を共有し、この組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列と、

骨格結合の共通のパターンと、

骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＲｐを含む）と

を共有し、この組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６３１】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、

１）共通の構成を共有し、及び

２）１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、

この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の構成のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％）である。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、これらのオリゴヌクレオチドは

、
共通の塩基配列と、
骨格結合の共通のパターンと、
１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％）である。
【０６３４】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、
１）共通の構成を共有し、及び
２）１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、
それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの立体化学的純度は、独立して、８０％～１００％（例えば、８５～１００％、９０～１００％、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％）である。
【０６３５】
いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、
１）共通の塩基配列と、
２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、共通の塩基配列が、部分が標的アデノシンを含む核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
【０６３６】
いくつかの実施形態では、本開示は、１個以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドは、独立して、
１）共通の塩基配列と、
２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、それぞれの複数の共通の塩基配列は、独立して、部分が標的アデノシンを含む核酸の一部の塩基配列と相補的である。
【０６３７】
いくつかの実施形態では、本開示は、

ａ）共通の塩基配列、
ｂ）骨格結合の共通のパターン、
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン、
ｄ）骨格リン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン及び骨格リン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである点でキラル制御され、及び
共通の塩基配列が、部分が標的アデノシンを含む核酸の一部の塩基配列と相補的である、組成物を提供する。

【０６３８】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、一部は、約又は少なくとも約１０～４０、１５～４０、２０～４０個、例えば、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上の核酸塩基長であり得る。いくつかの実施形態では、一部は、核酸の約若しくは少なくとも約１％～５０％又は約１％～５０％以下である。いくつかの実施形態では、一部は、核酸の全長である。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列は、本明細書で説明されている通りの核酸の一部の塩基配列と相補的である。いくつかの実施形態では、これは、標的アデノシンの反対側の核酸塩基を除いて、その長さ全体にわたって完全に相補的である。いくつかの実施形態では、これは、その長さ全体にわたって完全に相補的である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、病態、障害又は疾患と関連する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、病態、障害又は疾患と関連するＧからＡへの変異である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物によってＩに編集される。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、編集は、転写物又はその産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）の発現、レベル及び／又は活性を増大させる。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、編集は、転写物又はその産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）の発現、レベル及び／又は活性を低減する。

【０６３９】

いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ核酸塩基修飾及び／又は糖修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じヌクレオチド間結合修飾（ヌクレオチド間結合は、様々な酸、塩基及び／又は塩形態で存在し得る）を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、存在する場合、同じ核酸塩基修飾、糖修飾及びヌクレオチド間結合修飾を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ形態（例えば、酸形態、塩基形態又は特に塩形態（例えば、薬学的に許容される塩形態、例えば、塩形態））のものである。いくつかの実施形態では、組成物中のオリゴヌクレオチドは、１つ以上の形態（例えば、酸形態、塩基形態及び／又は１つ以上の塩形態）として存在し得る。いくつかの実施形態では、水溶液中で（例えば、ＰＢＳのような緩衝液中で溶解される場合）、アニオン及びカチオンは、解離し得る。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成のものである。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一である。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これらのオリゴヌクレオチドは、共通の構成のものであり、及び１個以上（例えば、１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、

４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０個又はより多く）のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ結合リンの立体化学を共有し、この組成物は、これら複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の構成のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０６４０】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数は、少なくとも３である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１１である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１２である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１３である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１４である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３０である。

【０６４１】

いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５

％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。

【０６４２】

いくつかの実施形態では、１～１０個以下、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、１個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、２個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、３個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、４個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、５個以下のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されていないヌクレオチド間結合の数は、１である。いくつかの実施形態では、これは、２である。いくつかの実施形態では、これは、３である。いくつかの実施形態では、これは、４である。いくつかの実施形態では、これは、５である。

【０６４３】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を提供し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、そのような組成物は、特定のオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。当業者によって理解される通り、複数のオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列である共通の配列を共有する。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５

％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチドは、本明細書で例示されるオリゴヌクレオチド（例えば、表１又は別の表のオリゴヌクレオチド）である。

【０６４４】

いくつかの実施形態では、実質的にラセミの調製物と比較した濃縮とは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）が複数のオリゴヌクレオチドであることである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％

である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。

【０６４５】

いくつかの実施形態では、複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％は、複数のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、約５～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約１０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約２０～１００％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約３０～７０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～９０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～８０％である。いくつかの実施形態では、これは、約４０～７０％である。

【０６４６】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、制御される。対照的に、キラル制御されていない（又は立体的に不規則な、ラセミの）オリゴヌクレオチド組成物（又は調製物）において、オリゴヌクレオチドのレベルは、不規則であり、及び制御されない。いくつかの実施形態では、実質的にラセミの調製物と比較した濃縮は、本明細書で説明されているレベルである。

【０６４７】

いくつかの実施形態では、パーセンテージとしてのレベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳ（個々のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度）は、９０％～１００％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル結合リンの数（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０又はより多い）である。いくつかの実施形態では、パーセンテージとしてのレベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳ（個々のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度）は、９０％～１００％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０又はより多い）である。いくつかの実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、ｎｃは、キラルヌクレオチド間結合の数である。いくつかの実

施形態では、ＤＳは、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９０％又は少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９１％又は少なくとも９１％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９２％又は少なくとも９２％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９３％又は少なくとも９３％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９４％又は少なくとも９４％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９５％又は少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９６％又は少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９７％又は少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９８％又は少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、ＤＳは、９９％又は少なくとも９９％である。いくつかの実施形態では、レベル（例えば、制御されたレベル、既定のレベル、濃縮）は、同じ構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのパーセンテージであり、パーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}である。例えば、ＤＳは、９９％であり、ｎｃは、１０であり、パーセンテージは、９０％又は少なくとも９０％である（（９９％）^{10}　０．９０＝９０％）。当業者によって理解される通り、立体的に不規則な調製物において、パーセンテージは、通常、約１／２^{nc}である（ｎｃが１０である倍には、パーセンテージは、約１／２^{10}　０．００１＝０．１％である）。いくつかの実施形態では、濃縮（例えば、実質的にラセミの調製物と比較して）、レベル等とは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド、又は複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約（ＤＳ）^{nc}が複数のオリゴヌクレオチドであることである。いくつかの実施形態では、これは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、これは、複数の共通の塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、これは、複数の共通の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのものである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの様々な形態（例えば、様々な塩形態）は、同じ構成を有すると適切にみなされ得る。

【０６４８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、この結合リンのジアステレオマー過剰（ｄ．ｅ．）は、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、キラル結合リンを含む全てのキラルヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラル結合リンを含む各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、そのようなキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、ｄ．ｅ．は、約又は少なくとも約９８％である。

【０６４９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（オリゴヌクレオチド組成物とも称される）は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組

成物であり、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列と、
骨格結合の共通のパターンと、
１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド内の複数のオリゴヌクレオチドのパーセンテージは、少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９０％～１００％であり、ｎｃは、キラル結合リンの数である。

【０６５０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（オリゴヌクレオチド組成物とも称される）は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列と、
骨格結合の共通のパターンと、
１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド内の複数のオリゴヌクレオチドのパーセンテージは、少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９０％～１００％であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。

【０６５１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（オリゴヌクレオチド組成物とも称される）は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列と、
骨格結合の共通のパターンと、
骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＳｐを含む）と
を共有し、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド内の複数のオリゴヌクレオチドのパーセンテージは、少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９０％～１００％であり、ｎｃは、キラル結合リンの数である。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（オリゴヌクレオチド組成物とも称される）は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、オリゴヌクレオチドは、
共通の塩基配列と、
骨格結合の共通のパターンと、
骨格のキラル中心の共通のパターン（パターンは、少なくとも１つのＳｐを含む）と
を共有し、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド内の複数のオリゴヌクレオチドのパーセンテージは、少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９０％～１００％であり、ｎｃは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である。

【０６５３】

いくつかの実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度のレベルは、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合のジアステレオ純度の積として決定され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（又は核酸）において２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合のジアステレオ純度は、同じ２つのヌクレオシドを連結する二量体のヌクレオチド間結合のジアステレオ純度によって表され、この二量体は、比較可能な条件、いくつかの例では、同一の合成サイクル条件を使用して調製される（例えば、オリゴヌクレオチドにおけるＮｘとＮｙとの間の結合．．．．ＮｘＮｙ．．．．．に関して、この二量体は、ＮｘＮｙである）。

【０６５４】
いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、２種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含み、それぞれの複数のものは、独立して、複数の本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドである（例えば、様々なキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において）。例えば、いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、共通の塩基配列及び１つ以上のキラルヌクレオチド間結合での同じ結合リンの立体化学を共有し、及びそれぞれの複数のものは、独立して、その複数のものの立体的に不規則な調製物と比較して濃縮されるか又はそれぞれの複数のものは、独立して、本明細書で説明されている通りのレベルのものである。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、異なるアデノシンを標的化する。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、同じ又は異なる核酸の異なる転写物を標的化する。いくつかの実施形態では、少なくとも２種の複数のもの又はそれぞれの複数のものは、独立して、異なる遺伝子の転写物を標的化する。特に、そのような組成物を利用して、２種以上の標的をいくつかの実施形態では同時に及び同じ系で標的化し得る。
【０６５５】
いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合がキラル制御されたヌクレオチド間結合であるというわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチドの組成物である。
【０６５６】
オリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心の様々なパターン（キラル結合リンの立体化学のパターン）を含み得るか又はそれからなり得る。骨格キラル中心の特定の有用なパターンは、本開示に記載されている。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、本開示で説明されているパターンであるか又はそれを含む骨格のキラル中心の共通のパターン（例えば、「結合リンの立体化学及びそのパターン」、表１のキラル制御されたオリゴヌクレオチドの骨格のキラル中心のパターン等）を共有する。
【０６５７】
いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラル的に純粋（又は立体的に純粋、立体化学的に純粋）なオリゴヌクレオチド組成物であり、このオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含み、これらのオリゴヌクレオチドは、同一であり［（それぞれのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドの各キラル要素が独立して規定される（立体的に規制される）ことを含む］、及びこの組成物は、他の立体異性体を含有しない。オリゴヌクレオチド立体異性体のキラル的に純粋（又は立体的に純粋、立体化学的に純粋）なオリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含有しない（当業者によって理解される通り、１種以上の意図されない立体異性体が不純物として存在する場合がある）。
【０６５８】
キラル制御されたオリゴヌクレオチドの組成物は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を超えるいくつかの利点を示し得る。特に、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、オリゴヌクレオチド構造に関して、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物より均一である。立体化学を制御することにより、個々の立体異性体の組成物が調製され、評価され得、その結果、所望の特性及び／又は活性を有する立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が開発され得る。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物と比較して、より良好な送達、安定性、クリアランス、活性、選択性及び／又は毒性プロファイルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、より良好な有効性、より少ない副作用及び／又はより簡便で効果的な投薬レジメンを提供する。特に、本明細書で説明されている他の構造的特徴（

例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等の修飾）と任意選択的に組み合わせた本明細書で説明されている通りの骨格のキラル中心のパターンを利用して、高い効率で一定方向のアデノシン編集をもたらし得る。

【０６５９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に制御されている（キラル制御されており、いくつかの実施形態では立体的に純粋である）１つ以上のヌクレオチド間結合及び立体的に不規則な１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に制御されている（キラル制御されており、いくつかの実施形態では立体的に純粋である）１つ以上のヌクレオチド間結合及び立体的に不規則な１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。

【０６６０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、立体的に制御されている（例えば、キラル制御されているか又は立体的に純粋な）１つ以上のヌクレオチド間結合及び立体的に不規則な１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。そのようなオリゴヌクレオチドは、様々な核酸を標的化する場合があり、様々な塩基配列を有する場合があり、効率的なアデノシン編集（例えば、ＡからＩへの変換）をもたらす場合がある。

【０６６１】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成の複数のオリゴヌクレオチドを含み、及び１つ以上のヌクレオチド間結合を有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において、表１（及び／又はその様々な塩形態の１つ以上）から選択される複数のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合において少なくとも１つのＲｐ又はＳｐの結合リンを含む。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物において、表１（及び／又はその様々な塩形態の１つ以上）から選択される複数のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチド中の各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される（それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐ又はＳｐである）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物（例えば、オリゴヌクレオチド組成物）は、単一のオリゴヌクレオチドではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、いくつかの場合、特定の精製手順後の単一のオリゴヌクレオチドの調製プロセスに由来する不純物である点で単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な調製物である。いくつかの実施形態では、単一のオリゴヌクレオチドは、表１のオリゴヌクレオチドであり、オリゴヌクレオチドの各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されている（例えば、「立体化学／結合」においてＸではなくＳ又はＲとして示される）。

【０６６２】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物と比較して、活性及び／又は安定性の増大、送達の増加及び／又は補体、ＴＬＲ９活性化等の有害作用を誘発する能力の低減を有し得る。いくつかの実施形態では、立体的に不規則な（キラル制御されていない）オリゴヌクレオチド組成物は、その対応する複数のオリゴヌクレオチドが、いかなるキラル制御されたヌクレオチド間結合も含有しないが、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物が、他の点でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と同一である点において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物と異なる。

【０６６３】

いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を調節し得るキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に関する。いくつかの実施形態では、参照条件（例えば、本開示のオリゴヌクレオチド及び／又は組成物の非存在下、及び／又は参照オリゴヌクレオチド及び／又はオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ

塩基配列であるが修飾が異なるオリゴヌクレオチド、同等の構造（例えば、塩基配列、修飾等）のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な組成物の存在下であるが立体化学的制御を欠く等）と比較して、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現は、増大され（例えば、正しいＧからＡへの変異を元に戻すためのＡからＩへの変換により、タンパク質翻訳レベルを増大させ、特定のタンパク質アイソフォームの産生を増加させ、特定のスプライシング産物及びそれによりコードされるタンパク質のレベルを増大させるためにスプライシングを調節する等）、いくつかの実施形態では、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現は、低減される（例えば、終止コドンを作製し、及び／又はコドンを変化させるためのＡからＩへの変換により、タンパク質翻訳レベルを低減し、特定のタンパク質アイソフォームの産生を減少させ、特定のスプライシング産物及びそれによりコードされるタンパク質のレベルを低減するためにスプライシングを調節する等）。

【０６６４】

いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を増大させ得、及びある範囲（例えば、少なくとも１０又は１５個の連続した塩基）の本明細書で開示されている（例えば、表１において、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）塩基配列であるか、それを含むか又はそれを含む共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を増大させ得、及び本明細書で開示されている（例えば、表１において、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）塩基配列であるか又はそれを含む共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を増大させ得、及び本明細書で開示されている（例えば、表１において、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０６６５】

いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を低減することができ、及びある範囲（例えば、少なくとも１０又は１５個の連続した塩基）の本明細書で開示されている（例えば、表１において、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）塩基配列であるか、それを含むか又はそれを含む共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を低減することができ、及び本明細書で開示されている（例えば、表１において、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）塩基配列であるか又はそれを含む共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性又は発現を低減することができ、及び本明細書で開示されている（例えば、表１において、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【０６６６】

いくつかの実施形態では、提供されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラル的に純粋（又は「立体化学的に純粋」）なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、本開示は、表１のオリゴヌクレオチドのキラル的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各キラルヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される（Ｒｐ又はＳｐ、例えば、「立体化学／結合」においてＲ又はＳから決定され得るがＸからは決定され得ない）。当業者が理解するように、化学的選択性が完全になるこ

とは（絶対１００％）、ほとんどない。いくつかの実施形態では、キラル的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含み、複数のオリゴヌクレオチドは、構造的に同一であり、及び全てが同じ構造を有し（同じ立体異性形態、オリゴヌクレオチドに関連して、典型的にはオリゴヌクレオチド中に複数のキラル中心が存在するために、典型的には同じジアステレオ異性形態）、キラル的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物は、他の立体異性体を含有しない（オリゴヌクレオチドに関連して、典型的にはオリゴヌクレオチド中に複数のキラル中心が存在するために、典型的にはジアステレオマー、例えば立体選択的調製によって達成可能な程度まで）。当業者によって理解される通り、立体的に不規則な（又は「ラセミの」、「キラル制御されていない」）オリゴヌクレオチド組成物は、多くの立体異性体（例えば、2^nのジアステレオ異性体（ここで、ｎは、他のキラル中心（例えば、糖における炭素キラル中心）がキラル制御され、それぞれ独立して１つの配置で存在し、キラル結合リンの中心のみがキラル制御されていないオリゴヌクレオチドのキラル結合リンの数である）のランダムな混合物である。

【０６６７】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物（例えば、標的遺伝子及び／又はその産物のレベル、活性及び／又は発現を調節する際のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）の特性及び／又は活性を示す特定のデータは、例えば、本開示の実施例において示される。

【０６６８】

いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも１つのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも１つのキラル結合リンを含むオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＲｐ配置を有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＳｐ配置を有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドがキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含み、結合リンがＲｐ配置を有し、及び結合リンがＳｐ配置を有するオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御され、Ｒｐ及び／又はＳｐのヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【０６６９】

いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物と比較して、提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物）は、驚くほど効果的である。いくつかの実施形態では、所望の生物学的効果（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等（そのレベルは増大の対象となっている）のレベルの増大（増大が望まれる場合）及び／又は低減（低減が望まれる場合）によって測定される通り）は、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０又は１００倍を超えて増強され得る（例えば、所望のｍＲＮＡ、タンパク質等のレベルによって測定される通り）。いくつかの実施形態では、変化は、参照条件と比較して、所望のｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルの増大又は望まれないｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルの低減によって測定される。いくつかの実施形態では、変化は、参照条件と比較して、所望のｍＲＮＡ及び／又はタンパク質レベルの増大によって測定される。いくつかの実施形態では、変化は、参照条件と比較して、望まれないｍＲＮＡ及び／又はレベルの低減によって測定される。いくつかの実施形態では、参照条件は、それぞれ提供されるオリゴヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド組成物の非存在及び／又は参照オリゴヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド組成物の存在である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有するが、核酸塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾及び／又は結合リンの立体化学が

異なる。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ塩基配列であるが、核酸塩基修飾、糖修飾、ヌクレオチド間結合修飾及び／又は結合リンの立体化学が異なるオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物のための参照組成物は、同じ塩基配列、核酸塩基修飾、糖修飾及び／又はヌクレオチド間結合修飾を有するか（ただし、結合リンの立体化学的制御の欠如及び／又は低いレベル）又は同じ構成を有するオリゴヌクレオチドの対応する立体的に不規則な組成物である。

【０６７０】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、キラル制御されたヌクレオチド間結合の結合リンの大部分は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の（又は全てのキラルなヌクレオチド間結合又は全てのヌクレオチド間結合の）約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％以上は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％以上は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下は、キラル制御されないか又はキラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以下は、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、これは、１個以下である。いくつかの実施形態では、これは、２個以下である。いくつかの実施形態では、これは、３個以下である。いくつかの実施形態では、これは、４個以下である。いくつかの実施形態では、これは、５個以下である。いくつかの実施形態では、各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、キラルヌクレオチド間結合の大部分は、キラル制御され、これらの結合リンでＳｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、それぞれのキラル結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、例えば、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを含み、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを含む。

【０６７１】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも２つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、互いに対して異なる結合リンの立体化学及び／又は異なるＰ－修飾を有し、Ｐ－修飾は、結合リンでの修飾である。いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも２つのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、互いに対して異なる立体化学を有し、オリゴヌクレオチドの骨格のキラル中心のパターンは、交互の立体化学の反復パターンによって特徴付けられる。

【０６７２】

特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有する。特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然のリン酸結合を含む。特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然のリン酸結合及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、天然のリン酸結合及びホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。特定の実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドの各々の中で、少なくとも２つの個々のヌクレオチド間結合は、互いに対して異なるＰ－修飾を有し、オリゴヌクレオチドの各々は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及びホスホロチオエートトリエステルヌクレオチド間結合を含む。

【０６７３】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で開示されているオリゴヌクレオチドの塩基配列である共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、少なくとも１つのヌクレオチド間結合は、キラル制御される。

【０６７４】

結合リンの立体化学及び骨格のキラル中心のパターン

特に、本開示は、様々なオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されているオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、本開示で説明されている複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されない（立体的に不規則）。

【０６７５】

天然のリン酸結合とは対照的に、キラル修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）の結合リンは、キラルである。特に、本開示は、キラルヌクレオチド間結合中のキラル結合リンの立体化学の制御を含む技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等）を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通り、立体化学の制御は、所望の安定性、毒性の低減、標的核酸の修飾の改善、転写物及び／又はそれにコードされる産物（例えば、ｍＲＮＡ、タンパク質等）のレベルの調節の改善を含む、改善された特性及び／又は活性を提供し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及び／又はその領域に関する骨格のキラル中心の有用なパターンを提供し、パターンは、５’から３’へのキラル結合リンの各キラル結合リン（Ｒｐ又はＳｐ）の立体化学、それぞれのアキラル結合リン（Ｏｐ、存在する場合）の表

示等の組み合わせを含む。特定のパターンは、様々な表において提供される（例えば、例として立体化学／結合；そのようなパターンは、様々な塩基配列及び修飾（例えば、そのパターンを含む本明細書で説明されているもの）を有する様々なオリゴヌクレオチドに適用され得る。

【０６７６】

骨格のキラル中心（例えば、オリゴヌクレオチド、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、第３のサブドメイン等に関するもの）の有用なパターンは、本明細書で広範に説明されている。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその１つ以上の一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン、及び／又は第３のサブドメイン、及び／又はその中の５’末端部分及び／又は３’末端部分）の高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合は、高い安定性及び／又は活性をもたらす。いくつかの実施形態では、第１のドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、第２のドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する（天然のリン酸結合及び／又はＲｐのヌクレオチド間結合と比較して、数及び／又はパーセンテージにおいて）。いくつかの実施形態では、第１のサブドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、第３のサブドメインは、高いレベルのＳｐのヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通り、Ｒｐのヌクレオチド間結合は、様々な位置及び／又は部分において利用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、第１のドメインは、１つ若しくは複数の又は高いレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含有し、いくつかの実施形態では、第２のサブドメインは、１つ若しくは複数又は高いレベルのＲｐのヌクレオチド間結合を含有する。

【０６７７】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合におけるいくつかの結合リンは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも１０％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも６５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、全てのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有する。いくつかの実施形態では、少なくとも１、２

、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも５個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも６個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも７個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも８個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも９個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１０個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１１個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１２個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１３個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１４個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１５個のヌクレオチド間結合は、Ｓｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個のヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９又は６０個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の１個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の２個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の３個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の４個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の５個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐの結合リンを有するキラル制御されたヌクレオチド間結合である。

【０６７８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部におけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て又は大部分は、１つ又は少数のヌクレオチド間結合（例えば、１、２、３、４若しくは５個及び／又はオリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％又は５％未満）がＲｐ配置にあることを除いて、Ｓｐの配置にある（例えば、オリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％

、９５％、９７％、９９％若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第１のドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第１のドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第１のドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、ドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインのサブドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインの第１のサブドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第１のサブドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第１のサブドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第２のサブドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て又は大部分は、１つ又は少数のヌクレオチド間結合がＲｐ配置であることを除いて、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインの第２のサブドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第２のサブドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第２のサブドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第３のサブドメインにおけるヌクレオチド間結合の全て、本質的に全て又は大部分は、Ｓｐ配置にある（例えば、第２のドメインの第３のサブドメインにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合、又は全てのキラルヌクレオチド間結合、又は全てのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％、５５％～１００％、６０％～１００％、６５％～１００％、７０％～１００％、７

５％～１００％、８０％～１００％、８５％～１００％、９０％～１００％、５５％～９５％、６０％～９５％、６５％～９５％又は約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％若しくはより高い）。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第３のサブドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。いくつかの実施形態では、第２のドメインの第３のサブドメインにおける各ヌクレオチド間結合は、１つがＲｐ配置のホスホロチオエートであることを除いて、Ｓｐ配置のホスホロチオエートである。

【０６７９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以下のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５個以上のＲｐのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約５％～５０％は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合の約５％～４０％は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、特定の部分（例えば、ドメイン、サブドメイン等）、例えば、第２のサブドメインは、相対的に多くの（数及び／又はパーセンテージにおいて）Ｒｐのヌクレオチド間結合を含有し得る。

【０６８０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の位置（例えば、－１、－２、＋１、＋２、＋７、＋８等）で、１つ以上のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、－１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１、－２、＋１及び＋２位の２つ又は３つのヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１及び－２である。いくつかの実施形態では、この位置は、＋１及び＋２である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１及び＋１である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１、＋１及び＋２である。いくつかの実施形態では、この位置は、－１、－２及び＋１である。いくつかの実施形態では、１つのみのヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１つのみのヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、及び＋２、＋１、１又は２位に存在する。いくつかの実施形態では、位置は、＋１である。いくつかの実施形態では、位置は、＋２である。いくつかの実施形態では、位置は、－１である。いくつかの実施形態では、位置は、－２である。いくつかの実施形態では、Ｒｐのヌクレオチド間結合の利用により、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）及び／又はＡＤＡＲ２により編集効率が改善され得ることが観察される。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）による編集の改善は、ＡＤＡＲ２によるもの（Ｒｐの非存在と比較して改善がないか若しくは低いか又は編集が少ない）と比べて高い。

【０６８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、この組成物は、不規則ではないか又は制御されたレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含み、これら複数のオリゴヌクレオチドは、共通の塩基配列を共有し、及び独立して１～６０、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ

配置の結合リンを共有する。

【０６８２】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２～３０個のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、５～３０個のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１０～３０個のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。

【０６８３】

いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の約１～１００％は、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全てのキラルヌクレオチド間結合の約１～１００％は、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％～１００％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６５、９６％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６５、９６％、９８％又は９９％である。

【０６８４】

いくつかの実施形態では、Ｓｐ配置（Ｓｐの結合リンを有する）のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、アキラルなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、Ｒｐ配置（Ｒｐの結合リンを有する）のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｓｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、アキラルな各ヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、Ｒｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、Ｓｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、アキラルな各ヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合であり、Ｒｐ配置の各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の提供されるオリゴヌクレオチドはそれぞれ、異なる型のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個の天然のリン酸結合及び少なくとも１個の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１個の天然のリン酸結合及び１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９又は４０個の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラルヌクレオチド間結合であり、独立して、キラル制御される。

【０６８６】

いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中のオリゴヌクレオチドはそれぞれ、互いに異なる立体化学及び／又は異なるＰ－修飾を有する少なくと

も２つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも２つのヌクレオチド間結合は、互いに対して異なる立体化学を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドはそれぞれ、交互の結合リンの立体化学を含む骨格のキラル中心のパターンを含む。

【０６８７】

いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、例えば、反応（例えば、オリゴヌクレオチド合成サイクルにおけるカップリング反応）の立体選択性を制御するために使用される不斉補助剤を含む。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、不斉補助剤を含まない。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートトリエステル結合は、対象へのオリゴヌクレオチド組成物の投与まで及び／又はその間に意図的に維持される。

【０６８８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、固体支持体に連結されている。いくつかの実施形態では、固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成のための支持体である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ガラスを含む。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ＣＰＧ（多孔性ガラス）である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ポリマーである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、ポリスチレンである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、高度に架橋したポリスチレン（ＨＣＰ）である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、多孔性ガラス（ＣＰＧ）と高架橋ポリスチレン（ＨＣＰ）とのハイブリッド支持体である。いくつかの実施形態では、固体支持体は、金属フォームである。いくつかの実施形態では、固体支持体は、樹脂である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、固体支持体から切断される。

【０６８９】

いくつかの実施形態では、キラル結合リンの中心ではないオリゴヌクレオチド中の全ての他のキラル中心が、立体的に規制されている（例えば、糖における炭素キラル中心、これが、例えば、オリゴヌクレオチド合成のためのホスホラミダイトにおいて規定される）多くのオリゴヌクレオチド及びその組成物の純度、特に立体化学的純度、特にジアステレオマー純度は、キラルヌクレオチド間結合を形成するときのカップリング工程におけるキラル結合リンでの立体選択性（当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドが２つ以上のキラル中心を含むオリゴヌクレオチド合成の多くの場合におけるジアステレオ選択性）によって制御され得る。いくつかの実施形態では、カップリング工程は、結合リンで６０％の立体選択性（他のキラル中心がある場合にはジアステレオ選択性）を有する。このようなカップリング工程後、形成された新たなヌクレオチド間結合は、６０％の立体化学的純度（オリゴヌクレオチドでは、通常、他のキラル中心の存在を考慮してジアステレオマー純度）を有すると言える。いくつかの実施形態では、それぞれのカップリング工程は、独立して、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％の立体選択性を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、通常、少なくとも８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％又は実質的に１００％の立体選択性を有して形成される（いくつかの実施形態では、少なくとも８５％、いくつかの実施形態では少なくとも８７％、いくつかの実施形態では少なくとも９０％、いくつかの実施形態では少なくとも９５％、いくつかの実施形態では少なくとも９６％、いくつかの実施形態では少なくとも９７％、いくつかの実施形態では少なくとも９８％、いくつかの実施形態では少なくとも９９％）。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、立体選択性は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、各カップリング工程は、独立して、実質的に１００％の立体選択性を有する。

【０６９０】

いくつかの実施形態では、組成物中のキラル中心（例えば、キラル結合リン）の立体純

度は、少なくとも６０％、７０％、８０％、８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、立体純度は、実質的に１００％である。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、そのキラル結合リンで少なくとも８５％、８７％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９．５％又は実質的に１００％の立体化学的純度（複数のキラル中心を有するオリゴヌクレオチドに関しては典型的にはジアステレオマー純度）を有する（いくつかの実施形態では、少なくとも８５％、いくつかの実施形態では少なくとも８７％、いくつかの実施形態では少なくとも９０％、いくつかの実施形態では少なくとも９５％、いくつかの実施形態では少なくとも９６％、いくつかの実施形態では少なくとも９７％、いくつかの実施形態では少なくとも９８％、いくつかの実施形態では少なくとも９９％）。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合は、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合の大部分は、独立して、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、少なくとも９０％の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％又は全てのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％又は全てのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、少なくとも６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％又は全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＳｐである。

【０６９１】

立体選択性及び立体純度は、様々な技術によって評価され得る。いくつかの実施形態では、立体選択性及び／又は立体純度は、組成物が分析的方法（例えば、ＮＭＲ、ＨＰＬＣ等）によって分析される場合、実質的に全ての検出可能な立体異性体が意図される立体化学を有する点で実質的に１００％である。

【０６９２】

いくつかの実施形態では、単量体（当業者によって理解される通り、多くの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成のためのホスホラミダイト）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個のカップリングは、独立して、約６０％、７０％、８０％、８５％又は９０％未満の立体選択性［オリゴヌクレオチド合成では、通常、形成される結合リンのキラル中心に関してはジアステレオ選択性］を有する。

【０６９３】

いくつかの実施形態では、立体的に不規則な（又はラセミの）調製物（又は立体的に不規則な／キラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物）において、オリゴヌクレオチドの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個のキラルヌクレオチド間結合は、独立して、ヌクレオチド間結合のキラル結合リンに関して約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％又は８５％未満の立体化学的純度（複数のキラル中心を含むオリゴヌクレオチドに関して、典型的にはジアステレオマー純度）を有する。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約６０％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約６５％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約７０％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度（立体純度）は、約７５％未満である。いくつかの実施形態では、立体化学純度

（立体純度）は、約８０％未満である。
【０６９４】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、オリゴヌクレオチド、キラル補助基等）は、複数のキラル要素（例えば、複数の炭素及び／又はリン（例えば、キラルヌクレオチド間結合の結合リン）のキラル中心）を含む。いくつかの実施形態では、提供される化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）の少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９個又はより多くのキラル元素は、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りのジアステレオマー純度を有する。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８６％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８７％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８８％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも８９％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９１％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９２％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９３％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９４％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、ジアステレオマー純度は、少なくとも９９％である。
【０６９５】
当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、カップリングのジアステレオ選択性又はキラル結合リンの中心のジアステレオマー純度は、二量体形成のジアステレオ選択性又は同一若しくは同等の条件下で調製される二量体のジアステレオマー純度によって評価され得、二量体は、同じ５’及び３’ヌクレオシド並びにヌクレオチド間結合を有する。
【０６９６】
キラル要素（例えば、キラル結合リンの配置）及び／又は骨格キラル中心のパターンの立体化学を識別又は確認するために、及び／又は立体選択性（例えば、オリゴヌクレオチド合成におけるカップリング工程のジアステレオ選択性）及び／又は立体化学的純度（例えば、ヌクレオチド間結合、化合物（例えば、オリゴヌクレオチド）等のジアステレオマー純度）を評価するために、様々な技術が利用され得る。技術の例としては、ＮＭＲ［例えば、１Ｄ（１次元）及び／又は２Ｄ（２次元）^{1}Ｈ－^{31}Ｐ　ＨＥＴＣＯＲ（異種核相関分光法）］、ＨＰＬＣ、ＲＰ－ＨＰＬＣ、質量分析、ＬＣ－ＭＳ及び立体特異的ヌクレアーゼによるヌクレオチド間結合の切断等が挙げられ、これらは、個別に又は組み合わせて利用され得る。有用なヌクレアーゼの例としては、Ｒｐの結合リンを有する特定のヌクレオチド間結合（例えば、Ｒｐのホスホロチオエート結合）に特異的なベンゾナーゼ、ミクロコッカス・ヌクレアーゼ及びｓｖＰＤＥ（ヘビ毒ホスホジエステラーゼ）並びにＳｐの結合リンを有するヌクレオチド間結合（例えば、Ｓｐのホスホロチオエート結合）に特異的なヌクレアーゼＰ１、マング・ビーン・ヌクレアーゼ及びヌクレアーゼＳ１が挙げられる。いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、少なくともいくつかの例では、特定のヌクレアーゼによるオリゴヌクレオチドの切断が、構造的要素、例えば、化学修飾（例えば、糖の２’－修飾）、塩基配列又は立体化学的コンテクストによって影響される場合があることを認める。例えば、いくつかの例では、Ｒｐの結合リンを有するヌクレオチド間結合に特異的なベンゾナーゼ及びミクロコッカス・ヌクレアーゼは、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が両側に隣接する単独のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を切断し得なかったことが観察されている。
【０６９７】
いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン及び骨格のキラ

ル中心の共通のパターンを共有するオリゴヌクレオチドは、骨格リン修飾の共通のパターン及び塩基修飾の共通のパターンを共有する。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン及び骨格のキラル中心の共通のパターンを共有するオリゴヌクレオチド組成物は、骨格リン修飾の共通のパターン及びヌクレオシド修飾の共通のパターンを共有する。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン及び骨格のキラル中心の共通のパターンを共有するオリゴヌクレオチドは、同一の構造を有する。

【０６９８】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸における標的アデノシンの脱アミノ化を誘導し得る複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を提供し、これら複数のオリゴヌクレオチドは、特定のオリゴヌクレオチド型のものであり、この組成物は、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される点でキラル制御される。

【０６９９】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチド又は特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列と、

骨格結合の共通のパターンと、

１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、この組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される。

【０７００】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列と、

骨格結合の共通のパターンと、

骨格のキラル中心の共通のパターンと

を共有し、この組成物は、この組成物中のオリゴヌクレオチドの少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９３％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％が、共通の塩基配列、骨格結合の共通のパターン及び骨格のキラル中心の共通のパターンを有する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。

【０７０１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物の型はさらに、４）追加の化学的部分（存在する場合）によってさらに定義される。

【０７０２】

いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約１０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約２０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約３０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約４０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、パ

ーセンテージは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９１％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９２％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９３％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９４％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、少なくとも約９９％である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は（ＤＳ）^{nc}より大きく、ＤＳ及びｎｃは、それぞれ独立して、本開示で説明されている通りである。

【０７０３】

いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有する。いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドは、同一（同じ立体異性体）である。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、立体的に純粋なオリゴヌクレオチド組成物であり、複数のオリゴヌクレオチドは、同一（同じ立体異性体）であり、この組成物は、いずれかの他の立体異性体を含有しない。当業者は、プロセス、選択性、精製等が完全ではない場合があるため、１つ以上の他の立体異性体が不純物として存在する可能性があることを理解するであろう。

【０７０４】

いくつかの実施形態では、提供される組成物は、それが標的核酸［例えば、転写物（例えば、組成物のオリゴヌクレオチドとハイブリダイズするプレｍＲＮＡ、成熟ｍＲＮＡ、他の型のＲＮＡ等）］と接触する場合、標的核酸及び／又はそれによってコードされる産物のレベルが、参照条件下で観察されるものと比較して低減される点で特徴付けられる。いくつかの実施形態では、核酸が標的核酸のＡからＩへの編集の産物である核酸及び／又はその産物のレベルは、増大される。いくつかの実施形態では、参照条件は、組成物の非存在、参照組成物の存在及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、参照条件は、組成物の非存在である。いくつかの実施形態では、参照条件は、参照組成物の存在である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、オリゴヌクレオチドが標的核酸とハイブリダイズしない組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、オリゴヌクレオチドが標的核酸と十分に相補的な配列を含まない組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、オリゴヌクレオチドが同じ塩基配列を共有するが、同じ核酸塩基、糖及び／又はヌクレオチド間結合修飾を共有しない組成物である。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、参照組成物は、他の点で同一であるがキラル制御されていないオリゴヌクレオチド組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴヌクレオチドのラセミ調製物）である。

【０７０５】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸中の標的アデノシンの脱アミノ化を誘導し得る複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供し、オリゴヌクレオチドは、

共通の塩基配列と、

骨格結合の共通のパターンと、

１つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、

この組成物は、複数のオリゴヌクレオチドに関して、共通の塩基配列及び骨格結合のパターンを共有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮され、

このオリゴヌクレオチド組成物は、それが標的配列と接触する場合、標的核酸中の標的アデノシンの脱アミノ化が、組成物の非存在、参照組成物の存在及びこれらの組み合わせか

らなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較して改善される点で特徴付けられる。

【０７０６】

当業者によって理解される通り、標的アデノシンの脱アミノ化は、様々な技術を使用して評価され得る。いくつかの実施形態では、技術は、配列決定であり、脱アミノ化されたアデノシンは、Ｇ又はＩとして検出される。いくつかの実施形態では、脱アミノ化は、産物（例えば、ＲＮＡ、タンパク質（例えば、標的ＡがＩで置き換えられるが、他の点では標的核酸と同一である配列によってコードされる）等）のレベルによって評価される。

【０７０７】

本明細書で実証される通り、オリゴヌクレオチドの構造的要素（例えば、糖修飾、骨格結合、骨格のキラル中心、骨格リン修飾、そのパターン等）及びこれらの組み合わせは、驚くほど改善された特性及び／又は生物活性を提供し得る。

【０７０８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成のものであるが、立体異性体のものではない組成物中のオリゴヌクレオチドが、いくつかの場合、特定の精製手順後の前記オリゴヌクレオチド立体異性体の調製プロセスに由来する不純物である点で単一のオリゴヌクレオチド立体異性体の実質的に純粋な調製物である。

【０７０９】

いくつかの実施形態では、本開示は、キラル制御されており、いくつかの実施形態では立体的に純粋である、オリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、提供される組成物は、不規則ではないか又は制御されたレベルの１つ以上の個々のオリゴヌクレオチド型を含有する。いくつかの実施形態では、同じオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドは、同一である。

【０７１０】

核酸塩基

様々な核酸塩基が、本開示に従って提供されるオリゴヌクレオチド中で利用され得る。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、天然の核酸塩基であり、最も一般的に存在するものは、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、それがＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵではない点において、修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵ、例えば５ｍＣ、５－ヒドロキシメチルＣ等である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、アルキル置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｔである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｇである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ｕである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、５ｍＣである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵの置換された互変異性体である。いくつかの実施形態では、置換は、核酸塩基中の特定の官能基を保護して、オリゴヌクレオチド合成中の望ましくない反応を最小限にする。オリゴヌクレオチド合成における核酸塩基の保護のための好適な技術は、当技術分野で広く知られており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、オリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を改善する。例えば、多くの例で、５ｍＣは、特定の望ましくない生物学的作用、例えば免疫反応を調節するために、Ｃの代わりに利用され得る。いくつかの実施形態では、配列同一性を決定する場合、同じ水素結合パターンを有する置換された核酸塩基は、置換されていない核酸塩基と同じものとして処理され、例えば、５ｍＣは、Ｃと同様に処理され得る［例えば、Ｃの代わりに５ｍＣを有するオリゴヌクレオチド（例えば、ＡＴ５ｍＣＧ）は、対応する位置にＣを有するオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列（例えば、ＡＴＣＧ）を有するとみなされる］。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、少なくとも１つの窒素原子を有する、任

意選択的に置換された環であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの環ＢＡを含み、環ＢＡの少なくとも１つの単環式環は、窒素環原子を含む。

【０７１１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上のＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシチジン、５－ヒドロキシメチルシチジン、５－ホルミルシトシン又は５－カルボキシルシトシンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシチジンを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵ並びにＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵの任意選択的に置換された互変異性体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択的に保護されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ及び５ｍＣからなる群から選択される。

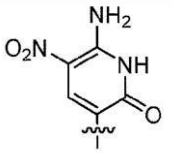
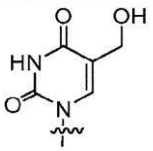
【０７１２】

本明細書で実証される通り、特定の位置での（例えば、標的アデノシン及びその隣接するヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける）特定の核酸塩基の利用により、改善された特性及び／又は活性（例えば、Ｉへのアデノシン編集）を有するオリゴヌクレオチドを提供し得る。いくつかの実施形態では、有用な核酸塩基は、本明細書で説明されている通りの環ＢＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオシド中の核酸塩基は、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡ又は環ＢＡの互変異性体であるか又はそれを含み、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されているか若しくは保護されているか、又は下記の任意選択的に置換されたか若しくは保護された互変異性体である。

【０７１３】

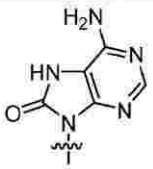
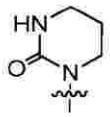
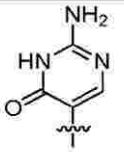
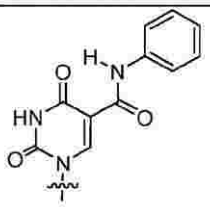
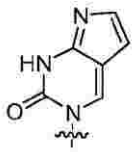
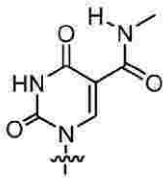
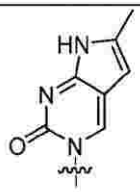
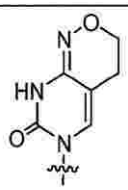
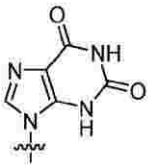
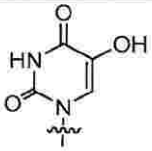
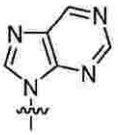
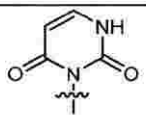
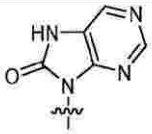
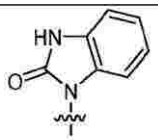
【表５３】

表BA-1.ある特定の有用な核酸塩基。

zdnp		b007U	

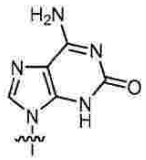
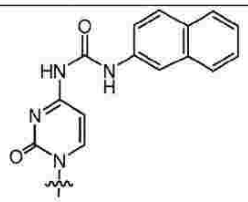
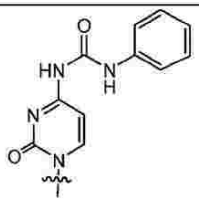
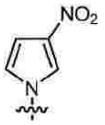
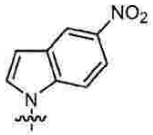
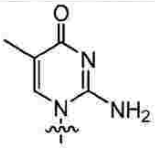
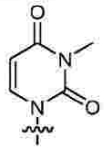
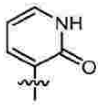
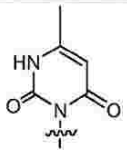
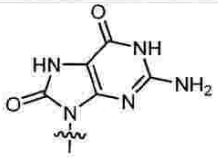
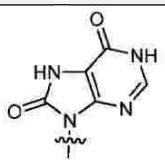
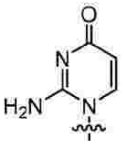
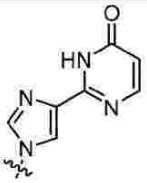
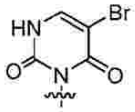
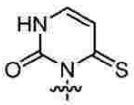
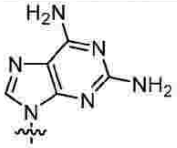
【０７１４】

【表５４】

b001U		b001A又は[o8A]	
b002U		b001C	
b003U又は[phc5U]		b002C	
b004U又は[nmc5U]		b003C又は[m6pyrC]	
b005U又は[dhpU]		b002I又は[Xan]	
b006U		b003I又は[プリン]	
b008U又は[3nU]		b009U又は[im2o]	
b002A		b003A又は[o2imbe]	

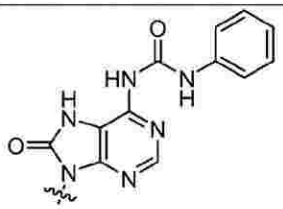
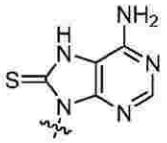
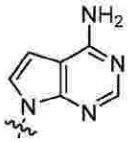
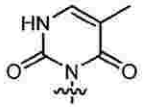
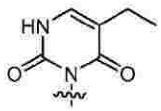
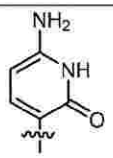
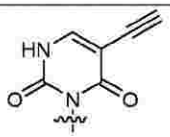
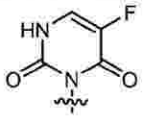
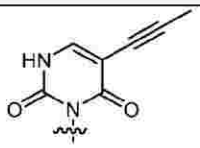
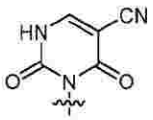
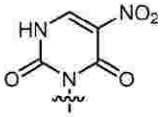
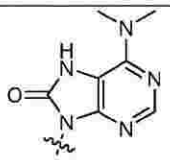
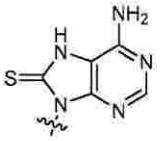
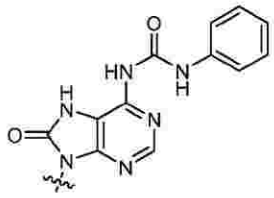
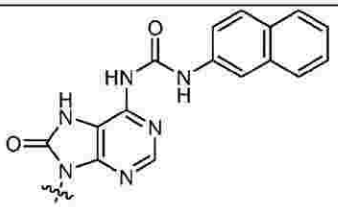
【０７１５】

【表５５】

b001G又は[イソG]		b007C	
b004C又は[pamC]		b005C又は[no3pyr]	
b006C又は[no5ind]		b008C又は[mi5C]	
b011U又は[m3U]		b012U又は[o2pyr]	
b013U又は[3nm6U]		b002G	
b004I又は[o68pur]		b009C又は[イソC]	
b014I		b014U	
b015U		b004A又は[n2A]	

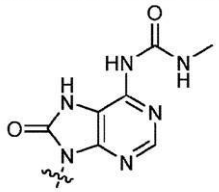
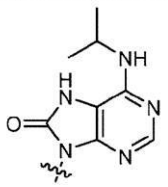
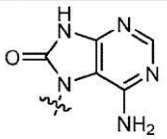
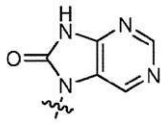
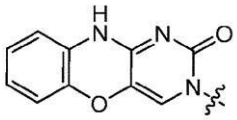
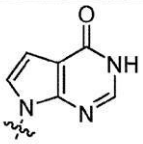
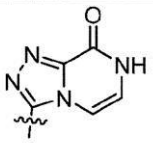
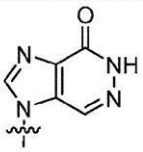
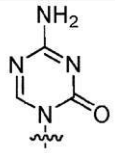
【０７１６】

【表５６】

b005A		b006A又は[s8A]	
b007A又は[c7A]		[3nT]	
[3nc5U]			
		[3nfl5U]	
[3npry5U]		[3ncn5U]	
			
			
		[napth6o8A]	

【０７１７】

【表５７】

		[ipr6o8A]	
			
			
[c7In]		[c39z48In]	
[z2c3In]		[z5C]	

【０７１８】

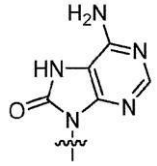
いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｔｈｐ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐである。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上のそのような核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような核酸塩基を含む化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような核酸塩基を含む単量体（例えば、オリゴヌクレオチド合成に有用なもの）を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような核酸塩基を含むホスホラミダイトを提供する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、ＣＥＤホスホラミダイトである。いくつかの実施形態では、単量体は、本明細書で説明されている通りの補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合、Ｏ及びＳへの結合、Ｓ及びＳへの結合等を形成する）。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りの不斉補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合を形成する）。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、そのような核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために保護されている。

【０７１９】

いくつかの実施形態では、本開示は、様々なヌクレオシドを提供する。いくつかの実施形態では、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１

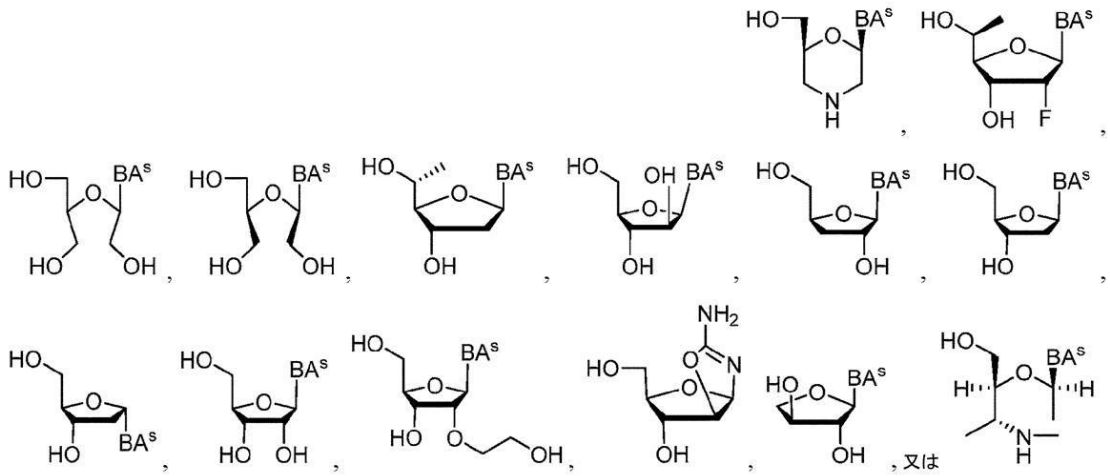
５Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ又はｂ００７Ｃは、それぞれ核酸塩基がｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ又はｂ００７Ｃであるヌクレオシドも指し得る。例えば、ｂ００１Ａは、核酸塩基が

【化３６０】



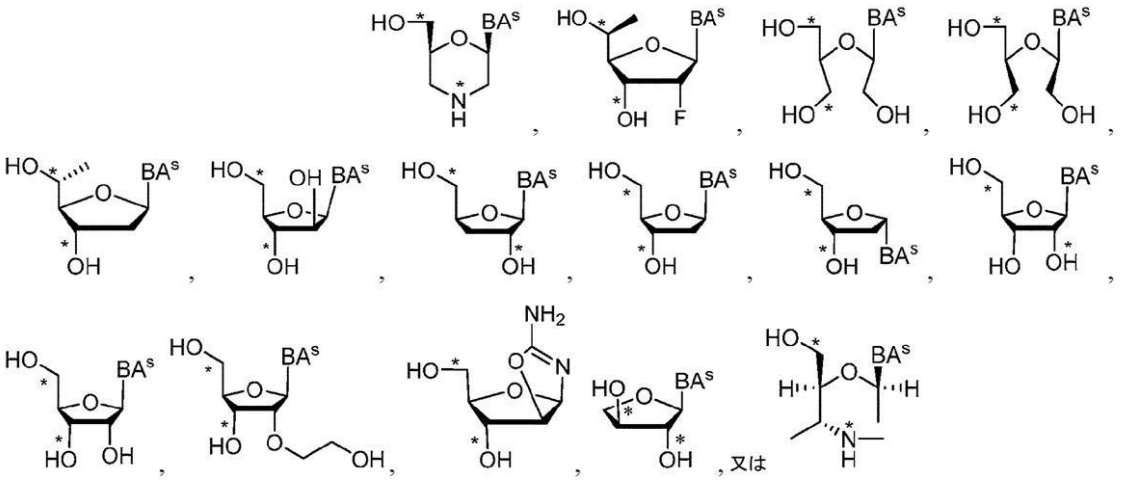
であり、及び糖が天然のＤＮＡ糖であるヌクレオシドを指し得、糖修飾も示され得、例えば、ｂ００１ｒＡにおける「ｒ」は、糖上に２’－ＯＨが存在する（天然のＲＮＡ糖）ことを示す。いくつかの実施形態では、本開示は、

【化３６１】



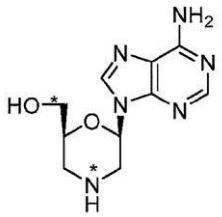
又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、提供される化合物、例えば、ヌクレオシドは、

【化３６２】



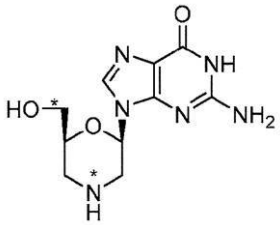
又はその塩の構造（式中、「＊」は、様々なオリゴヌクレオチド中の場合、ヌクレオチド間連結への連結を示し、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）を有する。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りの核酸塩基（例えば、ＢＡ）である。いくつかの実施形態では、ＢＡは、オリゴヌクレオチド合成のために保護されている。いくつかの実施形態では、提供されるヌクレオシドは、Ａｓｍ０１（

【化３６３】



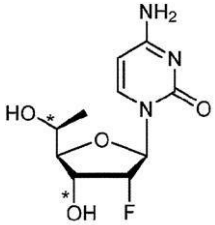
、Ｇｓｍ０１（

【化３６４】



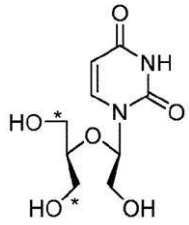
）、５ＭＳｆＣ（

【化３６５】



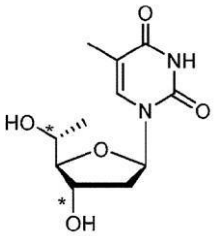
）、Ｕｓｍ０４（

【化３６６】



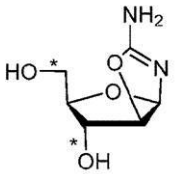
）、５ＭＲｄＴ（

【化３６７】



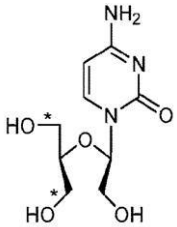
）、Ｌ０３４（

【化３６８】



）、Ｃｓｍ０４（

【化３６９】



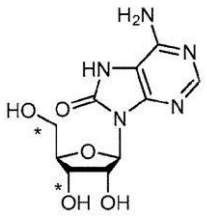
）、ｂ００１Ａ（

【化３７０】



）、ｂ００１ｒＡ（

【化３７１】



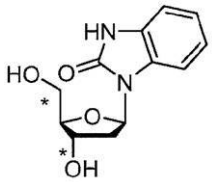
）、ｂ００２Ａ（

【化３７２】



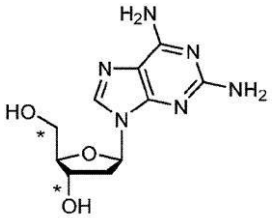
）、ｂ００３Ａ（

【化３７３】



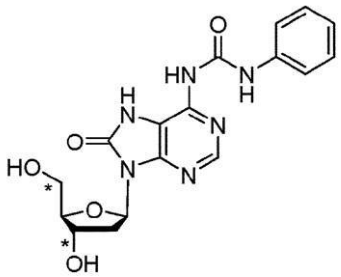
）、ｂ００４Ａ（

【化３７４】



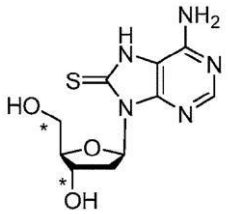
）、ｂ００５Ａ（

【化３７５】



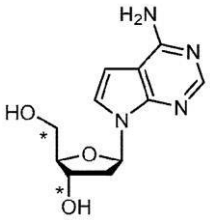
）、ｂ００６Ａ（

【化３７６】



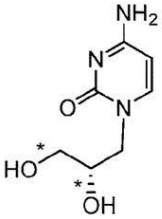
）、ｂ００７Ａ（

【化３７７】



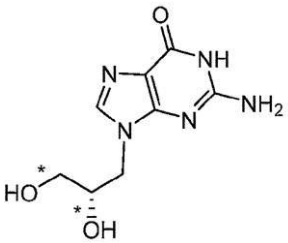
）、Ｃｓｍ１１（

【化３７８】



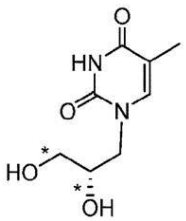
）、Ｇｓｍ１１（

【化３７９】



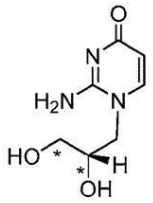
）、Ｔｓｍ１１（

【化３８０】



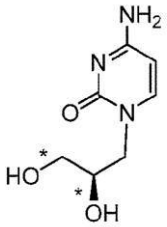
）、ｂ００９Ｃｓｍ１１（

【化３８１】



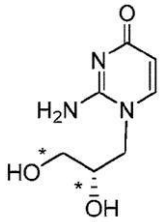
）、Ｃｓｍ１２（

【化３８２】



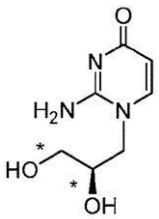
）、ｂ００９Ｃｓｍ１１（

【化３８３】



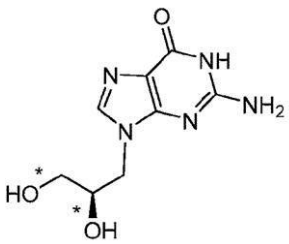
）、ｂ００９Ｃｓｍ１２（

【化３８４】



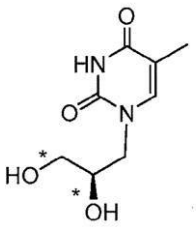
）、Ｇｓｍ１２（

【化３８５】



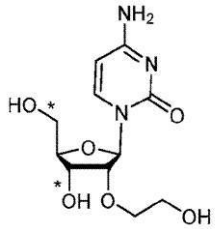
）、Ｔｓｍ１２（

【化３８６】



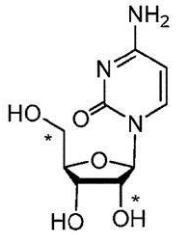
）、ｒＣｓｍ１３（

【化３８７】



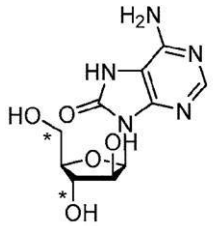
）、ｒＣｓｍ１４（

【化３８８】



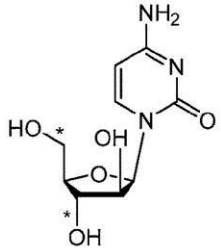
）、ｂ００１Ａｓｍ１５（

【化３８９】



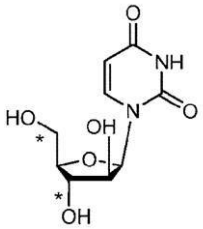
）、Ｃｓｍ１５（

【化３９０】



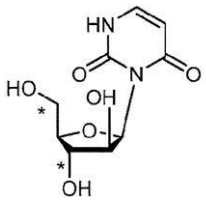
）、Ｕｓｍ１５（

【化３９１】



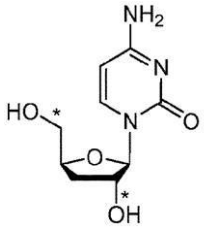
）、ｂ００８Ｕｓｍ１５（

【化３９２】



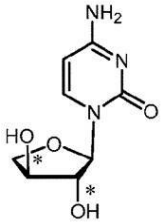
）、Ｃｓｍ１６（

【化３９３】



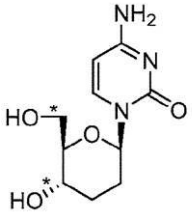
）、Ｃｓｍ１７（

【化３９４】



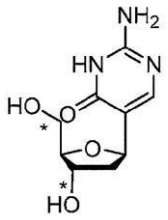
）、Ｃｓｍ１９（

【化３９５】



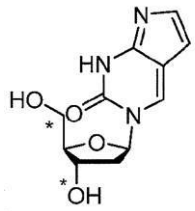
）、ｂ００１Ｃ（

【化３９６】



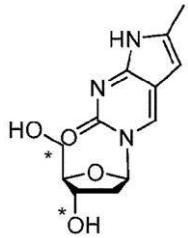
）、ｂ００２Ｃ（

【化３９７】



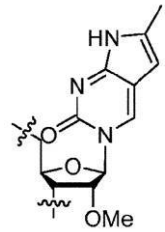
）、ｂ００３Ｃ（

【化３９８】



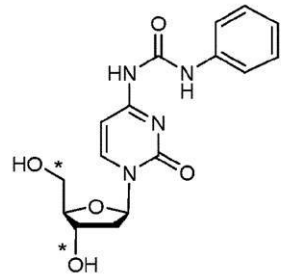
）、ｂ００３ｍＣ（

【化３９９】



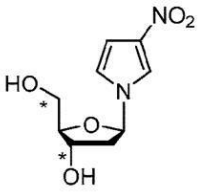
）、ｂ００４Ｃ（

【化４００】



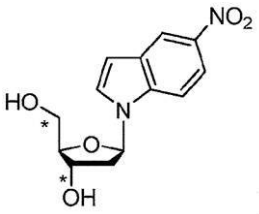
）、ｂ００５Ｃ（

【化４０１】



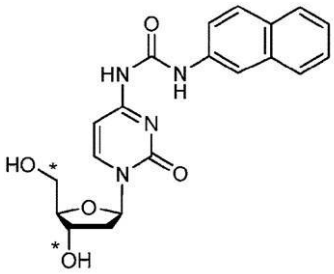
）、ｂ００６Ｃ（

【化４０２】



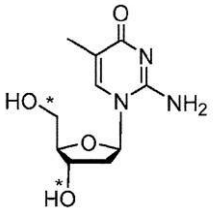
）、ｂ００７Ｃ（

【化４０３】



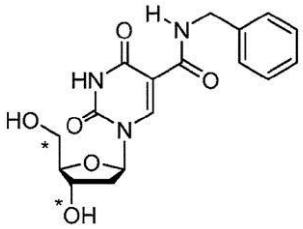
）、ｂ００８Ｃ（

【化４０４】



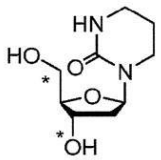
）、ｂ００１Ｕ（

【化４０５】



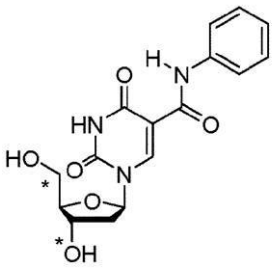
）、ｂ００２Ｕ（

【化４０６】



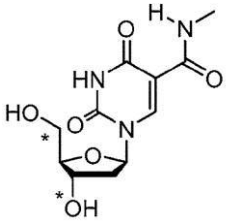
）、ｂ００３Ｕ（

【化４０７】



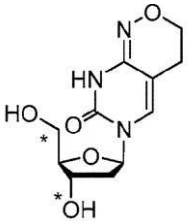
）、ｂ００４Ｕ（

【化４０８】



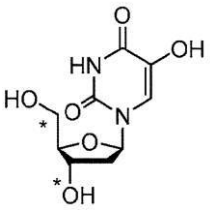
）、ｂ００５Ｕ（

【化４０９】



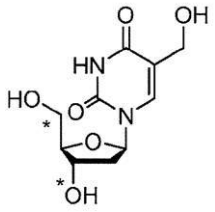
）、ｂ００６Ｕ（

【化４１０】



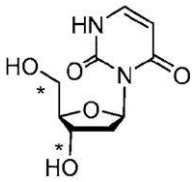
）、ｂ００７Ｕ（

【化４１１】



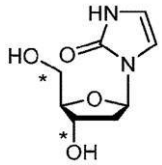
）、ｂ００８Ｕ（

【化４１２】



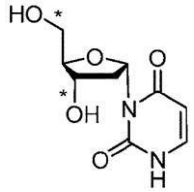
）、ｂ００９Ｕ（

【化４１３】



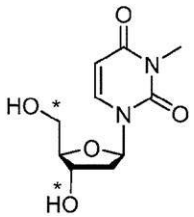
）、ｂ０１０Ｕ（

【化４１４】



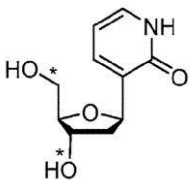
）、ｂ０１１Ｕ（

【化４１５】



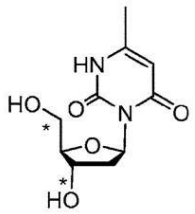
）、ｂ０１２Ｕ（

【化４１６】



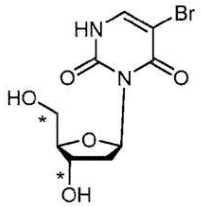
）、ｂ０１３Ｕ（

【化４１７】



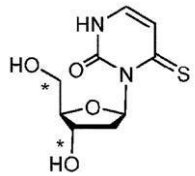
）、ｂ０１４Ｕ（

【化４１８】



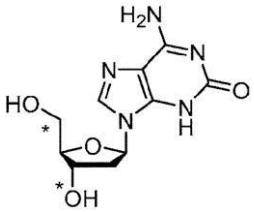
）、ｂ０１５Ｕ（

【化４１９】



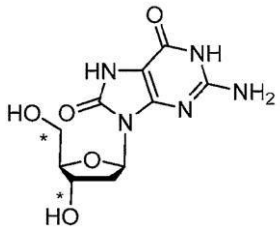
）、ｂ００１Ｇ（

【化４２０】



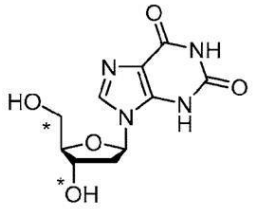
）、ｂ００２Ｇ（

【化４２１】



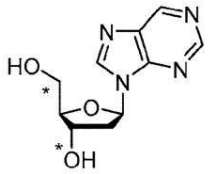
）、ｂ００２Ｉ（

【化４２２】



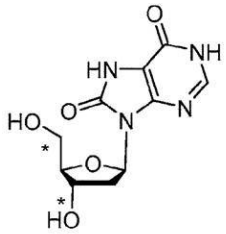
）、ｂ００３Ｉ（

【化４２３】



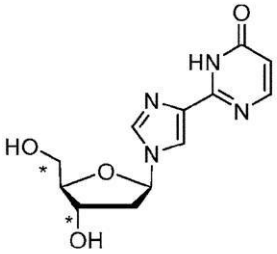
）、ｂ００４Ｉ（

【化４２４】



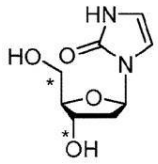
）、ｂ０１４Ｉ（

【化４２５】



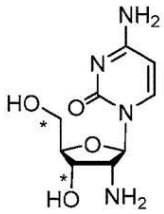
）、ｂ００９Ｕ（

【化４２６】



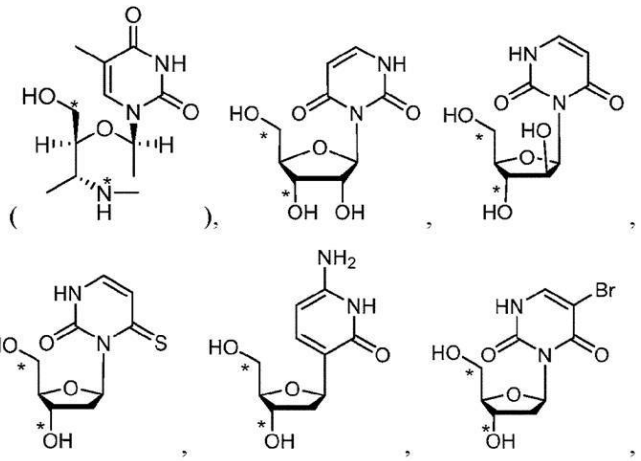
）、ａＣ（

【化４２７】

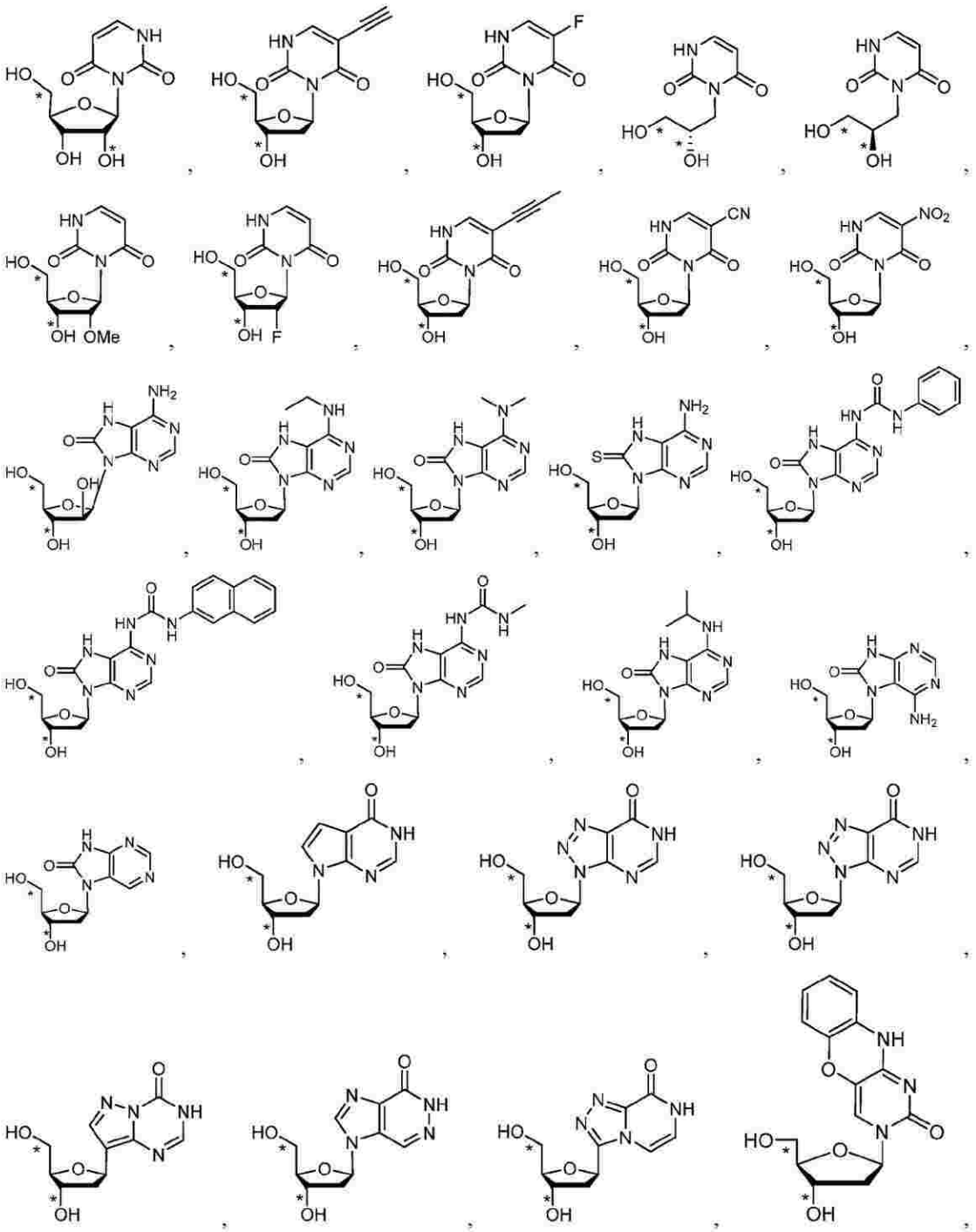


）、Ｔｓｍ１８

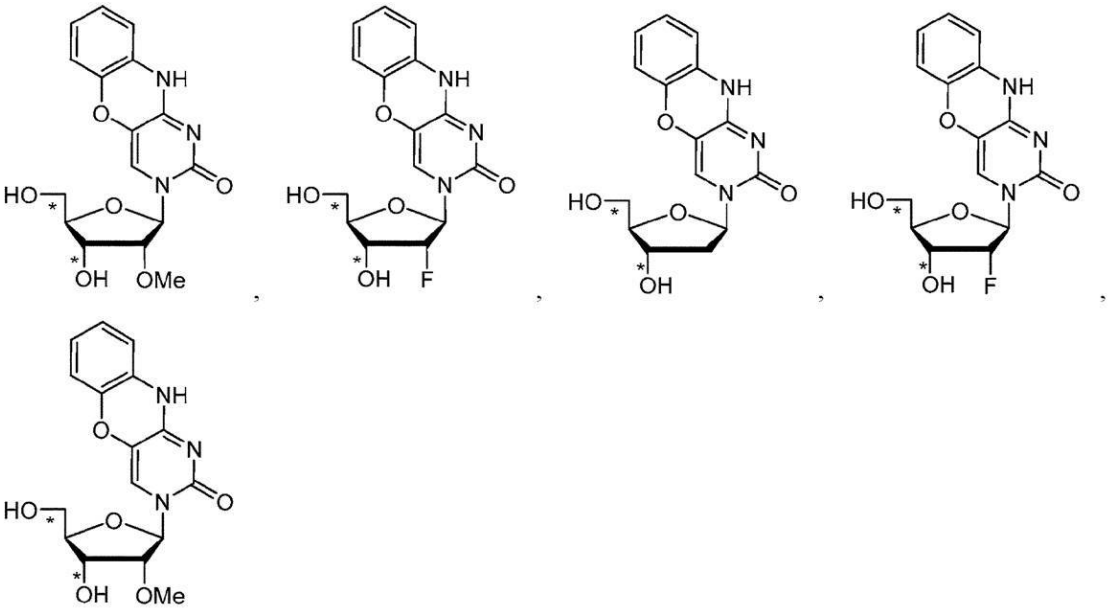
【化４２８】



【化４２９】



【化４３０】



又はその塩（式中、「＊」は、様々オリゴヌクレオチド中の場合、ヌクレオチド間結合への連結を示す）から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されているヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、窒素原子（例えば、ｓｍ０１、ｓｍ１８等）を介してヌクレオチド間結合に連結されており、この窒素原子は、結合リン原子に直接連結されている。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りのヌクレオシド（例えば、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、Ｔｓｍ１８等）の単量体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りのヌクレオシドのホスホラミダイトを提供する。いくつかの実施形態では、そのような単量体又はホスホラミダイトは、保護されたヒドロキシル（例えば、ＤＭＴｒＯ－）及び／又は保護された核酸塩基（例えば、オリゴヌクレオチド合成用）を含む。いくつかの実施形態では、そのような単量体又はホスホラミダイトは、保護されたヒドロキシル（例えば、ＤＭＴｒＯ－）、任意選択的に保護された核酸塩基（例えば、オリゴヌクレオチド合成に有用なものとして）及び／又は不斉補助基を含む。様々なヌクレオシド及び／又は化合物のオリゴヌクレオチドへの組み込みに有用な特定の試薬（例えば、様々なホスホラミダイト）並びにオリゴヌクレオチド調製にそのような試薬を利用するための特定の技術（例えば、サイクル、条件等）は、実施例、国際公開第２０２１／０７１８５８号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明されている。修飾されたヌクレオシドを含む特定のオリゴヌクレオチド及びその組成物が、そのような試薬及び技術を利用して調製され、例（例えば、表１中のもの等の様々な表中のもの）として本明細書で提示されている。

【０７２０】

いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含む化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含む単量体（例えば、オリゴヌクレオチド合成に有用なもの）を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含むホスホラミダイトを提供する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、ＣＥＤホスホラミダイトである。いくつかの実施形態では、単量体は、本明細書で説明されている通りの補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合、Ｏ及びＳへの結合、Ｓ及びＳへの結合等を形成する）。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りの不斉補助剤部分を含む（例えば、Ｐが、Ｏ及びＮへの結合を形成する）

。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために保護される。

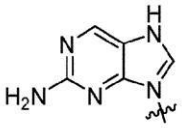
【０７２１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、シュードイソシチジン、Ｂｅｎｎｅｒ’ｓ塩基Ｚ、５－ヒドロキシＣ、５－アミノＣ及び８－オキソＡから独立して選択される１つ以上の構造を含む。

【０７２２】

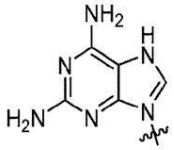
いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換された２ＡＰ（２－アミノプリン、

【化４３１】



）又はＤＡＰ（２，６－ジアミノプリン、

【化４３２】



）である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換された２ＡＰである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたＤＡＰである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、２ＡＰである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ＤＡＰである。

【０７２３】

当業者によって理解される通り、様々な核酸塩基が当技術分野で知られおり、本開示に従って利用され得、例えば、各々の糖、塩基及びヌクレオチド間結合修飾が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されており、及びオリゴヌクレオチド合成に有用である。

【０７２４】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、天然の核酸塩基又は天然の核酸塩基から誘導される修飾された核酸塩基である。例としては、任意選択的にアシル保護基によってそれぞれのアミノ基が保護されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン及びグアニン、２－フルオロフラシル、２－フルオロシトシン、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル、２，６－ジアミノプリン、アザシトシン、シュードイソシトシン及びシュードウラシル等の

ピリミジン類似体並びに８－置換プリン、キサンチン又はヒポキサンチン（後者の２つは、天然の分解産物である）等の他の修飾された核酸塩基が挙げられる。修飾された核酸塩基の特定の例は、Chiu and Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048, Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196及びRevankar and Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313に開示されている。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン又はグアニンである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、水素結合及び／又はウラシル、チミン、アデニン、シトシン若しくはグアニンの塩基対合に関する機能的置換である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシン又はグアニンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、５－メチルシトシン又はグアニンである。

【０７２５】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の５－メチルシトシンを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、塩基配列が本明細書、例えば表１に開示されているオリゴヌクレオチドを提供し、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得、各シトシンは、任意選択的に及び独立して、５－メチルシトシンで置き換えられるか又はその逆である。当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、５ｍＣは、オリゴヌクレオチドの塩基配列に関してＣとして処理され得る（このようなオリゴヌクレオチドは、Ｃ位置で核酸塩基修飾を含む（例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい））。オリゴヌクレオチドの説明において、典型的には、別段の記載がない限り、核酸塩基、糖及びヌクレオチド間結合は、修飾されていない。

【０７２６】

いくつかの実施形態では、修飾された塩基は、任意選択的に置換されたアデニン、シトシン、グアニン、チミン若しくはウラシル又はこれらの互変異性体である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、以下の１つ以上の修飾によって修飾されている：
核酸塩基が、アシル、ハロゲン、アミノ、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボキシル、ヒドロキシル、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、置換されたシリル及びこれらの組み合わせから独立して選択される１つ以上の任意選択的に置換された基によって修飾されるか、
核酸塩基の１つ以上の原子が、独立して、炭素、窒素及び硫黄から選択される異なる原子で置き換えられるか、
核酸塩基中の１つ以上の二重結合が、独立して、水素化されるか、又は
１つ以上のアリール又はヘテロアリール環が、独立して、核酸塩基に挿入される、修飾されたアデニン、シトシン、グアニン、チミン又はウラシルである。

【０７２７】

いくつかの実施形態では、塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵであり、１つ以上の－ＮＨ$_2$は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$－で置き換えられており、１つ以上の－ＮＨ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－で置き換えられており、１つ以上の＝Ｎ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）－で置き換えられており、１つ以上の＝ＣＨ－は、独立して及び任意選択的に、＝Ｎ－で置き換えられており、１つ以上の＝Ｏは、独立して及び任意選択的に、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^1）又は＝Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$で置き換えられておりこの場合、２つ以上の－Ｌ－Ｒ^{1}は、任意選択的に、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、修飾された塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵであり、１つ以上の－ＮＨ$_2$は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_3$に置き換えられており、１つ以上の－ＮＨ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^1）$_2$－に置き換えら

れており、１つ以上の＝Ｎ－は、独立して及び任意選択的に、－Ｃ（－Ｌ－Ｒ^{1}）－に置き換えられており、１つ以上の＝ＣＨ－は、独立して及び任意選択的に、＝Ｎ－に置き換えられており、及び１つ以上の＝Ｏは、独立して及び任意選択的に、＝Ｓ、＝Ｎ（－Ｌ－Ｒ^{1}）又は＝Ｃ（－Ｌ－Ｒ^{1}）$_{2}$に置き換えられており、式中、２つ以上の－Ｌ－Ｒ^{1}は、任意選択的に、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子環原子を有する３～３０員環の二環式又は多環式環を形成し、修飾された塩基は、天然Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵと異なる。いくつかの実施形態では、塩基は、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵである。いくつかの実施形態では、修飾された塩基は、置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ又はＵであり、修飾された塩基は、天然Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵと異なる。

【０７２８】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、当技術分野、例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号で知られる修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、フェニル環等の１つ以上のアリール及び／又はヘテロアリール環の付加によってサイズが拡大した核酸塩基である。核酸塩基の置き換えを含む修飾された核酸塩基の特定の例が、Glen Researchカタログ（Glen Research, Sterling, Virginia）；Krueger AT et al., Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141-150；Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943；Benner S.A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553-543；Romesberg, F.E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733又はHirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627で説明されている。いくつかの実施形態では、拡大したサイズの核酸塩基は、例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されている拡大したサイズの核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、コーリン又はポルフィリンに由来する環等の部分である。特定のポルフィリンに由来する塩基の置き換えは、例えば、Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380で説明されている。いくつかの実施形態では、ポルフィリンに由来する環は、例えば、国際公開第２０１７／２１９６４７号で説明されているポルフィリンに由来する環である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、国際公開第２０１７／２１９６４７号で説明されている修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、蛍光性である。そのような蛍光性の修飾された核酸塩基の例として、フェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサンチン、イソザントプテリン、テルフェニル、テルチオフェン、ベンゾテルチオフェン、クマリン、ルマジン、テザースチルベン、ベンゾ－ウラシル、ナフト－ウラシル等、及び例えば、国際公開第２０１７／２１０６４７号で説明されているものが挙げられる。いくつかの実施形態では、核酸塩基又は修飾された核酸塩基は、Ｃ５－プロピンＴ、Ｃ５－プロピンＣ、Ｃ５－チアゾール、フェノキサジン、２－チオ－チミン、５－トリアゾリルフェニル－チミン、ジアミノプリン及びＮ２－アミノプロピルグアニンから選択される。

【０７２９】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、５－置換されたピリミジン、６－アザピリミジン、アルキル又はアルキニル置換されたピリミジン、アルキル置換されたプリン並びにＮ－２、Ｎ－６及びＯ－６置換されたプリンから選択される。特定の実施形態では、修飾された核酸塩基は、２－アミノプロピルアデニン、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、６－Ｎ－メチルグアニン、６－Ｎ－メチルアデニン、２－プロピルアデニン、２－チオウラシル、２－チオチミン及び２－チオシトシン、５－プロピニル（－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_{3}$）ウラシル、５－プロピニルシトシン、６－アゾウラシル、６－アゾシトシン、６－アゾチミン、５－リボシルウラシル（シュードウラシル）、４－チオウラシル、８－ハロ、８－アミノ、８－チオール、８－チオアルキル、８－ヒドロキシル、８－アザ及び他の８－置換されたプリン、５－ハロ、特に５－ブロモ、５－トリフルオロメチル、５－ハロウラシル及び５－ハロシトシン、７－メチルグアニン、７－メチルアデニン、２－Ｆ－アデニン、２－アミノアデニン、７－デアザグアニン、７－デアザアデニン、３－デアザグアニン、３－デアザアデニン、６－Ｎ－

ベンゾイルアデニン、２－Ｎ－イソブチリルグアニン、４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルシトシン、５－メチル４－Ｎ－ベンゾイルウラシル、ユニバーサル塩基、疎水性塩基、雑多な塩基、サイズが拡大された塩基並びにフッ化塩基から選択される。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン、１，３－ジアザフェノチアジン－２－オン又は９－（２－アミノエトキシ）－１，３－ジアザフェノキサジン－２－オン（Ｇ－クランプ）等の三環式ピリミジンである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、プリン又はピリミジン塩基が、他の複素環、例えば７－デアザ－アデニン、７－デアザグアノシン、２－アミノピリジン又は２－ピリドンで置き換えられているものである。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、米国特許第３６８７８０８号、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859；Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613；Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288又はChapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443で説明されているものである。

【０７３０】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基及びその方法は、米国特許出願公開第２００３０１５８４０３号、米国特許第３６８７８０８号、同第４８４５２０５号、同第５１３０３０２号、同第５１３４０６６号、同第５１７５２７３号、同第５３６７０６６号、同第５４３２２７２号、同第５４３４２５７号、同第５４５７１８７号、同第５４５９２５５号、同第５４８４９０８号、同第５５０２１７７号、同第５５２５７１１号、同第５５５２５４０号、同第５５８７４６９号、同第５５９４１２１号、同第５５９６０９１号、同第５６１４６１７号、同第５６４５９８５号、同第５６８１９４１号、同第５７５０６９２号、同第５７６３５８８号、同第５８３０６５３号又は同第６００５０９６号で説明されているものである。

【０７３１】

いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、置換されている。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、ヘテロ原子、アルキル基又は蛍光部分、ビオチン若しくはアビジン部分又は他のタンパク質若しくはペプチドに連結された連結部分を含有するように置換されている。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、最も古典的な意味での核酸塩基ではないが、核酸塩基と同様に機能する「ユニバーサル塩基」である。ユニバーサル塩基の一例は、３－ニトロピロールである。

【０７３２】

いくつかの実施形態では、提供される技術において利用され得るヌクレオシドは、修飾された核酸塩基及び／又は修飾された糖、例えば、４－アセチルシチジン；５－（カルボキシヒドロキシルメチル）ウリジン；２’－Ｏ－メチルシチジン；５－カルボキシメチルアミノメチル－２－チオウリジン；５－カルボキシメチルアミノメチルウリジン；ジヒドロウリジン；２’－Ｏ－メチルシュードウリジン；ベータ，Ｄ－ガラクトシルキューオシン；２’－Ｏ－メチルグアノシン；N^6－イソペンテニルアデノシン；１－メチルアデノシン；１－メチルシュードウリジン；１－メチルグアノシン；ｌ－メチルイノシン；２，２－ジメチルグアノシン；２－メチルアデノシン；２－メチルグアノシン；N^7－メチルグアノシン；３－メチル－シチジン；５－メチルシチジン；５－ヒドロキシメチルシチジン；５－ホルミルシトシン；５－カルボキシルシトシン；N^6－メチルアデノシン；７－メチルグアノシン；５－メチルアミノエチルウリジン；５－メトキシアミノメチル－２－チオウリジン；ベータ，Ｄ－マンノシルキューオシン；５－メトキシカルボニルメチルウリジン；５－メトキシウリジン；２－メチルチオ－N^6－イソペンテニルアデノシン；Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシル－２－メチルチオプリン－６－イル）カルバモイル）スレオニン；Ｎ－（（９－ベータ，Ｄ－リボフラノシルプリン－６－イル）－Ｎ－メ

チルカルバモイル）スレオニン；ウリジン－５－オキシ酢酸メチルエステル；ウリジン－５－オキシ酢酸（ｖ）；シュードウリジン；キューオシン；２－チオシチジン；５－メチル－２－チオウリジン；２－チオウリジン；４－チオウリジン；５－メチルウリジン；２’－Ｏ－メチル－５－メチルウリジン；及び２’－Ｏ－メチルウリジンを含む。

【０７３３】

いくつかの実施形態では、核酸塩基（例えば、修飾された核酸塩基）は、例えば、抗体、抗体断片、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド又はキレート化部分等の１つ以上の生体分子結合部分を含む。他の実施形態では、核酸塩基は、５－ブロモウラシル、５－ヨードウラシル又は２，６－ジアミノプリンである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、蛍光性又は生体分子結合部分との置換を含む。いくつかの実施形態では、置換基は、蛍光性部分である。いくつかの実施形態では、置換基は、ビオチン又はアビジンである。

【０７３４】

核酸塩基及び関連する方法の特定の例は、米国特許第３６８７８０８号、同第４８４５２０５号、同第５１３０３０号、同第５１３４０６６号、同第５１７５２７３号、同第５３６７０６６号、同第５４３２２７２号、同第５４５７１８７号、同第５４５７１９１号、同第５４５９２５５号、同第５４８４９０８号、同第５５０２１７７号、同第５５２５７１１号、同第５５５２５４０号、同第５５８７４６９号、同第５５９４１２１号、同第５５９６０９１号、同第５６１４６１７号、同第５６８１９４１号、同第５７５０６９２号、同第６０１５８８６号、同第６１４７２００号、同第６１６６１９７号、同第６２２２０２５号、同第６２３５８８７号、同第６３８０３６８号、同第６５２８６４０号、同第６６３９０６２号、同第６６１７４３８号、同第７０４５６１０号、同第７４２７６７２号又は同第７４９５０８８号で説明されている。

【０７３５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Gryaznov, S; Chen, J.-K. J. Am. Chem.Soc.1994, 116, 3143；Hendrix et al.1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup et al.1996 Bioorg.Med.Chem.4: 5；Jepsen et al.2004 Oligo.14: 130-146；Jones et al. J. Org.Chem.1993, 58, 2983；Koizumi et al.2003 Nuc. Acids Res.12: 3267-3273；Koshkin et al.1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar et al.1998 Bioo.Med.Chem.Let.8: 2219-2222；Lauritsen et al.2002 Chem.Comm.5: 530-531；Lauritsen et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13: 253-256；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Morita et al.2001 Nucl. Acids Res.Supp.1: 241-242；Morita et al.2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12: 73-76；Morita et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226；Nielsen et al.1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al.1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl.1: 3423-3433；Obika et al.1997 Tetrahedron Lett.38 (50): 8735-8；Obika et al.1998 Tetrahedron Lett.39: 5401-5404；Pallan et al.2012 Chem.Comm.48: 8195-8197；Petersen et al.2003 TRENDS Biotech.21: 74-81；Rajwanshi et al.1999 Chem.Commun.1395-1396；Schultz et al.1996 Nucleic Acids Res.24: 2966；Seth et al. 2009 J. Med.Chem.52: 10-13；Seth et al.2010 J. Med.Chem.53: 8309-8318；Seth et al.2010 J. Org.Chem.75: 1569-1581；Seth et al.2012 Bioo. Med.Chem.Lett.22: 296-299；Seth et al.2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1, e47；Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R；Vasquez, Guillermo；Lee, Sam；Prakash, Thazha P；Kinberger, Garth；Migawa, Michael T；Gaus, Hans；Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh et al.1998 Chem.Comm.1247-1248；Singh et al.1998 J. Org.Chem.63: 10035-39；Singh et al.1998 J. Org.Chem.63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131；Ts’o et al. Ann. N. Y. Acad.Sci.1988, 507, 220；Van Aerschot et al.1995 Angew. Ch

em. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Vasseur et al. J. Am. Chem.Soc.1992, 114, 4006；国際公開第２００７０９００７１号又は同第２０１６／０７９１８１号のいずれかで説明されている核酸塩基、糖、ヌクレオシド及び／又はヌクレオチド間結合を含む。

【０７３６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、Feldman et al.2017 J. Am. Chem.Soc.139: 11427-11433, Feldman et al.2017 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114: E6478-E6479, Hwang et al.2009 Nucl. Acids Res.37: 4757-4763, Hwang et al.2008 J. Am. Chem.Soc.130: 14872-14882, Lavergne et al. 2012 Chem. Eur. J. 18: 1231-1239, Lavergne et al.2013 J. Am. Chem.Soc.135: 5408-5419, Ledbetter et al.2018 J. Am. Chem.Soc.140: 758-765, Malyshev et al.2009 J. Am. Chem.Soc.131: 14620-14621, Seo et al.2009 Chem.Bio.Chem.10: 2394-2400のいずれかで説明されている修飾された核酸塩基、ヌクレオシド又はヌクレオチドを含み、例えば、ｄ３ＦＢ、ｄ２Ｐｙ類似体、ｄ２Ｐｙ、ｄ３ＭＰｙ、ｄ４ＭＰｙ、ｄ５ＭＰｙ、ｄ３４ＤＭＰｙ、ｄ３５ＤＭＰｙ、ｄ４５ＤＭＰｙ、ｄ５ＦＭ、ｄ５ＰｒＭ、ｄ５ＳＩＣＳ、ｄＦＥＭＯ、ｄＭＭＯ２、ｄＮａＭ、ｄＮＭ０１、ｄＴＰＴ３、２’－アジド、２’－クロロ、２’－アミノ又はアラビノース糖を有するヌクレオチド、イソカルボスチリル－、ナフチル－及びアザインドール－ヌクレオチド並びにその修飾及び誘導体及び機能付加されたバージョン、例えば、糖が２’－修飾及び／又は他の修飾並びにメター塩素、－臭素、－ヨウ素、－メチル又は－プロピニル置換基を有するｄＭＭＯ２誘導体を含む。

【０７３７】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロ原子の環原子を含む少なくとも１つの任意選択的に置換された環を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、窒素環原子を含む少なくとも１つの任意選択的に置換された環を含む。いくつかの実施形態では、そのような環は、芳香族である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、ヘテロ原子を介して糖に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、窒素原子を介して糖に結合している。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、環窒素原子を介して糖に結合している。

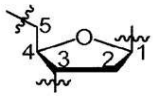
【０７３８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、各々の塩基及び修飾された核酸塩基が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りの核酸塩基又は修飾された核酸塩基を含む。

【０７３９】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたプリン塩基残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたプリン塩基残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたアデニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたアデニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたグアニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたグアニン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたシトシン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたシトシン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたチミン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたチミン残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換されたウラシル残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、保護されたウラシル残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、任意選択的に置換された５－メチルシトシン残基である。いくつ

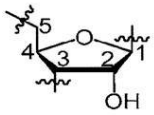
かの実施形態では、核酸塩基は、保護された５－メチルシトシン残基である。
【０７４０】
いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、米国特許第５５５２５４０号、同第６２２２０２５号、同第６５２８６４０号、同第４８４５２０５号、同第５６８１９４１号、同第５７５０６９２号、同第６０１５８８６号、同第５６１４６１７号、同第６１４７２００号、同第５４５７１８７号、同第６６３９０６２号、同第７４２７６７２号、同第５４５９２５５号、同第５４８４９０８号、同第７０４５６１０号、同第３６８７８０８号、同第５５０２１７７号、同第５５２５７１１号、同第６２３５８８７号、同第５１７５２７３号、同第６６１７４３８号、同第５５９４１２１号、同第６３８０３６８号、同第５３６７０６６号、同第５５８７４６９号、同第６１６６１９７号、同第５４３２２７２号、同第７４９５０８８号、同第５１３４０６６号又は同第５５９６０９１号で説明されている修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、国際公開第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されており、及び本開示に従って利用され得る。
【０７４１】
いくつかの実施形態では、核酸塩基は、オリゴヌクレオチド調製において使用される通りの保護された塩基残基である。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、各々の塩基残基が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２０１１／０２９４１２４号、同第２０１５／０２１１００６号、同第２０１５／０１９７５４０号、国際公開第２０１５／１０７４２５号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で示されている塩基残基である。
【０７４２】
糖
本開示に従って、修飾された糖を含む様々な糖が利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドに組み込まれた場合、改善された特性及び／又は活性を提供し得る他の構造的要素（例えば、ヌクレオチド間結合修飾及びそのパターン、その骨格キラル中心のパターン等）と任意選択的に組み合わされた糖修飾及びそのパターンを提供する。
【０７４３】
最も一般的な天然に存在するヌクレオシドは、核酸塩基アデノシン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）又はウラシル（Ｕ）に連結されたリボース糖（例えば、ＲＮＡにおいて）又はデオキシリボース糖（例えば、ＤＮＡにおいて）を含む。いくつかの実施形態では、糖、例えば、表１における多くのオリゴヌクレオチドにおける様々な糖（別段の記載がない限り）は、
【化４３３】



の構造を有する天然のＤＮＡ糖（ＤＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにおいて）であり、核酸塩基は、１’位に結合しており、３’及び５’位は、ヌクレオチド間結合に連結されており（当業者によって理解される通り）、オリゴヌクレオチドの５’末端の場合、５’位は、５’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、オリゴヌクレオチドの３’末端の場合、３

’位は、３’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３４】



の構造を有する天然のＲＮＡ糖（ＲＮＡ核酸又はオリゴヌクレオチドにおいて）であり、核酸塩基は、１’位に結合しており、３’及び５’位は、ヌクレオチド間結合に連結されており（当業者によって理解される通り）、オリゴヌクレオチドの５’末端の場合、５’位は、５’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得、オリゴヌクレオチドの３’末端の場合、３’位は、３’末端基（例えば、－ＯＨ）に連結され得る。いくつかの実施形態では、糖は、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖ではない点において、修飾された糖である。特に、修飾された糖は、改善された安定性を提供し得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、１つ以上のハイブリダイゼーション特性を変化させ及び／又は最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、標的核酸認識を変化させ及び／又は最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、Ｔｍを最適化するために利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、オリゴヌクレオチド活性を改善するために利用され得る。

【０７４４】

特に、本開示から、様々な非天然のＲＮＡ糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、様々な修飾された糖等）が、本開示に従って利用され得ることが実証されている。例えば、１つ以上の天然のＤＮＡ糖が、様々な位置で許容され得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の天然のＤＮＡ糖の組み込みにより、編集レベルの上昇又はＡＤＡＲ１（ｐ１１０、ｐ１５０若しくは両方）、ＡＤＡＲ２又は両方による編集レベルの上昇がもたらされる。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１による編集が改善される。いくつかの実施形態では、N_{-3}、N_{-1}、N_1、N_4、N_5、N_7、N_8、N_{10}、N_{12}、N_{13}、N_{14}、N_{15}、N_{16}、N_{17}、N_{18}、N_{20}及びN_{21}の１つ以上の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖（－（例えば、N_{-1}）：N_0からオリゴヌクレオチドの３’末端への計数、＋又は単なる数字（例えば、N_1）：N_0からオリゴヌクレオチドの５’末端への計数、それぞれのN_Zは、独立して、ヌクレオシドであり、式中、ＮＺは、例えば、約－１００、－９０、－８０、－７０、－６０、－５０、－４０、－３０、－２０、－１０、－９、－８、－７、－６、－５、－４等からの整数である）。いくつかの実施形態では、N_{-3}、N_{-1}、N_0、N_1、N_4、N_5、N_7、N_8、N_{10}、N_{12}、N_{13}、N_{14}、N_{15}、N_{16}、N_{17}、N_{18}、N_{20}及びN_{21}の１つ以上の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}、N_5、N_{11}、N_{12}及びN_{20}の１つ以上の糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{-1}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_0の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_5の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{11}糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_{12}の糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、１つ以上の位置で許容される。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖（例えば、２’－Ｆ及び／又は２’－ＯＲ修飾糖）は、１つ以上又は大部分の位置で利用され、式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分又は全ての位置で利用される。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾糖は、５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族（例えば、メチル）である）の１つ以上又は大部分又は全ての位置で利用される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分又は全ての位置で利用され、１つ以上の２’－Ｆ修飾糖、天然のＤＮＡ糖及び／又は天然のＲＮＡ糖は、５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’中で利用される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は

、５’－N_1ＮＮ$_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分又は全ての位置で利用され、５’－N_1ＮＮ$_{-1}$－３’の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、天然のＤＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－N_1ＮＮ$_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分又は全ての位置で利用され、５’－N_1ＮＮ$_{-1}$－３’の各糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖又は天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、５’－N_1ＮＮ$_{-1}$－３’の１つ以上又は大部分又は全ての位置で利用され、５’－N_1ＮＮ$_{-1}$－３’の各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖（例えば、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）により、編集レベルの上昇又はＡＤＡＲ１（ｐ１１０、ｐ１５０若しくは両方）、ＡＤＡＲ２又は両方による編集レベルの上昇がもたらされる。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ２による編集が改善される。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖、ｃＥｔ糖等）である。いくつかの実施形態では、二環式糖は、１つ以上又は全ての位置で利用され得、２’－ＯＲ糖が利用され、式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、大部分とは、少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％（例えば、５５％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、８５～９５％、９０～９５％、５１％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は９９％等）のことである。

【０７４５】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は第１のドメインの（別途指定されない限り、５’末端から）最初のいくつか（例えば、１～１０、１、２、３、４又は５個等）の糖の１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４又は５個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初のいくつかの糖の各々は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は第１のドメインの最初の１、２又は３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の２つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最初の３つの糖は、独立して、修飾された糖（例えば、ＷＶ－２７４５８）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。

【０７４６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は第２のドメイン若しくは第３のサブドメインの（別途指定されない限り、５’末端から）最後のいくつか（例えば、１～１０、１、２、３、４又は５個等）の糖の１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４又は５個）は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後のいくつかの糖の各々は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は第２のドメイン若しくは第３のサブドメインの最後の１、２又は３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の糖は、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の２つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の３つの糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、最後の４つの糖は、独立して、修飾された糖（例えば、ＷＶ－２７４５８）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、二環式糖であ

る。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。

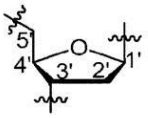
【０７４７】

糖は、様々な位置でヌクレオチド間結合に結合され得る。非限定的な例として、ヌクレオチド間結合は、糖の２’、３’、４’又は５’位に結合され得る。いくつかの実施形態では、別段の指示がない限り、天然の核酸において最も一般的であるように、ヌクレオチド間結合は、５’位で一方の糖と連結し、３’位でもう一方の糖と連結する。

【０７４８】

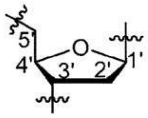
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された天然のＤＮＡ又はＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化４３５】



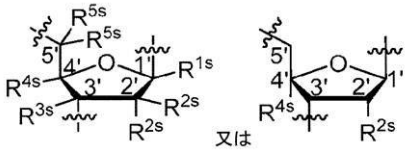
である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３６】



である。いくつかの実施形態では、糖は、

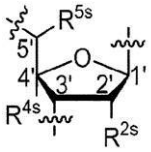
【化４３７】



の構造を有し、式中、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}及びＲ^{5s}の各々は、独立して、－Ｈ、好適な置換基又は好適な糖修飾（例えば、各々の置換基、糖修飾、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}及びＲ^{5s}の記述並びに修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されているもの）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1s}、Ｒ^{2s}、Ｒ^{3s}、Ｒ^{4s}及びＲ^{5s}の各々は、独立して、Ｒ^{s}であり、各Ｒ^{s}は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、

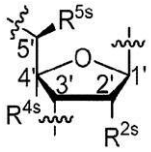
－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、－N_3、－ＮＯ、－NO_2、－L^S－Ｒ’、－L^S－ＯＲ’、－L^S－ＳＲ’、－L^S－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｏ－L^S－ＯＲ’、－Ｏ－L^S－ＳＲ’又は－Ｏ－L^S－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、各L^Sは、独立して、共有結合又は任意選択的に置換された二価$C_{1～6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族であるか、又は２つのR^Sは、合わせて、－L^S－架橋を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1～10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３８】



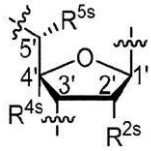
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４３９】



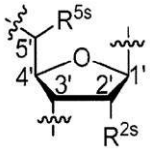
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４０】



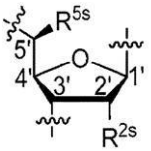
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４１】



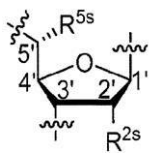
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４２】



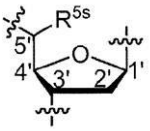
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４３】



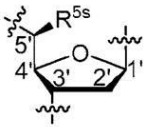
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４４】



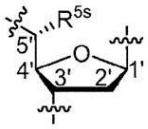
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４５】



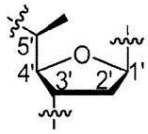
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４６】



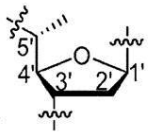
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、メチルである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４７】



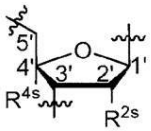
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４８】



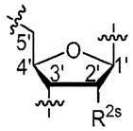
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４４９】



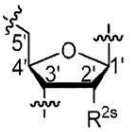
の構造を有する。様々なそのような糖が、表１で利用される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４５０】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、

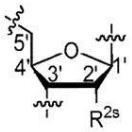
【化４５１】



（式中、Ｒ^{2s}は、２’－修飾である）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

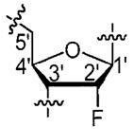
【化４５２】



（式中、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、ハロゲン又は－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である）

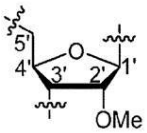
の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、ｍＡ、ｍＴ、ｍＣ、ｍ５ｍＣ、ｍＧ、ｍＵ等であり、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、Ａｅｏ、Ｔｅｏ、Ｃｅｏ、ｍ５Ｃｅｏ、Ｇｅｏ、Ｕｅｏ等であり、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化４５３】



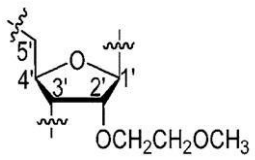
の構造を有する２’－Ｆ修飾糖（例えば、ｆＡ、ｆＴ、ｆＣ、ｆ５ｍＣ、ｆＧ、ｆＵ等の場合）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化４５４】



の構造を有する２’－ＯＭｅ修飾糖（例えば、ｍＡ、ｍＴ、ｍＣ、ｍ５ｍＣ、ｍＧ、ｍＵ等の場合）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化４５５】

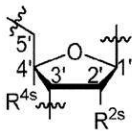


の構造を有する２’－ＭＯＥ修飾糖（例えば、Ａｅｏ、Ｔｅｏ、Ｃｅｏ、ｍ５Ｃｅｏ、Ｇｅｏ、Ｕｅｏ等の場合）を含む。

【０７４９】

いくつかの実施形態では、糖は、

【化４５６】

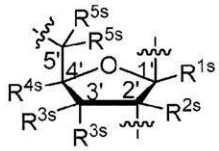


の構造を有し、式中、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}は、合わせて－Ｌ^{s}－を形成し、式中、Ｌ^{s}は、共有結合又は任意選択的に置換された二価Ｃ$_{1～6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から選択される）。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、任意選択的に置換されたＣ２－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、Ｃ２－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{s}は、Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）－Ｃ４である。

【０７５０】

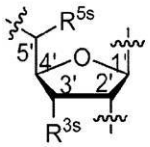
いくつかの実施形態では、糖は、

【化４５７】



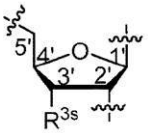
（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４５８】



（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、糖は、

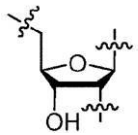
【化４５９】



（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）

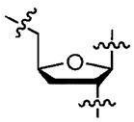
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{3s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{3s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６０】



である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６１】

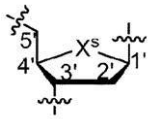


である。

【０７５１】

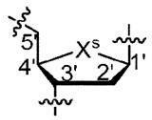
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化４６２】



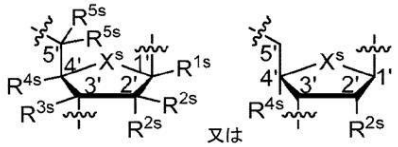
（式中、X^sは、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は任意選択的に置換された－CH_2－である）である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６３】



である。いくつかの実施形態では、糖は、

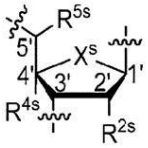
【化４６４】



の構造を有し、式中、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の各々は、独立して、－Ｈ、好適な置換基又は好適な糖修飾（例えば、各々の置換基、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の記述並びに修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／

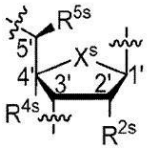
０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されているもの）である。いくつかの実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の各々は、独立して、R^sであり、各R^sは、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、$-L^s-R'$、$-L^s-OR'$、$-L^s-SR'$、$-L^s-N(R')_2$、$-O-L^s-OR'$、$-O-L^s-SR'$又は$-O-L^s-N(R')_2$であり、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、各L^sは、独立して、共有結合又は任意選択的に置換された二価$C_{1\sim6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族であるか、又は２つのR^sは、合わせて、$-L^s-$架橋を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６５】



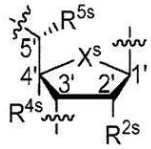
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６６】



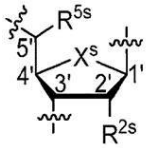
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６７】



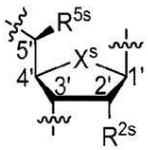
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６８】



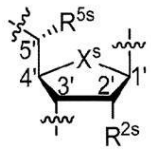
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４６９】



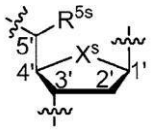
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７０】



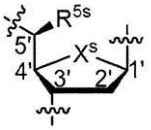
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７１】



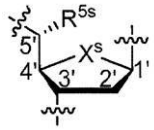
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７２】



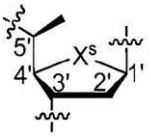
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７３】



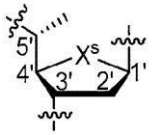
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、メチルである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７４】



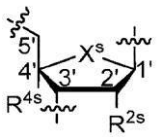
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７５】



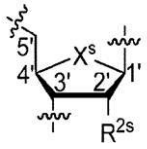
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７６】



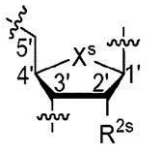
の構造を有する。様々なそのような糖が、表１で利用される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４７７】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、

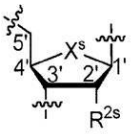
【化４７８】



（式中、R^{2s}は、２’－修飾である）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

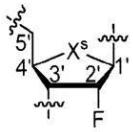
【化４７９】



（式中、R^{2s}は、－Ｈ、ハロゲン又は－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である）

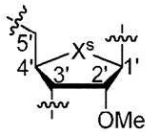
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４８０】



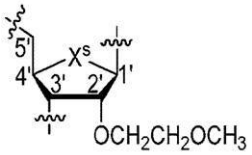
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４８１】



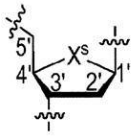
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４８２】



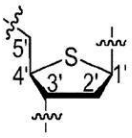
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４８３】



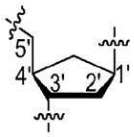
の構造を有する。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４８４】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

【化４８５】

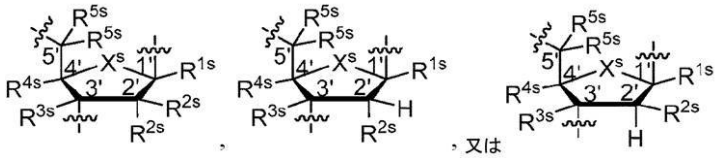


の構造を有する。

【０７５２】

いくつかの実施形態では、糖は、

【化４８６】



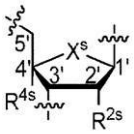
（式中、各R^{2s}は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＨ又は－OR^{ak}であり、R^{ak}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族であり、及び他の可変要素の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{1s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の各々は、独立して、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{1s}、R^{3s}及びR^{4s}の各々並びにR^{5s}の一方は、独立して、－Ｈであり、及び他方のR^{5s}は、独立して、$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{5s}の存在は、$C_{1\sim6}$脂肪族、例えば、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－OR^{ak}である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－$OCH_2CH_2CH_3$である。いくつかの実施形態では、R^{2s}の少なくとも１つの存在は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}の少なくとも１つの存在は、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－CH_2－である。

【０７５３】

いくつかの実施形態では、糖は、

【化４８７】

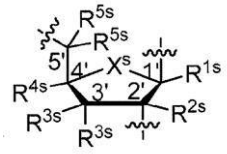


の構造を有し、式中、R^{2s}及びR^{4s}は、合わせて－L^s－を形成し、式中、L^sは、共有結合又は任意選択的に置換された二価$C_{1\sim6}$脂肪族若しくは１～４個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から選択される）。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換された$C2-O-CH_2-C4$である。いくつかの実施形態では、L^sは、$C2-O-CH_2-C4$である。いくつかの実施形態では、L^sは、$C2-O-(R)-CH(CH_2CH_3)-C4$である。いくつかの実施形態では、L^sは、$C2-O-(S)-CH(CH_2CH_3)-C4$である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、X^sは、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓｅ－である。

【０７５４】

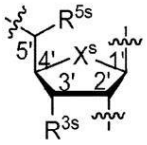
いくつかの実施形態では、糖は、

【化４８８】



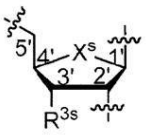
（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４８９】



（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４９０】

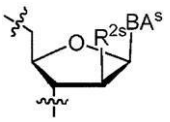


（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{3s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{3s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、X^sは、$-CH_2-$である。

【０７５５】

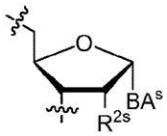
いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４９１】



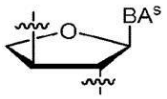
又はその塩形態（式中、ＢＡ^{s}は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたか若しくは保護された核酸塩基（例えば、ＢＡ）であり、Ｒ^{2s}は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、ＢＡである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４９２】



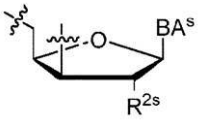
又はその塩形態（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４９３】



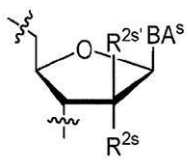
（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化４９４】



又はその塩形態（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

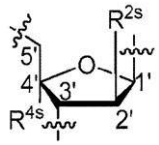
【化４９５】



又はその塩形態（式中、Ｒ$^{2s'}$は、Ｒ^{s}であり、Ｒ^{s}、Ｒ^{2s}及びＢＡ^{s}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では

、R^{2s}及び$R^{2s'}$の各々は、独立して、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、$R^{2s'}$は、任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、BA^sは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、BA^sは、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、BA^sは、ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡ等の核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に置換されているか又は保護されている。糖及び核酸塩基を含む特定のそのようなヌクレオシド並びにその使用は、国際公開第２０２０／１５４３４２号で説明されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アラビノシド、２’－デオキシ－２’－フルオロ－アラビノシド、２’－ＯＲアラビノシド、アデオキシシチジン、ＤＮＡ－脱塩基、ＲＮＡ－脱塩基又は２’－ＯＲ脱塩基を含み、式中、Ｒは、水素ではない（例えば、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族）。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２’－Ｏ－メチル－アラビノシチジン（ａｍＣ）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、単量体は、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、そのようなヌクレオシドを含む（いくつかの実施形態では、１つの連結部位（例えば、－CH_2－連結部位）は、任意選択的に置換された－ＯＨ（例えば、（－ＯＤＭＴｒ））に結合しており、１つの連結部位（例えば、環連結部位）は、ホスホラミダイトのＰにも結合しているＯに結合している）。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_1）、反対側のヌクレオシド（N_0）及び３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）の１つ以上又は各々は、独立して、そのようなヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、５’－$N_1N_0N_{-1}$－３’は、ａｍＣＣＡである。いくつかの実施形態では、糖は、

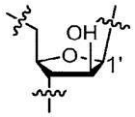
【化４９６】



（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りであり、Ｃ１’は、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、糖は、アラビノースである。いくつかの実施形態では、糖は、

【化４９７】



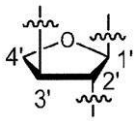
（式中、Ｃ１’は、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。

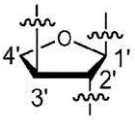
【０７５６】

いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

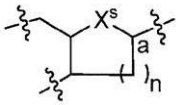
【化４９８】



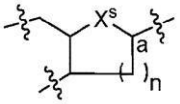
（式中、核酸塩基は、１’位で結合される）
である。いくつかの実施形態では、糖は、
【化４９９】



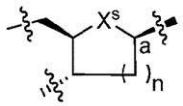
（式中、核酸塩基は、１’位で結合される）
である。
【０７５７】
いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された
【化５００】



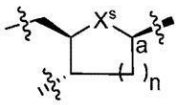
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は任意選択的に置換された－CH_2－である）
である。いくつかの実施形態では、糖は、
【化５０１】



である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された
【化５０２】



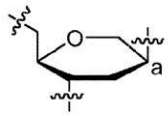
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は任意選択的に置換された－CH_2－である）
である。いくつかの実施形態では、糖は、
【化５０３】



である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓｅ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。
【０７５８】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、０～１個の酸素原子を有する、任意選択的に置換された６員環を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、酸素原子を有する、任意選択的に置換された６員環を含む。例えば、いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

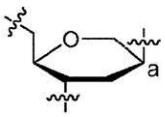
【化５０４】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

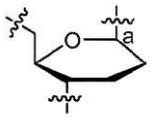
【化５０５】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

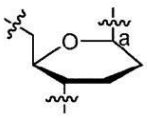
【化５０６】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

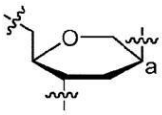
【化５０７】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

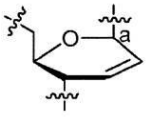
【化５０８】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された

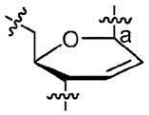
【化５０９】



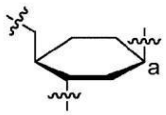
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

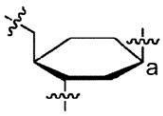
【化５１０】



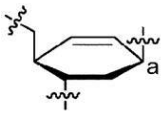
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された
【化５１１】



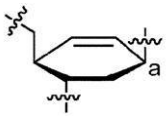
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、
【化５１２】



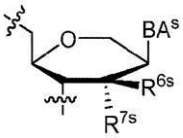
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、任意選択的に置換された
【化５１３】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）
の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、
【化５１４】



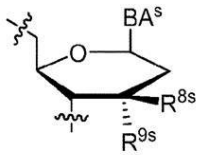
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）
の構造を有する。
【０７５９】
いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、
【化５１５】



又はその塩形態（式中、R^{6s}及びR^{7s}の各々は、独立して、R^{s}であり、BA^{s}は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたか若しくは保護された核酸塩基（例えば、ＢＡ）であり、R^{s}は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{6s}は、－Ｈ、－ＯＨ又はハロゲンであり、R^{7s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、BA^{s}は、ＢＡであ

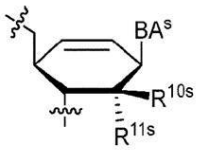
る。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化５１６】



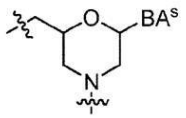
又はその塩形態（式中、R^{8s}及びR^{9s}の各々は、独立して、R^sであり、R^s及びBA^sの各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{8s}は、－Ｈ又はハロゲンであり、R^{9s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化５１７】



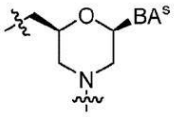
又はその塩形態（式中、R^{10s}及びR^{11s}の各々は、独立して、R^sであり、R^s及びBA^sの各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{10s}は、－Ｈ又はハロゲンであり、R^{11s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルコキシである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化５１８】



又はその塩形態（式中、BA^sは、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化５１９】



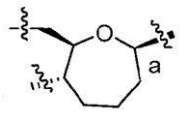
又はその塩形態（式中、BA^sは、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。当業者は、いくつかの実施形態では、窒素が結合リンに直接的に結合され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、－Ｆである。いくつかの実施形態では、BA^sは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、BA^sは、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、BA^sは、ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡ等の核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に置換されているか又は保護されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アルファ－ホモ－ＤＮＡ、ベーター－ホモ－ＤＮＡ部分を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アルファ－又はベーター－ホモ－ＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、アルファ－ホモ－ＤＮＡ糖を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ベーター－ホモ－ＤＮＡ糖を含む。糖及び核酸塩基を含む特定のそのようなヌクレオシド並びにその使用は、国際公開第２０２０／１５４３４３号で説明されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、単量体は、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、そのようなヌクレオシドを含む（い

くつかの実施形態では、１つの連結部位（例えば、－ＣＨ$_2$－連結部位）は、任意選択的に置換された－ＯＨ（例えば、－ＯＤＭＴｒ）に結合しており、１つの連結部位（例えば、環連結部位）は、ホスホラミダイトのＰ（例えば、連結する環原子がＮである場合）又はホスホラミダイトのＰにも結合しているＯ（例えば、連結する環原子がＣである場合）に結合している）。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、Ｎ$_1$）、反対側のヌクレオシド（Ｎ$_0$）及び３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、Ｎ$_{-1}$）の１つ以上又は各々は、独立して、そのようなヌクレオシドである。

【０７６０】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

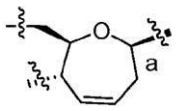
【化５２０】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

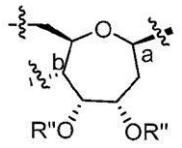
【化５２１】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合される）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

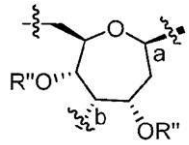
【化５２２】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、位置ｂは、ヌクレオシド間結合に結合され、Ｒ’’は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

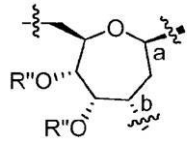
【化５２３】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、位置ｂは、ヌクレオシド間結合に結合され、Ｒ’’は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、

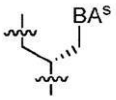
【化５２４】



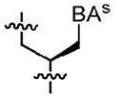
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、位置ｂは、ヌクレオシド間結合に結合され、Ｒ’’は、－Ｈ又はＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、メチルである。

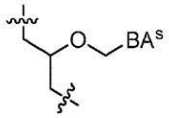
【０７６１】
いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、
【化５２５】



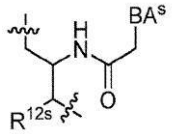
又はその塩形態（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、
【化５２６】



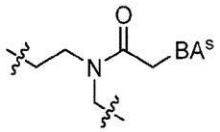
又はその塩形態（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、
【化５２７】



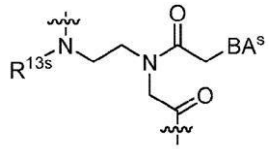
又はその塩形態（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、
【化５２８】



又はその塩形態（式中、R^{12s}は、R^sであり、R^s及びBA^sの各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{12s}は、－Ｈ、－ＯＨ、ハロゲン、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキル、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$ヘテロアルキル又は任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルコキシである。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、－Ｆである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、
【化５２９】



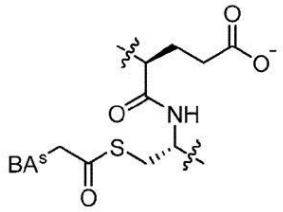
又はその塩形態（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオチドは、
【化５３０】



又はその塩形態（式中、R^{13s}は、R^sであり、R^s及びBA^sの各々は、独立して、

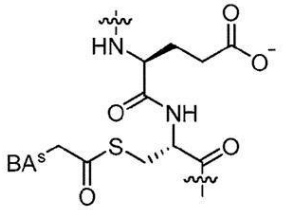
本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{13s}は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオシドは、

【化５３１】



又はその塩形態（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、修飾された糖を含むヌクレオチドは、

【化５３２】

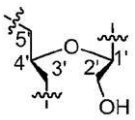


又はその塩形態（式中、各可変要素は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、アミド結合である。いくつかの実施形態では、BA^sは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、BA^sは、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、BA^sは、ＢＡである。いくつかの実施形態では、ＢＡ等の核酸塩基は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に置換されているか又は保護されている。糖及び核酸塩基を含む特定のそのようなヌクレオシド及びヌクレオチド並びにその使用は、国際公開第２０２０／１５４３４４号で説明されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、そのようなヌクレオシドを含む（いくつかの実施形態では、１つの連結部位（例えば、－CH_2－連結部位）は、任意選択的に置換された－ＯＨ（例えば、（－ＯＤＭＴｒ））に結合しており、１つの連結部位（例えば、環連結部位）は、ホスホラミダイトのＰにも結合しているＯに結合している）。いくつかの実施形態では、５’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）、反対側のヌクレオシド（N_0）及び３’側のすぐ隣のヌクレオシド（例えば、N_{-1}）の１つ以上又は各々は、独立して、そのようなヌクレオシドである。

【０７６２】

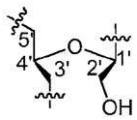
いくつかの実施形態では、糖は、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

【化５３３】



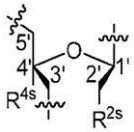
である。いくつかの実施形態では、２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、

【化５３４】



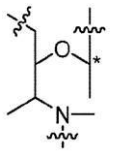
である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化５３５】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－ＯＨである。いくつかの実施形態では、糖は、

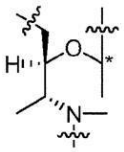
【化５３６】



（式中、「＊」は、核酸塩基に結合された炭素原子を示す）

である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化５３７】



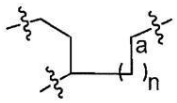
（式中、「＊」は、核酸塩基に結合された炭素原子を示す）

である。いくつかの実施形態では、核酸塩基の窒素原子に結合している炭素原子は、Ｒ配置のものである（例えば、ｓｍ１８）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている糖を含む。

【０７６３】

いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された

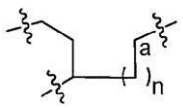
【化５３８】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は任意選択的に置換された－CH_2－である）

である。いくつかの実施形態では、糖は、

【化５３９】



である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、－Ｓｅ－である。いくつかの実施形態では、X^sは、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態で

は、X^sは、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。

【０７６４】

いくつかの実施形態では、糖は、５’位及び３’位を介さずに連結されている。当業者は、そのような糖に関して、５’は、オリゴヌクレオチドの５’末端に向かう側／方向を指す場合があり、３’は、オリゴヌクレオチドの３’末端に向かう側／方向を指す場合があることを理解する。

【０７６５】

いくつかの実施形態では、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の各々は、独立して、R^sであり、式中、R^sは、独立して、－Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、$-N_3$、－ＮＯ、$-NO_2$、$-L^s-R'$、$-L^s-Si(R')_3$、$-L^s-OR'$、$-L^s-SR'$、$-L^s-N(R')_2$、$-O-L^s-R'$、$-O-L^s-Si(R)_3$、$-O-L^s-OR'$、$-O-L^s-SR'$又は$-O-L^s-N(R')_2$であり、L^sは、本明細書で説明されている通りのL^Bであり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、R^{1s}及びR^{2s}の各々は、独立して、R^sである。いくつかの実施形態では、R^sは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^sは、－Ｈではない。いくつかの実施形態では、L^sは、共有結合である。いくつかの実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}の各々は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＲ、$-N(R)_2$である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＲ、$-N(R)_2$である。いくつかの実施形態では、R^{4s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{2s}及びR^{4s}は、２’－Ｏ－L^s－を形成し、式中、L^sは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキレンである。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^sは、任意選択的に置換された$-CH_2-$である。

【０７６６】

いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim10}$脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する$C_{1\sim10}$ヘテロ脂肪族、$C_{6\sim20}$アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～２０員ヘテロアリール環並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～２０員複素環式環から選択される、任意選択的に置換された基である。

【０７６７】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim30}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim15}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル又はメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｎ－プロピルである。いくつかの実施形態

では、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｓｅｃ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$である。

【０７６８】

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

【０７６９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、本開示で説明されている通りの２’－修飾であり、Ｒ^{4s}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＲであり、式中、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、例えば、表１において利用される様々なＸｅｏ（Ｘは、ｍ５Ｃ、Ｔ、Ｇ、Ａ等である）において－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－Ｆ及び－ＯＲから選択され、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、－Ｈ、－Ｆ及び－ＯＭｅから選択される。

【０７７０】

いくつかの実施形態では、糖は、二環式糖であり、例えば、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}は、合わせて、本開示で説明されている通りの任意選択的に置換された環を形成する糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＬＮＡ糖、ＢＮＡ糖、ｃＥｔ糖等から選択される。いくつかの実施形態では、架橋は、２’－炭素原子及び４’－炭素原子（これらの介在原子と合わせて、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された環を形成するＲ^{2s}及びＲ^{4s}に対応する）間にある。いくつかの実施形態では、架橋は、２’－Ｌ^a－Ｌ^b－４’であり、式中、Ｌ^{a}は、－Ｏ－、－Ｓ－又はＮ（Ｒ）であり、Ｌ^{b}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$二価脂肪族鎖、例えば、メチレンである。

【０７７１】

いくつかの実施形態では、糖は、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－Ｆ、ＬＮＡ（ロックド核酸）糖、ＥＮＡ（エチレン架橋核酸）糖、ＢＮＡ（ＮＭｅ）（メチルアミノ架橋核酸）糖、２’－Ｆ　ＡＮＡ（２’－Ｆアラビノース）、アルファ－ＤＮＡ（アルファ－Ｄ－リボース）、２’／５’ＯＤＮ（例えば、２’／５’結合オリゴヌクレオチド）、Ｉｎｖ（反転糖、例えば、反転デオキシリボース）、ＡｍＲ（アミノ－リボース）、チオＲ（チオ－リボース）、ＨＮＡ（ヘキソース核酸）、ＣｅＮＡ（シクロヘキセン核酸）又はＭＯＲ（モルホリノ）糖である。

【０７７２】

本開示を読んだ後の当業者は、様々な型の糖修飾が既知であり、本開示に従って利用され得ることを理解することになる。いくつかの実施形態では、糖修飾は、２’－修飾（例えば、Ｒ^{2s}）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは水素ではない。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、糖部分の２’－炭素を糖部分の別の炭素に連結する－Ｏ－Ｌ^b－又は－Ｌ^b－Ｌ^b－である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、糖部分の２’－炭素を糖部分の４’－炭素に連結する２’－Ｏ－Ｌ^b－４’又は２’－Ｌ^b－Ｌ^b－４’である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｓ－ｃＥｔである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、－Ｌ^b－は、－Ｃ（Ｒ）$_2$－である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－Ｃ（Ｒ）$_2$－Ｃ４）であり、式中、各Ｒは、独立して、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＬＮＡ糖修飾（Ｃ２－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ４）である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式

中、Ｒは、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、本開示で説明されている通りであり、水素ではない。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、本開示で説明されている通りであり、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、非置換Ｃ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、（Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨＲ－Ｃ４）であり、式中、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｃ２－Ｏ－（Ｒ）－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｃ２－Ｏ－（Ｓ）－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｃ４である。いくつかの実施形態では、糖は、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、天然のＲＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換された天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、２’で任意選択的に置換された天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、２’で置換された（２’－修飾）天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、２’で修飾された（２’－修飾）天然のＤＮＡ糖である。

【０７７３】

いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたリボース又はデオキシリボースである。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に修飾されたリボース又はデオキシリボースであり、リボース又はデオキシリボース部分の１つ以上のヒドロキシル基は、任意選択的に及び独立して、ハロゲン、Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’によって置き換えられており、式中、各Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、ハロゲン、Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、ハロゲンで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、１つ以上の－Ｆで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明

されている。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$脂肪族である。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＲ’で任意選択的に置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－ＯＭｅで任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、糖は、任意選択的に置換されたデオキシリボースであり、デオキシリボースの２’位は、－Ｏ－メトキシエチルで任意選択的に置換される。

【０７７４】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾糖及び１つ以上の天然の糖を含む。

【０７７５】

二環式糖の例として、アルファ－Ｌ－メチレンオキシ（４’－ＣH_2－Ｏ－２’）ＬＮＡ、ベータ－Ｄ－メチレンオキシ（４’－ＣH_2－Ｏ－２’）ＬＮＡ、エチレンオキシ（４’－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－２’）ＬＮＡ、アミノオキシ（４’－ＣH_2－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’）ＬＮＡ及びオキシアミノ（４’－ＣH_2－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’）ＬＮＡの糖が挙げられる。いくつかの実施形態では、二環式糖、例えばＬＮＡ又はＢＮＡ糖は、２つの糖炭素間に少なくとも１つの架橋を有する糖である。いくつかの実施形態では、ヌクレオシド中の二環式糖は、アルファ－Ｌ－リボフラノース又はベータ－Ｄ－リボフラノースの立体化学的配置を有し得る。

【０７７６】

いくつかの実施形態では、二環式糖はさらに、異性体配置によって定義され得る。例えば、４’－（ＣH_2）－Ｏ－２’架橋を含む糖は、アルファ－Ｌ配置又はベータ－Ｄ配置で存在し得る。いくつかの実施形態では、４’～２’架橋は、－Ｌ－４’－（ＣH_2）－Ｏ－２’、ｂ－Ｄ－４’－ＣH_2－Ｏ－２’、４’－（ＣH_2）$_2$－Ｏ－２’、４’－ＣH_2－Ｏ－Ｎ（Ｒ’）－２’、４’－ＣH_2Ｎ（Ｒ’）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（Ｒ’）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－２’、４’－ＣH_2－Ｓ－２’、４’－ＣH_2－Ｎ（Ｒ’）－２’、４’－ＣＨ$_2$－ＣＨ（Ｒ’）－２’、４’－ＣH_2ＣＨ（ＣＨ$_3$）－２’及び４’－（ＣH_2）$_3$－２’であり、式中、各Ｒ’は、本開示で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈ、保護基又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキルである。

【０７７７】

いくつかの実施形態では、二環式糖は、アルファ－Ｌ－メチレンオキシ（４’－ＣH_2－Ｏ－２’）ＢＮＡ、ベータ－Ｄ－メチレンオキシ（４’－ＣH_2－Ｏ－２’）ＢＮＡ、エチレンオキシ（４’－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－２’）ＢＮＡ、アミノオキシ（４’－ＣH_2－Ｏ－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、オキシアミノ（４’－ＣH_2－Ｎ（Ｒ）－Ｏ－２’）ＢＮＡ、メチル（メチレンオキシ）（４’－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－Ｏ－２’）ＢＮＡ（拘束エチル又はｃＥｔとも称される）、メチレン－チオ（４’－ＣH_2－Ｓ－２’）ＢＮＡ、メチレン－アミノ（４’－ＣH_2－Ｎ（Ｒ）－２’）ＢＮＡ、メチル炭素環式（４’－ＣH_2－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－２’）ＢＮＡ、プロピレン炭素環式（４’－（ＣH_2）$_3$－２’）ＢＮＡ又はビニルＢＮＡの糖である。

【０７７８】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、米国特許第９００６１９８号で説明されている修飾である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、米国特許第９００６１９８号で説明されている。いくつかの実施形態では、糖修飾は、各々の糖修飾及び修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７

００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている修飾である。

【０７７９】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、米国特許第５６５８８７３号、同第５１１８８００号、同第５３９３８７８号、同第５５１４７８５号、同第５６２７０５３号、同第７０３４１３３号、同第７０８４１２５号、同第７３９９８４５号、同第５３１９０８０号、同第５５９１７２２号、同第５５９７９０９号、同第５４６６７８６号、同第６２６８４９０号、同第６５２５１９１号、同第５５１９１３４号、同第５５７６４２７号、同第６７９４４９９号、同第６９９８４８４号、同第７０５３２０７号、同第４９８１９５７号、同第５３５９０４４号、同第６７７０７４８号、同第７４２７６７２号、同第５４４６１３７号、同第６６７０４６１号、同第７５６９６８６号、同第７７４１４５７号、同第８０２２１９３号、同第８０３０４６７号、同第８２７８４２５号、同第５６１０３００号、同第５６４６２６５号、同第８２７８４２６号、同第５５６７８１１号、同第５７００９２０号、同第８２７８２８３号、同第５６３９８７３号、同第５６７０６３３号、同第８３１４２２７号、米国特許出願公開第２００８／００３９６１８号、同第２００９／００１２２８１号、国際公開第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されているものである。

【０７８０】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ、２’－ＬＮＡ、２’－Ｆ、５’－ビニル又はＳ－ｃＥｔである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、ＦＲＮＡ、ＦＡＮＡ又はモルホリノの糖である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、核酸類似体、例えばＧＮＡ、ＬＮＡ、ＰＮＡ、ＴＮＡ、Ｆ－ＨＮＡ（Ｆ－ＴＨＰ又は３’－フルオロテトラヒドロピラン）、ＭＮＡ（マンニトール核酸、例えばLeumann 2002 Bioorg.Med.Chem.10: 841-854）、ＡＮＡ（アニトール核酸）若しくはモルホリノ又はこれらの一部分を含む。いくつかの実施形態では、糖は、可動性の核酸又はセリノール核酸と同様である。いくつかの実施形態では、糖修飾は、天然の糖を別の環式又は非環式部分で置き換える。そのような部分の例は、例えば、モルホリノ、グリコール核酸において使用されているもの等、当技術分野で広く知られており、本開示に従って利用され得る。当業者によって理解される通り、修飾された糖と共に利用される場合、いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、例えば、モルホリノ、ＰＮＡ等のように修飾され得る。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｒ）－ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、（Ｓ）－ＧＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ＧＮＡ糖を有するヌクレオシドは、N_{-1}、N_0及び／又はN_1として利用される。いくつかの実施形態では、N_0は、ＧＮＡ糖を有するヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、糖は、非環式糖である。いくつかの実施形態では、糖は、ＵＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、ＵＮＡ糖を有するヌクレオシドは、N_{-1}、N_0及び／又はN_1として利用される。いくつかの実施形態では、N_0は、ＵＮＡ糖を有するヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、脱塩基である。いくつかの実施形態では、脱塩基糖は、N_{-1}、N_0及び／又はN_1として利用される。いくつかの実施形態では、N_0

は、脱塩基糖を有するヌクレオシドである。

【０７８１】

いくつかの実施形態では、糖は、６位に（Ｒ）又は（Ｓ）キラリティーを有する６’－修飾二環式糖であり、例えば、米国特許第７３９９８４５号に記載されているものである。いくつかの実施形態では、糖は、５位に（Ｒ）又は（Ｓ）キラリティーを有する５’－修飾二環式糖であり、例えば、米国特許出願公開第２００７／０２８７８３１号に記載されているものである。

【０７８２】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ’、－ＳＲ’又は－Ｎ（Ｒ$_2$)(式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｓ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）若しくは－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）（式中、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルの各々は、独立して及び任意選択的に置換されている）から独立して選択される２’位での１つ以上の置換基（典型的には１つの置換基及び多くの場合アキシャルな位置で）を含有する。いくつかの実施形態では、置換基は、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、ＭＯＥ、ＤＭＡＯＥ又はＤＭＡＥＯＥ（式中、ｎは、１～約１０である）である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、国際公開第２００１／０８８１９８号及びMartin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504に記載されているものである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、置換されたシリル基、ＲＮＡ切断基、レポーター基、蛍光標識、干渉物質、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基又は同様の特性を有する他の置換基から選択される１つ以上の基を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、３’末端ヌクレオシドの糖の３’位又は５’末端ヌクレオシドの５’位を含む２’、３’、４’又は５’位の１つ以上でなされる。

【０７８３】

いくつかの実施形態では、リボースの２’－ＯＨは、－Ｈ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ’、－ＳＲ’又は－Ｎ（Ｒ$_2$)(式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｓ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）$_2$、－Ｏ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－Ｓ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）、－ＮＨ－（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）又は－Ｎ（Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル）$_2$又は－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）若しくは－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）$_2$、－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）又は－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）（式中、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルの各々は、独立して及び任意選択的に置換されている）から選択される基で置き換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｈで置き換えられている（デオキシリボース）。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－Ｆで置き換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＲ’で置き換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＭｅで置き

換えられている。いくつかの実施形態では、２’－ＯＨは、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＭｅで置き換えられている。

【０７８４】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、２’－修飾である。一般的に使用される２’－修飾として、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、水素ではなく、本開示で説明されている通りである）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、Ｓ－ｃＥｔである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、－Ｆである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＦＡＮＡである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＦＲＮＡである。いくつかの実施形態では、糖修飾は、５’－修飾、例えば５’－Ｍｅである。いくつかの実施形態では、糖修飾は、糖環のサイズを変化させる。いくつかの実施形態では、糖修飾は、ＦＨＮＡにおける糖部分である。

【０７８５】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、糖部分を別の環式又は非環式部分で置き換える。このような部分の例は、当技術分野で広く知られており、モルホリノ（任意選択的に、そのホスホロジアミデート結合を伴う）、グリコール核酸等において使用されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０７８６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの糖の１つ以上が修飾されている。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－修飾を含む。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ＬＮＡ糖修飾である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－修飾である。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、少なくとも１つは、２’－Ｆである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルであり、及び少なくとも１つは、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、少なくとも１つは、２’－Ｆであり、及び少なくとも１つは、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲ又は２’－Ｆであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルであり、及び少なくとも１つは、２’－Ｆであり、及び式中、少なくとも１つは、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＲであり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、各糖修飾は、独立して、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ又はＬＮＡ糖である。

【０７８７】

修飾された糖は、ペントフラノシル糖の代わりにシクロブチル又はシクロペンチル部分を含む。このような修飾された糖の代表的な例としては、米国特許第４，９８１，９５７号、同第５，１１８，８００号、同第５，３１９，０８０号又は同第５，３５９，０４４

号に記載されるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、リボース環内の酸素原子は、窒素、硫黄、セレン又は炭素で置き換えられている。いくつかの実施形態では、－Ｏ－は、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｓ－、－Ｓｅ－又は－Ｃ（Ｒ’）$_2$－で置き換えられている。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、修飾されたリボースであり、リボース環内の酸素原子は、窒素で置き換えられており、窒素は、アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）で任意選択的に置換される。

【０７８８】

修飾された糖の非限定的な例は、例えば、Zhang, R et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5846-5847;Zhang L, et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4174-4175 and Tsai CH et al., PNAS, 2007, 14598-14603で説明されている通りのグリセロール核酸（ＧＮＡ）の一部であるグリセロールである。

【０７８９】

可動性の核酸（ＦＮＡ）は、例えば、Joyce GF et al., PNAS, 1987, 84, 4398-4402 and Heuberger BD and Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413で説明されている通りのホルミルグリセロールの混合型アセタールアミナールに基づく。

【０７９０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又はその修飾されたヌクレオシドは、各々の糖及び修飾された糖が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りの糖又は修飾された糖を含む。

【０７９１】

いくつかの実施形態では、糖における１つ以上のヒドロキシル基は、任意選択的に及び独立して、ハロゲン、Ｒ’－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’で置換され、式中、各Ｒ’は、独立して、本開示で説明されている。

【０７９２】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、各々の修飾されたヌクレオシドが独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りの修飾されたヌクレオシドを含む。

【０７９３】

いくつかの実施形態では、糖修飾は、５’－ビニル（Ｒ又はＳ）、５’－メチル（Ｒ又はＳ）、２’－ＳＨ、２’－Ｆ、２’－ＯＣ$_6$Ｈ$_{14}$、２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、２’－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ又は２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{20}$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、２’位での置換基、例えば２’－修飾は、アリル、アミノ、アジド、チオ、Ｏ－アリル、Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨ$_2$Ｆ、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＳＣＨ$_3$、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－Ｎ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）、Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）及びＯ－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ$_1$）－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｎ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）であり、各アリル、アミノ及びアルキルは、任意選択的に置換され、Ｒ$_l$、Ｒ$_m$及びＲ$_n$の各々は、独立して、本開示で説明されている通りのＲ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ$_l$、Ｒ$_m$及びＲ$_n$の各々は、独立して、－Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルである。

【０７９４】
いくつかの実施形態では、二環式糖は、２つの糖炭素間（例えば、４’及び２’リボシル環炭素原子間）に架橋を含み、例えば、－Ｌ^{b}－Ｌ^{b}－、－Ｌ－等を含む。いくつかの実施形態では、架橋は、４’－（ＣＨ$_{2}$）－Ｏ－２’（例えば、ＬＮＡ糖）、４’－（ＣＨ$_{2}$）－Ｓ－２’、４’－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－Ｏ－２’（例えば、ＥＮＡ糖）、４’－ＣＨ（Ｒ’）－Ｏ－２’（例えば、４’－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－２’、４’－ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$）－Ｏ－２’及び米国特許第７３９９８４５号における例等）、４’－ＣＨ（Ｒ’）$_{2}$－Ｏ－２’（例えば、４’－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{3}$）－Ｏ－２’及び国際公開第２００９００６４７８号における例等）、４’－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＯＲ’）－２’（例えば、４’－Ｃ$_{6}$ＨＮ（ＯＣＨ$_{3}$）－２’、国際公開第２００８１５０７２９号における例等）、４’－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｎ（Ｒ’）－２’（例えば、４’－Ｃ$_{2}$Ｈ－Ｏ－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－２’、米国特許出願公開第２００４０１７１５７０号における例等）、４’－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ’）－Ｏ－２’［例えば、Ｒは、－Ｈ、$_{1}$Ｃ～Ｃ$_{12}$アルキル又は保護基（例えば、米国特許第７４２７６７２号を参照のされたい）］、４’－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｃ（Ｈ）（Ｒ’）－２’（例えば、４’－Ｃ$_{6}$ＨＣ（Ｈ）（ＣＨ$_{3}$）－２’、Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134における例等）又は４’－Ｃ（Ｒ’）$_{2}$－Ｃ（＝Ｃ（Ｒ’）$_{2}$）－２’（例えば、４’－Ｃ$_{2}$Ｈ－Ｃ（＝ＣＨ$_{2}$）－２’、国際公開第２００８１５４４０１号における例等）である。

【０７９５】
いくつかの実施形態では、糖は、テトラヒドロピラン又はＴＨＰ糖である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオシドは、典型的な天然のヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基に関して置換された６員テトラヒドロピラン糖を有するヌクレオシドであるテトラヒドロピランヌクレオシド又はＴＨＰヌクレオシドである。ＴＨＰ糖及び／又はヌクレオシドとして、ヘキシトール核酸（ＨＮＡ）、アニトール核酸（ＡＮＡ）、マンニトール核酸（ＭＮＡ）（例えば、Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854）又はフルオロＨＮＡ（Ｆ－ＨＮＡ）において使用されるものが挙げられる。

【０７９６】
いくつかの実施形態では、糖は、５個を超える原子及び／又は２個以上のヘテロ原子を有する環を含み、例えば、Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510、米国特許第５６９８６８５号、同第５１６６３１５号、同第５１８５４４４号、同第５０３４５０６号等で説明されているモルホリノ糖を含む。

【０７９７】
当業者が理解する通り、糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合等の修飾は、オリゴヌクレオチドにおいて組み合わせて利用することができ、利用されることも多い。例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。

【０７９８】
いくつかの実施形態では、ヌクレオシドは、天然に存在するヌクレオシドにおけるペントフラノシル残基の代わりに６員シクロヘキセニルを有する。シクロヘキセニルヌクレオシド並びにその調製及び使用の例は、例えば、国際公開第２０１００３６６９６号；Robeyns et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130(6), 1979-1984；Horvath et al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3621-3623;Nauwelaerts et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(30), 9340-9348；Gu et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2005, 24(5-7), 993-998;Nauwelaerts et al., Nucleic Acids Research, 2005, 33(8), 2452-2463；Robeyns et al., Acta Crystallographica, Section F: Structural Biology and Crystallization Communications, 2005, F61(6), 585-586；Gu et al., Tetrahedron, 2004, 60(9), 2111-2123；Gu et al., Oligonucleotides, 2003, 13(6), 479-489；Wang et al., J. Org. Chem., 2003, 68, 4499-4505；Verbeure et al., Nucleic Acids Research, 2001, 29(24), 4941-4947；Wang et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 8478-82；Wang et al., Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2001, 20(4-7), 785-788；Wang et al., J. Am. Chem., 2000, 122, 8595-8602；国

際公開第２００６０４７８４２号；同第２００１０４９６８７号等で説明されている。
【０７９９】
多くの単環式、二環式及び三環式環系は、代用の糖（修飾された糖）として好適であり、本開示に従って利用され得る。例えば、Leumann, Christian J. Bioorg.& Med. Chem., 2002, 10, 841-854を参照されたい。そのような環系は、様々な追加の置換を経て、それらの特性及び／又は活性を更に増強し得る。
【０８００】
いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、２’位で修飾されたフラノシル糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、ハロゲン、－Ｒ’（式中、Ｒ’は－Ｈではない）、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は－Ｈではない）、－ＳＲ’、－Ｎ（R_2'）任意選択的に置換されたＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ$_2$、任意選択的に置換されたアルケニル又は任意選択的に置換されたアルキニルである。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、－Ｏ［（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ］$_m$ＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｆ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$及び－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＮ［（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$］$_2$（式中、各ｎ及びｍは、独立して、１～約１０である）から選択される。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{12}$アルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルカリール、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換された－Ｏ－アルカリール、任意選択的に置換された－Ｏ－アラルキル、－ＳＨ、－ＳＣＨ$_3$、－ＯＣＮ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＳＯＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＮＯ$_2$、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＮＨ$_2$、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルカリール、任意選択的に置換されたアミノアルキルアミノ、任意選択的に置換されたポリアルキルアミノ、置換されたシリル、レポーター基、干渉物質、薬物動態特性を改善するための基、薬力学的特性を改善するための基及び他の置換基である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、２’－ＭＯＥ修飾である（例えば、Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000を参照されたい）。いくつかの場合、２’－ＭＯＥ修飾は、修飾されていない糖及び２’－Ｏ－メチル、２’－Ｏ－プロピル及び２’－Ｏ－アミノプロピル等のいくつかの他の修飾されたヌクレオシドと比較して、改善された結合親和性を有すると報告されている。２’－ＭＯＥ修飾を有するオリゴヌクレオチドは、インビボでの使用のための有望な特徴を有する遺伝子発現を阻害し得るとも報告されている（例えば、Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504;Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176；Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637及びAltmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926等を参照されたい）。
【０８０１】
いくつかの実施形態では、２’－修飾又は２’－置換の糖又はヌクレオシドは、－Ｈ（通常、置換基としてみなされない）又は－ＯＨ以外の糖の２’位での置換基を含む糖又はヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、１つが２’炭素である糖環の２つの炭素原子を連結する架橋を含む二環式糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾は、非架橋、例えば、アリル、アミノ、アジド、チオ、任意選択的に置換されたＯ－アリル、任意選択的に置換されたＯ－Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＯＣＦ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、２’－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＳＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＮ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）又は－ＯＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_m$）（Ｒ$_n$）（式中、各Ｒ$_m$及びＲ$_n$は、独立して、－Ｈ又は任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキルである）である。
【０８０２】
特定の修飾糖、それらの調製及び使用は、米国特許第４９８１９５７号、同第５１１８８００号、同第５３１９０８０号、同第５３５９０４４号、同第５３９３８７８号、同第５４４６１３７号、同第５４６６７８６号、同第５５１４７８５号、同第５５１９１３４号、同第５５６７８１１号、同第５５７６４２７号、同第５５９１７２２号、同第５５９７９０９号、同第５６１０３００号、同第５６２７０５３号、同第５６３９８７３号、同

第５６４６２６５号、同第５６７０６３３号、同第５７００９２０号、同第５７９２８４７号、同第６６０００３２号及び国際公開第２００５１２１３７１号で説明されている。

【０８０３】

いくつかの実施形態では、糖は、Ｎ－メタノカルバ、ＬＮＡ、ｃＭＯＥ　ＢＮＡ、ｃＥｔ　ＢＮＡ、α－Ｌ－ＬＮＡ若しくは関連する類似体、ＨＮＡ、Ｍｅ－ＡＮＡ、ＭＯＥ－ＡＮＡ、Ａｒａ－ＦＨＮＡ、ＦＨＮＡ、Ｒ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、Ｓ－６’－Ｍｅ－ＦＨＮＡ、ＥＮＡ又はｃ－ＡＮＡの糖である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、Ｃ３－アミド（例えば、Ｃ３’に結合したアミド修飾を有する糖、Mutisya et al.2014 Nucleic Acids Res.2014 Jun 1;42(10): 6542-6551）、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、ＭＭＩ［例えば、メチレン（メチルイミノ）、Peoc’h et al.2006 Nucleosides and Nucleotides 16 (7-9)］、ＰＭＯ（ホスホロジアミデート結合モルホリノ）結合（２つの糖を連結する）又はＰＮＡ（ペプチド核酸）結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合及び／又は糖の例は、Allerson et al.2005 J. Med.Chem.48: 901-4;BMCL 2011 21: 1122；BMCL 2011 21: 588;BMCL 2012 22: 296；Chattopadhyaya et al.2007 J. Am. Chem.Soc.129: 8362；Chem.Bio.Chem.2013 14: 58；Curr. Prot. Nucl. Acids Chem.2011 1.24.1；Egli et al.2011 J. Am. Chem.Soc.133: 16642；Hendrix et al.1997 Chem. Eur. J. 3: 110；Hyrup et al.1996 Bioorg.Med.Chem.4: 5；Imanishi 1997 Tet.Lett.38: 8735；J. Am. Chem.Soc.1994, 116, 3143；J. Med.Chem.2009 52: 10；J. Org.Chem.2010 75: 1589；Jepsen et al.2004 Oligo.14: 130-146；Jones et al. J. Org.Chem.1993, 58, 2983；Jung et al.2014 ACIEE 53: 9893；Kodama et al.2014 AGDS；Koizumi 2003 BMC 11: 2211；Koizumi et al.2003 Nuc. Acids Res.12: 3267-3273；Koshkin et al.1998 Tetrahedron 54: 3607-3630；Kumar et al.1998 Bioo.Med.Chem.Let.8: 2219-2222；Lauritsen et al.2002 Chem.Comm.5: 530-531；Lauritsen et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.13: 253-256；Lima et al.2012 Cell 150: 883-894；Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226；Migawa et al.2013 Org.Lett.15: 4316；Mol. Ther. Nucl. Acids 2012 1: e47；Morita et al.2001 Nucl. Acids Res.Supp.1: 241-242；Morita et al.2002 Bioo.Med.Chem.Lett.12: 73-76；Morita et al.2003 Bioo.Med.Chem.Lett.2211-2226；Murray et al.2012 Nucl. Acids Res.40: 6135；Nielsen et al.1997 Chem. Soc. Rev. 73；Nielsen et al.1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl.1: 3423-3433；Obika et al.1997 Tetrahedron Lett.38 (50): 8735-8；Obika et al.1998 Tetrahedron Lett.39: 5401-5404；Obika et al.2008 J. Am. Chem.Soc.130: 4886;Obika et al.2011 Org.Lett.13: 6050；Oestergaard et al.2014 JOC 79: 8877;Pallan et al.2012 Biochem.51: 7；Pallan et al.2012 Chem.Comm.48: 8195-8197；Petersen et al.2003 TRENDS Biotech.21: 74-81；Prakash et al.2010 J. Med.Chem.53: 1636；Prakash et al.2015 Nucl. Acids Res.43: 2993-3011；Prakash et al.2016 Bioorg.Med.Chem.Lett.26: 2817-2820；Rajwanshi et al.1999 Chem.Commun.1395-1396；Schultz et al.1996 Nucleic Acids Res.24: 2966；Seth et al.2008 Nucl. Acid Sym.Ser.52: 553;Seth et al.2009 J. Med.Chem.52: 10-13；Seth et al.2010 J. Am. Chem.Soc.132: 14942；Seth et al.2010 J. Med.Chem.53: 8309-8318；Seth et al.2010 J. Org.Chem.75: 1569-1581；Seth et al.2011 BMCL 21: 4690；Seth et al.2012 Bioo.Med.Chem.Lett.22: 296-299；Seth et al.2012 Mol.Ther-Nuc.Acids.1, e47；Seth et al., Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554；Singh et al.1998 Chem.Comm.1247-1248；Singh et al.1998 J. Org.Chem.63: 10035-39；Singh et al.1998 J. Org.Chem.63: 6078-6079；Sorensen 2003 Chem.Comm.2130-2131；Starrup et al.2010 Nucl. Acids Res.38: 7100；Swayze et al.2007 Nucl. Aci

ds Res.35: 687；Ts’o et al. Ann. N. Y. Acad.Sci.1988, 507, 220；Van Aerschot et al.1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338；Vasseur et al. J. Am. Chem.Soc.1992,114,4006；国際公開第２００７０９００７１号；同第２０１６０７９１８１号；米国特許第６３２６１９９号；同第６０６６５００号又は同第６４４０７３９号で説明されている。

【０８０４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）は、高いレベルの２’－Ｆ修飾糖、例えば、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）の約１０％～１００％（例えば、約２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくはそれ以上又は約１００％）は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約５０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約６０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約７０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約８０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約９０％以上は、２’－Ｆを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部は、２’－Ｆを含まない１つ以上の糖（例えば、修飾を含まない糖及び／又は他の修飾を含む糖）も含む。

【０８０５】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）における糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における糖の約５０％以下は、２’－ＭＯＥを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部におけるどの糖も、２’－ＭＯＥを含まない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における１、２、３、４又は５個以下の糖は、２’－ＭＯＥを含む。

【０８０６】

オリゴヌクレオチド又はその類似体を調製するのに有用な様々な追加の糖は、当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得る。

【０８０７】

ヌクレオチド間結合

特に、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物を提供するために他の構造的要素（例えば、本明細書で説明されている通りの様々な糖）と共に利用され得る様々なヌクレオチド間結合（例えば、様々な修飾されたヌクレオチド間結合）を提供する。

【０８０８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾及び／又はヌクレオチド間結合修飾を含む。様々なヌクレオチド間結合を利用して、核酸塩基を含む単位（例えば、ヌクレオシド）を連結することができる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び１つ以上の天然のリン酸結合の両方を含む。当業者に広く知られている通り、天然のリン酸結合は、天然のＤＮＡ及びＲＮＡの分子に広く見出され、これらは、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）Ｏ－の構造を有し、ＤＮＡ及びＲＮＡ中のヌクレオシドにおける糖を連結し、例えば生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態で存在し得、天然のリン酸結合は、アニオンが－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ－）Ｏ－である塩形態で主に存在する。修飾されたヌクレオチド間結合又は非天然のリン酸結合は、天然のリン酸結合又はその塩形態ではないヌクレオチド間結合である。修飾されたヌクレオチド間結合は、その構造に応じて塩形態でも存在し得る。例えば、当業者に理解される通り、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＨ）Ｏ－の構造を有するホスホロチオエートヌクレオチ

ド間結合は、例えば、生理的ｐＨ（約７．４）で様々な塩形態で存在し得、アニオンは、－ＯＰ（Ｏ）（Ｓ－）Ｏ－である。

【０８０９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間結合であるヌクレオチド間結合、例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、メチルホスホネート、ホスホロアミデート、チオホスフェート、３’－チオホスフェート又は５’－チオホスフェートを含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ＰＮ結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ＰＳ結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合以外）である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＮヌクレオチド間結合又はＰＳヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上のＰＮヌクレオチド間結合、１個以上のＰＳヌクレオチド間結合及び１個以上のＰＯヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、１個以上のＰＮヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１個以上のＰＮヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、１個以上のＰＳヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ＰＳヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１個以上のＰＯのヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、各ＰＯヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０８１０】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関してキラル制御されている。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関して立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の位置及び結合リン配置（Ｒｐ又はＳｐ）並びにアキラルヌクレオチド間結合（例えば、天然のリン酸結合）の位置を含むか又はそれらからなる。

【０８１１】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｐ－修飾を含み、Ｐ－修飾は、結合リンでの修飾である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、例えば、ペプチド核酸（ＰＮＡ）の場合のように、リンを含まないが、それぞれ独立して核酸塩基を含む２つの糖又は２つの一部を連結するのに役立つ部分である。

【０８１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド間結合、例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ又はＩ－ｃの構造を有し、及び本明細書及び／又は各々のヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃのもの等）が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されているものを含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラルなヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾され

たヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０８１３】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、正に荷電しているヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、本明細書及び／又は各々の負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２のもの等、又はその好適な塩形態）が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りの式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２等の構造又はその塩形態を有する。

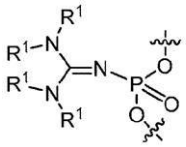
【０８１４】

いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、送達及び／又は活性（例えば、アデノシン編集活性）を改善し得る。

【０８１５】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）は、任意選択的に置換されたトリアゾリルを含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）は、任意選択的に置換されたアルキニルを含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、置換されている。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分は、非置換である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換された環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、

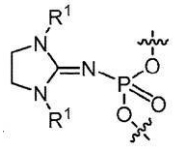
【化５４０】



の構造を有し、任意選択的にキラル制御され、式中、R^1は、－Ｌ－Ｒ’であり、Ｌは、本明細書で説明されている通りのL^Bであり、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、各R^1は、独立して、Ｒ’である。いくつかの実施形態

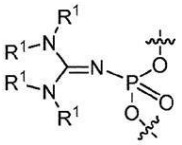
では、各Ｒ’は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、２つのR[1]及びＲは、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、２つの異なる窒素原子上の２つのＲ[1]は、Ｒであり、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、独立して、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されたＣ[1]～[6]脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ[1]は、メチルである。いくつかの実施形態では、同じ窒素原子上の２つのＲ’は、Ｒであり、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、

【化５４１】



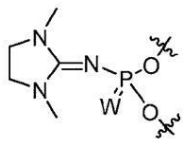
の構造を有し、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、

【化５４２】



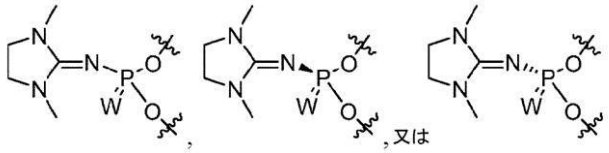
は、

【化５４３】



である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換された環状グアニジン部分を含み、

【化５４４】

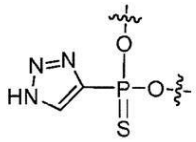


の構造を有し、式中、Ｗは Ｏ又は Ｓである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は立体化学的に制御されている。

【０８１６】

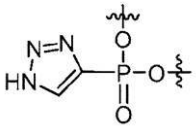
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたトリアゾリル基を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分（例えば、任意選択的に置換されたトリアゾリル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化５４５】



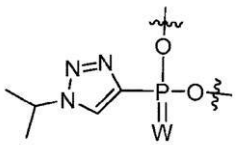
の構造を有する。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化５４６】



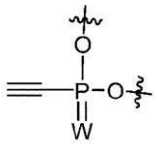
の構造を有する。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化５４７】



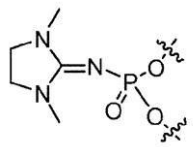
（式中、Ｗは、Ｏ又はＳである）
の式を有する。いくつかの実施形態では、アルキン部分（例えば、任意選択的に置換されたアルキニル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化５４８】



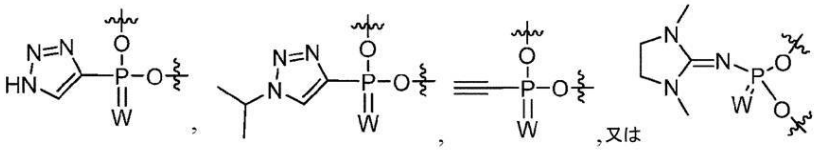
（式中、Ｗは、Ｏ又はＳである）
の式を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合、例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合は、環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化５４９】

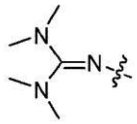


の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、

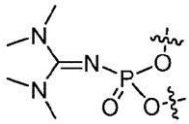
【化５５０】



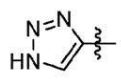
（式中、Ｗは、Ｏ又はＳである）
から選択される構造であるか又はそれを含む。
【０８１７】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基（
【化５５１】



）を含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基を含み、
【化５５２】

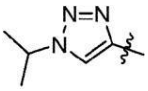


の構造（「Ｔｍｇヌクレオチド間結合」）を有する。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合としては、ＰＮＡ及びＰＭＯのヌクレオチド間結合並びにＴｍｇヌクレオチド間結合が挙げられる。
【０８１８】
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２等の構造又はその塩形態を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、５員環である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、６員環である。
【０８１９】
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、結合リンに直接的に結合される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたトリアゾリル基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、置換されていないトリアゾリル基、例えば、
【化５５３】



を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、置換されたトリアゾリル基、例えば、

【化５５４】



を含む。

【０８２０】

いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロシクリル基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロシクリル基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～６員ヘテロシクリル基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリル基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、少なくとも２個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、結合リンに直接的に結合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、リンカーを介して、例えば、ヘテロシクリル基が＝Ｎ－により結合リンに直接的に結合しているグアニジン部分の一部である場合、その＝Ｎ－を介して、結合リンに結合している。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換された

【化５５５】



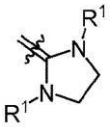
基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、置換された

【化５５６】



基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５５７】



基（式中、各Ｒ^{1}は、独立して、－Ｌ－Ｒである）を含む。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、メチルである。

【０８２１】

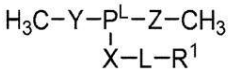
いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）は、各々が任意選択的に置換されたトリアゾール又はアルキン部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されていないトリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されたトリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチ

ド間結合は、アルキル部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたアルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されていないアルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、置換されたアルキニル基を含む。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、結合リンに直接的に結合している。

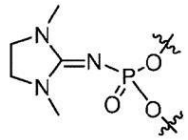
【０８２２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、異なる型のヌクレオチド間リン結合を含む。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然のリン酸結合及び少なくとも１つの修飾された（非天然）ヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然のリン酸結合及び少なくとも１つのホスホロチオエートを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つの天然のリン酸結合及び少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、少なくとも１つの天然のリン酸結合及び少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１５、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、特定の数以下の負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、１個以下、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下、６個以下、７個以下、８個以下、９個以下、１０個以下、１１個以下、１２個以下、１３個以下、１４個以下、１５個以下、１６個以下、１７個以下、１８個以下、１９個以下、２０個以下、２１個以下、２２個以下、２３個以下、２４個以下、２５個以下、２６個以下、２７個以下、２８個以下、２９個以下又は３０個以下の負に荷電していないヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まない。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、水溶液中において所与のｐＨにおいて負電荷塩形態で存在するヌクレオチド間結合が５０％、４０％、４０％、３０％、２０％、１０％、５％又は１％未満である点で、負に荷電していない。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約ｐＨ７．４である。いくつかの実施形態では、ｐＨは、約４～９である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、１０％未満である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、５％未満である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、１％未満である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ヌクレオチド間結合の中性形態が、水中で約１、２、３、４、５、６又は７以下のｐＫａを有しない点において、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、７以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、６以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、５以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、４以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、３以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、２以下ではない。いくつかの実施形態では、ｐＫａは、１以下ではない。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合の中性形態のｐＫａは、CH_3－ヌクレオチド間結合－CH_3の構造を有する化合物の中性形態のｐＫａによって表され得る。例えば、式Ｉの構造を有するヌクレオチド間結合の中性形態のｐＫａは、

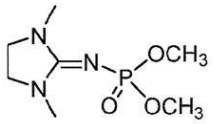
【化５５８】



（式中、Ｘ、Ｙ、Ｚの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－であり、Ｌは、L^Bであり、R^1は、－Ｌ－Ｒ’である）
の構造を有する化合物の中性形態のｐＫａによって表され得、
【化５５９】

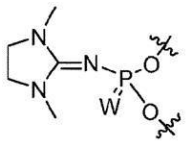


のｐＫａは、ｐＫａ
【化５６０】



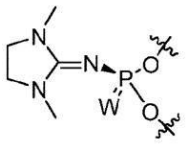
によって表され得る。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、正に荷電したヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ヘテロアリール塩基部分を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、アルキニル部分を含む。
【０８２３】
いくつかの実施形態では、中性の又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、各々の中性の又は負に荷電していないヌクレオチド間結合が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号のいずれかで説明されているいずれかの中性の又は負に荷電していないヌクレオチド間結合の構造を有する。
【０８２４】
いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、$-CH_3$である。いくつかの実施形態では、各R^sは、－Ｈである。
【０８２５】
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６１】



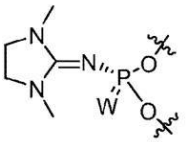
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６２】



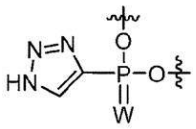
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６３】



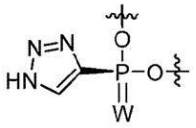
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６４】



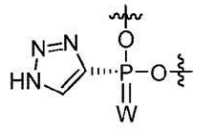
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６５】



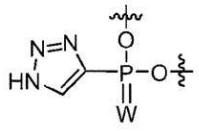
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６６】



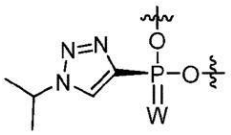
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６７】



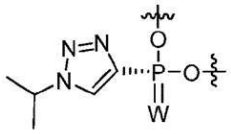
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６８】



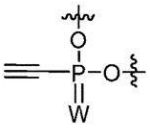
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５６９】



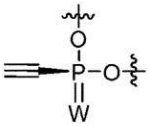
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５７０】



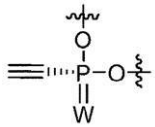
の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５７１】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化５７２】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、上記の負に荷電していないヌクレオチド間結合である。

【０８２６】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、各々の式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１若しくはＩＩ－ｄ－２又はその塩形態が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０

５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１又はＩＩ－ｄ－２の１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。

【０８２７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合及びキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合及び中性のヌクレオチド間結合ではないキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、中性のヌクレオチド間結合及びキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合及び１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合及び１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多いキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御されていないキラルヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御されていない負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む（いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、ｎ００１である）。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御された中性のヌクレオチド間結合及び１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のキラル制御されていない中性のヌクレオチド間結合を含む（いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、ｎ００１である）。

【０８２８】

いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、中性のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合（ＰＯ）より疎水的であり得るホスホロチオエートヌクレオチド間結合（ＰＳ）より疎水的であり得ることを認める。通常、ＰＳ又はＰＯと異なり、中性のヌクレオチド間結合は、より少ない電荷を有する。いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、オリゴヌクレオチドへの１つ以上の中性のヌクレオチド間結合の組み込みが、細胞によって取り込まれ及び／又はエンドソームか

ら逃避するオリゴヌクレオチドの能力を増大させ得ることを認める。いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合の組み込みが、オリゴヌクレオチドとその標的核酸との間で形成される二重鎖の融解温度を調節するために利用され得ることを認める。

【０８２９】

いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、オリゴヌクレオチドへの１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、中性のヌクレオチド間結合）の組み込みが、標的アデノシン編集等の機能を媒介するオリゴヌクレオチドの能力を増大させ得ることを認める。

【０８３０】

当業者によって理解される通り、天然のリン酸結合及び式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２のもの又はその塩形態等のヌクレオチド間結合は、通常、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、Ｉ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２又はその塩形態の各々が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りの２つのヌクレオシド（天然のものであり得るか又は修飾され得る）を連結する。天然のＤＮＡ及びＲＮＡにおけるような一般的な連結では、ヌクレオチド間結合が、２つの糖（修飾されていない場合も本明細書で記載のように修飾されている場合もある）と結合を形成する。多くの実施形態では、本明細書に例示される通り、ヌクレオチド間結合は、その５’炭素で１つの任意選択的に修飾されたリボース又はデオキシリボース及びその３’炭素で他の任意選択的に修飾されたリボース又はデオキシリボースと、その酸素原子又はヘテロ原子（例えば、様々な式におけるＹ及びＺ）を介して結合を形成する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合によって連結されるそれぞれのヌクレオシド単位は、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの置換された互変異性体又は少なくとも１つの窒素原子を有する、任意選択的に置換されたヘテロシクリル及び／又はヘテロアリール環を含む核酸塩基である核酸塩基を独立して含む。

【０８３１】

いくつかの実施形態では、結合は、－Ｙ－Ｐ^{Ｌ}（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－又はその塩形態（式中、

Ｐ^{Ｌ}は、Ｐ、Ｐ（＝Ｗ）、Ｐ－＞Ｂ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）$_{3}$又はＰ^{Ｎ}であり、

Ｗは、Ｏ、Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）、Ｓ又はＳｅであり、

Ｐ^{Ｎ}は、Ｐ＝Ｎ－Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）（＝Ｌ^{Ｎ}－Ｒ’）又はＰ＝Ｎ－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}であり、

Ｌ^{Ｎ}は、＝Ｎ－Ｌ^{Ｌ１}－、＝ＣＨ－Ｌ^{Ｌ１}－（式中、ＣＨは、任意選択的に置換される）又は＝Ｎ$^{＋}$（Ｒ’）（Ｑ$^{－}$）－Ｌ^{Ｌ１}－であり、

Ｑ$^{－}$は、アニオンであり、

Ｘ、Ｙ及びＺの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}

－、－L^{L}－Ｎ＝Ｃ（－L^{L}－R^{L}）－L^{L}－又はL^{L}であり、
各R^{L}は、独立して、－L^{L}－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－L^{L}－Ｒ’、－Ｎ＝Ｃ（－L^{L}－Ｒ’）$_2$、－L^{L}－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－L^{L}－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、炭化水素又は任意選択的にリンカーを介して連結される１つ以上の追加の化学的部分であり、
L^{L1}及びL^{L}の各々は、独立して、Ｌであり、
－Ｃｙ^{IL}－は、－Ｃｙ－であり、
各Ｌは、独立して、共有結合であるか、又はＣ$_{1～30}$脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖又は分枝状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、
【化５７３】
—C≡C—

、１～５個のヘテロ原子を有する二価のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ^{3}）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ’^{3}）］Ｏ－及び－［Ｃ（Ｒ’）$_2$Ｃ（Ｒ’）$_2$Ｏ］ｎ－から選択される、任意選択的に置換された基によって置き換えられており、ｎは、１～５０であり、及び１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、Ｃｙ^{L}と置き換えられており、
各－Ｃｙ－は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価の３～３０員単環式、二環式又は多環式環であり、
各Ｃｙ^{L}は、独立して、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された三価又は四価の３～３０員単環式、二環式又は多環式環であり、
各Ｒ’は、独立して、－Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ又は－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、
各Ｒは、独立して、－Ｈ若しくはＣ$_{1～30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～30}$ヘテロ脂肪族、Ｃ$_{6～30}$アリール、Ｃ$_{6～30}$アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ$_{6～30}$アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子をその介在原子に加えて有する任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。
【０８３２】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ^{L}（－Ｘ－R^{L}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する

。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｒ^{Ｌ}］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨ－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＲ’）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｏ－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_2$］$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、このようなヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、このようなヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。

【０８３３】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ^{Ｌ}（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ^{Ｌ}（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｒ^{Ｌ}］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨ－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ（Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＲ’）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）［－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_2$］$_2$］－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、

本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、このようなヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、このようなヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、このようなヌクレオチド間結合のＰは、糖のＮに結合している。

【０８３４】

いくつかの実施形態では、結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、結合は、チオ－ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。

【０８３５】

いくつかの実施形態では、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、本明細書で説明されている通りの部分と置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－ＳＯ$_2$－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｃ（Ｏ）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｗ）（Ｒ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｓ）（Ｒ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（Ｒ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｗ）（ＯＲ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（＝Ｓ）（ＯＲ’）－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬ^{L}は、－Ｐ（ＯＲ’）－であるか又はそれを含む。

【０８３６】

いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ^{L}である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{L}である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ’）Ｒ^{L}である。

【０８３７】

いくつかの実施形態では、結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合）は、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）ＳＯ$_2$Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－又はその塩形態の構造を有するか又はそれらを含み、

Ｗは、Ｏ又はＳであり、

各Ｒ”は、独立して、Ｒ’、－ＯＲ’、－Ｐ（＝Ｗ）（Ｒ’）$_2$又は－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、

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

各Ｒは、独立して、－Ｈ若しくはＣ$_{1～30}$脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ

１～３０ヘテロ脂肪族、Ｃ６～３０アリール、Ｃ６～３０アリール脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ６～３０アリールヘテロ脂肪族、１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール及び１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルから選択される、任意選択的に置換された基であるか、又は
２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、０～１０個のヘテロ原子をその介在原子に加えて有する任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０８３８】

いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－の構造又はその塩形態を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。

【０８３９】

いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はそ

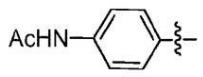
の塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－若しくは－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ＝Ｃ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ”）$_2$）－Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－又はその塩形態の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、＊ｎ００１である。

【０８４０】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）－のＲ’は、水素又は任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、水素である。いくつかの実施形態では、例えば、－SO_2Ｒ”におけるＲ”は、本明細書で説明されている通りのＲ’である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－ＮＨSO_2Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）SO_2R^L（式中、Ｒ’及びR^Lの各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、Ｒ”である。いくつかの実施形態では、R^Lは、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^Lは、－ＮＨSO_2Ｒ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換

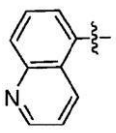
されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、例えば、－ＳＯ$_2$Ｒ”における Ｒ”は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される、任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_6$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された直鎖状のＣ$_{2～20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$又はＣ$_{20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された直鎖状のＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｐ－メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、４－ジメチルアミノフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、３－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、

【化５７４】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、

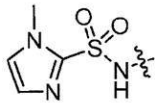
【化５７５】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された１，３－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された１－メチル－２－（１，３）－ジアゾリルである。いくつかの

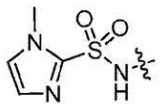
実施形態では、Ｒはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。いくつかの実施形態では、例えば、－ＳＯ$_2$Ｒ”におけるＲ”は、－ＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ）Ｏ－（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、本明細書で説明されている通りの直鎖アルキルである。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$Ｐｈ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$（４－メチルフェニル））Ｏ－である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化５７６】



である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^L）Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化５７７】



である）である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、ｎ００２である。いくつかの実施形態では、結合は、ｎ００６である。いくつかの実施形態では、結合は、ｎ０２０である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合は、ｎ００１のような結合の代わりに利用され得る。

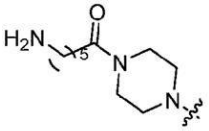
【０８４１】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）－のＲ’は、水素又は任意選択的に置換された$_1$Ｃ～$_6$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_1$～$_6$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｒ”におけるＲ”は

、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”）Ｏ－（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ^{Ｌ}（式中、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ”（式中、Ｒ”は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）ＣＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＣＯＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｒ”におけるＲ”は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される、任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$（例えば、Ｃ$_{1～6}$、Ｃ$_{2～6}$、Ｃ$_{3～6}$、Ｃ$_{1～10}$、Ｃ$_{2～10}$、Ｃ$_{3～10}$、Ｃ$_{2～20}$、Ｃ$_{3～20}$、Ｃ$_{10～20}$、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$（例えば、Ｃ$_{1～6}$、Ｃ$_{2～6}$、Ｃ$_{3～6}$、Ｃ$_{1～10}$、Ｃ$_{2～10}$、Ｃ$_{3～10}$、Ｃ$_{2～20}$、Ｃ$_{3～20}$、Ｃ$_{10～20}$、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０等）アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された直鎖状のＣ$_{2～20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、直鎖状のＣ$_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$又はＣ$_{20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、Ｃ$_{12}$、Ｃ$_{13}$、Ｃ$_{14}$、Ｃ$_{15}$、Ｃ$_{16}$、Ｃ$_{17}$、Ｃ$_{18}$、Ｃ$_{19}$又はＣ$_{20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換され

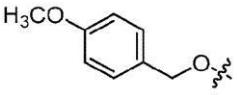
た直鎖状のC1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19又はC20アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、直鎖状のC1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19又はC20アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、p－メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された1，3－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された2－（1，3）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された1－メチル－2－（1，3）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、R^Lは、－（CH_2）$_5NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化578】



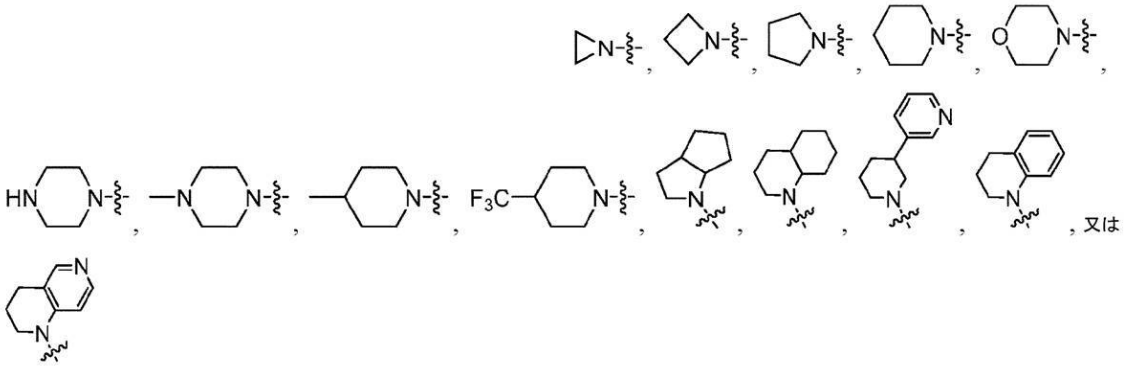
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化579】



である。いくつかの実施形態では、R”は、－N（R’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R”は、－N（CH_3）$_2$である。いくつかの実施形態では、－X－R^Lは、－N（R’）CON（R^L）$_2$（式中、R’及びR^Lの各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－X－R^Lは、－NHCON（R^L）$_2$（式中、R^Lは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、2つのR’又は2つのR^Lは、それらが結合する窒素原子と合わせて、本明細書で説明されている通りの環、例えば任意選択的に置換された

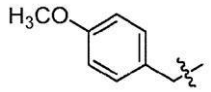
【化580】



を形成する。いくつかの実施形態では、例えば、－C（O）R”におけるR”は、－OR’（式中、R’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、R’は、本明細書で説明されている通りのRである。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換されたC1～6アルキルである。いくつかの実施形態では、R”は、－OCH_3である。いくつかの実施形態では、－X－R^Lは、－N（R’）C（O）OR^L（式中、R’及びR^L

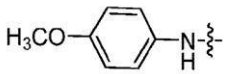
の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、

【化５８１】



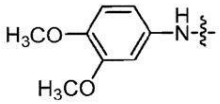
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）（ｐ－メチルフェニル））Ｏ－である。いくつかの実施形態では、結合は、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｒ^{Ｌ}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）Ｒ^{Ｌ}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}の各々は、独立して、水素ではない）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ^{Ｌ}（式中、Ｒ^{Ｌ}は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、任意選択的に置換されたアリール又はヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$（式中、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、Ｒ^{Ｌ}（式中、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$（式中、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ’（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－ＮＨＲ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$（式中、各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$中のＲ’は、いずれも水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$（式中、各Ｒ’は、独立して、Ｃ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｌ－Ｒ’（式中、Ｌ及びＲ’の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｌ－Ｒ（式中、Ｌ及びＲの各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｎ（Ｒ’）－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｏ－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－ＳＯ$_{2}$－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃｙ－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換された二価のアリール基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換されたフェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換された１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、

【化５８２】



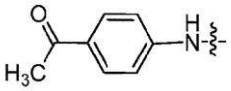
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８３】



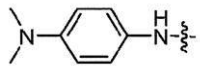
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８４】



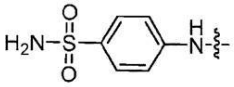
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８５】



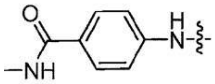
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８６】



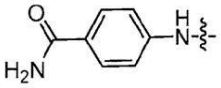
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８７】



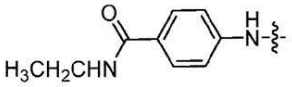
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８８】



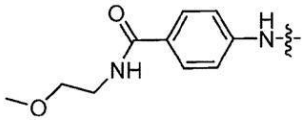
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５８９】



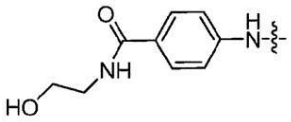
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９０】



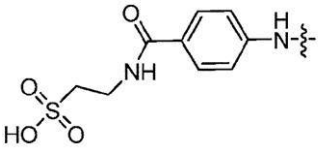
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９１】



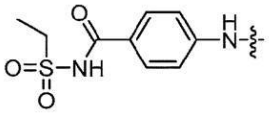
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９２】



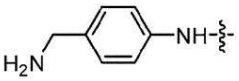
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９３】



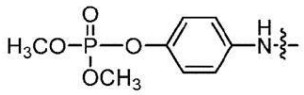
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９４】



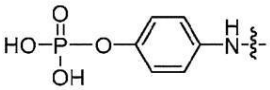
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９５】



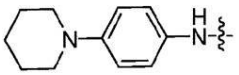
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９６】



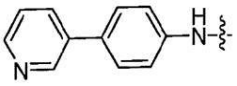
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９７】



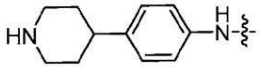
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９８】



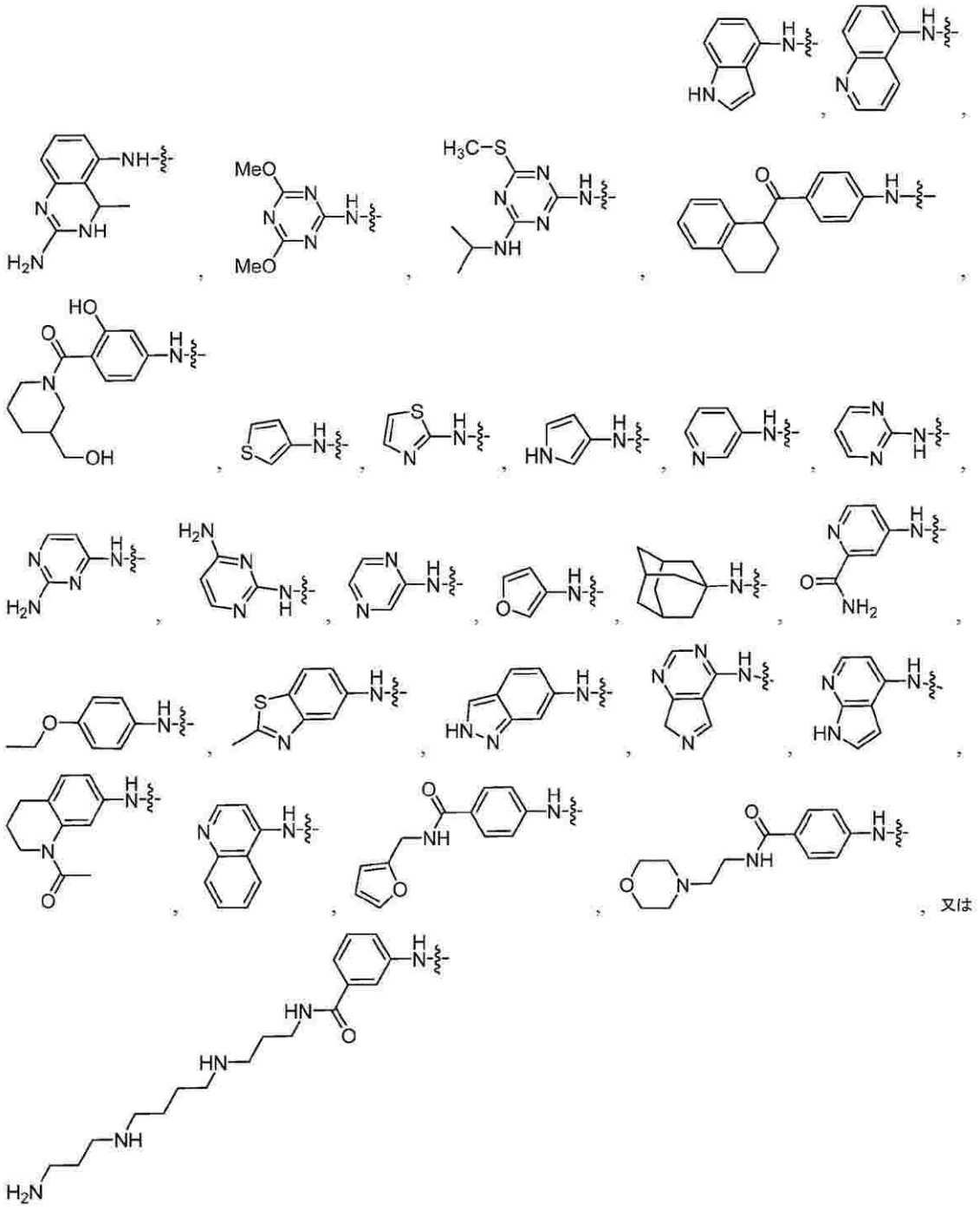
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化５９９】



である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

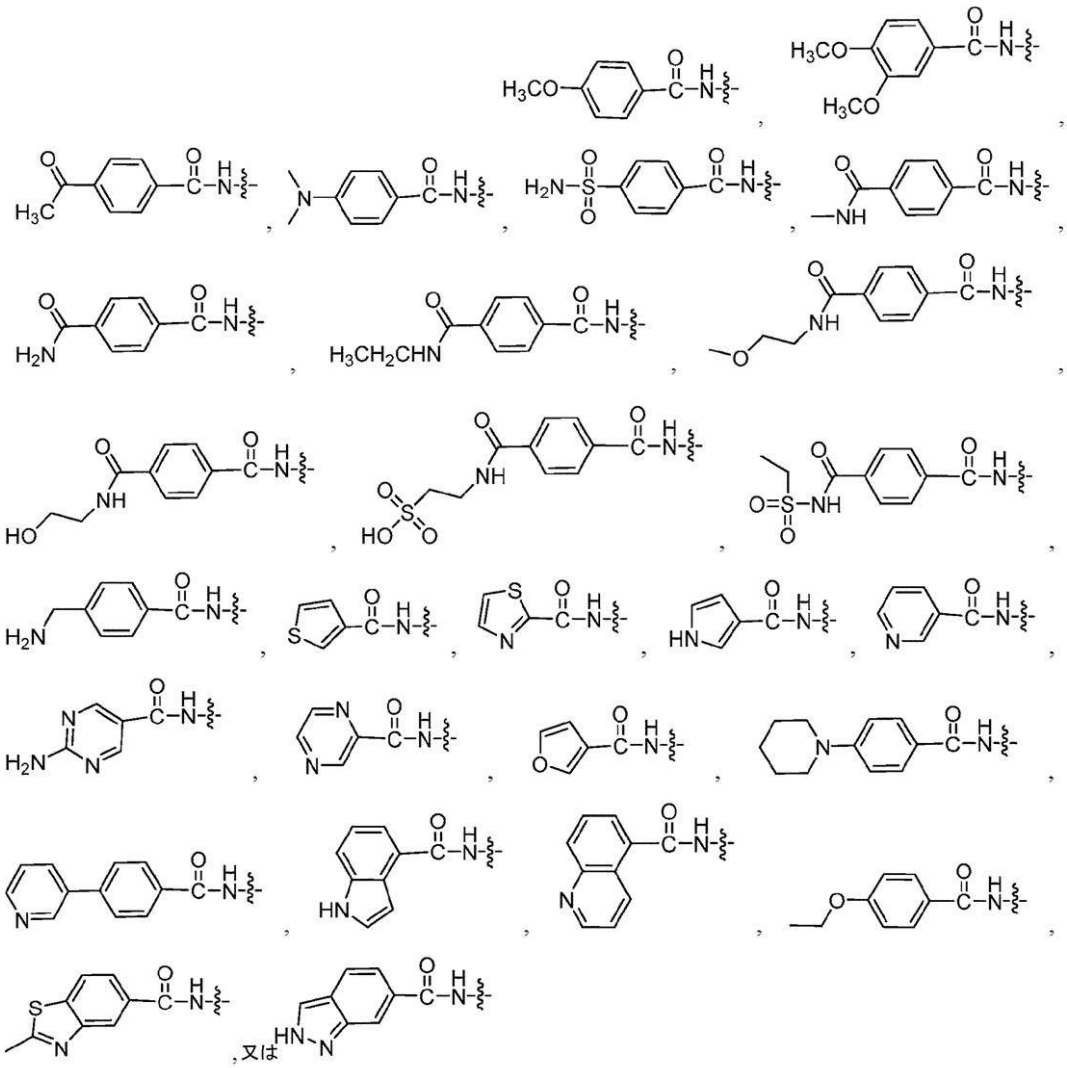
【化６００】



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

－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－SO_2－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、－Ｎ（Ｒ’）－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）－SO_2－Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化６０１】



である。

【０８４２】

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、Ｌ又はＬを含むか若しくはＬである可変要素の１つ以上のメチレン単位は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－SO_2－、－SO_2Ｎ（Ｒ’）－又は－Ｃｙ－で置き換えられる。いくつかの実施形態では、メチレン単位は、－Ｃｙ－で置き換えられる。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換された二価のアリール基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換されたフェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換された１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された二価の５～２０（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）員ヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、単環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、二環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、多環式である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－における各

単環単位は、独立して、３～１０（例えば、３、４、５、６、７、８、９又は１０）員であり、及び独立して、飽和、部分飽和又は芳香族である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、任意選択的に置換された３～２０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）員単環式、二環式又は多環式脂肪族基である。いくつかの実施形態では、－Ｃｙ－は、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）員単環式、二環式又は多環式ヘテロ脂肪族基である。

【０８４３】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）－のＲ’は、水素又は任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$におけるＲ”は、本明細書で説明されている通りのＲ’である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｐ（＝Ｓ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｓ）（－ＮＨＰ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$）Ｏ－（式中、各Ｒ”は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ”）$_2$におけるＲ”の存在は、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ$_{1～6}$脂肪族、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される、任意選択的に置換される基である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ

$_2$である。いくつかの実施形態では、Rは、－$CH_2CH_2OCH_3$である。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された$C_{1～20}$（例えば、$C_{1～6}$、$C_{2～6}$、$C_{3～6}$、$C_{1～10}$、$C_{2～10}$、$C_{3～10}$、$C_{2～20}$、$C_{3～20}$、$C_{10～20}$、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20等）脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された$C_{1～20}$（例えば、$C_{1～6}$、$C_{2～6}$、$C_{3～6}$、$C_{1～10}$、$C_{2～10}$、$C_{3～10}$、$C_{2～20}$、$C_{3～20}$、$C_{10～20}$、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20等）アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された直鎖状の$C_{2～20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された直鎖状の$C_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、直鎖状の$C_{2～20}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}又はC_{20}脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}又はC_{20}アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された直鎖状のC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}又はC_{20}アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、直鎖状のC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}又はC_{20}アルキルである。いくつかの実施形態では、各R”は、独立して、本明細書で説明されている通りのRであり、例えば、いくつかの実施形態では、各R”は、メチルである。いくつかの実施形態では、R”は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、p－メチルフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、ベンジルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された1，3－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された2－（1，3）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、Rは、任意選択的に置換された1－メチル－2－（1，3）－ジアゾリルである。いくつかの実施形態では、R”の存在は、－N（R’）$_2$である。いくつかの実施形態では、R”は、－N（CH_3）$_2$である。いくつかの実施形態では、R”（例えば、－P（O）（R”）$_2$における）の存在は、－OR’（式中、R’は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、R’は、本明細書で説明されている通りのRである。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R”は、－OCH_3である。いくつかの実施形態では、各R”は、本明細書で説明されている通りの－OR’である。いくつかの実施形態では、各R”は、－OCH_3である。いくつかの実施形態では、各R”は、－OHである。いくつかの実施形態では、結合は、－OP（O）（NHP（O）（OH）$_2$）O－である。いくつかの実施形態では、結合は、－OP（O）（NHP（O）（OCH_3）$_2$）O－である。いくつかの実施形態では、結合は、－OP（O）（NHP（O）（CH_3）$_2$）O－である。

【0844】

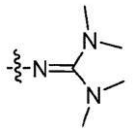
いくつかの実施形態では、－N（R”）$_2$は、－N（R’）$_2$である。いくつかの実施形態では、－N（R”）$_2$は、－NHRである。いくつかの実施形態では、－N（R”）$_2$は、－NHC（O）Rである。いくつかの実施形態では、－N（R”）$_2$は、－NHC（O）ORである。いくつかの実施形態では、－N（R”）$_2$は、－NHS（O）$_2$Rである。

【0845】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド

間結合である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$］$_{2}$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}］$_{2}$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_{2}$］$_{2}$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$］（ＣＨＲ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）（式中、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＨＲ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）（式中、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）（式中、Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_{2}$］（ＣＨＲ’Ｒ^{Ｌ２}）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$］（Ｒ^{Ｌ}）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（Ｒ^{Ｌ}）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（Ｒ’）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）$_{2}$］（Ｒ’）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）（式中、各Ｒ^{Ｌ１}及びＲ^{Ｌ２}は、独立して、Ｒ^{Ｌ}であり、各Ｒ’及びＲ^{Ｌ}は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）（式中、可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＣＨＲ’Ｒ^{Ｌ２}）（式中、可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（Ｒ’）（式中、可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６０２】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ’、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ^{Ｌ２}等から選択される２つの基（いくつかの実施形態では、同一原子上（例えば、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$又は－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}又は－Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）^{2}（式中、Ｒ’及びＲ^{Ｌ}は、独立して、本明細書で説明されている通りのＲであり得る）等）又は異なる原子上（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）又は－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）の２つのＲ’は、Ｒであり得る２つの他の可変要素、例えばＲ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}、Ｒ^{Ｌ２}等でもあり得る））は、独立して、Ｒであり、及びそれらの介在原子と合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、例えば、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}、－ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}等の同一原子上の２つのＲ、Ｒ’、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}又はＲ^{Ｌ２}は、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、２つの異なる原子上の２つのＲ’、Ｒ^{Ｌ}、Ｒ^{Ｌ１}又はＲ^{Ｌ２}（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}）（ＣＲ’Ｒ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}）、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}）（ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}）等における２つのＲ’）は、合わせて、本明細書で説明される通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、０～５個の追加のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０（例えば、３～１５、３～１２、３～１０、３～９、３～８、３～７、３～６、４～１５、４～１２、４～１０、４～９、４～８、４～７、４～６、５～１５、５～１２、５～１０、５～９、５～８、５～７、５～６、１、２、３、４、５、６、７、８

、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０等）単環式、二環式又は三環式環である。いくつかの実施形態では、形成される環は、本明細書で説明されている通りの単環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、任意選択的に置換された５～１０員単環である。いくつかの実施形態では、形成される環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成された環は、多環式である。いくつかの実施形態では、Ｒであるか又はＲである場合がある２つの基（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{1}）（ＣＲ’Ｒ^{1}Ｒ^{L2}）又は－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{1}）（ＮＲ’Ｒ^{2}）における２つのＲ’、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ）（ＣＲ’Ｒ^{1}Ｒ^{L2}）、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{1}）（ＮＲ’Ｒ^{2}）における２つのＲ’等）は、合わせて、任意選択的に置換された二価炭化水素鎖、例えば任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$脂肪族鎖、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）ｎ－（式中、ｎは１～２０（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）である）を形成する。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、飽和である。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、炭化水素鎖は、不飽和である。いくつかの実施形態では、Ｒであるか又はＲである場合がある２つの基（例えば、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ）（ＣＲ’Ｒ^{1}Ｒ^{L2}）又は－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{1}）（ＮＲ’Ｒ^{2}）における２つのＲ’、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ）（ＣＲ’Ｒ^{1}Ｒ^{L2}）、－Ｎ＝Ｃ（ＮＲ’Ｒ^{1}）（ＮＲ’Ｒ^{L2}）における２つのＲ’等）は、合わせて、任意選択的に置換された二価のヘテロ脂肪族鎖、例えば１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{1～20}$ヘテロ脂肪族鎖を形成する。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族鎖は、飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族鎖は、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族鎖は、不飽和である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）$_{3}$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）$_{4}$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－（ＣＨ$_{2}$）$_{5}$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された（ＣＨ$_{2}$）$_{6}$－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された－ＣＨ＝ＣＨ－である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０３】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０４】



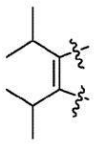
である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０５】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０６】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０７】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０８】



である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６０９】



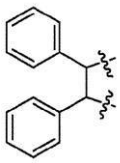
である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６１０】



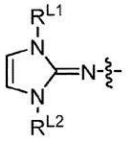
である。いくつかの実施形態では、鎖は、任意選択的に置換された

【化６１１】



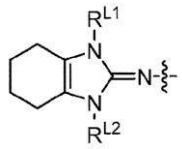
である。いくつかの実施形態では、異なる原子上のＲ、Ｒ’、R^{L}、R^{L1}、R^{L2}等の２つは、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。例えば、いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^{L}は、

【化６１２】



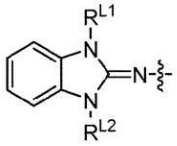
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－R^{L}は、

【化６１３】



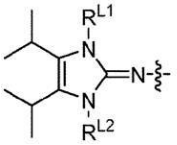
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１４】



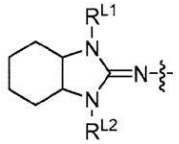
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１５】



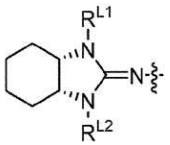
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１６】



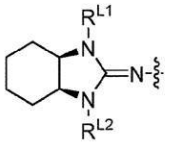
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１７】



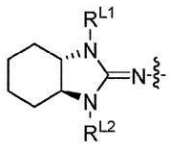
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１８】



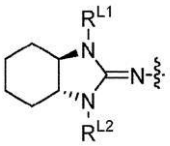
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６１９】



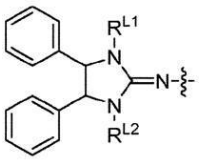
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２０】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６２１】



である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ１}、－ＮＲ’Ｒ^{Ｌ２}、－ＮＲ^{Ｌ１}Ｒ^{Ｌ２}等は、形成される環である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化６２２】



である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化６２３】



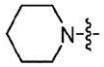
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化６２４】



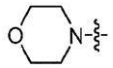
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化６２５】



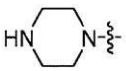
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化６２６】



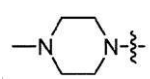
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

【化６２７】

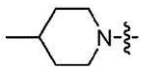


である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された

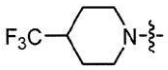
【化６２８】



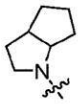
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６２９】



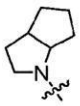
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３０】



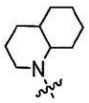
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３１】



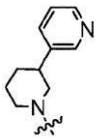
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３２】



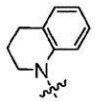
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３３】



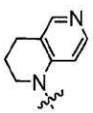
である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３４】



である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３５】



である。いくつかの実施形態では、環は、任意選択的に置換された
【化６３６】



である。
【０８４６】
いくつかの実施形態では、R^{L1}及びR^{L2}は、同一である。いくつかの実施形態では

、R^{L1}及びR^{L2}は、異なる。いくつかの実施形態では、R^{L1}及びR^{L2}の各々は、独立して、本明細書、例えば以下で説明されている通りのR^{L}である。

【０８４７】

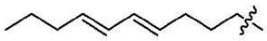
いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim30}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim30}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、直鎖状である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換された直鎖状$C_{1\sim30}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、エチルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、ｎ－プロピルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、ｎ－ブチルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、ｔｅｒｔ－ブチルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、（Ｅ）－CH_2－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、（Ｚ）－CH_2－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、

【化６３７】



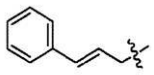
である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、

【化６３８】

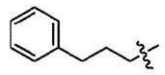


である。いくつかの実施形態では、R^{L}は、$CH_3(CH_2)_2C\equiv CC\equiv C(CH_2)_3-$である。いくつかの実施形態では、$R^{L}$は、$CH_3(CH_2)_5C\equiv C-$である。いくつかの実施形態では、$R^{L}$は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、１つ以上のハロゲンによって置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、ハロゲン、－Ｎ（Ｒ’）又は－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ’によって任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｆ、$-N(Me)_2$又は$-NHCOCH_3$で任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、$-L^{L}-R'$（式中、L^{L}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim20}$飽和、部分不飽和又は不飽和の炭化水素鎖である）である。いくつかの実施形態では、このような炭化水素鎖は、直鎖状である。いくつかの実施形態では、このような炭化水素鎖は、非置換である。いくつかの実施形態では、L^{L}は、（Ｅ）－CH_2－ＣＨ＝ＣＨ－である。いくつかの実施形態では、L^{L}は、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{L}は、$-(CH_2)_3-$である。いくつかの実施形態では、L^{L}は、$-(CH_2)_4-$である。いくつかの実施形態では、L^{L}は、$-(CH_2)_n-$（式中、ｎは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、２’－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、３’－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、R^{L}は、

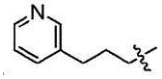
【化６３９】



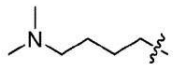
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６４０】



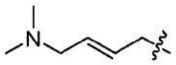
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６４１】



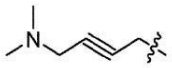
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-L^L-N(R')_2$（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、各R’は、独立して、本明細書で説明されている通りの$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$-N(R')_2$は、$-N(CH_3)_2$である。いくつかの実施形態では、$-N(R')_2$は、$-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2)_n-N(R')_2$（式中、nは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-N(R')_2$（式中、nは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６４２】



である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６４３】



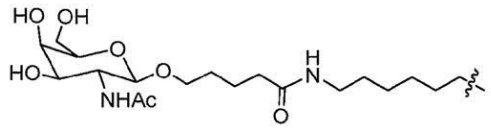
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６４４】



である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2)_n-NH_2$である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-NH_2$である。いくつかの実施形態では、$R^L$は、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-R'$（式中、nは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2CH_3$（式中、nは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、$-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$（式中、nは、１～３０（例えば、１～２０、５～３０、６～３０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３

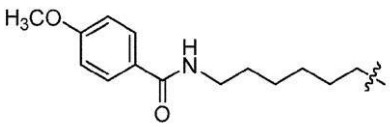
、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０等）である）である。いくつかの実施形態では、R^Lは、炭水化物部分、例えばＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、R^Lは、－L^L－ＧａｌＮＡｃである。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化６４５】



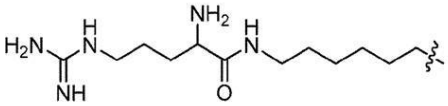
である。いくつかの実施形態では、L^Lの１つ以上のメチレン単位は、独立して、－Ｃｙ－（例えば、任意選択的に置換された１，４－フェニレン、３～３０員の二価の任意選択的に置換された単環、二環又は多環の脂環式環等）、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－ＮＨ）、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）、－Ｃ（ＮＲ’）－（例えば、－Ｃ（ＮＨ）－）、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）（Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（ＮＲ’）－（Ｎ（Ｒ’）－（例えば、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－）、－（CH_2CH_2O）$_n$－等で置き換えられる。例えば、いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化６４６】



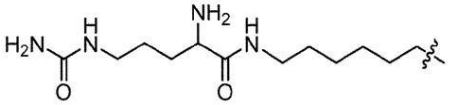
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化６４７】



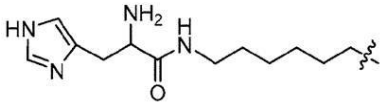
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化６４８】



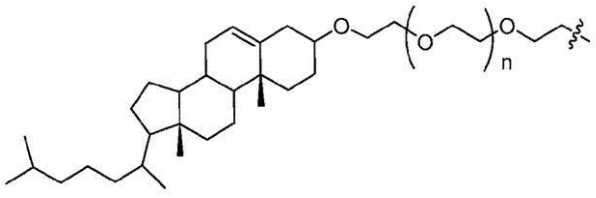
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

【化６４９】

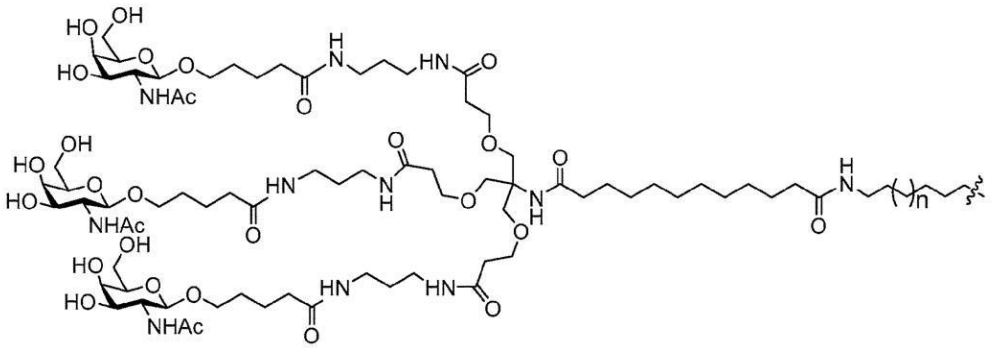


である。いくつかの実施形態では、R^Lは、

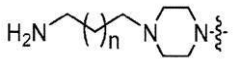
【化６５０】



（式中、ｎは、０～２０である）
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、リンカー（二価又は多価であり得る）を介して連結される任意選択的に置換された１つ以上の追加の化学的部分（例えば、炭水化物部分、ＧａｌＮＡｃ部分等）であるか又はそれを含む。例えば、いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６５１】



（式中、ｎは、０～２０である）
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、
【化６５２】



（式中、ｎは、０～２０である）
である。いくつかの実施形態では、R^Lは、本明細書で説明されている通りのＲ’である。本明細書で説明されている通り、多くの可変要素は、独立して、Ｒ’であり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りのＲである。本明細書で説明されている通り、様々な可変要素は、独立して、Ｒであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された脂環式である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子（例えば、その１個は、窒素である）を有する、任意選択的に置換された$C_{1\sim20}$ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された
【化６５３】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された
【化６５４】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された
【化６５５】



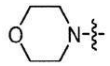
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６５６】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６５７】



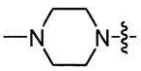
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６５８】



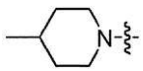
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６５９】



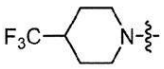
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６０】



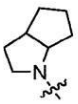
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６１】



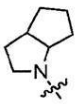
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６２】



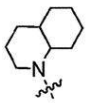
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６３】



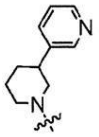
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６４】



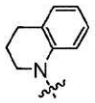
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６５】



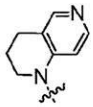
である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６６】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

【化６６７】

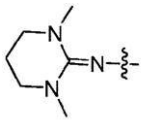


である。

【０８４８】

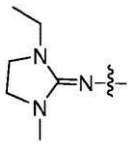
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６６８】



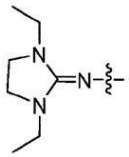
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６６９】



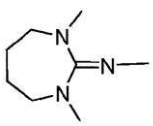
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７０】



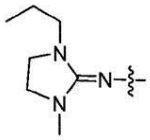
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７１】



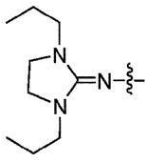
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７２】



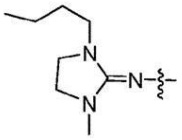
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７３】



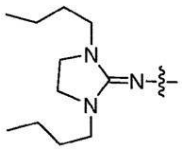
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７４】



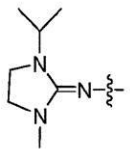
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７５】



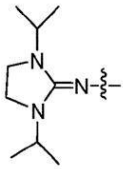
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７６】



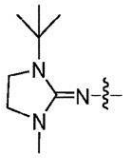
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６７７】

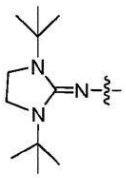


である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

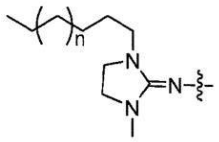
【化６７８】



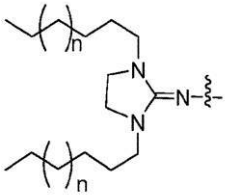
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６７９】



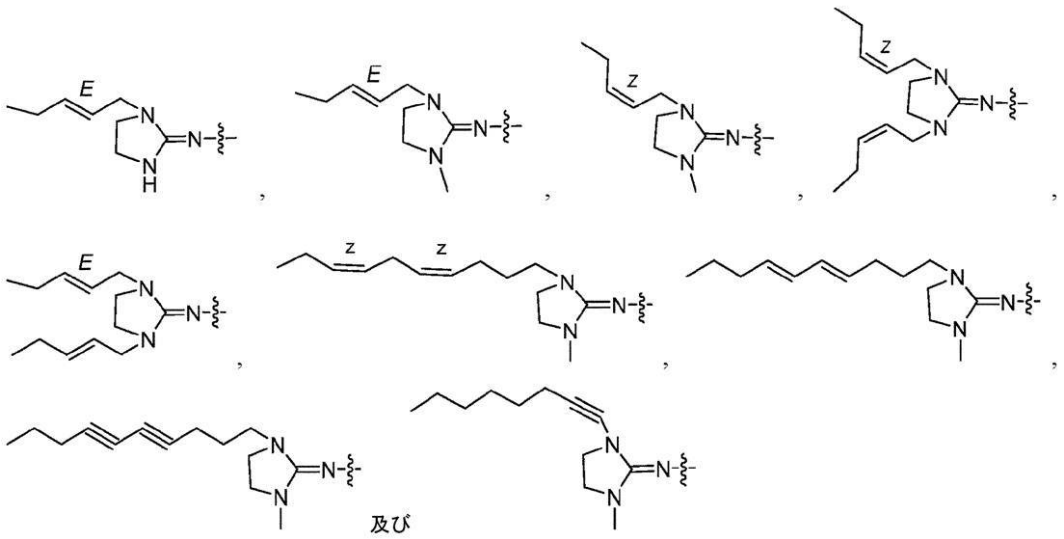
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６８０】



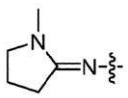
（式中、ｎは、１～２０である）
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６８１】



（式中、ｎは、１～２０である）
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６８２】

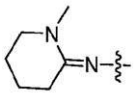


から選択される。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６８３】

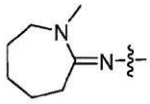


である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６８４】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化６８５】

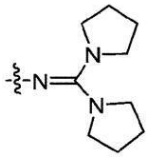


である。
【０８４９】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りのＲ”である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りのＲである。
【０８５０】
いくつかの実施形態では、Ｒ”又はＲ^{Ｌ}は、追加の化学的部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ”又はＲ^{Ｌ}は、追加の化学的部分であるか又はそれを含み、追加の化学的部分は、炭化水素部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ”又はＲ^{Ｌ}は、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}又はＲ”は、追加の化学的部分によって置換されるか、又は追加の化学的部分に連結するために利用される。
【０８５１】
いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－Ｌ^{Ｌ}－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｌ^{Ｌ}－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｌ}）－である。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｌ^{Ｌ}である。いくつかの実施形態では、Ｘは、共有結合である。
【０８５２】
いくつかの実施形態では、Ｙは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｙは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｚは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｚは、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｚは、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ’はＲである。いくつかの実施形態では、Ｒは－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。
【０８５３】
本明細書で説明されている通り、本開示の構造中の様々な可変要素は、Ｒであり得るか、又はＲを含み得る。Ｒについての好適な実施形態は、本開示において広範に説明されている。当業者によって理解される通り、Ｒであり得る可変要素について説明されたＲの実施形態は、Ｒであり得る別の可変要素にも適用され得る。同様に、可変要素に関する成分／部分（例えば、Ｌ）について説明された実施形態は、その成分／部分であり得るか又はそれを含み得る他の可変要素にも適用され得る。

【０８５４】
いくつかの実施形態では、Ｒ”は、Ｒ’である。いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。
【０８５５】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＳＨである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－ＯＨである。
【０８５６】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、メチルである。
【０８５７】
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｏ）（－Ｎ＝Ｃ（（Ｎ（Ｒ’）$_2$）$_2$－Ｏ－の構造を有する。いくつかの実施形態では、一方のＮ（Ｒ’）$_2$のＲ’基は、Ｒであり、他方のＮ（Ｒ’）$_2$のＲ’基は、Ｒであり、２つのＲ基は、それらの介在原子と合わせて、任意選択的に置換された環、例えばｎ００１におけるような５員環を形成する。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒであり、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。
【０８５８】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ}－Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ1}－Ｌ^{Ｌ2}－Ｌ^{Ｌ3}－Ｒ’）$_2$（式中、各Ｌ^{Ｌ1}、Ｌ^{Ｌ2}及びＬ^{Ｌ3}は、独立して、Ｌ”であり、各Ｌ”は、独立して、共有結合であるか、又はＣ$_{1～10}$脂肪族基及び１～５個のヘテロ原子を有するＣ$_{1～10}$ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖又は分枝状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ$_{1～6}$アルキレン、Ｃ$_{1～6}$アルケニレン、
【化６８６】
—C≡C—

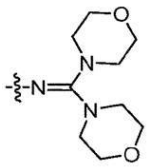
、１～５個のヘテロ原子を有する二価のＣ$_{1～6}$ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_3$’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ$_3$’）］Ｏ－から選択される、任意選択的に置換された基によって置き換えられており、及び１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、Ｃｙ^{Ｌ}で置き換えられる）である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ2}は、－Ｃｙ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ1}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ3}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、－Ｎ＝Ｃ（－Ｌ^{Ｌ1}－Ｃｙ－Ｌ^{Ｌ3}－Ｒ’）$_2$である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、

【化６８７】



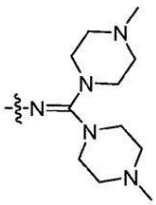
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６８８】



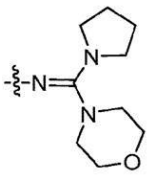
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６８９】



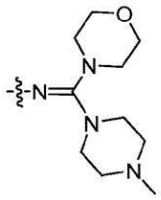
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６９０】



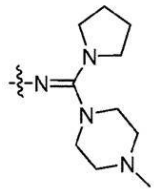
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６９１】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化６９２】



である。

【０８５９】

いくつかの実施形態では、本開示において利用される場合、Ｌは共有結合である。いく

つかの実施形態では、Ｌは、Ｃ１～３０脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～３０ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖又は分枝状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、Ｃ１～６アルキレン、Ｃ１～６アルケニレン、

【化６９３】

—C≡C—

、１～５個のヘテロ原子を有する二価のＣ１～Ｃ６ヘテロ脂肪族基、－Ｃ（Ｒ’）２－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ３’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ３’）］Ｏ－から選択される、任意選択的に置換された基によって置き換えられており、及び１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、ＣｙＬに置き換えられており、いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ１～３０脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～３０ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖又は分枝状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、

【化６９４】

—C≡C—

、－Ｃ（Ｒ’）２－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ３’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ３’）］Ｏ－から選択される、任意選択的に置換された基によって置き換えられており、及び１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、ＣｙＬで置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｌは、Ｃ１～１０脂肪族基及び１～１０個のヘテロ原子を有するＣ１～１０ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択的に置換された直鎖又は分枝状の基であり、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、

【化６９５】

—C≡C—

、－Ｃ（Ｒ’）２－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）２－、－Ｓ（Ｏ）２Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｏ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＯＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＳＲ’）－、－Ｐ（Ｓ）（Ｒ’）－、－Ｐ（Ｓ）（ＮＲ’）－、－Ｐ（Ｒ’）－、

－Ｐ（ＯＲ’）－、－Ｐ（ＳＲ’）－、－Ｐ（ＮＲ’）－、－Ｐ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ3’）］－、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｏ）（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＯＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＳＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（ＮＲ’）Ｏ－、－ＯＰ（Ｒ’）Ｏ－又は－ＯＰ（ＯＲ’）［Ｂ（Ｒ3’）］Ｏ－から選択される、任意選択的に置換された基によって置き換えられており、及び１つ以上の窒素又は炭素原子は、任意選択的に及び独立して、ＣｙＬで置き換えられる。いくつかの実施形態では、１つ以上のメチレン単位は、任意選択的に及び独立して、

【化６９６】

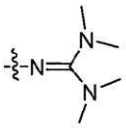


、－Ｃ（Ｒ’）2－、－Ｃｙ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ2）－、－Ｓ（Ｏ）2Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－から選択される、任意選択的に置換された基によって置き換えられる。

【０８６０】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－ＲＬは、－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（Ｒ’）2］2である。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、独立して、Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ1～6脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、－Ｘ－ＲＬは、

【化６９７】

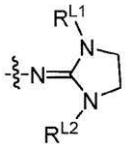


である。いくつかの実施形態では、窒素原子上の１つのＲ’は、他の窒素上のＲ’と合わせて、本明細書で説明される通りの環を形成する。

【０８６１】

いくつかの実施形態では、－Ｘ－ＲＬは、

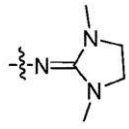
【化６９８】



（式中、Ｒ1及びＲ2は、独立して、Ｒ’である）

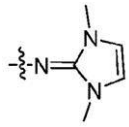
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－ＲＬは、

【化６９９】



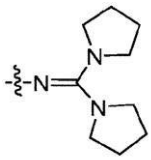
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－ＲＬは、

【化７００】



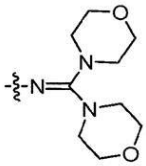
である。いくつかの実施形態では、同じ窒素上の２つのＲ’は、合わせて、本明細書で説明されている通りの環を形成する。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化７０１】



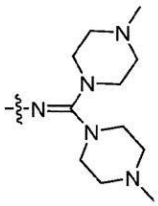
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化７０２】



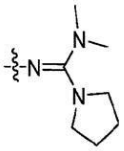
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化７０３】



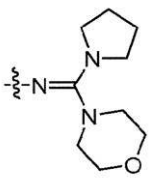
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化７０４】



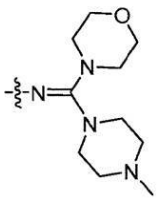
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

【化７０５】

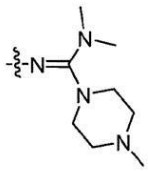


である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{L}は、

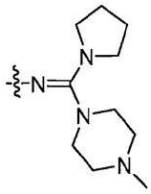
【化７０６】



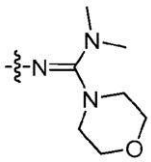
である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化７０７】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化７０８】



である。いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、
【化７０９】



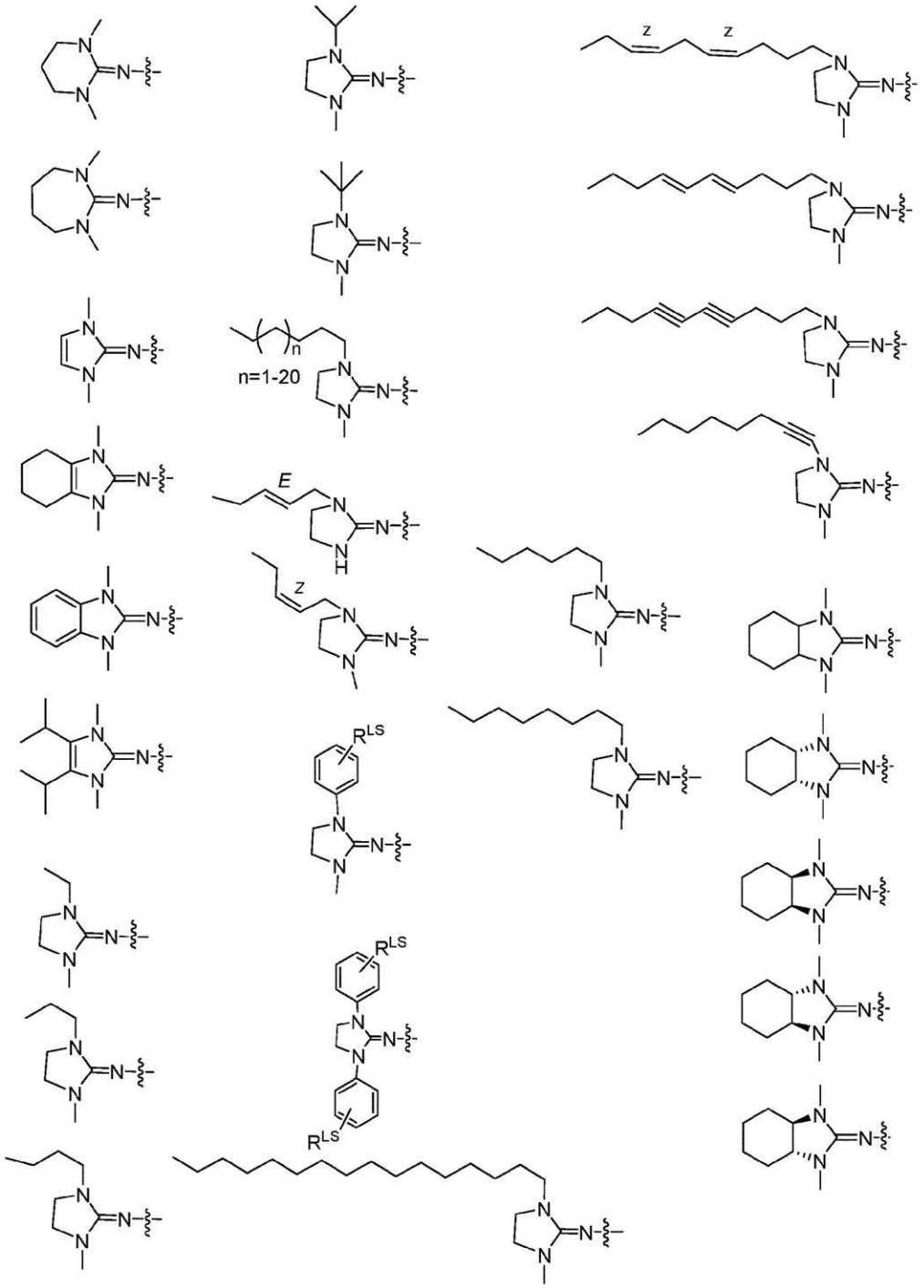
である。
【０８６２】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{１～６}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{１～６}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。
【０８６３】
いくつかの実施形態では、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される。いくつかの実施形態では、Ｘは、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Ｌ}は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｙ－Ｐ^{Ｌ}（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択され、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有するか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有するか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有するか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－

Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下記の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｐは、窒素原子（例えば、ｓｍ０１、ｓｍ１８等における窒素原子）に結合している。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有するか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、結合は、－Ｏ－Ｐ（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｏ－（式中、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}は、下の表から選択される）の構造を有する。いくつかの実施形態では、下の表、ｎは、０～２０であるか又は本明細書で説明されている通りである。当業者が理解する通り、結合は、塩形態で存在する場合がある。

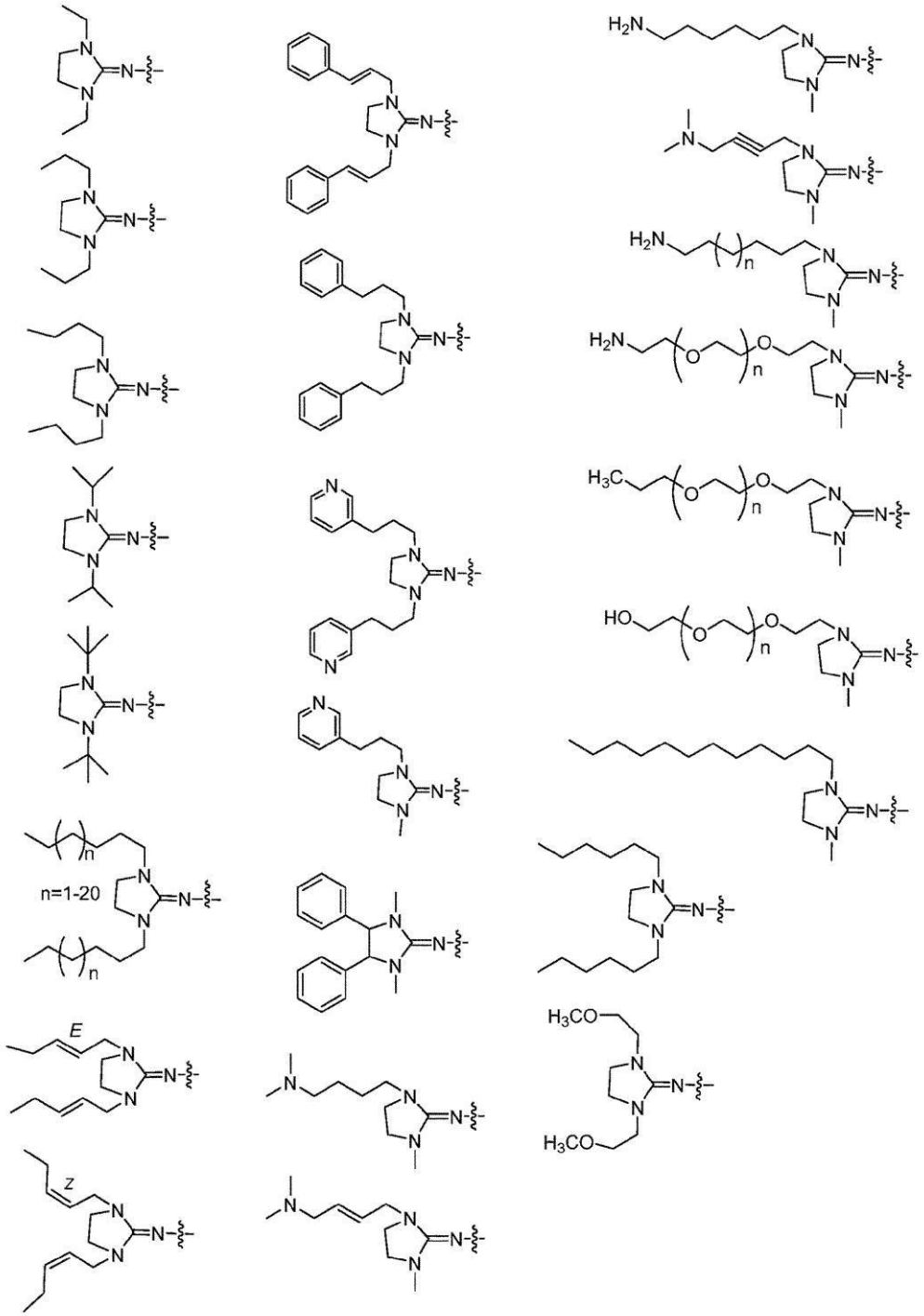
【０８６４】

表Ｌ－１．結合リンに結合している特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）。

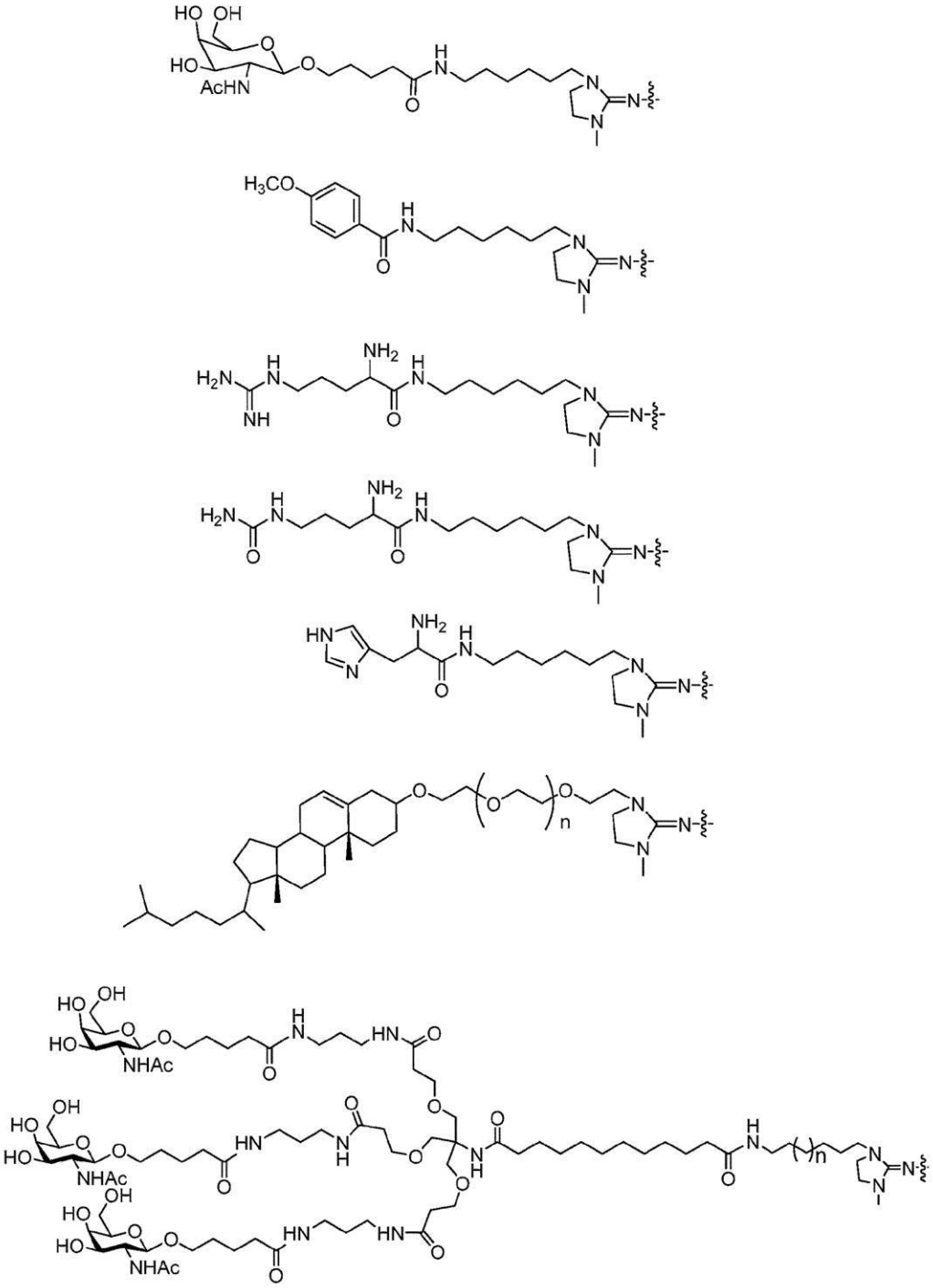
【化７１０】



【化７１１】



【化７１２】

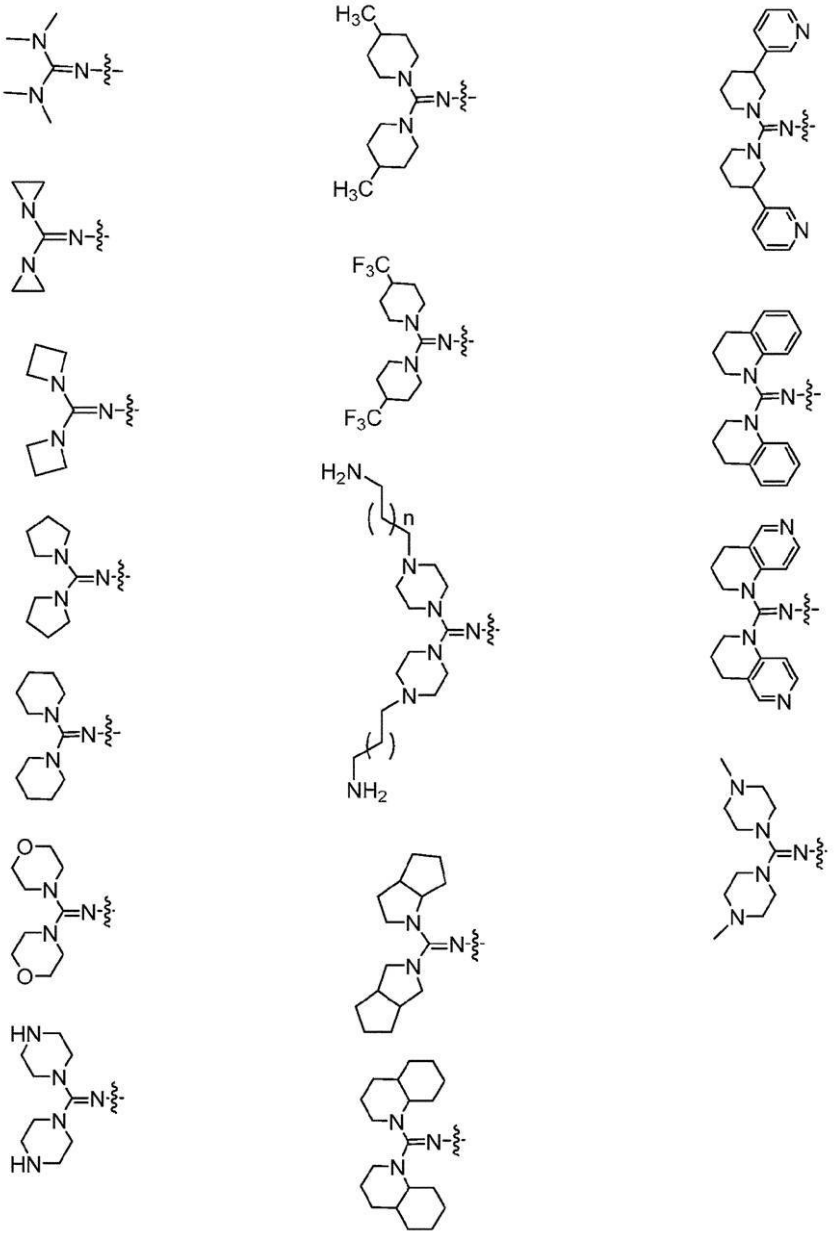


各R^{LS}は、独立して、R^{S}である。いくつかの実施形態では、各R^{LS}は、独立して、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｆ、－Ｎ（Ｍｅ）$_2$又は－ＮＨＣＯＣＨ$_3$である。

【０８６５】

表Ｌ－２．結合リンに結合している特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－R^{L}）。

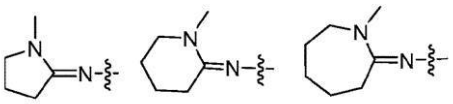
【化７１３】



【０８６６】

表Ｌ－３．結合リンに結合している特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{L}）。

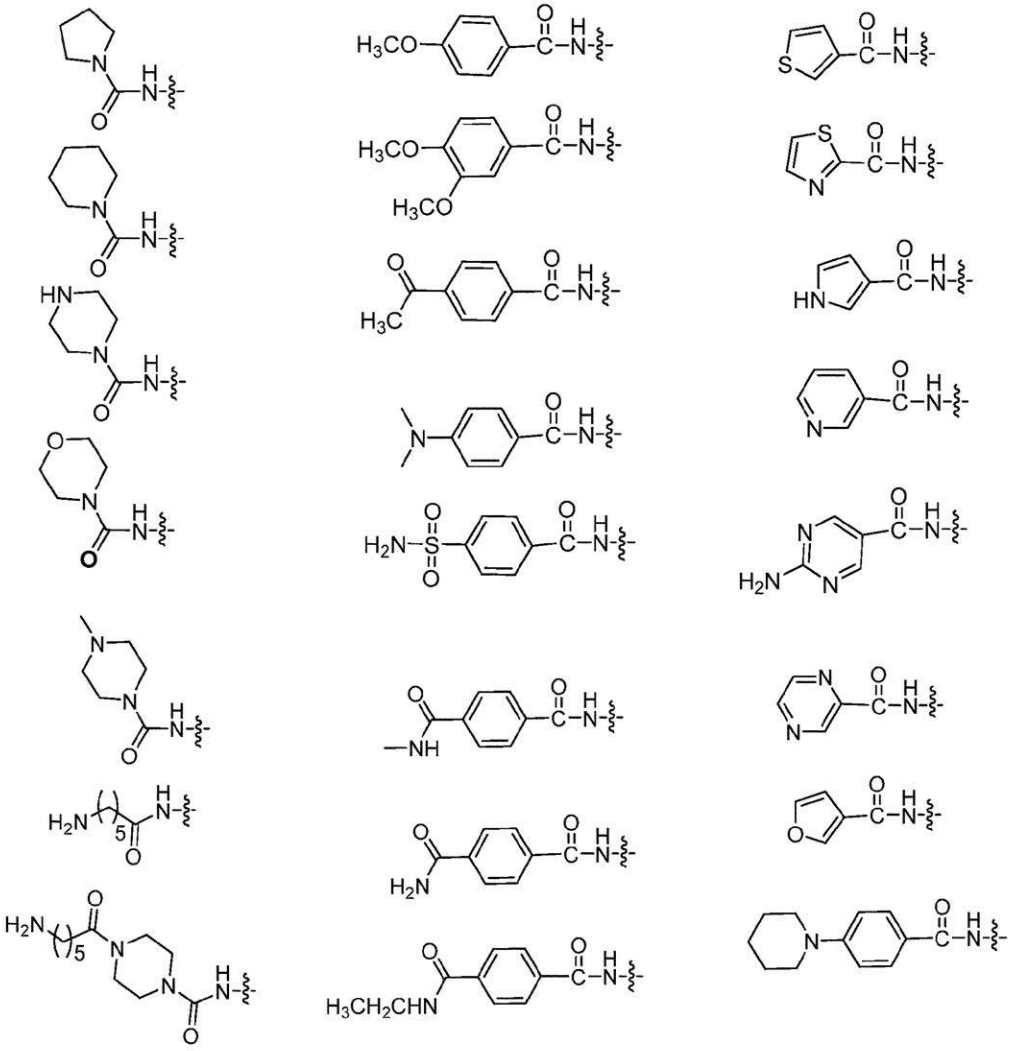
【化７１４】



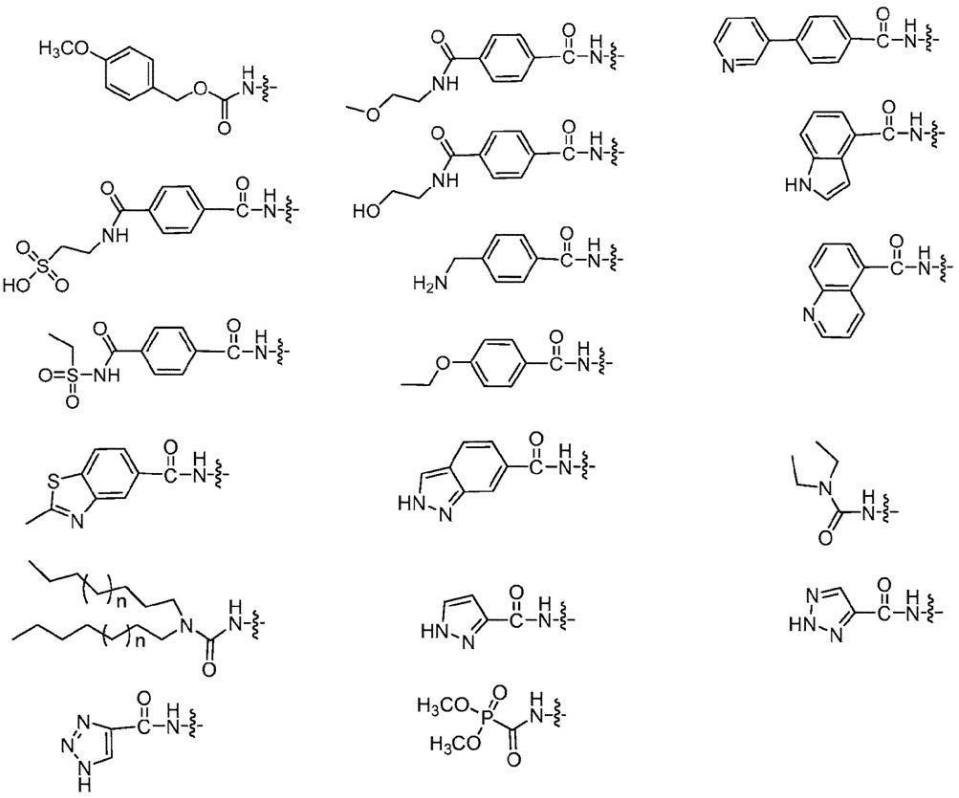
【０８６７】

表Ｌ－４．結合リンに結合している特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{L}）。

【化７１５】



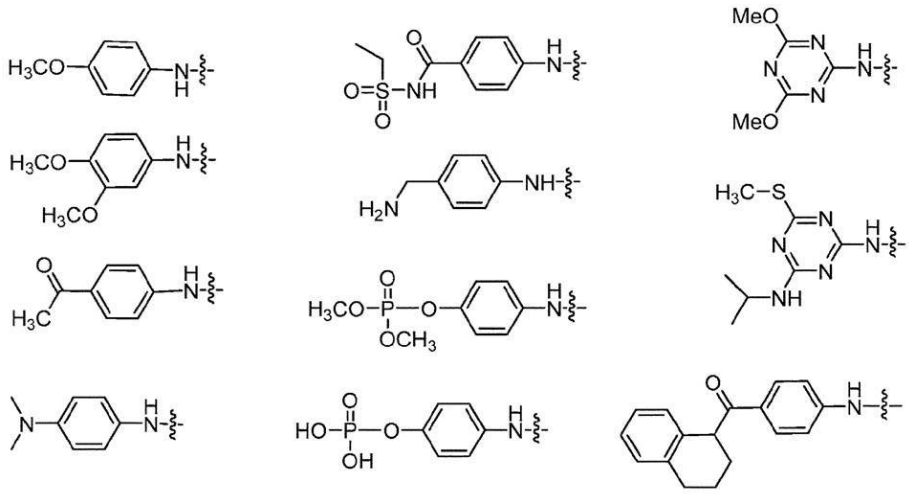
【化７１６】



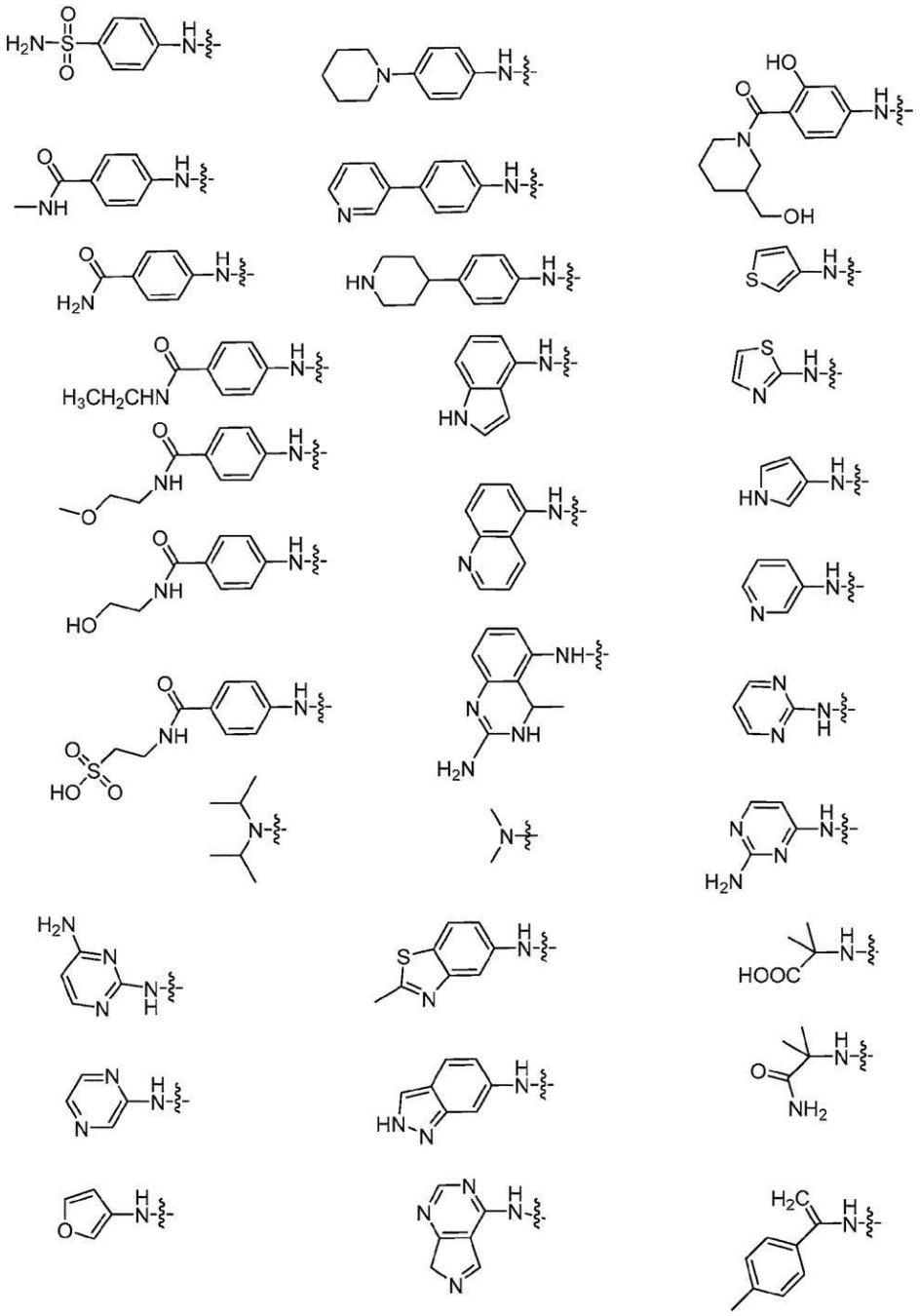
【０８６８】

表Ｌ－５．結合リンに結合している特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{L}）。

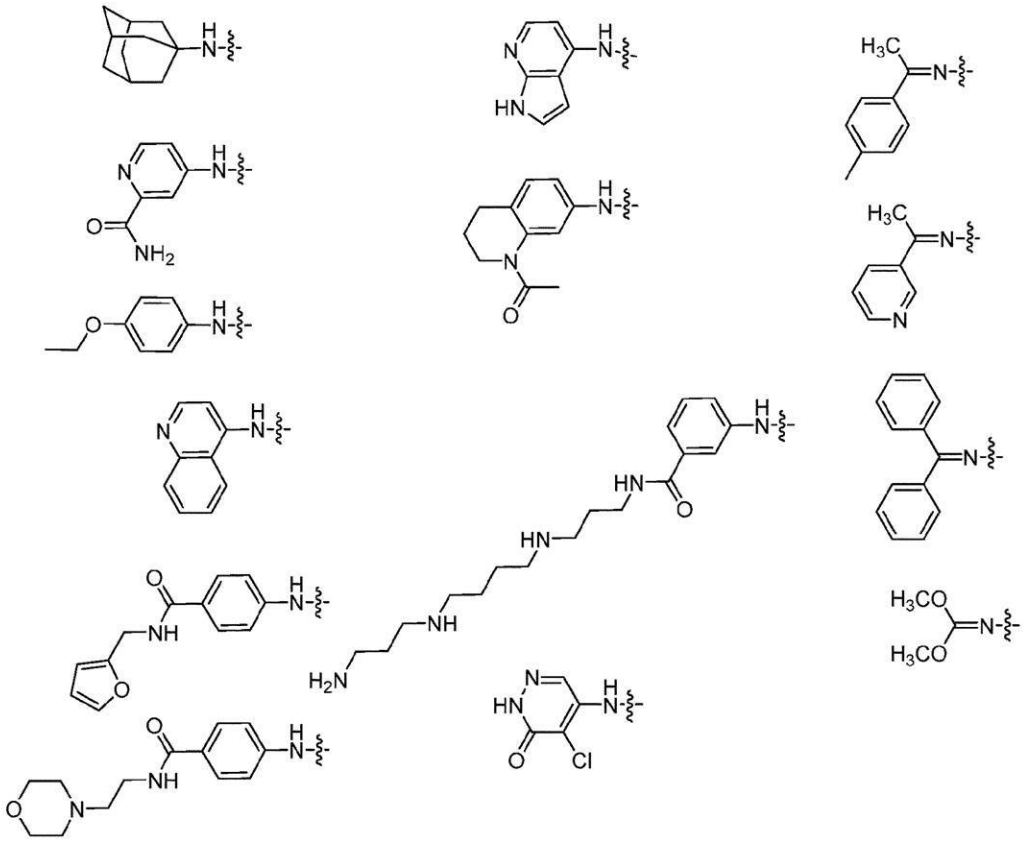
【化７１７】



【化７１８】



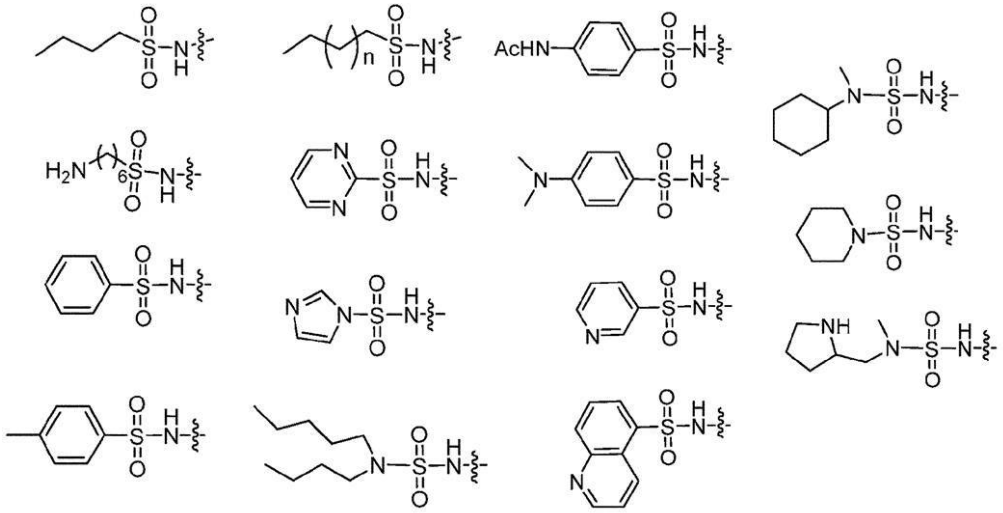
【化７１９】



【０８６９】

表Ｌ－６．結合リンに結合している特定の有用な部分（例えば、－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）。

【化７２０】

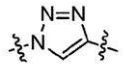


【０８７０】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合）は、－Ｌ^{Ｌ１}－Ｃｙ^{ＩＬ}－Ｌ^{Ｌ２}－の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ１}は、糖の３’－炭素に結合している。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、糖の５’－炭素に結合している。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ１}は、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、共有結合である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、－Ｎ（Ｒ’）－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、－ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ｌ２}は、糖の５’－炭素に結合し、

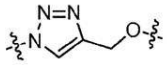
５’－炭素は、＝Ｏで置換されている。いくつかの実施形態では、Cy^{IL}は、０～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～１０員飽和、部分不飽和又は芳香族環である。いくつかの実施形態では、Cy^{IL}は、任意選択的に置換されたトリアゾール環である。いくつかの実施形態では、Cy^{IL}は、

【化７２１】



である。いくつかの実施形態では、結合は、

【化７２２】



である。

【０８７１】

いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、－ＯＰ（＝Ｗ）（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）－Ｏ－の構造を有する。

【０８７２】

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

【０８７３】

いくつかの実施形態では、Ｒ”は、－ＮＨＲ’である。いくつかの実施形態では、－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＲ’である。

【０８７４】

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、エチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、置換されたエチルである。

【０８７５】

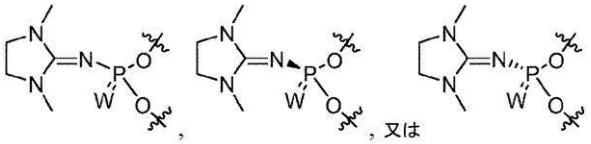
いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。

【０８７６】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）は、任意選択的に置換されたトリアゾリルを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたトリアゾリルであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）は、任意選択的に置換されたアルキニルを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたアルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換された三重結合を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、任意選択的に置換されたトリアゾール又はアルキン部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、置換されている。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分は、非置換である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたグアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換された環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’、R^L又は－Ｘ－R^L

は、任意選択的に置換されたグアニジン部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’、Ｒ^{L}又は－Ｘ－Ｒ^{L}は、任意選択的に置換された環状グアニジン部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’、Ｒ^{L}又は－Ｘ－Ｒ^{L}は、任意選択的に置換された環状グアニジン部分を含み、ヌクレオチド間結合は、

【化７２３】

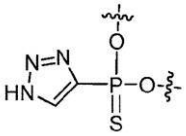


の構造を有し、式中、ＷはＯ又はＳである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は立体化学的に制御されている。

【０８７７】

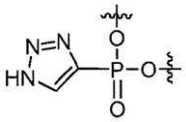
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換されたトリアゾリル基を含む。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分（例えば、任意選択的に置換されたトリアゾリル基）を含むヌクレオチド間結合は、

【化７２４】



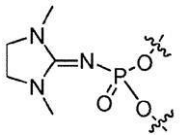
の構造を有する。いくつかの実施形態では、トリアゾール部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化７２５】



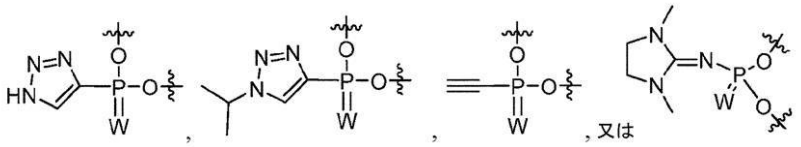
の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合、例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合は、環状グアニジン部分を含む。いくつかの実施形態では、環状グアニジン部分を含むヌクレオチド間結合は、

【化７２６】

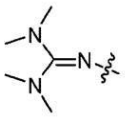


の構造を有する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、

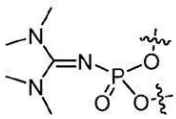
【化７２７】



（式中、Ｗは、Ｏ又はＳである）
から選択される構造であるか又はそれを含む。
【０８７８】
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基（
【化７２８】



）を含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、Ｔｍｇ基を含み、
【化７２９】



の構造（「Ｔｍｇヌクレオチド間結合」）を有する。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合としては、ＰＮＡ及びＰＭＯのヌクレオチド間結合並びにＴｍｇヌクレオチド間結合が挙げられる。
【０８７９】
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含み、少なくとも１つのヘテロ原子は窒素である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、５員環である。いくつかの実施形態では、そのようなヘテロシクリル又はヘテロアリール基は、６員環である。
【０８８０】
いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリール基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～６員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリール基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、結合リンに直接的に結合される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロシクリル基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロシクリル基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～６員ヘテロシクリ

ル基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリル基を含み、少なくとも１個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、少なくとも２個のヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、結合リンに直接的に結合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基が、その＝Ｎ－を介して結合リンに直接的に結合されるグアニジン部分の一部であるとき、ヘテロシクリル基は、リンカー、例えば、＝Ｎ－を介して結合リンに結合される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、任意選択的に置換された

【化７３０】



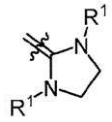
基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、置換された

【化７３１】



基を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、

【化７３２】



基を含む。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{1}は、独立して、メチルである。

【０８８１】

いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合、例えば中性のヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されており、その結合リンは、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されており、その結合リンは、Ｓｐである。

【０８８２】

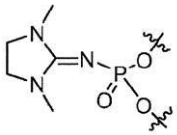
いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、結合リンを含まない。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間連結は、－Ｃ（Ｏ）－（Ｏ）－又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）－（式中、Ｒ’は本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｃ（Ｏ）－（Ｏ）－の構造を有する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ’）－（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。様々な実施形態において、－Ｃ（Ｏ）－は、窒素に結合している。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、カルバマート部分の一部である－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間連結は、尿素部分の一部である－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－であるか又はそれを含む。

【０８８３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個若しくはそれ以上の負に荷電し

ていないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１～２０、１～１５、１～１０、１～５個又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個若しくはそれ以上の中性のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合及び／又は中性のヌクレオチド間結合の各々は、任意選択的に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のそれぞれの中性のヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合／中性のヌクレオチド間結合は、

【化７３３】

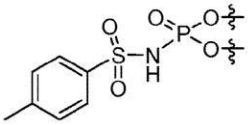


の構造を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、その結合リンがＲｐ配置である少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合及びその結合リンがＳｐ配置である少なくとも１つの負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。

【０８８４】

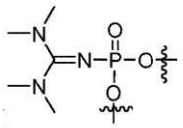
多くの実施形態では、広範に実証される通り、本開示のオリゴヌクレオチドは、２つ以上の異なるヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合及び天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１、ｎ００２（

【化７３４】



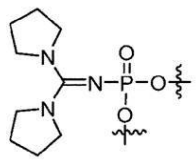
）、ｎ００３（

【化７３５】



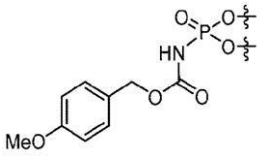
）、ｎ００４（

【化７３６】



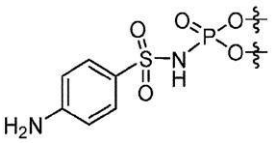
）、ｎ００５（

【化７３７】



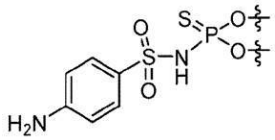
）、ｎ００６（

【化７３８】



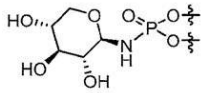
）、ｎ００６ｓｐ（

【化７３９】



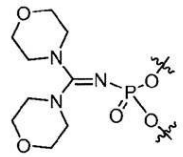
）、ｎ００７（

【化７４０】



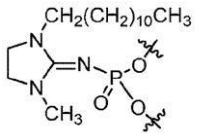
）、ｎ００８（

【化７４１】



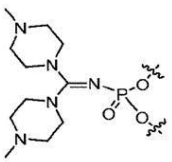
）、ｎ００９（

【化７４２】



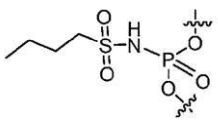
）、ｎ０１０（

【化７４３】



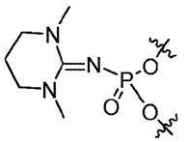
）又はｎ０１３である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ０２０（

【化７４４】



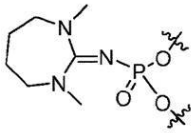
、ｎ０２５（

【化７４５】



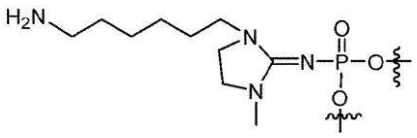
）、ｎ０２６（

【化７４６】



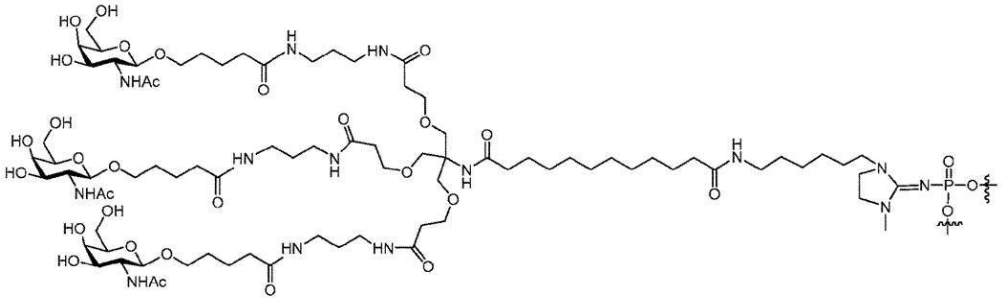
）、ｎ０５１（

【化７４７】



）又はｎ０５７（

【化７４８】



）

である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。

【０８８５】

天然のＤＮＡ及びＲＮＡにおけるような一般的な連結では、ヌクレオチド間結合が、２つの糖（修飾されていない場合も本明細書で記載のように修飾されている場合もある）と結合を形成する。多くの実施形態では、本明細書に例示される通り、ヌクレオチド間結合は、５’炭素で１つの任意選択的に修飾されるリボース又はデオキシリボースと、また３’炭素で他の任意選択的に修飾されるリボース又はデオキシリボースと、酸素原子又はヘテ

口原子を介して結合を形成する。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、リボース糖ではない糖、例えば、本明細書で説明されている通りのＮ環原子を含む糖及び非環式糖を連結している。

【０８８６】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合によって連結された各ヌクレオシド単位は、独立して、独立して任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵ又はＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ若しくはＵの任意選択的に置換された互変異性である核酸塩基を含む。

【０８８７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９５９８４５８号、同第９９８２２５７号、同第１０１６０９６９号、同第１０４７９９９５号、米国特許出願公開第２０２０／００５６１７３号、同第２０１８／０２１６１０７号、同第２０１９／０１２７７３３号、同第１０４５０５６８号、同第２０１９／００７７８１７号、同第２０１９／０２４９１７３号、同第２０１９／０３７５７７４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されているような修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ又はＩ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２の構造を有する修飾されたヌクレオチド間結合又はこれらの塩形態）を含み、これらの各ヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ、Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ又はＩ－ｃ、Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２のもの等）は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、正に荷電しているヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合（例えば、式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２等のもの）は、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９５９８４５８号、同第９９８２２５７号、同第１０１６０９６９号、同第１０４７９９９５号、米国特許出願公開第２０２０／００５６１７３号、同第２０１８／０２１６１０７号、同第２０１９／０１２７７３３号、米国特許第１０４５０５６８号、米国特許出願公開第２０１９／００７７８１７号、同第２０１９／０２４９１７３号、同第２０１９／０３７５７７４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されている通りの式Ｉ－ｎ－１、Ｉ－ｎ－２、Ｉ－ｎ－３、Ｉ－ｎ－４、ＩＩ、ＩＩ－ａ－１、ＩＩ

－ａ－２、ＩＩ－ｂ－１、ＩＩ－ｂ－２、ＩＩ－ｃ－１、ＩＩ－ｃ－２、ＩＩ－ｄ－１、ＩＩ－ｄ－２等のものであり、このようなこれらの各ヌクレオチド間結合は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。

【０８８８】

本明細書で説明されている通り、様々な可変要素は、Ｒ、例えばＲ’、R+等であり得る。Ｒに関する様々な実施形態は、本開示で説明されている（例えば、Ｒであり得る可変要素を説明する場合）。このような実施形態は、一般に、Ｒであり得る全ての可変要素に有用である。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim30}$（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘキシルである。

【０８８９】

いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された３～３０員（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）の脂環式である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、脂環式は、単環式、二環式又は多環式であり、各単環単位は、独立して、飽和又は部分飽和である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたアダマンチルである。

【０８９０】

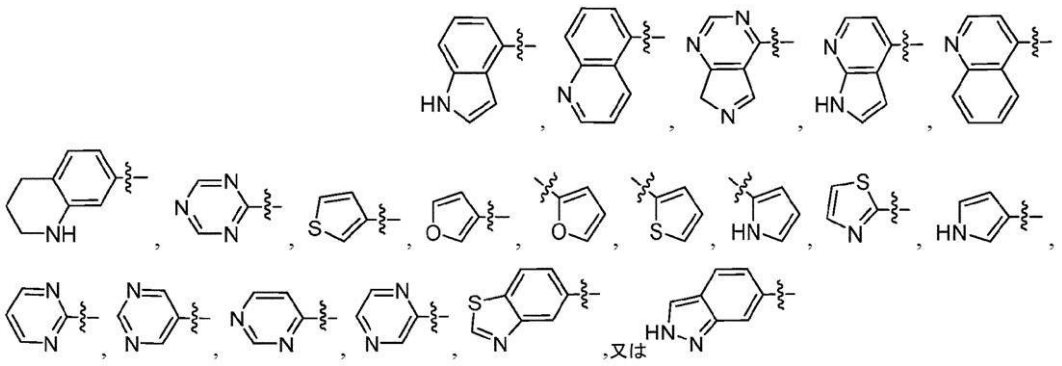
いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim30}$（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim20}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim10}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）ヘテロ脂環式である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂環式は、単環式、二環式又は多環式であり、それぞれの単環式単位は、独立して、飽和又は部分飽和である。

【０８９１】
いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ６～３０アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｃ６～１４アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された二環式アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された多環式アリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ６～３０アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有するＣ６～３０アリールヘテロ脂肪族である。

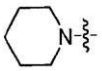
【０８９２】
いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～３０（５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～１０員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された多環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。

【０８９３】
いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された２－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された３－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された４－ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された

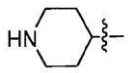
【化７４９】



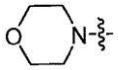
である。
【０８９４】
いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０（３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された４員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～１０員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～４個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、１個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された多環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される飽和ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換される部分不飽和のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、窒素である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された
【化７５０】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された
【化７５１】



である。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された
【化７５２】



である。
【０８９５】
いくつかの実施形態では、２つのＲ基は、任意選択的に及び独立して、合わせて共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、その原子と合わせて、その原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する

、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成するいくつかの実施形態では、２つ以上の原子上の２つ以上のＲ基は、任意選択的に及び独立して、それらの介在原子と合わせて、それらの介在原子に加えて０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～３０員単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【０８９６】

様々な可変要素は、任意選択的に置換された環を含み得るか、又はそれらの介在原子と合わせて、環を形成することができる。いくつかの実施形態では、環は、３～３０（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０）員である。いくつかの実施形態では、環は、３～２０員である。いくつかの実施形態では、環は、３～１５員である。いくつかの実施形態では、環は、３～１０員である。いくつかの実施形態では、環は、３～８員である。いくつかの実施形態では、環は、３～７員である。いくつかの実施形態では、環は、３～６員である。いくつかの実施形態では、環は、４～２０員である。いくつかの実施形態では、環は、５～２０員である。いくつかの実施形態では、環は、単環式である。いくつかの実施形態では、環は、二環式である。いくつかの実施形態では、環は、多環式である。いくつかの実施形態では、各単環式環又は二環式若しくは多環式環における各単環式環単位は、独立して、飽和、部分飽和又は芳香族である。いくつかの実施形態では、各単環式環又は二環式若しくは多環式環における各単環式環単位は、独立して、３～１０員であり、及び０～５個のヘテロ原子を有する。

【０８９７】

いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素、硫黄及びリンから選択される。いくつかの実施形態では、各ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素及び硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸化型である。

【０８９８】

当業者によって理解される通り、多くの他の型のヌクレオチド間結合、例えば、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，１７７，１９５号；同第５，０２３，２４３号；同第５，０３４，５０６号；同第５，１６６，３１５号；同第５，１８５，４４４号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２１４，１３４号；同第５，２１６，１４１号；同第５，２３５，０３３号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２６４，５６４号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３８号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４３４，２５７号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７０，９６７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，４８９，６７７号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３０７号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６１，２２５号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，５９６，０８６号；同第５，６０２，２４０号；同第５，６０８，０４６号；同第５，６１０，２８９号；同第５，６１８，７０４号；同第５，６２３，０７０号；同第５，６２５，０５０号；同第５，６３３，３６０号；同第５，６４，５６２号；同第５，６６３，３１２号；同第５，６７７，４３７号；同第５，６７７，４３９号；同第６，１６０，１０９号；同第６，２３９，２６５号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７，３２１，０２９

号又は米国再発行特許発明第３９４６４号で説明されているものが、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、各々の核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合、不斉補助剤／試薬及びオリゴヌクレオチド合成のための技術（試薬、条件、サイクル等）が、独立して、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９３９４３３３号、同第９７４４１８３号、同第９６０５０１９号、同第９５９８４５８号、同第９９８２２５７号、同第１０１６０９６９号、同第１０４７９９９５号、米国特許出願公開第２０２０／００５６１７３号、同第２０１８／０２１６１０７号、同第２０１９／０１２７７３３号、米国特許第１０４５０５６８号、米国特許出願公開第２０１９／００７７８１７号、同第２０１９／０２４９１７３号、同第２０１９／０３７５７７４号、国際公開第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号及び／又は同第２０１９／０３２６１２号で説明されているものである。

【０８９９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１、ｎ００２、ｎ００３、ｎ００４、ｎ００５、ｎ００６、ｎ００７、ｎ００８、ｎ００９、ｎ０１０、ｎ０１３等）から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合及び中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１、ｎ００２、ｎ００３、ｎ００４、ｎ００５、ｎ００６、ｎ００７、ｎ００８、ｎ００９、ｎ０１０、ｎ０１３等）から選択される。

【０９００】

オリゴヌクレオチドは、様々な数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１０、１～５個又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個若しくはより多く）の天然のリン酸結合を含み得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける１個以上（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１０、１～５個又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個若しくはより多く）の天然のリン酸結合は、連続的である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合を含まない。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１個の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１～３０個以上の天然のリン酸結合を含む。

【０９０１】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、キラル結合リンを含むキラルヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエート結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関してキラル制御されている。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、そのキラル結合リンに関して立体化学的に純粋である。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、骨格キラル中心のパターンは、キラル制御されたヌクレオチド間結合の位置及び結合リン配置（Ｒｐ又はＳｐ）並びにアキラルヌクレオチド間結合（例えば、天然のリン酸結合）の位置を含むか又はそれらからなる。

【０９０２】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオ

チドは、１つ以上の中性のヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、中性のヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの中性のヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの中性のヌクレオチド間結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。

【０９０３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合及び天然のリン酸結合から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ｎ００１及び天然のリン酸結合から選択される。

【０９０４】

様々な型のヌクレオチド間結合が、所望のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性を達成するために、他の構造的要素（例えば、糖）と組み合わせて利用され得る。例えば、本開示は、設計されるオリゴヌクレオチドにおいて、任意選択的に天然のリン酸結合及び天然の糖と共に、修飾されたヌクレオチド間結合及び修飾された糖を慣例的に利用する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾糖を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾糖及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（これらの１つ以上は、天然のリン酸結合である）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【０９０５】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジン、ホスホリルアミジン、ホスホリルイソ尿素、ホスホリルイソチオ尿素、ホスホリルイミダート又はホスホリルイミドチオエートヌクレオチド間結合（例えば、米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号で説明されている通りのもの）である。

【０９０６】

当業者によって理解される通り、多くの他の型のヌクレオチド間結合、例えば、米国特許第３，６８７，８０８号；同第４，４６９，８６３号；同第４，４７６，３０１号；同第５，１７７，１９５号；同第５，０２３，２４３号；同第５，０３４，５０６号；同第５，１６６，３１５号；同第５，１８５，４４４号；同第５，１８８，８９７号；同第５，２１４，１３４号；同第５，２１６，１４１号；同第５，２３５，０３３号；同第５，２６４，４２３号；同第５，２６４，５６４号；同第５，２７６，０１９号；同第５，２７８，３０２号；同第５，２８６，７１７号；同第５，３２１，１３１号；同第５，３９９，６７６号；同第５，４０５，９３８号；同第５，４０５，９３９号；同第５，４３４，２５７号；同第５，４５３，４９６号；同第５，４５５，２３３号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４６６，６７７号；同第５，４７０，９６７号；同第５，４７６，９２５号；同第５，４８９，６７７号；同第５，５１９，１２６号；同第５，５３６，８２１号；同第５，５４１，３０７号；同第５，５４１，３１６号；同第５，５５０，１１１号；同第５，５６１，２２５号；同第５，５６３，２５３号；同第５，５７１，７９９号；同第５，５８７，３６１号；同第５，５９６，０８６号；同第５，６０２，２４０号；同第５，６０８，０４６号；同第５，６１０，２８９号；同第５，６１８，７０４号；同第５，６２３，０７０号；同第５，６２５，０５０号；同第５，６３３，３６０号；同第５，６４，５６２号；同第５，６６３，３１２号；同第５，６７７，４３７号；同第５，６７７，４３９号；同第６，１６０，１０９号；同第６，２３９，２６５号；同第６，０２８，１８８号；同第６，１２４，４４５号；同第６，１６９，１７０号；同第６，１７２，２０９号；同第６，２７７，６０３号；同第６，３２６，１９９号；同第６，３４６，６１４号；同第６，４４４，４２３号；同第６，５３１，５９０号；同第６，５３４，

６３９号；同第６，６０８，０３５号；同第６，６８３，１６７号；同第６，８５８，７１５号；同第６，８６７，２９４号；同第６，８７８，８０５号；同第７，０１５，３１５号；同第７，０４１，８１６号；同第７，２７３，９３３号；同第７，３２１，０２９号又は米国再発行特許発明第３９４６４号で説明されているものが、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、各々の核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合、不斉補助剤／試薬及びオリゴヌクレオチド合成のための技術（試薬、条件、サイクル等）が、独立して、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、国際公開第２０１７１９２６６４号、同第２０１７０１５５７５号、同第２０１７０６２８６２号、同第２０１８０６７９７３号、同第２０１７１６０７４１号、同第２０１７１９２６７９号、同第２０１７２１０６４７号、同第２０１８０９８２６４号、同第２０１８２２３０５６号、同第２０１８２３７１９４号又は同第２０１９０５５９５１号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０１９１１２４８５号、米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号、国際公開第２０１８１５６０５６号、同第２０１８０５６８７１号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されており、本開示に従って利用され得る。

【０９０７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおける各ヌクレオチド間結合は、独立して、中性の天然のリン酸結合、ホスホロチオエート結合及び中性のヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）から選択される。

【０９０８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、特定の条件下で「自動的に遊離する」傾向があるリン修飾を独立して含む１つ以上のヌクレオチドを含む。すなわち、特定の条件下で、特定のリン修飾は、それがオリゴヌクレオチドから自己切断して、例えば、天然のリン酸結合をもたらすように設計される。いくつかの実施形態では、そのようなリン修飾は、－Ｏ－Ｌ－Ｒ^{1}（式中、Ｌは、本明細書で説明されている通りのＬ^{B}であり、Ｒ^{1}は、本明細書で説明されている通りのＲ’である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、リン修飾は、－Ｓ－Ｌ－Ｒ^{1}（式中、それぞれのＬ及びＲ^{1}は、独立して、本開示で説明されている通りである）の構造を有する。このようなリン修飾基の特定の例は、米国特許第９９８２２５７号において見出され得る。いくつかの実施形態では、自動的に遊離する基は、モルホリノ基を含む。いくつかの実施形態では、自動的に遊離する基は、ヌクレオチド間リンリンカーに薬剤を送達する能力によって特徴付けられ、その薬剤は、例えば、脱硫化等のリン原子のさらなる修飾を促進する。いくつかの実施形態では、薬剤は、水であり、さらなる修飾は、天然のリン酸結合を形成する加水分解である。

【０９０９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドの１つ以上の医薬特性及び／又は活性を改善する１つ以上のヌクレオチド間結合を含む。特定のオリゴヌクレオチドは、ヌクレアーゼによって急速に分解され、細胞質細胞膜を介する細胞への不十分な取り込みを示すことは、当技術分野でよく記述されている（Poijarvi-Virta et al., Curr. Med. Chem.(2006),13(28); 3441-65；Wagner et al., Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51；Peyrottes et al., Mini Rev. Med. Chem.(2004), 4(4):395-408；Gosselin et al., (1996), 43(1):196-208；Bologna et al., (2002), Antisense & Nucleic Acid Drug Development 12:33-41）。Vives et al. (Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76)は、ｔｅｒｔ－ブチルＳＡＴＥプロ－オリゴヌクレオチドが、特定の条件下で親オリゴヌクレオチドと比

較して、細胞透過の顕著な増加を示すことを報告した。

【０９１０】

オリゴヌクレオチドは、様々な数の天然のリン酸結合を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の１５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の２５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の３５％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の４０％以上は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個又はより多くの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、４、５、６、７、８、９、１０個又はより多くの天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、２である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、３である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、４である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、５である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、６である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、７である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の数は、８である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の一部又は全ては、連続している。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの特定の数以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である（例えば、１個以下、２個以下、３個以下、４個以下、５個以下、６個以下、７個以下、８個以下、９個以下、１０個以下、１１個以下、１２個以下、１３個以下、１４個以下、１５個以下、１６個以下、１７個以下、１８個以下、１９個以下、２０個以下、２１個以下、２２個以下、２３個以下、２４個以下、２５個以下、２６個以下、２７個以下、２８個以下、２９個以下又は３０個以下の天然のリン酸結合）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合を含まない。

【０９１１】

いくつかの実施形態では、本開示は、少なくともいくつかの場合、特に５’及び／又は３’末端でのＳｐのヌクレオチド間結合がオリゴヌクレオチド安定性を改善し得ることを実証する。いくつかの実施形態では、本開示は、特に天然のリン酸結合及び／又はＲｐのヌクレオチド間結合が系からのオリゴヌクレオチドの除去を改善し得ることを実証する。当業者によって理解される通り、当技術分野で知られる様々なアッセイが、本開示に従ってそのような特性を評価するために利用され得る。

【０９１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、ドメイン、サブドメイン等）におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、各々は、独立して、Ｓｐ又はＲｐである。いくつかの実施形態では、高いレベルは、本明細書で説明されている通りのＳｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部におけるそれぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、１個以上（例えば、約１～５個（例えば、約１、２、３、４又は５個））は、Ｒｐである。

【０９１３】

いくつかの実施形態では、特定の例に示される通り、オリゴヌクレオチド又はその一部は、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含み、その各々は、任意選択的

に及び独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、キラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのキラルの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における負に荷電していないヌクレオチド間結合の数は、約１～１０又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０である。いくつかの実施形態では、これは、約１である。いくつかの実施形態では、これは、約２である。いくつかの実施形態では、これは、約３である。いくつかの実施形態では、これは、約４である。いくつかの実施形態では、これは、約５である。いくつかの実施形態では、これは、約６である。いくつかの実施形態では、これは、約７である。いくつかの実施形態では、これは、約８である。いくつかの実施形態では、これは、約９である。いくつかの実施形態では、これは、約１０である。いくつかの実施形態では、２つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、どの２つの負に荷電していないヌクレオチド間結合も、連続していない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部における全ての負に荷電していないヌクレオチド間結合は、連続している（例えば、３つの連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合）。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合又は２個以上（例えば、約２、約３、約４個等）の連続した負に荷電していないヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチド又はその一部の３’末端にある。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つ、又は３つ、又は４つのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つ、又は３つ、又は４つのヌクレオチド間結合は、ｎ００１ではない少なくとも１つのヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最初の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその一部の最後の２つのヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐである。

【０９１４】

いくつかの実施形態では、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御され、１つ以上のキラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御され、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御され、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初の２つのヌクレオシド間のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、最後の２つのヌクレオシド間のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、両方が、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド

は、１つ以上の追加のヌクレオチド間結合を含み、例えば、その１つは、標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドに対して－１及び－２位のヌクレオシド間にある（標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣の２つのヌクレオシド）（例えば、．．．$N_0N_{-1}N_{-2}$．．．において、N_0は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドであり、N_{-1}及びN_{-2}は、それぞれ－１及び－２位にある）。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。

【０９１５】

本明細書で実証される通り、いくつかの実施形態では、ｎ００１等の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、改善された特性及び／又は活性を提供し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおいて、各々が独立して、本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含む２つのヌクレオシドに結合している５’末端ヌクレオチド間結合及び／又は３’末端ヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各々が独立して、第１のドメインにおける２つのヌクレオシドに結合している最初の１個以上（例えば、最初の１、２及び／又は３個）及び／又は最後の１個以上（例えば、最後の１、２、３、４、５、６又は７個）のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの２つのヌクレオシドに結合する最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各々が第２のドメインの２つのヌクレオシドに独立して結合する第２のドメインの中程におけるヌクレオチド間結合の１つ以上（例えば、４番目、５番目及び６番目のヌクレオチド間結合の１つ以上）は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの２つのヌクレオシドに結合する１１番目のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに結合していないが、その３’側のすぐ隣のヌクレオシドに結合しているヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、立体的に不規則である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＲｐである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御され、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、各々が第１のドメインの２つのヌクレオシドに独立して結合している第１のドメインの１つ以上のヌクレオチド間結合（例えば、４番目、５番目、６番目、７番目及び８番目のヌクレオチド間結合の１つ以上）は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、各々が第１のドメインの２つのヌクレオシドに独立して結合している第２のドメインの１つ以上のヌクレオチド間結合（例えば、１番目、２番目、３番目、７番目、８番目、９番目、１２番目及び１３番目のヌクレオチド間結合の１つ以上）は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、第２のドメインの２番目及び３番目のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合ではないヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。い

くつかの実施形態では、これは、Ｒｐのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、Ｓｐのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０９１６】

いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの＋１１、＋９、＋５、－２及び－５位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＮヌクレオチド間結合、例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合である（「＋」は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの５’末端への計数であり、＋１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その５’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合であり（例えば、５’－$N_{+1}N_0$ N_{-1}－３’のN_{+1}とN_0との間にあり、本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである）、「－」は、このヌクレオシドからオリゴヌクレオチドの３’末端向への計数であり、－１位でのヌクレオチド間結合は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドと、その３’側で隣接するヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合である（例えば、５’－N_{+1} N_0N_{-1}－３’のN_{-1}とN_0との間にあり、本明細書で説明されている通り、N_0は、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドである））。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最後のヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋２１、＋２０、＋１８、＋１７、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４及び－２位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、＋２４、＋２３、＋２２、＋１９、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４、－２及び－５位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、＋２３、＋２２、＋１９、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４及び－２位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、最初及び最後のヌクレオチド間結合並びに＋２３、＋２２、＋１９、＋１６、＋１５、＋１４、＋１３、＋１２、＋１１、＋１０、＋６、＋５、＋４及び－２位での１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、最初及び最後のヌクレオチド間結合は、両方とも、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、－２位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－５位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１１位でのヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－２及び－５位でのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５、－２及び－５位でのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつか

の実施形態では、＋１１、＋９、－２及び－５位でのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１１、＋９、＋５、－２及び－５位でのヌクレオチド間結合の各々は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、１番目、１４番目、１６番目、２０番目、２６番目及び２９番目のヌクレオチド間結合（別途指定されない限り、５’末端から）の１つ以上又はそれぞれは、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、オリゴヌクレオチドの最初のヌクレオチド間結合が、任意選択的に負に荷電していないヌクレオチド間結合であり得ることを除いて、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側への負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、－２位を除いて、内部の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まない。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合の一方又は両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第１のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、第２のドメインの最初及び最後のヌクレオチド間結合の両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの最初及び最後のヌクレオチド間結合の両方は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐ、Ｓｐ又はキラル制御されていない。いくつかの実施形態では、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されていない。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、１つ以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、３’位でのイノシン、又はデオキシイノシン、又は２’－修飾されたイノシン（例えば、－Ｆ、－ＯＭｅ、－ＭＯＥ等の非－Ｈ部分で置き換えられた２’－ＯＨ）に結合しているヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、キラル制御されていないか又はキラル制御されており、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、これは、キラル制御されており、及びＳｐである。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＳｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を含むオリゴヌクレオチド及びその組成物は、対応する立体的に不規則な又はＲｐのヌクレオチド間結合と比べて様々な利点（例えば、同一の又はより良好な特性及び／又は活性、製造効率の改善及び／又は製造コストの低下等）を提供する。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＳｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を構築するプロセスは、より容易に（例えば、より高い試

薬濃度、より小さい溶液量、より短い反応時間等）、及び／又はより低コストで（例えば、より容易に入手可能な材料）実施され得ることが観察された。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド及びその組成物は、対応する立体的に不規則な又はＳｐのヌクレオチド間結合と比べて様々な利点（例えば、同一の又はより良好な特性及び／又は活性、製造効率の改善及び／又は製造コストの低下等）を提供する。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンを含むヌクレオシドの３’位に結合しているキラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を構築するプロセスは、より容易に（例えば、より高い試薬濃度、より小さい溶液量、より短い反応時間等）、及び／又はより低コストで（例えば、より容易に入手可能な材料）実施され得る。

【０９１７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上のＰＮ結合を含む。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以下のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個以下のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、３個以下のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、４個以下のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５個以下のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５個以上のＰＮ結合を含む。いくつかの実施形態では、特定の位置、例えば、１位（５’末端から１番目及び２番目のヌクレオシドに結合されたヌクレオチド間結合は１位であり、付番は３’末端に向かって増加する）、１４位、１６位、２６位及び２９位の１、２、３、４又は５つでのＰＮ結合は、他のものより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、２９位は、最後のヌクレオチド間結合位置である。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、１、１４、１６、２６及び２９位の２つに存在する。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、１、１４、１６、２６及び２９位の３つに存在する。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、１、１４、１６、２６及び２９位の４つに存在する。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、１、１４、１６、２６及び２９位の５つに存在する。いくつかの実施形態では、ＰＮ結合は、１及び２６位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１４位及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１４位及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、２６位及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１、１４及び２６位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１４、１６及び２６位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１４、１６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１４、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１６、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１、１４、１６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１、１４、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１、１６、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１４、１６、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、これらは、１、１４、１６、２６及び２９位で存在する。いくつかの実施形態では、それぞれのそのようなＰＮヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれは、独立して、ｎ００１である。

【０９１８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個又はより多く等）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合に結合しているヌクレオシドは両方とも、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合の大部分（例えば、少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより多く）に結合しているヌクレオシドは両方とも、独立して、２’－修飾糖である。

いくつかの実施形態では、各天然のリン酸結合に結合しているヌクレオシドは両方とも、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、２’－修飾糖は、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各２’－修飾糖は、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各２’－修飾糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖であり、式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、各２’－修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－修飾糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、天然のリン酸結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）と共に利用される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、天然のリン酸結合及び負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を交互に含む。（例えば、ＷＶ－４３０４７を参照されたい）。

【０９１９】

いくつかの実施形態では、－１及び－２位での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－３、－２、－１、＋１、＋３、＋４、＋５、＋７、＋８、＋９、＋１０、＋１１、＋１２、＋１３、＋１６、＋１７及び＋１８位での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－３位でのヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋３位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋４位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋７位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋８位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１０位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１１位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１２位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１３位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１６位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１７位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１８位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１個のみのＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、これは、２個以下を含有する。いくつかの実施形態では、これは、３個以下を含有する。いくつかの実施形態では、これは、４個以下を含有する。いくつかの実施形態では、これは、５個以下を含有する。

【０９２０】

いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合している負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合している負

に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているｎ００１のヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれの中性のヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれのホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれのｎ００１は、独立して、Ｓｐである。

【０９２１】

いくつかの実施形態では、組成物中の制御されたレベルのオリゴヌクレオチドは、所望のオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、共通の塩基配列（例えば、目的のための所望の配列）を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチド又は組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのうち、所望のオリゴヌクレオチド（様々な形態（例えば、塩形態）で存在する場合があり、及び典型的にはキラル制御されていないヌクレオチド間結合でのみ異なる（同じ立体異性体の様々な形態がこの目的のために同じであるとみなされ得る））のレベルは、約５％～１００％、１０％～１００％、２０％～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、８０～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５０％～９０％、約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％又は少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約５０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約６０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約７０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約７５％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、レベルは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、レベルは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル結合リンの数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５又はより多い）である。いくつかの実施形態では、レベルは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％であり、ｎｃは、本開示で説明されている通りのキラル制御されたヌクレオチド間結合の数（例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５又はより多い）である。いくつかの実施形態では、レベルは、（ＤＳ）^{nc}であるか又は少なくとも（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳは、９５％～１００％である。

【０９２２】

様々な型のヌクレオチド間結合が、所望のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性を達成するために、他の構造的要素（例えば、糖）と組み合わせて利用され得る。例えば、本開示は、オリゴヌクレオチドを設計する際、任意選択的に天然のリン酸結合及び天然の糖と共に、修飾されたヌクレオチド間結合及び修飾された糖を慣例的に利用する。いくつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾糖を含むオリゴヌクレオチドを提供する。い

くつかの実施形態では、本開示は、１つ以上の修飾糖及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（これらの１つ以上は、天然のリン酸結合である）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【０９２３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、いくつかの天然のＲＮＡ糖を含む（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０以上、これらの２つ以上又は全ては、任意選択的に連続している）。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、一方又は両方の末端で、修飾された糖（例えば、２’修飾された糖（例えば、２’－Ｆ等）及び／又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）（例えば、２－ＯＭｅ、２－ＭＯＥ等））を含み、及び／又は様々な修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合等）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端に、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）のそのような２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）が存在する。いくつかの実施形態では、３’末端に、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個以上）のそのような２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）が存在する。いくつかの実施形態では、各２’－修飾糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲは、２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲの各々は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥである。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲは、２’－ＯＭｅである。

【０９２４】

いくつかの実施形態では、様々なヌクレオチド間結合の安定性が評価される。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合は、オリゴヌクレオチド製造（例えば、固相オリゴヌクレオチド合成）に利用される様々な条件（例えば、試薬、溶媒、温度（いくつかの場合には室温より高い温度）、切断条件、脱保護条件、精製条件等）に曝され、安定性が評価される。いくつかの実施形態では、安定なヌクレオチド間結合（例えば、１つ以上の条件及び／又はプロセスに曝された場合又は完全なオリゴヌクレオチド製造プロセス後に１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％又は０．１％以下の分解を有するもの）は、様々なオリゴヌクレオチド組成物及び適用における利用のために選択される。

【０９２５】

追加の化学的部分

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の追加の化学的部分を含む。様々な追加の化学的部分、例えば、標的化部分、炭水化物部分、脂質部分等は、当技術分野で知られており、提供されるオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性、例えば安定性、半減期、活性、送達、薬力学特性、薬物動態特性等を調節するために本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、特定の追加の化学的部分は、中枢神経系の細胞を含むが、これらに限定されない所望の細胞、組織及び／又は器官へのオリゴヌクレオチドの送達を促進する。いくつかの実施形態では、特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの内部移行を促進する。いくつかの実施形態では、特定の追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの安定性を高める。いくつかの実施形態では、本開示は、様々な追加の化学的部分をオリゴヌクレオチドに組み込むための技術を提供する。

【０９２６】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、小分子部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、小分子は、タンパク質（例えば受容体）のリガンドである。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリペプチドに結合する。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリペプチドの阻害剤である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は

ペプチド部分（例えば、抗体）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、核酸部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、新規の特性及び／又は活性を提供する。いくつかの実施形態では、核酸部分は、元のオリゴヌクレオチド鎖（コンジュゲーション前）又はその一部と、二重鎖又は他の二次構造を形成する。いくつかの実施形態では、核酸は、同一の又は異なる標的を標的とするオリゴヌクレオチドであるか又はそれを含み、及び同一の又は異なる機序を介して活性を発揮し得る。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡｉ剤であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ｍｉＲＮＡ剤であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡａｓｅＨ依存型であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ｇＲＮＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、アプタマーであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、本明細書で説明されている通りの炭水化物部分であるか又はそれを含む。多くの有用な薬剤（例えば、小分子、ペプチド、炭水化物、核酸剤等）は、本開示に従って、本明細書のオリゴヌクレオチドとコンジュゲートされ得る。

【０９２７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチド（例えば、追加の化学的部分を有しないが、他の点では同一である参照オリゴヌクレオチド）と比較して、組織への送達及び／又は組織中での活性の増大を示す追加の化学的部分を含む。

【０９２８】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分の非限定的な例として、オリゴヌクレオチドに組み込まれた場合に１つ以上の特性を改善し得る炭水化物部分、標的化部分等が挙げられる。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）及びアニスアミド部分から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、２つ以上の追加の化学的部分を含み得、追加の化学的部分は、同一であるか若しくは同一ではないか、又は同じ分類（例えば、炭水化物部分、糖部分、標的化部分等）のものであるか若しくは同じ分類のものではない。

【０９２９】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、標的化部分である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、炭水化物部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、脂質部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、シグマ受容体、アシアロ糖タンパク質受容体等の細胞受容体のためのリガンド部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リガンド部分は、シグマ受容体のためのリガンド部分であり得るアニスアミド部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リガンド部分は、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンド部分であり得るＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、肝臓への送達を促進する。

【０９３０】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、１つ以上のリンカー及び追加の化学的部分（例えば、標的化部分）を含み得、及び／又はキラル制御され得るか、若しくはキラル制御され得ず、及び／又は本明細書で説明されている通りの塩基配列及び／又は１つ以上の修飾及び／又は形式を有し得る。

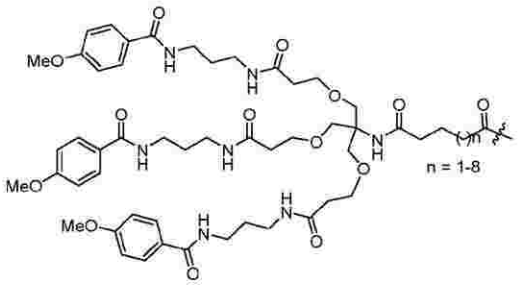
【０９３１】

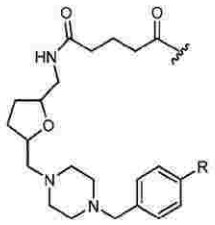
当技術分野で知られる多くのものを含む様々なリンカー、炭水化物部分及び標的化部分が、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、炭水化物部分は、標的化部分である。いくつかの実施形態では、標的化部分は、炭水化物部分である。

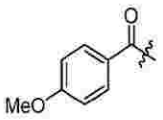
【０９３２】

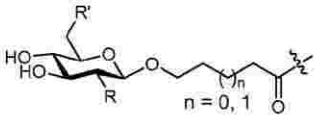
いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達に好適な追加の化学的部分、例えば、グルコース、ＧｌｕＮＡｃ（Ｎ－アセチルアミングルコサミン）、アニスアミド、又は

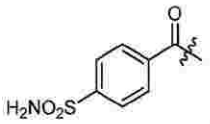
【化７５３】

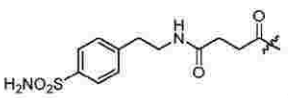




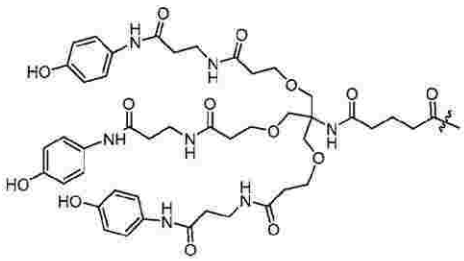


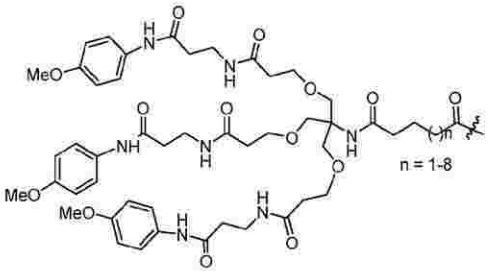


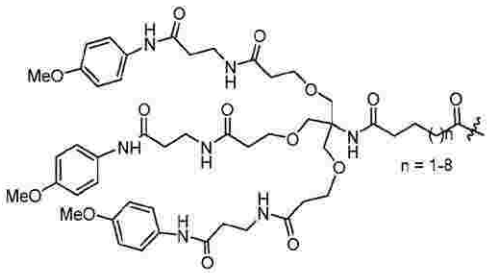




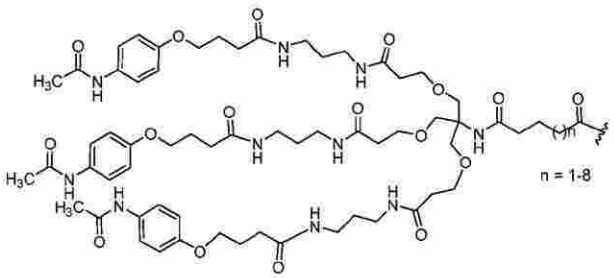
R = NHAc, R' = OH; R = NHCOC6H4OMe(p-アニソイル), R'=OH;
R = NHAc, R = NHCOC6H4OMe(p-アニソイル),
R = OH, R = NHCOC6H4OMe(p-アニソイル)







及び



から選択される構造を含む。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。いくつかの実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、７である。いくつかの実施形態では、ｎは、８である。

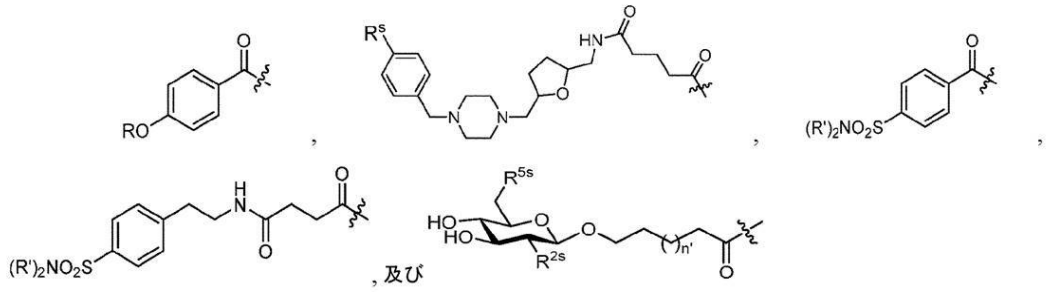
【０９３３】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、様々なオリゴヌクレオチドに組み込まれる様々な追加の化学的部分の例を含む、実施例に記載されるもののいずれかである。

【０９３４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた追加の化学的部分は、中枢神経系の細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。

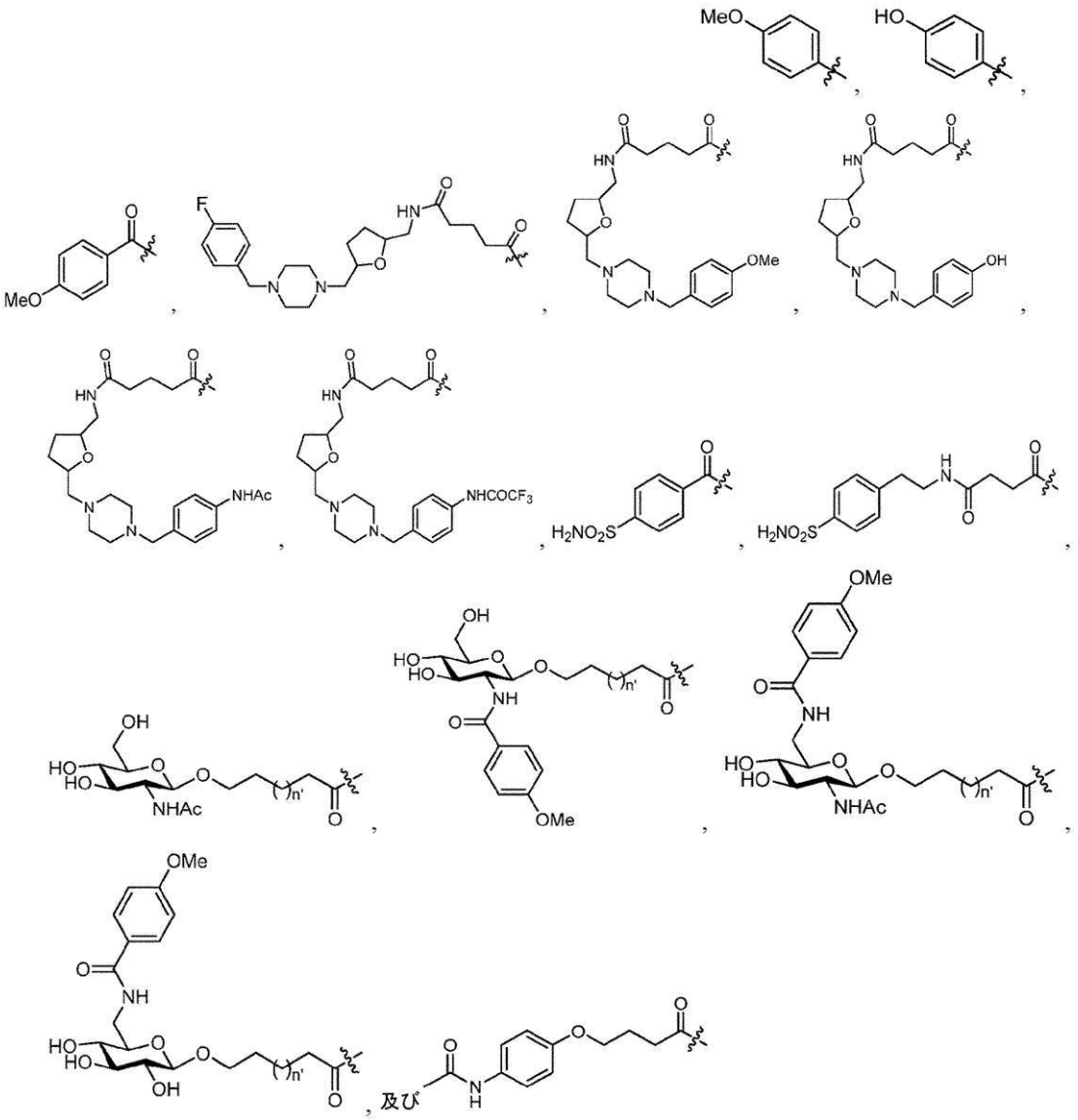
【０９３５】
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、細胞受容体リガンドを含むか又はそれである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、タンパク質結合体（例えば、細胞表面タンパク質に結合するもの）を含むか又はそれである。そのような部分は特に、対応する受容体又はタンパク質を発現する細胞へのオリゴヌクレオチドの標的化された送達に有用であり得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドの追加の化学的部分は、アニスアミド又はその誘導体若しくは類似体を含み、シグマ１受容体等の特定の受容体を発現する細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。
【０９３６】
いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、その標的を発現する体細胞及び／又は組織への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた追加の化学的部分は、細胞にオリゴヌクレオチドを標的化し得る。
【０９３７】
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、任意選択的に置換されたフェニル、
【化７５４】



, 及び

（式中、ｎ’は、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０であり、それぞれの他の可変要素は、本開示で説明されている通りである）
から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{s}は、Ｆである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{s}は、ＯＭｅである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{s}は、ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{s}は、ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{s}は、ＮＨＣＯＣＦ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、ＮＨＡｃであり、Ｒ^{5s}は、ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、ｐ－アニソイルであり、Ｒ^{5s}は、ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、ＮＨＡｃであり、Ｒ^{5s}は、ｐ－アニソイルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2s}は、ＯＨであり、Ｒ^{5s}は、ｐ－アニソイルである。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７５５】



から選択される。いくつかの実施形態では、ｎ’は、１である。いくつかの実施形態では、ｎ’は、０である。いくつかの実施形態では、ｎ”は、１である。いくつかの実施形態では、ｎ”は、２である。

【０９３８】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）リガンドであるか又はそれを含む。

【０９３９】

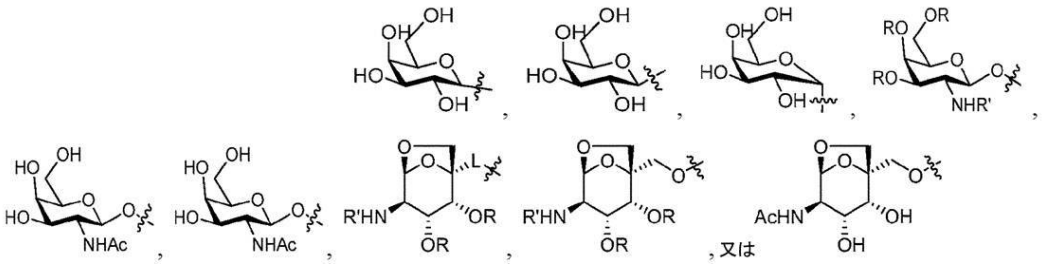
いずれかの特定の理論に縛られることを望むものではないが、本開示は、ＡＳＧＰＲ１もマウスの海馬領域及び／又は小脳プルキンエ細胞層において発現されることが報告されていることを認める。http://mouse.brain-map.org/experiment/show/2048

【０９４０】

様々な他のＡＳＧＰＲリガンドが当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、炭水化物である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、ＧａｌＮａｃ又はその誘導体若しくは類似体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、Sanhueza et al. J. Am. Chem. Soc., 2017, 139 (9), pp 3528-3536に記載されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、Mamidyala et al. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, pp 1978-1981に記載されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧ

ＰＲリガンドは、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１６０２０７９５３号で開示されている置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、例えば、米国特許出願公開第２０１５０３２９５５５号で開示されている置換－６，８－ジオキサビシクロ［３．２．１］オクタン－２，３－ジオール誘導体である。いくつかの実施形態では、ＡＳＧＰＲリガンドは、米国特許第８８７７９１７号、米国特許出願公開第２０１６０３７６５８５号、米国特許第１００８６０８１号又は同第８１０６０２２号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、様々なＧａｌＮａｃ誘導体及びその使用は、国際公開第２０２２／０７６９２２号で説明されており、本開示に従って利用され得る。これらの文献に記載されるＡＳＧＰＲリガンドは、参照により本明細書に組み込まれる。当業者であれば、ＡＳＧＰＲへの化学的部分の結合を評価するための様々な技術が、これらの文献に記載されているものを含め、当技術分野で知られており、本開示に従って利用され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＳＧＰＲリガンドにコンジュゲートしている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、ＡＳＧＰＲリガンドを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７５６】



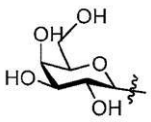
（式中、各可変要素は、独立して、本開示で説明されている通りである）

であるＡＳＧＰＲリガンドを含む。いくつかの実施形態では、Ｒは、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。

【０９４１】

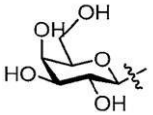
いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７５７】



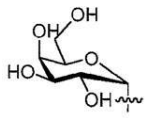
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７５８】



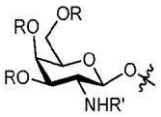
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７５９】



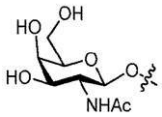
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７６０】



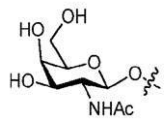
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、任意選択的に置換された

【化７６１】



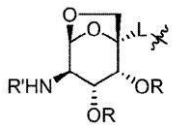
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７６２】



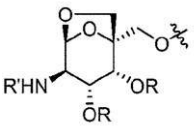
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７６３】



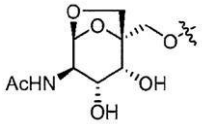
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７６４】



であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、

【化７６５】



であるか又はそれを含む。

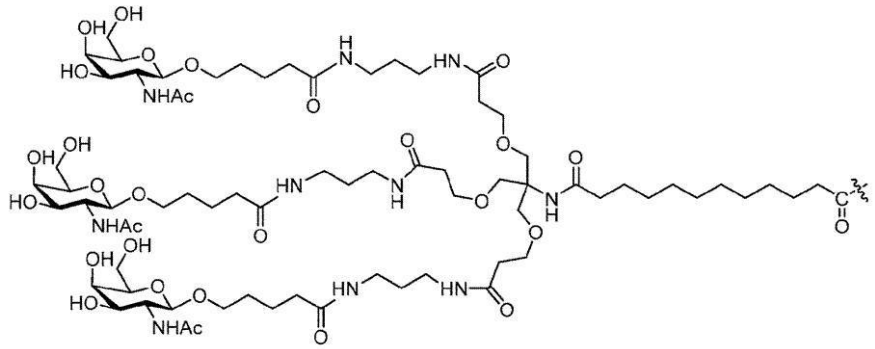
【０９４２】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、オリゴヌクレオチド標的細胞に結合し得る１つ以上の部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、１つ以上のタンパク質リガンド部分を含み、例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、各々が独立して、ＡＳＧＰＲリガンドである複数の部分を含む。いく

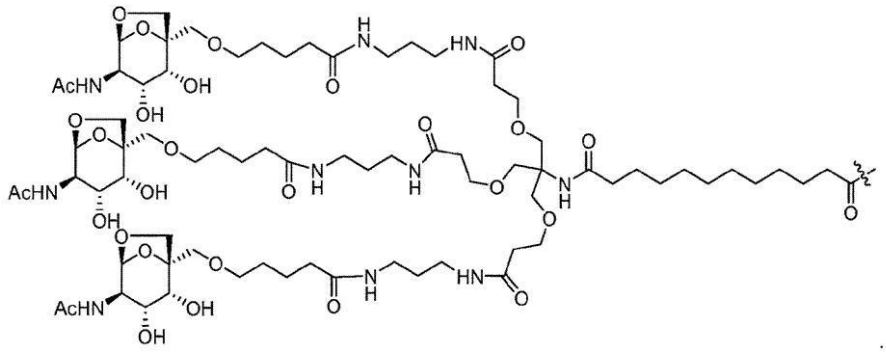
つかの実施形態では、Ｍｏｄ００１及びＭｏｄ０８３の場合のように、追加の化学的部分は、３つのそのようなリガンドを含む。

【化７６６】

Mod001:



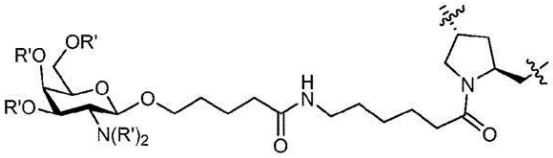
Mod083:



【０９４３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

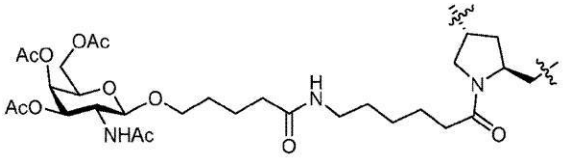
【化７６７】



（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）

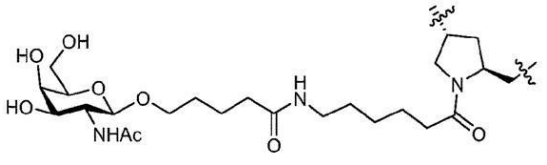
を含む。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＡｃであり、－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７６８】



を含む。いくつかの実施形態では、各Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＨであり、各－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＨであり、各－Ｎ（Ｒ’）$_2$は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

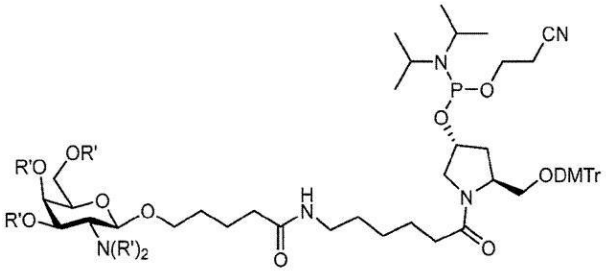
【化７６９】



(L025)

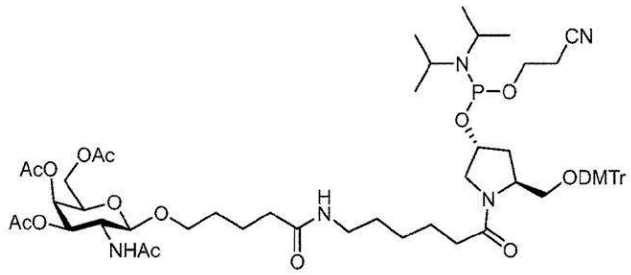
を含む。いくつかの実施形態では、－ＣＨ$_2$－連結部位は、糖におけるＣ５連結部位として利用される。いくつかの実施形態では、環上の連結部位は、糖におけるＣ３連結部位として利用される。そのような部分は、例えば、

【化７７０】



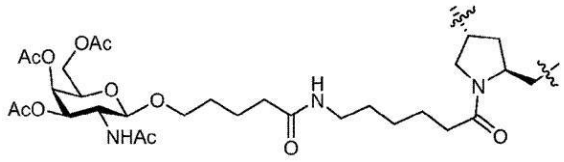
、例えば、

【化７７１】



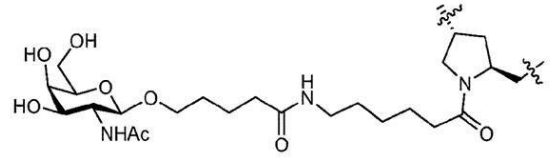
等のホスホラミダイトを利用して導入され得る（当業者は、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$－、－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ等のための保護基等の１つ以上の他の基が代わりに利用され得、保護基は、場合によりオリゴヌクレオチド脱保護及び／又は切断工程中、様々な好適な条件下で除去され得ることを理解する）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個、３個又はそれ以上（例えば、３個以下）の

【化７７２】



を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２個、３個又はそれ以上（例えば、３個以下）の

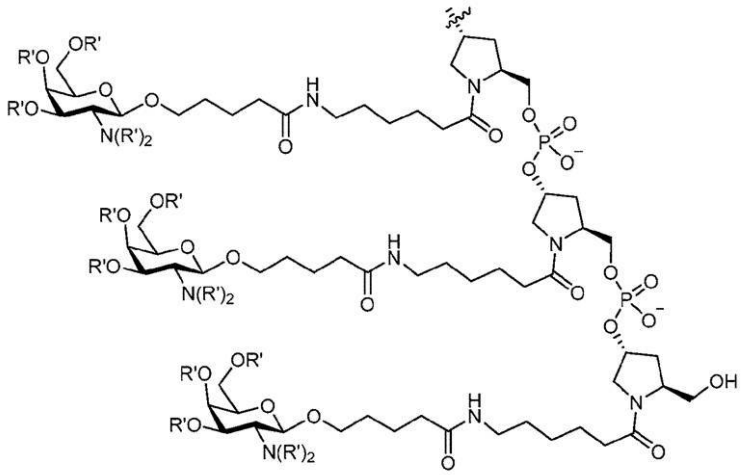
【化７７３】



を含む。いくつかの実施形態では、そのような部分のコピーは、本明細書で説明されてい

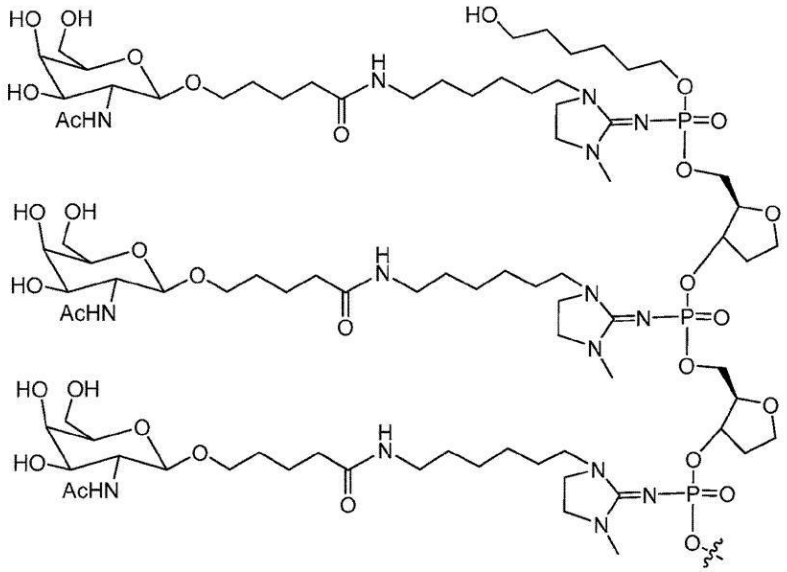
る通りのヌクレオチド間結合、例えば、天然のリン酸結合によって連結される。いくつかの実施形態では、５’末端にある場合、－CH_2－連結部位は、－ＯＨに結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７７４】



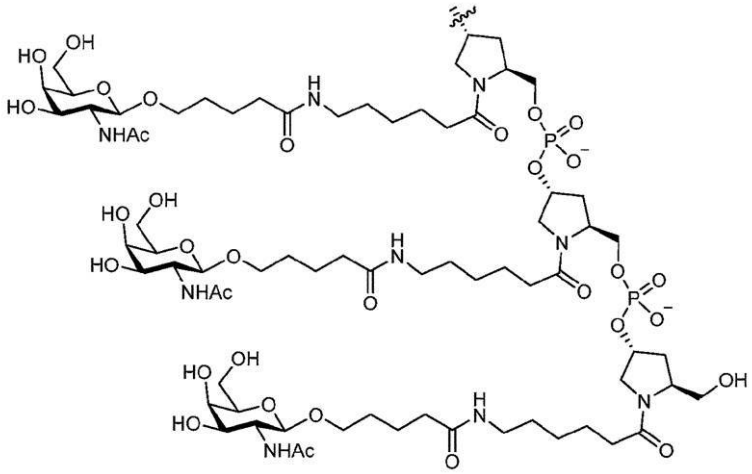
を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７７５】



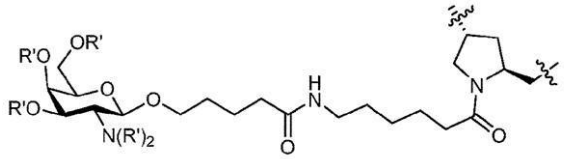
を含む。いくつかの実施形態では、各－ＯＲ’は、－ＯＡｃであり、－Ｎ（R'_2）は、－ＮＨＡｃである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、

【化７７６】



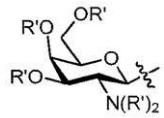
を含む。特に、

【化７７７】



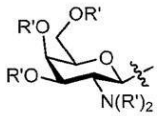
は、同等及び／又はより良好な活性及び／又は特性を有する

【化７７８】



を導入するために利用され得る。いくつかの実施形態では、それは、（例えば、Ｍｏｄ００１と比較した場合）同数の

【化７７９】



に関して、改善された調製効率及び／又はより低いコストを提供する。

【０９４４】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、本明細書（例えば、表１）で説明されているＭｏｄ基である。

【０９４５】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、Ｍｏｄ００１である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、Ｍｏｄ０８３である。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ基）は、オリゴヌクレオチドの残部に（例えば、リンカーを伴わずに）直接的にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドの残部に、リンカーを介してコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ基）は、直接的に及び／又はリンカーを介して、オリゴヌクレオチドの核酸塩基、糖及び／又はヌクレオチド間結合に連結され得る。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、

糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、５’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、５’炭素を介して５’末端糖に連結されている。例えば、表１における様々なオリゴヌクレオチドを参照されたい。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、３’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、３’炭素を介して３’末端糖に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、核酸塩基に連結されている。いくつかの実施形態では、Ｍｏｄ基は、直接的に又はリンカーを介して、ヌクレオチド間結合に連結されている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、Ｌ００１を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結されたＭｏｄ００１を含む。

【０９４６】

当業者によって理解される通り、追加の化学的部分は、様々な位置（例えば、５’末端、３’末端又は中程の位置（例えば、糖、塩基、ヌクレオチド間結合等））で、オリゴヌクレオチド鎖に連結され得る。いくつかの実施形態では、これは、５’末端で連結されている。いくつかの実施形態では、これは、３’末端で連結されている。いくつかの実施形態では、これは、中程のヌクレオチドで連結されている。

【０９４７】

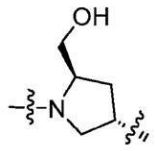
Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６及びＭｏｄ０９４を含むがこれらに限定されない特定の追加の化学的部分（例えば、脂質部分、標的化部分、炭水化物部分）並びにＬ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９及びＬ０１０を含むがこれらに限定されない、オリゴヌクレオチド鎖に追加の化学的部分を連結するための様々なリンカーは、各々の追加の化学的部分及びリンカーが独立して参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、ジゴキシゲニン若しくはビオチン又はこれらの誘導体である。

【０９４８】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカー（例えば、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００８）及び／又は追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６若しくはＭｏｄ０９４）を含む。いくつかの実施形態では、リンカー（例えば、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等）は、Ｍｏｄ（例えば、Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０３９、Ｍｏｄ０６２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６、Ｍｏｄ０９４等）に連結されている。

Ｌ００１：－CH_2－連結部位で示される通りの、存在する場合には－ＮＨ－を介してＭｏｄ及びリン酸結合（塩形態として存在し得、及びＯ又はＰＯとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）又はホスホロチオエート結合（塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合＊として、或いはホスホロチオエートがキラル制御され、Ｓｐ配置を有する場合、＊Ｓ、Ｓｐ若しくはＳｐとして、又はホスホロチオエートがキラル制御され、Ｒｐ配置を有する場合、＊Ｒ、Ｒ若しくはＲｐとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）を介してｄｓオリゴヌクレオチド鎖の５’末端又は３’末端に連結された－ＮＨ－$(CH_2)_6$－リンカー（Ｃ６リンカー、Ｃ６アミンリンカー又はＣ６アミノリンカーとしても知られる）。Ｍｏｄが存在しない場合、Ｌ００１は、－Ｎ

Ｈ－を介して－Ｈに連結される、
Ｌ００３：
【化７８０】

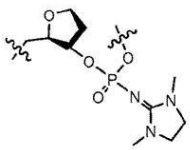


リンカー。いくつかの実施形態では、これは、存在する場合（Ｍｏｄがない場合、－Ｈ）、そのアミノ基を介してＭｏｄに連結されており、及び例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御され得ないか、又はキラル制御され得る（Ｓｐ又はＲｐ））を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端又は３’末端に連結されている。
Ｌ００４：－ＮＨ（ＣＨ$_2$）$_4$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）ＣＨ$_2$－（式中、－ＮＨ－は、Ｍｏｄ（－Ｃ（Ｏ）－を介して）又は－Ｈに連結されており、－ＣＨ$_2$－連結部位は、結合（例えば、ホスホジエステル（塩形態として存在し得、Ｏ又はＰＯとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）、ホスホロチオエート（塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されない場合、＊として示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、及びＳｐ配置を有する場合、＊Ｓ、Ｓｐ若しくはＳｐとして示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、及びＲｐ配置を有する場合、＊Ｒ、Ｒ若しくはＲｐとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）又はホスホロジチオエート（塩形態として存在し得、ＰＳ２又はＤとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－）結合）を介してオリゴヌクレオチド鎖（例えば、３’末端で）に連結されている）の構造を有するリンカー。例えば、Ｌ００４の直前に付されたアスタリスク（例えば、＊Ｌ００４）は、その結合がホスホロチオエート結合であることを示し、Ｌ００４の直前にアスタリスクがなければ、その結合がホスホジエステル結合であることを示す。例えば、ｍＡＬ００４において終止するオリゴヌクレオチドにおいて、リンカーＬ００４は、ホスホジエステル結合を介して３’末端糖（２’－ＯＭｅ修飾され、核酸塩基Ａに連結されている）の３’位に連結され（－ＣＨ$_2$－部位を介して）、Ｌ００４リンカーは、－ＮＨ－を介して－Ｈに連結されている。同様に、１つ以上のオリゴヌクレオチドにおいて、Ｌ００４リンカーは、ホスホジエステル結合を介して３’末端糖の３’位に連結されており（－ＣＨ$_2$－部位を介して）、Ｌ００４は、－ＮＨ－を介して、例えば、Ｍｏｄ０１２、Ｍｏｄ０８５、Ｍｏｄ０８６等に連結されている。
Ｌ００８：－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_9$－（式中、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｍｏｄ（－ＮＨ－を介して）又は－ＯＨ（Ｍｏｄが示されない場合）に連結されており、－ＣＨ$_2$－連結部位は、結合（例えば、ホスホジエステル（塩形態として存在し得、Ｏ又はＰＯとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－）、ホスホロチオエート（塩形態として存在し得、ホスホロチオエートがキラル制御されない場合、＊として示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、及びＳｐ配置を有する場合、＊Ｓ、Ｓｐ若しくはＳｐとして示され得るか、又はホスホロチオエートがキラル制御され、及びＲｐ配置を有する場合、＊Ｒ、Ｒ若しくはＲｐとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＳＨ）－Ｏ－）又はホスホロジチオエート（塩形態として存在し得、ＰＳ２又はＤとして示され得る－Ｏ－Ｐ（Ｓ）（ＳＨ）－Ｏ－）結合）を介してオリゴヌクレオチド鎖（例えば、５’末端で）に連結されている）の構造を有するリンカー。例えば、５’－Ｌ００８ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ－３’の配列を有し、ＯＸＸＸＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸＸＸＸの立体化学／結合を有する例となるオリゴヌクレオチド（ここで、Ｎは、塩基であり、Ｏは、天然のリン酸ヌクレオチド間結合であり、Ｘは、立体的に不規則なホスホロチオエートである）では、Ｌ００８は、－Ｃ（Ｏ）－を介して－ＯＨに連結され、リン酸結合（「立体化学／結合」でＯとして示される）を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結されており、５’－Ｍｏｄ０６２Ｌ００８ｍＮ＊ｍＮ＊

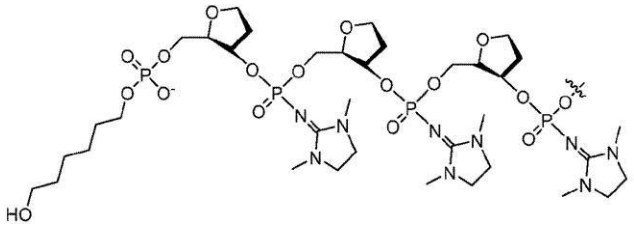
ｍＮ＊ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ－３’の配列を有し、ＯＸＸＸＸＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸＸＸＸＸ（ここで、Ｎは、塩基である）の立体化学／結合を有する別の例となるオリゴヌクレオチドでは、Ｌ００８は、－Ｃ（Ｏ）－を介してＭｏｄ０６２に連結され、リン酸結合（「立体化学／結合」でＯとして示される）を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端に連結されている、
Ｌ００９：－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－。いくつかの実施形態では、Ｌ００９が、Ｍｏｄを伴わずにオリゴヌクレオチドの５’末端に存在する場合、Ｌ００９の一方の端は、－ＯＨに連結されており、他方の端は、例えば、結合（例えば、リン酸結合（Ｏ又はＰＯ）又はホスホロチオエート結合（キラル制御され得ないか、又はキラル制御され得る（Ｓｐ又はＲｐ））を介して、オリゴヌクレオチド鎖の５’－炭素に連結されている。
Ｌ０１０：
【化７８１】



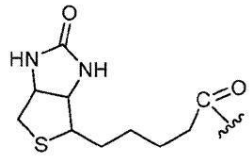
Ｌ０１０は、他の部分、例えば、Ｌ０２３、Ｌ０１０、オリゴヌクレオチド鎖等に、様々な結合（例えば、ｎ００１；示されない場合、典型的にはリン酸）を介して連結する。他の部分が存在しない場合、Ｌ０１０は、－ＯＨに結合している。例えば、様々なオリゴヌクレオチドにおいて、Ｌ０１０は、
【化７８２】



の構造を有し、結合リンの配置がＲｐであるＬ０１０ｎ００１Ｒを形成するためにｎ００１Ｒと共に利用される。いくつかの実施形態では、複数のＬ０１０ｎ００１Ｒが利用され得る。例えば、様々なオリゴヌクレオチドが、以下の構造（オリゴヌクレオチド鎖の５’末端で５’－炭素に結合され、それぞれの結合リンは、独立して、Ｒｐである）を有するＬ０２３Ｌ０１０ｎ００１ＲＬ０１０ｎ００１ＲＬ０１０ｎ００１Ｒを含む：
【化７８３】

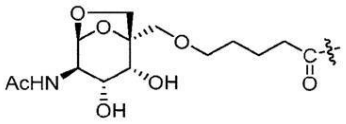


、
Ｍｏｄ０１２（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００８等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７８４】

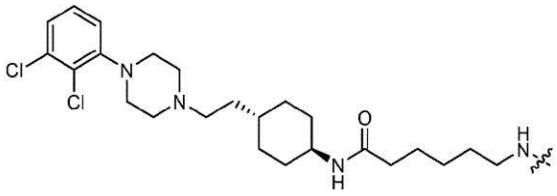


、

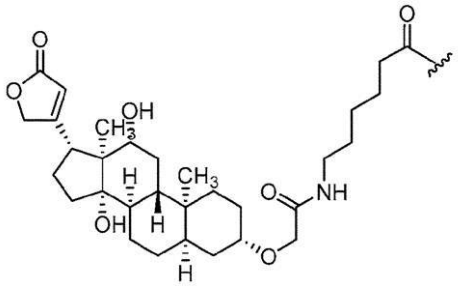
Ｍｏｄ０３９（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７８５】



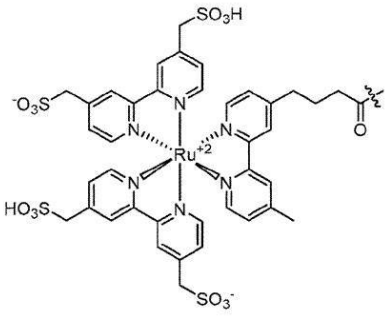
Ｍｏｄ０６２（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７８６】



、
Ｍｏｄ０８５（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７８７】



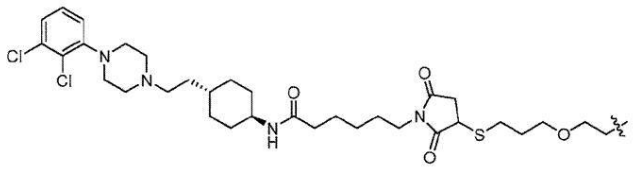
、
Ｍｏｄ０８６（いくつかの実施形態では、－Ｃ（Ｏ）－は、Ｌ００１、Ｌ００３、Ｌ００４、Ｌ００８、Ｌ００９、Ｌ１１０等のリンカーの－ＮＨ－に連結する）：
【化７８８】



、
Ｍｏｄ０９４（いくつかの実施形態では、ヌクレオチド間結合に連結するか、又は結合（例えば、リン酸結合、ホスホロチオエート結合（任意選択的にキラル制御される）等）を介してオリゴヌクレオチドの５’末端又は３’末端に連結する）。例えば、５’－ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊Ｎ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮ＊ｍＮＭｏｄ０９４－３’の配列を有し、ＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸ　ＸＸＸＸＸ　ＸＸＯ（式中、Ｎは、塩基である）の立体化学／結合を有する例となるオリゴヌクレオチドにおいて、Ｍｏ

ｄ０９４は、ホスフェート基（下記に示されず、塩形態として存在し得、「立体化学／結合」

【化７８９】



において「Ｏ」として示される（．．．ＸＸＸＸＯ））を介してオリゴヌクレオチド鎖の３’末端（３’末端糖の３’－炭素）に連結される。

【０９４９】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、リンカー、脂質、可溶化基、コンジュゲート基、標的化基及び／又は標的化リガンド）は、国際公開第２０１２／０３０６８３号又は同第２０２１／０３０７７８号で説明されているものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０１９１１２４８５号，米国特許出願公開第２０１７０３６２２７０号、国際公開第２０１８１５６０５６号又は同第２０１８０５６８７１号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されている化学的構造（例えば、リンカー、脂質、可溶化基及び／又は標的化リガンド）を含む。

【０９５０】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、米国特許第５，６８８，９４１号；同第６，２９４，６６４号；同第６，３２０，０１７号；同第６，５７６，７５２号；同第５，２５８，５０６号；同第５，５９１，５８４号；同第４，９５８，０１３号；同第５，０８２，８３０号；同第５，１１８，８０２号；同第５，１３８，０４５号；同第６，７８３，９３１号；同第５，２５４，４６９号；同第５，４１４，０７７号；同第５，４８６，６０３号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５９９，９２８号；同第６，９００，２９７号；同第５，２１４，１３６号；同第５，１０９，１２４号；同第５，５１２，４３９号；同第４，６６７，０２５号；同第５，５２５，４６５号；同第５，５１４，７８５号；同第５，５６５，５５２号；同第５，５４１，３１３号；同第５，５４５，７３０号；同第４，８３５，２６３号；同第４，８７６，３３５号；同第５，５７８，７１７号；同第５，５８０，７３１号；同第５，４５１，４６３号；同第５，５１０，４７５号；同第４，９０４，５８２号；同第５，０８２，８３０号；同第４，７６２，７７９号；同第４，７８９，７３７号；同第４，８２４，９４１号；同第４，８２８，９７９号；同第５，５９５，７２６号；同第５，２１４，１３６号；同第５，２４５，０２２号；同第５，３１７，０９８号；同第５，３７１，２４１号；同第５，３９１，７２３号；同第４，９４８，８８２号；同第５，２１８，１０５号；同第５，１１２，９６３号；同第５，５６７，８１０号；同第５，５７４，１４２号；同第５，５７８，７１８号；同第５，６０８，０４６号；同第４，５８７，０４４号；同第４，６０５，７３５号；同第５，５８５，４８１号；同第５，２９２，８７３号；同第５，５５２，５３８号；同第５，５１２，６６７号；同第５，５９７，６９６号；同第５，５９９，９２３号；同第７，０３７，６４６号；同第５，５８７，３７１号；同第５，４１６，２０３号；同第５，２６２，５３６号；同第５，２７２，２５０号又は同第８，１０６，０２２号に記載されている追加の（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等の）化学的部分及び／又は修飾を含む。

【０９５１】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分（例えば、Ｍｏｄ）は、リンカーを介して

連結されている。様々なリンカー、例えば、タンパク質（例えば、抗体薬物コンジュゲートを形成する抗体を伴う）、核酸等との様々な部分のコンジュゲーションのために利用されるものが当技術分野で利用可能であり、本開示に従って利用され得る。特定の有用なリンカーは、各々のリンカー部分が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。いくつかの実施形態では、リンカーは、非限定的な例として、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９又はＬ０１０である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分を含まない。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを含むが、リンカー以外の追加の化学的部分を含まず、リンカーは、Ｌ００１、Ｌ００４、Ｌ００９又はＬ０１０である。いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合の構造を有する部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー中のそのような部分は、２つのヌクレオシドを連結しない。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｌの構造を有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、二価である。いくつかの実施形態では、リンカーは、多価である。いくつかの実施形態では、リンカーは、２つ以上の追加の化学的部分を、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチドに連結し得る。例えば、いくつかの実施形態では、１個、又は２個、又は３個又はより多くの追加の化学的部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ部分）は、多価リンカー部分を介して、オリゴヌクレオチド鎖に（例えば、５’末端で）連結されている。

【０９５２】

いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、例えば、系、細胞、組織、器官、対象等に投与された後、オリゴヌクレオチド（例えば、オリゴヌクレオチド鎖）の残部から切断される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、特定の細胞への送達を促進し、増大させ、及び／又は加速し、オリゴヌクレオチドのそのような細胞への送達後、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドから切断される。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、望ましい位置（例えば、特定の型の細胞、リソソーム等の細胞内区画等の中）及び／又はタイミングで切断され得る１つ以上の切断可能な部分を含む。いくつかの実施形態では、切断可能な部分は、ポリペプチド（例えば、ヌクレアーゼ等の酵素）によって選択的に切断される。多くの有用な切断可能な部分及び切断可能なリンカーが、報告されており、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、切断可能な部分は、アミド、エステル、エーテル、ホスホジエステル、ジスルフィド、カルバマート等から選択される１つ以上の官能基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、国際公開第２０１２／０３０６８３号、同第２０２１／０３０７７８号、同第２０２０／１５４３４４号、同第２０２０／１５４３４３号、同第２０２０／１５４３４２号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号、同第２０２０／２１６６３７号又は同第２０２０／２５２３７６号で説明されている通りである。

【０９５３】

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分、例えば、Ｍｏｄ００１は、オリゴヌクレオチドの送達を促進し得る。いくつかの実施形態では、送達後、追加の化学的部分は、切断される。いくつかの実施形態では、追加の部分は、送達又は投与後に放出されて、送達されることになるオリゴヌクレオチドをもたらす。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分をコンジュゲートするためのリンカー（例えば、Ｌ００１）は、切断される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の化

学的部分及び任意選択的にリンカーを含むオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド鎖の構造を有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分が追加の化学的部分を含むオリゴヌクレオチドから切断された後、放出されたオリゴヌクレオチドの構造を有する。いくつかの実施形態では、リンカー、例えば、Ｌ００１もオリゴヌクレオチドから切断される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、追加の化学的部分を含むオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド鎖から追加の化学的部分を切断することにより形成される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドが細胞に送達された後に切断される。いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、オリゴヌクレオチドが対象に投与された後に切断される。

【０９５４】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、オリゴヌクレオチドを送達するための技術であって、オリゴヌクレオチドのコンジュゲートを投与することを含み、コンジュゲートが、送達されることになるオリゴヌクレオチド及び本明細書で説明されている通りの追加の化学的部分を含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、独立して及び任意選択的に１つ以上のリンカーを介して１つ以上の追加の化学的部分とコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リンカーを介して追加の化学的部分とコンジュゲートされる。

【０９５５】

本明細書で実証される通り、提供される技術は、いくつかの実施形態では、望ましく及び／又は必要であると報告された特定の構造的要素（例えば、修飾、結合配置及び／又はパターン等）（例えば、国際公開第２０１９／２１９５８１号に報告されるもの）を利用することなく、高いレベルの活性及び／又は所望の特性を提供し得るが、特定のそのような構造的要素は、本開示に従って様々な他の構造的要素と組み合わせてオリゴヌクレオチドに組み込まれ得る。例えば、いくつかの実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでにより少ないヌクレオシドを有し、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、報告によれば、好ましくなかったか又は許容されなかった１つ以上の位置で１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有し、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、報告によれば、好ましくなかったか又は許容されなかった１つ以上の位置で１つ以上のＳｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有し、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、報告によれば、好ましくなかったか又は許容されなかった１つ以上の位置で１つ以上のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有し、及び／又は報告によれば特定のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性に好ましいか又は必要となるものと比較して１つ以上の位置で異なる修飾（例えば、ヌクレオチド間結合修飾、糖修飾等）及び／又は立体化学を含有する（例えば、２’－ＭＯＥの存在、特定の位置でのホスホロチオエート結合の非存在、特定の位置でのＳｐのホスホロチオエート結合の非存在及び／又は特定の位置でのＲｐのホスホロチオエート結合の非存在は、報告によれば、特定のオリゴヌクレオチド特性及び／又は活性に好ましいか又は必要となり、本明細書で実証される通り、提供される技術は、２’－ＭＯＥを利用することなく、１つ以上のそのような特定の位置でホスホロチオエート結合を避けることなく、１つ以上のそのような特定の位置でＳｐのホスホロチオエート結合を避けることなく、及び／又は１つ以上のそのような特定の位置でＲｐのホスホロチオエート結合を避けることなく、所望の特性及び／又は高い活性を提供することができる）。代わりに又は加えて、提供されるオリゴヌクレオチドは、特定の修飾（例えば、塩基修飾、糖修飾（例えば、２’－Ｆ）、結合修飾（例えば、負に荷電していないヌクレオチド間結合）、追加の部分等）の利用等、並びにそのレベル、パターン及び組み合わせ等の以前に認識されなかった構造的要素を組み込む。

【０９５６】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、提供されるオリゴヌクレオチドは、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでに、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２個以下のヌクレオシドを含有

する。

【０９５７】

代わりに又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、特定の実施例に示される）、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの構造的要素に関して、いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％）は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、これは任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでの１、２又は３個以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合はどれも、天然のリン酸結合ではない。いくつかの実施形態では、１個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、２個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、３個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでの１、２又は３個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでで唯一のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－３位のヌクレオチド間結合（例えば、．．．$N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$．．．に関して、N_{-2}及びN_{-3}を連結するヌクレオチド間結合、N_0は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドである）は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－６位のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）であるか、又は独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１、－３、－４、－５及び－６位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－１、－３、－４、－５及び－６位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。多くの実施形態では、１、２、３、４又は５個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。

【０９５８】

代わりに又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、特定の実施例に示される）、いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％）は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、これは任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個又は１、２若しくは３個以

下のヌクレオチド間結合は、修飾されたヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個又は１、２若しくは３個以下のヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個又は１、２若しくは３個以下のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１、２又は３個以下のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、そのようなヌクレオチド間結合はどれも、天然のリン酸結合ではない。いくつかの実施形態では、１個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、２個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、３個以下のそのようなヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエート又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに２、３又は４個の連続したヌクレオチド間結合は存在せず、各々は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに２、３又は４個の連続したヌクレオチド間結合は存在せず、各々は、キラル制御され、及びＳｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの０個又は１、２、３、４若しくは５個以下のヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の５’位（＋１位とみなされる）で結合しているヌクレオチド間結合は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これは、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでで唯一のＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋５位のヌクレオチド間結合（例えば、．．．$N_{+5}$$N_{+4}$$N_{+3}$$N_{+2}$$N_{+1}$$N_0$．．．に関して、$N_{+4}$及び$N_{+5}$を連結するヌクレオチド間結合、$N_0$は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドである）は、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、＋１１位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ以上全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、これらの各々は、独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、＋６、＋７、＋８、＋９及び＋１１位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋６、＋７、＋８、＋９及び＋１１位の１つ以上全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋５、＋６、＋７、＋８及び＋９位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋５、＋６、＋７、＋８及び＋９位の１つ以上全てのヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロ

チオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋６位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋６位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋７位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋７位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋８位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋８位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋９位のヌクレオチド間結合は、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１若しくは３２又は約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％）は、それぞれ独立して、キラル制御され、Ｓｐのヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１若しくは３２又は約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％）は、それぞれ独立して、キラル制御され、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの各ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。

【０９５９】

代わりに又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、特定の実施例で示されている通り）、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、＋３（$N_{+4}N_{+3}$間）、＋４、＋６、＋８、＋９、＋１２、＋１４、＋１５、＋１７及び＋１

８位の１つ以上での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、４個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、５個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、６個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、７個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、８個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、９個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１０個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１個の天然のリン酸結合が存在する。いくつかの実施形態では、－３位のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。

【０９６０】

代わりに又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、特定の実施例で示されている通り）、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０～７０％、４０～７０％、４０～６５％、４０～６０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％若しくは６５％は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０～７０％、４０～７０％、４０～６５％、４０～６０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％若しくは６５％は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の１個以上（例えば、約１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１個以上（例えば、約１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、１０～３０、１０～２５、１０～２０、１０～１５個又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋１（$N_{+1}N_0$間）、＋２、＋５、＋６、＋７、＋８、＋１１、＋１４、＋１５、＋１６、＋１７、＋１９、＋２０、＋２１及び＋２２位の１つ以上での１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、５個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１０個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレ

オシドの反対側のヌクレオシドまでに、１１個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１２個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１３個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１４個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１５個以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、３個のホスホロチオエートヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、－１、－４及び－５位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御されている。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％若しくは９５％は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。

【０９６１】

代わりに又は加えて、本明細書で説明されている通り（例えば、特定の実施例で示されている通り）、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０％～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５％～２５％、１５％～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０％～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５％～２５％、１５％～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオシド中の１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１個以上（例えば、約１～１５、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、５～６、５～７、５～８、５～９、５～１０個又は約若しくは少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０個）のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、＋５（N_{+5} N_{+4}間）、＋１０、＋１３又は＋２３位の１つ以上又は全てでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシド

の反対側のヌクレオシドまでに、３個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、４個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、５’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、５個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでの１つ以上のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、１個の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個以上の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、３’から標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドまでに、２個の負に荷電していないヌクレオチド間結合が存在する。いくつかの実施形態では、－２及び－６位の一方又は両方のヌクレオチド間結合は、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、キラル制御される。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｒｐである。いくつかの実施形態では、負に荷電していないヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合は、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、ｄＩの３’炭素に結合しているそれぞれのｎ００１が、独立して、Ｒｐであることを除いて、それぞれのｎ００１は、独立して、Ｓｐである。

【０９６２】

ＡＤＡＲ

特に、提供される技術は、ＡをＩに変換することによる標的アデノシンの修飾／編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は標的核酸とオリゴヌクレオチドによって形成される二重鎖は、タンパク質（例えば、ＡＤＡＲタンパク質）と相互作用する。いくつかの実施形態では、そのようなタンパク質は、アデノシン修飾活性を含み、標的核酸中の標的アデノシンを修飾することができ、例えば、これをイノシンに変換する。

【０９６３】

ＡＤＡＲタンパク質は、様々な細胞、組織、器官及び／又は生物において天然に発現されるタンパク質である。いくつかのＡＤＡＲタンパク質（例えば、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２）は、脱アミノ化によりアデノシンを編集して、アデノシンをイノシンに変換し得、翻訳中にＧ又はそれと同様に読まれることを含むいくつかの機能を提供し得ることが報告されている。ＡＤＡＲに媒介されるＲＮＡ編集の機構（例えば、脱アミノ化）が報告されている。例えば、ＡＤＡＲタンパク質は、ミスマッチを有する二本鎖ＲＮＡ基質上でアデノシンからイノシンへの変換を触媒することが報告される。当業者によって理解される通り、イノシンは、細胞における翻訳及び／又はスプライシング機構により、グアノシンとして認識され得る。したがって、ＡＤＡＲは、核酸（例えば、プレｍＲＮＡ及びｍＲＮＡ基質）の機能的なアデノシンからグアノシンへの編集のために使用され得る。

【０９６４】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ）における標的アデノ

シンのＡＤＡＲに媒介される編集のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。ＡＤＡＲに媒介されるＲＮＡ編集は、ＤＮＡ編集を超えるいくつかの利点を提供し得、例えば、送達は、Ｃａｓ９のような組換えタンパク質の発現を必要としないために単純化される。ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２の両方は内在性酵素であるため、オリゴヌクレオチドの細胞性送達のみで編集のために十分であり得る。オフターゲット作用は、あったとしても一過的であり、ゲノムＤＮＡに変化をもたらさない。さらに、ＡＤＡＲに媒介される編集は、分裂終了細胞において使用され得、これは、修復のためのＨＤＲ鋳型を必要としない。３つの脊椎動物ＡＤＡＲ遺伝子が、共通の機能ドメインと共に報告されている（Nishikura Nat Rev Mol Cell Biol.2016 Feb; 17(2): 83-96.；Nishikura Annu Rev Biochem.2010; 79: 321-349.；Thomas and Beal Bioessays.2017 Apr; 39(4)）。３つのＡＤＡＲの全てが、ｄｓＲＮＡ基質と接触し得るｄｓＲＮＡ結合ドメイン（ｄｓＲＢＤ）を含有する。いくつかのＡＤＡＲ１は、Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインも含有する。ＡＤＡＲ１は、脳、肺、腎臓、肝臓及び心臓等において著しく発現されることが報告されており、２つのアイソフォームで存在し得る。いくつかの実施形態では、アイソフォームｐ１５０は、インターフェロンによって誘導され得る一方、アイソフォームｐ１１０は、構成的に発現され得る。いくつかの実施形態では、広範及び構成的に発現されることが報告されているため、ｐ１１０を利用することが有利であり得る。ＡＤＡＲ２は、例えば、脳及び肺において高度に発現される場合があり、核に排他的に局在されることが報告されている。ＡＤＡＲ３は、触媒的に不活性であり、脳にのみ発現されることが報告されている。組織発現における潜在的な相違は、治療標的を選択する際に考慮に入れられ得る。

【０９６５】

ＡＤＡＲによるＲＮＡ編集のためのオリゴヌクレオチドの使用が報告されている。特に、本開示は、以前に報告された技術が一般に、１つ以上の欠点、例えば、低い安定性（例えば、天然のＲＮＡ糖を有するオリゴヌクレオチド）、低い編集効率、低い編集特異性（例えば、いくつかのＡが、オリゴヌクレオチドと実質的に相補的な標的核酸の一部において編集される）、ＡＤＡＲ認識／リクルートメントに関するオリゴヌクレオチドにおける特異的な構造、外来タンパク質（例えば、編集のために特異的な構造を有するオリゴヌクレオチド及び／又はその二重鎖（例えば、標的核酸との）を認識するように操作されたもの）等を有することを認識する。さらに、以前に報告された技術は、通常、オリゴヌクレオチドが修飾されたヌクレオチド間結合の１つ以上のキラルの結合リンを含む場合、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を利用する。

【０９６６】

例えば、様々な報告されたオリゴヌクレオチドは、ＡＤＡＲリクルートドメインを含有する。Merkle et al., Nat Biotechnol.2019 Feb; 37(2):133-138は、内在性転写物を転写するために内在性ヒトＡＤＡＲ２をリクルートする分子内ステムループである不完全な２０ｂｐのヘアピンＡＤＡＲリクルートドメインを含むオリゴヌクレオチドを開示した。Mali et al., Nat Methods.2019 Mar; 16(3):239-242において報告されるオリゴヌクレオチドは、標的ｍＲＮＡにハイブリダイズする特異性ドメインに加えて、ＡＤＡＲ基質のＧｌｕＲ２プレ－メッセンジャーＲＮＡ配列又はＭＳ２ヘアピンを含有する。

【０９６７】

特定の報告された編集手法は、外来又は操作されたタンパク質（例えば、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系を利用するもの）を利用する。例えば、Komor et al. Nature 2016 volume533, pages420-424は、プログラム可能なＤＮＡ塩基エディターを作製するためにＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９と結合したデアミナーゼを開示した。これは、外来編集タンパク質において結合するため、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９系及びガイドＲＮＡの両方の送達を必要とする。

【０９６８】

特に、本開示は、以前のアデノシン編集技術が有する１つ以上又は全ての欠点を、例え

ば、本明細書で説明されている設計されたオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供することにより解決するための糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、立体化学の制御、その様々なパターン等の１つ以上の特徴を含むオリゴヌクレオチドを提供する。例えば、本明細書で実証される通り、ＡＤＡＲリクルートループは、任意選択であり、提供される技術に要求とされない。

【０９６９】

当業者によって理解される通り、そのような有用な特徴の１つ以上を利用して、以前の技術（例えば、各々のオリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物が独立して参照により組み込まれる、国際公開第２０１６０９７２１２号、同第２０１７２２０７５１号、同第２０１８０４１９７３号、同第２０１８１３４３０１号で説明されているもの）におけるオリゴヌクレオチドを改善し得るいくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている１つ以上の有用な特徴を以前に報告されたオリゴヌクレオチド塩基配列に適用することによる、以前の技術の改善を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アデノシン編集に有用であり得る以前に報告されたオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物を使用する以前に報告されたアデノシン編集の、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を使用してそのような編集を実施することによる改善を提供する。

【０９７０】

報告された通り、ＡＤＡＲタンパク質は、様々なアイソフォームを有し得る。例えば、ＡＤＡＲ１は、とりわけ、報告されたｐ１１０アイソフォーム及び報告されたｐ１５０アイソフォームを有する。いくつかの実施形態では、特定のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のアイソフォーム、いくつかの実施形態では、ｐ１１０及びｐ１５０の両方のアイソフォームにより高いレベルのアデノシン修飾（例えば、ＡからＩへの変換）を提供し得る一方、立体的に不規則な組成物は、１つ以上のアイソフォーム（例えば、ｐ１１０）に関して低いレベルのアデノシン修飾を提供することが観察された。いくつかの実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ＡＤＡＲ１のｐ１１０アイソフォームを発現するか又は含む系（例えば、細胞、組織、器官、生物、対象等）、特に、ｐ１５０アイソフォームと比較して高いレベルのＡＤＡＲ１のｐ１１０アイソフォームを発現するか若しくは含むもの又はＡＤＡＲ１　ｐ１５０をまったく発現しないか若しくは低いレベルで発現するものにおけるアデノシン修飾に特に有用である。

【０９７１】

いくつかの実施形態では、本開示は、構造中にステムループを必要としないシス作用性（ＣｉｓＡ）オリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、塩基対形成を介して標的ｍＲＮＡとｄｓＲＮＡ構造を形成し得る。いくつかの実施形態では、形成されたｄｓＲＮＡ構造（任意選択的に二次的なミスマッチを有する）は、ＡＤＡＲ結合を促進し、したがって、ＡＤＡＲに媒介される編集（例えば、標的アデノシンの脱アミノ化）を促進し得るバルジを含有する。いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、ＬＳＬオリゴヌクレオチド又はＣＳＬオリゴヌクレオチドより短く、例えば、３２ｎｔ以下若しくは約３２ｎｔ、３１ｎｔ以下若しくは約３１ｎｔ、３０ｎｔ以下若しくは約３０ｎｔ、２９ｎｔ以下若しくは約２９ｎｔ、２８ｎｔ以下若しくは約２８ｎｔ、２７ｎｔ以下若しくは約２７ｎｔ又は２６ｎｔ以下若しくは約２６ｎｔの長さであり、高い編集効率を提供し得る。

【０９７２】

二重鎖化領域及び標的化領域

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドであって、

二重鎖化領域と、

標的化領域と

を含み、

二重鎖化領域が、核酸と二重鎖を形成することが可能であり、及び

標的化領域が、標的アデノシンを含む標的核酸と二重鎖を形成することが可能である、オリゴヌクレオチドを提供する。

【０９７３】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、本明細書で説明されている通りの第１のドメインであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的化領域は、本明細書で説明されている通りの第２のドメインであるか又はそれを含む。

【０９７４】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、核酸と二重鎖を形成することが可能であり、この核酸は、標的核酸ではない。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、標的核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、細胞等の系中で発現された核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、オリゴヌクレオチド等の外来核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、ＲＮＡ部分であるか又はそれを含む核酸と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲポリペプチド、例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０若しくはｐ１５０又は両方）、ＡＤＡＲ２等）により認識され得る。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲポリペプチド、例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０若しくはｐ１５０又は両方）、ＡＤＡＲ２等）をリクルートし得る。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１５０をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ２をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及びｐ１５０をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１及びＡＤＡＲ２をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０、ＡＤＡＲ　ｐ１５０及び／又はＡＤＡＲ２をリクルートする。いくつかの実施形態では、形成された二重鎖は、ＡＤＡＲ１　ｐ１１０及びｐ１５０並びにＡＤＡＲ２をリクルートする。

【０９７５】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、オリゴヌクレオチド（このオリゴヌクレオチドは、「二重鎖化オリゴヌクレオチド」と称され得る）と二重鎖を形成する。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾された核酸塩基、修飾された糖及び／又は修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖化領域に相補的な二重鎖形成領域を含む。当業者が理解するように、多くの場合、完全な相補性は、必要ではなく、１つ以上のゆらぎ、バルジ、ミスマッチ等が十分に許容され得る。例えば、ＡＤＡＲ部分は、完全な相補性の二重鎖及び不完全な相補性の二重鎖の両方に結合し、及び／又はこれらを基質として利用することが報告されている。

【０９７６】

二重鎖化領域及び／又は二重鎖形成領域は、様々な長さのものであり得る。いくつかの実施形態では、これらは、少なくとも１０個（例えば、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上、約１０～２０、１０～２５、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～１００、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～４０、１４～５０、１４～１００、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～４０、１５～５０、１５～１００、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～４０、１６～５０、１６～１００、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～４０、１７～５０、１７～１００、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～４０、１８～５０、１８～１００、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～４０、１９～５０、１９～１００、２０～２５、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～１００個等）のヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１０ヌクレオシド長

である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２０ヌクレオシド長である。

【０９７７】

いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖形成領域からなるか又はそれから本質的になる。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖形成領域に加えて、１つ以上の追加の領域をさらに含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、ステム－ループ領域を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、二重鎖形成領域及びステム－ループ構造を含むか又はこれらからなる。いくつかの実施形態では、ステム領域は、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上、約４～１０、４～１５、４～２０、４～２５、４～３０、４～４０、４～５０、５～１０、５～１５、５～２０、５～２５、５～３０、５～４０、５～５０、６～１０、６～１５、６～２０、６～２５、６～３０、６～４０、６～５０、７～１０、７～１５、７～２０、７～２５、７～３０、７～４０、７～５０、８～１０、８～１５、８～２０、８～２５、８～３０、８～４０、８～５０、９～１０、９～１５、９～２０、９～２５、９～３０、９～４０、９～５０、１０～１５、１０～２５、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～１００個等）の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約５個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約６個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約７個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約８個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約９個の核酸塩基長である。いくつかの実施形態では、これは、約又は少なくとも約１０個の核酸塩基長である。

【０９７８】

いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の領域は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）及び／又はＡＤＡＲ２）のリクルートメント、及び／又これによる認識、及び／又はこれとの相互作用を促進し得、助長し得、容易にし得、及び／又は寄与し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の領域を含むオリゴヌクレオチドを二重鎖化するために、そのような追加の領域がない場合と比較して短い二重鎖形成領域が利用され得る。

【０９７９】

いくつかの実施形態では、二重鎖領域と二重鎖化オリゴヌクレオチドとにより形成された二重鎖構造は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０及び／又はｐ１５０）及び／又はＡＤＡＲ２）をリクルートし得る。いくつかの実施形態では、二重鎖構造は、国際公開第２０１６／０９７２１２号で説明されている通りのリクルート部分であるか又はそれを含む。

【０９８０】

いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ以上の本明細書で説明されている通りの糖、核酸塩基及び／又はヌクレオチド間結合の修飾を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ以上の糖修飾を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチド中の糖の大部分（本明細書で説明されている通

り）又は全ては、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、水素ではない）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオチドは、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個以上）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが１つ以上の天然のリン酸結合を含む場合、５’及び／又は３’末端での１つ又はいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’及び３’末端の両方でのいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、例えばホスホロチオエートヌクレオチド間結合等の修飾されたヌクレオチド間結合の数を増加させることにより、例えば、より多くの天然のＤＮＡ／ＲＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖等が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合等の修飾されたヌクレオチド間結合に結合している場合、編集効率を上昇させ得る。

【０９８１】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１つ以上の本明細書で説明されている通りの糖、核酸塩基及び／又はヌクレオチド間結合の修飾を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域中の糖の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りの修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、水素ではない）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくはより多くは、それぞれ独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の糖は、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、$C_{1\sim6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの両方の末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖であり、例えば、いくつかのオリゴヌクレオチドでは、５’末端での３個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖であり、３’末端での４個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’及び／又は３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、例えば、いくつかの実施形態では、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合、ｎ００１及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチドの３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌ

クレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラル修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域は、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個以上）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが１つ以上の天然のリン酸結合を含む場合、５’及び／又は３’末端での１つ又はいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’及び３’末端の両方でのいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）の天然のリン酸結合の組み込みにより、編集効率が上昇する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域中のヌクレオチド間結合の大部分（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又や約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより多く）は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の天然のリン酸結合（存在する場合）を除いて、二重鎖化領域中のそれぞれの他のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０９８２】

いくつかの実施形態では、標的化領域は、本明細書で説明されている通りの編集領域であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的化領域は、本明細書で説明されている通りの５’－N_1ＮｏＮ$_{-1}$－３’を含む。

【０９８３】

いくつかの実施形態では、標的化領域は、１つ以上の本明細書で説明されている通りの糖、核酸塩基及び／又はヌクレオチド間結合の修飾を含む。いくつかの実施形態では、標的化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、それぞれ独立して、本明細書で説明されている通りの修飾糖である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖

は、独立して、２’－修飾糖である。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、水素ではない）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、それぞれの修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）から選択される。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、各２’－ＯＲ修飾糖は、独立して、２’－Ｆ修飾糖である。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくはより多くは、それぞれ独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、水素ではない）である。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくはより多くは、それぞれ独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、標的化領域中の糖の約５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％又は約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくはより多くは、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中の各糖は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾糖である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中の各糖は、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中の各糖は、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である。いくつかの実施形態では、編集領域中の糖を除く標的化領域中の各糖は、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つのヌクレオシドを含むか又はこれらからなり、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、この３つの中央である。いくつかの実施形態では、編集領域は、３つのヌクレオシドからなり、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドは、この３つの中央である。いくつかの実施形態では、編集領域は、５’－N_{1}ＮＮ$_{0}$Ｎ$_{-1}$－３’を含むか又はそれからなる。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、独立して、修飾された糖である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、C_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、オリゴヌクレオチドの末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、C_{1}～$_{6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの両方の末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）の糖は、それぞれ独立して、修飾された糖であり、例えば、いくつかのオリゴヌクレオチドでは、５’

末端での３個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖であり、３’末端での４個以上の糖は、２’－ＯＭｅ修飾糖である。いくつかの実施形態では、標的化領域は、１個以上（例えば、１～３０、１～２０、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く等）の、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’及び／又は３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、例えば、いくつかの実施形態では、それぞれ独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合、中性のヌクレオチド間結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合、ｎ００１及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、オリゴヌクレオチドの３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、負に荷電していないヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、中性のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、各修飾ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、キラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の大部分（本明細書で説明されている通り）又は全ては、独立して、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、Ｓｐである。いくつかの実施形態では、キラル修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）は、キラル制御されない。いくつかの実施形態では、標的化領域は、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個以上）の天然のリン酸結合を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドが１つ以上の天然のリン酸結合を含む場合、５’及び／又は３’末端での１つ又はいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合であるいくつかの実施形態では、５’及び３’末端の両方でのいくつかのヌクレオチド間結合は、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、５’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５個等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、３’末端での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）のヌクレオチド間結合は、本明細書で説明されている通りの修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）である。いくつかの実施形態では、標的化領域での１個以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２～２０、２～１０、２～５、３～５等）の天然のリン酸結合の組み込みにより、編集効率が上昇する。いくつかの実施形態では、標的化域中のヌクレオチド間結合の大部分（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０％～１００％、５０％～９０％、５０％～８０％、６０％～９０％、６０％～８０％、７０％～９０％、７０％～８０％、又や約若しくは少なくとも約６０％、７０％、７５

％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより多く）は、独立して、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの末端での１つ以上の天然のリン酸結合（存在する場合）を除いて、標的化領域中のそれぞれの他のヌクレオチド間結合は、独立して、天然のリン酸結合である。

【０９８４】

いくつかの実施形態では、標的化領域は、標的核酸中の配列に相補的である。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡである。いくつかの実施形態では、標的領域が相補的な標的核酸中の配列は、標的アデノシンを含む。当業者が理解するように、多くの場合、完全な相補性は、必要ではなく、１つ以上のゆらぎ、バルジ、ミスマッチ等が存在し得る。

【０９８５】

標的化領域は、様々な長さのものであり得る。いくつかの実施形態では、標的化領域は、少なくとも１０個（例えば、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上、約１０～２０、１０～２５、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～１００、１４～２０、１４～２５、１４～３０、１４～４０、１４～５０、１４～１００、１５～２０、１５～２５、１５～３０、１５～４０、１５～５０、１５～１００、１６～２０、１６～２５、１６～３０、１６～４０、１６～５０、１６～１００、１７～２０、１７～２５、１７～３０、１７～４０、１７～５０、１７～１００、１８～２０、１８～２５、１８～３０、１８～４０、１８～５０、１８～１００、１９～２０、１９～２５、１９～３０、１９～４０、１９～５０、１９～１００、２０～２５、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～１００個等）のヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１５ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１６ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１７ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１８ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約１９ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２０ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２１ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２２ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２３ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２４ヌクレオシド長である。いくつかの実施形態では、長さは、約又は少なくとも約２５ヌクレオシド長である。

【０９８６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域を含み、標的化領域は、二重鎖化領域の３’側に存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域を含み、標的化領域は、二重鎖化領域の５’側に存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域からなり、標的化領域は、二重鎖化領域の３’側に存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域及び二重鎖化領域からなり、標的化領域は、二重鎖化領域の５’側に存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的化領域、二重鎖化領域及びこの標的化領域と二重鎖化領域との間のリンカー領域を含む。いくつかの実施形態では、リンカー領域は、オリゴヌクレオチド部分を含むか又はそれである。

【０９８７】

いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドは、他の核酸（例えば、二重鎖化オリゴヌクレオチド）との二重鎖を含む複合体を形成する。いくつかの実施形態では、本開示は、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチド及び二重鎖化領域と二重鎖を形成する核酸を含む二重鎖を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチド及び二重鎖化オリゴヌクレオチドを含む二重鎖を提供する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が利用される（例えば、ＷＶ－４２７０７）。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御されないオリゴヌクレオチド組成物が利用される。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が利用される（例えば、ＷＶ－４２７２４）。いくつかの実施形態では、二重鎖化オリゴヌクレオのキラル制御されないオリゴヌクレオチド組成物が利用される（例えば、ＷＶ－４２７２１）。

【０９８８】

いくつかの実施形態では、二重鎖は、投与前に形成される。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドと、これと二重鎖を形成する核酸（「二重鎖化核酸」と称され得る）とを別々に投与する。いくつかの実施形態では、二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドを、二重鎖化核酸（例えば、本明細書で説明されている様々な二重鎖化オリゴヌクレオチド）の前に投与するか、（単一若しくは複数の組成物で）同時に投与するか又は後に投与する。いくつかの実施形態では、二重鎖化核酸は、細胞中に存在し、及び／又は細胞により発現され得、そのため、直接投与する必要がない場合がある。

【０９８９】

二重鎖化領域及び標的化領域及び／又は二重鎖化核酸（例えば、二重鎖化オリゴヌクレオチド）を含む特定のオリゴヌクレオチド及び／又は使用が、本明細書で説明されている。

【０９９０】

いくつかの実施形態では、標的核酸は、ＲＮＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的核酸は、ｍＲＮＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的核酸中の標的アデノシンは、Ｉに編集される。

【０９９１】

オリゴヌクレオチド及び組成物の作製

様々な方法が、オリゴヌクレオチド及び組成物の作製に利用され得、本開示に従って利用され得る。例えば、従来のホスホラミダイト化学反応（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ及び－Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$を含むホスホラミダイト）を利用して、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及び組成物を調製することができ、特定の試薬及びキラル制御された技術を利用して、例えば、各々の試薬及び方法が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている通りキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製することができる。

【０９９２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及びその組成物のキラル制御された／立体選択的な調製は、例えば、単量体、二量体（例えば、分離からキラルに純粋な二量体）

、単量体ホスホラミダイト、二量体ホスホラミダイト（例えば、分離からキラルに純粋な二量体）等の一部としての不斉補助剤の利用を含む。そのような不斉補助剤、単量体、二量体及びホスホラミダイトの例は、各々の不斉補助剤、単量体、二量体及びホスホラミダイトが独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。いくつかの実施形態では、不斉補助剤は、各々の不斉補助剤が独立して参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号のいずれかで説明されている不斉補助剤である。

【０９９３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬及び条件を含むキラル制御された調製技術は、各々のオリゴヌクレオチド合成サイクル、試薬及び条件が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号及び／同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／０２２４７３号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２２３０７３号、同第２０１８／２２３０８１号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている。

【０９９４】

合成されると、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、通常、さらに精製される。好適な精製技術は、当業者によって広く知られ、行われており、各々の精製技術が独立して参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号

で説明されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【０９９５】

いくつかの実施形態では、サイクルは、カップリング、キャップ付加、修飾及びデブロッキングを含むか又はそれらからなる。いくつかの実施形態では、サイクルは、カップリング、キャップ付加、修飾、キャップ付加及びデブロッキングを含むか又はそれらからなる。これらの工程は、通常、それらが列挙される順序で実施されるが、いくつかの実施形態では、当業者によって理解される通り、特定の工程（例えば、キャップ付加及び修飾）の順序は、変更され得る。必要に応じて、当業者が合成においてよく実施するように、変換、収率及び／又は純度を向上させるために、１つ以上の工程を繰り返し得る。例えば、いくつかの実施形態では、カップリングを繰り返し得、いくつかの実施形態では、修飾（例えば、＝Ｏを導入するための酸化、＝Ｓを導入するための硫化等）を繰り返し得、いくつかの実施形態では、Ｐ（ＩＩＩ）結合を特定の条件下でより安定であり得るＰ（Ｖ）結合に変換させ得る修飾後にカップリングを繰り返し、カップリング後、通常の、新たに形成されたＰ（ＩＩＩ）結合をＰ（Ｖ）結合に変換する修飾を行う。いくつかの実施形態では、工程を繰り返す場合、異なる条件（例えば、濃度、温度、試薬、時間等）を利用し得る。

【０９９６】

提供されるオリゴヌクレオチドを製剤化し、及び／又は例えば、様々な経路を介する対象への投与のための医薬組成物を調製するための技術、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号又は同第２０１８／２３７１９４号及びこれらで引用される参考文献で説明されているものは、当技術分野で容易に利用可能であり、本開示に従って利用され得る。

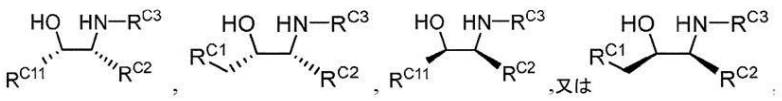
【０９９７】

提供されるオリゴヌクレオチドを製剤化し、及び／又は例えば、様々な経路を介する対象への投与のための医薬組成物を調製するための技術、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号又は同第２０１８／２３７１９４号及びこれらで引用される参考文献で説明されているものは、当技術分野で容易に利用可能であり、本開示に従って利用され得る。

【０９９８】

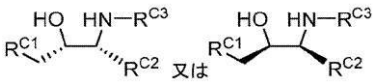
いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７９０】



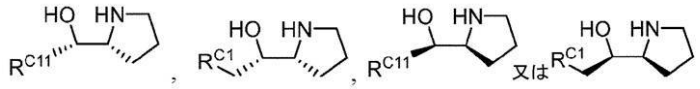
又はその塩（式中、R^{C11}は、$-L^{C1}-R^{C1}$であり、L^{C1}は、任意選択的に置換された$-CH_2-$であり、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、$-SO_2R$又は電子求引性基であり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～１０員飽和環を形成する）の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７９１】



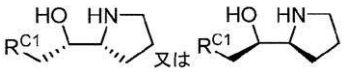
の構造を有し、式中、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成する。形成される環は、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７９２】



又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、

【化７９３】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、有用な不斉補助剤は、ＤＰＳＥ不斉補助剤である。いくつかの実施形態では、不斉補助剤の純度又は立体化学的純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９６％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９７％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９８％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９９％である。

【０９９９】

いくつかの実施形態では、L^{C1}は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、L^{C1}は、置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、L^{C1}は、一置換された－CH_2－である。

【１０００】

いくつかの実施形態では、R^{C1}は、Ｒである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－SiR_3である。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－$SiPh_2Me$である。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－SO_2Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒは、水素ではない。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒは、$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、ｔ－ブチルである。

【１００１】

いくつかの実施形態では、R^{C1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（Ｒ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ）$_2$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ等の電子求引性基である。いくつかの実施形態では、電子求引性基R^{C1}基を含む不斉補助剤は、キラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合及び／又は天然のＲＮＡ糖に結合されたキラル制御されたヌクレオチド間結合を調製するのに特に有用である。

【１００２】

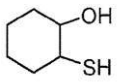
いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された３～１０（例えば、３、４、５

、６、７、８、９又は１０）員飽和環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する。

【１００３】

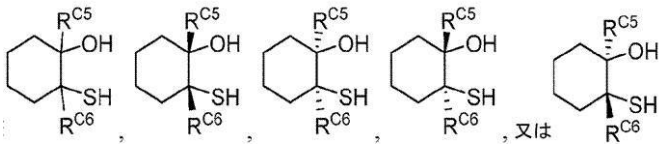
いくつかの実施形態では、化合物は、$H-X^{C}-C(R^{C5})_2-C(R^{C6})_2-SH$又はその塩の構造を有し、式中、$X^{C}$は、Ｏ又はＳであり、$R^{C5}$及び$R^{C6}$の各々は、独立して、本明細書で説明されている通りのＲである。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、単量体の調製に有用である。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、不斉補助剤として有用である。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成で利用された場合、結合リンにより窒素原子間で結合を形成する単量体の調製に特に有用である（例えば、ｓｍ０１、ｓｍ１８等を含む単量体）。いくつかの実施形態では、X^{C}は、Ｏである。いくつかの実施形態では、X^{C}は、Ｓである。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、１つのR^{C6}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、化合物は、$H-X^{C}-CHR^{C5}-CHR^{C6}-SH$又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{C5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{C5}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C5}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{C6}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{C6}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C6}は、メチルである。いくつかの実施形態では、化合物は、ＨＯＣＨ（CH_3）ＣＨ（CH_3）ＳＨである。いくつかの実施形態では、化合物は、ＨＳＣＨ（CH_3）ＣＨ（CH_3）ＳＨである。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}は、水素ではない。いくつかの実施形態では、１つのR^{C6}は、水素ではない。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}は、これらの介在原子と合せて、０～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０（例えば、３～１５、３～１０、５～１０、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０）員単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、単環式である。いくつかの実施形態では、１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}は、これらの介在原子と合せて、任意選択的に置換された４～８、４～７、５～８、５～７、４、５、６、７又は８員単環式環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、飽和シクロアルキル環である。いくつかの実施形態では、形成される環は、シクロヘキシル環である。いくつかの実施形態では、形成される環は、二環式である。いくつかの実施形態では、形成される環は、ヘテロ原子環原子を含有しない。いくつかの実施形態では、それぞれの単環式環単位は、独立して、３～１０員であり、及び／又は独立して、飽和、部分不飽和又は芳香族であり、及び０～５個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化７９４】



又はその塩であり、式中、シクロヘキシル環は、任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、化合物は、

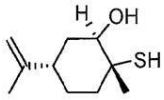
【化７９５】



又はその塩であり、式中、シクロヘキシル環は、任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、置換基は、$C_{1\sim6}$脂肪族であり、例えば、－Ｃ（CH_3）＝CH_2で

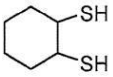
ある。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、

【化７９６】



である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化７９７】

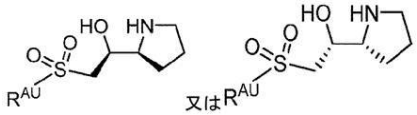


又はその塩であり、式中、シクロヘキシル環は、任意選択的に置換されている。

【１００４】

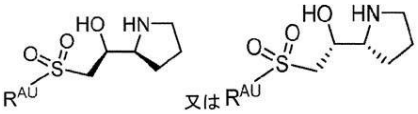
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び／又は組成物を調製する方法は、例えば、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を構築するために、本明細書で説明されている不斉補助剤を使用することを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＤＰＳＥ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、ＤＰＳＥ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化７９８】



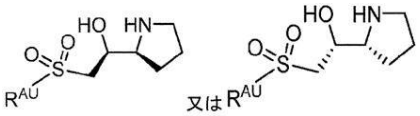
又はその塩（式中、R^{AU}は、本明細書で説明されている通りである）を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、独立して、

【化７９９】



又はその塩を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

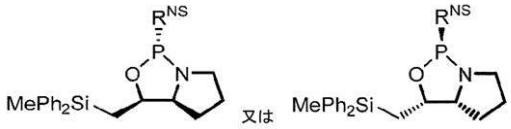
【化８００】



又はその塩を使用して構築される。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換された$C_{1～20}$、$C_{1～10}$、$C_{1～6}$、$C_{1～5}$又は$C_{1～4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換された$C_{1～20}$、$C_{1～10}$、$C_{1～6}$、$C_{1～5}$又は$C_{1～4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、フェニルである。いくつかの実施形態では、１つ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合は、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）は、独立して、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレ

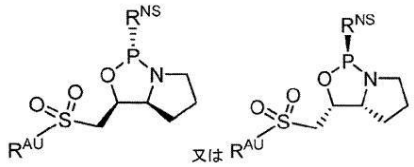
オチド間結合は、独立して、ＰＳＭ不斉補助剤を使用して構築される。当業者によって理解される通り、不斉補助剤は、オリゴヌクレオチド調製のためにホスホラミダイト（例えば、

【化８０１】



（ＤＰＳＥホスホラミダイト）、

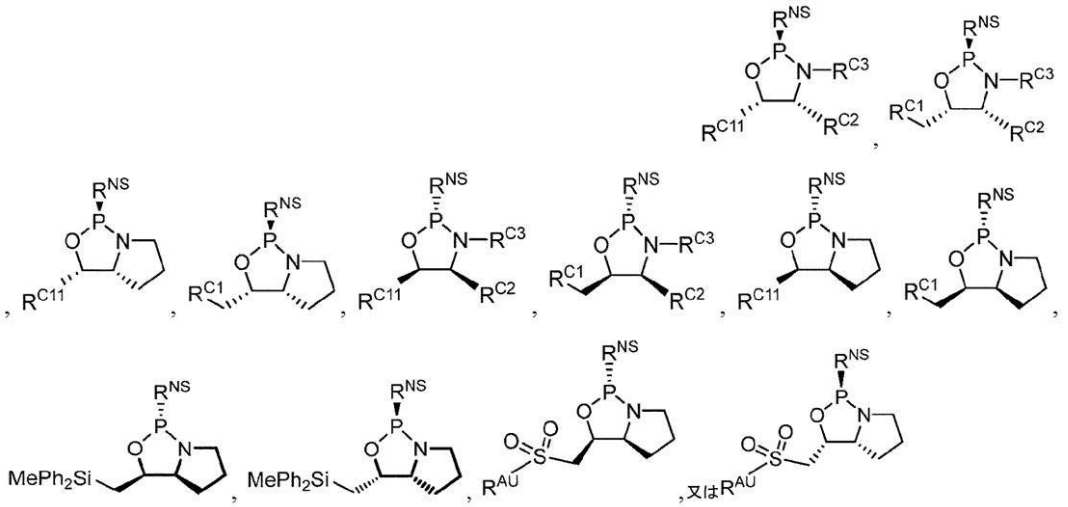
【化８０２】



（式中、R^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、R^{AU}が、－Ｐｈである場合、ＰＳＭホスホラミダイト）、R^{NS}は、任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシド（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護された）又はその塩等である）

中で利用される場合が多い。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

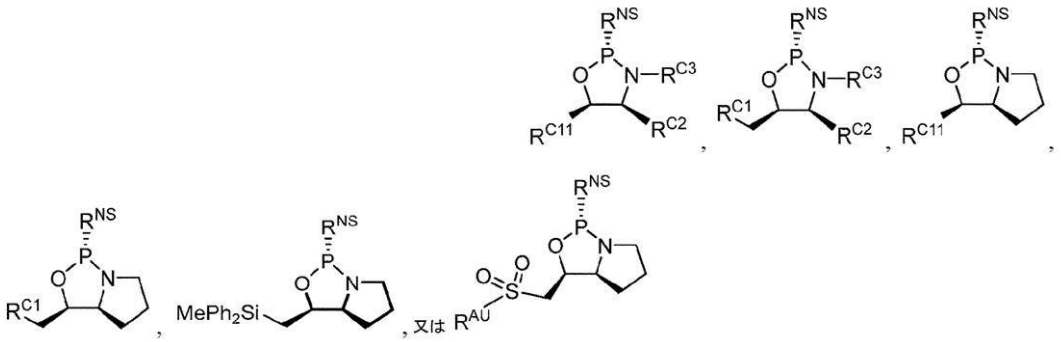
【化８０３】



の構造を有する化合物又はその塩（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、任意選択的に置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、ヒポキサンチンを含む任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されヒポキサンチンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたデオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－Ｆイノシン（２’－ＯＨが２’－Ｆで置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシン（２’－ＯＨが、本明細書で説明されている通りの２’－ＯＲ修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）で置き換えられている）である。いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンは、O^6保護されている。

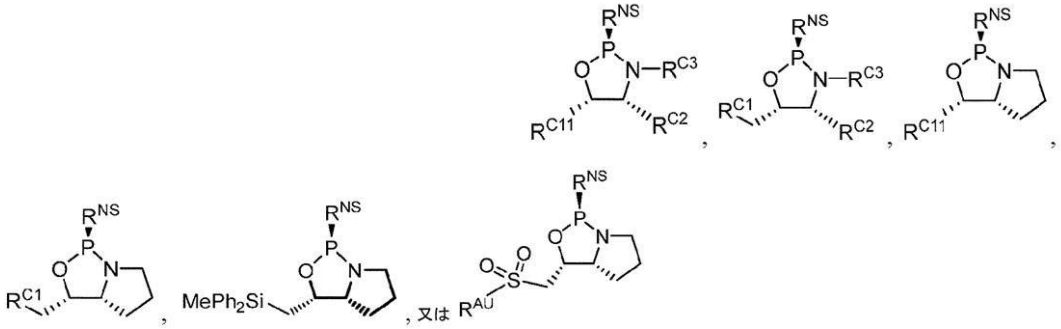
いくつかの実施形態では、ヒポキサンチンは、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$（式中、Ｌは、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり、各Ｒは、独立して、本明細書で説明されている通りであり、及び－Ｈではない）で保護されたＯ^{6}である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、Ｃ$_{1～6}$脂肪族及びフェニルから選択される、任意選択的に置換された基である。いくつかの実施形態では、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、－Ｌ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$は、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）$_3$である。いくつかの実施形態では、（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）$_3$により）Ｏ^{6}保護されたヒポキサンチンを含む化合物は、対応するＯ^{6}保護されていない化合物と比べて高い溶解度を有し、本開示に従うオリゴヌクレオチド合成に利用される場合、様々な利益及び利点を提供し得る。いくつかの実施形態では、

【化８０４】



又はその塩の構造を有する化合物において、Ｒ^{NS}は、（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｓｉ（Ｍｅ）$_3$により）Ｏ^{6}保護されたヒポキサンチンを含む。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、Ｏ^{6}保護されたイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、Ｏ^{6}保護されたデオキシイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、Ｏ^{6}保護された２’－Ｆイノシンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、Ｏ^{6}保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシンであり、この２’－ＯＲ修飾は、本明細書で説明されている通りである（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）。特に、本開示は、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有し、及びオリゴヌクレオチド合成で利用され得、Ｏ^{6}保護を有しない対応する化合物は、効率的なオリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有しない場合があるという認識を包含する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（６－（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－３－（（メチルジフェニルシリル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールである。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－１－（（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（６－（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホールである。いくつかの実施形態では、

【化８０５】

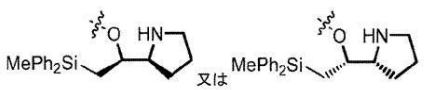


又はその塩の構造を有する化合物において、R^{NS}は、O^6保護されていないヒポキサンチンを含む。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護されたデオキシイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－Ｆイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されていない。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、任意選択的に置換されたか又は保護された２’－ＯＲ修飾されたイノシンであり、ヒポキサンチンは、保護されておらず、この２’－ＯＲ修飾は、本明細書で説明されている通りである（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等）。特に、本開示は、そのような化合物は、オリゴヌクレオチド合成に十分な溶解度を有し、及びO^6保護を伴わないオリゴヌクレオチド合成で利用され得るという認識を包含する。

【１００５】

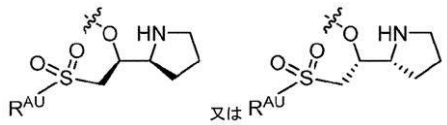
いくつかの実施形態では、方法は、ＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を供給することを含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。当業者が理解する通り、接触させることを、リン結合が形成されるように様々な好適な条件下で実施し得る。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＤＰＳＥ若しくはＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御された負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）の調製は、独立して、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合の調製は、独立して、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩を、－ＯＨ（例えば、ヌクレオシド又はオリゴヌクレオチド鎖の５’－ＯＨ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、接触は、２つの糖及び不斉補助剤部分（例えば、

【化８０６】



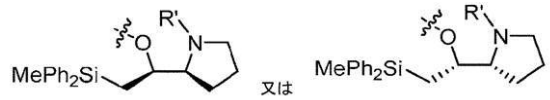
又はその塩形態（例えば、ＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩）

【化８０７】



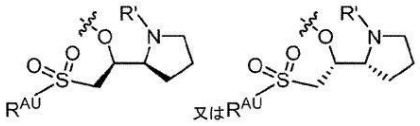
又はその塩形態（式中、R^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、R^{AU}が－Ｐｈである場合、例えば、ＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）に結合したリン原子を含むＰ（ＩＩＩ）結合を形成する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、ＤＰＳＥ又はＰＳＭホスホラミダイトに由来する不斉補助剤部分を含むＰ（ＩＩＩ）結合を含む。いくつかの実施形態では、不斉補助剤部分を含むＰ（ＩＩＩ）結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、不斉補助剤部分を、例えば、Ｐ（ＩＩＩ）結合をＰ（Ｖ）結合に変換する前（例えば、硫化、アジドと反応させる前等）に保護し得る。いくつかの実施形態では、保護された不斉補助剤は、

【化８０８】



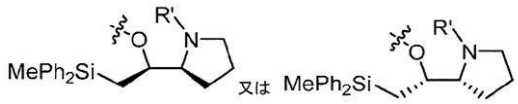
又はその塩形態（例えば、式中、Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、例えばＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩に由来する）、又は

【化８０９】



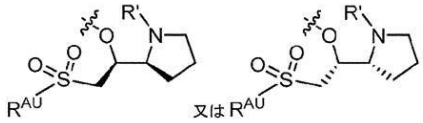
又はその塩形態（式中、各Ｒ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、R^{AU}が－Ｐｈである場合、例えばＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）（各Ｒ’は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ（式中、Ｒは、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、Ｒは、－CH_3である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、保護された不斉補助剤を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化８１０】



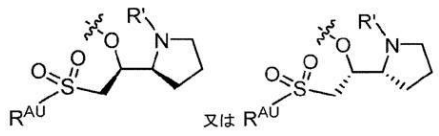
若しくはその塩形態、又は

【化８１１】



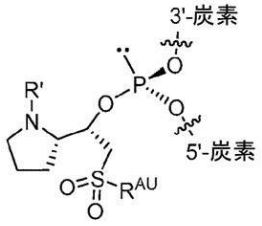
若しくはその塩形態を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドにおけるそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、

【化８１２】



又はその塩形態を含む。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{ＡＵ}は、Ｐｈである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８１３】



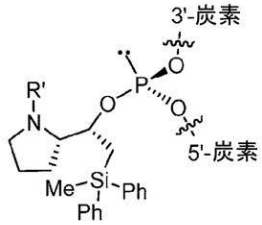
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－１）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８１４】



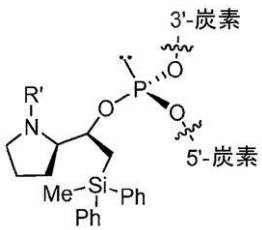
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－２）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８１５】



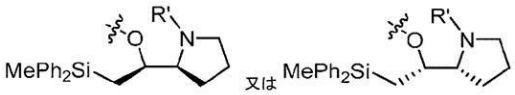
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－５）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８１６】



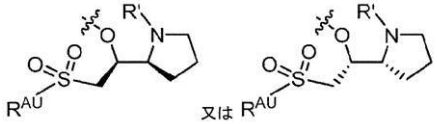
又はその塩形態（ＰＩＩＩ－６）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、５’末端のヌクレオチド間結合は、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５又はＰＩＩＩ－６である。いくつかの実施形態では、５’末端のヌクレオチド間結合は、ＰＩＩＩ－１又はＰＩＩＩ－２である。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、－Ｐｈである。いくつかの実施形態では、Ｐ（ＩＩＩ）結合は、Ｐ（Ｖ）結合に変換される。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、不斉補助剤部分（例えば、

【化８１７】



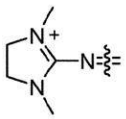
又はその塩形態（式中、Ｒ’は、本明細書で説明されている通りであり、例えばＤＰＳＥホスホラミダイト又はその塩由来）

【化８１８】



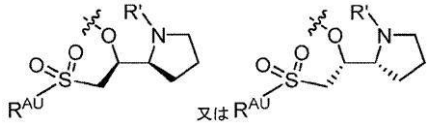
又はその塩形態（式中、Ｒ’及びR^{AU}の各々は、独立して、本明細書に記載される通りであり、R^{AU}が－Ｐｈである場合、例えばＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）及びＳ又は

【化８１９】



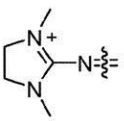
に結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、

【化８２０】



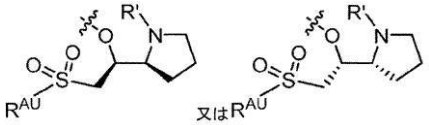
又はその塩形態（式中、各Ｒ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、R^{AU}が－Ｐｈである場合、例えばＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）及びＳ又は

【化８２１】



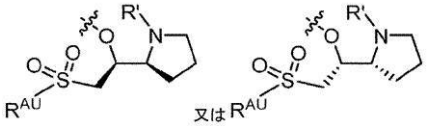
に結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、

【化８２２】



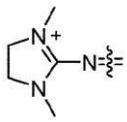
又はその塩形態（式中、各Ｒ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、R^{AU}が－Ｐｈである場合、例えばＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）及びＳに結合したリン原子を含む。いくつかの実施形態では、Ｐ（Ｖ）結合は、２つの糖、

【化８２３】



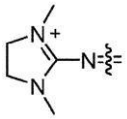
又はその塩形態（式中、各Ｒ’及びR^{AU}は、独立して、本明細書で説明されている通りであり、R^{AU}が－Ｐｈである場合、例えばＰＳＭホスホラミダイト又はその塩に由来する）等）、及び

【化８２４】



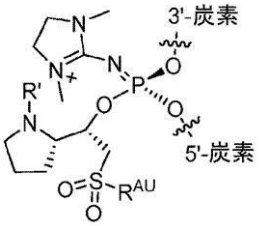
に結合したリン原子を含む。当業者は、

【化８２５】



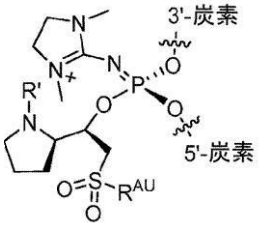
が、対イオン、例えば、いくつかの実施形態では、PF_6^-と共に存在し得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８２６】



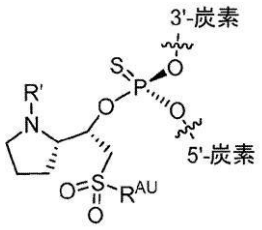
又はその塩形態（ＰＶ－１）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８２７】



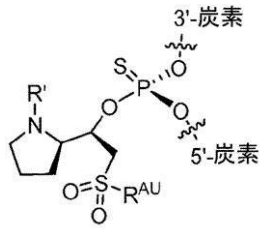
又はその塩形態（ＰＶ－２）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８２８】



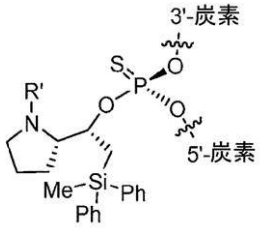
又はその塩形態（ＰＶ－３）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８２９】



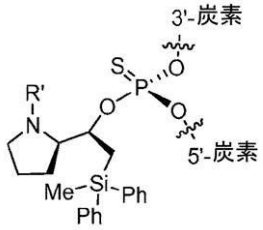
又はその塩形態（ＰＶ－４）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

【化８３０】



又はその塩形態（ＰＶ－５）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、１つ以上の

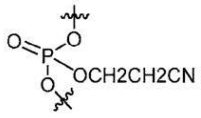
【化８３１】



又はその塩形態（ＰＶ－６）（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの各キラルヌクレオチド間結合又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５、ＰＩＩＩ－６、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５及びＰＶ－６から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの各キラルヌクレオチド間結合又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３及びＰＶ－４から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＩＩＩ－１、ＰＩＩＩ－２、ＰＩＩＩ－５又はＰＩＩＩ－６の結合は、通常、５’末端のヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの各キラルヌクレオチド間結合又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５及びＰＶ－６から選択される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオ

チドの各キラルヌクレオチド間結合又はそれぞれのキラル制御されたヌクレオチド間結合は、独立して、ＰＶ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３又はＰＶ－４から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書（例えば、表１）で説明されている通りのオリゴヌクレオチドであり、各＊Ｓは、独立して、ＰＶ－３又はＰＶ－５で置き換えられており、各＊Ｒは、独立して、ＰＶ－４又はＰＶ－６で置き換えられており、各ｎ００１Ｒは、独立して、ＰＶ－１で置き換えられており、各ｎ００１Ｓは、独立して、ＰＶ－２で置き換えられている。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、本明細書（例えば、表１）で説明されている通りのオリゴヌクレオチドであり、各＊Ｓは、独立して、ＰＶ－３で置き換えられており、各＊Ｒは、独立して、ＰＶ－４で置き換えられており、各ｎ００１Ｒは、独立して、ＰＶ－１で置き換えられており、各ｎ００１Ｓは、独立して、ＰＶ－２で置き換えられている。いくつかの実施形態では、それぞれの天然のリン酸結合は、独立して、前駆体、例えば、

【化８３２】



と置き換えられる。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである。いくつかの実施形態では、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）ＣｙＨである。いくつかの実施形態では、R^{AU}は、－Ｐｈである。いくつかの実施形態では、方法は、ホスホロチオエート及び／又は負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１）が形成される（例えば、Ｖ－１、ＰＶ－２、ＰＶ－３、ＰＶ－４、ＰＶ－５、ＰＶ－６等から）ように１つ以上の不斉補助剤部分の除去を含む。いくつかの実施形態では、不斉補助剤（例えば、ＰＳＭ）の除去は、無水条件下でオリゴヌクレオチドを塩基（例えば、ＤＥＡ等のＮ（Ｒ）$_3$）と接触させることを含む。

【１００６】

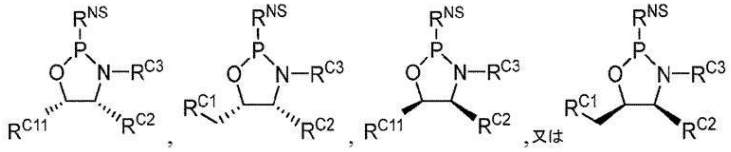
いくつかの実施形態では、当業者によって理解される通り、キラル制御されたヌクレオチド間結合の調製のために、単量体又はホスホラミダイト（例えば、ＤＰＳＥ又はＰＳＭホスホラミダイト）は、通常、キラルに濃縮されたか又は純粋な形態（例えば、本明細書で説明されている通りの純度（例えば、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％又は約１００％））で利用される。

【１００７】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の調製のための有用な試薬を提供する。いくつかの実施形態では、単量体及びホスホラミダイトは、本明細書で説明されている通りのヌクレオシド、核酸塩基及び糖を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基及び糖は、当業者が理解する通り、オリゴヌクレオチド合成のために適切に保護されている。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$（式中、R^{NS}は、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分である）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、R^{NS}－Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$の構造を有する。いくつかの実施形態では、単量体は、環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含み、環ＢＡは、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、

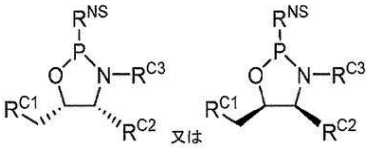
ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基は、任意選択的に置換されるか又は保護される。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、不斉補助剤部分を含み、リンは、この不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合されている。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化８３３】



又はその塩（式中、R^{NS}は、保護されたヌクレオシド部分（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために好適に保護された５’－ＯＨ及び／又は核酸塩基）であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

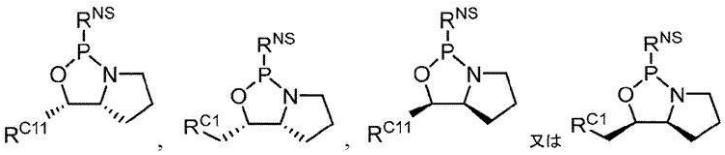
【化８３４】



（式中、R^{NS}は、保護されたヌクレオシド部分（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために好適に保護された５’－ＯＨ及び／又は核酸塩基）であり、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－ＳＯ$_2$Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成し、カップリングは、ヌクレオチド間結合を形成する）

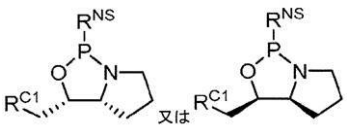
の構造を有する。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、－ＯＤＭＴｒとして保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、その３’－Ｏ－を介してリンに結合している。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}によって形成される環は、任意選択的に置換された５員環である。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化８３５】



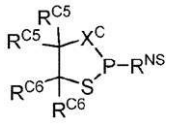
又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化８３６】



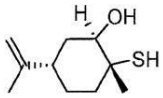
の構造を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、R^{NS}は、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護されている修飾された核酸塩基（例えば、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００１Ｃ等）を含む。いくつかの実施形態では、単量体は、

【化８３７】



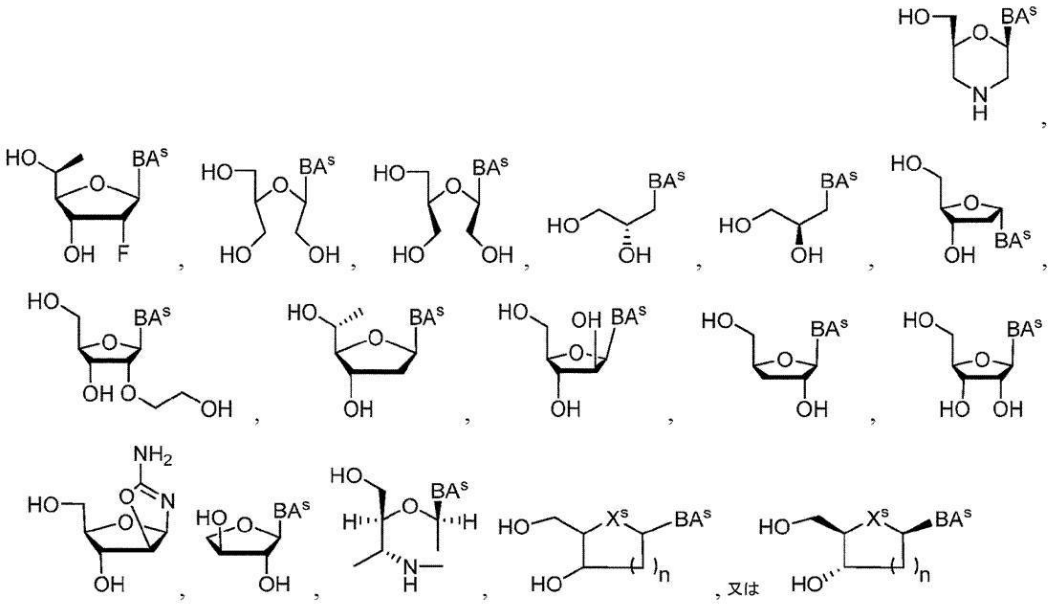
又はその塩の構造を有し、式中、R^{NS}は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシド（例えば、オリゴヌクレオチド合成のために任意選択的に保護されている）であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、－X^{C}－Ｃ（R^{C5}）$_2$－Ｃ（R^{C6}）$_2$－Ｓ－は、Ｈ－X^{C}－Ｃ（R^{C5}）$_2$－Ｃ（R^{C6}）$_2$－ＳＨが、本明細書で説明されている通りの化合物、例えば、ＨＯＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＳＨ、ＨＳＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＳＨ、

【化８３８】



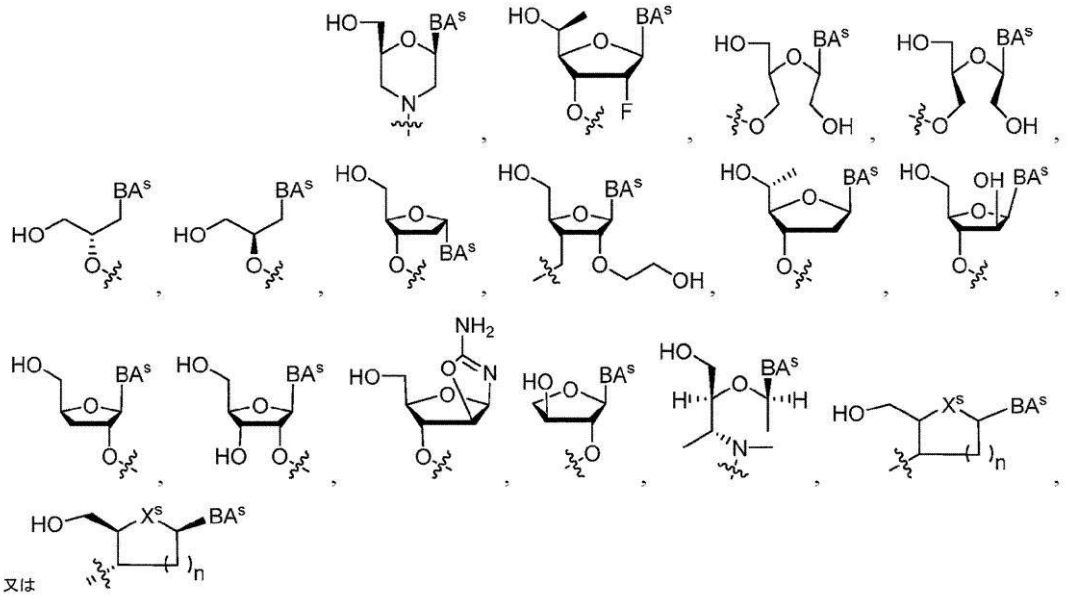
等である構造のものである。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}の５’－ＯＨは、－ＯＤＭＴｒとして保護されている。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、

【化８３９】



又はその塩（式中、BA^{S}は、本明細書で説明されている通りであり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである。いくつかの実施形態では、R^{NS}は、

【化８４０】



又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）である。いくつかの実施形態では、それぞれの－ＯＨは、任意選択的に及び独立して、置換又は保護されている。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基であり、この核酸塩基の各－ＯＨは、独立して、保護されており、少なくとも１つの－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－として保護されている。いくつかの実施形態では、例えば別の単量体又はホスホラミダイトとのカップリング用の－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－として保護されている。いくつかの実施形態では、例えば別の単量体又はホスホラミダイトとのカップリング用の－ＯＨは、カップリング用ではない－ＯＨ基と異なり保護されている。いくつかの実施形態では、非カップリング－ＯＨは、ＤＭＴｒＯ－が脱保護された場合に保護が維持されるように保護されている。いくつかの実施形態では、非カップリング－ＯＨは、オリゴヌクレオチド合成サイクル中に保護が維持されるように保護されている。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｕ、Ｇ及びこれらの互変異性体から選択される、任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、表ＢＡ－１及びその互変異性体から選択される、任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、ＢＡ^{s}は、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ０１４Ｕ及びｂ０１５Ｕ並びにその互変異性体から選択される、任意選択的に保護された核酸塩基である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－Ｓｅ－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、任意選択的に置換された－CH_2－である。いくつかの実施形態では、Ｘ^{s}は、－CH_2－である。いくつかの実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{NS}は、本明細書で説明されている通りの任意選択的に置換されたか又は保護された核酸塩基（例えば、表ＢＡ－１から選択される）又はその互変異性体及び本明細書で説明されている通りの糖を含む。

【１００８】

いくつかの実施形態では、単量体又はホスホラミダイトの純度又は立体化学的純度は、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。

【１００９】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離－ＯＨ（例えば、遊離５’－ＯＨ）を、本明細書で説明されている通りの単量体とカップリングさせることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離－ＯＨ（例えば、遊離５’－ＯＨ）を、本明細書で説明されている通りのホスホラミダイトとカップリングさせることを含む方法を提供する。

【１０１０】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドを提供し、オリゴヌクレオチドは、$-O^{5}-P^{L}(W)(R^{CA})-O^{3}-$（式中、

P^{L}は、Ｐ又はＰ（＝Ｗ）であり、

Ｗは、Ｏ、Ｓ又はW^{N}であり、

W^{N}は、$=N-C(-N(R^{1})_{2}=N^{+}(R^{1})_{2}Q^{-}$であり、

Q^{-}は、アニオンであり、

R^{CA}は、任意選択的にキャップ付加された不斉補助剤部分であるか又はそれを含み、

O^{5}は、糖の５’－炭素に結合された酸素であり、及び

O^{3}は、糖の３’－炭素に結合された酸素である）

の構造をそれぞれ独立して有する１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む。

【１０１１】

いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的にキラル制御される。いくつかの実施形態では、修飾されたヌクレオチド間結合は、任意選択的にキラル制御される。

【１０１２】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、そのような修飾されたヌクレオチド間結合からR^{CA}を除去することを含む。いくつかの実施形態では、除去後、R^{CA}への結合は、－ＯＨで置き換えられる。いくつかの実施形態では、除去後、R^{CA}への結合は、＝Ｏで置き換えられており、W^{N}への結合は、$-N=C(N(R^{1})_{2})_{2}$で置き換えられる。

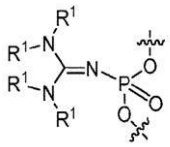
【１０１３】

いくつかの実施形態では、P^{L}は、Ｐ＝Ｓであり、R^{CA}が除去される場合、そのようなヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合に変換される。

【１０１４】

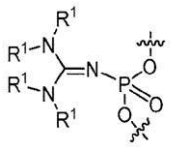
いくつかの実施形態では、P^{L}は、Ｐ＝W^{N}であり、R^{CA}が除去されるとき、そのようなヌクレオチド間結合は、

【化８４１】



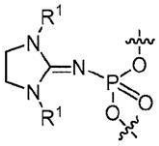
の構造を有するヌクレオチド間結合に変換される。いくつかの実施形態では、

【化８４２】



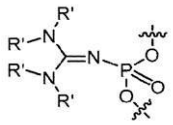
の構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化８４３】



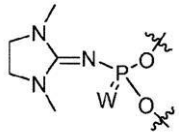
の構造を有する。いくつかの実施形態では、

【化８４４】



の構造を有するヌクレオチド間結合は、

【化８４５】

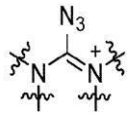


の構造を有する。

【１０１５】

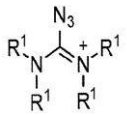
いくつかの実施形態では、P^Lは、Ｐ（例えば、５’－ＯＨとのホスホラミダイトのカップリングから新たに形成されるヌクレオチド間結合において）である。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏ又はＳである。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｓである（例えば、硫化後）。いくつかの実施形態では、Ｗは、Ｏである（例えば、酸化後）。いくつかの実施形態では、特定の負に荷電していないヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合は、Ｐ（ＩＩＩ）亜リン酸トリエステルヌクレオチド間結合と、アジドイミダゾリウム塩（例えば、

【化８４６】



を含む化合物）を好適な条件下で反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、PF_6^-の塩である。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、

【化８４７】



の塩である。いくつかの実施形態では、アジドイミダゾリウム塩は、２－アジド－１，３－ジメチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェートである。

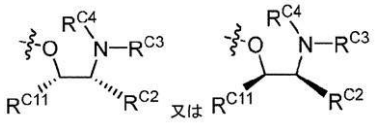
【１０１６】

当業者によって理解される通り、Q^-は、系（例えば、オリゴヌクレオチド合成における）に存在する様々な好適なアニオンであり得、サイクル、プロセス段階、試薬、溶媒等に応じてオリゴヌクレオチド調製プロセス中に変動し得る。いくつかの実施形態では、Q^-は、PF_6^-である。

【１０１７】

いくつかの実施形態では、R^{CA}は、

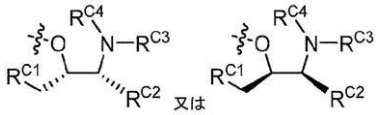
【化８４８】



（式中、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒｓ’であり、それぞれの他の可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）

である。いくつかの実施形態では、R^{CA}は、

【化８４９】



（式中、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～７員飽和環を形成し、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である）

である。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｈである。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）CH_3である。いくつかの実施形態では、R^{C2}及びR^{C3}は、合わせて、任意選択的に置換された５員環を形成する。

【１０１８】

いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｈ（例えば、５’－ＯＨとのホスホラミダイトのカップリングから新たに形成されるヌクレオチド間結合において）である。いくつかの実施形態では、R^{C4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである（例えば、アミンのキャップ付加後）。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルである。

【１０１９】

いくつかの実施形態では、それぞれのキラル制御されたホスホロチオエートヌクレオチド間結合は、独立して、$-O^5-P^L(W)(R^{CA})-O^3-$から変換される。

【１０２０】

提供する技術の評価／特徴付け

当業者によって理解される通り、様々な技術が、本開示に従って、提供される技術を評価する／特徴付けるために利用され得る。特定の有用な技術が、実施例で説明されており、実証される通り、特に、本開示では、提供される技術を評価及び特徴付けるのに好適な様々なインビボ及びインビトロの技術が説明されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、外来ＡＤＡＲポリペプチドを伴って又は伴わずに、例えば、細胞において評価され／特徴付けられ、これに加えて又はこれに代えて、いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、動物（例えば、非ヒト霊長類及びマウス）において評価される／特徴付けられる。

【１０２１】

特に、本開示は、様々なヒト系（例えば、細胞）において編集を提供し得る様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）及びその組成物が、ヒトＡＤＡＲ（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）を含有しないか又は発現しない特定の細胞（例えば、マウス細胞）及び齧歯類（例えば、マウス）等の特定の動物において編集を全く示さないか又ははるかに低いレベルの編集を示し得るという洞察を包含する。特に、一般的に使用される動物モデルであるマウスは、ヒト細胞において活性な様々な薬剤が、適切なＡＤＡＲ１（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むか又は発現するように操作されていないマウス細胞及び動物において全く活性をもたらさないか又は非常に低いレベルの活性をもたらすことから、ヒトにおける編集のための様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）の

評価には、限定的な使用になり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を発現する操作された細胞及び非ヒト動物を提供する。いくつかの実施形態では、そのような細胞及びヒトは、提供される技術を評価して特徴付けるのに有用である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチド又はその特徴的な部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ペプチドであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ペプチドであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１の下記のドメイン：Ｚ－ＤＮＡ結合ドメイン、ｄｓＲＮＡ結合ドメイン及びデアミナーゼドメインの１つ以上又は全てであるか又はこれらを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインの一方又は両方であるか又はそれを含み、代わりに又は加えて、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトＡＤＡＲ１　ｄｓＲＮＡ結合ドメインの１つ、２つ又は全てであるか又はそれを含み、代わりに又は加えて、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトデアミナーゼドメインであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、マウスＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分と共に発現され得、例えば、１つ以上のヒトｄｓＲＮＡ結合ドメインは、マウスデアミナーゼドメインと共に発現するように操作されて、ヒト－マウスハイブリッドＡＤＡＲ１ポリペプチドを形成し得る。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物は、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含み及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物のゲノムは、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び／又は非ヒト動物の生殖系列ゲノムは、本明細書で説明されている通りのヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞及び非ヒト動物は、例えば、それらのゲノムにおいて（いくつかの実施形態では、生殖系列ゲノム）、病態、障害又は疾患とそれぞれ独立して関連する１つ以上のＧからＡへの変異（例えば、Ａ１ＡＴタンパク質のアミノ酸位置３４２でグルタミン酸からリジンへの置換（Ｅ３４２Ｋ）をもたらすSERPINA1遺伝子における変異（例えば、ｃ．１０２４Ｇ＞Ａ））を含むように操作されている。本明細書で実証される通り、特に、そのような細胞及び動物は、提供される技術（例えば、様々なオリゴヌクレオチド及びその組成物）を、例えば、１つ以上の病態、障害又は疾患に対するそれらの使用を含むそれらの編集特性及び／又は活性に関して評価する／特徴付けるのに有用である。いくつかの実施形態では、細胞は、齧歯類細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、マウス細胞である。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、動物は、マウスである。

【１０２２】

特に、本開示は、糖修飾、塩基修飾、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学及び／又はこれらのパターンを含むオリゴヌクレオチド設計であって、類似の又は同一の塩基配列であるか参照設計の比較可能なオリゴヌクレオチドと比較して、オリゴヌクレオチドの１つ以上の特性及び／又は活性を大幅に改善し得るオリゴヌクレオチド設計を提供する。例えば、様々な提供された設計のオリゴヌクレオチド及びその組成物は、いくつかの

実施形態では、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現するように操作されたマウスと同等以上に、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現しないマウス（例えば、マウスＡＤＡＲタンパク質のみを発現するマウス）において高レベルの編集を提供し得るが、参照設計の同等のオリゴヌクレオチド及びその組成物は、いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現するように操作されたマウスと比べて顕著に低く、ヒトＡＤＡＲタンパク質を発現しないマウス（例えば、マウスＡＤＡＲタンパク質のみを発現するマウス）において低レベルの編集を提供することを観察した。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０１６／０９７２１２号、同第２０１７／２２０７５１号、同第２０１８／０４１９７３号、同第２０１８／１３４３０１Ａ１号、同第２０１９／１５８４７５号、同第２０１９／２１９５８１号、同第２０２０／１５７００８号、同第２０２０／１６５０７７号、同第２０２０／２０１４０６号又は同第２０２０／２５２３７６号で報告されている設計である。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０２１／０７１８５８号での設計である。いくつかの実施形態では、参照設計は、国際公開第２０２２／０９９１５９号での設計である。

【１０２３】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現するように操作されたものを含む細胞及び／又は非ヒト動物を評価するために評価する／特徴付けるための技術を提供し、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分及び／又はポリヌクレオチドは、操作する前に細胞及び／又は非ヒト動物中に存在せず、及び／又はその中で発現されない。いくつかの実施形態では、提供される方法は、細胞又はその集団に、それぞれ独立して、比較可能なヒト細胞又はその集団においてアデノシンを編集し得る１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、動物又はその集団に、それぞれ独立して、ヒト細胞又はその集団においてアデノシンを編集し得る１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、評価される／特徴付けられることになる細胞又は動物に由来する細胞における編集レベルは、比較可能なヒト細胞において観察されるものと比較される。いくつかの実施形態では、比較可能なヒト細胞は、評価される／特徴付けられる細胞又は動物に由来する細胞と同じ型のものである。いくつかの実施形態では、細胞は、齧歯類細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、マウス細胞である。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、動物は、マウスである。いくつかの実施形態では、１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物は、別々の細胞及び／又は動物に別々に投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物は、細胞及び／又は動物の同じ集団に、任意選択的に同時に投与され得る。様々な標的アデノシンを編集し得る様々なオリゴヌクレオチド及び組成物は、本明細書で説明されている通りであり、適宜利用され得る。

【１０２４】

当業者に理解される通り、いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物等）は、１つ以上のモデル（例えば、細胞、組織、器官、動物等）で評価され得る。いくつかの実施形態では、当業者に理解される通り、細胞、組織、器官、動物等は、病態、障害又は疾患の１つ以上の特徴（例えば、変異等のヌクレオチド配列）の細胞であるか、それと関連する細胞であるか又はそれを含む細胞であるか又はその細胞を含む。例えば、いくつかの実施形態では、細胞、組織、器官、動物等は、病態、障害又は疾患と関連するＧからＡへの変異（例えば、ヒトSERPINA1での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ））を含む。いくつかの実施形態では、動物は、NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJマウスである（例えば、The Jackson Laboratoryストック番号028842；NSG-PiZ及び同様にBorel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017.Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alph

a-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11):2477-2489PubMed: 29032169MGI:J: 243726及びLi S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015).Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors. Mol Ther 23(12):1867-76PubMed: 26403887MGI:J: 230567を参照されたい）。いくつかの実施形態では、細胞、組織、器官、動物等は、１つ以上の癌細胞を含む。いくつかの実施形態では、非ヒト細胞、組織、器官、動物等は、例えば、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドの組み込み（任意選択的なゲノム又は生殖系列ゲノムへの組み込み）により、ＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を含むか又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１は、霊長類ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０である。当業者に理解される通り、様々な技術が当技術分野で利用可能であり、本開示に従って利用して、有用な細胞、組織、器官、動物等を作製し得る。例えば、ヒトＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を発現する病態、障害又は疾患の動物モデルの場合、動物モデルを、本明細書で説明されているｈｕＡＤＡＲ１マウスと交配させて、ヒトＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を発現する操作された動物モデルを得ることができる。いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異を含むマウス、例えば、NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJマウス（例えば、The Jackson Laboratoryストック番号028842；NSG-PiZ及び同様にBorel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017.Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11):2477-2489PubMed: 29032169MGI:J: 243726及びLi S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015を参照されたい）を、本明細書で説明されているｈｕＡＤＡＲ１マウスと交配させて、ＧからＡへの変異（例えば、ヒトSERPINA1における０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）を含み、及びヒトＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分を発現するマウスが得られる。有用なトランスジェニックマウスを含む特定の有用な技術が、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０４６６６７号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号（各々は、全体として参照により独立して組み込まれる）で説明されている。

【１０２５】

当業者よって理解される通り、いくつかの実施形態では、動物は、１つ以上又は全ての配列に関してヘテロ接合性であり得る。いくつかの実施形態では、動物は、１つ以上又は全ての配列に関してホモ接合性であり得る。いくつかの実施形態では、動物は、１つ以上又は全ての操作された配列に関してヘミ接合性であり得る。いくつかの実施形態では、動物は、１つ以上の配列に関してホモ接合性であり、及び１つ以上の配列に関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、動物は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、動物は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、特定の動物は、様々な病態、障害又は疾患と関連する１つ以上のポリヌクレオチド配列に関してヘテロ接合性であり、及び配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、特定の動物は、様々な病態、障害又は疾患と関連する１つ以上のポリヌクレオチド配列に関してホモ接合性であり、及び配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、特定の動物は、様々な

病態、障害又は疾患と関連する１つ以上のポリヌクレオチド配列に関してヘテロ接合性であり、及び配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、特定の動物は、様々な病態、障害又は疾患と関連する１つ以上のポリヌクレオチド配列に関してホモ接合性であり、及び配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドに関してホモ接合性である。細胞又は組織も同様に、様々な配列に関してヘテロ接合性、ヘミ接合性及び／又はホモ接合性であり得る。

【１０２６】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド又はその組成物）を評価する方法であって、本明細書に記載の動物、細胞又は組織に、この薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、薬剤又は組成物は、病態、障害又は疾患の予防又は治療に関して評価される。いくつかの実施形態では、例えば本明細書中、様々な実施形態で説明されている動物、細胞、組織は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている、様々な病態、障害又は疾患用の動物モデル又は細胞若しくは組織（例えば、様々な病態、障害若しくは疾患と関連する変異及び／又は様々な病態、障害若しくは疾患と関連するか若しくはその細胞、組織、器官等を含む）である。いくつかの実施形態では、様々な病態、障害又は疾患用の動物モデルであるが、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されていない動物を、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている動物と交配させること（例えば、ＩＶＦ、自然交配等）により、動物を得ることができる。いくつかの実施形態では、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを、細胞又は組織に導入することにより、細胞又は組織を得ることができる。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含み、この薬剤又は組成物を、本明細書で提供される動物（例えば、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むように操作されている動物、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている動物、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むように操作されている、病態、障害又は疾患用のモデル動物、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている、病態、障害又は疾患用のモデル動物）で評価する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含み、この薬剤又は組成物を、本明細書で提供される細胞又は組織中で評価する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、動物、細胞又は組織は、SERPINA1変異（例えば、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ））を含み、及び配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、動物は、非ヒト動物である。いくつかの実施形態では、細胞は、非ヒト動物細胞である。いくつかの実施形態では、組織は、非ヒト動物組織である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、マウスである。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、ラットである。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、非ヒト動物霊長類である。

【１０２７】

いくつかの実施形態では、本開示は、１）薬剤又はその組成物を評価することであって、この薬剤又はその組成物を、病態、障害又は疾患と関連するか又はその提供される細胞又は組織と接触させることを含む評価すること、及び２）病態、障害又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、１）薬剤又はその組成物を評価す

ることであって、この薬剤又はその組成物を、病態、障害又は疾患の動物モデルである提供される動物に投与することを含む評価すること、及び２）病態、障害又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい対象に、有効量の薬剤又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、細胞、組織又は動物は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物は、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物は、病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列（例えば、変異）をさらに含む。いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類、例えばマウス、ラット等である。いくつかの実施形態では、細胞又は組織は、齧歯類、例えばマウス、ラット等のものである。いくつかの実施形態では、細胞は、生殖細胞である。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物の集団の全てではなく一部の細胞（例えば、特定の細胞型又は組織又は位置の細胞）は、病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列（例えば、変異）を含み、そのような一部の細胞は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分を含むように操作されているか、又は配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、肝細胞の採取物は、SERPINA1変異（例えば、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ））と、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドとを含む。様々な技術が、様々な細胞、組織又は器官中におけるヌクレオチド配列の任意選択的に制御された導入及び／又は発現のために利用可能であり、及び本開示に従って利用され得ることを、当業者は理解する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、細胞、組織又は動物は、ゲノム（いくつかの実施形態では、生殖細胞ゲノム）中に、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通り、細胞、組織又は動物は、ゲノム（いくつかの実施形態では、生殖細胞ゲノム）中に、病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列（例えば、変異）を含む。

【１０２８】

本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０又はその特徴的な部分をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０又はその特徴的な部分をコードする。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０をコードする。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、細胞、組織又は動物（例えば、ｈｕＡＤＡＲマウス又はそれ由来の細胞若しくは組織）は、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、動物は、齧歯類（例えば、マウス又はラット）である。

【１０２９】

いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）導入遺伝子は、接合体（例えば、変異（例えば、ヒトSERPINA1での変異（例えば、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４

２Ｋ）を含むSERPINA1マウス接合体）で確立されており、逆も同じである。いくつかの実施形態では、接合体は、ホモ接合性である。いくつかの実施形態では、接合体は、ヘテロ接合性である。

【１０３０】

使用及び適用

当業者によって理解される通り、オリゴヌクレオチドは、複数の目的のために有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物、方法等）は、様々な核酸（例えば、ＲＮＡ）及び／又はそれにコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベル及び／又は活性を調節するのに有用であり得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、望まれない標的核酸（例えば、望まれないアデノシンを含む）及び／又はその産物のレベル及び／又は活性を低減させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、所望の標的核酸（例えば、１つ以上の位置で望まれないアデノシンの代わりにＩを含む）及び／又はその産物のレベル及び／又は活性を増大させ得る。

【１０３１】

例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的ＲＮＡ配列における標的アデノシンの部位特異的編集のために一本鎖オリゴヌクレオチドとして利用され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、発現及び活性のレベルを調節し得る。特に、本開示は、様々な病態、障害又は疾患（例えば、ＧからＡへの変異と関連するもの）の治療及び／又は予防を含むがこれらに限定されない様々な所望の生体機能の改善であり得る、提供される技術による改善を提供する。

【１０３２】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的遺伝子の活性及び／又は機能を調節し得る。いくつかの実施形態では、標的遺伝子は、１つ以上の遺伝子産物（例えば、ＲＮＡ及び／又はタンパク質産物）の発現及び／又は活性が改変されることが意図される遺伝子である。多くの実施形態では、標的遺伝子は、改変されることになる標的アデノシン残基を有し、そのような残基のイノシン残基への変換から利益を得る可能性がある。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチドが、特定の標的遺伝子上で作用する場合、この遺伝子の１つ以上の遺伝子産物のレベル及び／又は活性は、このオリゴヌクレオチドが存在する場合、それが欠損しているときと比較して改変され得る。

【１０３３】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、様々な病態、障害又は疾患を、この病態、障害又は疾患と関連する標的転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を低減すること並びに任意選択的にこの病態、障害又は疾患とより少なく関連するか又は関連しない転写物及び／又はそれによりコードされる産物を提供すること（例えば、ＧからＡへの変異を補正する標的アデノシンからイノシンへの変換によってスプライシングを改変する等）によって治療するのに有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、病態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している対象に、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチド（例えば、標的アデノシン）の部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、病態、障害又は疾患と関連する転写物の一部と部分的に又は完全に相補的な塩基配列のものである。いくつかの実施形態では、塩基配列は、それが病態、障害又は疾患と関連する転写物に、前記病態、障害又は疾患と関連しない他の転写物と比べて優先的に結合するようなものである。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ＧからＡへの変異と関連する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、SER

PINA1でのＧからＡへの変異と関連する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ヒトSERPINA1での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、例えば、ヒトSERPINA1における１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）と関連する肝臓、肺、皮膚科学的等の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肝臓の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肝炎である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、線維症である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肝硬変である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ｈｃｃである。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肝不全である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肺の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肺気腫である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、喘息である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、気管支炎である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肺炎である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、気管支拡張症である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、皮膚科学的な病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、脂肪織炎である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ＡＮＣＡ血管炎である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、絶対量（例えば、血清中のｎｇ／ｍＬ）及び／又は相対量（例えば、全タンパク質又は全Ａ１ＡＴタンパク質の％として）で、所望の産物（例えば、血清中の適切に折り畳まれた野生型Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性及び／又は活性を増大させ、及び／又は望まれない産物（例えば、血清中の変異体（例えば、Ｅ３４２Ｋ）Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性及び／又は活性を低減する。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を増大させる方法であって、この対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴポリペプチドは、参照Ａ１ＡＴポリペプチドと比較して１つ以上の高い活性を提供する。いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴポリペプチドは、野生型Ａ１ＡＴポリペプチドである。いくつかの実施形態では、方法により、血清中のＡ１ＡＴポリペプチドの量が増加する。いくつかの実施形態では、方法により、血清中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドの量が減少する。いくつかの実施形態では、方法により、血清又は血液中における参照Ａ１ＡＴポリペプチドに対するＡ１ＡＴポリペプチドの比が増加する。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、変異している。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、適切に折り畳まれていない。いくつかの実施形態では、参照Ａ１ＡＴポリペプチドは、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである。いくつかの実施形態では、本開示は、対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減する方法であって、この対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、病態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトSERPINA1での変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトSERPINA1での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、変異に関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、変異に関してヘテロ接合性である。

【１０３４】

いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ＧからＡへの変異と関連していない。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性の増加と関連しており、提供される技術は、例えば、転写物に対して１つ以上のＡからＩを導入することにより、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を減少させ得る。いくつかの実施形態では、病

態、障害又は疾患は、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性の減少と関連しており、提供される技術は、例えば、転写物に対して１つ以上のＡからＩを導入することにより、転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベル及び／又は活性を増加させ得る。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、スプライシングと関連しており、提供される技術は、転写物（例えば、プレ－ｍＲＮＡ）に対して１つ以上のＡからＩを導入することにより、スプライシング調節を提供する。

【１０３５】

いくつかの実施形態では、提供される方法におけるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患を治療する方法は、標的転写物における標的配列と相補的な共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を投与することを含み得る。特に、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物として、本開示で説明されている通りのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む改善であって、系中で標的転写物と接触した場合、転写物のアデノシン編集が、この組成物の非存在、参照組成物の存在及びそのいずれかの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものと比較して改善されことを特徴とする改善を提供する。いくつかの実施形態では、参照組成物は、同じ配列又は構成のオリゴヌクレオチドのラセミ調製物である。いくつかの実施形態では、標的転写物は、オリゴヌクレオチド転写物である。

【１０３６】

当業者によって理解される通り、特に、提供される技術は、アデノシンからイノシンへの変換を伴い及び／又はそれから利益を得る可能性のある様々な適用のために利用され得る。特定の適用は、下記で記載される。

【１０３７】

【表５８】

適用	適用	治療モダリティ		
		オリゴヌクレオチド媒介性スプライシング	オリゴヌクレオチド/siRNA 媒介性サイレンシング	RNA 編集
mRNA スプライシングの変更	エクソンスキッピング/インクルージョン/枠の回復	✓		✓
タンパク質発現のサイレンシング	毒性 mRNA/タンパク質のレベルの低減		✓	✓
ナンセンス変異(例えば、スプライスで補正できないもの)の修復	タンパク質発現の回復			✓
ミスセンス変異(例えば、スプライスで補正できないもの)の修復	タンパク質機能の回復			✓
アミノ酸コドンの改変	タンパク質レベル/機能の変更			✓
上流 ORF の除去	タンパク質発現の増加			✓

【１０３８】

本開示を読む当業者は、様々なＧからＡへの変異（例えば、ヒト遺伝子において存在する最も一般的な変異の型である、転写物におけるＣからＴへの変異）は、補正され、したがって、提供される技術から利益を得る可能性があることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な極性又は荷電アミノ酸（例えば、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｈｉｓ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｌｙｓ等）、終止コドン（オパール、オーカー及びアンバー）、転写開始部位、スプライシングシグナル、マイクロＲＮＡ認識部位、反復エレメント、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、タンパク質コード転写物等と関

連する標的変異に対して利用され得る。特に、提供される技術は、多様な機能的帰結（例えば、スプライシングの改変、タンパク質発現及び／又は機能の回復／改善等）を誘発し得る。

【１０３９】

いくつかの実施形態では、本開示の技術は、ｍＲＮＡのような核酸におけるＡからＩへの編集等の編集を提供し、アミノ酸残基の特性、構造、機能等、例えば、それによりコードされるポリペプチドにおけるサイズ、極性、電荷等を変化させることができ、ポリペプチドの特性、構造、機能、活性レベル等を調節することができる。例えば、いくつかの実施形態では、編集は、側鎖の極性を低減する。いくつかの実施形態では、編集は、荷電したサイズ鎖を除去する。いくつかの実施形態では、編集は、酸性側鎖を除去する（例えば、ＧｌｕからＧｌｙ）。いくつかの実施形態では、編集は、塩基性側鎖を除去する（例えば、ＡｒｇからＧｌｙ）。いくつかの実施形態では、編集は、非極性側鎖を除去する。いくつかの実施形態では、編集は、芳香族基を有する側鎖を除去する。いくつかの実施形態では、編集は、サイズ鎖のサイズを縮小させる。いくつかの実施形態では、編集は、サイズ鎖の極性を増大させる。いくつかの実施形態では、編集は、荷電したサイズ鎖を増加させる。いくつかの実施形態では、編集は、酸性側鎖を導入する。いくつかの実施形態では、編集は、塩基性側鎖を導入する。いくつかの実施形態では、編集は、非極性側鎖を導入する。いくつかの実施形態では、編集は、芳香族基を有する側鎖を導入する。いくつかの実施形態では、編集は、側鎖のサイズを増大させる。当業者は、アミノ酸残基の特性を調節することにより、ポリペプチドの様々な特性、機能、構造等、例えば、安定性、局在、プロセシング、フォールディング、相互作用、修飾等が、独立して、調節され得、独立して、同等のレベルの様々な特性、機能、構造等で増強、低減及び／又は維持することを含み、いくつかの実施形態では、新規の特性、機能、構造等が導入され得ることを理解する。

【１０４０】

いくつかの実施形態では、編集を介して、提供される技術は、タンパク質機能を回復させることができ（例えば、スプライシングで補正され得ないナンセンス及びミスセンス変異を修復し、終止変異を除去し、タンパク質ミスフォールディング及び凝集等を妨げ、劣性若しくは優性の遺伝的に規定された疾患等の様々な病態、障害又は疾患を予防及び／又は治療するために利用され得る）、タンパク質機能を修飾することができ（例えば、タンパク質プロセシング（例えば、プロテアーゼ切断部位）、タンパク質－タンパク質相互作用を改変し、シグナル伝達経路等を調節し、及びイオンチャネル透過性に関連するもの等の様々な病態、障害又は疾患を予防及び／又は治療するために利用され得る）、タンパク質上方制御を修飾することができる（例えば、ｍｉＲＮＡ標的部位修飾、上流ＯＲＦの修飾、ユビキチン化部位の修飾等、様々な病態、障害又はハプロ不全疾患等の疾患を予防及び／又は治療するために利用され得る）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能及び／又は活性を回復又は改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、劣性又は優性の遺伝的に定義された病態、障害又は疾患（例えば、ＧからＡへの変異と関連するもの）の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、肝臓の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、代謝性の肝臓の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、神経発生的な病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能及び／又は活性を変更する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能及び／又は活性を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の発現、レベル、機能及び／又は活性を増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、イオンチャネル透過性を変更する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、イオンチャネル透過性と関連する病態、障害又は疾患の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、家族性てんかんである。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、神経障害性疼痛である。いくつかの実施形態で

は、病態、障害又は疾患は、ＡＡＴＤである。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、神経学的な病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、レット症候群である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、劣性又は優性の遺伝的に定義された疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、心血管の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、心血管代謝の病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、免疫学的な病態、障害又は疾患である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、ｍｉＲＮＡ）標的部位を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、上流ＯＲＦを修飾するか、その機能若しくは活性を減少させるか又はそれを抑制する（例えば、いくつかの実施形態では、Ａ（例えば、ｕＯＲＦのＡＴＧ開始コドンのＡ）を修飾する）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の修飾部位（例えば、ユビキチン化部位）を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ハプロ不全と関連する病態、障害又は疾患の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、神経細胞の病態、障害又は疾患の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、神経筋の病態、障害又は疾患の予防治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、認知症の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、認知症の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ハプロ不全の病態、障害又は疾患の予防又は治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。当業者は、例えば、ＲＮＡ中のＡ等の核酸塩基を編集することにより、このＲＮＡによりコードされるタンパク質を編集し得ることを理解する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、別のアミノ酸残基に置き換えられている。いくつかの実施形態では、タンパク質は、伸長されている。いくつかの実施形態では、タンパク質は、短縮されている。いくつかの実施形態では、発現、レベル、機能、安定性、特性及び／又は活性が調節される。いくつかの実施形態では、いくつかの特性及び／又は活性が増強され、他が低減されるか又はそのまま維持される。いくつかの実施形態では、いくつかの特性及び／又は活性が低減され、他が増強されるか又はそのまま維持される。

【１０４１】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異を含む核酸又はコドンを編集する。いくつかの実施形態では、変異は、ナンセンス変異である。いくつかの実施形態では、変異は、ミスセンス変異である。いくつかの実施形態では、変異は、サイレント変異である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ナンセンス変異を修復する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ミスセンス変異を修復する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、停止変異を除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ミスフォールディング及び／又は凝集を予防するか又は減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異を含むコドンを編集する。いくつかの実施形態では、編集された核酸塩基は、変異である。いくつかの実施形態では、編集された核酸塩基は、変異ではないが、コドン中の別の核酸塩基である。いくつかの実施形態では、編集後、コドンは、その対応する野生型コドンとなる。いくつかの実施形態では、編集後、コドンは、野生型コドンと同一のアミノ酸をコードする。いくつかの実施形態では、編集後、コドンは、野生型コドンと異なるアミノ酸をコードする。いくつかの実施形態では、そのような異なるアミノ酸残基を含むタンパク質は、その対応する野生型タンパク質の１つ以上の特性を共有し、及び／又はその１つ以上の機能を発揮する。いくつかの実施形態では、そのような異なるアミノ酸残基を含むタンパク質は、対応する変異した未編集タンパク質と比較して、野生型タンパク質に対して高い類異性を共有し、及び／又は高いレベルの所望の活性を提供する。いくつかの実施形態では、ナンセンス変異又はミスセンス変異は、スプライス補正され得ない。いくつかの実施形態では、提供される技術は、サイレント変異を

生じる。いくつかの実施形態では、サイレント変異は、コードされるタンパク質のレベルを調節する。いくつかの実施形態では、タンパク質レベルは、増加する。いくつかの実施形態では、タンパク質レベルは、減少する。

【１０４２】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を変化させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を増大させるか、促進するか又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の新規の特性及び／又は活性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質の１つ以上の特性及び／又は機能を低減、阻害又は除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質プロセシングを変化させる。例えば、いくつかの実施形態では、プロテアーゼ切断部位が編集される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用に関与する１つ以上の残基を編集する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用ドメインでアミノ酸残基を編集する。いくつかの実施形態では、タンパク質をコードするｍＲＮＡの編集により、ポリペプチドの様々な領域（例えば、プロテアーゼ切断部位）の残基、様々なドメイン（例えば、タンパク質－タンパク質相互作用ドメイン）、修飾部位、ｍＲＮＡ標的化部位、ユビキチン化部位等が編集され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、シグナル伝達経路を調節する。

【１０４３】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、機能的タンパク質のレベルを回復させるか、増加させるか又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異体又は望ましくない核酸（例えば、ＲＮＡ転写物）及びタンパク質のレベル及び／又は活性を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、１種以上のポリペプチドの発現を回復させるか又は補正する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、発現を上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、翻訳を上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ポリペプチドの活性レベルを上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ転写物）及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、ポリペプチド）の機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的核酸（例えば、ＲＮＡ転写物）及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、ポリペプチド）の翻訳後修飾を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ポリペプチドのレベルを上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用又はタンパク質と他の薬剤との相互作用に関与するアミノ酸残基をコードするコドンを編集する（例えば、いくつかの実施形態では、このアミノ酸残基を別のアミン酸残基に変更して、相互作用を増強又は減少させる）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸及び／又はタンパク質の１つ以上の機能を改変する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用を調節し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、コードする転写物を編集して、翻訳後修飾のためにアミノ残基を除去するか、変更するか又は組み込む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、翻訳後修飾を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸フォールディングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質フォールディングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物及び／又はその産物の安定性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質の安定性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物及び／又はその産物のプロセシングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核酸（例えば、転写物）プロセシングを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質プロセシングを変更する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、翻訳後プロセスを調節する。例

えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＰＣＳＫ９の翻訳後プロセスを調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、薬剤、例えば、ＲＮＡ、ポリペプチド等の局在化を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ポリペプチド局在化を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、核へのポリペプチド移行を調節する。特に、提供される技術は、患者集団が大きい幅広い治療用途に適用可能である。

【１０４４】

本開示を読む当業者は、例えば、対応するコード化ＲＮＡ核酸の編集を介して、ポリペプチドにおいてアミノ酸残基を編集することにより、ポリペプチドと様々な薬剤（例えば、ポリペプチド、核酸、脂質、炭水化物、小分子等）の相互作用が調節され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、編集は、相互作用を増強することができる。いくつかの実施形態では、編集は、相互作用を低減することができる。いくつかの実施形態では、ポリペプチドに関して、相互作用は独立して調節され、例えば、相互作用は増強される場合があり、相互作用は低減される場合があり、及び／又は相互作用は、同等のレベルで維持される場合がある。

【１０４５】

例えば、本明細書で実証される通り、いくつかの実施形態では、１つ以上のタンパク質の１つ以上のアミノ酸残基を、コードするｍＲＮＡの編集により変更して、タンパク質－タンパク質相互作用を調節し得る。編集に好適なアミノ酸残基として、タンパク質－タンパク質相互作用に関与する様々な報告されたアミノ酸残基が挙げられるか、又はこの好適なアミノ酸残基を、当技術分野で利用可能な技術（例えば、変異技術、構造生物学技術等）により同定し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸（例えば、転写物）及び／又はそれと相互作用するタンパク質の編集により、核酸（例えば、転写物）及び／又はタンパク質のレベル、特性及び／又は活性を調節するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、タンパク質（例えば、転写因子）のレベル及び／又は活性、及び／又はそれにより制御される転写及び／又は発現を調節するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質（例えば、転写因子）又はこのタンパク質と相互作用するパートナータンパク質のアミノ酸残基を編集することを含み、このタンパク質とパートナータンパク質との間の相互作用は、減少又は増強される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、タンパク質（例えば、転写因子）又はこのタンパク質と相互作用するパートナータンパク質のアミノ酸残基を編集することを含み、このタンパク質とパートナータンパク質との間の相互作用は、減少する。いくつかの実施形態では、そのような編集によりタンパク質が安定化し、そのため、このタンパク質のレベル及び／又は活性（例えば、特定の核酸の転写活性）が増加する。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸の発現を調節する（例えば、活性化する、増加させる、減少させる、抑制する等）ための技術であって、この核酸の発現を制御するタンパク質をコードするか、又はこの核酸の発現を制御するタンパク質と相互作用するタンパク質をコードするか、又はこの核酸の発現を制御するタンパク質を含む経路のメンバーであるタンパク質をコードする転写物中のアデノシンを編集することを含み、編集により、この核酸の発現を制御するタンパク質のレベル及び／又は活性が調節される、技術を提供する。いくつかの実施形態では、核酸の転写物レベル及び／又は活性が調節される。いくつかの実施形態では、そのような転写物によりコードされるタンパク質のレベル及び／又は活性が調節される。特に、本開示は、タンパク質－タンパク質相互作用を伴う多くの機能、活性、経路等が、１つ以上の相互作用タンパク質の相互作用アミノ酸残基の編集により調節され得ることを裏付ける。例えば、ＮＲＦ２（例えば、Ｇｌｕ８２（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７９（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ａｓｐ７６（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｉｌｅ２８（Ｖａｌへ）、Ａｓｐ２７（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｎ２６（例えば、Ａｒｇへ）等）又はＫｅａｐ１（例えば、Ｓｅｒ６０３（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ５７２（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｔｙｒ５２５（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｓｅｒ５０８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｈｉｓ４３６（例えば、Ａｒｇへ）、Ａｓｎ３８２（例えば、Ａｓｐへ）、A

ｒｇ３８０（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ３３４（例えば、Ｃｙｓへ）等）での１つ以上のアミノ酸残基編集により、ＮＲＦ２のレベル及び／又は活性、及び／又はＮＲＦ２により制御される様々な核酸（例えば、様々な遺伝子）の発現が増加し得る。いくつかの実施形態では、本開示は、系中でのＮＲＦ２－Ｋｅａｐ１相互作用を調節する（例えば、減少させる）方法であって、ＮＲＦ２又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系にオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、このオリゴヌクレオチドが、このｍＲＮＡによりコードされるタンパク質中のアミノ酸残基が異なる残基に編集されるように、このｍＲＮＡ中のアデノシンを編集する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、系中のＮＲＦ２のレベル及び／又は活性を増加させる方法であって、ＮＲＦ２又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系にオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、このオリゴヌクレオチドが、このｍＲＮＡによりコードされるタンパク質中のアミノ酸残基が別の残基に編集されるように、このｍＲＮＡ中のアデノシンを編集する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＮＲＦ２で制御される核酸（例えば、遺伝子）の転写又は発現を増加させる方法であって、ＮＲＦ２又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡを含む系にオリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含み、このオリゴヌクレオチドが、このｍＲＮＡによりコードされるタンパク質中のアミノ酸残基が別の残基に編集されるように、このｍＲＮＡ中のアデノシンを編集する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２で制御される核酸（例えば、ＳＲＧＮ、ＨＭＯＸ１、ＳＬＣ７ａ１１、ＮＱＯ１等）からの転写物及び／又はそれによりコードされる産物（例えば、タンパク質）のレベル及び／又は活性が増加する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２及びＫｅａｐ１ｍＲＮＡを含む系並びにＮＲＦ２及びＫｅａｐ１タンパク質は、そのようなｍＲＮＡから翻訳される。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２及び／又はＫｅａｐ１　ｍＲＮＡの標的アデノシンは、アミノ酸残基が翻訳後に別のアミノ酸残基に置き換えられるように編集される。いくつかの実施形態では、投与されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、ＮＲＦ２　ｍＲＮＡを標的化する。いくつかの実施形態では、投与されるオリゴヌクレオチド又はその組成物は、Ｋｅａｐ１　ｍＲＮＡを標的化する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２中のアミノ酸残基（例えば、Ｇｌｕ８２（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７９（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ａｓｐ７６（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｉｌｅ２８（Ｖａｌへ）、Ａｓｐ２７（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｎ２６（例えば、Ａｒｇへ）等）が編集される。いくつかの実施形態では、Ｋｅａｐ１中のアミノ酸残基（例えば、Ｓｅｒ６０３（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ５７２（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｔｙｒ５２５（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｓｅｒ５０８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｈｉｓ４３６（例えば、Ａｒｇへ）、Ａｓｎ３８２（例えば、Ａｓｐへ）、Ａｒｇ３８０（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ３３４（例えば、Ｃｙｓへ）等）が編集される。いくつかの実施形態では、２つ以上のアミノ酸残基が編集される。いくつかの実施形態では、それぞれの編集されるアミノ酸残基は、独立して、ＮＲＦ２残基である。いくつかの実施形態では、それぞれの編集されるアミノ酸残基は、独立して、Ｋｅａｐ１残基である。いくつかの実施形態では、ある編集されるアミノ酸残基は、Ｋｅａｐ１残基であり、及びある編集されるアミノ酸残基は、ＮＲＦ２残基である。いくつかの実施形態では、系は、細胞であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、組織であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、器官であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、生物である。いくつかの実施形態では、系は、インビトロでの系である。特定のＮＲＦ２標的化及びＫｅａｐ１標的化オリゴヌクレオチド及び／又はオリゴヌクレオチド組成物を、例として表に示す。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＮＲＦ２に関連する病態、障害又は疾患の治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｋｅａｐ１に関連する病態、障害又は疾患の治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＮＲＦ２－Ｋｅａｐ１相互作用に関連する病態、障害又は疾患の治療に有用である。いくつかの実施形態では、Ｎｒｆ２ポリペプチドのレベルは、増大させられる。いくつかの実施形態では、ＫＥＡＰ１－Ｎｒｆ２相互作用と関連するＮｒｆ２分解は、低減される。いくつかの実施形態では、Ｎｒｆ２で制御される発現は、調節される。いくつかの実

施形態では、様々なＮｒｆ２で制御される核酸、例えば、遺伝子の発現レベルは、独立して、調節される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々なＮｒｆ２が活性化された核酸、例えば、遺伝子の発現を増加させる。様々な遺伝子、例えば、ＮＱＯ１、ＳＬＣ１７ａ、ＧＳＴＭ１、ＳＬＣ７ａ１１、ＨＭＯＸ１、ＳＲＧＮ等を含む様々なＮｒｆ２で制御される核酸が報告されており、Ｎｒｆ２レベル及び／又は活性を評価するために利用され得る。本明細書で説明されている通りのＮｒｆ２の編集は、ＮＱＯ１、ＳＬＣ１７ａ、ＧＳＴＭ１、ＳＬＣ７ａ１１、ＨＭＯＸ１、ＳＲＧＮ等の遺伝子を含む様々な下流核酸の用量依存的な活性化を提供し得ることが確認されている。

【１０４６】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、酵素活性を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、コドンを、酵素活性を増大させ得るアミノ酸残基をコードするコドンへと編集することにより、酵素活性を増大させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、コドンを、酵素活性を低減し得るアミノ酸残基をコードするコドンへと編集することにより、酵素活性（例えば、病態、障害又は疾患と関連するもの）を低減する。様々な酵素活性が（多くの場合にそのような活性に関与するアミノ酸残基と共に）報告されているか、又は同定されて特徴付けられ得、及び本開示に従って調節され得る。いくつかの実施形態では、活性は、キナーゼ活性である。

【１０４７】

いくつかの実施形態では、タンパク質の編集（例えば、１つ以上のアミノ酸残基を変更するための、このタンパク質をコードするｍＲＮＡの編集による）により、タンパク質又はこのタンパク質と相互作用するタンパク質の分解が減少する。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質のレベルが上方制御される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、タンパク質のプロセシングが調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質のフォールディングが調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、このタンパク質の安定性が調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、タンパク質の修飾（例えば、修飾部位の増加、減少、除去又は導入等）が調節される。いくつかの実施形態では、タンパク質の編集により、翻訳後修飾（例えば、修飾部位の増加、減少、除去又は導入等）が調節される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、関連する病態、障害又は疾患（例えば、認知症、家族性てんかん、神経障害性疼痛、神経筋障害、認知症、ハプロ不全疾患、機能喪失の病態、障害又は疾患等）の治療に有用である。

【１０４８】

本明細書で説明されている通り、本明細書で説明されている技術は、発現を調節するために利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを調節する方法であって、核酸を本明細書で説明されているオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物と接触させることを含む方法を提供する。本明細書で説明されている通り、本明細書で説明されている様々な技術は、核酸中のＡを修飾することができる。いくつかの実施形態では、Ａは、核酸が翻訳される場合、それがＧとして翻訳されるように修飾される。いくつかの実施形態では、Ａは、Ｉに修飾される。いくつかの実施形態では、本開示は、発現を上方制御するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸（例えば、転写物）及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを増大させるための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、発現を下方制御する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、核酸（例えば、転写物）及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを低減するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、核酸は、ＲＮＡ核酸である。いくつかの実施形態では、核酸は、ｍＲＮＡである。いくつかの実施形態では、核酸は、ポリペプチドをコードするＲＮＡである。いくつかの実施形態では、核酸は、タンパク質をコードするＲＮＡである。いずれかの特定の理論に限定されることを意図するものではないが、出願人は、発現調節が様々な潜在的な機構を介して達成され得ることを認めており、例えば、いくつかの実施形態では、ＡからＩへの修飾後、ＲＮＡ等の核酸は、より安定になる場合があり及び

／又は核酸及び／又はそれによりコードされる産物の発現が上方制御され得るようにより効率的にプロセシングされ及び／又は翻訳され得、いくつかの実施形態では、ＡからＩへの修飾後、ＲＮＡ等の核酸は、より不安定になる場合があり、及び／又は核酸及び／又はそれによりコードされる産物の発現が下方制御され得るようにより低い効率でプロセシングされ及び／又は翻訳され得る。

【１０４９】

いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の活性を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の活性のレベルを増大させる。いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の活性のレベルを低減する。いくつかの実施形態では、活性は、アデノシン編集前に観察されない新規の活性である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの編集は、核酸（例えば、様々な転写物等のＲＮＡ）の他の薬剤、例えば、核酸、ポリペプチド等との相互作用を調節し得る。いくつかの実施形態では、相互作用は、増強される。いくつかの実施形態では、相互作用は、低減される。当業者は、いくつかの実施形態では、核酸に関して、相互作用が、独立して、調節され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、核酸と相互作用薬剤との間の相互作用に関して、いくつかの状況において、それが増強され得る一方、他の状況において、それは、低減され得るか又は同等のレベルで維持され得る。いくつかの実施形態では、相互作用は、アデノシン編集前に観察されない。いくつかの実施形態では、機能性モチーフにおけるアデノシンが編集される。当業者は、様々な機能性モチーフが報告されており、様々なツールを開発して、機能性モチーフを同定しており及び／又は同定することができることを理解する。いくつかの実施形態では、本明細書の技術を利用して、様々な機能性モチーフにおけるアデノシンを編集して、そのような機能性モチーフを含む様々な核酸の特性、構造、機能、活性レベル等を調節する。

【１０５０】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている技術は、ＲＮＡ／タンパク質相互作用を調節し得る。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている技術は、ＡＲＥ（ＡＵ－リッチ－エレメント）モチーフにおいてアデノシンを編集し得る。いくつかの実施形態では、ＡＲＥモチーフにおけるアデノシン編集は、ＡＲＥモチーフ及びそのようなモチーフを含む核酸の特性、構造、機能、活性レベル等を調節する。特に、ＡＲＥモチーフは、ＲＮＡ安定性を調節することが報告されている。それらは、多くの遺伝子（いくつかの報告によれば、遺伝子の約８％）において見出され及び／又は高度に制御されたＲＮＡにおいて富むことが報告された。ＨｕＲ、ＡＵＦ１、ＴＴＰ、ＥＬＡＶ等を含む様々なポリペプチドが、ＡＲＥモチーフに結合することが報告されている。いくつかの報告によれば、ＡＲＥモチーフは、通常、３’－ＵＴＲにおいて存在するが、コード領域を含む他の領域においても見出され得る。一般的に報告されるモチーフは、ＡＵＵＵＡである。ＡＲＥモチーフは、例えば、ＣＣＲ４－ＮＯＴ複合体を介して、分解のためのＲＮＡをプログラムするモチーフの一種であることが報告されている。いくつかの実施形態では、ＡＲＥモチーフにおけるアデノシン編集は、ＲＮＡ／タンパク質相互作用を調節する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ポリペプチド、例えば、ＲＮＡ結合タンパク質と相互作用するＲＮＡモチーフを編集して、ＲＮＡ特性、構造、機能、活性レベル等を調節し、及び／又は遺伝子制御を調節する。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＲＮＡプロセシング（例えば、スプライシング、ポリＡ使用、キャップ付加等）、輸送（例えば、細胞内局在化）、安定性（例えば、ｍＲＮＡ崩壊の阻害又は促進）、タンパク質産生（例えば、翻訳効率）等を調節し得る。

【１０５１】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＲＮＡ上方制御を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＲＮＡモチーフを標的化することによってＲＮＡレベルを上方制御して、ＲＮＡ半減期を制御する。例えば、いくつかの実施形態では、様々な転写物、例えば、ＬＤＬＲ、ＦＧＦ２１、Ｋｌｏｔｈｏ等のレベルが制御される（例え

ば、いくつかの実施形態では、gymnosisによる送達によって初代ヒト肝細胞において裏付けられる）。いくつかの実施形態では、ＲＮＡモチーフは、ＲＮＡ半減期を制御して、臨床的に意味のある標的のためのＲＮＡ発現を上方制御するために編集される。いくつかの実施形態では、標的は、代謝的な臨床的に意味のある標的である。いくつかの実施形態では、標的は、免疫的な臨床的に意味のある標的である。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＴＬＡ４発現は、上方制御される（例えば、いくつかの実施形態では、gymnosisによる送達によって初代ＣＤ４＋ヒトＴ細胞において裏付けられる）。

【１０５２】

本開示の技術は、様々な種類の細胞、組織、器官及び／又は生物中での効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な免疫細胞中での効率的な編集を提供し得る。本明細書で実証される通り、提供される技術は、ヒト末梢血単核球（ＰＢＭＣ）中での高レベルの編集を提供し得る。特に、提供される技術は、様々な細胞集団（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ＣＤ８＋Ｔ細胞、ＣＤ１４単核球、ＣＤ１９　Ｂ細胞、ＮＫ細胞、Ｔｒｅｇｓ　Ｔ細胞等）中での高レベルの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、オリゴヌクレオチドとの接触前に（例えば、ＰＨＡにより）活性化される。いくつかの実施形態では、細胞は、活性化されていない。いくつかの実施形態では、活性化された細胞及び活性化されていない細胞で、同様のレベルの編集が観察される。いくつかの実施形態では、活性化された細胞では、より高レベルの編集が観察される。いくつかの実施形態では、編集後、細胞（例えば、ＰＢＭＣ）を、様々な細胞型に分類し得る。いくつかの実施形態では、細胞を、オリゴヌクレオチドとの接触前に最初に分類し得る。当業者に理解される通り、免疫細胞は、多くの機能を有し、様々な病態、障害又は疾患の治療を含む多くの目的に利用され得る。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、（例えば、様々な種類の癌のための）免疫療法で利用される。特に、本開示は、免疫細胞中で発現される１種以上の転写物を編集して、この転写物の免疫療法のための特性及び／又は活性を改善するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、免疫細胞中での１種以上の遺伝子（例えば、ＦＡＳ、ＢＩＤ、ＣＴＬＡ４、ＰＤＣＤ１、ＣＢＬＢ、ＰＴＰＮ６、ＴＲＡＣ、ＴＲＢＣ等）の発現及び／又は活性を減少させ得る。いくつかの実施形態では、そのような遺伝子からの転写物が編集される。いくつかの実施形態では、標的細胞は、Ｔ細胞、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋ナイーブＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞又はエフェクターメモリーＴ細胞）、ＣＤ４＋Ｔ細胞、ナチュラルキラーＴ細胞（ＮＫ　Ｔ細胞）、制御性Ｔ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、リンパ球前駆細胞、造血幹細胞、ナチュラルキラー細胞（ＮＫ細胞）又は樹状細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ４＋細胞であり、例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ８＋細胞であり、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ１４＋細胞であり、例えば、ＣＤ１４＋単球である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＣＤ１９＋細胞であり、例えば、ＣＤ１９＋Ｂ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ＮＣ細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、Ｔ制御性細胞である。いくつかの実施形態では、標的細胞は、人工多能性幹（ｉＰＳ）細胞又はｉＰＳ細胞（例えば、対象から生成されたｉＰＳ細胞）由来の細胞であり、１種以上の遺伝子（例えば、ＦＡＳ、ＢＩＤ、ＣＴＬＡ４、ＰＤＣＤ１、ＣＢＬＢ、ＰＴＰＮ６、ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣ遺伝子）の発現を変更するように（例えば、変異を誘発するように）操作されており、及びＴ細胞に分化し、例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞（例えば、ＣＤ８＋ナイーブＴ細胞、セントラルメモリーＴ細胞又はエフェクターメモリーＴ細胞）、ＣＤ４＋Ｔ細胞、幹細胞メモリーＴ細胞、リンパ球前駆細胞又は造血幹細胞に分化する。

【１０５３】

特に、提供される技術は、様々なタンパク質を含む様々なポリペプチドのレベル、特性、活性等の増加、増強、改善又は上方制御に有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、結合部位又は標的部位（例えば、ｍｉＲＮＡ標的部位）を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、転写物中の調節要素を修飾する。いくつかの実

施形態では、提供される技術は、上流ＯＲＦ（例えば、ＡＴＧ中のＡ）を修飾する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、修飾され得るアミノ酸残基（例えば、ユビキチン化部位）を修飾する。提供される技術が、ＲＮＡを修飾することによる、様々なタンパク質を含む様々なポリペプチドのレベル、特性、活性等の減少又は下方制御にも有用であり得ることを、当業者は理解する。

【１０５４】

いくつかの実施形態では、編集部位（例えば、標的アデノシン）は、コード領域中に存在する。いくつかの実施形態では、これは、非コード領域中に存在する。いくつかの実施形態では、標的核酸は、非コードＲＮＡである。

【１０５５】

特定の適用が、例えば、国際公開第２０１６／０９７２１２号、国際公開第２０１７／２２０７５１号、国際公開第２０１８／０４１９７３号、国際公開第２０１８／１３４３０１Ａ１号、国際公開第２０２０／１５４３４４号、国際公開第２０２０／１５４３４３号、国際公開第２０２０／１５４３４２号、国際公開第２０２０／１６５０７７号、国際公開第２０２０／２０１４０６号、国際公開第２０２０／２１６６３７号、国際公開第２０２０／２５２３７６号、国際公開第２０２１／１３０３１３号、国際公開第２０２１／２３１６７３号、国際公開第２０２１／２３１６７５号、国際公開第２０２１／２３１６７９号、国際公開第２０２１／２３１６８０号、国際公開第２０２１／２３１６８５号、国際公開第２０２１／２３１６９１号、国際公開第２０２１／２３１６９２号、国際公開第２０２１／２３１６９８号、国際公開第２０２１／２３１８３０号、国際公開第２０２１／２４３０２３号、国際公開第２０２２／０１８２０７又は国際公開第２０２２／０２６９２８号において説明される。

【１０５６】

様々な病態、障害又は疾患と関連する多くのアデノシンが報告されているか又は同定され得、例えば、関連する病態、障害又は疾患の予防又は治療のために、提供される技術を使用して標的化され得る。例えば、様々な病態、障害又は疾患と関連する様々なアデノシンが、ＳＮＣＡ（例えば、パーキンソン病）、ＡＰＰ（例えば、アルツハイマー病）、Ｔａｕ（例えば、アルツハイマー病）、Ｎａｖ１．７（例えば、慢性疼痛）、Ｃ９ｏｒｆ７２（例えば、筋萎縮性側索硬化症）、ＳＯＤ１（例えば、筋萎縮性側索硬化症）、ＤＹＲＫ１Ａ（例えば、ダウン症候群）、ＩＴ１５（例えば、ハンチントン病）、ＨＥＸＡ（例えば、テイ・サックス病）、ＲＡＩ１（例えば、ポトッキ・ルプスキー症候群）、ＡＢＣＡ４（例えば、シュタルガルト病）、ＵＳＨ２Ａ（例えば、アッシャー症候群）、ＮＲＰ１（例えば、滲出型ＡＭＤ、萎縮型ＡＭＤ等）、ＰＣＳＫ９（例えば、心血管の病態、障害又は疾患）、ＬＩＰＡ（例えば、コレステロールエステル蓄積症）、ＨＦＥ（例えば、ヘモクロマトーシス）、ＡＬＡＳ１（例えば、ポルフィリン症／急性肝性ポルフィリン症）、ＡＴＰ７Ｂ（ウィルソン病）、ＣＯＬ４Ａ５（例えば、アルポート症候群）、ＬＤＨＡ（例えば、原発性高シュウ酸尿症）、ＨＡＯ１（例えば、２型原発性高シュウ酸尿症）、ＤＵＸ４（例えば、顔面肩甲上腕ジストロフィー）、ＤＭＰＫ（例えば、筋緊張性ジストロフィー）、ＢＣＬ１１Ａ（例えば、鎌状赤血球症）、Ｍｅｘ３Ｂ（例えば、喘息）、ＣＩＤＥＣ（例えば、肥満）、ＳＣＤ１（例えば、肥満）、ＧＮＢ３（例えば、肥満）、ＦＧＦＲ３（例えば、軟骨無形成症）、ＣＬＣＮ７（例えば、大理石骨病）、ＰＭＰ２２（例えば、シャルコー・マリー・トゥース病）、ＥＮＡＣ（例えば、嚢胞性線維症）、ＧＨＲ（例えば、先端巨大症）、ＴＴＲ（例えば、トランスサイレチンアミロイドーシス（家族性））等で同定されていることが報告されている。いくつかの実施形態では、本開示は、そのようなアデノシンを標的化するオリゴヌクレオチド及び組成物並びにそのような病態、障害又は疾患を予防又は治療する方法を提供する。

【１０５７】

いくつかの実施形態では、治療され得る病態、障害又は疾患として、例えば、アルファ－１抗トリプシン欠損症、アルツハイマー病、アミロイド疾患、ベッカー型筋ジストロフィー、乳癌素因変異、カナバン病、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、第

Ｖ因子ライデン欠損症、１型糖尿病、２型糖尿病、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ファブリー病、遺伝性チロシン血症Ｉ型（ＨＴＩ）、家族性大腸腺腫症、家族性アミロイド心筋症、家族性アミロイドポリニューロパチー、家族性自律神経失調症、家族性高コレステロール血症、フリートライヒ運動失調症、ゴーシェ病Ｉ型、ゴーシェ病ＩＩ型、糖原病ＩＩ型、ＧＭ２ガングリオシドーシス、ヘモクロマトーシス、血友病Ａ、血友病Ｂ、血友病Ｃ、ヘキソサミニダーゼＡ欠損症、卵巣癌素因変異、肥満、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、プリオン病、老人性全身性アミロイドーシス、鎌状赤血球症、スミス・レムリ・オピッツ症候群、脊髄性筋萎縮症、ウィルソン病、パーキンソン病及び遺伝性失明が挙げられる。いくつかの実施形態では、疾患／標的として、下記が挙げられる：嚢胞性線維症膜コンダクタンス調節遺伝子（ＣＦＴＲ）；白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル症候群、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症、ジストロフィン遺伝子（ＤＭＤ）；アミロイドベータ（Ａ４）前駆体タンパク質遺伝子（ＡＰＰ）；第Ｖ因子ライデン関連障害、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘマトクロマトーシス、ハンター症候群、ハンチントン病、ハーラー症候群、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多形凝集症候群、リーバー先天性黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋強直性ジストロフィーＩ型及びＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病Ａ型、Ｂ型及びＣ型、ＮＹ－ｅｓｏ１関連癌、レット症候群、ＮＹ－ＥＳＯ－１関連癌、１１－サラセミア、ガラクトース血症、ゴーシェ病、第ＸＩＩ因子遺伝子；第ＩＸ因子遺伝子；第ＸＩ因子遺伝子；ＨｇｂＳ；インスリン受容体遺伝子；アデノシンデアミナーゼ遺伝子；アルファ－１抗トリプシン遺伝子；乳癌１遺伝子（ＢＲＣＡ１）；乳癌２遺伝子（ＢＲＣＡ２）；アスパルトシクラーゼ遺伝子（ＡＳＰＡ）；ガラクトシダーゼアルファ遺伝子（ＧＬＡ）；大腸腺腫症遺伝子（ＡＰＣ）；Ｂ細胞におけるカッパ軽ポリペプチド遺伝子エンハンサーの阻害因子、キナーゼ複合体関連タンパク質（ＩＫＢＫＡＰ）；グルコシダーゼベータ酸遺伝子（ＧＢＡ）；グルコシダーゼアルファ酸遺伝子（ＧＡＡ）；ヘモクロマトーシス遺伝子（ＨＦＥ）；アポリポタンパク質Ｂ遺伝子（ＡＰＯＢ）；低密度リポタンパク質受容体遺伝子（ＬＤＬＲ）、低密度リポタンパク質受容体アダプタータンパク質１遺伝子（ＬＤＬＲＡＰ１）；プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン９型遺伝子（ＰＣＳＫ９）；多発性嚢胞腎疾患１（常染色体優性）遺伝子（ＰＫＤ－１）；プリオンタンパク質遺伝子（ＰＲＮＰ）；ＰＴＰ－１Ｂ；７－デヒドロコレステロール還元酵素遺伝子（ＤＨＣＲ７）；運動ニューロン１の生存、テロメア遺伝子（ＳＭＮ１）；ビキチン様修飾因子活性化酵素１遺伝子（ＵＢＡ１）；ダイニン、細胞質１、重鎖１遺伝子（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、運動ニューロン２の生存、セントロメア遺伝子（ＳＭＮ２）；（小胞関連膜タンパク質）－関連タンパク質Ｂ及びＣ（ＶＡＰＢ）；ヘキソサミニダーゼＡ（アルファポリペプチド）遺伝子（ＨＥＸＡ）；トランスサイレチン遺伝子（ＴＴＲ）；ＡＴＰａｓｅ、Ｃｕ＋＋輸送、ベータポリペプチド遺伝子（ＡＴＰ７Ｂ）；フェニルアラニンヒドロキシラーゼ遺伝子（ＰＡＨ）；ロドプシン遺伝子；網膜色素変性症１（常染色体優性）遺伝子（ＲＰ１）；網膜色素変性症２（Ｘ連鎖性劣性）遺伝子（ＲＰ２）、スタージ・ウェーバー症候群、パーキンソン病、ピュッツ・ジェガース症候群、ポンペ病、原発性毛様体疾患、プロトロンビン変異関連障害、例えば、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異、肺高血圧症、サンドホフ病、重症複合免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、スターガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖性免疫不全症、様々な形態の癌（例えば、ＢＲＣＡ１及び２に連鎖する乳癌及び卵巣癌）等、並びに他の既知の遺伝子標的。他の疾患として、例えば２０２１年９月２４に更新された、Man（登録商標）An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disordersのhttp://www.omim.org/ Online Mendelian Inheritanceで列挙されている点変異又は小さい欠失若しくは挿入或いは点変更又は小さい欠失若しくは挿入によって補正され得る疾患が挙げられる。

【１０５８】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＩＤＵＡを標的化する技術を提供する。いくつか

の実施形態では、本開示は、ＩＤＵＡと関連する病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ＩＤＵＡにおけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ハーラー症候群である。いくつかの実施形態では、本開示は、ＰＩＮＫ１を標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＰＩＮＫ１関連の病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ＰＩＮＫ１におけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、パーキンソン病である。いくつかの実施形態では、本開示は、第Ｖ因子ライデンを標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、第Ｖ因子ライデン関連の病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、第Ｖ因子ライデンにおけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、第Ｖ因子ライデン欠損症である。いくつかの実施形態では、本開示は、ＣＦＴＲを標的化する技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＣＦＴＲ関連の病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＦＴＲにおけるＧからＡへの編集の利益を受ける。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、嚢胞性線維症である。

【１０５９】

３２，０００種超の病原性ヒトＳＮＰが存在すると報告されており、このほぼ半数が、提供される技術により補正され得るＧからＡへの変異である。実際に、数万の疾患が、ＧからＡへの変異と関連していると報告されており、提供される技術により予防又は治療され得る。特に、提供される技術を利用して、未成熟終止コドンと関連する多くの病態、障害又は疾患を予防することができるか又は治療することができ、報告された疾患の原因となる変異全ての約１２％は、中途終止コドンを生じる単一点変異であると報告されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、中途終止コドンを補正する。例えば、ClinVar database；Gaudelli NM et al., Nature.2017 Nov 23; 551(7681): 464-471；Keeling KM et al., Madame Curie Bioscience Database 2000-2013等を参照されたい。

【１０６０】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸中の標的アデノシンは、修飾される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して低減される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸又はその産物のスプライシングは、オリゴヌクレオチドの非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸の産物のレベルは、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンが修飾されている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンがイノシンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物のレベルは増大され、産物は、標的核酸と他の点

で同一であるが標的アデノシンのアデニンがグアニンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる。いくつかの実施形態では、産物は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、グアニンからの変異である。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、同じ位置でグアニンよりも病態、障害又は疾患とより関連している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸と二本鎖複合体を形成することが可能である。いくつかの実施形態では、標的核酸又はその一部は、ＲＮＡであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、ＲＮＡのものである。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、修飾されており、この修飾は、標的アデノシンの脱アミノ化であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、修飾されており、この修飾は、標的アデノシンのイノシンへの変換であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、修飾は、ＡＤＡＲタンパク質によって促進される。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むインビトロ又はエクスビボの系である。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、系は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞を含む対象である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１１０アイソフォームであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１５０アイソフォームであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１タンパク質は、ｐ１１０及びｐ１５０アイソフォームであるか、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲタンパク質は、ＡＤＡＲ２である。本明細書で実証される通り、本開示は、特に、標的部位（例えば、標的Ａを含むもの）に酵素をリクルートするための技術であって、そのような標的部位を、提供されるオリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させること、又はそのような標的部位を含むポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡ）を含むか又は発現する系に投与することを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、酵素は、本明細書で説明されている通り、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等のＲＮＡ編集酵素である。

【１０６１】

いくつかの実施形態では、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物は、比較可能な参照オリゴヌクレオチド組成物で観察されるものより高いレベルを提供し、例えば、標的アデノシンは、より高いレベルで修飾される。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを全く含まないか、又はより低いレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を有するオリゴヌクレオチドを含有しない。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構造を有するオリゴヌクレオチドを含有しない。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－Ｆ修飾を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して異なる糖修飾パターンを有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの修飾されたヌクレオチド間結合を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、参照組成物は、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴ

ヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。
【１０６２】
いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸において標的アデノシンを修飾するための技術であって、標的核酸を本明細書で説明されている通りの提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物と接触させることを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸において標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、標的核酸を本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、特定の核酸の産物を生成するか、又はそのレベルを回復させるか若しくは増大させる方法であって、標的核酸を提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、特定の核酸が、標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有する点で標的核酸と異なる、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸の産物のレベルを低減する方法であって、標的核酸を本開示のオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、産物は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、産物は、ｍＲＮＡである。
【１０６３】
いくつかの実施形態では、本開示は、
オリゴヌクレオチド又は組成物を標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触させることを含み、
このオリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のこのオリゴヌクレオチドの塩基配列が、標的核酸のものと実質的に相補的であり、及び
標的核酸が、標的アデノシンを含み、
標的アデノシンが修飾される、方法を提供する。
【１０６４】
いくつかの実施形態では、本開示は、
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと、
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと
を含む方法であって、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドより、多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。
【１０６５】
いくつかの実施形態では、本開示は、
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ること
を含み、及び
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、

参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含む、方法。

【１０６６】

いくつかの実施形態では、本開示は、

１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと、

２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと

を含む方法であって、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、及び

第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。

【１０６７】

いくつかの実施形態では、本開示は、

標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと

を含み、及び

標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含む、方法。

【１０６８】

いくつかの実施形態では、本開示は、

１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと、

２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得る

こと
を含む方法であって、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まず（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物であり）、及び
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。

【１０６９】

いくつかの実施形態では、本開示は、
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ること
を含み、及び
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み、
第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まない（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物である）、方法。

【１０７０】

いくつかの実施形態では、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、本明細書で説明されている通りのオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、ＡＤＡＲ酵素である。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、デアミナーゼは、ＡＤＡＲ２である。いくつかの実施形態では、試料は、細胞であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的核酸は、標的アデノシンの代わりに標的アデノシンの部分でＩ又はＧを有する点で標的核酸と異なる核酸と比較して、病態、障害若しくは疾患とより関連するか、又は所望の特性若しくは機能の低減とより関連するか、又は望まれない特性若しくは機能の増大とより関連する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンは、ＧからＡへの変異である。

【１０７１】

特に、本開示のオリゴヌクレオチド設計（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学の制御及び／又はそのパターン）は、以前の技術を改善するために適用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、以前の技術におけるオリゴヌクレオチドに、本開示の１つ以上の構造的特徴（例えば、核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合修飾、結合リンの立体化学の制御及び／又はそのパターン）を導入することにより、以前の技術に対して改善を提供する。いくつかの実施形態では、改善は、結合リンの立体化学の制御に由来する改善であるか又はそれを含む。

【１０７２】

いくつかの実施形態では、本開示は、ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１、ＡＤＡＲ２等）によるアデノシン編集を改善するための技術であって、本明細書で説明されている通りの設計（例えば、１つ以上の修飾及び／又はそのパターン）をオリゴヌクレオチドに導入することを含む技術を提供する。いくつかの実施形態では、設計は、例えば、標的アデノシンの反対側の位置での及び／又はその隣接位置の一方若しくは両方での、本明細書で説明されている通りの修飾された塩基であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では

、設計は、１つ以上の糖修飾及び／又はそのパターン、１つ以上の塩基修飾及び／又はそのパターン、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び／又はそのパターン、及び／又は１つ以上の位置での制御された立体化学及び／又はそのパターンであるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＤＡＲ２と比べてＡＤＡＲ１による編集を改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＤＡＲ１と比べてＡＤＡＲ２による編集を改善する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ｐ１５０と比べてＡＤＡＲ１　ｐ１１０による編集を改善する（例えば、いくつかの実施形態では、１つ以上の位置でのＲｐ（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合のもの））。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ｐ１１０と比べてＡＤＡＲ１　ｐ１５０による編集を改善する。

【１０７３】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、アデノシン編集ポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１（ｐ１１０若しくはｐ１５０）若しくはＡＤＡＲ２又はこれらの一部）のレベルを増大させることを含む。いくつかの実施形態では、増大は、ポリペプチドの外因性の発現による。

【１０７４】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物は、核酸の著しい分解を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％以下等））。いくつかの実施形態では、組成物は、標的核酸において著しい望まれないエクソンスキッピング又はエクソンインクルージョンの改変を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％以下等））。

【１０７５】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、高いレベルのアデノシン編集（例えば、イノシンへの変換）を提供し得る。いくつかの実施形態では、標的アデノシン編集のパーセンテージは、約１０％～１００％（例えば、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％）である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも１５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも２５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも３５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも４５％である。

いくつかの実施形態では、これは、少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも６０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも７５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約１００％である。

【１０７６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、標的核酸又はその産物の発現又はレベルの低減を媒介し得る（例えば、標的アデノシンをイノシンに修飾することによる）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、インビトロの細胞において標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルの低減を媒介し得る（例えば、標的アデノシンをイノシンに修飾することによる）。いくつかの実施形態では、発現又はレベルを、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％低減させ得る。いくつかの実施形態では、標的遺伝子又はその遺伝子産物の発現又はレベルを、例えば、インビトロの細胞において１０ｕＭ以下の濃度で、オリゴヌクレオチド又はその組成物によって誘導されるＡＤＡＲに媒介される脱アミノ化により、少なくとも約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％低減させ得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、１ｎＭ、５ｎＭ、１０ｎＭ又はより低い濃度で好適なレベルの活性を提供し得る（例えば、インビトロ又はインビボの細胞においてアッセイされる場合）。

【１０７７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物の活性は、好適な条件（例えば、細胞ベースのインビトロアッセイ）において、標的核酸又はその産物のレベルを５０％低減する阻害濃度であるＩＣ５０によって評価され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又は組成物は、例えば、細胞ベースのアッセイで評価される場合、０．００１、０．０１、０．１、０．５、１、２、５、１０、５０、１００、２００、５００又は１０００ｎＭ以下のＩＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１００ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５０ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２５ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１０ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約５ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約２ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約１ｎＭ以下である。いくつかの実施形態では、ＩＣ５０は、約０．５ｎＭ以下である。

【１０７８】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的アデノシンにおいて他のアデノシン残基に対する標的アデノシンの選択的編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、非標的アデノシンに対する標的アデノシンの選択性は、少なくとも１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００倍以上である（例えば、好適な条件での非標的アデノシンに対する標的アデノシンの編集のレベル又は特定のレベルの編集（例えば、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％等）のためのオリゴヌクレオチド濃度によって測定される場合）。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも２倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも３倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも４倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも５倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも１０倍である。いくつか

の実施形態では、選択性は、少なくとも２５倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも５０倍である。いくつかの実施形態では、選択性は、少なくとも１００倍である。

【１０７９】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的核酸配列からの転写物の抑制の方法であって、１つ以上の同様の核酸配列が、集団内に存在し、標的及び同様の配列の各々が、同様の配列に対して標的配列を定義する特定の特徴的な配列エレメントを含有し、この方法が、標的核酸配列の転写物を含む試料を、オリゴヌクレオチド又は共通の塩基配列を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物と接触させることを含み、オリゴヌクレオチドの塩基配列又は複数のオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列が、標的核酸配列を定義する特徴的な配列エレメントと相補的な配列であるか又はそれを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸配列及び同様の核酸配列の両方の転写物を含む系と接触する場合、標的核酸配列の転写物は、同様の核酸配列について観察される抑制のレベルと比べて大きいレベルで抑制される。いくつかの実施形態では、標的核酸配列の転写物の抑制は、同様の核酸配列について観察される抑制と比べて１．１～１００、２～１００、１．５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９又は１０倍大きいものであり得る。いくつかの実施形態では、標的核酸配列は、病態、障害又は疾患と関連する（又は同様の核酸配列と比較してより関連する）。当業者が理解する通り、病態、障害又は疾患と関連しないか、又は関連性が低い転写物を維持しながらの病態、障害又は疾患に関連する転写物（及び／又はその産物）の選択的な低減は、いくつかの利点を提供することができ、例えば、１つ以上の所望の生体機能を維持しながら疾患の治療及び／又は予防を提供する（これは、特に、少ない又は重症ではない副作用をもたらす可能性がある）。

【１０８０】

いくつかの実施形態では、本明細書で実証される通り、選択性は、系（例えば、本明細書で説明されているレポーターアッセイ）において少なくとも１０倍又は２０、３０、４０若しくは５０倍以上である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、系において野生型タンパク質のレベルを維持しながら（例えば、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより多くの野生型タンパク質が残存する）変異体タンパク質のレベルを効果的に低減し得る（例えば、変異体タンパク質の少なくとも５０％、６０％、７０％又はより高い低減）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、様々な生物システム（例えば、マウス脳ホモジネート）において安定である（例えば、１、２、３、４、５、６、７又は８日後に少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより多く残存する）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、低毒性のものである。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びその組成物）は、ＴＬＲ９を著しくは活性化しない（例えば、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及びその組成物）と比較した場合）。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、キラル制御されたオリゴヌクレオチド及びその組成物）は、補体活性化を著しくは誘導しない（例えば、参照オリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド及びその組成物）と比較した場合）。

【１０８１】

様々な適用のために、提供されるオリゴヌクレオチド及び／又は組成物は、医薬組成物として提供され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、有効量のオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩を含むか又は送達する医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、オリゴヌクレオチドの様々な形態（例えば、酸、塩基及び様々な薬学的に許容される塩形態）を含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、アミン塩（例え

ば、Ｎ（Ｒ）$_3$の構造を有するアミンのもの）である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体溶液であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、液体組成物は、制御されたｐＨ範囲（例えば、およそ生理的ｐＨ又は生理的ｐＨ）を有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ハンクス液、リンゲル液、脳脊髄液、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）又は生理食塩緩衝液等の生理的に適合性を示す緩衝液中の溶液を含むか、又はこの溶液として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）中の溶液を含むか、又はこの溶液として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射可能な懸濁液又は溶液である。特定の実施形態では、注射可能な懸濁液又は溶液を、適切な液体担体、懸濁剤等を使用して調製する。医薬組成物を、様々な好適な経路で投与し得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、例えば、飲薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下及び全身吸収を目標とするもの、ボーラス、散剤、顆粒、舌への適用向けのペースト、例えばハンクス液、リンゲル液、脳脊髄液、人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）若しくは生理食塩緩衝液等の生理的に適合性を示す緩衝液中の例えば滅菌溶液若しくは懸濁液又は徐放製剤、例えば皮下、筋肉内、静脈内、髄腔内、脳室内、硝子体内、網膜下、脈絡膜上又は硬膜外注射による非経口投与、例えばクリーム、軟膏又は制御放出パッチ又は皮膚、肺若しくは口腔に適用されるスプレーとしての局所適用、例えばペッサリー、クリーム又は泡としての膣内又は直腸内、舌下、眼内、経皮又は鼻腔、肺及び他の粘膜表面に対して製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書の技術は、様々な送達の利点、例えば、高い送達効率、脂質ビヒクル等によらない送達を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、非経口的に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、静脈内に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、髄腔内に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、硝子体内に投与されるか又は送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、皮下に投与されるか又は送達される。

【１０８２】

特に、本開示は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与するか又は送達することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、ＡからＩへの変換に影響を受けやすい（例えば、それから利益を得る可能性がある）。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異に影響を受けやすい病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、本明細書で説明されている通りの有効量のオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的アデノシンを含む標的核酸のものと実質的に相補的である。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患と関連する細胞、組織又は器官は、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患と関連する細胞、組織又は器官は、ＡＤＡＲ１（例えば、ｐ１１０及び／又はｐ１５０形態）を含むか又は発現する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患と関連する細胞、組織又は器官は、Ａ

ＤＡＲ２を含むか又は発現する。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、本明細書で説明されている通りである。いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン欠損症である。いくつかの実施形態では、方法は、標的アデノシンをＩに変換することを含む。

【１０８３】

いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列との配列相補性を含むオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、部位特異的（部位特異的とも称され得る）編集（例えば、脱アミノ化）を誘導するオリゴヌクレオチドを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＤＡＲ（例えば、内在性ＡＤＡＲ）によって媒介される部位特異的アデノシン編集を誘導するオリゴヌクレオチドを提供する。様々な提供されるオリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチドとして利用され得る。いくつかの実施形態では、本開示は、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド及びその組成物を使用して、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防及び／又は治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患のための、医薬としての使用のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の治療における使用ためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の治療のための医薬の製造のためのオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供する。

【１０８４】

いくつかの実施形態では、本開示は、なりやすいか又は罹患している対象において標的配列におけるＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防するか、治療するか又は寛解させる方法であって、この対象に、治療有効量のオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【１０８５】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中の標的配列における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中の標的配列（例えば、転写物）における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞におけるＧからＡへの変異と関連するタンパク質のレベルを低減する方法であって、この細胞を、オリゴヌクレオチド又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患と関連する転写物及び／又はそれによりコードされる産物のレベルを選択的に低減させ得る。いくつかの実施形態では、提供される方法は、標的核酸（例えば、標的Ａの位置でＧを有する他の点で同一の核酸に対して、望まれないＡ（例えば、ＧからＡへの変異）を含む標的核酸（例えば、転写物）を選択的に編集し得る。

【１０８６】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする哺乳動物における変異した遺伝子（例えば、ＧからＡへの変異）発現を減少させる方法であって、この哺乳動物に、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物を含む核酸－脂質粒子を投与することを含む方法を提供する。

【１０８７】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドのインビボ送達の方法であって、哺乳動物に、オリゴヌクレオチド又はその組成物を投与することを含む方法を提供する。

【１０８８】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の治療に好適な対象又は患者は、医療専門家によって同定又は診断され得る。

【１０８９】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の症状は、ＡからＩへの変換から利益を得る可能性がある任意の病態、障害又は疾患であり得る。

【１０９０】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチド又はその組成物は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害若しくは疾患又はＧからＡへの変異と関連する病態、障害若しくは疾患の少なくとも１つの症状を予防し得るか、治療し得るか、寛解させ得るか又はその進行を緩徐化し得る。

【１０９１】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、対象におけるＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の治療のためのものであり得、この方法は、対象に治療有効量のオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む。

【１０９２】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の少なくとも１つの症状を低減することができ、この方法は、対象に、治療有効量のオリゴヌクレオチド又はその医薬組成物を投与することを含む。

【１０９３】

いくつかの実施形態では、患者又は対象へのオリゴヌクレオチドの投与は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の進行を緩徐化すること、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害若しくは疾患又はその少なくとも１つの症状の発症を遅延させること、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の１つ以上の徴候を改善すること、及び／又は患者又は対象の生存時間又は寿命を増加させることのいずれか１つ以上を媒介することが可能である。

【１０９４】

いくつかの実施形態では、疾患進行を緩徐化することは、本明細書で説明されているもの等のＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における、１つ以上の臨床パラメーターの臨床的に望まれない変化の予防又はその遅延に関連し得る。ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における疾患進行の緩徐化を、本明細書で説明されている疾患評価試験の１つ以上を使用して同定することは、十分に医師の能力の範囲内である。さらに、医師は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している個体における疾患進行の速度を評価するために、本明細書で説明されているもの以外の個々の診断試験を施し得ることが理解される。

【１０９５】

医師は、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害若しくは疾患の家族歴又は同様の遺伝的プロファイルを有する他の患者との比較を使用し得る。

【１０９６】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患の徴候は、病態、障害又は疾患の進行を診断するか又は測定するために医師等の医療従事者によって利用されるパラメーターを含む。

【１０９７】

いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチド若しくはその組成物並びに追加の薬剤及び／又は方法（例えば、追加の治療剤及び／又は方法）が施される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はその組成物は、単独で又は１つ以上の追加の治療剤及び／又は治療と組み合わせて投与され得る。組み合わせて投与される場合、それぞれの構成要素は、同時に又は異なる時点で任意の順序において逐次的に投与され得る。いくつかの実施形態では、それぞれの構成要素は、所望の治療効果をもたらすために別々であ

るが十分に近い時間で投与され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の治療的構成要素は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の治療的構成要素は、１つの組成物として投与され得る。いくつかの実施形態では、ある時点で、投与されている対象は、提供されるオリゴヌクレオチド及び追加の構成要素の両方に同時に暴露され得る。

【１０９８】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、ＧａｌＮＡｃである。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、追加の薬剤に物理的にコンジュゲートされ得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤のオリゴヌクレオチドは、本開示で説明されている通りの塩基配列、糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合、糖、核酸塩基及び／又はヌクレオチド間結合修飾のパターン、骨格のキラル中心のパターン等、又はその任意の組み合わせを有し得、各Ｔは、独立して、Ｕで置き換えられ得るか又はその逆であり得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的配列の発現、活性及び／又はレベルを低減し得るか（直接的に又は間接的に）、又はＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を治療するのに有用な第２のオリゴヌクレオチドに物理的にコンジュゲートされ得る。

【１０９９】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患のための１つ以上の追加の（又は第２の）治療剤と共に投与され得る。

【１１００】

いくつかの実施形態では、対象は、オリゴヌクレオチド及び追加の治療剤が投与され得、追加の治療剤は、治療されることになる病態、障害又は疾患の治療に有用な本明細書で説明されているか又は当技術分野で知られる薬剤である。

【１１０１】

いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための提供される一本鎖オリゴヌクレオチドは、アプタマー、ｌｎｃＲＮＡ、ｌｎｃＲＮＡ阻害剤、抗体、ペプチド、小分子、他の標的を標的化する他のオリゴヌクレオチドを含むがこれらに限定されない、病態、障害若しくは疾患又はその症状のための１つ以上の治療と共に同時投与され得るか、又は治療レジメンの一部として使用され得る。

【１１０２】

いくつかの実施形態では、追加の治療的治療は、非限定的な例として、遺伝子を編集する方法である。

【１１０３】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、非限定的な例として、オリゴヌクレオチドである。

【１１０４】

いくつかの実施形態では、第２の又は追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの前に、それと同時に又はその後に対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、第２の又は追加の治療剤は、対象に複数回投与され得、オリゴヌクレオチドも対象に複数回投与され、この投与は、任意の順序である。

【１１０５】

いくつかの実施形態では、改善は、疾患状態において高すぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性及び／又はレベルを低減すること、疾患状態において低すぎる遺伝子又は遺伝子産物の発現、活性及び／又はレベルを増大させること、及び／又は遺伝子又は遺伝子産物の変異体及び／又は疾患関連バリアントの発現、活性及び／又はレベルを低減することを含み得る。

【１１０６】

いくつかの実施形態では、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を治療し、

寛解させ、及び／又は予防するのに有用なオリゴヌクレオチド又は組成物は、様々な好適に利用可能な技術を介して（例えば、対象に）投与され得る。

【１１０７】

いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための一本鎖オリゴヌクレオチド）は、例えば、病態、障害又は疾患を治療し、寛解させ、及び／又は予防するために、医薬組成物として投与され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御される。

【１１０８】

特に、本開示の技術（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）は、参照技術（例えば、キラル制御（例えば、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ塩基配列又は同じ構成等のオリゴヌクレオチドの））の欠如若しくは低いレベル及び／又は特定の修飾及びそのパターン（例えば、２’－Ｆ、負に荷電していないヌクレオチド間結合等）の欠如若しくは低いレベルと比較して、安定性、送達、編集効率、薬物動態及び／又は薬力学の改善等の様々な改善及び利点を提供し得る。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ塩基配列を有するオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、同じ構成を有するオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である（当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、様々な塩形態が同じ構成のものであると適切にみなされ得る）。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチドは、ｎ００１を含まない。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、負に荷電していないヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、参照オリゴヌクレオチド組成物は、ｎ００１を含まないオリゴヌクレオチドの組成物である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、参照技術と比較して、低い単位又は総用量で利用され得、及び／又は少ない用量及び／又は長い投与間隔で投与され得る（例えば、同等又はより良好な効果を達成するために）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、編集の長期の耐久性を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、投与されると、最後の用量後の一定期間（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０日以上又は１、２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０ヶ月間）にわたり、特定のレベル以上（例えば、特定の生物学的効果及び／又は治療効果をもたらすのに有用な及び／又は十分なレベル）で活性（例えば、標的編集）を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、低い毒性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、参照技術と比較して、高い単位又は総用量で利用され得、及び／又は多い用量及び／又は短い投与間隔で投与され得る（例えば、より良好な効果を達成するために）。いくつかの実施形態では、総用量は、単一用量として投与され得る。いくつかの実施形態では、総用量は、２回以上の単一用量として投与され得る。いくつかの実施形態では、単一用量として投与される総用量は、２回以上の単一用量として投与される場合と比較して高い最大編集レベルを提供し得る。

【１１０９】

いくつかの場合において、医薬としてオリゴヌクレオチドを投与されている患者は、血小板減少症、腎毒性、糸球体腎炎及び／又は凝血異常、遺伝毒性、標的器官の反復投与毒性及び病的作用、用量反応及び暴露関連性、慢性毒性、幼若毒性、生殖及び発生毒性、心血管安全性、注射部位反応、サイトカイン反応補体作用、免疫原性及び／又は発癌性を含む特定の副作用又は有害作用を経験する可能性がある。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの投与の副作用又は有害作用を相殺するために投与される。いくつかの実施形態では、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のた

めの特定の一本鎖オリゴヌクレオチドは、標的ＲＮＡ配列におけるヌクレオチドの部位特異的編集のための異なる一本鎖オリゴヌクレオチドと比較して、副作用又は有害作用を誘発する能力の低減を有し得る。

【１１１０】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、オリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【１１１１】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【１１１２】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得る。

【１１１３】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び１つ以上の追加の治療剤が、患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチドの投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得、このオリゴヌクレオチドは、任意の生化学的機序（例えば、限定されないが、標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、発現及び／又は活性の減少、標的遺伝子ｍＲＮＡ中の１つ以上のエクソンのスキッピングの増加又は減少、ＡＤＡＲ媒介脱アミノ化、ＲＮＡａｓｅＨ媒介機序、立体障害媒介機序及び／又はＲＮＡ干渉媒介機序）により機能し、このオリゴヌクレオチドは、一本鎖又は二本鎖である。

【１１１４】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物及び１つ以上の追加の治療剤が、患者に投与され得（任意の順序で）、この追加の治療剤は、このオリゴヌクレオチド組成物の投与と関連する１つ以上の副作用又は有害作用を制御するか又は軽減するために患者に投与され得、このオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御され得るか、又は少なくとも１つのキラル制御されたヌクレオチド間結合（キラル制御されたホスホロチオエートを含むがこれに限定されない）を含む。

【１１１５】

ＧからＡへの変異と関連するもの、例えば、嚢胞性線維症、ハーラー症候群、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症、パーキンソン病、アルツハイマー病、白皮症、筋萎縮性側索硬化症、喘息、β－サラセミア、カダシル症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、遠位型脊髄性筋萎縮症（ＤＳＭＡ）、デュシェンヌ／ベッカー型筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、表皮水疱症、ファブリー病、第Ｖ因子ライデン関連障害、家族性大腸腺腫症、ポリープ症、ガラクトース血症、ゴーシェ病、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、血友病、遺伝性ヘモクロマトーシス、ハンター症候群、ハンチントン病、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、遺伝性多凝集反応症候群、レーバー先天黒内障、レッシュ・ナイハン症候群、リンチ症候群、マルファン症候群、ムコ多糖症、筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーＩ型及びＩＩ型、神経線維腫症、ニーマン・ピック病Ａ、Ｂ及びＣ型、ＮＹ－ｅｓｏ１関連癌、ポイツ・ジェガース症候群、フェニルケトン尿症、ポンペ病、原発性線毛疾患、プロトロンビンＧ２０２１０Ａ変異等のプロトロンビン変異関連障害、肺高血圧症、網膜色素変性症、サンドホフ病、重症複合免疫不全症候群（ＳＣＩＤ）、鎌状赤血球貧血、脊髄性筋萎縮症、シュタルガルト病、テイ・サックス病、アッシャー症候群、Ｘ連鎖免疫不全、スタージ・ウェーバー症候群及び様々な癌を含む様々な病態、障害又は疾患が、アデノシン編集から利益を得ることができる。特定の病態、障害又は疾患は、国際公開第２０２０／１５４３４４号、国際公開

第２０２０／１５４３４３号、国際公開第２０２０／１５４３４２号、国際公開第２０２０／１６５０７７号、国際公開第２０２０／２０１４０６号、国際公開第２０２０／２１６６３７号、国際公開第２０２０／２５２３７６号、国際公開第２０２１／１３０３１３号、国際公開第２０２１／２３１６７３号、国際公開第２０２１／２３１６７５号、国際公開第２０２１／２３１６７９号、国際公開第２０２１／２３１６８０号、国際公開第２０２１／２３１６８５号、国際公開第２０２１／２３１６９１号、国際公開第２０２１／２３１６９２号、国際公開第２０２１／２３１６９８号、国際公開第２０２１／２３１８３０号、国際公開第２０２１／２４３０２３号、国際公開第２０２２／０１８２０７号又は国際公開第２０２２／０２６９２８号で説明されている。

【１１１６】

いくつかの実施形態では、病態、障害又は疾患は、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症（ＡＡＴＤ）である。

【１１１７】

アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症（ＡＡＴＤ）は、報告によればSERPINA1遺伝子（ＰＩ、ＡＩＡ、ＡＡＴ、ＰＩｌ、Ａ１ＡＴ、ＰＲ０２２７５及びアルファ１ＡＴとしても知られる）における欠損によって引き起こされる遺伝性疾患である。重篤なＡ１ＡＴ欠損症は、肺及び肝臓表現型を含む様々な表現型と関連する。

【１１１８】

報告によれば、Ａ１ＡＴ欠損症は、北欧の血統の対象において最も一般的な遺伝性疾患の１つである。米国単独での重篤なＡ１ＡＴ欠損症の患者数は、８０，０００～１００，０００人である。同様の数がＥＵにおいて見出されると推定される。重篤なＡ１ＡＴ欠損症の全世界での概算は、３００万人で固定されている。Ａ１ＡＴ欠損症は、肺気腫を引き起こし、対象は３０代又は４０代で肺気腫を発症する。Ａ１ＡＴ欠損症は、肝不全及び肝細胞癌を引き起こす可能性もあり、重篤なＡ１ＡＴ欠損症を有する対象の最大３０％が、肝硬変、劇症肝不全及び肝細胞癌を含む重大な肝疾患を発症する。

【１１１９】

SERPINA1遺伝子における変異（すなわち、ｃ．１０２４Ｇ＞Ａ）は、成熟Ａ１ＡＴタンパク質のアミノ酸位置３４２でグルタミン酸からリジンへの置換（Ｅ３４２Ｋ、「Ｚ変異」）を引き起こす。このミスセンス変異は、タンパク質の立体構造及び分泌に影響を及ぼし、Ａ１ＡＴの循環レベルの低減を引き起こす。Ｚ変異を有するアレルは、ＰｉＺアレルとして同定される。ＰｉＺアレルに関してホモ接合性の対象は、PiZZ保因者と呼ばれ、血清Ａ１ＡＴの正常レベルの１０～１５％を発現する。Ａ１ＡＴ欠損症の徴候を示す対象のおよそ９５％が、PiZZ遺伝型を有する。Ｚ変異に関してヘテロ接合性の対象は、ＰｉＭＺ変異体と呼ばれ、血清Ａ１ＡＴの正常レベルの６０％を発現する。診断された中で重篤なＡ１ＡＴ欠損症を有する患者の９０％が、ＺＺ変異を有する。米国における約３０，０００～５０，０００人の個体が、PiZZ遺伝型を有する。

【１１２０】

Ａ１ＡＴ欠損症の病態生理は、冒される器官によって異なる可能性がある。肝疾患は、機能獲得の機構に起因すると報告されている。異常に折り畳まれたＡ１ＡＴ（特に、Ｚ型Ａ１ＡＴ（Ｚ－ＡＴ））は、肝細胞内で凝集して重合する。Ａ１ＡＴ封入体は、PiZZ対象において見出され、肝硬変及びいくつかの場合に肝細胞癌を引き起こすと考えられる。肝疾患における機能獲得の機構に関するエビデンスは、ヌルホモ接合体によって支持される。これらの対象は、Ａ１ＡＴを産生せず、及び肝細胞封入体又は肝疾患を発症しない。

【１１２１】

Ａ１ＡＴ欠損症は、Ａ１ＡＴ対象の最大約５０％において肝疾患を引き起こし、対象の最大約３０％において重篤な肝疾患を引き起こすことが報告されている。肝疾患は、（ａ）自然治癒する小児期の肝硬変、（ｂ）肝移植を必要とするか又は死に至る小児期又は成人期の重篤な肝硬変、及び（ｃ）致命的である場合が多い肝細胞癌として顕在化し得る。肝疾患の発症は、二峰性であり、主に小児又は成人を冒すことが報告されている。小児疾患は、多くの場合自然治癒するが、末期の致命的な肝硬変を引き起こす可能性もある。Ｐ

iZZ遺伝型を有する対象の最大約１８％は、小児期に臨床的に重大な肝臓異常を発症する可能性があることが報告されている。PiZZ対象のおよそ２％は、小児期に死に至る重篤な肝硬変を発症することが報告されている（Sveger 1988; Volpert 2000）。成人が発症する肝疾患は、全ての遺伝型を有する対象を冒す可能性があるが、PiZZ遺伝型を有する対象においてより早く生じる。Ａ１ＡＴ欠損症対象のおよそ２～１０％が、成人が発症する肝疾患を発症することが報告されている。

【１１２２】

Ａ１ＡＴ欠損症と関連する肺疾患は現在、ヒト由来の置換Ａ１ＡＴタンパク質の静脈内投与で治療されるが、対象の全寿命にわたって費用がかかり、及び頻繁な注射を必要とすることに加えて、この手法は、部分的にのみ有効である。肝細胞癌を有するＡｌＡＴ欠損症対象は現在、化学療法及び外科手術で治療されるが、Ａ１ＡＴ欠損症の潜在的に死に至る肝臓徴候を予防するための満足な手法は存在しない。

【１１２３】

特に、本開示は、例えば、肝臓及び肺徴候を含むＡ１ＡＴ欠損症の治療の改善に対する必要性を認識する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、Ａ変異を、タンパク質翻訳中にＧとして読まれ得るＩに変換し得、したがってタンパク質翻訳のためにＧからＡへの変異を補正するオリゴヌクレオチド及び／又は組成物を提供することにより、病態、障害又は疾患に関連するアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症を予防するか又は治療するための技術を提供する。特に、肝細胞の１つ以上におけるSERPINA1の改変によって毒性のＺタンパク質（Ｚ－ＡＡＴ）の産生を減少させるか又は消失させることにより、Ａ１ＡＴ欠損症を有する対象における肝疾患の進行を予防し得る。特定の実施形態では、Ｚタンパク質の産生は、提供される技術を利用することによって消失されるか又は減少する。特定の実施形態では、疾患は、療法を受けていない対象と比較して、治癒させられるか、進行しないか又は進行の遅延を有する。

【１１２４】

いくつかの実施形態では、肝臓及び肺において、ＡＡＴＤ二重病変が報告されている。いくつかの実施形態では、重合したＺ－ＡＴＴが分泌され得ないことにより、例えば、肝臓損傷／肝硬変が引き起こされることが報告されている。いくつかの実施形態では、一方又は両方の肺は、抑制されていないプロテアーゼに対して開放されており、いくつかの実施形態では、炎症及び肺損傷が引き起こされる。多くの患者（例えば、報告によれば、米国及び欧州における約２００，０００例）が、重症ＡＡＴＤの最も一般的な型と関連すると報告されているホモ接合性ＺＺ遺伝型を有する。承認された療法は、肺病変を有するものにおいて野生型ＡＡＴの循環レベルをわずかに増大させ、肺病変に対する療法はないことが報告されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの発現、レベル、特性及び／又は活性を増大又は回復させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、肝臓を標的化する部位（例えば、肝臓中で発現される受容体を標的化するＧａｌＮＡｃ等のリガンド）をオリゴヌクレオチドに組み込むことにより、肝臓を標的化する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの生理学的制御を回復させるか、増大させるか又は増強する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｚ－ＡＡＴタンパク質の凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓中での野生型ＡＡＴの生理学的制御を回復させるか、増大させるか又は増強し、及びＺ－ＡＡＴタンパク質の凝集を減少させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、血流中への分泌を増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、循環性野生型ＡＡＴを増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、循環性の肺結合野生型ＡＡＴを増加させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肺中の野生型ＡＡＴの発現、レベル、特性及び／又は活性を増大又は回復させる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、望ましくないプロテアーゼから肺を保護する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、炎症及び／又は肺損傷を減少させるか又は予防する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓及び肺の両方で利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓損傷又は肝硬変を

軽減又は予防し、及び炎症及び／又は肺損傷を減少させるか又は予防する。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド（例えば、肝臓中で発現される受容体を標的化するリガンド（例えば、ＧａｌＮＡｃ）等の特定の部分を含むもの）は、肝臓及び肺で利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓及び肺で同時に利益をもたらす。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＡＴＤの肺及び／又は肝臓での徴候に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＡＡＴＤの肺及び／又は肝臓での徴候に同時に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＧａｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチド及びその組成物を使用して、ＡＡＴＤを誘発するSERPINA1　ＺアレルによってコードされるｍＲＮＡ中でのＲＮＡ塩基変異を補正することを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同時に、変異してミスフォールドしたアルファ－１タンパク質の凝集を減少させ、及び野生型アルファ－１抗トリプシンタンパク質の循環レベルを増大させ、いくつかの実施形態では、ＡＡＴＤの肝臓と肺の両方の徴候に対処する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＤＮＡに対する恒久的なオフターゲット変化のリスクを回避する。いくつかの実施形態では、例えば、ＡＡＴＤを予防するか又は治療するためのオリゴヌクレオチド又は組成物は、皮下に投与されるか又は送達される。

【１１２５】

特定の実施形態では、本明細書で説明されている通りの技術は、処理された肝細胞の１つ以上の生存に対して選択的な利点を提供し得る。特定の実施形態では、標的細胞は、修飾されている。いくつかの実施形態では、本明細書の技術で処理される細胞は、毒性のＺタンパク質を産生しない場合がある。いくつかの実施形態では、修飾されていない疾患細胞は、毒性のＺタンパク質を産生し、Ｚタンパク質のミスフォールディングによって誘導される小胞体（ＥＲ）ストレスから二次的に起こるアポトーシスを経る場合がある。特定の実施形態では、提供される技術を使用する処理後、処理された細胞は、生存することになり、未処理の細胞は、死ぬことになる。この選択的な利点により、大部分がSERPINA1を補正された細胞である肝細胞の最終的なコロニー形成が促進され得る。

【１１２６】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓におけるＺ－ＡＡＴの凝集を軽減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、肝臓炎症を軽減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、Ｚ－ＡＡＴの機能獲得表現型、例えば、Ｚ－ＡＡＴ凝集と関連する進行性肝疾患のレベルを補正するか又は低減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な病態、障害又は疾患、例えば、肝線維症、肝硬変及び肝細胞癌等のＺ－ＡＡＴと関連するものを予防し、その重症度を低減し、その発症を遅延させ、及び／又は進行を緩徐化する。いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、肝臓において、Ｚ－ＡＡＴ凝集を低減する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＡＴ血清濃度を、例えば、約１１ｕＭ又は約１１ｕＭ超まで増大させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、Ｍ－ＡＡＴ血清濃度を増大させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、総ＡＡＴのＭ－ＡＡＴ血清パーセンテージを例えば約６０％、６５％、７０％若しくは７５％又は約６０％、６５％、７０％若しくは７５％超まで増大させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、エラスターゼを阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、好中球エラスターゼを阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、エラスターゼ阻害を増大させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、好中球エラスターゼ阻害を増大させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、阻害は、肺における阻害を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、肝臓炎症を低減する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、小葉炎症を低減する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＰＡＳ－Ｄ陽性面積（例えば、パーセンテージによる）を減少させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝臓球径を縮小する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝線維症を予防する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝硬変を予防する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝

細胞癌を予防する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝線維症を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝硬変を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝細胞癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される方法は、有効量のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物を対象に投与すること又は送達することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、SERPINA1での１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む。いくつかの実施形態では、対象は、SERPINA1での１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、SERPINA1での１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である。いくつかの実施形態では、対象は、ＰｉＺアレルを含む。いくつかの実施形態では、対象は、PiZZ保因者である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、SERPINA1における１０２４　Ｇ＞Ａ変異をＩに編集することが可能である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、SERPINA1におけるＥ３４２Ｋ変異を補正することが可能である。いくつかの実施形態では、投与又は送達後、アデノシン編集、編集されたＡＡＴ（例えば、Ｍ－ＡＡＴ）の産生、Ｚ－ＡＡＴの減少、血清ＡＡＴの増加、血清の編集されたＡＡＴの増加（例えば、Ｍ－ＡＡＴ、絶対濃度及び／又は％）、Ｚ－ＡＡＴ凝集の減少、好中球エラスターゼ阻害の増大、肝臓炎症の低減、肝臓ＰＡＳ－Ｄ陽性領域の減少、肝臓球径の縮小、肝線維症の低減及び／又は肝硬変の低減が、そのような投与若しくは送達又は参照薬剤（例えば、同じアデノシンを編集するために設計されていないオリゴヌクレオチドを伴わないか又はオリゴヌクレオチドを伴う他の点では同等の組成物又は同一の組成物）の投与若しくは送達がない場合と比較して達成される。

【１１２７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患に罹患しているか又はそれになりやすい患者に投与された場合、この病態、障害又は疾患の少なくとも１つの症状を低減することができ、及び／又は遺伝子又は遺伝子産物におけるＧからＡへの変異に起因する病態、障害又は疾患の少なくとも１つの症状の発症、悪化を遅延させるか又は予防することができ、及び／又はその悪化の速度及び／又は程度を低減することができる。

【１１２８】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、系（例えば、細胞、組織、器官、動物等）において２つ以上の部位の編集を提供し得る。（「多重編集」）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同じ転写物の２つ以上の部位を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、同じ核酸又は異なる核酸のいずれかに由来する２つ以上の異なる転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、２つ以上の異なる核酸に由来する転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、２つ以上の異なる遺伝子に由来する転写物を標的化し、その編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、同時に編集された標的の中で、それぞれは、独立して、生物学的に及び／又は治療的に適切なレベルで存在する。いくつかの実施形態では、多重編集において、１つ以上又は全ての標的は、独立して、同等の条件下で個別に実行される編集と同等のレベルで編集される。いくつかの実施形態では、多重編集は、各々が独立して１つ以上の標的を標的化する２つ以上の別々の組成物を利用して実施される。いくつかの実施形態では、組成物は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、好適な間隔で投与される。いくつかの実施形態では、１つ以上の組成物は、１つ以上の他の組成物の前又はその後に投与される。いくつかの実施形態では、多重編集は、単一の組成物（例えば、複数のものが、異なる標的を標的化する２つ以上の複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物）を利用して実施される。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なるアデノシンを標的化する。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なる転写物を標的化する。いくつかの実施形態では、それぞれの複数のものは、独立して、異なる遺伝子を標的化する。いくつかの実施形態では、２つ以上の複数のものは、同じ標的を標的

化し得るが、複数のものは、一緒に所望の標的を標的化する。

【１１２９】

本明細書で説明されている通り、提供される技術は、多くの利点を提供し得る。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、可逆的及び調整可能なＲＮＡ編集を提供し得ることから（例えば、用量の調整により）、提供される技術は、ＤＮＡに対して作用する技術よりも安全である。加えて及び代わりに、本明細書で実証される通り、提供される技術は、内在性ＡＤＡＲタンパク質を発現する系において高いレベルの編集を提供することができ、したがって、様々な場合において、内在性タンパク質の導入の必要を回避する。さらに、提供される技術は、多くの他の技術において、特に、細胞培養以外の適用のために利用されるようなウイルスベクター又は脂質ナノ粒子等の補助的な送達ビヒクルに依存する複雑なオリゴヌクレオチドを必要としない。いくつかの実施形態では、提供される技術は、内在性ＡＤＡＲ酵素を使用して高い効率を有する配列特異的なＡからＩへのＲＮＡ編集を提供し得、人工的な送達剤の非存在下で様々な系（例えば、細胞）に送達され得る。

【１１３０】

本開示を読む当業者は、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物が、本開示に従う多くの技術を使用して送達され得ることを理解することになる。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及び組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションを介して送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、トランスフェクション又はリポフェクションにおいて利用されるもの等の送達助剤の非存在下で送達され得る。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、gymnosisによる送達で送達される。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、送達を促進し得る追加の化学的部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、追加の化学的部分は、受容体（例えば、アシアロ糖タンパク質受容体）に対するリガンド部分（例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ））であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド及びその組成物は、ＧａｌＮＡｃに媒介される送達により送達され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的細胞集団、部位、組織、器官等に選択的に送達される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又は組成物は、例えば、ＧａｌＮＡｃのようなリガンド部分を使用して、標的化された送達を介して送達される。いくつかの実施形態では、送達は、全身性送達である。いくつかの実施形態では、送達は、局所的送達（例えば、ＩＴ、ＩＶＴを介する）である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、複雑な送達ビヒクルを伴わない送達及び編集を含む利点を提供する。例えば、いくつかの実施形態では、脂質又はリガンド部分（例えば、ＧａｌＮＡｃ）を伴わない実質的な送達及びＲＮＡ編集は、心臓、腎臓、肺、脾臓、白色脂肪組織（ＷＡＴ）、褐色脂肪組織（ＢＡＴ）、肝臓及びＣＤ３＋細胞（Ｔ細胞及びＮＫ細胞のサブセット）、ＥｐＣＡＭ＋細胞（例えば、肝臓における胆管細胞）、肝類洞壁内皮細胞（ＬＳＥＣ）、マクロファージ（例えば、クッパー細胞）等の様々な肝臓関連細胞を含む、マウスへの単回の皮下投与後の複数の組織において観察された。

【１１３１】

いくつかの実施形態では、提供される技術、例えば、方法、投与レジメン等は、１つ以上の負荷用量を含み得る。いくつかの実施形態では、負荷用量を含む技術は、そのような負荷用量を伴わないものより早く１つ以上の所望の効果又は結果を提供し得る、例えば、いくつかの実施形態では、編集レベルは、負荷用量を伴わないものより早く増大され得るか又は達成され得る。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量（例えば、維持用量、負荷用量を伴わずにレジメンにおいて投与される用量等）と同じである。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量とほぼ同じ量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量と異なる。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量と比較して減少した量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、負荷用量は、非負荷用量と比較して

増加した量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、２つ以上の負荷用量が利用され、その各々は、独立して、非負荷用量と比較して、ほぼ同じ量の、より少ない又はより多い薬剤を含有する。いくつかの実施形態では、それぞれの負荷用量は、ほぼ同じである。いくつかの実施形態では、それぞれの負荷用量は、非負荷用量とほぼ同じ量の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、１つ以上の負荷用量は、１つ以上の他の負荷用量と異なる。いくつかの実施形態では、１つ以上又は全ての負荷用量は、独立して、非負荷用量と比較して、より多い薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、１つ以上又は全ての負荷用量は、独立して、非負荷用量と比較して、より少ない薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドを含有する。いくつかの実施形態では、それぞれの非負荷用量は、ほぼ同じである。いくつかの実施形態では、負荷用量を伴わない技術は、一定期間、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０週以上又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０ヶ月以上後に同等の又はほぼ同じ効果又は結果を提供し得る。

【１１３２】

特に、本開示は、以下の例示的実施形態を提供する。

１．オリゴヌクレオチドであって、

第１のドメインと、

第２のドメインと

を含み、

第１のドメインが、１つ以上の２’－Ｆ修飾を含み、

第２のドメインが、２’－Ｆ修飾を有しない１つ以上の糖を含む、オリゴヌクレオチド。

２．本開示で説明されている通りの修飾された核酸塩基、核酸塩基、糖又はヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド。

３．オリゴヌクレオチドであって、全ての糖の約又は少なくとも約６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％が、２’－Ｆ修飾糖である、オリゴヌクレオチド。

４．本明細書で説明されている通りの第２のサブドメインを含むオリゴヌクレオチド。

５．１つ以上の修飾糖及び／又は１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、１つ以上の核酸塩基をそれぞれ独立して含む第１のドメイン及び第２のドメインを含む、オリゴヌクレオチド。

６．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸中の標的アデノシンが修飾される、実施形態１～５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸のレベルが、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して低減される、実施形態１～５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸又はその産物のスプライシングが、オリゴヌクレオチドの非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される、実施形態１～５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸の産物のレベルが、産物の非存在下又は参照オリゴヌクレオチドの存在下と比較して改変される、実施形態１～５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０．標的核酸が、修飾される、実施形態７～９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１．産物のレベルが増大され、産物が、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンが修飾されている核酸であるか、又はそれによってコードされる、実施形態６～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１２．産物のレベルが増大され、産物が、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンがイノシンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる、実施形態６～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１３．産物のレベルが増大され、産物が、標的核酸と他の点で同一であるが標的アデノシンのアデニンがグアニンで置き換えられている核酸であるか、又はそれによってコードされる、実施形態６～１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４．産物が、タンパク質である、実施形態１１～１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５．標的アデノシンが、グアニンからの変異である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６．標的アデノシンが、同じ位置でグアニンと比べて病態、障害又は疾患と関連している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７．標的アデノシンが、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠乏症と関連している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８．標的アデノシンが、ヒトSERPINA1遺伝子中に存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９．標的アデノシンが、ヒトSERPINA1遺伝子中での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０．オリゴヌクレオチドが、標的核酸と二本鎖複合体を形成することができる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１．標的核酸又はその一部が、ＲＮＡであるか又はそれを含む、実施形態６～２０のオリゴヌクレオチド。
２２．標的アデノシンが、ＲＮＡのものである、実施形態６～２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３．標的アデノシンが修飾され、及び修飾が、標的アデノシンの脱アミノ化であるか又はそれを含む、実施形態６～２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４．標的アデノシンが修飾され、及び修飾が、標的アデノシンのイノシンへの変換であるか又はそれを含む、実施形態６～２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５．修飾が、ＡＤＡＲタンパク質によって促進される、実施形態６～２４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６．系が、ＡＤＡＲタンパク質を含むインビトロ又はエクスビボの系である、実施形態６～２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７．系が、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又は発現する細胞であるか又はそれを含む、実施形態６～２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８．系が、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又はそれを発現する細胞を含む対象である、実施形態６～２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９．ＡＤＡＲタンパク質が、ＡＤＡＲ１である、実施形態２５～２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０．ＡＤＡＲタンパク質が、ＡＤＡＲ２である、実施形態２５～２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１．オリゴヌクレオチドが、約１０～２００個（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２．オリゴヌクレオチドが、約２６～３５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

３３．オリゴヌクレオチドが、約２６個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４．オリゴヌクレオチドが、約２７個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５．オリゴヌクレオチドが、約２８個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６．オリゴヌクレオチドが、約２９個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７．オリゴヌクレオチドが、約３０個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８．オリゴヌクレオチドが、約３１個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９．オリゴヌクレオチドが、約３２個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０．オリゴヌクレオチドが、約３３個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１．オリゴヌクレオチドが、約３４個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２．オリゴヌクレオチドが、約３５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の、ワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って標的アデノシンを含む標的核酸の一部の塩基配列と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４．１つ以上のミスマッチが、独立して、ゆらぎの塩基対形成である、実施形態４３のオリゴヌクレオチド。
４５．相補性が、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）である、実施形態４３～４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６．相補性が、約９０％～１００％又は約９５～１００％である、実施形態４３～４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７．相補性が、１００％である、実施形態４３～４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８．相補性が、標的ヌクレオシド（例えば、アデノシン）の反対側のヌクレオシドを除いて１００％である、実施形態４３～４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９．オリゴヌクレオチドが、第１のドメイン及び第２のドメインからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０．第１のドメインが、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、

１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１．第１のドメインが、約１０～２５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２．第１のドメインが、約１５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインは、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、１個以下のミスマッチを含む、実施形態１～５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、２個以下のミスマッチを含む、実施形態１～５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８．それぞれのバルジが、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１個以上の塩基対を含む、実施形態５７のオリゴヌクレオチド。
５９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のドメインが、２個以下のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６２．第１のドメインが、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６３．第１のドメインが、２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４．第１のドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９

５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５．第１のドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％又は約３０％、４０％、５０％、６０％若しくは７０％）が、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６７．第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）が、２’－ＯＭｅを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６８．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％又は約３０％、４０％、５０％、６０％若しくは７０％）が、２’－ＯＭｅを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６９．第１のドメイン中の糖の約５０％以下が、２’－ＯＭｅを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７０．第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）が、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７１．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％又は約３０％、４０％、５０％、６０％若しくは７０％）が、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７２．第１のドメイン中の糖の約５０％以下が、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７３．第１のドメイン中の糖の約１％～９５％以下（例えば、約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％以下等）が、２’－ＯＲを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７４．第１のドメイン中の糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％又は約３０％、４０％、５０％、６０％若しくは７０％）が、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７５．第１のドメイン中の糖の約５０％以下が、２’－ＯＲを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７６．第１のドメインが、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修

飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７．第１のドメインが、２’－ＭＯＥ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８．第１のドメインが、２’－ＯＭｅ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９．第１のドメインの５’末端から最初の約１～５個、例えば、１、２、３、４又は５個の糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０．第１のドメインの５’末端から最初の約１～５個、例えば、１、２、３、４又は５個の糖が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１．第１のドメインが、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２．第１のドメインが、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３．第１のドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４．第１のドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５．第１のドメインが、２’－Ｆ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６．第１のドメインが、２’－ＯＨを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７．第１のドメインが、２個の２’－Ｈを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８．第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲを含まない、実施形態１～７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９．第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＭｅを含まない、実施形態１～７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９０．第１のドメイン中のどの糖も、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含まない、実施形態１～７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１．第１のドメイン中の各糖が、２’－Ｆを含む、実施形態１～７５のいずれか１つの

オリゴヌクレオチド。
９２．第１のサブドメインが、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３．第１のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９４．第１のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９７．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８．第１のドメインが、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９９．第１のドメインが、１、２、３、４又は５個の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１００．第１のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０１．第１のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２．第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、

２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０３．第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０４．第１のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５．第１のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６．各キラルヌクレオチド間結合が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０７．第１のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０８．第１のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

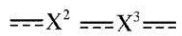
１０９．第１のドメイン中の各キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１０．第１のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態１～１０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド

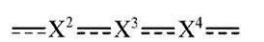
。
１１１．第１のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態１～１０８及び１１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１２．第１のドメイン中の各ヌクレオチド間結合が、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３．第１のドメインが、１つ以上の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～１１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４．第１のドメインが、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５．第１のドメインが、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６．第１のドメインが、ＡＤＡＲのＲＮＡ結合ドメイン（ＲＢＤ）と接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７．第１のドメインが、ＡＤＡＲの第２のＲＢＤドメインと実質的に接触しない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８．第１のドメインが、デアミナーゼ活性を有するＡＤＡＲの触媒ドメインと実質的に接触しない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９．第２のドメインが、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０．第２のドメインが、約１～７個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１．第２のドメインが、約５～１５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２．第２のドメインが、約１０～２５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３．第２のドメインが、約１５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、１個以下のミスマッチを含む、実施形態１～１１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、２個以下のミスマッチを含む、実施形態１～１１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１２９．それぞれのバルジが、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１個以上の塩基対を含む、実施形態１２８のオリゴヌクレオチド。
１３０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、２個以下のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３３．第２のドメインが、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～１１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のドメインが、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５．反対側の核酸塩基が、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＵであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＵの互変異性体である、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１３６．反対側の核酸塩基が、Ｕである、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１３７．反対側の核酸塩基が、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＣの互変異性体である、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１３８．反対側の核酸塩基が、Ｃである、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１３９．反対側の核酸塩基が、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡであるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたＡの互変異性体である、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１４０．反対側の核酸塩基が、Ａである、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１４１．反対側の核酸塩基が、任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基であるか、又は任意選択的に置換されたか若しくは保護されたシュードイソシトシンの核酸塩基の互変異性体である、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１４２．反対側の核酸塩基が、シュードイソシトシンの核酸塩基である、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１４３．オリゴヌクレオチドが、核酸塩基ＢＡを含み、ＢＡが、環ＢＡ又はその互変異性体であるか又はそれを含み、環ＢＡが、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式環である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４．オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、核酸塩基ＢＡを含み、ＢＡが、環ＢＡ又はその互変異性体であるか又はそれを含み、環ＢＡが、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式環である、オリゴヌクレオチド。
１４５．核酸塩基が、ＢＡであり、ＢＡが、環ＢＡ又はその互変異性体であるか又はそれを含み、環ＢＡが、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式環である、実施形態１３４のオリゴヌクレオチド。
１４６．ＢＡが、Ｕと比較してアデノシンの標的アデニンと弱い水素結合を有する、実施形態１４３～１４５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７．ＢＡが、Ｕと比較してアデノシンの標的アデニンと弱い水素結合を形成する、実施形態１４３～１４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

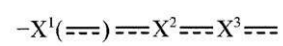
１４８．ＢＡが、残基が標的アデノシンの反対側のＵと１つ以上の水素結合を形成するＡＤＡＲの１つ以上のアミノ酸残基と１つ以上の水素結合を形成する、実施形態１４３～１４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９．ＢＡが、標的アデノシンの反対側のＵと１つ以上の水素結合を形成するＡＤＡＲの各アミノ酸残基と１つ以上の水素結合を形成する、実施形態１４３～１４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０．環ＢＡが、
【化８５０】



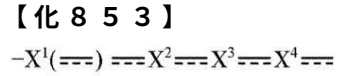
を含む、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５１．環ＢＡが、
【化８５１】



を含む、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５２．環ＢＡが、－Ｘ^{1}（
【化８５２】



を含む、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５３．環ＢＡが、－Ｘ^{1}（
【化８５３】



を含む、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ａの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５６．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ｂの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５７．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ｃの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｉ－ｄの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ａの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ｂの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ｃの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６３．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩ－ｄの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ａの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１６６．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｂの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｃの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｄの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０．W^{X2}が、Ｏである、実施形態１６９のオリゴヌクレオチド。
１７１．W^{X6}が、Ｏである、実施形態１６９～１７０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２．R^{B4}が、－Ｈである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３．R^{B4}が、－Ｈではない、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４．R^{B4}が、ハロゲンである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５．R^{B4}が、－Ｆである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６．R^{B4}が、－ＣＮ又は－NO_2である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９．R^{B4}が、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２．R^{B4}が、$C_{1～4}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５．R^{B4}が、$C_{1～3}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８．R^{B4}が、$C_{1～2}$脂肪族である、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである、実施形態１６

９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１．R^{B4}が、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
１９３．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４．R^{B4}が、$C_{1～4}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
１９６．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７．R^{B4}が、$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８．R^{B4}が、任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つに記載のオリゴヌクレオチド。
１９９．R^{B4}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００．R^{B4}が、$C_{1～2}$アルキルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１．R^{B4}が、メチルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２．R^{B4}が、エチルである、実施形態１６９～１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０３．R^{B5}が、－Ｈである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０４．R^{B5}が、－Ｈではない、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０５．R^{B5}が、ハロゲンである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０６．R^{B5}が、－Ｆである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０７．R^{B5}が、－ＣＮ又は$-NO_2$である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０８．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０９．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１０．R^{B5}が、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１１．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２１２．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１３．R^{B5}が、$C_{1～4}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１４．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１５．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６．R^{B5}が、$C_{1～3}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１８．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１９．R^{B5}が、$C_{1～2}$脂肪族である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２０．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２１．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２２．R^{B5}が、$C_{1～6}$（例えば、$C_{1～5}$、$C_{1～4}$、$C_{1～3}$、$C_{1～2}$、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等）アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２３．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２４．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２５．R^{B5}が、$C_{1～4}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２６．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２７．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２８．R^{B5}が、$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２２９．R^{B5}が、任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３０．R^{B5}が、ハロゲンで任意選択的に置換された$C_{1～2}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３１．R^{B5}が、$C_{1～2}$アルキルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３２．R^{B5}が、メチルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３３．R^{B5}が、エチルである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３４．R^{B5}が、－Ｃ≡ＣＨである、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３５．R^{B5}が、－Ｃ≡ＣＣＨ$_3$である、実施形態１６９～２０２のいずれか１つのオ

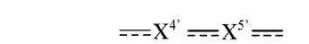
リゴヌクレオチド。
２３６．X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、$X^{1'}$、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々が、これが－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である場合、独立して及び任意選択的に置換される、実施形態１４３～２３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３７．X^1が、－Ｎ（－）－である、実施形態１５０～２３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３８．X^1が、－Ｃ（－）＝である、実施形態１５０～２３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２３９．X^2が、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４０．X^2が、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４１．X^2が、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４２．X^2が、－Ｃ（R^{B2}）＝である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４３．X^2が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４４．X^2が、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４５．X^2が、－Ｃ（ＯR^{B2}）＝（式中、R^{B2}は、－L^{B2}－Ｒ’である）である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４６．X^2が、－Ｎ＝である、実施形態１５０～２３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４７．X^3が、－Ｎ（R^{B3}）－（式中、R^{B3}は、－L^{B3}－Ｒ’である）である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４８．X^3が、－ＮＲ’－である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２４９．X^3が、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５０．X^3が、－ＮＨ－である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５１．X^3が、－Ｃ（R^{B2}）＝である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５２．X^3が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５３．X^3が、－ＣＨ＝である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５４．X^3が、－Ｎ＝である、実施形態１５０～２４６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５５．X^4が、－Ｃ（R^{B4}）＝、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－又は－Ｃ（＝ＮR^{B4}）－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５６．X^4が、－Ｃ（R^{B4}）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７．X^4が、－Ｃ（R^{B4}）＝（式中、R^{B4}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５８．X^4が、－Ｃ（R^{B4}）＝（式中、R^{B4}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである）である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５９．X^4が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６０．X^4が、－ＣＨ＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６１．X^4が、－ＣＦ＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６２．X^4が、－ＣＣｌ＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６３．X^4が、－ＣＢｒ＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６４．X^4が、－ＣＩ＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６５．X^4が、－Ｃ（CH_3）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６６．X^4が、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６７．X^4が、－Ｃ（－Ｎ（R^{B4}）$_2$）＝（式中、各R^{B4}は、独立して、－L^{B4}－R^{B41}である）である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６８．X^4が、任意選択的に置換された－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２６９．X^4が、－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７０．X^4が、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨNR_2）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７１．X^4が、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７２．X^4が、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７３．X^4が、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７４．X^4が、－Ｃ（－ＮＨＡｃ）＝である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７５．X^4が、－Ｃ（R^{B4}）$_2$－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７６．X^4が、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７７．X^4が、－CH_2－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７８．X^4が、任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２７９．X^4が、任意選択的に置換された－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８０．X^4が、任意選択的に置換された－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８１．X^4が、任意選択的に置換された－Ｃ（＝ＮＨ）－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８２．X^4が、－Ｃ（＝NR^{B4}）－である、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８３．X^4が、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子が、Ｕにおける対応する－Ｃ（Ｏ）－と

比べて弱い水素結合アクセプターを有する、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８４．X^4が、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子が、分子内水素結合を形成する、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８５．X^4が、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子が、同じ核酸塩基内の水素と水素結合を形成する、実施形態１５０～２５４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８６．X^5が、－Ｃ（R^{B5}）$_2$－である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８７．X^5が、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８８．X^5が、－CH_2－である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２８９．X^5が、－Ｃ（R^{B5}）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９０．X^5が、－Ｃ（R^{B5}）＝（式中、R^{B5}は、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９１．X^5が、－Ｃ（R^{B5}）＝（式中、R^{B5}は、$C_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９２．X^5が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９３．X^5が、－ＣＨ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９４．X^5が、－Ｃ（CH_3）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９５．X^5が、－Ｃ（CH_2CH_3）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９６．X^5が、－Ｃ（ＣＨ≡ＣＨ）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９７．X^5が、－Ｃ（ＣＨ≡ＣＣH_3）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９８．X^5が、－ＣＦ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２９９．X^5が、－ＣＣｌ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３００．X^5が、－ＣＢｒ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０１．X^5が、－ＣＩ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０２．X^5が、－Ｃ（ＣＮ）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０３．X^5が、－Ｃ（NO_2）＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０４．X^5が、－Ｃ（－L^{B5}－R^{B51}）＝（式中、R^{B51}は、－Ｒ’、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’である）である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０５．X^5が、－Ｃ（－L^{B5}－R^{B51}）＝（式中、R^{B51}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’又は－ＳＲ’である）である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０６．X^5が、－Ｃ（－L^{B5}－R^{B51}）＝（式中、R^{B51}は、－ＮＨＲ’である）である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

３０７．L^{B5}が、－Ｃ（Ｏ）であるか又はそれを含む、実施形態２９９～３０６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０８．X^{5}が、－Ｎ＝である、実施形態１５９～２８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３０９．X^{4}が、－Ｃ（Ｏ）＝であり、酸素原子が、R^{B51}において－ＮＨＲ’、－ＯＨ又は－ＳＨの水素と水素結合を形成する、実施形態３０６～３０７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１０．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＶの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１１．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＶ－ａの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１２．環ＢＡが、式ＢＡ－ＩＶ－ｂの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１３．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｖの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１４．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｖ－ａの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１５．環ＢＡが、式ＢＡ－Ｖ－ｂの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１６．環ＢＡが、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する、実施形態１４３～１５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１７．X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、$X^{1'}$、$X^{2'}$、$X^{3'}$、$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$及び$X^{7'}$の各々が、これが－ＣＨ＝、－Ｃ（ＯＨ）＝、－Ｃ（－NH_2）＝、－CH_2－、－Ｃ（＝ＮＨ）－又は－ＮＨ－である場合、独立して及び任意選択的に置換される、実施形態３１０～３１６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１８．X^{1}が、－Ｎ（－）－である、実施形態３１０～３１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３１９．X^{1}が、－Ｃ（－）＝である、実施形態３１０～３１７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２０．X^{2}が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３１０～３１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２１．X^{2}が、－ＣＨ＝である、実施形態３１０～３１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２２．X^{2}が、－Ｎ＝である、実施形態３１０～３１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２３．X^{2}が、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３１０～３１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２４．X^{2}が、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態３１０～３１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２５．X^{2}が、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態３１０～３１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２６．X^{3}が、－ＮＲ’－である、実施形態３１０～３２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２７．X^{3}が、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態３１０～３２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２８．X^{3}が、－ＮＨ－である、実施形態３１０～３２５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３２９．環BA^{A}が、５員である、実施形態３１０～３２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３０．環BA^{A}が、６員である、実施形態３１０～３２８のいずれか１つのオリゴヌク

レオチド。
３３１．環ＢＡ^{A}が、６員である、実施形態３１０～３３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３２．環ＢＡ^{A}が、９員である、実施形態３１０～３２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３３．環ＢＡ^{A}が、１０員である、実施形態３１０～３２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３４．環ＢＡ^{A}が、二環式である、実施形態３３２～３３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３５．環ＢＡ^{A}が、１～５個（例えば、１、２、３、４又は５個）のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された環である、実施形態３１０～３３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３６．環ＢＡ^{A}が、１～３個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された環である、実施形態３１０～３３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３７．ヘテロ原子が、窒素である、実施形態３３６のオリゴヌクレオチド。
３３８．環ＢＡ^{A}が、２個の窒素を含有する、実施形態３３６～３３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３３９．ヘテロ原子が、酸素である、実施形態３３６～３３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４０．Ｘ^{6}が、－Ｃ（Ｒ^{B6}）＝、－Ｃ（ＯＲ^{B6}）＝、－Ｃ（Ｒ^{B6}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４１．Ｘ^{6}が、－Ｃ（Ｒ）＝、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４２．Ｘ^{6}が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４３．Ｘ^{6}が、－ＣＨ＝である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４４．Ｘ^{6}が、－Ｎ＝である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４５．Ｘ^{6}が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４６．Ｘ^{6}が、－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４７．Ｘ^{6}が、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４８．Ｘ^{6}が、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３４９．Ｘ^{6}が、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態１６４～３３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５０．環ＢＡが、
【化８５４】



を含む、実施形態１３４～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５１．環ＢＡが、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する、実施形態１４３～１４９又は３５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５２．Ｘ$^{1'}$が、－Ｎ（－）－である、実施形態３５０～３５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５３．Ｘ$^{1'}$が、－Ｃ（－）＝である、実施形態３５０～３５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

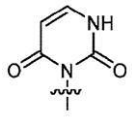
３５４．$X^{2'}$が、－Ｃ（Ｏ）－である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５５．$X^{2'}$が、－Ｃ（Ｓ）－である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５６．$X^{2'}$が、－Ｃ（Ｓｅ）－である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５７．$X^{2'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５８．$X^{2'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３５９．$X^{2'}$が、－Ｃ（$R^{B2'}$）＝である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６０．$X^{2'}$が、－Ｃ（Ｏ$R^{B2'}$）＝（式中、$R^{B2'}$は、－$L^{B2'}$－Ｒ’である）である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６１．$X^{2'}$が、－Ｎ＝である、実施形態３５０～３５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６２．$X^{3'}$が、－ＮＲ’－である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６３．$X^{3'}$が、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６４．$X^{3'}$が、－ＮＨ－である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６５．$X^{3'}$が、－Ｎ（$R^{B3'}$）－（式中、$R^{B3'}$は、－$L^{B3'}$－Ｒ’である）である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６６．$X^{3'}$が、－Ｎ（Ｒ’）－である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６７．$X^{3'}$が、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）Ｒ）－である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６８．$X^{3'}$が、－Ｃ（$R^{B3'}$）＝である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３６９．$X^{3'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７０．$X^{3'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７１．$X^{3'}$が、－Ｎ＝である、実施形態３５０～３６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７２．$X^{4'}$が、－Ｃ（Ｏ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７３．$X^{4'}$が、－Ｃ（Ｓ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７４．$X^{4'}$が、－Ｃ（Ｓｅ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７５．$X^{4'}$が、－Ｃ（$R^{B4'}$）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７６．$X^{4'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７７．$X^{4'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３７８．$X^{4'}$が、－Ｃ（Ｏ$R^{B4'}$）＝（式中、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

３７９．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８０．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８１．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８２．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８３．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨ$R^{B4'}$）＝（式中、$R^{B4'}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８４．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨ$R^{B4'}$）＝（式中、$R^{B4'}$は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ’である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３８５．Ｒ’が、任意選択的に置換されたフェニルである、実施形態３８４のオリゴヌクレオチド。
３８６．Ｒ’が、任意選択的に置換されたナフチルである、実施形態３８４のオリゴヌクレオチド。
３８７．Ｒ’が、任意選択的に置換された２－ナフチルである、実施形態３８４のオリゴヌクレオチド。
３８８．Ｒ’が、２－ナフチルである、実施形態３８４のオリゴヌクレオチド。
３８９．Ｒ’が、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である、実施形態３８４のオリゴヌクレオチド。
３９０．Ｒ’が、メチルである、実施形態３８４のオリゴヌクレオチド。
３９１．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｒ’である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９２．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B4'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B4'}$は、独立して、－Ｈ又は任意選択的に置換された－$C_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９３．$X^{4'}$が、任意選択的に置換された－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９４．$X^{4'}$が、－Ｃ（－NH_2）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９５．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨＥｔ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９６．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨｉＰｒ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９７．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨＢｚ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９８．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ（CH_3）$_2$）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
３９９．$X^{4'}$が、－Ｃ（－Ｎ＝ＣＨＮ（CH_3）$_2$）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４００．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＰｈ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０１．$X^{4'}$が、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＰｈ）＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０２．$X^{4'}$が、－Ｃ（$R^{B4'}$）$_2$－である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

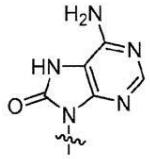
４０３．$X^{4'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０４．$X^{4'}$が、－Ｃ（＝Ｎ$R^{B4'}$）＝（式中、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０５．$X^{4'}$が、－Ｎ（$R^{B4'}$）－（式中、$R^{B4'}$は、－$L^{B4'}$－$R^{B41'}$である）である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０６．$X^{4'}$が、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０７．$X^{4'}$が、－ＮＨ－である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０８．$X^{4'}$が、－Ｎ＝である、実施形態３５０～３７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４０９．$X^{5'}$が、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１０．$X^{5'}$が、－ＮＨ－である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１１．$X^{5'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１２．$X^{5'}$が、－ＣＨ$_2$－である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１３．$X^{5'}$が、－Ｃ（Ｏ）＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１４．$X^{5'}$が、－Ｃ（Ｓ）＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１５．$X^{5'}$が、－Ｃ（Ｓｅ）＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１６．$X^{5'}$が、－Ｎ＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１７．$X^{5'}$が、－Ｃ（$R^{B5'}$）＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１８．$X^{5'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４１９．$X^{5'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２０．$X^{6'}$が、－Ｃ（$R^{B6'}$）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２１．$X^{6'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２２．$X^{6'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２３．$X^{6'}$が、－Ｃ（$R^{B6'}$）$_2$－である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２４．$X^{6'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２５．$X^{6'}$が、－Ｃ（Ｏ）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２６．$X^{6'}$が、－Ｃ（Ｓ）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２７．$X^{6'}$が、－Ｃ（Ｓｅ）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

４２８．$X^{6'}$が、－Ｎ＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４２９．$X^{6'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B6'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B6'}$は、独立して、－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$である）である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３０．$X^{6'}$が、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３１．$X^{6'}$が、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３２．$X^{6'}$が、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３３．$X^{6'}$が、－Ｃ（ＯＲ$^{B6'}$）＝（式中、$R^{B6'}$は、－$L^{B6'}$－$R^{B61'}$である）である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３４．$X^{6'}$が、－Ｃ（－ＯＲ’）＝である、実施形態３５０～４１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３５．$X^{7'}$が、－Ｃ（$R^{B7'}$）＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３６．$X^{7'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３７．$X^{7'}$が、－ＣＨ＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３８．$X^{7'}$が、－Ｃ（ＯＲ$^{B7'}$）＝（式中、$R^{B7'}$は、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である）である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４３９．$X^{7'}$が、－Ｃ（$R^{B7'}$）$_2$－である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４０．$X^{7'}$が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４１．$X^{7'}$が、－Ｃ（－Ｎ（$R^{B7'}$）$_2$）＝（式中、各$R^{B7'}$は、独立して、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である）である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４２．$X^{7'}$が、－Ｃ（－Ｎ（Ｒ’）$_2$）＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４３．$X^{7'}$が、－Ｃ（－ＮＨ$_2$）＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４４．$X^{7'}$が、－Ｃ（－ＮＨＲ’）＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４５．$X^{7'}$が、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ）＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４６．$X^{7'}$が、－Ｃ（－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$）＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４７．$X^{7'}$が、－Ｎ（$R^{B7'}$）－（式中、各$R^{B7'}$は、独立して、－$L^{B7'}$－$R^{B71'}$である）である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４８．$X^{7'}$が、任意選択的に置換された－ＮＨ－である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４４９．$X^{7'}$が、－ＮＨ－である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５０．$X^{7'}$が、－Ｎ＝である、実施形態３５０～４３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５１．$X^{8'}$が、Ｃである、実施形態３５０～４５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

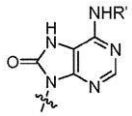
４５２．$X^{8'}$が、Ｎである、実施形態３５０～４５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５３．$X^{9'}$が、Ｃである、実施形態３５０～４５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５４．$X^{9'}$が、Ｎである、実施形態３５０～４５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５５．環ＢＡが、
【化８５５】



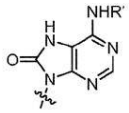
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５６．環ＢＡが、
【化８５６】



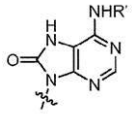
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５７．環ＢＡが、
【化８５７】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５８．環ＢＡが、
【化８５８】

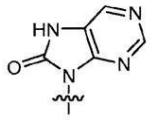


（式中、Ｒ’は、－Ｃ（Ｏ）Ｒである）
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４５９．環ＢＡが、
【化８５９】

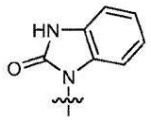


であり、Ｒ’が、－Ｃ（Ｏ）Ｐｈである、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６０．環ＢＡが、

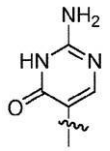
【化８６０】



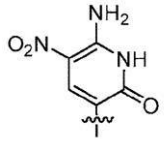
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６１．環ＢＡが、
【化８６１】



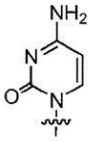
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６２．環ＢＡが、
【化８６２】



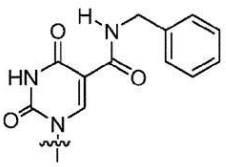
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６３．環ＢＡが、
【化８６３】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６４．環ＢＡが、
【化８６４】

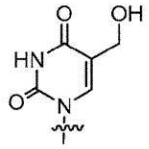


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６５．環ＢＡが、
【化８６５】

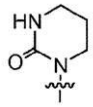


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６６．環ＢＡが、

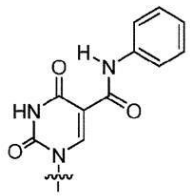
【化８６６】



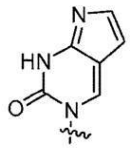
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６７．環ＢＡが、
【化８６７】



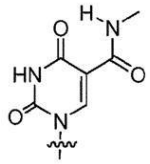
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６８．環ＢＡが、
【化８６８】



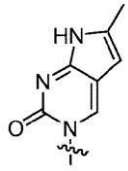
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４６９．環ＢＡが、
【化８６９】



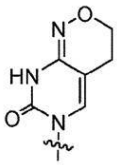
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７０．環ＢＡが、
【化８７０】



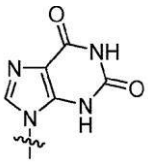
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７１．環ＢＡが、
【化８７１】



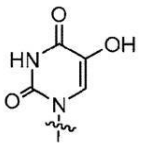
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７２．環ＢＡが、
【化８７２】



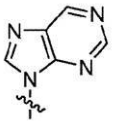
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７３．環ＢＡが、
【化８７３】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７４．環ＢＡが、
【化８７４】



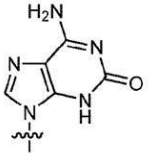
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７５．環ＢＡが、
【化８７５】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７６．環ＢＡが、
【化８７６】

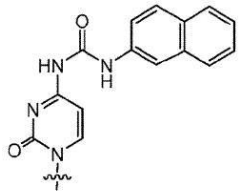


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７７．環ＢＡが、
【化８７７】

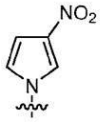


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

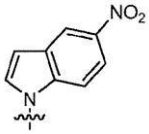
４７８．環ＢＡが、
【化８７８】



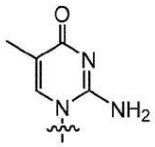
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４７９．環ＢＡが、
【化８７９】



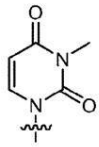
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８０．環ＢＡが、
【化８８０】



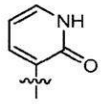
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８１．環ＢＡが、
【化８８１】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８２．環ＢＡが、
【化８８２】

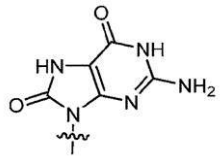


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８３．環ＢＡが、
【化８８３】

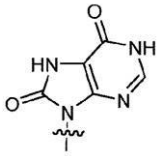


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８４．環ＢＡが、

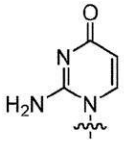
【化８８４】



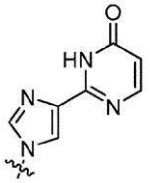
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８５．環ＢＡが、
【化８８５】



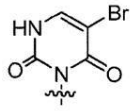
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８６．環ＢＡが、
【化８８６】



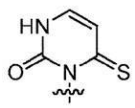
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８７．環ＢＡが、
【化８８７】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８８．環ＢＡが、
【化８８８】

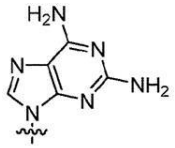


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４８９．環ＢＡが、
【化８８９】

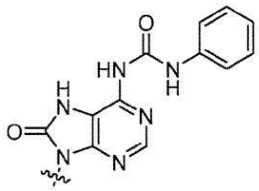


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９０．環ＢＡが、

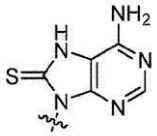
【化８９０】



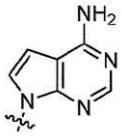
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９１．環ＢＡが、
【化８９１】



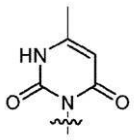
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９２．環ＢＡが、
【化８９２】



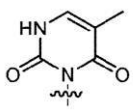
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９３．環ＢＡが、
【化８９３】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９４．環ＢＡが、
【化８９４】

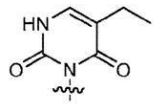


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９５．環ＢＡが、
【化８９５】

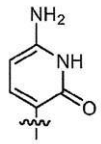


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９６．環ＢＡが、

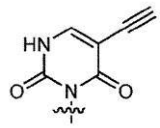
【化８９６】



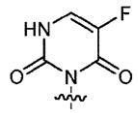
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９７．環ＢＡが、
【化８９７】



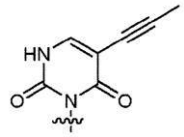
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９８．環ＢＡが、
【化８９８】



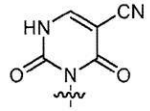
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
４９９．環ＢＡが、
【化８９９】



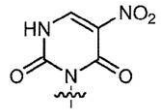
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５００．環ＢＡが、
【化９００】



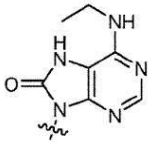
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０１．環ＢＡが、
【化９０１】



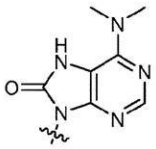
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０２．環ＢＡが、
【化９０２】



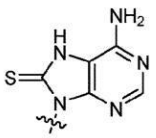
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０３．環ＢＡが、
【化９０３】



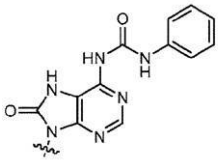
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０４．環ＢＡが、
【化９０４】



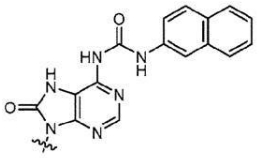
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０５．環ＢＡが、
【化９０５】



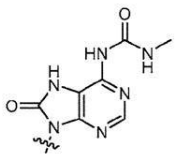
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０６環ＢＡが、
【化９０６】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０７．環ＢＡが、
【化９０７】

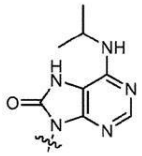


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５０８．環ＢＡが、
【化９０８】

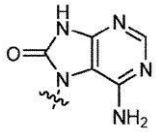


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

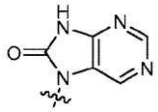
５０９．環ＢＡが、
【化９０９】



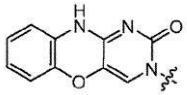
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１０．環ＢＡが、
【化９１０】



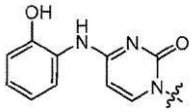
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１１．環ＢＡが、
【化９１１】



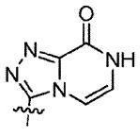
である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１２．環ＢＡが、
【化９１２】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１３．環ＢＡが、
【化９１３】

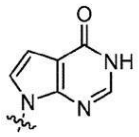


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１４．環ＢＡが、
【化９１４】

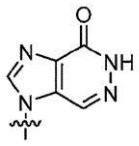


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１５．環ＢＡが、

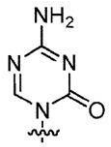
【化９１５】



である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１６．環ＢＡが、
【化９１６】

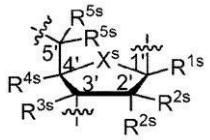


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１７．環ＢＡが、
【化９１７】

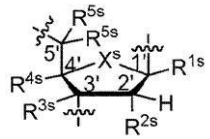


である、実施形態１４３～１４９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５１８．
５１９．核酸塩基が、環ＢＡ又はその互変異性体である、実施形態１４３～５１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２０．核酸塩基が、置換された環ＢＡ又はその互変異性体である、実施形態１４３～５１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２１．核酸塩基が、任意選択的に置換された環ＢＡ又はその互変異性体であり、それぞれの環－ＣＨ＝、－ＣＨ$_2$－及び－ＮＨ－が、任意選択的に及び独立して置換されている、実施形態１４３～５１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２２．核酸塩基が、任意選択的に置換された環ＢＡ又はその互変異性体であり、それぞれの環－ＣＨ＝及び－ＣＨ$_2$－が、任意選択的に及び独立して置換されている、実施形態１４３～５１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２３．核酸塩基が、任意選択的に置換された環ＢＡ又はその互変異性体であり、それぞれの環－ＣＨ＝が、任意選択的に及び独立して置換されている、実施形態１４３～５１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２４．０～２個（０、１又は２個）のヘテロ原子を有する６員環を含む糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２５．二環式糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２６．ＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２７．ｃＥｔ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２８．（Ｓ）－ｃＥｔ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５２９．

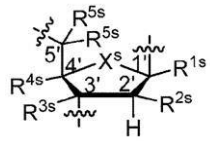
【化９１８】



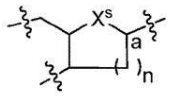
の構造を有する糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３０．各Ｒ^{2s}が、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＨ又は－ＯＲ^{ak}（式中、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態５２９のオリゴヌクレオチド。
５３１．糖が、
【化９１９】

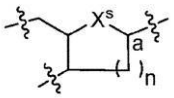


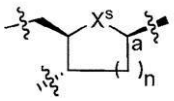
の構造を有する、実施形態５２９～５３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３２．糖が、
【化９２０】

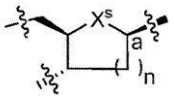


の構造を有する、実施形態５２９～５３１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３３．Ｒ^{1s}が、－Ｈである、実施形態５２９～５３２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３４．Ｒ^{2s}が、－Ｈである、実施形態５２９～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３５．Ｒ^{2s}が、－Ｆである、実施形態５２９～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３６．Ｒ^{2s}が、－ＯＨである、実施形態５２９～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３７．Ｒ^{2s}が、－ＯＲ^{ak}（式中、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態５２９～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３８．Ｒ^{2s}が、－ＯＭｅである、実施形態５２９～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５３９．Ｒ^{2s}が，－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である、実施形態５２９～５３３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４０．Ｒ^{3s}が、－Ｈである、実施形態５２９～５３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４１．Ｒ^{4s}が、－Ｈである、実施形態５２９～５４０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４２．Ｒ^{5s}の１つの存在が、－Ｈである、実施形態５２９～５４１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４３．Ｒ^{5s}の他の存在が、－Ｈである、実施形態５２９～５４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４４．Ｒ^{5s}の他の存在が、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、実施形態５２９～５４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５４５．任意選択的に置換された
【化９２１】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４６．
【化９２２】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４７．任意選択的に置換された
【化９２３】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４８．
【化９２４】


（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５４９．ｎが、０である、実施形態５４５～５４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５０．ｎが、１である、実施形態５４５～５４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５１．ｎが、２である、実施形態５４５～５４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５２．ｎが、３である、実施形態５４５～５４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５３．Ｘ^{s}が、－Ｏ－である、実施形態５２９～５５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５４．Ｘ^{s}が、－Ｓ－である、実施形態５２９～５５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５５．Ｘ^{s}が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態５２９～５５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５５６．X^Sが、－CH_2－である、実施形態５２９～５５２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５７．第２のドメインが、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５８．第２のドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５５９．第２のドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６０．修飾された糖が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（$R)_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態１３９～５５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６１．第２のドメインが、２’－Ｆ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６２．第２のドメインが、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６３．第２のドメインが、２’－ＯＭｅ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５６４．第２のドメインが、２’－Ｎ（$R)_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換さ

れたC$_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５６５．第２のドメインが、２’－NH_2修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５６６．第２のドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５６７．第２のドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５６８．第２のドメインが、２’－Ｆ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５６９．第２のドメインが、２’－ＯＨを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５７０．第２のドメインが、２個の２’－Ｈを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５７１．第２のドメインが、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５７２．第２のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

５７３．第２のドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％

、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７４．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７５．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７６．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７７．第２のドメインが、１つ以上のホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７８．第２のドメインが、１、２、３、４又は５個の負に荷電していないヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５７９．第２のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８０．第２のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８１．第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８２．第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８３．第２のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８４．第２のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８５．各キラルヌクレオチド間結合が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結

合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８６．第２のドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８７．第２のドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％等）が、Ｓｐであるか、又は第２のドメイン中の各キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８８．第２のドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５８９．第２のドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９０．第２のドメイン中の各ヌクレオチド間結合が、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９１．第２のドメインが、１つ以上の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～５８９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９２．第２のドメインが、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９３．第２のドメインが、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９４．第２のドメインが、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９５．第２のドメインが、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９６．第２のドメインが、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９７．第２のドメインが、５’から３’へと、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン及び第３のサブドメインを含むか又はそれらからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９８．第２のドメインが、５’から３’へと、第１のサブドメイン、第２のサブドメイン及び第３のサブドメインからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
５９９．第１のサブドメインが、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、

２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６００．第１のサブドメインが、約１０～２０個（例えば、約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０２．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、１個以下のミスマッチを含む、実施形態１～６０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、２個以下のミスマッチを含む、実施形態１～６０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０６．それぞれのバルジが、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１個以上の塩基対を含む、実施形態６０５のオリゴヌクレオチド。

６０７．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６０９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第１のサブドメインが、２個以下のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１０．第１のサブドメインが、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～５９９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１１．第１のサブドメインが、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１２．第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９

０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１３．第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１４．第１のサブドメインが、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む、実施形態６１１～６１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１５．第１のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、実施形態６１１～６１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１６．第１のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％

～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、実施形態６１１～６１３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１７．第１のサブドメインが、２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１８．第１のサブドメインが、２’－ＮＨ$_2$修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６１９．第１のサブドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２０．第１のサブドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２１．第１のサブドメインが、２’－Ｆ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２２．第１のサブドメインが、２’－ＯＨを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２３．第１のサブドメインが、２個の２’－Ｈを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２４．第１のサブドメインが、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２５．第１のサブドメインが、２’－ＯＭｅ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２６．第１のサブドメイン中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾を含む、実施形態５９７～６１６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６２７．第１のサブドメイン中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^B－４’修飾（式中、Ｌ^{B}は、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である）を含む、実施形態６２６のオリゴヌクレオチド。

６２８．第１のサブドメイン中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅを含む、実施形態６２６のオリゴヌクレオチド。

６２９．第１のサブドメインが、約３～８個の核酸塩基の長さを有する５’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６３０．５’末端部分が、約３～６個の核酸塩基の長さを有する、実施形態６２９のオリゴヌクレオチド。
６３１．５’末端部分が、第１のサブドメインの５’末端核酸塩基を含む、実施形態６２９又は６３０のオリゴヌクレオチド。
６３２．５’末端部分における糖の１つ以上が、独立して、修飾された糖である、実施形態６２９～６３１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６３３．修飾された糖が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態６３２のオリゴヌクレオチド。
６３４．修飾された糖の１つ以上が、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＲ（式中、Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む、実施形態６３２のオリゴヌクレオチド。
６３５．修飾された糖の１つ以上が、独立して、２’－Ｆ又は２’－ＯＭｅである、実施形態６３２のオリゴヌクレオチド。
６３６．５’末端部分が、１つ以上のミスマッチを含む、実施形態６２９～６３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６３７．５’末端部分が、１つ以上のゆらぎを含む、実施形態６２９～６３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６３８．５’末端部分が、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより高く）相補的である、実施形態６２９～６３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６３９．第１のサブドメインが、約３～８個の核酸塩基の長さを有する３’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４０．３’末端部分が、約１～３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態６３９のオリゴヌクレオチド。
６４１．３’末端部分が、第１のサブドメインの３’末端核酸塩基を含む、実施形態６３９又は６４０のオリゴヌクレオチド。
６４２．３’末端部分における糖の１つ以上が、独立して、修飾された糖である、実施形態６３９～６４１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４３．修飾された糖が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態６４２のオリゴヌクレオチド。
６４４．修飾された糖の１つ以上が、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態６４２のオリゴヌクレオチド。
６４５．どの修飾糖も、２’－ＯＭｅを含まない、実施形態６４２～６４４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４６．３’末端部分の各糖が、独立して、２個の２’－Ｈ又は２’－Ｆ修飾を含む、実施形態６３９～６４５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４７．３’末端部分が、１つ以上のミスマッチを含む、実施形態６２９～６３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４８．３’末端部分が、１つ以上のゆらぎを含む、実施形態６２９～６３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６４９．３’末端部分が、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより高く）相補的である、実施形態６２９～６３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６５０．第１のサブドメインが、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは

１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５１．第１のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５２．第１のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５３．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５４．第１のサブドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５５．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５６．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５７．第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５８．第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％

、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６５９．第１のサブドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６０．各キラルヌクレオチド間結合が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６１．第１のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６２．第１のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６３．第１のサブドメイン中の各キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６４．第１のサブドメインの１番目のヌクレオシドと２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態１～６６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６５．第１のサブドメイン中の各ヌクレオチド間結合が、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６６．第１のサブドメインが、１つ以上の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～６６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

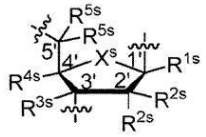
６６７．第１のサブドメインが、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６６８．第１のサブドメインが、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

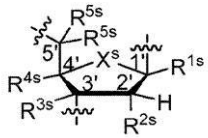
６６９．第１のサブドメインが、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７０．第１のサブドメインが、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７１．第１のサブドメインが、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７２．第２のサブドメインが、約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７３．第２のサブドメインが、約１～５個（例えば、約１、２、３、４又は５個）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７４．第２のサブドメインが、約１、２又は３個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７５．第２のサブドメインが、３個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７６．第２のサブドメインが、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７７．第２のドメインが、標的アデノシンの反対側の１個以下のヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６７９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、１個以下のミスマッチを含む、実施形態１～６７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８１．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、２個以下のミスマッチを含む、実施形態１～６７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８２．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８３．それぞれのバルジが、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１個以上の塩基対を含む、実施形態６８２のオリゴヌクレオチド。
６８４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８６．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第２のサブドメインが、２個以下のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８７．第２のサブドメインが、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～６７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

６８８．第２のサブドメインが、２個の２’－Ｈを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６８９．第２のサブドメインが、２’－ＯＨを含む１つ以上の糖（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９０．第２のサブドメインが、約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９１．それぞれの修飾糖が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態６９０のオリゴヌクレオチド。
６９２．第２のサブドメインが、２’－ＯＭｅ修飾を含む修飾された糖を含まない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９３．第２のサブドメインが、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む修飾された糖を含まない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９４．各２’－修飾糖が、２’－Ｆ修飾を含む糖である、実施形態６９０のオリゴヌクレオチド。
６９５．反対側のヌクレオシドの糖が、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９６．反対側のヌクレオシドの糖が、２個の２’－Ｈを含む、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９７．反対側のヌクレオシドの糖が、２’－ＯＨを含む、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９８．反対側のヌクレオシドの糖が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
６９９．反対側のヌクレオシドの糖が、修飾されている、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７００．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ０４である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０１．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１１である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０２．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１２である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０３．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１３である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０４．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１４である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０５．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１５である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０６．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１６である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０７．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１７である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０８．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１８である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７０９．反対側のヌクレオシドの糖が、ｓｍ１９である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１０．反対側のヌクレオシドの糖が、０～２個（０、１又は２個）のヘテロ原子を有する６員環を含む、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

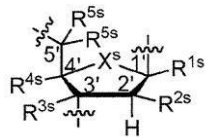
７１１．反対側のヌクレオシドの糖が、二環式糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１２．反対側のヌクレオシドの糖が、ＬＮＡ糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１３．反対側のヌクレオシドの糖が、ｃＥｔ糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１４．反対側のヌクレオシドの糖が、（Ｓ）－ｃＥｔ糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１５．反対側のヌクレオシドの糖が、
【化９２５】



の構造を有する、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１６．各R^{2s}が、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－ＯＨ又は－OR^{ak}（式中、R^{ak}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態７１５のオリゴヌクレオチド。
７１７．糖が、
【化９２６】

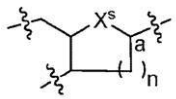


の構造を有する、実施形態７１５～７１６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１８．糖が、
【化９２７】

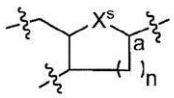


の構造を有する、実施形態７１５～７１６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７１９．R^{1s}が、－Ｈである、実施形態７１５～７１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２０．R^{2s}が、－Ｈである、実施形態７１５～７１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２１．R^{2s}が、－Ｆである、実施形態７１５～７１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２２．R^{2s}が、－ＯＨである、実施形態７１５～７１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２３．R^{2s}が、－OR^{ak}（式中、R^{ak}は、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態７１５～７１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２４．R^{2s}が、－ＯＭｅである、実施形態７１５～７１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２５．R^{2s}が，$-OCH_2CH_2OCH_3$である、実施形態７１５～７１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２６．R^{3s}が、－Ｈである、実施形態７１５～７２５のいずれか１つのオリゴヌクレ

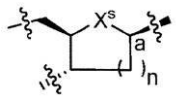
オチド。
７２７．R^{4s}が、－Ｈである、実施形態７１５～７２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２８．R^{5s}の１つの存在が、－Ｈである、実施形態７１５～７２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７２９．R^{5s}の他の存在が、－Ｈである、実施形態７１５～７２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３０．R^{5s}の他の存在が、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である、実施形態７１５～７２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３１．反対側のヌクレオシドの糖が、任意選択的に置換された
【化９２８】



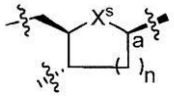
（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３２．反対側のヌクレオシドの糖が、
【化９２９】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３３．反対側のヌクレオシドの糖が、任意選択的に置換された
【化９３０】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３４．反対側のヌクレオシドの糖が、
【化９３１】



（式中、位置ａは、核酸塩基に結合され、X^sは、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３５．ｎが、０である、実施形態７３１～７３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３６．ｎが、１である、実施形態７３１～７３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３７．ｎが、２である、実施形態７３１～７３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド

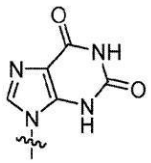
。
７３８．ｎが、３である、実施形態７３１～７３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７３９．X^Sが、－Ｏ－である、実施形態７１５～７３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４０．X^Sが、－Ｓ－である、実施形態７１５～７３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４１．X^Sが、任意選択的に置換された－CH_2－である、実施形態７１５～７３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４２．X^Sが、－CH_2－である、実施形態７１５～７３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４３．反対側のヌクレオシドの糖が、２’－Ｆを含む、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４４．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_1NN_0．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、２個の２’－Ｈを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４５．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_1NN_0．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、２’－ＯＨを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４６．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_1NN_0．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４７．反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_1NN_0．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、２’－Ｆを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４８．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_0NN_{-1}．．．３’におけるN_{-1}の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、２個の２’－Ｈを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７４９．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_0NN_{-1}．．．３’におけるN_{-1}の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、２’－ＯＨを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５０．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_0NN_{-1}．．．３’におけるN_{-1}の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５１．反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_0NN_{-1}．．．３’におけるN_{-1}の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）が、２’－Ｆを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５２．反対側のヌクレオシドの糖、反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_1N_0．．．３’におけるN_1の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）及び反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．N_0N_{-1}．．．３’におけるN_{-1}の糖、標的とアラインメントされる場合、N_0は、標的アデノシンの反対側にある）の各々が、独立して、天

然のＤＮＡ糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５３．反対側のヌクレオシドの糖が、天然のＤＮＡ糖であり、反対側のヌクレオシドの５’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$N_{1}$$N_{0}$．．．３’における$N_{1}$の糖、標的とアラインメントされる場合、$N_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）が、２’－Ｆ修飾糖であり、及び反対側のヌクレオシドの３’側の隣のヌクレオシドの糖（５’－．．．$N_{0}$$N_{-1}$．．．３’における$N_{-1}$の糖、標的とアラインメントされる場合、$N_{0}$は、標的アデノシンの反対側にある）が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～６９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５４．第２のサブドメインが、反対側のヌクレオシドの５’側に連結された５’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５５．５’末端部分が、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、１つ以上のミスマッチ又はゆらぎを含む、実施形態７５１のオリゴヌクレオチド。
７５６．５’末端部分が、１、２又は３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態７５１又は７５５のオリゴヌクレオチド。
７５７．５’末端部分の糖が、２個の２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）及び２’－Ｆ修飾糖から選択される、実施形態７５１～７５６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５８．第２のサブドメインが、反対側のヌクレオシドの３’側に連結された３’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７５９．３’末端部分が、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、１つ以上のミスマッチ又はゆらぎを含む、実施形態７５８のオリゴヌクレオチド。
７６０．３’末端部分が、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、１つ以上のミスマッチ及び／又はゆらぎを含む、実施形態７５８のオリゴヌクレオチド。
７６１．３’末端部分が、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、１つ以上のゆらぎを含む、実施形態７５８のオリゴヌクレオチド。
７６２．３’末端部分が、Ｉ又はその誘導体を含む、実施形態７５８のオリゴヌクレオチド。
７６３．３’末端部分が、相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、Ｉ及びＩ－Ｃゆらぎを含む、実施形態７５８のオリゴヌクレオチド。
７６４．３’末端部分が、１、２又は３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態７５８～７６３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７６５．３’末端部分の糖が、２個の２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）及び２’－Ｆ修飾糖から選択される、実施形態７５８～７６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７６６．３’末端部分の糖が、２個の２’－Ｈを有する糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）である、実施形態７５８～７６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７６７．第２のサブドメインが、約１～１０個（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７６８．第２のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１０

０％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７６９．第２のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７０．第２のサブドメイン中の各修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７１．第２のサブドメイン中の各修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７２．第２のサブドメイン中の各修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７３．第２のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７４．第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７５．第２のサブドメイン中の各キラルヌクレオチド間結合が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７６．第２のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリ

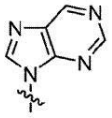
ゴヌクレオチド。
７７７．第２のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７８．第２のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７７９．第２のサブドメイン中の各キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８０．第２のサブドメイン中の各ヌクレオチド間結合が、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８１．第２のサブドメインが、１つ以上の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～７７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８２．反対側のヌクレオシドが、天然のリン酸結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～７７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８３．反対側のヌクレオシドが、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその５’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～７８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８４．反対側のヌクレオシドが、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～７８３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８５．反対側のヌクレオシド（０位）の３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位）が、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－２位）に連結される、実施形態１～７８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８６．修飾されたヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、実施形態７８３～７８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８７．修飾されたヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態７８３～７８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８８．修飾されたヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、実施形態７８３～７８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７８９．修飾されたヌクレオチド間結合が、中性荷電のヌクレオチド間結合である、実施形態７８３～７８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９０．キラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態７８６～７８９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９１．キラルヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態７８６～７９０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

７９２．キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態７８６～７９０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９３．５’側のすぐ隣のヌクレオシドが、修飾された糖を含む、実施形態７８２～７９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９４．５’側のすぐ隣のヌクレオシドが、２’－Ｆ修飾を含む修飾された糖を含む、実施形態７８２～７９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９５．５’側のすぐ隣のヌクレオシドが、２個の２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、実施形態７８２～７９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９６．反対側のヌクレオシドが、天然のリン酸結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～７７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９７．反対側のヌクレオシドが、修飾されたヌクレオチド間結合を介してその３’側のすぐ隣のヌクレオシドに連結される、実施形態１～７７９及び７８１～７９５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
７９８．修飾されたヌクレオチド間結合が、キラルヌクレオチド間結合である、実施形態７９７のオリゴヌクレオチド。
７９９．修飾されたヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態７９７又は７９８のオリゴヌクレオチド。
８００．修飾されたヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、実施形態７９７又は７９８のオリゴヌクレオチド。
８０１．修飾されたヌクレオチド間結合が、中性荷電のヌクレオチド間結合である、実施形態７９７又は７９８のオリゴヌクレオチド。
８０２．キラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態７９８～８０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０３．キラルヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態７９８～８０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０４．キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態７９８～８０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０５．３’側のすぐ隣のヌクレオシドが、修飾された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０６．３’側のすぐ隣のヌクレオシドが、２’－Ｆ修飾を含む修飾された糖を含む、実施形態８０４のオリゴヌクレオチド。
８０７．３’側のすぐ隣のヌクレオシドが、２個の２’－Ｈを含む糖（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、実施形態８０４のオリゴヌクレオチド。
８０８．３’側のすぐ隣のヌクレオシドが、Ｇではない塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８０９．３’側のすぐ隣のヌクレオシドが、Ｇと比べて立体的ではない塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１０．３’側のすぐ隣のヌクレオシドが、式ＢＡ－ＶＩの構造を有する環ＢＡであるか又はそれを含む核酸塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１１．環ＢＡが、実施形態３５２～５２３のいずれか１つの環ＢＡである、実施形態８０８～８１０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１２．核酸塩基が、
【化９３２】

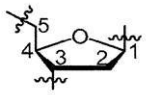


である、実施形態８０８～８１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

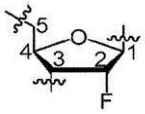
８１３．核酸塩基が、
【化９３３】



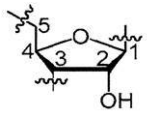
である、実施形態８０８～８１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１４．核酸塩基が、ヒポキサンチンである、実施形態８０８～８１１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１５．標的核酸が、５’－ＣＡ－３’（式中、Ａは、標的アデノシンである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１６．５’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、
【化９３４】



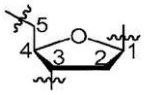
であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１７．５’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、
【化９３５】



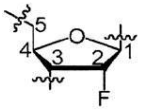
であるか又はそれを含む、実施形態１～８１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１８．５’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、
【化９３６】



であるか又はそれを含む、実施形態１～８１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８１９．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける糖が、
【化９３７】

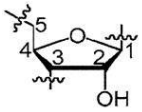


であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２０．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける糖が、
【化９３８】

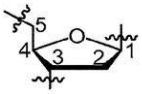


であるか又はそれを含む、実施形態１～８１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２１．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにおける糖が、

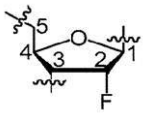
【化９３９】



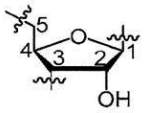
であるか又はそれを含む、実施形態１～８１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２２．３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、
【化９４０】



であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２３．３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、
【化９４１】



であるか又はそれを含む、実施形態１～８２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２４．３’側のすぐ隣のヌクレオシドにおける糖が、
【化９４２】



であるか又はそれを含む、実施形態１～８２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２５．第２のサブドメインが、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２６．第２のサブドメインが、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２７．第２のサブドメインが、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２８．第２のサブドメインが、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８２９．第２のサブドメインが、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３０．第３のサブドメインが、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３１．第３のサブドメインが、約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３２．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレ

オチド。
８３３．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、２個以上のミスマッチを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３４．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、１個以下のミスマッチを含む、実施形態１～８３２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３５．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、２個以下のミスマッチを含む、実施形態１～８３２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３６．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のバルジを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３７．それぞれのバルジが、独立して、ワトソン－クリック又はゆらぎ対ではない１個以上の塩基対を含む、実施形態８３６のオリゴヌクレオチド。
８３８．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、１個以上（例えば、１～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８３９．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、２個以上のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４０．オリゴヌクレオチドが相補性に関して標的核酸とアラインメントされる場合、第３のサブドメインが、２個以下のゆらぎ対を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４１．第３のサブドメインが、標的核酸と完全に相補的である、実施形態１～８３１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４２．第３のサブドメインが、２’－Ｆではない修飾を独立して有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４３．第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８４４．第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、

６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、２’－Ｆではない修飾を有する修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８４５．第３のサブドメインが、二環式糖（例えば、ＬＮＡ）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を有する糖から独立して選択される約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８４６．第３のサブドメイン中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８４７．第３のサブドメイン中の糖の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８４８．第３のサブドメインが、２’－Ｎ（Ｒ)$_2$修飾（式中、各Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８４９．第３のサブドメインが、２’－NH_2修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５０．第３のサブドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）のＬＮＡ糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５１．第３のサブドメインが、１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５２．第３のサブドメインが、２’－Ｆ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５３．第３のサブドメインが、２’－ＯＨを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５４．第３のサブドメインが、２個の２’－Ｈを含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５５．第３のサブドメインが、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５６．第３のサブドメインが、２’－ＯＭｅ修飾を含む１個以上（例えば、約１～２０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の修飾糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５７．第３のサブドメイン中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－L^B－４’修飾を含む、実施形態１～８４７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８５８．第３のサブドメイン中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－L^B－４’修飾（式中、L^Bは、任意選択的に置換された－CH_2－である）を含む、実施形態８５７のオリゴヌクレオチド。
８５９．第３のサブドメイン中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅを含む、実施形態８５７のオリゴヌクレオチド。
８６０．第３のサブドメインが、約１～８個の核酸塩基の長さを有する５’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６１．５’末端部分が、約１、２又は３個の核酸塩基の長さを有する、実施形態８６０のオリゴヌクレオチド。
８６２．５’末端部分が、第２のサブドメインに結合している、実施形態８６０又は８６１のオリゴヌクレオチド。
８６３．５’末端部分における糖の１つ以上が、独立して、修飾された糖である、実施形態８６０～８６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６４．修飾された糖が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（R_2）修飾を有する糖（式中、各

Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態８６３のオリゴヌクレオチド。
８６５．修飾された糖の１つ以上が、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態８６３のオリゴヌクレオチド。
８６６．５’末端部分の１つ以上の糖が、独立して、２個の２’－Ｈ（例えば、天然のＤＮＡ糖）を含む、実施形態８６０～８６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６７．５’末端部分の１つ以上の糖が、独立して、２’－ＯＨ（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む、実施形態８６０～８６６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６８．５’末端部分の糖が、独立して、２個の２’－Ｈ（例えば、天然のＤＮＡ糖）又は２’－ＯＨ（例えば、天然のＲＮＡ糖）を含む、実施形態８６０～８６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８６９．５’末端部分の糖が、独立して、天然のＤＮＡ糖又はＲＮＡ糖である、実施形態８６０～８６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７０．５’末端部分が、１つ以上のミスマッチを含む、実施形態８６０～８６９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７１．５’末端部分が、１つ以上のゆらぎを含む、実施形態８６０～８７０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７２．５’末端部分が、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより高く）相補的である、実施形態８６０～８７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７３．第３のサブドメインが、約１～８個の核酸塩基の長さを有する３’末端部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７４．３’末端部分が、約１、２、３又は４個の核酸塩基の長さを有する、実施形態８７３のオリゴヌクレオチド。
８７５．３’末端部分が、第３のサブドメインの３’末端核酸塩基を含む、実施形態８７３又は８７４に記載のオリゴヌクレオチド。
８７６．３’末端部分における糖の１つ以上が、独立して、修飾された糖である、実施形態８７３～８７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７７．修飾された糖が、独立して、二環式糖（例えば、ＬＮＡ糖）、非環式糖（例えば、ＵＮＡ糖）、２’－ＯＲ修飾を有する糖又は２’－Ｎ（Ｒ）$_2$修飾を有する糖（式中、各Ｒは、独立して、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、実施形態８７６のオリゴヌクレオチド。
８７８．１つ以上の修飾糖が、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態８７６～８７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８７９．第３のサブドメインにおける少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、９０％又は９５％の糖が、独立して、２’－Ｆを含む、実施形態８７６～８７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８０．３’末端部分中の１つ以上の糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む、実施形態８７６～８７９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８１．３’末端部分中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は２’－Ｏ－Ｌ^{B}－４’修飾を含む、実施形態８８０のオリゴヌクレオチド。
８８２．Ｌ^{B}が、任意選択的に置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態８８０～８８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８３．Ｌ^{B}が、－ＣＨ$_2$－である、実施形態８８０～８８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８４．３’末端部分中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅを含む、実施形態８８０のオリゴヌクレオチド。
８８５．３’末端部分が、１つ以上のミスマッチを含む、実施形態８７３～８８４のいず

れか１つのオリゴヌクレオチド。
８８６．３’末端部分が、１つ以上のゆらぎを含む、実施形態８７３～８８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８７．３’末端部分が、標的核酸に対して約６０～１００％（例えば、６６％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又はより高く）相補的である、実施形態８７３～８８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８８．第３のサブドメインが、約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８８９．第３のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９０．第３のサブドメイン中のヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９１．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、キラルヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９２．第３のサブドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９３．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９４．それぞれの修飾されたヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
８９５．第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、

９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８９６．第３のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８９７．第３のサブドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、キラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８９８．各キラルヌクレオチド間結合が、独立して、キラル制御されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

８９９．第３のサブドメイン中の少なくとも約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）のキラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

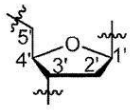
９００．第３のサブドメイン中のキラルヌクレオチド間結合の少なくとも５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９０１．第３のサブドメイン中の各キラルヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

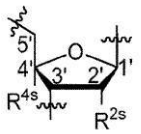
９０２．第３のサブドメインの最後のヌクレオシドと最後から２番目のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態１～９００のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９０３．第２のサブドメインの最後のヌクレオシド及び第３のサブドメインの最初のヌクレオシドを連結するヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９０４．－２位のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９０５．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態９０３～９０４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９０６．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、Ｒｐである、実施形態９０５のオリゴヌクレオチド。
９０７．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態９０５のオリゴヌクレオチド。
９０８．第３のサブドメイン中の各ヌクレオチド間結合が、独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９０９．第３のサブドメインが、１つ以上の天然のリン酸結合を含む、実施形態１～９０７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１０．第３のサブドメインが、標的核酸にＡＤＡＲタンパク質をリクルートし得るか、又はそのリクルートメントを促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１１．第３のサブドメインが、標的核酸を伴うＡＤＡＲタンパク質と相互作用し得るか、又は標的核酸とＡＤＡＲタンパク質の相互作用を促進するか若しくはそれに寄与する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１２．第３のサブドメインが、酵素活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１３．第３のサブドメインが、ＡＤＡＲ１のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１４．第３のサブドメインが、ＡＤＡＲ２のデアミナーゼ活性を有するドメインと接触する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１５．それぞれのゆらぎ塩基対が、独立して、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｔ、Ａ－Ａ又は逆向きのＡ－Ｔである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１６．それぞれのゆらぎ塩基対が、独立して、Ｇ－Ｕ、Ｉ－Ａ、Ｇ－Ａ、Ｉ－Ｕ又はＩ－Ｃである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１７．それぞれの環式糖又は各糖が、独立して、任意選択的に置換された
【化９４３】

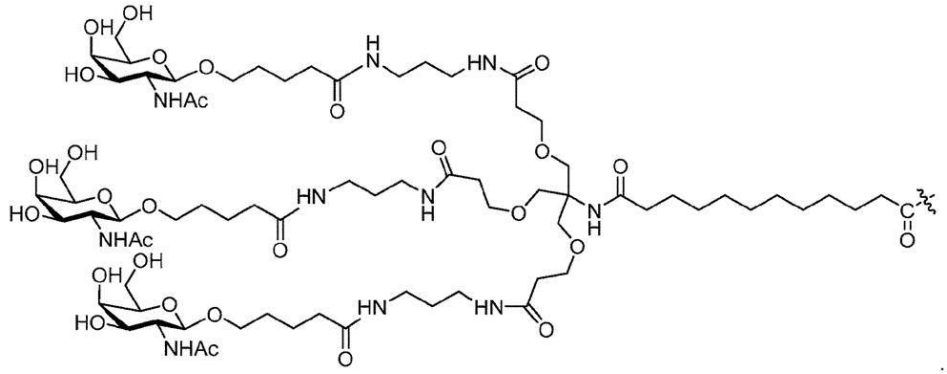


である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１８．それぞれの環式糖又は各糖が、独立して、
【化９４４】

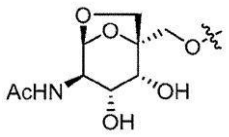


の構造を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９１９．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{2s}及びＲ^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態９１８のオリゴヌクレオチド。
９２０．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{2s}は、－ＯＲであり、及びＲ^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態９１８～９１９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２１．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{2s}は、－ＯＲであり、Ｒは、

任意選択的に置換されたＣ$_{1～4}$アルキルであり、及びＲ^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態９１８～９２０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２２．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{2s}は、－ＯＭｅであり、及びＲ^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態９１８～９２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２３．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{2s}は、－Ｆであり、及び^{4s}は、Ｈである）を含む、実施形態９１８～９２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２４．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{4s}及びＲ^{2s}は、任意選択的に置換された２’－Ｏ－ＣH_2－４’の構造を有する架橋を形成する）を含む、実施形態９１８～９２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２５．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の糖（式中、Ｒ^{4s}及びＲ^{2s}は、２’－Ｏ－ＣH_2－４’の構造を有する架橋を形成する）を含む、実施形態９１８～９２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２６．オリゴヌクレオチドが、追加の化学的部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２７．オリゴヌクレオチドが、標的化部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２８．オリゴヌクレオチドが、炭水化物部分を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９２９．その部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、実施形態９２６～９２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３０．その部分が、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか又はそれを含む、実施形態９２６～９２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３１．その部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、実施形態９２６～９２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３２．その部分が、任意選択的に置換された
【化９４５】

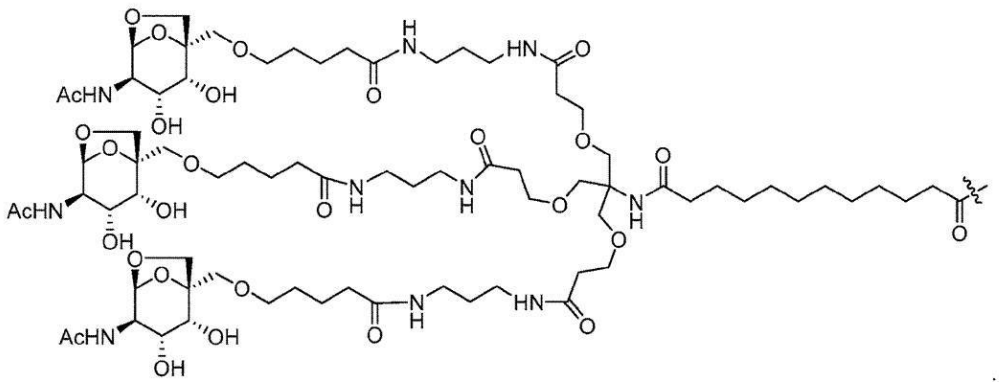


であるか又はそれを含む、実施形態９２６～９３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３３．その部分が、任意選択的に置換された
【化９４６】



であるか又はそれを含む、実施形態９２６～９３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９３４．その部分が、任意選択的に置換された

【化９４７】



であるか又はそれを含む、実施形態９２６～９３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９３５．その部分が、リンカーを介してオリゴヌクレオチド鎖に連結されている、実施形態９２６～９３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９３６．リンカーが、Ｌ００１であるか又はそれを含む、実施形態９３５のオリゴヌクレオチド。

９３７．Ｌ００１が、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結されている、実施形態９３６のオリゴヌクレオチド。

９３８．追加の化学的部分が、核酸部分であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９３９．核酸が、アプタマーであるか又はそれを含む、実施形態９３８のオリゴヌクレオチド。

９４０．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチドが送達された（例えば、細胞中に）後に切断される、実施形態９２６～９３９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４１．オリゴヌクレオチドが、塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４２．オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４３．オリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４４．オリゴヌクレオチドが、アンモニウム塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４５．存在する場合、少なくとも１つ又はそれぞれの中性のヌクレオチド間結合が、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４６．存在する場合、それぞれの負に荷電していないヌクレオチド間結合が、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４７．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの５、６、７、８、９、１０、１１又は１２個以下のヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４８．３’から標的ヌクレオシドの反対側ヌクレオシドまでの５、６、７、８、９、１０、１１又は１２個以下のヌクレオシドであり、ヌクレオシドの各々が、独立して、任意選択的に置換されたＡ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ又はその互変異性体である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９４９．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％）が、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９５０．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約

５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％）が、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合又は負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５１．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの１、２又は３個以下のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５２．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの１、２又は３個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５３．３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの１、２又は３個以下のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５４．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドと、その３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位とみなされる）との間のヌクレオチド間結合が、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５５．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドと、その３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位とみなされる）との間のヌクレオチド間結合が、キラル制御されたＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～９５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５６．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドと、その３’側のすぐ隣のヌクレオシド（－１位とみなされる）との間のヌクレオチド間結合が、キラル制御されたＳｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～９５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５７．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合されるヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、及び任意選択的に、３’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでＲｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合のみである、実施形態１～９５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５８．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合されるヌクレオチド間結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～９５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９５９．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドにその糖の３’位（－１位とみなされる）で結合されるヌクレオチド間結合が、立体的に不規則なホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１～９５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６０．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドの３’側のすぐ隣のヌクレオシドと、その次の３’側のすぐ隣のヌクレオシドとの間のヌクレオチド間結合（例えば、５’－．．．$N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’のN_{-1}とN_{-2}との間の－２位、N_0は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドを表す）が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、実施形態１～９５３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６１．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、立体的に不規則である、実施形態９６０のオリゴヌクレオチド。
９６２．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態９６０のオリゴヌクレオチド。
９６３．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態９６０のオリゴヌクレオチド。
９６４．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＲｐである、実施形態９６０のオリゴヌクレオチド。
９６５．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド

間結合である、実施形態９６０～９６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６６．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、実施形態９６０～９６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６７．負に荷電していないヌクレオチド間結が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５又はｎ０２６である、実施形態９６０～９６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６８．最初のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９６９．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、立体的に不規則である、実施形態９６８のオリゴヌクレオチド。
９７０．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態９６８のオリゴヌクレオチド。
９７１．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態９６８のオリゴヌクレオチド。
９７２．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＲｐである、実施形態９６８のオリゴヌクレオチド。
９７３．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態９６８～９７２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９７４．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、実施形態９６８～９７２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９７５．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、実施形態９６８～９７２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９７６．最後のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９７７．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、立体的に不規則である、実施形態９７６のオリゴヌクレオチド。
９７８．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態９７６のオリゴヌクレオチド。
９７９．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態９７６のオリゴヌクレオチド。
９８０．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＲｐである、実施形態９７６のオリゴヌクレオチド。
９８１．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態９７６～９８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８２．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、実施形態９７６～９８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８３．負に荷電していないヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、実施形態９７６～９８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８４．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して－３位のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８５．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して－６位のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８６．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して－４及び／又は－５位のヌクレオチド間結合が、修飾されたヌクレオチド間結合、例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８７．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドが、５’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０位以上にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

９８８．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドが、３’末端から２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０位以上にある、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９８９．位置が、４位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９０．位置が、５位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９１．位置が、６位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９２．位置が、７位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９３．位置が、８位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９４．位置が、９位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９５．位置が、１０位である、実施形態９８７又は９８８のオリゴヌクレオチド。
９９６．５’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでのヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％）が、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、これが、任意選択的にキラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９９７．５’から標的ヌクレオシド（例えば、標的アデノシン）の反対側のヌクレオシドまでのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の約５０％～１００％（例えば、約又は少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％又は９５％）がそれぞれ、キラル制御され、及びＳｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９９８．５’から標的アデノシンの反対側のヌクレオシドまでの０個又は１、２若しくは３個以下のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
９９９．標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドに対して＋５位のヌクレオチド間結合（例えば、．．．$N_{+5}N_{+4}N_{+3}N_{+2}N_{+1}N_0$．．．に関して、$N_{+4}$及び$N_{+5}$を連結するヌクレオチド間結合、$N_0$は、標的ヌクレオシドの反対側のヌクレオシドである）が、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ではない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０００．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、修飾されたヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１００１．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋６～＋８位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合であり、任意選択的にキラル制御される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１００２．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋６、＋７、＋８、＋９及び＋１１位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、Ｒｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１００３．標的アデノシンの反対側のヌクレオシドに対して＋５、＋６、＋７、＋８及び＋９位の１つ以上又は全てのヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１００４．オリゴヌクレオチドが、PiZZアレル（例えば、ａｔｃｇａｃＡａｇａａａｇｇａｃｔｇａａｇｃ）に対して約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、

７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％等）の相補性を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１００５．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１００６．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１００７．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１００８．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１００９．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１０．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１１．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１２．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１３．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１４．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１５．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１６．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１７．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１８．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０１９．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＩＵＣＧＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２０．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２１．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２２．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２３．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２４．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２５．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２６．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２７．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２８．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０２９．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＣＧＵＣＧＡである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３０．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３１．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）から１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３２．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３３．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵから１、２、３、４又は５箇所以下の位置で異なる配列であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０３４．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３５．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３６．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵ（式中、それぞれのＵは、独立して、Ｔで置き換えられ得るか又はその逆であり得る）であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３７．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３８．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０３９．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵであるか又はそれを含む、実施形態１～１０２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４０．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＴＵＩＵＣＧＡＵである、実施形態１～１０２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４１．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＵＡＩＵＣＧＡＵであるか又はそれを含む、実施形態１～１０２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４２．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、ＣＣＣＡＧＣＡＧＣＵＵＣＡＧＵＣＣＣＵＵＵＣＵＡＩＵＣＧＡＵである、実施形態１～１０２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４３．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］及びｚｄｎｐ又は表ＢＡ－１から選択される核酸塩基から選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された核酸塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４４．ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ及びｂ００７Ａから選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された核酸塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４５．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ及びｂ００７Ｃから選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された核酸塩基を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０４６．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１

４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］及びｚｄｎｐから選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された核酸塩基を含むオリゴヌクレオチド。

１０４７．ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ及びｂ００７Ａから選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された核酸塩基を含むオリゴヌクレオチド。

１０４８．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ及びｂ００７Ｃから選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された核酸塩基を含むオリゴヌクレオチド。

１０４９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００６Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５５．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００７Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５６．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００８Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００９Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０５９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６５．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０６６．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０６７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００５Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０６８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００６Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０６９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００７Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００１Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７５．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７６．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００５Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７７．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００６Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７８．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００７Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０７９．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００８Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８０．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００９Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８１．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００２Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８２．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００３Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８３．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ００４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８４．任意選択的に保護された核酸塩基ｂ０１４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８５．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎＴ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８６．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｅ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８７．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｆｌ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８８．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｐｒｙ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０８９．任意選択的に保護された核酸塩基［３ｎｃｎ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９０．任意選択的に保護された核酸塩基［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１０９１．任意選択的に保護された核酸塩基［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９２．任意選択的に保護された核酸塩基［ｃ７Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９３．任意選択的に保護された核酸塩基［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９４．任意選択的に保護された核酸塩基［ｚ２ｃ３Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９５．任意選択的に保護された核酸塩基［ｚ５Ｃ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９６．任意選択的に保護された核酸塩基ｚｄｎｐを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９７．核酸塩基が、天然のＤＮＡ糖に結合される、実施形態１０４３～１０９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９８．核酸塩基が、天然のＲＮＡ糖に結合される、実施形態１０４３～１０９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１０９９．核酸塩基が、修飾された糖に結合される、実施形態１０４３～１０９６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１００．修飾された糖が、２’－修飾糖である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０１．修飾された糖が、２’－Ｆ修飾糖である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０２．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０３．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである）である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０４．修飾された糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０５．修飾された糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０６．修飾された糖が、ＬＮＡ糖である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０７．修飾された糖が、非環式糖である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０８．修飾された糖が、任意選択的に置換された６員環を含む、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１０９．修飾された糖が、ｓｍ０４である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１０．修飾された糖が、ｓｍ１１である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１１．修飾された糖が、ｓｍ１２である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１２．修飾された糖が、ｓｍ１３である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１３．修飾された糖が、ｓｍ１４である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１４．修飾された糖が、ｓｍ１５である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１５．修飾された糖が、ｓｍ１６である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１６．修飾された糖が、ｓｍ１７である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１７．修飾された糖が、ｓｍ１８である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１８．修飾された糖が、ｓｍ１９である、実施形態１０９９のオリゴヌクレオチド。
１１１９．ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３

ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ及びＴｓｍ１８から選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１２０．ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ及びｂ００７Ａから選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１２１．ｂ００１Ａｓｍ１５、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００８Ｕｓｍ１５、Ｃｓｍ１９、ｂ００８Ｕｓｍ１９から選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１２２．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ、ｂ００７Ｃ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９及びＴｓｍ１８から選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１２３．ａＣ、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１ｒＡ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００３ｍＣ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ０４、Ｃｓｍ１１、Ｇｓｍ１１、Ｔｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１１、ｂ００９Ｃｓｍ１２、Ｇｓｍ１２、Ｔｓｍ１２、Ｃｓｍ１２、ｒＣｓｍ１３、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９、Ｌ０３４、ｚｄｎｐ及びＴｓｍ１８から選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド。

１１２４．ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ及びｂ００７Ａから選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド。

１１２５．ｂ００１Ａｓｍ１５、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００８Ｕｓｍ１５、Ｃｓｍ１９、ｂ００８Ｕｓｍ１９から選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド。

１１２６．ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ、ｂ００７Ｃ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９及びＴｓｍ１８から選択される、任意選択的に保護されたヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド。

１１２７．Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９及びＴｓｍ１８から選択されるヌクレオシドの任意選択的に保護された糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１２８．任意選択的に保護されたヌクレオシドａＣを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１２９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００６Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００７Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００９Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１０Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１３９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１１Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１２Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１３Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１４Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１５Ｕを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１ｒＡを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１４９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００５Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００６Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００７Ａを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１５３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｇを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３ｍＣを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１５９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００５Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６０．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００６Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６１．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００７Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｃを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００２Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００３Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ０１４Ｉを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６７．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎＴ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６８．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｅ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１６９．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｆｌ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７０．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｐｒｙ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７１．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｃｎ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７２．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７３．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７４．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｃ７Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７５．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７６．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｚ２ｃ３Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７７．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｚ５Ｃ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１１７８．任意選択的に保護されたヌクレオシドＡｓｍ０１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１７９．任意選択的に保護されたヌクレオシドＧｓｍ０１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８０．任意選択的に保護されたヌクレオシド５ＭＳｆＣを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８１．任意選択的に保護されたヌクレオシドＵｓｍ０４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８２．任意選択的に保護されたヌクレオシド５ＭＲｄＴを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８３．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ０４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８４．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８５．任意選択的に保護されたヌクレオシドＧｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８６．任意選択的に保護されたヌクレオシドＴｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８７．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００９Ｃｓｍ１１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８８．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００９Ｃｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１８９．任意選択的に保護されたヌクレオシドＧｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９０．任意選択的に保護されたヌクレオシドＴｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９１．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９２．任意選択的に保護されたヌクレオシドｒＣｓｍ１３を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９３．任意選択的に保護されたヌクレオシドｒＣｓｍ１４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９４．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１５含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９５．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００１Ａｓｍ１５を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９６．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｕｓｍ１５を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９７．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１６を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９８．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１７を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１１９９．任意選択的に保護されたヌクレオシドｂ００８Ｕｓｍ１９を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２００．任意選択的に保護されたヌクレオシドＣｓｍ１９を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０１．任意選択的に保護された脱塩基ヌクレオシドを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０２．任意選択的に保護されたＬ０１０を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１２０３．任意選択的に保護されたヌクレオシドＬ０３４を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０４．任意選択的に保護されたヌクレオシドｚｄｎｐを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０５．任意選択的に保護されたヌクレオシドＴｓｍ１８を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０６．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎＴ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０７．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｅ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０８．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｆｌ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２０９．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｐｒｙ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１０．任意選択的に保護されたヌクレオシド［３ｎｃｎ５Ｕ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１１．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｎａｔｈ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１２．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１３．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｃ７Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１４．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１５．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｚ２ｃ３Ｉｎ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１６．任意選択的に保護されたヌクレオシド［ｚ５Ｃ］を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１７．それぞれの任意選択的に保護された核酸塩基又はヌクレオシドが、それぞれ独立して、任意選択的に置換された核酸塩基又はヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１８．それぞれの任意選択的に保護されたか又は置換された核酸塩基又はヌクレオシドが、それぞれ保護されていないか又は置換されていない、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２１９．－Ｙ－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－の構造を有するヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２０．－Ｙ－Ｐ（＝Ｗ）（－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}）－Ｚ－の構造を有するヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド。
１２２１．Ｗが、Ｏである、実施形態１２１９又は１２２０のオリゴヌクレオチド。
１２２２．Ｗが、Ｓである、実施形態１２１９又は１２２０のオリゴヌクレオチド。
１２２３．Ｙが、－Ｏ－である、実施形態１２１９～１２２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２４．Ｚが、共有結合である、実施形態１２１９～１２２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２５．Ｚが、－Ｏ－である、実施形態１２１９～１２２３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２６．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}を含むヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド。
１２２７．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}を含むヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２８．－Ｘ－Ｒ^{Ｌ}が、－Ｎ（Ｒ’）SO_2Ｒ”（式中、Ｒ”は、Ｒ’、－ＯＲ’又は－Ｎ

Ｒ’)$_2$である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２２９．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３０．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、メチルである）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３１．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３２．ｎ００２を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３３．ｎ００６を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３４．ｎ０２０を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３５．－ＯＰ（＝Ｏ）（ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$）Ｏ－を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３６．最初の１つ、２つ又は３つのヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、実施形態１２２８～１２３５のいずれか１つのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３７．最後の１つ、２つ又は３つのヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、実施形態１２２８～１２３５のいずれか１つのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３８．１つ以上の内部のヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、実施形態１２２８～１２３５のいずれか１つのヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２３９．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、Ｒ’、－ＯＲ’又は－Ｎ（Ｒ’)$_2$である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４０．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４１．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、メチルである）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４２．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４３．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、－ＯＲ’である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４４．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ”（式中、Ｒ”は、－Ｎ（Ｒ’)$_2$である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４５．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｏ）（Ｒ”)$_2$（式中、各Ｒ”は、独立して、Ｒ’、－ＯＲ’又は－Ｎ（Ｒ’)$_2$である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４６．－Ｘ－Ｒ^{L}が、－Ｎ（Ｒ’）Ｐ（Ｓ）（Ｒ”)$_2$（式中、各Ｒ”は、独立して、Ｒ’、－ＯＲ’又は－Ｎ（Ｒ’)$_2$である）である、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４７．－Ｘ－Ｒ^{L}が、表Ｌ－１、Ｌ－２、Ｌ－３、Ｌ－４、Ｌ－５又はＬ－６から選択される、実施形態１２１９～１２２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４８．オリヌクレオチドの全ての糖の約２０％～９０％（例えば、約２０％～８０％、２０％～７０％、３０％～９０％、３０％～８０％、３０％～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％又は７０％）が、２’－Ｆ修飾糖

である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２４９．オリヌクレオチドの全ての糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％又は７０％）が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５０．オリヌクレオチドの全ての糖の約３０％～６０％（例えば、約４０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％又は７０％）が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５１．オリヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約６５％が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５２．オリヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約７０％が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５３．オリヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約７５％が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５４．オリヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約８０％が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５５．オリヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約８５％が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５６．オリヌクレオチドの全ての糖の少なくとも約９０％が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５７．オリヌクレオチドの全ての糖の約２０％～９０％（例えば、約２０％～８０％、２０％～７０％、３０％～９０％、３０％～８０％、３０％～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％又は７０％）が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５８．オリヌクレオチドの全ての糖の約３０％～７０％（例えば、約３０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％又は７０％）が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２５９．オリヌクレオチドの全ての糖の約３０％～６０％（例えば、約４０％～６０％、３０％～５０％、約３０％、４０％、５０％、６０％又は７０％）が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６０．２’－ＯＲ修飾糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２５７～１２５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６１．２’－ＯＲ修飾糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６２．２’－ＯＲ修飾糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６３．２’－ＯＲ修飾糖が、二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６４．２’－ＯＲ修飾糖が、ＬＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６５．２’－ＯＲ修飾糖が、ｃＥｔ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６６．各２’－ＯＲ修飾糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１２５７～１２５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６７．各２’－ＯＲ修飾糖が、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１２５７～１２５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１２６８．各２’－ＯＲ修飾糖が、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖であり、少なくとも１つが、２’－ＯＭｅ修飾糖であり、及び少なくとも１つが、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１２５７～１２５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２６９．各２’－ＯＲ修飾糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１２５７～１２５９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７０．第１のドメインが、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含み、各２’－Ｆブロック中の各糖が、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－Ｆ修飾糖以外の糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７１．第１のドメイン中に２個以上の２’－Ｆブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７２．第１のドメイン中に３個以上の２’－Ｆブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７３．第１のドメイン中に４個以上の２’－Ｆブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７４．第１のドメイン中に５個以上の２’－Ｆブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７５．第１のドメイン中に２個以上の分離ブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７６．第１のドメイン中に３個以上の分離ブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７７．第１のドメイン中に４個以上の分離ブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７８．第１のドメイン中に５個以上の分離ブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２７９．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８０．分離ブロック中の糖が、独立して、２’－ＯＲ糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８１．各分離ブロックが、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８２．分離ブロック中の糖が、独立して、２’－ＯＲ糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８３．各分離ブロックが、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８４．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖又は二環式糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８５．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８６．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つの

オリゴヌクレオチド。
１２８７．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８８．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２８９．分離ブロック中の糖が、２’－ＯＭＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９０．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９１．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９２．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１～１２７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９３．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１２７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９４．各２’－Ｆブロック中に、独立して、約１～２０個（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆ修飾糖が存在する、実施形態１２７０～１２９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９５．各２’－Ｆブロック中に、約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の２’－Ｆ修飾糖が存在する、実施形態１２７０～１２９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９６．各２’－Ｆブロック中に、約１、２、３、４又は５個の２’－Ｆ修飾糖が存在する、実施形態１２７０～１２９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９７．各２’－Ｆブロック中に、約１、２又は３個の２’－Ｆ修飾糖が存在する、実施形態１２７０～１２９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９８．各分離ブロック中に、独立して、約１～２０個（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の糖が存在する、実施形態１２７０～１２９７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１２９９．各分離ブロック中に、約１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の糖が存在する、実施形態１２７０～１２９７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３００．各分離ブロック中に、約１、２、３、４又は５個の糖が存在する、実施形態１２７０～１２９７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０１．各分離ブロック中に、約１、２又は３個の糖が存在する、実施形態１２７０～１２９７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０２．第１のドメイン中の２’－Ｆブロックに結合している第１のドメイン中の各ブロックが、分離ブロックである、実施形態１２７０～１３０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０３．第１のドメイン中の分離ブロックに結合している第１のドメイン中の各ブロックが、２’－Ｆブロックである、実施形態１２７０～１３０２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０４．オリゴヌクレオチドが、２個以上の２’－Ｆ修飾糖ブロックを含み、各２’－Ｆ修飾糖ブロックが、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個の連続した２’－Ｆ修飾糖を含むか又はそれらからなり、各２個の連続した２’－Ｆ修飾糖ブロックが、独立して、独立して２’－Ｆ修飾糖ではなく、及び連続した２’－Ｆ修飾糖ではない１個以上の糖を含む分離ブロックにより分離されている、先行する実施形態のいずれか１つのオ

リゴヌクレオチド。
１３０５．全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合の少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％（例えば、５０％～１００％、６０％～１００％、７０～１００％、７５％～１００％、８０％～１００％、９０％～１００％、９５％～１００％、６０％～９５％、７０％～９５％、７５～９５％、８０～９５％、８５～９５％、９０～９５％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは９９％等）又は全てのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０６．第１のドメインが、第２のドメイン５’側に存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０７．第１のドメインが、第２のドメイン３’側に存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０８．第２のドメイン中では、第１のサブドメインが、第２のサブドメインの５’側に存在し、及び第３のサブドメインが、第２のサブドメインの３’側に存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３０９．オリゴヌクレオチドが、５’－$N_{-1}$$N_0$$N_{-1}$－３’（式中、$N_{-1}$、$N_0$及び$N_1$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１０．オリゴヌクレオチドが、５’－$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$－３’（式中、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$及び$N_{-2}$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１１．オリゴヌクレオチドが、５’－$N_3$$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$$N_{-3}$－３’（式中、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$及び$N_{-3}$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１２．オリゴヌクレオチドが、５’－$N_4$$N_3$$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$$N_{-3}$$N_{-4}$－３’（式中、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$及び$N_{-4}$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１３．オリゴヌクレオチドが、５’－$N_5$$N_4$$N_3$$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$$N_{-3}$$N_{-4}$$N_{-5}$－３’（式中、$N_5$、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$及び$N_{-5}$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１４．オリゴヌクレオチドが、５’－$N_6$$N_5$$N_4$$N_3$$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$$N_{-3}$$N_{-4}$$N_{-5}$$N_{-6}$－３’（式中、$N_6$、$N_5$、$N_4$、$N_3$、$N_2$、$N_1$、$N_0$、$N_{-1}$、$N_{-2}$、$N_{-3}$、$N_{-4}$、$N_{-5}$及び$N_{-6}$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１５．第２のサブドメインが、５’－$N_{-1}$$N_0$$N_{-1}$－３’（式中、$N_{-1}$、$N_0$及び$N_1$の各々は、独立して、ヌクレオシドである）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１６．本開示で説明されている通りの５’－$N_{-1}$$N_0$$N_{-1}$－３’を含むオリゴヌクレオチド。
１３１７．オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_0が、標的アデノシンの反対側である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１８．N_{-1}、N_0及びN_1の各々が、独立して、２’－Ｆ修飾糖、天然のＲＮＡ糖又は天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨを置き換える２’－置換基を有しない糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３１９．N_{-1}、N_0及びN_1の各々が、独立して、２’－Ｆ修飾糖、天然のＲＮＡ糖又は２’－置換基を有しない糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２０．N_{-1}、N_0及びN_1の各々が、独立して、２’－Ｆ修飾糖、天然のＲＮＡ糖又

は天然のＤＮＡ糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２１．N_{-1}、N_0及びN_1の１つ以下が、２’－Ｆ修飾糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２２．N_{-1}、N_0及びN_1の１つ以下が、天然のＲＮＡ糖を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２３．N_1の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２４．N_0の糖が、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換基を含まない糖である、実施形態１～１３２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２５．N_0の糖が、２’－置換基を含まない糖である、実施形態１～１３２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２６．N_1の糖が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１３２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２７．N_1の糖が、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１３２２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２８．N_0の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３２９．N_0の糖が、２’－修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３３０．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３１．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルである）である、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３２．修飾された糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３３．修飾された糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３４．修飾された糖が、ＬＮＡ糖である、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３５．修飾された糖が、非環式糖である、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３６．修飾された糖が、任意選択的に置換された６員環を含む、実施形態１３２８のオリゴヌクレオチド。
１３３７．N_0の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、実施形態１３２８に記載のオリゴヌクレオチド。
１３３８．N_0の糖が、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換基を含まない糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３３９．N_0の糖が、２’－置換基を含まない糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４０．N_0の糖が、５’－修飾糖である糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４１．N_0の糖が、５’－Ｍｅ修飾糖である糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４２．N_0の糖が、非環式糖である糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４３．N_0の糖が、ｓｍ０１である糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４４．N_0の糖が、ｓｍ１５である糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４５．N_0の糖が、置換された天然のＤＮＡ糖であり、この２’－Ｈの１つが、－ＯＨ又は－Ｆで置換されおり、他の２’－Ｈが、置換されていない、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１３４６．N_0の糖が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４７．N_0の糖が、実施形態７１０～７４２のいずれか１つの糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４８．N_0の糖が、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３４９．N_0の核酸塩基が、Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５０．N_0の核酸塩基が、ヒポキサンチンである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５１．N_0の核酸塩基が、Ｔである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５２．N_0の核酸塩基が、Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５３．N_0の核酸塩基が、Ｇである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５４．N_0の核酸塩基が、Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５５．N_0の核酸塩基が、実施形態１６９～２３５のいずれか１つに記載の環ＢＡである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５６．N_0の核酸塩基が、実施形態３５１～４５４のいずれか１つに記載の環ＢＡである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５７．N_0の核酸塩基が、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５８．N_0の核酸塩基が、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３５９．N_0の核酸塩基が、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６０．N_0の核酸塩基が、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６１．N_0の核酸塩基が、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６２．N_0の核酸塩基が、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６３．N_0の核酸塩基が、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６４．N_0の核酸塩基が、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６５．N_0の核酸塩基が、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６６．N_0の核酸塩基が、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６７．N_0の核酸塩基が、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６８．N_0の核酸塩基が、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３６９．N_0の核酸塩基が、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７０．N_0の核酸塩基が、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１３７１．N_0の核酸塩基が、ｂ００１Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７２．N_0の核酸塩基が、ｂ００２Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７３．N_0の核酸塩基が、ｂ００３Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７４．N_0の核酸塩基が、ｂ００４Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７５．N_0の核酸塩基が、ｂ００５Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７６．N_0の核酸塩基が、ｂ００６Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７７．N_0の核酸塩基が、ｂ００７Ａである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７８．N_0の核酸塩基が、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３７９．N_0の核酸塩基が、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８０．N_0の核酸塩基が、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８１．N_0の核酸塩基が、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８２．N_0の核酸塩基が、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８３．N_0の核酸塩基が、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８４．N_0の核酸塩基が、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８５．N_0の核酸塩基が、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８６．N_0の核酸塩基が、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８７．N_0の核酸塩基が、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８８．N_0の核酸塩基が、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３８９．N_0の核酸塩基が、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９０．N_0の核酸塩基が、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９１．N_0の核酸塩基が、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９２．N_0の核酸塩基が、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９３．N_0の核酸塩基が、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９４．N_0の核酸塩基が、［３ｎＴ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９５．N_0の核酸塩基が、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１３９６．N_0の核酸塩基が、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９７．N_0の核酸塩基が、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９８．N_0の核酸塩基が、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１３９９．N_0の核酸塩基が、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４００．N_0の核酸塩基が、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０１．N_0の核酸塩基が、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０２．N_0の核酸塩基が、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０３．N_0の核酸塩基が、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０４．N_0の核酸塩基が、表ＢＡ－１から選択される、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０５．N_0の核酸塩基が、ｚｎｄｐである、実施形態１～１３４８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０６．N_0は、ｄＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０７．N_0が、ｆＵである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０８．N_0が、ｄＵである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４０９．N_0が、ｆＡである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１０．N_0が、ｄＡである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１１．N_0が、ｆＴである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１２．N_0が、ｄＴである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１３．N_0が、ｆＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１４．N_0が、ｆＧである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１５．N_0が、ｄＧである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１６．N_0が、ｄＩである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１７．N_0が、ｆＩである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１８．N_0が、ａＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４１９．N_0が、ｍ５ｄＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２０．N_0が、５ＭＲｍ５ｄＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１４２１．Ｎ$_0$が、５ＭＳｍ５ｄＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２２．Ｎ$_0$が、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２３．Ｎ$_0$が、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２４．Ｎ$_0$が、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２５．Ｎ$_0$が、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２６．Ｎ$_0$が、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２７．Ｎ$_0$が、ｂ００３ｍＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２８．Ｎ$_0$が、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４２９．Ｎ$_0$が、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３０．Ｎ$_0$が、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３１．Ｎ$_0$が、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３２．Ｎ$_0$が、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３３．Ｎ$_0$が、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３４．Ｎ$_0$が、ｂ００１Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３５．Ｎ$_0$が、ｂ００２Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３６．Ｎ$_0$が、ｂ００３Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３７．Ｎ$_0$が、ｂ００４Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３８．Ｎ$_0$が、ｂ００５Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４３９．Ｎ$_0$が、ｂ００６Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４０．Ｎ$_0$が、ｂ００７Ａである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４１．Ｎ$_0$が、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４２．Ｎ$_0$が、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４３．Ｎ$_0$が、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４４．Ｎ$_0$が、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４５．Ｎ$_0$が、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１４４６．Ｎ$_0$が、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４７．Ｎ$_0$が、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４８．Ｎ$_0$が、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４４９．Ｎ$_0$が、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５０．Ｎ$_0$が、ｂ０１０Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５１．Ｎ$_0$が、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５２．Ｎ$_0$が、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５３．Ｎ$_0$が、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５４．Ｎ$_0$が、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５５．Ｎ$_0$が、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５６．Ｎ$_0$が、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５７．Ｎ$_0$が、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５８．Ｎ$_0$が、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４５９．Ｎ$_0$が、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６０．Ｎ$_0$が、［３ｎＴ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６１．Ｎ$_0$が、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６２．Ｎ$_0$が、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６３．Ｎ$_0$が、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６４．Ｎ$_0$が、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６５．Ｎ$_0$が、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６６．Ｎ$_0$が、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６７．Ｎ$_0$が、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６８．Ｎ$_0$が、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４６９．Ｎ$_0$が、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７０．Ｎ$_0$が、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１４７１．Ｎ０が、Ａｓｍ０１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７２．Ｎ０が、Ｇｓｍ０１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７３．Ｎ０が、Ｔｓｍ０１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７４．Ｎ０が、５ＭＳｆＣである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７５．Ｎ０が、Ｕｓｍ０４である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７６．Ｎ０が、５ＭＲｄＴである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７７．Ｎ０が、Ｃｓｍ０４である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７８．Ｎ０が、Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４７９．Ｎ０が、Ｇｓｍ１１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８０．Ｎ０が、Ｔｓｍ１１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８１．Ｎ０が、ｂ００９Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８２．Ｎ０が、ｂ００９Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８３．Ｎ０が、Ｇｓｍ１２である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８４．Ｎ０が、Ｔｓｍ１２である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８５．Ｎ０が、Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８６．Ｎ０が、ｒＣｓｍ１３である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８７．Ｎ０が、ｒＣｓｍ１４である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８８．Ｎ０が、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４８９．Ｎ０が、ｂ００１Ａｓｍ１５である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９０．Ｎ０が、ｂ００８Ｕｓｍ１５である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９１．Ｎ０が、Ｃｓｍ１６である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９２．Ｎ０が、Ｃｓｍ１７である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９３．Ｎ０が、ｂ００８Ｕｓｍ１９である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９４．Ｎ０が、Ｃｓｍ１９である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９５．Ｎ０が、脱塩基である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１４９６．N_0が、Ｌ０１０である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９７．N_0が、Ｌ０３４である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９８．N_0が、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１４９９．N_0が、Ｔｓｍ１８である、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５００．N_0が、ｂ００１ｒＡである、実施形態１～１３２７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０１．N_1の核酸塩基が、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０２．N_1の核酸塩基は、修飾された核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０３．N_1の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０４．N_1の糖が、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換基を含まない糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０５．N_1の糖が、２’－置換基を含まない糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０６．N_1の糖が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０７．N_0の糖が、修飾された糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０８．N_0の糖が、２’－修飾糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５０９．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１５０８のオリゴヌクレオチド。
１５１０．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルである）である、実施形態１５０８のオリゴヌクレオチド。
１５１１．修飾された糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１５０８のオリゴヌクレオチド。
１５１２．修飾された糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１５０８のオリゴヌクレオチド。
１５１３．修飾された糖が、ＬＮＡ糖である、実施形態１５０８のオリゴヌクレオチド。
１５１４．N_1の糖が、実施形態７１０～７４２のいずれか１つの糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５１５．N_1の糖が、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５１６．N_1が、ｄＡ、ｄＴ、ｄＣ、ｄＧ、ｄＵ、ｆＡ、ｆＴ、ｆＣ、ｆＧ又はｆＵである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５１７．N_1の核酸塩基が、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ０

０２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐであるか、又は表ＢＡ－１から選択される、実施形態１～１５１５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５１８．N_1が、ｂ００１Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５１９．N_1が、ｂ００２Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２０．N_1が、ｂ００３Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２１．N_1が、ｂ００４Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２２．N_1が、ｂ００５Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２３．N_1が、ｂ００６Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２４．N_1が、ｂ００７Ａである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２５．N_1が、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２６．N_1が、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２７．N_1が、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２８．N_1が、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５２９．N_1が、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３０．N_1が、ｂ０１０Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３１．N_1が、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３２．N_1が、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３３．N_1が、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３４．N_1が、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３５．N_1が、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３６．N_1が、Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３７．N_1が、Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５３８．N_1が、Ｃｓｍ１７である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌ

クレオチド。
１５３９．N_1が、ｂ００９Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４０．N_1が、ｂ００９Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４１．N_1が、Ｇｓｍ０１である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４２．N_1が、Ｇｓｍ１１である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４３．N_1が、Ｇｓｍ１２である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４４．N_1が、Ｔｓｍ０１である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４５．N_1が、Ｔｓｍ１１である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４６．N_1が、Ｔｓｍ１２である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４７．N_1が、ｂ００１Ａｓｍ１５である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４８．N_1が、ｂ００８Ｕｓｍ１５である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５４９．N_1が、Ｔｓｍ１８である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５０．N_1が、Ｃｓｍ１９である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５１．N_1が、ｂ００８Ｕｓｍ１９である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５２．N_1が、Ｌ０１０である、実施形態１～１５０１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５３．N_{-1}の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５４．N_{-1}の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５５．N_{-1}の糖が、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換基を含まない糖である、実施形態１～１５５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５６．N_{-1}の糖が、２’－置換基を含まない糖である、実施形態１～１５５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５７．N_{-1}の糖が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１５５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５８．N_{-1}の糖が、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１５５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５５９．オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_1及びN_{-1}が両方とも、これらの対応するヌクレオシドと相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５６０．オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_1及びN_{-1}の少なくとも１つが、独立して、ミスマッチ又はゆらぎ塩基対形成を生じる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５６１．オリゴヌクレオチドが、参照オリゴヌクレオチドと比較して標的アデノシンの同等の又は高い編集レベルを提供し、参照オリゴヌクレオチドが、他の点では同一であるが、参照オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、対応するヌクレオ

シドと相補的であるN_1及びN_{-1}を有し、オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、標的アデノシンが、N_0の反対側である、実施形態１５６０のオリゴヌクレオチド。

１５６２．N_{-1}の核酸塩基が、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｕ、ヒポキサンチン、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００７Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ０１４Ｉ、［３ｎＴ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］又はｚｄｎｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６３．N_{-1}の核酸塩基が、修飾された核酸塩基である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６４．N_{-1}の核酸塩基が、ヒポキサンチンである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６５．N_{-1}の核酸塩基が、Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６６．N_{-1}の核酸塩基が、Ｔである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６７．N_{-1}の核酸塩基が、Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６８．N_{-1}の核酸塩基が、Ｇである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５６９．N_{-1}の核酸塩基が、Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７０．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７１．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７２．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７３．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００４Ｕある、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７４．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７５．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７６．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７７．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７８．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５７９．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５８０．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１５８１．N_{-1}の核酸塩基が、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１

つのオリゴヌクレオチド。
１５８２．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８３．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８４．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００１Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８５．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００２Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８６．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００３Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８７．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００４Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８８．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００５Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５８９．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００６Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９０．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００７Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９１．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９２．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９３．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９４．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９５．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９６．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９７．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９８．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１５９９．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６００．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０１．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０２．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０３．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０４．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０５．Ｎ－１の核酸塩基が、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０６．Ｎ－１の核酸塩基が、［３ｎＴ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１

つのオリゴヌクレオチド。
１６０７．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０８．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６０９．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１０．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１１，Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１２．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１３．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１４．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１５．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１６．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１７．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、表ＢＡ－１から選択される、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１８．Ｎ－$_1$の核酸塩基が、ｚｎｄｐである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６１９．Ｎ－$_1$の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２０．Ｎ－$_1$の糖が、天然のＲＮＡ糖の２’－ＯＨに対応する位置で置換基を含まない糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２１．Ｎ－$_1$の糖が、２’－置換基を含まない糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２２．Ｎ－$_1$の糖が、天然のＤＮＡ糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２３．Ｎ－$_1$の糖が、修飾された糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２４．Ｎ－$_1$の糖が、２’－修飾糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６２５．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１６２４のオリゴヌクレオチド。
１６２６．修飾された糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルである）である、実施形態１６２４のオリゴヌクレオチド。
１６２７．修飾された糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１６２４のオリゴヌクレオチド。
１６２８．修飾された糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１６２４のオリゴヌクレオチド。
１６２９．修飾された糖が、ＬＮＡ糖である、実施形態１６２４のオリゴヌクレオチド。
１６３０．Ｎ－$_1$の糖が、実施形態７１０～７４２のいずれか１つの糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６３１．Ｎ$_1$の糖が、天然のＲＮＡ糖である、実施形態１～１６１８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１６３２．Ｎ－１の核酸塩基が、ヒポキサンチン、Ｇ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ又はｂ００４Ｉであり、Ｎ－１が、Ｃの反対側である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６３３．Ｎ－１の糖が、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１又はｓｍ１２である、実施形態１６３２のオリゴヌクレオチド。
１６３４．Ｎ－１の核酸塩基が、Ｃ、ｂ００８Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００５Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ又は脱塩基であり、Ｎ－１が、Ｇの反対側である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６３５．Ｎ－１の糖が、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２又はｓｍ１５である、実施形態１６３４のオリゴヌクレオチド。
１６３６．Ｎ－１の核酸塩基が、Ａ、ｂ００４Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００６Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基であり、Ｎ－１が、Ｕ又はＴの反対側である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６３７．Ｎ－１の糖が、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２又はｓｍ１５である、実施形態１６３６のオリゴヌクレオチド。
１６３８．Ｎ－１が、ｄＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６３９．Ｎ－１が、ｆＵである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４０．Ｎ－１が、ｄＵである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４１．Ｎ－１が、ｆＡである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４２．Ｎ－１が、ｄＡである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４３．Ｎ－１が、ｆＴである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４４．Ｎ－１が、ｄＴである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４５．Ｎ－１が、ｆＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４６．Ｎ－１が、ｆＧである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４７．Ｎ－１が、ｄＧである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４８．Ｎ－１が、ｄＩである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６４９．Ｎ－１が、ｆＩである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５０．Ｎ－１が、ａＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５１．Ｎ－１が、ｍ５ｄＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５２．Ｎ－１が、５ＭＲｍ５ｄＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５３．Ｎ－１が、５ＭＳｍ５ｄＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１６５４．Ｎ－１が、ｂ００１Ｇである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５５．Ｎ－１が、ｂ００２Ｇである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５６．Ｎ－１が、ｂ００１Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５７．Ｎ－１が、ｂ００２Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５８．Ｎ－１が、ｂ００３Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６５９．Ｎ－１が、ｂ００３ｍＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６０．Ｎ－１が、ｂ００４Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６１．Ｎ－１が、ｂ００５Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６２．Ｎ－１が、ｂ００６Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６３．Ｎ－１が、ｂ００７Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６４．Ｎ－１が、ｂ００８Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６５．Ｎ－１が、ｂ００９Ｃである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６６．Ｎ－１が、ｂ００１Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６７．Ｎ－１が、ｂ００２Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６８．Ｎ－１が、ｂ００３Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６６９．Ｎ－１が、ｂ００４Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７０．Ｎ－１が、ｂ００５Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７１．Ｎ－１が、ｂ００６Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７２．Ｎ－１が、ｂ００７Ａである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７３．Ｎ－１が、ｂ００１Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７４．Ｎ－１が、ｂ００２Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７５．Ｎ－１が、ｂ００３Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７６．Ｎ－１が、ｂ００４Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７７．Ｎ－１が、ｂ００５Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６７８．Ｎ－１が、ｂ００６Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１６７９．Ｎ－１が、ｂ００７Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８０．Ｎ－１が、ｂ００８Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８１．Ｎ－１が、ｂ００９Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８２．Ｎ－１が、ｂ０１０Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８３．Ｎ－１が、ｂ０１１Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８４．Ｎ－１が、ｂ０１２Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８５．Ｎ－１が、ｂ０１３Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８６．Ｎ－１が、ｂ０１４Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８７．Ｎ－１が、ｂ０１５Ｕである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８８．Ｎ－１が、ｂ００２Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６８９．Ｎ－１が、ｂ００３Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９０．Ｎ－１が、ｂ００４Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９１．Ｎ－１が、ｂ０１４Ｉである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９２．Ｎ－１が、［３ｎＴ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９３．Ｎ－１が、［３ｎｅ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９４．Ｎ－１が、［３ｎｆｌ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９５．Ｎ－１が、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９６．Ｎ－１が、［３ｎｃｎ５Ｕ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９７．Ｎ－１が、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９８．Ｎ－１が、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１６９９．Ｎ－１が、［ｃ７Ｉｎ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７００．Ｎ－１が、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０１．Ｎ－１が、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］ある、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０２．Ｎ－１が、［ｚ５Ｃ］である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０３．Ｎ－１が、Ａｓｍ０１である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１７０４．N_{-1}が、Ｇｓｍ０１である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０５．N_{-1}が、５ＭＳｆＣである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０６．N_{-1}が、Ｕｓｍ０４である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０７．N_{-1}が、５ＭＲｄＴである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０８．N_{-1}が、Ｃｓｍ０４である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７０９．N_{-1}が、Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１０．N_{-1}が、Ｇｓｍ１１である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１１．N_{-1}が、Ｔｓｍ１１である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１２．N_{-1}が、ｂ００９Ｃｓｍ１１である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１３．N_{-1}が、ｂ００９Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１４．N_{-1}が、Ｇｓｍ１２である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１５．N_{-1}が、Ｔｓｍ１２である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１６．N_{-1}が、Ｃｓｍ１２である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１７．N_{-1}が、ｒＣｓｍ１３である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１８．N_{-1}が、ｒＣｓｍ１４ある、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７１９．N_{-1}が、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２０．N_{-1}が、ｂ００１Ａｓｍ１５である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２１．N_{-1}が、ｂ００８Ｕｓｍ１５である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２２．N_{-1}が、Ｃｓｍ１６である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２３．N_{-1}が、Ｃｓｍ１７である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２４．N_{-1}が、脱塩基である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２５．N_{-1}が、Ｌ０１０である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２６．N_{-1}が、Ｌ０３４である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２７．N_{-1}が、Ｃｓｍ１５である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７２８．N_{-1}が、Ｔｓｍ１８である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１７２９．N_{-1}が、Ｃｓｍ１９である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３０．N_{-1}が、ｂ００８Ｕｓｍ１９である、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３１．N_{-1}が、ｂ００１ｒＡである、実施形態１～１５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３２．N_0とN_1との間のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３３．N_0とN_1との間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３４．N_0とN_{-1}との間のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３５．N_0とN_{-1}との間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３６．N_2の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３７．N_2の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３８．N_1とN_2との間のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７３９．N_1とN_2との間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４０．N_3の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４１．N_3の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４２．N_3の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４３．N_3の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４４．N_3の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１７４１のオリゴヌクレオチド。
１７４５．N_2とN_3との間のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４６．N_4の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４７．N_4の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４８．N_4の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７４９．N_4の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５０．N_4の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１７４７のオリゴヌクレオチド。
１７５１．N_3とN_4との間のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５２．N_5の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１７５３．N_5の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５４．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５５．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５６．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５７．N_4とN_5との間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５８．N_6の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７５９．N_6の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６０．N_5とN_6との間のヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合ヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６１．N_5とN_6との間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合ヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６２．N_{-2}の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６３．N_{-2}の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６４．N_{-2}の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６５．N_{-2}の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６６．N_{-2}の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１７６３のオリゴヌクレオチド。
１７６７．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６８．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７６９．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７０．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７１．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐのｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７２．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７３．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７４．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、Ｓｐのｎ００１である、実施形態１７７２のオリゴヌクレオチド。
１７７５．N_{-3}の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７６．N_{-3}の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオ

リゴヌクレオチド。
１７７７．Ｎ－$_2$とＮ－$_3$との間のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７８．Ｎ－$_4$の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７７９．Ｎ－$_4$の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８０．Ｎ－$_4$の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８１．Ｎ－$_4$の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８２．Ｎ－$_4$の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１７７９のオリゴヌクレオチド。
１７８３．Ｎ－$_3$とＮ－$_4$との間の結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８４．Ｎ－$_3$とＮ－$_4$との間の結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８５．Ｎ－$_5$の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８６．Ｎ－$_5$の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８７．Ｎ－$_5$の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８８．Ｎ－$_5$の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７８９．Ｎ－$_5$の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１７８６のオリゴヌクレオチド。
１７９０．Ｎ－$_4$とＮ－$_5$との間の結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９１．Ｎ－$_4$とＮ－$_5$との間の結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９２．Ｎ－$_6$の糖が、修飾された糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９３．Ｎ－$_6$の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９４．Ｎ－$_6$の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９５．Ｎ－$_6$の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９６．Ｎ－$_6$の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１７８６のオリゴヌクレオチド。
１７９７．Ｎ－$_5$とＮ－$_6$との間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９８．Ｎ－$_5$とＮ－$_6$との間のヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１７９９．Ｎ－$_5$とＮ－$_6$との間のヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１８００．Ｎ－$_5$とＮ－$_6$との間のヌクレオチド間結合が、Ｒｐのｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０１．オリゴヌクレオチドの糖の約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％が、それぞれ独立して、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０２．オリゴヌクレオチドの糖の約３０％～６０％が、それぞれ独立して、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０３．オリゴヌクレオチドの糖の約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０４．オリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０５．オリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０６．第１のドメイン中のオリゴヌクレオチドの糖の約２０％～８０％、３０～７０％、３０％～６０％、３０％～５０％、４０％～６０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％又は８０％が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０７．第１のドメイン中のオリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０８．第１のドメイン中のオリゴヌクレオチドの糖の約３０～６０％が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８０９．第１のドメインの３’末端ヌクレオシドが、Ｎ$_2$である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１０．第１のドメインの５’末端ヌクレオシドが、オリゴヌクレオチドの５’末端ヌクレオシドである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１１．オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）が、独立して、天然のリン酸結合に結合している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１２．Ｎ－$_2$、Ｎ－$_3$、Ｎ－$_4$、Ｎ－$_5$及びＮ－$_6$の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１３．Ｎ－$_2$、Ｎ－$_3$、Ｎ－$_4$、Ｎ－$_5$及びＮ－$_6$の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１４．Ｎ－$_2$、Ｎ－$_3$、Ｎ－$_4$、Ｎ－$_5$及びＮ－$_6$の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１５．Ｎ－$_2$、Ｎ－$_3$、Ｎ－$_4$、Ｎ－$_5$及びＮ－$_6$の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１６．Ｎ$_2$、Ｎ$_3$、Ｎ$_4$、Ｎ$_5$、Ｎ$_6$、Ｎ$_7$及びＮ$_8$の１つ以上の糖の各々が、独立

して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）又は二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１７．Ｎ2、Ｎ3、Ｎ4、Ｎ5、Ｎ6、Ｎ7及びＮ8の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１８．Ｎ2、Ｎ3、Ｎ4、Ｎ5、Ｎ6、Ｎ7及びＮ8の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８１９．Ｎ2、Ｎ3、Ｎ4、Ｎ5、Ｎ6、Ｎ7及びＮ8の１つ以上の糖の各々が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２０．オリゴヌクレオチド又はその一部（例えば、第１のドメイン、第２のドメイン等）中の約又は少なくとも約５０％の２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ1～6脂肪族である）が、独立して、天然のリン酸結合に結合している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２１．少なくとも６０％、７０％、８０％若しくは９０％又は全ての天然のリン酸結合が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）又は二環式糖である少なくとも１つの修飾糖に結合する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２２．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２３．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２４．＋３（N＋4N＋3間）、＋４、＋６、＋８、＋９、＋１２、＋１４、＋１５、＋１７及び＋１８位の１つ以上での１つ以上のヌクレオチド間結合が、独立して、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２５．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０％～７０％、４０～７０％、４０％～６５％、４０％～６０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％若しくは６５％が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２６．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１５～４０％、２０～３０％、２５～３０％、３０％～７０％、４０～７０％、４０％～６５％、４０％～６０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％若しくは６５％が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２７．＋１（N＋1N0間）、＋２、＋５、＋６、＋７、＋８、＋１１、＋１４、＋１５、＋１６、＋１７、＋１９、＋２０、＋２１及び＋２２位の１つ以上での１つ以上の

ヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２８．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８２９．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３０．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３１．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３２．オリゴヌクレオチド中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３３．第１のドメイン中の全てのヌクレオチド間結合の約５％～９０％、約１０～８０％、約１０～７５％、約１０～７０％、１０％～６０％、１０～５０％、１０～４０％、１０～３０％、１０％～２０％、１０～１５％、１５～４０％、１５％～３５％、１５％～３０％、１５～２５％、１５～２０％又は約若しくは少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％若しくは５０％が、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３４．＋５（$N_{+5}N_{+4}$間）、＋１０、＋１３又は＋２３位の１つ以上又は全てが、独立して、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３５．＋５（$N_{+5}N_{+4}$間）、＋１０、＋１３又は＋２３位の１つ以上又は全てが、独立して、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３６．＋５（$N_{+5}N_{+4}$間）、＋１０、＋１３又は＋２３位の１つ以上又は全てが、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１８３７．N_4の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３８．N_3とN_4との間のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８３９．N_0の３’側に、５個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４０．N_0の３’側に、６個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４１．N_0の３’側に、７個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４２．N_0の３’側に、８個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４３．N_0の３’側に、３個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４４．N_0の３’側に、４個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４５．N_0の３’側に、５個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４６．N_0の３’側に、６個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４７．N_0の３’側に、７個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４８．N_0の３’側に、８個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８４９．N_0の３’側に、９個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５０．N_0の３’側に、１０個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８３８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５１．N_0の５’側に、５個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個以上）のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５２．N_0の５’側に、８個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５３．N_0の５’側に、１０個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５４．N_0の５’側に、１５個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５５．N_0の５’側に、１６個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５６．N_0の５’側に、１７個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５７．N_0の５’側に、１８個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５８．N_0の５’側に、１９個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８５９．N_0の５’側に、２０個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６０．N_0の５’側に、２１個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１８６１．N_0の５’側に、２２個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６２．N_0の５’側に、２３個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６３．N_0の５’側に、２４個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６４．N_0の５’側に、２５個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６５．N_0の５’側に、２６個以上のヌクレオシドが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６６．N_0の５’側に、２０個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６７．N_0の５’側に、２１個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６８．N_0の５’側に、２２個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８６９．N_0の５’側に、２３個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７０．N_0の５’側に、２４個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７１．N_0の５’側に、２５個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７２．N_0の５’側に、２６個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７３．N_0の５’側に、２７個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７４．N_0の５’側に、２８個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７５．N_0の５’側に、２９個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７６．N_0の５’側に、３０個のヌクレオシドが存在する、実施形態１～１８５１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７７．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増大させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７８．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８７９．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８０．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８１．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８２．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８３．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族であ

る）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８４．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８５．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８６．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８７．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８８．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８８９．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９０．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９１．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９２．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９３．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１８８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９４．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の３個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１８８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９５．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の４個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１８８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９６．オリゴヌクレオチドの５’末端での最初の５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１８８８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９７．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増大させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９８．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１８９９．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９００．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖が、それぞれ独立して、安定性を増加させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０１．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０２．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～$_{6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１９０３．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０４．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖が、それぞれ独立して、二環式糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたC1～6脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０５．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０６．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０７．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ１～６脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０８．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９０９．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１０．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１１．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１２．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１３．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の１、２、３、４又は５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１４．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の３個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１５．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の４個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１６．オリゴヌクレオチドの３’末端での最後の５個の糖が、それぞれ独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９０８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１７．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１８．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９１９．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２０．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２１．オリゴヌクレオチドの５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２２．５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＲｐである

、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２３．５’末端から最初のヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態１～１９２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２４．５’末端から３番目のヌクレオシドに結合している両方のヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２５．５’末端から４番目のヌクレオシドに結合している両方のヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２６．５’末端から５番目のヌクレオシドに結合している両方のヌクレオチド間結合が、それぞれ独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２７．それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、キラル制御される、実施形態１９２４～１９２６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９２８．それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、Ｓｐである、実施形態１９２７のオリゴヌクレオチド。
１９２９．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３０．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３１．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３２．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３３．オリゴヌクレオチドの３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３４．３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＲｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３５．３’末端から最初のヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態１～１９３４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３６．標的アデノシンの反対側のヌクレオシド（０位、そのようなヌクレオシド：N_0）の糖が、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３７．＋１位のヌクレオシド（N_0のすぐ５’側のヌクレオシド、すなわち５’－．．．$N_{+1}N_0$．．．－３’のN_{+1}）の糖が、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３８．＋１位のヌクレオシド（N_0のすぐ５’側のヌクレオシド、すなわち５’－．．．$N_{+1}N_0$．．．－３’のN_{+1}）の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、実施形態１～１９３６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９３９．＋２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0$．．．－３’のN_{+2}）の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４０．－１位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}$．．．－３’のN_{-1}）の糖が、天然のＤＮＡ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４１．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、安定性を増大させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

１９４２．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４３．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４４．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態１～１９４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４５．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１～１９４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４６．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４７．－２位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}$．．．－３’の$N_{-2}$）の糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９４２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４８．－３位のヌクレオシド（５’－．．．$N_{+2}N_{+1}N_0N_{-1}N_{-2}N_{-3}$．．．－３’の$N_{-3}$）の糖が、２’－Ｆ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９４９．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの各糖が、独立して、安定性を増大させ得る糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５０．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの各糖が、独立して、二環式糖又は２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５１．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの糖が、二環式糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５２．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５３．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５４．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの糖が、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５５．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの各糖が、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、実施形態１～１９５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５６．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１～１９５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５７．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドの各糖が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１～１９５０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５８．N_{+1}又はN_0に結合した各ヌクレオチド間結合が、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９５９．N_{+1}又はN_0に結合した各ヌクレオチド間結合が、独立して、Ｓｐのホスホ

ロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６０．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、負に荷電していないヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６１．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、中性のヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６２．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６３．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６４．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６５．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＲｐである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６６．N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態１～１９６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６７．N_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６８．N_{-3}の後（例えば、N_{-4}、N_{-5}、N_{-6}等）のヌクレオシドに結合した各ヌクレオチド間結合が、３’末端から最初のヌクレオチド間結合を除いて、独立して、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９６９．ホスホロチオエートヌクレオチド間結合が、キラル制御され、及びＳｐである、実施形態１９６８のオリゴヌクレオチド。
１９７０．二環式糖が、ＬＮＡ糖又はｃＥｔ糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７１．オリゴヌクレオチドが、１～１０個（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）の天然のリン酸結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７２．オリゴヌクレオチドが、５個以下（例えば、１、２、３、４又は５個）の天然のリン酸結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７３．オリゴヌクレオチドが、１０個以下（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のｎ００１を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７４．オリゴヌクレオチドが、１０個以下（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個）のホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７５．二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドであって、標的化領域が、先行する実施形態のいずれか１つの第２の領域であるか又はそれを含む、オリゴヌクレオチド。
１９７６．二重鎖化領域及び標的化領域を含むオリゴヌクレオチドであって、標的化領域が、先行する実施形態のいずれか１つの５’－$N_1$$N_0$$N_{-1}$－３’であるか又はそれを含む、オリゴヌクレオチド。
１９７７．二重鎖化領域が、核酸（二重鎖化核酸）と二重鎖を形成することが可能である、実施形態１９７５～１９７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７８．標的化領域が、標的アデノシンを含む標的核酸と二重鎖を形成することが可能である、実施形態１９７５～１９７７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９７９．二重鎖化核酸が、標的核酸ではない、実施形態１９７５～１９７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８０．オリゴヌクレオチドが、実施形態１～１９７４のいずれか１つのオリゴヌクレ

オチドである、実施形態１９７５～１９７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８１．標的化領域の長さが、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個のヌクレオシドである、実施形態１９７５～１９８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８２．二重鎖化領域の長さが、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個のヌクレオシドである、実施形態１９７５～１９８１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８３．二重鎖化オリゴヌクレオチドの長さが、約又は少なくとも約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９又は３０個のヌクレオシドである、実施形態１９７５～１９８２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８４．二重鎖化オリゴヌクレオチドが、ステップループを含む、実施形態１９７５～１９８３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８５．オリゴヌクレオチドが、１つ以上の修飾糖、１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合及び１つ以上の天然のリン酸結合を含む、実施形態１９７５～１９８４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８６．オリゴヌクレオチドが、キラル制御されない、実施形態１９７５～１９８５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８７．二重鎖化オリゴヌクレオチドが、１つ以上の修飾糖及び１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含む、実施形態１９７５～１９８６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８８．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全ての糖が、修飾された糖である、実施形態１９７５～１９８７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９８９．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全ての糖が、２’－Ｆ修飾糖である、実施形態１９７５～１９８７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９０．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全ての糖が、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態１９７５～１９８７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９１．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全ての糖が、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１９７５～１９８７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９２．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全てのヌクレオチド間結合が、修飾されている、実施形態１９７５～１９９１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９３．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全てのヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１９７５～１９９２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９４．二重鎖化オリゴヌクレオチドが、キラル制御される、実施形態１９７５～１９９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９５．二重鎖化オリゴヌクレオチド中の大部分又は全てのヌクレオチド間結合が、Ｓｐのホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態１９７５～１９９４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９６．オリゴヌクレオチド及びその二重鎖化オリゴヌクレオチドが、二重鎖として投与される、実施形態１９７５～１９９５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９７．オリゴヌクレオチド及びその二重鎖化オリゴヌクレオチドが、別々に投与される、実施形態１９７５～１９９５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９８．各糖が、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖及び２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
１９９９．各糖が、独立して、天然のＤＮＡ糖、天然のＲＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖及び２’

－ＯＭｅ又は２’－ＭＯ修飾糖から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０００．各ヌクレオチド間結合が、独立して、ＰＯ結合、ＰＮ結合及びＰＳ結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００１．オリゴヌクレオチドが、１つ以上のＰＯ結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００２．ＰＯ結合が、天然のリン酸結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００３．オリゴヌクレオチドが、１つ以上のＰＳ結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００４．ＰＳ結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００５．オリゴヌクレオチドが、１つ以上のＰＮ結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００６．オリゴヌクレオチドが、１、１４、１６、２６及び２９位で１つ以上のＰＮ結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００７．１位のヌクレオチド間結合が、ＰＮ結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００８．１４位のヌクレオチド間結合が、ＰＮ結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２００９．１６位のヌクレオチド間結合が、ＰＮ結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１０．２６位のヌクレオチド間結合が、ＰＮ結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１１．２９位のヌクレオチド間結合が、ＰＮ結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１２．ＰＮ結合が、ホスホリルグアニジン結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１３．各ＰＮ結合が、独立して、ホスホリルグアニジン結合である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１４．各ＰＮ結合が、独立して、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１５．ＰＮ結合が、ｎ００１である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１６．各ヌクレオチド間結合が、独立して、天然のリン酸結合、負に荷電していないヌクレオチド間結合及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１７．各ヌクレオチド間結合が、独立して、天然のリン酸結合、天然のヌクレオチド間結合及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１８．各ヌクレオチド間結合が、独立して、天然のリン酸結合、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０１９．各ヌクレオチド間結合が、独立して、天然のリン酸結合、ｎ００１及びホスホロチオエートヌクレオチド間結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２０．オリゴヌクレオチドが、塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２１．オリゴヌクレオチドが、薬学的に許容される塩形態で存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２０２２．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２３．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２４．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９５％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２５．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９７％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２６．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９８％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２７．オリゴヌクレオチドのジアステレオ純度が、約又は少なくとも約（ＤＳ）ｎｃであり、ＤＳが、約又は少なくとも約９９％であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２８．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０２９．１個以上（例えば、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個又はより多く）のキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０３０．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０３１．それぞれのホスホロチオエート結合リンのジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０３２．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０３３．それぞれのキラル結合リン中心のジアステレオマー過剰率が、独立して、約又は少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２０３４．オリゴヌクレオチドが、約１０％～１００％（例えば、約１０％～９５％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％

、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％又は約若しくは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２０３５．オリゴヌクレオチドが、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％若しくは１００％等）の純度を有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２０３６．有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含むか又は送達する医薬組成物。

２０３７．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。

２０３８．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、実施形態２１５５～２１８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。

２０３９．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラ

ルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、共通の塩基配列が、標的アデノシンを含む、核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
２０４０．共通の塩基配列が、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の、ワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２０３９の組成物。
２０４１．共通の塩基配列が、ワトソン－クリック塩基対ではない０～５個のミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２０３９の組成物。
２０４２．共通の塩基配列が、標的アデノシンと反対側のヌクレオシドを除いて、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０３９の組成物。
２０４３．共通の塩基配列が、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０３９の組成物。
２０４４．組成物が、ＡＤＡＲを発現する系において核酸と接触した場合、標的ＡをＩに編集することができる、実施形態２０３７～２０４３のいずれか１つの組成物。
２０４５．標的アデノシンが、病態、障害又は疾患と関連するＧからＡへの変異である、実施形態２０３７～２０４４のいずれか１つの組成物。
２０４６．複数のオリゴヌクレオチドが、同じ塩基及び糖修飾を共有する、実施形態２０３７～２０４５のいずれか１つの組成物。
２０４７．複数のオリゴヌクレオチドが、同じパターンの骨格のキラル中心を共有する、実施形態２０３７～２０４６のいずれか１つの組成物。
２０４８．組成物が、どのヌクレオチド間結合もキラル制御されないオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な調製物と比較して、複数のオリゴヌクレオチドについて濃縮される、実施形態２０３７～２０４７のいずれか１つの組成物。
２０４９．共通の塩基配列並びに同じ塩基及び糖修飾を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０３７～２０４７のいずれか１つの組成物。
２０５０．共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０３７～２０４７のいずれか１つの組成物。
２０５１．複数のオリゴヌクレオチドが、同じオリゴヌクレオチド又はその１つ以上の薬学的に許容される塩のものである、実施形態２０３７～２０５０のいずれか１つの組成物。
２０５２．複数のオリゴヌクレオチドが、同じ酸形態オリゴヌクレオチドの１つ以上の薬学的に許容される塩である、実施形態２０３７～２０５０のいずれか１つの組成物。
２０５３．複数のオリゴヌクレオチドが、同じ構成のものである、実施形態２０３７～２０５０のいずれか１つの組成物。
２０５４．複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０５３の組成物。
２０５５．同じ構成を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０５３の組成物。
２０５６．複数のオリゴヌクレオチドが、同じ構造のものである、実施形態２０３７～２０５０のいずれか１つの組成物。
２０５７．複数のオリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩である、実施形態２０３７～２０

５６のいずれか１つの組成物。
２０５８．複数のオリゴヌクレオチドが、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０３７～２０５７のいずれか１つの組成物。
２０５９．複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０３７～２０５８のいずれか１つの組成物。
２０６０．複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上又はいずれの負に荷電していないヌクレオチド間結合でも同じ結合リンの立体化学を共有しない、実施形態２０３７～２０５９のいずれか１つの組成物。
２０６１．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列と、
２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。
２０６２．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列と、
２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、先行する実施形態及び実施形態２１５５～２１８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。
２０６３．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列と、
２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、実施形態２１５５～２１８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。
２０６４．１種以上の複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、
１）共通の塩基配列と、
２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１

５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と
を共有し、それぞれの複数の共通の塩基配列が、独立して、標的アデノシンを含む核酸の一部の塩基配列と相補的である、オリゴヌクレオチド組成物。
２０６５．共通の塩基配列が、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の、ワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態の組成物。
２０６６．それぞれの複数の共通の塩基配列が、独立して、ワトソン－クリック塩基対ではない０～５個のミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２０６５の組成物。
２０６７．それぞれの複数の共通の塩基配列が、独立して、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドを除いて、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０６５の組成物。
２０６８．それぞれの複数の共通の塩基配列が、独立して、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２０６５の組成物。
２０６９．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、ＡＤＡＲを発現する系において核酸と接触した場合、標的ＡをＩに編集することができる、実施形態２０６１～２０６８のいずれか１つの組成物。
２０７０．標的アデノシンが、病態、障害又は疾患と関連するＧからＡへの変異である、実施形態２０６１～２０６９のいずれか１つの組成物。
２０７１．組成物が、２種以上（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はより多く）の複数のオリゴヌクレオチドを含む、実施形態２０６１～２０７０のいずれか１つの組成物。
２０７２．少なくとも２種の複数の共通の塩基配列が異なる、実施形態２０６１～２０７１のいずれか１つの組成物。
２０７３．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じ共通の塩基配列を共有しない、実施形態２０６１～２０７２のいずれか１つの組成物。
２０７４．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドが、異なるアデノシンを標的化する、実施形態２０６１～２０７３のいずれか１つの組成物。
２０７５．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じアデノシンを標的化しない、実施形態２０６１～２０７４のいずれか１つの組成物。
２０７６．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドが、異なる転写物を標的化する、実施形態２０６１～２０７５のいずれか１つの組成物。
２０７７．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じ転写物を標的化しない、実施形態２０６１～２０７６のいずれか１つの組成物。
２０７８．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドが、異なるポリヌクレオチドに由来する転写物におけるアデノシン残基を標的化する、実施形態２０６１～２０７７のいずれか１つの組成物。
２０７９．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じポリヌクレオチドに由来する転写物を標的化しない、実施形態２０６１～２０８０のいずれか１つの組成物。
２０８０．少なくとも２種の複数のオリゴヌクレオチドが、異なるポリヌクレオチドに由来する転写物におけるアデノシン残基を標的化する、実施形態２０６１～２０７９のいずれか１つの組成物。
２０８１．どの２種の複数のオリゴヌクレオチドも、同じ遺伝子に由来する転写物を標的

化しない、実施形態２０６１～２０８０のいずれか１つの組成物。
２０８２．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、複数のものの中で同じ塩基及び糖修飾を共有する、実施形態２０６１～２０８１のいずれか１つの組成物。
２０８３．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドが、独立して、複数のものの中で同じパターンの骨格のキラル中心を共有する、実施形態２０６１～２０８２のいずれか１つの組成物。
２０８４．それぞれの複数のものに関して、独立して、組成物が、どのヌクレオチド間結合もキラル制御されないその複数のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則な調製物と比較して、その複数のオリゴヌクレオチドについて濃縮される、実施形態２０６１～２０８３のいずれか１つの組成物。
２０８５．それぞれの複数のものに関して、独立して、共通の塩基配列並びに同じ塩基及び糖修飾を共有する組成物中の不規則ではないレベル全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０６１～２０８４のいずれか１つの組成物。
２０８６．それぞれの複数のものに関して、独立して、共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０６１～２０８４のいずれか１つの組成物。
２０８７．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、同じオリゴヌクレオチド又はその１つ以上の薬学的に許容される塩のものである、実施形態２０６１～２０８６のいずれか１つの組成物。
２０８８．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、同じ酸形態のオリゴヌクレオチドの１つ以上の薬学的に許容される塩である、実施形態２０６１～２０８７のいずれか１つの組成物。
２０８９．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、同じ構成のものである、実施形態２０６１～２０８６のいずれか１つの組成物。
２０９０．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０８９の組成物。
２０９１．それぞれの複数のものに関して、独立して、同じ構成を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２０８９の組成物。
２０９２．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、同じ構造のものである、実施形態２０６１～２０９１のいずれか１つの組成物。
２０９３．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれ独立して、薬学的に許容される塩形態である、実施形態２０６１～２０９２のいずれか１つの組成物。
２０９４．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、ナトリウム塩である、実施形態２０６１～２０９２のいずれか１つの組成物。
２０９５．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０６１～２０９４のいずれか１つの組成物。
２０９６．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、１０個以上のキラルヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０６１～２０９５のいずれか１つの組成物。
２０９７．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、実施形態２０６１～２０９６のいずれか１つの組成物。
２０９８．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、それぞれのホスホロチオエートヌクレオチド間結合で同じ結合リンの立体化学を共有する、

実施形態２０６１～２０９７のいずれか１つの組成物。
２０９９．１つ若しくは２つ又は全ての複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上又はいずれの負に荷電していないヌクレオチド間結合でも同じ結合リンの立体化学を共有しない、実施形態２０６１～２０９８のいずれか１つの組成物。
２１００．それぞれの複数のものに関して、独立して、複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上又はいずれの負に荷電していないヌクレオチド間結合でも同じ結合リンの立体化学を共有しない、実施形態２０６１～２０９９のいずれか１つの組成物。
２１０１．
ａ）共通の塩基配列、
ｂ）骨格結合の共通のパターン、
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン、
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである点でキラル制御され、及び
複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、組成物。
２１０２．
ａ）共通の塩基配列、
ｂ）骨格結合の共通のパターン、
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン、
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである点でキラル制御され、及び
複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、実施形態２１５５～２１８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、組成物。
２１０３．
ａ）共通の塩基配列、
ｂ）骨格結合の共通のパターン、
ｃ）骨格のキラル中心の共通のパターン、
ｄ）骨格のリン修飾の共通のパターン
によって特徴付けられる特定のオリゴヌクレオチド型のものである複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、
組成物が、それが、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される点でキラル制御されるか、又は共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである点でキラル制御され、及び
共通の塩基配列が、標的アデノシンを含む、核酸の一部の塩基配列と相補的である、組成物。
２１０４．共通の塩基配列が、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、

０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の、ワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２１０３の組成物。

２１０５．共通の塩基配列が、ワトソン－クリック塩基対ではない０～５個のミスマッチを伴って、核酸の一部の塩基配列と相補的である、実施形態２１０３の組成物。

２１０６．共通の塩基配列が、標的アデノシンと反対側のヌクレオシドを除いて、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２１０３の組成物。

２１０７．共通の塩基配列が、共通の塩基配列の長さにわたって、核酸の一部の塩基配列と１００％相補的である、実施形態２１０３の組成物。

２１０８．組成物が、ＡＤＡＲを発現する系において核酸と接触した場合、標的ＡをＩに編集することができる、実施形態２１０１～２１０７のいずれか１つの組成物。

２１０９．標的アデノシンが、病態、障害又は疾患と関連するＧからＡへの変異である、実施形態２１０１～２１０８のいずれか１つの組成物。

２１１０．組成物が、特定のオリゴヌクレオチド型のオリゴヌクレオチドに関して、同じ共通の塩基配列、骨格結合のパターン及び骨格のリン修飾のパターンを有するオリゴヌクレオチドの実質的にラセミの調製物と比較して濃縮される、実施形態２１０１～２１０９のいずれか１つの組成物。

２１１１．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、実施形態１～２０２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、組成物。

２１１２．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、実施形態１～２０２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチドであり、特定のオリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％が、複数のオリゴヌクレオチドである、組成物。

２１１３．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、実施形態１～２０２１のいずれか１つのオリゴヌクレオチドであり、特定のオリゴヌクレオチドの又はその塩の構成を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも約５％～１００％、１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～１００％、５％～９０％、１０％～９０％、２０～９０％、３０％～９０％、４０％～９０％、５０％～９０％、５％～８５％、１０％～８５％、２０～８５％、３０％～８５％、４０％～８５％、５０％～８５％、５％～８０％、１０％～８０％、２０～８０％、３０％～８０％、４０％～８０％、５０％～８０％、５％～

７５％、１０％～７５％、２０～７５％、３０％～７５％、４０％～７５％、５０％～７５％、５％～７０％、１０％～７０％、２０～７０％、３０％～７０％、４０％～７０％、５０％～７０％、５％～６５％、１０％～６５％、２０～６５％、３０％～６５％、４０％～６５％、５０％～６５％、５％～６０％、１０％～６０％、２０～６０％、３０％～６０％、４０％～６０％、５０％～６０％、５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％が、複数のオリゴヌクレオチドである、組成物。

２１１４．複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、特定のオリゴヌクレオチドが、表１のオリゴヌクレオチドである、組成物。

２１１５．共通の塩基配列を共有する組成物中の不規則ではないレベルの全てのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドである、実施形態２１０１～２１１４のいずれか１つの組成物。

２１１６．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の塩基配列を共有するもののレベルが、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。

２１１７．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の塩基配列を共有するもののレベルが、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。

２１１８．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の塩基配列を共有するもののレベルが、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。

２１１９．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の塩基配列を共有するもののレベルが、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。

２１２０．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の構成を共有するもののレベルが、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。

２１２１．組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の構成を共有するもののレベルが、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態２

０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。
２１２２．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、共通の構成を共有するもののレベルが、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル結合リンの数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。
２１２３．それぞれの複数のオリゴヌクレオチドに関して、組成物中のオリゴヌクレオチドにおいて複数のオリゴヌクレオチドのうち、複数の構成を共有するもののレベルが、独立して、約又は少なくとも約（ＤＳ）^{nc}であり、ＤＳが、約８５％～１００％（例えば、約８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）であり、ｎｃが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。
２１２４．ＤＳが、約９０％～１００％（例えば、約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は９９．５％以上）である、実施形態２０３７～２１２３のいずれか１つの組成物。
２１２５．ｎｃが、約５～４０（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９又は４０）以上である、実施形態２１１７～２１２４のいずれか１つの組成物。
２１２６．レベルが、少なくとも約１０％～１００％又は少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。
２１２７．レベルが、少なくとも約５０％～１００％又は少なくとも約５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％若しくは９５％である、実施形態２０３７～２１１５のいずれか１つの組成物。
２１２８．特定のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、オリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約１０％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である、組成物。
２１２９．特定のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、オリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約３０％～９０％が、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である、組成物。
２１３０．特定のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、オリゴヌクレオチドの塩基配列を共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約４０％～９０％が、独立して、特定のオリゴヌクレオチド又はその塩である、組成物。
２１３１．特定のオリゴヌクレオチドが、実施形態１～２０３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチドである、実施形態２１２８～２１３０のいずれか１つの組成物。
２１３２．特定のオリゴヌクレオチドは、表１から選択されるオリゴヌクレオチドである、実施形態２１２８～２１３１のいずれか１つの組成物。

２１３３．特定のオリゴヌクレオチドが、約又は少なくとも約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個又はより多くのキラルヌクレオチド間結合を含む、実施形態２１２８～２１３２のいずれか１つの組成物。
２１３４．それぞれの塩が、独立して、薬学的に許容される塩である、実施形態２１２８～２１３３のいずれか１つの組成物。
２１３５．組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合、標的アデノシン残基が修飾される、実施形態２０３７～２１３４のいずれか１つの組成物。
２１３６．修飾が、ＡＤＡＲ１によって行われる修飾であるか又はそれを含む、実施形態２１３５の組成物。
２１３７．修飾が、ＡＤＡＲ２によって行われる修飾であるか又はそれを含む、実施形態２１３５又は２１３６の組成物。
２１３８．修飾が、インビトロで行われる、実施形態２１３５～２１３７のいずれか１つの組成物。
２１３９．試料が、細胞である、実施形態２１３５～２１３７のいずれか１つの組成物。
２１４０．標的アデノシンが、イノシンに変換される、実施形態２１３５～２１３９のいずれか１つの組成物。
２１４１．標的アデノシンが、比較可能な参照オリゴヌクレオチド組成物で観察されるものより大きい程度まで修飾される、実施形態２１３５～２１４０のいずれか１つの組成物。
２１４２．参照オリゴヌクレオチド組成物が、複数のオリゴヌクレオチドを全く含まないか又はより低いレベルの複数のオリゴヌクレオチドを含む、実施形態２１４１の組成物。
２１４３．参照組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成を有するオリゴヌクレオチドを含有しない、実施形態２１４１～２１４２のいずれか１つの組成物。
２１４４．参照組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構造を有するオリゴヌクレオチドを含有しない、実施形態２１４１～２１４３のいずれか１つの組成物。
２１４５．参照オリゴヌクレオチド組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－Ｆ修飾を含有する組成物である、実施形態２１４１の組成物。
２１４６．参照オリゴヌクレオチド組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの２’－ＯＭｅ修飾を含有する組成物である、実施形態２１４１～２１４５のいずれか１つの組成物。
２１４７．参照オリゴヌクレオチド組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して異なる糖修飾パターンを有する組成物である、実施形態２１４１～２１４６のいずれか１つの組成物。
２１４８．参照オリゴヌクレオチド組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルの修飾されたヌクレオチド間結合を含有する組成物である、実施形態２１４１～２１４７のいずれか１つの組成物。
２１４９．参照オリゴヌクレオチド組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ塩基配列を有するそのオリゴヌクレオチドが、複数のオリゴヌクレオチドと比較して低いレベルのホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含有する組成物である、実施形態２１４１～２１４８のいずれか１つの組成物。
２１５０．参照組成物が、立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２１４１～２１４９のいずれか１つの組成物。
２１５１．参照組成物が、複数のオリゴヌクレオチドと同じ構成のオリゴヌクレオチドの立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２１４１の組成物。
２１５２．組成物が、核酸の著しい分解を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以

下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％以下等））、先行する実施形態のいずれか１つの組成物。

２１５３．組成物が、標的核酸において著しいエクソンスキッピング又はエクソンインクルージョンの改変を引き起こさない（例えば、約５％～１００％以下（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％以下等））、先行する実施形態のいずれか１つの組成物。

２１５４．組成物が、医薬組成物であり、及びさらに薬学的に許容される担体を含む、実施形態２０３７～２１５３のいずれか１つの組成物。

２１５５．オリゴヌクレオチドであって、オリゴヌクレオチドが、修飾されたヌクレオチド間結合の位置で、－Ｏ^{5}－Ｐ^{L}（Ｒ^{CA}）－Ｏ^{3}－（式中、
Ｐ^{L}は、Ｐ又はＰ（＝Ｗ）であり、
Ｗは、Ｏ、Ｓ又はＷ^{N}であり、
Ｒ^{CA}は、任意選択的に置換又はキャップ付加された不斉補助剤部分であるか又はそれを含み、
Ｏ^{5}は、糖の５’－炭素に結合された酸素であり、及び
Ｏ^{3}は、糖の３’－炭素に結合された酸素である）の構造を有する結合であることを除いて、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチドと他の点で同一である、オリゴヌクレオチド。

２１５６．不斉補助剤が除去され、結合が修飾されたヌクレオチド間結合に変換される、実施形態２１５５のオリゴヌクレオチド。

２１５７．修飾されたヌクレオチド間結合が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である、実施形態２１５５のオリゴヌクレオチド。

２１５８．Ｗが－ＳＨで置き換えられており、及びＲ^{CA}がＯで置き換えられており、Ｐ^{L}が、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の結合リンと同じ配置を有する、実施形態２１５７のオリゴヌクレオチド。

２１５９．修飾されたヌクレオチド間結合が、中性のヌクレオチド間結合である、実施形態２１５５～２１５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

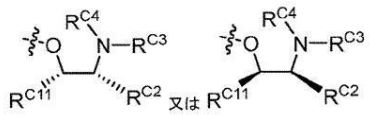
２１６０．修飾されたヌクレオチド間結合が、ホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合である、実施形態２１５５～２１５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２１６１．修飾されたヌクレオチド間結合が、ｎ００４、ｎ００８、ｎ０２５、ｎ０２６である、実施形態２１５５～２１５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

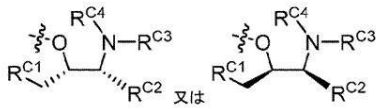
２１６２．修飾されたヌクレオチド間結合が、ｎ００１である、実施形態２１５５～２１５８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２１６３．ホスホロチオエートヌクレオチド間結合の各位置で独立して－Ｏ^{5}－Ｐ^{L}（Ｗ

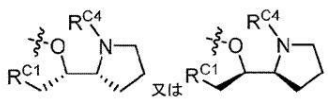
）（R^{CA}）－O^{3}－の構造を有する結合である、実施形態２１５５～２１６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６４．修飾されたヌクレオチド間結合の各位置で独立して－O^{5}－P^{L}（Ｗ）（R^{CA}）－O^{3}－の構造を有する結合である、実施形態２１５５～２１６２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６５．１つ又はそれぞれのＷが、Ｓである、実施形態２１５５～２１６４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６６．ただ１つのP^{L}が、Ｐである、実施形態２１５５～２１６５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６７．各R^{CA}が、独立して、
【化９４８】



である、実施形態２１５５～２１６６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６８．各R^{CA}が、独立して、
【化９４９】

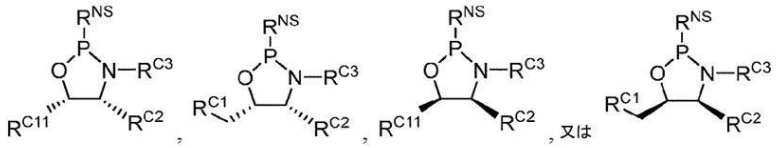


（式中、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Ｒであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～７員飽和又は部分不飽和環を形成し、R^{C4}は、－Ｈ又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である）
である、実施形態２１５５～２１６６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１６９．結合において、R^{C4}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、及びP^{L}が、Ｐである、実施形態２１６７又は２１６８のオリゴヌクレオチド。
２１７０．結合において、R^{C4}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒであり、Ｗが、Ｓである、実施形態２１６８～２１６９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７１．それぞれの結合において、Ｗが、Ｓであり、R^{C4}が、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’である、実施形態２１６８～２１７０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７２．R^{C4}が、－Ｃ（Ｏ）CH_3である、実施形態２１６８～２１７１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７３．結合において、R^{C4}が、－Ｈであり、及びP^{L}が、Ｐである、実施形態２１６８のオリゴヌクレオチド。
２１７４．R^{C2}及びR^{C3}が、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員環を形成する、実施形態２１６８～２１７３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７５．各R^{CA}が、独立して、
【化９５０】

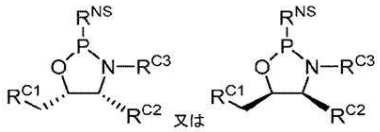


である、実施形態２１６８～２１７４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７６．R^{C1}が、－$SiPh_2Me$である、実施形態２１６８～２１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７７．R^{C1}が、－SO_2Ｒである、実施形態２１６８～２１７５のいずれか１つの

オリゴヌクレオチド。
２１７８．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～10}$脂肪族である）である、実施形態２１６８～２１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１７９．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態２１６８～２１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１８０．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、フェニルである）である、実施形態２１６８～２１７５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２１８１．ホスホラミダイトであって、ホスホラミダイトの核酸塩基が、実施形態１～２０３５のいずれか１つの核酸塩基又はその互変異性体であり、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、ホスホラミダイト。
２１８２．ホスホラミダイトであって、核酸塩基が、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡが、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、ホスホラミダイト。
２１８３．ホスホラミダイトの糖が、実施形態１～２０３５のいずれか１つの糖であり、糖が、任意選択的に保護されている、実施形態２１８１～２１８２のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１８４．ホスホラミダイトが、R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$の構造を有し、R^{NS}が、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり、及び各Ｒが、本明細書で説明されている通りである、実施形態２１８１～２１８３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１８５．ホスホラミダイトが、R^{NS}－Ｐ（OCH_2CH_2CN）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$の構造を有する、実施形態２１８１～２１８３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１８６．ホスホラミダイトが、不斉補助剤部分を含み、リンが、不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合されている、実施形態２１８１～２１８３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１８７．ホスホラミダイトが、
【化９５１】



又はその塩の構造を有する、実施形態２１８１～２１８３又は２１８６のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１８８．ホスホラミダイトが、
【化９５２】

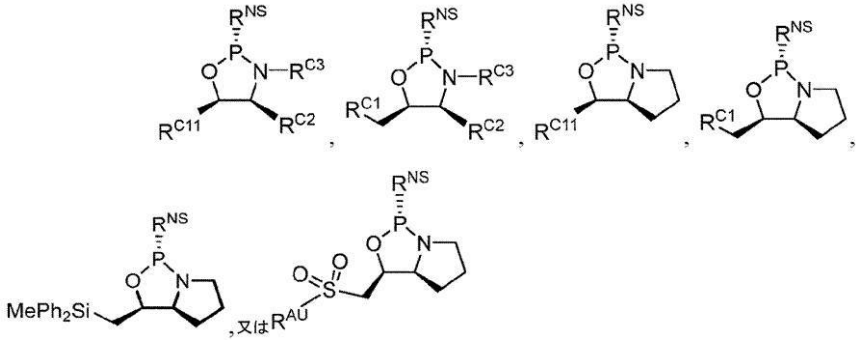


（式中、R^{NS}は、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり、R^{C1}は、Ｒ、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$又は－SO_2Rであり、R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えて０～２個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～７員飽和環又は部分不飽和環を形成する）
の構造を有する、実施形態２１８１～２１８３又は２１８６のいずれか１つのホスホラミダイト。

２１８９．R^{C2}及びR^{C3}は、それらの介在原子と合わせて、窒素原子に加えてヘテロ原子を有しない任意選択的に置換された５員飽和環を形成する、実施形態２１８７～２１８８のいずれか１つのホスホラミダイト。

２１９０．ホスホラミダイトが、

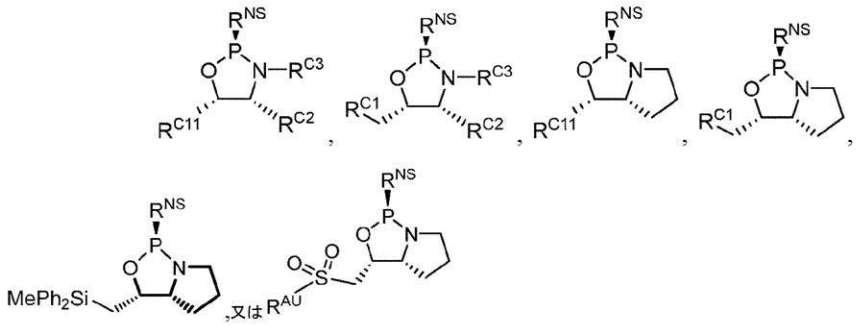
【化９５３】



又はその塩の構造を有する、実施形態２１８７～２１８９のいずれか１つのホスホラミダイト。

２１９１．ホスホラミダイトが、

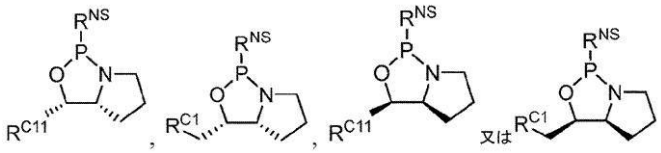
【化９５４】



又はその塩の構造を有する、実施形態２１８７～２１８９のいずれか１つのホスホラミダイト。

２１９２．ホスホラミダイトが、

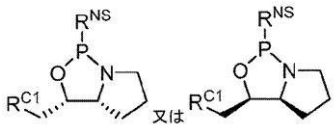
【化９５５】



又はその塩の構造を有する、実施形態２１８７～２１８９のいずれか１つのホスホラミダイト。

２１９３．ホスホラミダイトが、

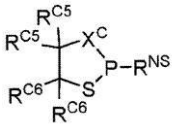
【化９５６】



の構造を有する、実施形態２１８７～２１８９のいずれか１つのホスホラミダイト。

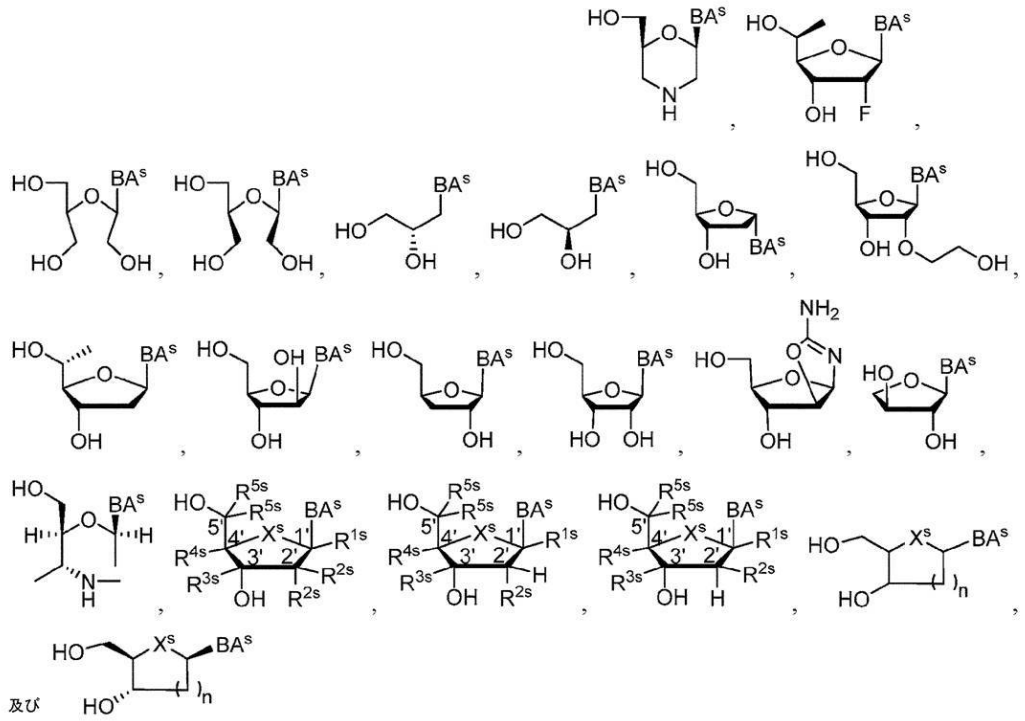
２１９４．R^{C1}が、－$SiPh_2Me$である、実施形態２１８７～２１９３のいずれか１つのホスホラミダイト。

２１９５．R^{C1}が、－SO_2Rである、実施形態２１８７～２１９３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１９６．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1～10}$脂肪族である）である、実施形態２１８７～２１９３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１９７．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、任意選択的に置換されたフェニルである）である、実施形態２１８７～２１９３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１９８．R^{C1}が、－SO_2R（式中、Ｒは、フェニルである）である、実施形態２１８７～２１９３のいずれか１つのホスホラミダイト。
２１９９．
【化９５７】



又はその塩（式中、R^{NS}は、任意選択的に置換された／保護されたヌクレオシドであり、X^Cは、Ｏ又はＳであり、R^{C5}及びR^{C6}の各々は、独立して、Ｒである）の構造を有する化合物。
２２００．X^Cが、Ｏである、実施形態２１９９の化合物。
２２０１．X^Cが、Ｓである、実施形態２１９９の化合物。
２２０２．１つのR^{C5}が、水素ではない、実施形態２１９９～２２０１のいずれか１つの化合物。
２２０３．１つのR^{C5}が、水素である、実施形態２１９９～２２０２のいずれか１つの化合物。
２２０４．１つのR^{C6}が、水素ではない、実施形態２１９９～２２０３のいずれか１つの化合物。
２２０５．１つのR^{C6}が、水素である、実施形態２１９９～２２０４のいずれか１つの化合物。
２２０６．１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}が、それらの介在原子と合わせて、０～５個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された３～２０（例えば、３～１５、３～１０、５～１０、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０）員単環式、二環式又は多環式環を形成する、実施形態２１９９～２２０５のいずれか１つの化合物。
２２０７．１つのR^{C5}及び１つのR^{C6}が、それらの介在原子と合わせて、任意選択的に置換されたシクロヘキシル環を形成する、実施形態２１９９～２２０５のいずれか１つの化合物。
２２０８．－X^C－Ｃ（R^{C5}）$_2$－Ｃ（R^{C6}）$_2$－Ｓ－が、－ＯＣＨ（CH_3）ＣＨ（CH_3）Ｓ－である、実施形態２１９９の化合物。
２２０９．－X^C－Ｃ（R^{C5}）$_2$－Ｃ（R^{C6}）$_2$－Ｓ－が、－ＳＣＨ（CH_3）ＣＨ（CH_3）Ｓ－である、実施形態２１９９の化合物。
２２１０．R^{NS}のヒドロキシル基が、保護されている、実施形態２１８４～２２０９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２１１．R^{NS}のヒドロキシル基が、－ＯＤＭＴｒとして保護されている、実施形態２１８４～２２０９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２１２．R^{NS}の５’－ＯＨが、保護されている、実施形態２１８４～２２０９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２１３．R^{NS}の５’－ＯＨが、－ＯＤＭＴｒとして保護されている、実施形態２２１２のホスホラミダイト又は化合物。
２２１４．R^{NS}が、

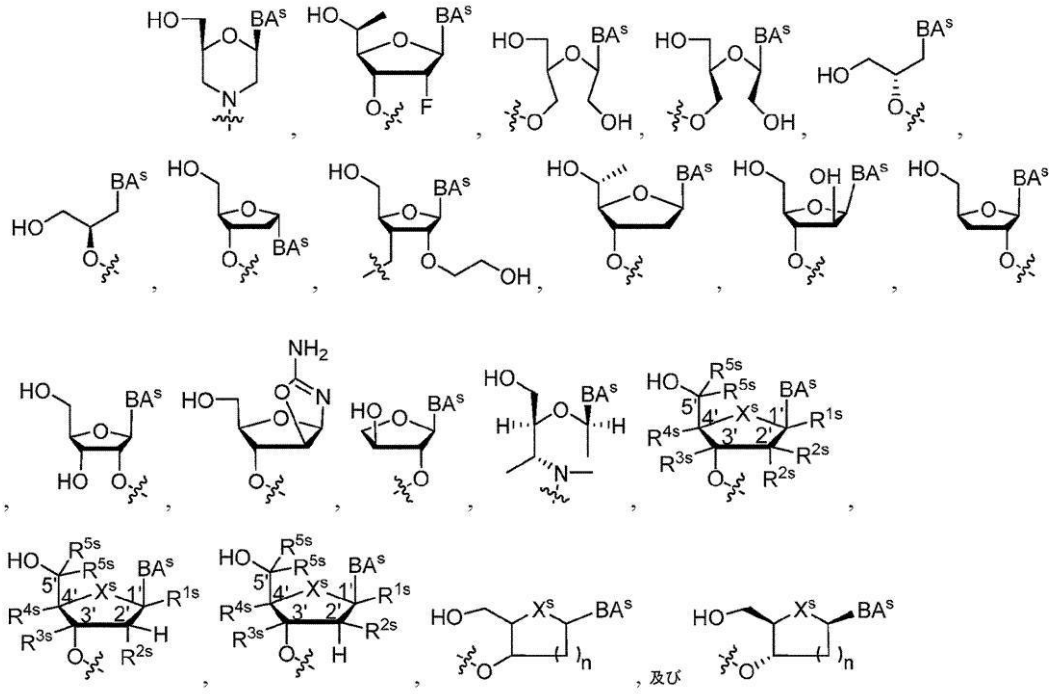
【化９５８】



又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２１５．Ｒ^{NS}が、

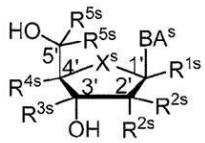
【化９５９】



又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、本明細書で説明されている通りである）から選択される、実施形態２１８４～２２１４のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２１６．Ｒ^{NS}が、

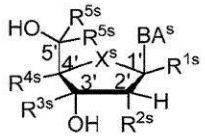
【化９６０】



又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２１７．R^{NS}が、

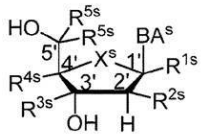
【化９６１】



又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２１８．R^{NS}が、

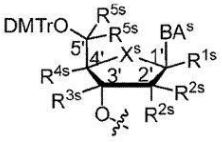
【化９６２】



又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２１９．R^{NS}が、

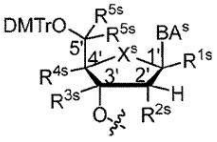
【化９６３】



又はその塩（式中、BA^Sは、任意選択により置換されたか又は保護された核酸塩基である）である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２０．R^{NS}が、

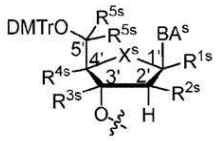
【化９６４】



又はその塩（式中、BA^Sは、任意選択により置換されたか又は保護された核酸塩基である）である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２１．R^{NS}が、

【化９６５】



又はその塩（式中、ＢＡ^{s}は、任意選択により置換されたか又は保護された核酸塩基である）である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２２．Ｒ^{1s}が、－Ｈである、実施形態２２１４～２２２１のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２３．Ｒ^{2s}が、－Ｈである、実施形態２２１４～２２２２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２４．Ｒ^{2s}が、－Ｆである、実施形態２２１４～２２２２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２５．Ｒ^{2s}が、－ＯＨである、実施形態２２１４～２２２２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２６．Ｒ^{2s}が、－ＯＲ^{ak}（式中、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である）である、実施形態２２１４～２２２２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２７．Ｒ^{2s}が、－ＯＭｅである、実施形態２２１４～２２２２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２８．Ｒ^{2s}が，－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$である、実施形態２２１４～２２２２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

２２２９．Ｒ^{3s}が、－Ｈである、実施形態２２１４～２２２８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２２３０．Ｒ^{4s}が、－Ｈである、実施形態２２１４～２２２９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

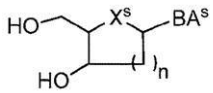
２２３１．Ｒ^{5s}の１つの存在が、－Ｈである、実施形態２２１４～２２３０のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２２３２．Ｒ^{5s}の他の存在が、－Ｈである、実施形態２２１４～２２３１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２２３３．Ｒ^{5s}の他の存在が、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、実施形態２２１４～２２３１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２２３４．Ｒ^{NS}が、

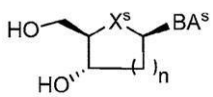
【化９６６】



又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

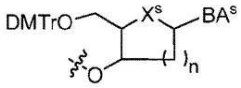
２２３５．Ｒ^{NS}が、

【化９６７】

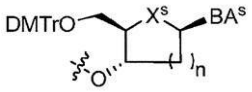


又はその塩から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。

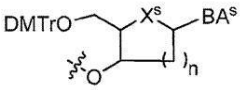
２２３６．Ｒ^{NS}が、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化９６８】



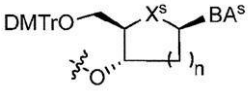
（式中、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２３７．Ｒ^{NS}が、任意選択的に置換されたか又は保護された
【化９６９】



（式中、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２３８．Ｒ^{NS}が、
【化９７０】



（式中、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２３９．Ｒ^{NS}が、
【化９７１】



（式中、Ｘ^{s}は、－Ｏ－、－Ｓ－又は－Ｓｅ－であり、及びｎは、０、１、２又は３である）
である、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４０．ｎが、０である、実施形態２２３４～２２３９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４１．ｎが、１である、実施形態２２３４～２２３９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４２．ｎが、２である、実施形態２２３４～２２３９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４３．ｎが、３である、実施形態２２３４～２２３９のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４４．Ｘ^{s}が、－Ｏ－である、実施形態２２１４～２２４３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４５．Ｘ^{s}が、－Ｓ－である、実施形態２２１４～２２４３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４６．Ｘ^{s}が、任意選択により置換された－ＣＨ$_2$－である、実施形態２２１４～２２４３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４７．Ｘ^{s}が、－ＣＨ$_2$－である、実施形態２２１４～２２４３のいずれか１つのホ

スホラミダイト又は化合物。
２２４８．ホスホラミダイト又は化合物が、表ＢＡ－１の核酸塩基又はその互変異性体を含み、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、実施形態２１８４～２２４７のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２４９．ホスホラミダイト又は化合物が、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ及びｂ００７Ａ又はその互変異性体を含み、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、実施形態２１８４～２２４７のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５０．ホスホラミダイト又は化合物が、実施形態１～２０３５のいずれか１つの核酸塩基又はその互変異性体を含み、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、実施形態２１８４～２２４７のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５１．ホスホラミダイト又は化合物が、核酸塩基を含み、核酸塩基が、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡが、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、実施形態２１８４～２２５０のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５２．ホスホラミダイト又は化合物が、核酸塩基を含み、核酸塩基が、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡが、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、実施形態２１８４～２２５１のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５３．ＢＡ^{S}が、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基が、任意選択により置換されるか又は保護されている、実施形態２１８４～２２５２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５４．ホスホラミダイト又は化合物が、ヒポキサンチンを含む、実施形態２１８４～２２５０のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５５．ホスホラミダイト又は化合物が、Ｏ^{6}－保護されたヒポキサンチンを含む、実施形態２１８４～２２５０のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５６．ホスホラミダイト又は化合物が、Ｏ^{6}－保護されたヒポキサンチンを含み、Ｏ^{6}保護基が、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$であり、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－が、任意選択的に置換され、及び各Ｒが、－Ｈではない、実施形態２１８４～２２５０のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５７．ホスホラミダイト又は化合物が、Ｏ^{6}－保護されたヒポキサンチンを含み、Ｏ^{6}保護基が、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｓｉ（Ｍｅ）$_{3}$である、実施形態２１８４～２２５０のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５８．ホスホラミダイト又は化合物が、実施形態１～２０３５のいずれか１つの糖である糖を含む、実施形態２１８４～２２５７のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２５９．Ｒ^{NS}が、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ及びＵから選択される、任意選択的に置換されたか

又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２６０．R^{NS}が、ｂ００１Ａｓｍ１５、ｂ００４Ａ、ｂ００５Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、ｂ００８Ｕｓｍ１５、Ｃｓｍ１９、ｂ００８Ｕｓｍ１９から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２６１．R^{NS}が、ｂ００１Ｕ、ｂ００２Ｕ、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００６Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００２Ａ、ｂ００１Ｇ、ｂ００４Ｃ、ｂ００７Ｕ、ｂ００１Ａ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００９Ｕ、ｂ００３Ａ、ｂ００７Ｃ、Ａｓｍ０１、Ｇｓｍ０１、５ＭＳｆＣ、Ｕｓｍ０４、５ＭＲｄＴ、Ｃｓｍ１５、Ｃｓｍ１６、ｒＣｓｍ１４、Ｃｓｍ１７、Ｃｓｍ１９及びＴｓｍ１８から選択される、任意選択的に置換されたか又は保護されたヌクレオシドである、実施形態２１８４～２２１３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２６２．R^{NS}が、その３’－Ｏ－を介してリンに結合している、実施形態２１８４～２２６１のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２６３．ホスホラミダイトの純度が、少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％である、実施形態２１８７～２２６２のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物。
２２６４．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの－ＯＨ基を、実施形態２１８１～２２６３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物とカップリングすることを含む方法。
２２６５．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの５’－ＯＨを、実施形態２１８１～２２６３のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物とカップリングすることを含む方法。
２２６６．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、実施形態２０３７～２１８０のいずれか１つのオリゴヌクレオチドから不斉補助剤部分を除去することを含む方法。
２２６７．オリゴヌクレオチド又は組成物中のオリゴヌクレオチドが、２’－ＯＨを含む糖を含む、実施形態２２６４～２２６６のいずれか１つの方法。
２２６８．オリゴヌクレオチド又は組成物中のオリゴヌクレオチドが、２’－ＯＨを含む糖を含み、糖が、キラル制御されたヌクレオチド間結合に結合している、実施形態２２６４～２２６７のいずれか１つの方法。
２２６９．それぞれのヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、ケイ素、リン及び硫黄から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、組成物又は方法。
２２７０．それぞれの核酸塩基が、独立して、少なくとも１つの窒素を有する、任意選択的に置換された環を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド、組成物又は方法。
２２７１．
細胞、組織又は動物中の薬剤又はその組成物を評価することであって、細胞、組織又は動物は、病態、障害若しくは疾患に関連するか若しくはこれらの細胞、組織若しくは器官であるか若しくはそれを含み、及び／又は病態、障害若しくは疾患に関連するヌクレオチド配列を含む、評価することと、
病態、障害又は疾患に罹患しやすいか又は罹患している対象に、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための有効量の薬剤又は組成物を投与することと
を含む方法。
２２７２．
病態、障害又は疾患に罹患しやすいか又は罹患している対象に、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための有効量の薬剤又は組成物を投与することを含む方法であって、薬剤又は組成物が、細胞、組織又は動物中で評価され、細胞、組織又は動物が、病態、障害若しくは疾患に関連するか若しくはこれらの細胞、組織若しくは器官であるか若しく

はそれを含み、及び／又は病態、障害若しくは疾患に関連するヌクレオチド配列を含む方法。
２２７３．対象が、ヒトである、実施形態２２７１～２２７２の方法。
２２７４．病態、障害又は疾患が、ＧからＡへの変異と関連する、実施形態２２７１～２２７３のいずれか１つの方法。
２２７５．病態、障害又は疾患が、ヒトSERPINA1遺伝子中での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する、実施形態２２７１～２２７４のいずれか１つの方法。
２２７６．病態、障害又は疾患が、アルファ－１アンチトリプシン欠損症である、実施形態２２７１～２２７５のいずれか１つの方法。
２２７７．病態、障害又は疾患が、癌である、実施形態２２７１～２２７３のいずれか１つの方法。
２２７８．オリゴヌクレオチド又は組成物を特徴付ける方法であって、
ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現する細胞又はその集団に、オリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２２７９．細胞が、齧歯類細胞である、実施形態２２７１～２２７８のいずれか１つの方法。
２２８０．細胞が、ラット細胞である、実施形態２２７１～２２７８のいずれか１つの方法。
２２８１．細胞が、マウス細胞である、実施形態２２７１～２２７８のいずれか１つの方法。
２２８２．細胞のゲノムが、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２２７１～２２８１のいずれか１つの方法。
２２８３．オリゴヌクレオチド又は組成物を特徴付ける方法であって、
ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現する非ヒト動物又はその集団に、オリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２２８４．動物が、マウスである、実施形態２２８３の方法。
２２８５．動物のゲノムが、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２２８３～２２８４のいずれか１つの方法。
２２８６．動物の生殖系列ゲノムが、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む、実施形態２２８３～２２８４のいずれか１つの方法。
２２８７．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分が、ヒトＡＤＡＲ１　Ｚ－ＤＮＡ結合ドメインの一方若しくは両方であるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２８６のいずれか１つの方法。
２２８８．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分が、ヒトＡＤＡＲ１　ｄｓＲＮＡ結合ドメインの１つ以上又は全てであるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２８７のいずれか１つの方法。
２２８９．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分が、ヒトデアミナーゼドメインであるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２８８のいずれか１つの方法。
２２９０．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分が、ヒトＡＤＡＲ１であるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２８９のいずれか１つの方法。
２２９１．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分が、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０であるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２９０のいずれか１つの方法。
２２９２．ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分が、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０であるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２９０のいずれか１つの方法。
２２９３．細胞若しくは動物に由来する細胞又はその集団から観察されるオリゴヌクレオチド又は組成物の活性レベルが、操作前の細胞若しくは操作前の動物に由来する細胞又はその集団から観察されるものと比較して、比較可能なヒト細胞又はその集団で観察されるものと類似している、実施形態２２７１～２２９２のいずれか１つの方法。

２２９４．比較可能なヒト細胞が、細胞又は動物に由来する細胞と同じ型のものである、実施形態２２９３の方法。
２２９５．細胞、組織又は動物が、病態、障害又は疾患と関連する細胞、組織又は器官であるか又はそれを含む、実施形態２２７１～２２９４のいずれか１つの方法。
２２９６．病態、障害又は疾患と関連する細胞、組織又は器官が、腫瘍であるか又はそれを含む、実施形態２２９５の方法。
２２９７．細胞、組織又は動物が、病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列を含む、実施形態２２７１～２２９６のいずれか１つの方法。
２２９８．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、ホモ接合性である、実施形態２２９７の方法。
２２９９．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、ヘテロ接合性である、実施形態２２９７の方法。
２３００．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、ヘミ接合性である、実施形態２２９７の方法。
２３０１．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、ゲノム中に存在する、実施形態２２９７～２３００のいずれか１つの方法。
２３０２．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、いくつかの細胞中に存在するが全ての細胞中には存在しない、実施形態２２９７～２３０１のいずれか１つの方法。
２３０３．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、生殖系列ゲノム中に存在する、実施形態２２９７～２３０２のいずれか１つの方法。
２３０４．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、変異である、実施形態２２９７～２３０３のいずれか１つの方法。
２３０５．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、ＧからＡへの変異である、実施形態２２９７～２３０４のいずれか１つの方法。
２３０６．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、SERPINA1中でのＧからＡへの変異である、実施形態２２９７～２３０５のいずれか１つの方法。
２３０７．病態、障害又は疾患と関連するヌクレオチド配列が、ヒトSERPINA1中での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異である、実施形態２２９７～２３０６のいずれか１つの方法。
２３０８．細胞、組織又は動物が、ヒトSERPINA1遺伝子中に１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、実施形態２２７１～２３０６のいずれか１つの方法。
２３０９．細胞、組織又は動物が、NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJを含む、実施形態２３０８の方法。
２３１０．対象が、ヒトSERPINA1中に１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、実施形態２２７１～２３０９のいずれか１つの方法。
２３１１．対象が、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である、実施形態２３１０の方法。
２３１２．対象が、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である、実施形態２３１０の方法。
２３１３．対象が、SERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性であり、及び１つのアレルが、野生型である、実施形態２３１０の方法。
２３１４．標的核酸における標的アデノシンを修飾する方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法。
２３１５．標的核酸における標的アデノシンを脱アミノ化する方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含む方法。
２３１６．特定の核酸の産物を生成するか、又はそのレベルを回復させるか若しくは増大させる方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチ

ド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含み、特定の核酸が、標的アデノシンの代わりにＩ又はＧを有する点で標的核酸と異なる方法。
２３１７．標的核酸の産物のレベルを低減する方法であって、標的核酸を、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、標的核酸が、標的アデノシンを含む方法。
２３１８．産物が、タンパク質である、実施形態２３１６又は２３１７の方法。
２３１９．産物が、ｍＲＮＡである、実施形態２３１６又は２３１７の方法。
２３２０．オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、標的核酸のものと実質的に相補的である、実施形態２３１４～２３１９のいずれか１つの方法。
２３２１．標的核酸が、試料中に存在する、実施形態２３１４～２３２０のいずれか１つの方法。
２３２２．
先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触させることを含む方法であって、
オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数のオリゴヌクレオチドの塩基配列が、標的核酸のものと実質的に相補的であり、及び
標的核酸が、標的アデノシンを含み、
標的アデノシンが、修飾される、方法。
２３２３．
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと、
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと
を含む方法であって、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドより、多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。
２３２４．
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ること
を含み、及び
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラルヌクレオチド間結合を含む、方法。
２３２５．

１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと、
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと
を含む方法であって、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。
２３２６．
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ること
を含み、及び
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、参照の複数のオリゴヌクレオチドよりも多くの２’－Ｆ修飾を有する糖、多くの２’－ＯＲ修飾（式中、Ｒは、－Ｈではない）を有する糖及び／又は多くのキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含む、方法。
２３２７．
１）標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと、
２）標的核酸において参照レベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、この参照オリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ることと
を含む方法であって、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まず（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物であり）、及び
第１のオリゴヌクレオチド組成物が、参照オリゴヌクレオチド組成物のオリゴヌクレオチドと比較して高いレベルの修飾を提供する、方法。
２３２８．
標的核酸において第１のレベルの標的アデノシンの修飾を得ることであって、そのレベルは、第１のオリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試

料と接触した場合に観察され、第１のオリゴヌクレオチド組成物は、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する第１の複数のオリゴヌクレオチドを含む、得ること
を含み、及び
標的アデノシンの第１のレベルの修飾が、標的アデノシンの参照レベルの修飾より高く、参照レベルは、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸及びアデノシンデアミナーゼを含む試料と接触した場合に観察され、参照オリゴヌクレオチド組成物が、標的核酸のものと実質的に相補的な同じ塩基配列を共有する参照の複数のオリゴヌクレオチドを含み、第１の複数のオリゴヌクレオチドが、１つ以上のキラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含み、及び
参照の複数のオリゴヌクレオチドが、キラル制御されたキラルヌクレオチド間結合を含まない（参照オリゴヌクレオチド組成物は、「立体的に不規則な」組成物である）、方法。
２３２９．第１のオリゴヌクレオチド組成物が、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２３２３～２３２８のいずれか１つの方法。
２３３０．参照オリゴヌクレオチド組成物が、実施形態２１４２～２１５１のいずれか１つの参照オリゴヌクレオチド組成物である、実施形態２３２３～２３２９のいずれか１つの方法。
２３３１．デアミナーゼが、ＡＤＡＲ酵素である、実施形態２３１４～２３３０のいずれか１つの方法。
２３３２．デアミナーゼが、ＡＤＡＲ１である、実施形態２３１４～２３３０のいずれか１つの方法。
２３３３．デアミナーゼが、ＡＤＡＲ２である、実施形態２３１４～２３３０のいずれか１つの方法。
２３３４．標的核酸が、ＲＮＡであるか又はそれを含む、実施形態２３１４～２３３３のいずれか１つの方法。
２３３５．試料が、細胞である、実施形態２３１４～２３３４のいずれか１つの方法。
２３３６．標的核酸が、標的アデノシンの代わりに標的アデノシンの位置でＩ又はＧを有する点で標的核酸と異なる核酸と比較して、病態、障害若しくは疾患と関連するか、又は所望の特性若しくは機能の低減と関連するか、又は望まれない特性若しくは機能の増大と関連する、実施形態２３１４～２３３５のいずれか１つの方法。
２３３７．標的アデノシンが、ＧからＡへの変異である、実施形態２３１４～２３３５のいずれか１つの方法。
２３３８．病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与するか又は送達することを含む方法。
２３３９．ＧからＡへの変異に影響を受けやすい病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与する又は送達することを含む方法。
２３４０．ＧからＡへの変異に影響を受けやすい病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２３４１．対象の肝臓中のＺ－ＡＡＴを減少させる方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２３４２．対象において肝臓炎症を低減する方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２３４３．対象中のエラスターゼを阻害する方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。

２３４４．対象の血清又は血液中のアルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を増大させる方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２３４５．Ａ１ＡＴポリペプチドが、参照Ａ１ＡＴポリペプチドと比較して１つ以上の高い活性を提供する、実施形態２３４４の方法。
２３４６．Ａ１ＡＴポリペプチドが、野生型Ａ１ＡＴポリペプチドである、実施形態２３４４又は２３４５の方法。
２３４７．方法が、血清中のＡ１ＡＴポリペプチドの量を増加させる、実施形態２３４４～２３４６のいずれか１つの方法。
２３４８．方法が、血清中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドの量を減少させる、実施形態２３４４～２３４６のいずれか１つの方法。
２３４９．方法が、血清又は血液中の参照Ａ１ＡＴポリペプチドに対するＡ１ＡＴポリペプチドの比率を増加させる、実施形態２３４４～２３４８のいずれか１つの方法。
２３５０．参照Ａ１ＡＴポリペプチドが、変異させられる、実施形態２３４４～２３４９のいずれか１つの方法。
２３５１．参照Ａ１ＡＴポリペプチドが、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである、実施形態２３４４～２３５０のいずれか１つの方法。
２３５２．対象の血清又は血液中の変異体アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）ポリペプチドのレベル及び／又は活性を低減する方法であって、対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２３５３．変異体Ａ１ＡＴポリペプチドが、Ｅ３４２Ｋ　Ａ１ＡＴポリペプチドである、実施形態２３５２に記載の方法。
２３５４．対象が、病態、障害又は疾患になりやすいか又はそれに罹患している、実施形態２３４４～２３５３のいずれか１つの方法。
２３５５．ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与するか又は送達することを含む方法。
２３５６．ＧからＡへの変異と関連する病態、障害又は疾患を予防するか又は治療する方法であって、それになりやすいか又はそれに罹患している対象に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２３５７．オリゴヌクレオチド組成物中の１つ又は複数オリゴヌクレオチドの塩基配列が、変異である標的アデノシンを含む標的核酸のものと実質的に相補的である、実施形態２３３８～２３５６のいずれか１つの方法。
２３５８．病態、障害又は疾患が、ＡからＧ又はＡからＩへの修飾に影響を受けやすい、実施形態２３５６～２３５７のいずれか１つの方法。
２３５９．病態、障害又は疾患と関連する細胞が、ＡＤＡＲタンパク質を含むか又はそれを発現する、実施形態２３３８～２３５８のいずれか１つの方法。
２３６０．病態、障害又は疾患と関連する細胞が、ＡＤＡＲ１を含むか又はそれを発現する、実施形態２３３８～２３５８のいずれか１つの方法。
２３６１．病態、障害又は疾患と関連する細胞が、ＡＤＡＲ２を含むか又はそれを発現する、実施形態２３３８～２３５８のいずれか１つの方法。
２３６２．対象が、ヒト対象である、実施形態２３３８～２３６１のいずれか１つの方法。
２３６３．病態、障害又は疾患が、アルファ－１抗トリプシン欠損症であるか、又はそれと関連する、実施形態２３３８～２３６２のいずれか１つの方法。
２３６４．標的アデノシンをＩに変換することを含む、実施形態２３１４～２３６３のいずれか１つの方法。
２３６５．２つ以上の異なるアデノシンが、標的化され、編集される、実施形態２３１４～２３６４のいずれか１つの方法。

２３６６．２つ以上の異なる転写物が、標的化され、編集される、実施形態２３１４～２３６４のいずれか１つの方法。
２３６７．２つ以上の異なるポリヌクレオチドに由来する転写物が、標的化され、編集される、実施形態２３１４～２３６４のいずれか１つの方法。
２３６８．２つ以上の遺伝子に由来する転写物が、標的化され、編集される、実施形態２３１４～２３６４のいずれか１つの方法。
２３６９．各々が、独立して、異なる標的を標的化し、及び各々が、独立して、実施形態１～２０３５のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその塩である２つ以上のオリゴヌクレオチドを投与することを含む、実施形態２３６５～２３６８のいずれか１つの方法。
２３７０．各々が、独立して、少なくとも１つの異なる標的を標的化し、及び各々が、独立して、実施形態２０３６～２１５４のいずれか１つの組成物である２つ以上のオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む、実施形態２３６５～２３６８のいずれか１つの方法。
２３７１．実施形態２０６１～２１５４のいずれか１つの組成物を投与することを含む、実施形態２３６５～２３７０のいずれか１つの方法。
２３７２．２つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物が、同時に投与される、実施形態２３６５～２３７１のいずれか１つの方法。
２３７３．２つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物が、単一の組成物で同時に投与する、実施形態２３６５～２３７２のいずれか１つの方法。
２３７４．２つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物が、別々の組成物として投与される、実施形態２３６５～２３７２のいずれか１つの方法。
２３７５．１つ以上のオリゴヌクレオチド又は組成物が、１つ以上の他のオリゴヌクレオチド又は組成物の前又は後に投与される、実施形態２３６５～２３７１のいずれか１つの方法。
２３７６．対象が、ヒトSERPINA1中に１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含む、実施形態２３３８～２３７５のいずれか１つの方法。
２３７７．対象が、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してホモ接合性である、実施形態２３７６の方法。
２３７８．対象が、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性である、実施形態２３７６の方法。
２３７９．対象が、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に関してヘテロ接合性であり、及び１つのアレルが、野生型である、実施形態２３７６の方法。
２３８０．病態、障害又は疾患が、SERPINA1中でのＧからＡへの変異と関連する、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２３８１．病態、障害又は疾患が、ヒトSERPINA1中での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する、実施形態２３３８～２３８０のいずれか１つの方法。
２３８２．病態、障害又は疾患が、肝臓の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３８３．病態、障害又は疾患が、代謝性の肝臓の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３８４．病態、障害又は疾患が、肝炎である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３８５．病態、障害又は疾患が、線維症である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３８６．病態、障害又は疾患が、肝硬変である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３８７．病態、障害又は疾患が、ｈｃｃである、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３８８．病態、障害又は疾患が、肝不全である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。

２３８９．病態、障害又は疾患が、肺の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９０．病態、障害又は疾患が、肺気腫である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９１．病態、障害又は疾患が、喘息である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９２．病態、障害又は疾患が、気管支炎である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９３．病態、障害又は疾患が、肺炎である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９４．病態、障害又は疾患が、気管支拡張症である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９５．病態、障害又は疾患が、皮膚科学的な病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９６．病態、障害又は疾患が、脂肪織炎（皮膚）である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９７．病態、障害又は疾患が、ＡＮＣＡ血管炎である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９８．病態、障害又は疾患が、アルファ－１抗トリプシン欠損症である、実施形態２３３８～２３８１のいずれか１つの方法。
２３９９．対象が、ヘテロ接合性ＺＺ遺伝型を有する、実施形態２３３８～２３９８のいずれか１つの方法。
２４００．対象が、ホモ接合性ＺＺ遺伝型を有する、実施形態２３３８～２３９８のいずれか１つの方法。
２４０１．方法が、肝臓で野生型のレベル又は活性を増大させるか又は回復させる、実施形態２３３８～２４００のいずれか１つの方法。
２４０２．方法が、Ｚ－ＡＡＴ凝集を低減する、実施形態２３３８～２４０１のいずれか１つの方法。
２４０３．方法が、肝臓損傷を低減するか又は予防する、実施形態２３３８～２４０２のいずれか１つの方法。
２４０４．方法が、肝硬変を低減するか又は予防する、実施形態２３３８～２４０３のいずれか１つの方法。
２４０５．方法が、血液中の野生型ＡＡＴのレベルを増大させる、実施形態２３３８～２４０４のいずれか１つの方法。
２４０６．方法が、血液中の循環している肺結合型野生型ＡＡＴのレベルを増大させる、実施形態２３３８～２４０５のいずれか１つの方法。
２４０７．方法が、肺損傷を低減するか又は予防する、実施形態２３３８～２４０６のいずれか１つの方法。
２４０８．方法が、プロテアーゼ由来の肺損傷を低減するか又は予防する、実施形態２３３８～２４０７のいずれか１つの方法。
２４０９．方法が、肺炎症を低減するか又は予防する、実施形態２３３８～２４０８のいずれか１つの方法。
２４１０．病態、障害又は疾患が、劣性又は優生の遺伝的に定義された病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１１．病態、障害又は疾患が、神経細胞の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１２．病態、障害又は疾患が、神経発生的な病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１３．病態、障害又は疾患が、イオンチャネルの透過性と関連する病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。

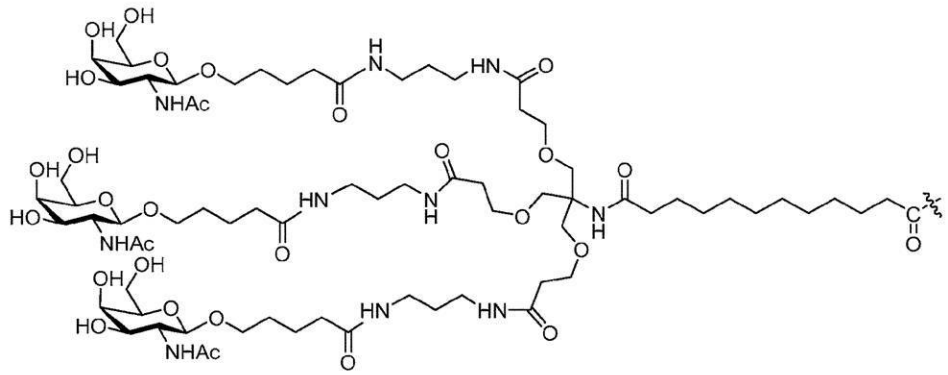
２４１４．病態、障害又は疾患が、家族性てんかんである、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１５．病態、障害又は疾患が、神経障害性疼痛である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１６．病態、障害又は疾患が、ハプロ不全の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１７．病態、障害又は疾患が、神経筋の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１８．病態、障害又は疾患が、心血管の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４１９．病態、障害又は疾患が、心血管代謝の病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４２０．病態、障害又は疾患が、免疫学的な病態、障害又は疾患である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４２１．病態、障害又は疾患が、癌である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４２２．病態、障害又は疾患が、認知症である、実施形態２３３８～２３７９のいずれか１つの方法。
２４２３．対象に投与されるオリゴヌクレオチドが、標的化部分を含む、実施形態２３３８～２４２２のいずれか１つの方法。
２４２４．対象に投与されるオリゴヌクレオチドが、肝臓を標的化する標的化部分を含む、実施形態２３３８～２４２２のいずれか１つの方法。
２４２５．対象に投与されるオリゴヌクレオチドが、肝臓中で発現される１つ以上の受容体を標的化する１つ以上のリガンドを含む、実施形態２３３８～２４２２のいずれか１つの方法。
２４２６．対象に投与されるオリゴヌクレオチドが、アシアロ糖タンパク質受容体を標的化する１つ以上のリガンドを含む、実施形態２３３８～２４２２のいずれか１つの方法。
２４２７．対象に投与されるオリゴヌクレオチドが、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートしたオリゴヌクレオチドである、実施形態２３３８～２４２２のいずれか１つの方法。
２４２８．対象に投与されるオリゴヌクレオチドが、肝臓中で発現される１つ以上の受容体を標的化する１つ以上のリガンドを含む、実施形態２３３８～２４２２のいずれか１つの方法。
２４２９．ｍＲＮＡスプライシングを変更するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ｍＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。
２４３０．エクソンがスキップされるか、又はエクソンが含まれるか、又はフレームが回復させられる、実施形態２４３１の使用。
２４３１．ｍＲＮＡスプライシングを変更するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ｍＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。
２４３２．ＲＮＡ及び／又はそれによりコードされるポリペプチドのレベルが低減する、実施形態２４３１の使用。
２４３３．タンパク質発現をサイレンシングするための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、タンパク質をコードするｍＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。
２４３４．タンパク質の発現、レベル及び／又は活性が、増大するか又は回復する、実施形態２４３３の使用。
２４３５．ナンセンス変異を修復するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ナンセンス変異が修復されるようにＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。

２４３６．タンパク質の発現、レベル及び／又は活性が、増大するか又は回復する、実施形態２４３５の使用。
２４３７．ミスセンス変異を修復するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用であって、ミスセンス変異が修復されるようにＲＮＡの標的アデノシンが編集される、使用。
２４３８．タンパク質の発現、レベル及び／又は活性が、増大するか又は回復する、実施形態２４３７の使用。
２４３９．コドン中の標的アデノシンを編集するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用。
２４４０．タンパク質の配列、発現、レベル及び／又は活性が変更される、実施形態２４３９の使用。
２４４１．上流ＯＲＦ中の標的アデノシンを編集するための先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物の使用。
２４４２．タンパク質の発現、レベル及び／又は活性が増加する、実施形態２４４１の使用。
２４４３．タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系におけるタンパク質－タンパク質相互作用を調節する方法であって、コードＲＮＡを、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、コードＲＮＡ中のアデノシンが編集され、タンパク質が、編集されたｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、編集されたタンパク質が、タンパク質－タンパク質相互作用に関与するアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法。
２４４４．タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系における薬剤とのタンパク質の相互作用を調節する方法であって、コードＲＮＡを、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、コードＲＮＡ中のアデノシンが編集され、タンパク質が、編集されたｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、編集されたタンパク質が、タンパク質－薬剤相互作用に関与するアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法。
２４４５．タンパク質がそのコードＲＮＡから翻訳される系における薬剤とのタンパク質の相互作用を調節する方法であって、系に先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、コードＲＮＡ中のアデノシンが編集され、タンパク質が、編集されたｍＲＮＡから翻訳され（「編集されたタンパク質」）、編集されたタンパク質が、タンパク質－薬剤相互作用に関与するアミノ酸残基で未編集のタンパク質と異なる、方法。
２４４６．薬剤が、小分子であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４４７．薬剤が、核酸であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４４８．薬剤が、ＤＮＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４４９．薬剤が、ＲＮＡであるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４５０．薬剤が、脂質であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４５１．薬剤が、炭水化物であるか又はそれを含む、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４５２．系においてタンパク質と、そのパートナータンパク質との間の相互作用を調節する方法であって、系に先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、オリゴヌクレオチド又は組成物が、タンパク質又はそのパートナータンパク質をコードする核酸中のアデノシンを編集することができ、編集された核酸が、タンパク質とそのパートナータンパク質との間の相互作用に関与する少なくとも１つ

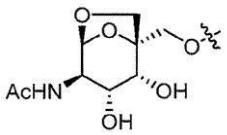
のアミノ酸残基で、未編集核酸によりコードされるタンパク質と異なるタンパク質をコードする、方法。
２４５３．編集されたアデノシンが、タンパク質とそのパートナーとの間の相互作用に関与するアミノ酸残基をコードするコドン中に存在する、実施形態２４４３～２４５２のいずれか１つの方法。
２４５４．編集されたアデノシンが、タンパク質とそのパートナーとの間の相互作用に関与するアミノ酸残基をコードするコドン中に存在し、編集により、アミノ酸が異なるアミノ酸に変更される、実施形態２４５３のいずれか１つの方法。
２４５５．タンパク質－タンパク質相互作用が、減少するか又は破壊される、実施形態２４４３～２４５４のいずれか１つの方法。
２４５６．タンパク質が、転写因子である、実施形態２４４３～２４５５のいずれか１つの方法。
２４５７．タンパク質のレベルが増大する、実施形態２４４３～２４５６のいずれか１つの方法。
２４５８．タンパク質により制御される１つ以上の核酸の発現が調節される、実施形態２４４３～２４５７のいずれか１つの方法。
２４５９．タンパク質により制御される１以上の核酸の発現が増加する、実施形態２４４３～２４５８のいずれか１つの方法。
２４６０．タンパク質が、ＮＲＦ２である、実施形態２４４３～２４５９のいずれか１つの方法。
２４６１．ＮＲＦ２の編集が、Ｇｌｕ８２（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７９（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｇｌｕ７８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ａｓｐ７６（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｉｌｅ２８（Ｖａｌへ）、Ａｓｐ２７（例えば、Ｇｌｙへ）又はＧｌｎ２６（例えば、Ａｒｇへ）をコードするコドンを編集することであるか又はそれを含む、実施形態２４４３～２４６０のいずれか１つの方法。
２４６２．パートナータンパク質が、Ｋｅａｐ１である、実施形態２４４３～２４６１のいずれか１つの方法。
２４６３．Ｋｅａｐ１の編集が、Ｓｅｒ６０３（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｔｙｒ５７２（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｔｙｒ５２５（例えば、Ｃｙｓへ）、Ｓｅｒ５０８（例えば、Ｇｌｙへ）、Ｈｉｓ４３６（例えば、Ａｒｇへ）、Ａｓｎ３８２（例えば、Ａｓｐへ）、Ａｒｇ３８０（例えば、Ｇｌｙへ）又はＴｙｒ３３４をコードするコドンを編集することであるか又はそれを含む、実施形態２４４３～２４６２のいずれか１つの方法。
２４６４．系において核酸のレベルを調節する方法であって、核酸を先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、核酸中のアデノシンが編集される、方法。
２４６５．系において核酸のレベルを調節する方法であって、系に先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、核酸中のアデノシンが編集される、方法。
２４６６．系において核酸及び／又はそれによりコードされる産物のレベル、構造及び／又は活性を調節する方法であって、核酸を先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物と接触させることを含み、核酸中のアデノシンが編集される、方法。
２４６７．系において核酸及び／又はそれによりコードされる産物のレベル、構造及び／又は活性を調節する方法であって、系に先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含み、核酸中のアデノシンが編集される、方法。
２４６８．核酸が、ＲＮＡであるか又はそれを含む、実施形態２４６４～２４６７のいずれか１つの方法。
２４６９．核酸が、転写物である、実施形態２４６４～２４６７のいずれか１つの方法。
２４７０．編集されたアデノシンが、薬剤と相互作用するＲＮＡモチーフ中に存在する、実施形態２４６４～２４６９のいずれか１つの方法。
２４７１．薬剤が、核酸、小分子、脂質、炭水化物又はポリペプチドであるか又はそれを

含む、実施形態２４７０の方法。
２４７２．薬剤が、ポリペプチドであるか又はそれを含む、実施形態２４７０の方法。
２４７３．モチーフが、ＡＲＥモチーフである、実施形態２４７０の方法。
２４７４．核酸のレベルが増大する、実施形態２４６４～２４７３のいずれか１つの方法。
２４７５．核酸のレベルが低減する、実施形態２４６４～２４７３のいずれか１つの方法。
２４７６．系が、細胞であるか又はそれを含む、実施形態２４４３～２４７５のいずれか１つの方法。
２４７７．系が、組織であるか又はそれを含む、実施形態２４４３～２４７５のいずれか１つの方法。
２４７８．系が、器官であるか又はそれを含む、実施形態２４４３～２４７５のいずれか１つの方法。
２４７９．系が、器官であるか又はそれを含む、実施形態２４４３～２４７５のいずれか１つの方法。
２４８０．免疫細胞中で転写物を編集する方法であって、免疫細胞に、有効量の先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
２４８１．免疫細胞が、ＰＢＭＣである、実施形態２４８０の方法。
２４８２．免疫細胞が、ＣＤ４＋細胞である、実施形態２４８０の方法。
２４８３．免疫細胞が、ＣＤ８＋細胞である、実施形態２４８０の方法。
２４８４．免疫細胞が、ＣＤ１４＋細胞である、実施形態２４８０の方法。
２４８５．免疫細胞が、ＣＤ１９＋細胞である、実施形態２４８０の方法。
２４８６．免疫細胞が、ＮＫ細胞である、実施形態２４８０の方法。
２４８７．免疫細胞が、Ｔｒｅｇ細胞である、実施形態２４８０の方法。
２４８８．細胞が、活性化される、実施形態２４８０～２４８７のいずれか１つの方法。
２４８９．細胞が、活性化されない、実施形態２４８０～２４８７のいずれか１つの方法。
２４９０．オリゴヌクレオチド又は組成物が、ＦＡＳ、ＢＩＤ、ＣＴＬＡ４、ＰＤＣＤ１、ＣＢＬＢ、ＰＴＰＮ６、ＴＲＡＣ又はＴＲＢＣを標的化し、編集する、実施形態２４８０～２４８９のいずれか１つの方法。
２４９１．オリゴヌクレオチド又は組成物が、皮下投与される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４９２．オリゴヌクレオチドが、有効量の追加の化学的部分又はその塩と共にオリゴヌクレオチドのコンジュゲートを対象に投与することによって送達される、先行する実施形態のいずれか１つの方法。
２４９３．系にオリゴヌクレオチドを送達する方法であって、追加の化学的部分又はその塩と共にオリゴヌクレオチドのコンジュゲートを系に投与することを含む方法。
２４９４．系が、細胞であるか又はそれを含む、実施形態２４９３の方法。
２４９５．系が、組織であるか又はそれを含む、実施形態２４９３の方法。
２４９６．系が、器官であるか又はそれを含む、実施形態２４９３の方法。
２４９７．系が、対象である、実施形態２４９３の方法。
２４９８．系が、ヒトである、実施形態２４９３の方法。
２４９９．追加の化学的部分が、標的化部分であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５００．追加の化学的部分が、炭水化物部分であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０１．追加の化学的部分が、脂質部分であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０２．追加の化学的部分が、１つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。

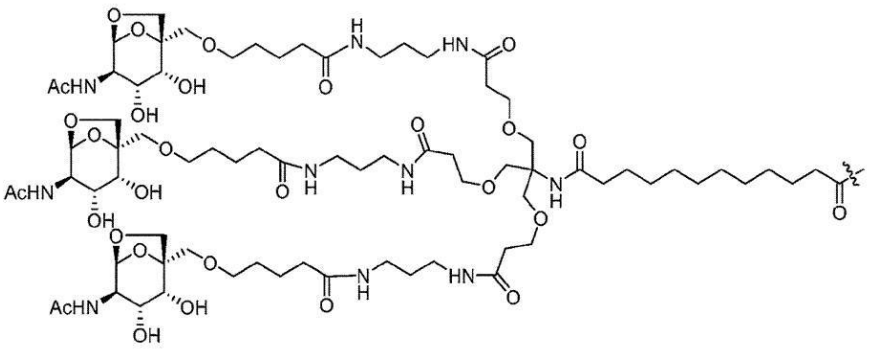
２５０３．追加の化学的部分が、２つ以上のタンパク質リガンド部分であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０４．追加の化学的部分が、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドであるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０５．追加の化学的部分が、複数の部分を含み、その各々が、独立して、アシアロ糖タンパク質受容体のためのリガンドである、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０６．追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０７．追加の化学的部分が、ＧａｌＮＡｃであるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０８．追加の化学的部分が、３つのＧａｌＮＡｃを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５０９．追加の化学的部分が、任意選択的に置換された
【化９７２】



であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５１０．追加の化学的部分が、任意選択的に置換された
【化９７３】



であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５１１．追加の化学的部分が、
【化９７４】



であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２４９８のいずれか１つの方法。
２５１２．追加の化学的部分が、オリゴヌクレオチドに直接的にコンジュゲートされる、実施形態２４９２～２５１１のいずれか１つの方法。

２５１３．追加の化学的部分が、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される、実施形態２４９２～２５１１のいずれか１つの方法。
２５１４．リンカーが、Ｌ００１であるか又はそれを含む、実施形態２５１３の方法。
２５１５．Ｌ００１が、リン酸基を介してオリゴヌクレオチド鎖の５’末端５’－炭素に連結される、実施形態２５１４の方法。
２５１６．追加の化学的部分が、核酸部分であるか又はそれを含む、実施形態２４９２～２５１５のいずれか１つの方法。
２５１７．核酸が、アプタマーであるか又はそれを含む、実施形態２５１６のオリゴヌクレオチド。
２５１８．オリゴヌクレオチドの編集レベルを改善する方法であって、先行する実施形態のいずれか１つで列挙される構造的要素を組み込むことを含む、方法。
２５１９．本開示で説明されている化合物、オリゴヌクレオチド、組成物、核酸塩基、糖、ヌクレオシド、ヌクレオチド間結合又は方法。
２５２０．本明細書で説明されている通りの核酸塩基を含むオリゴヌクレオチド。
２５２１．本明細書で説明されている通りの糖を含むオリゴヌクレオチド。
２５２２．本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド。
２５２３．オリゴヌクレオチドであって、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結及び本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合した糖（例えば、ｓｍ０１ｎ００１）を含むオリゴヌクレオチド。
２５２４．オリゴヌクレオチドが、
（ｉ）１つ以上の核酸塩基ＢＡ（ＢＡは、環ＢＡ又はその互変異性体（環ＢＡは、０～１０個のヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された５～２０員単環式、二環式又は多環式環である）であるか又はそれを含む）、及び
（ｉｉ）１つ以上の修飾糖
を含む、オリゴヌクレオチド。
２５２５．核酸塩基ＢＡが、ｂ００８Ｕである、実施形態２５２４のオリゴヌクレオチド。
２５２６．１つ以上の修飾糖が、２’－ＯＲ（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５２７．Ｒが、－CH_3である、実施形態２５２６のオリゴヌクレオチド。
２５２８．１つ以上の修飾糖が、２’－Ｆである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５２９．１つ以上の修飾糖が、２’－ＭＯＥである、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５３０．オリゴヌクレオチドが、系において標的アデノシンを含む標的核酸と接触される場合、標的核酸中の標的アデノシンが修飾される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５３１．標的アデノシンが、アルファ－１抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠乏症と関連している、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５３２．標的アデノシンが、ヒトSERPINA1遺伝子中に存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５３３．修飾が、ＡＤＡＲタンパク質によって促進される、実施形態２５３０～２５３２のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５３４．オリゴヌクレオチドが、約１０～２００個（例えば、約１０～２０、１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～６０、１０～７０、１０～８０、１０～９０、１０～１００、１０～１２０、１０～１５０、２０～３０、２０～４０、２０～５０、２０～６０、２０～７０、２０～８０、２０～９０、２０～１００、２０～１２０、２０～１５０、２０～２００、２５～３０、２５～４０、２５～５０、２５～６０、２５～７０、２５～８０、２５～９０、２５～１００、２５～１２０、２５～１５０、２５～２００、３

０～４０、３０～５０、３０～６０、３０～７０、３０～８０、３０～９０、３０～１００、３０～１２０、３０～１５０、３０～２００、１０、２０、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４５、５０、６０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５３５．オリゴヌクレオチドが、約２６～３５個の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５３６．オリゴヌクレオチドの塩基配列が、０～１０個（例えば、０～１、０～２、０～３、０～４、０～５、０～６、０～７、０～８、０～９、０～１０、１～２、１～３、１～４、１～５、１～６、１～７、１～８、１～９、１～１０、２～３、２～４、２～５、２～６、２～７、２～８、２～９、２～１０、３～４、３～５、３～６、３～７、３～８、３～９、３～１０、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０個等）の、ワトソン－クリック塩基対ではないミスマッチを伴って標的アデノシンを含む標的核酸の一部の塩基配列と相補的である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５３７．相補性が、約５０％～１００％（例えば、約５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）である、実施形態４３のオリゴヌクレオチド。

２５３８．相補性が、標的ヌクレオシド（例えば、アデノシン）の反対側のヌクレオシドを除いて１００％である、実施形態４３～２５３７のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５３９．オリゴヌクレオチドが、第１のドメイン及び第２のドメインからなる、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４０．第１のドメインが、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４１．第２のドメインが、約２～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等）の核酸塩基の長さを有する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４２．オリゴヌクレオチドが、２’－Ｆ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４３．オリゴヌクレオチド中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９

０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、２’－Ｆ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４４．オリゴヌクレオチドが、２’－ＯＭｅ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４５．オリゴヌクレオチド中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、２’－ＯＭｅ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４６．オリゴヌクレオチドが、２’－ＭＯＥ修飾を有する約１～５０個（例えば、約５、６、７、８、９若しくは１０～約１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個又は約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、３０、４０若しくは５０個等、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９若しくは２０個等）の糖を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４７．オリゴヌクレオチド中の糖の約５％～１００％（例えば、約１０％～１００％、２０～１００％、３０％～１００％、４０％～１００％、５０％～８０％、５０％～８５％、５０％～９０％、５０％～９５％、６０％～８０％、６０％～８５％、６０％～９０％、６０％～９５％、６０％～１００％、６５％～８０％、６５％～８５％、６５％～９０％、６５％～９５％、６５％～１００％、７０％～８０％、７０％～８５％、７０％～９０％、７０％～９５％、７０％～１００％、７５％～８０％、７５％～８５％、７５％～９０％、７５％～９５％、７５％～１００％、８０％～８５％、８０％～９０％、８０％～９５％、８０％～１００％、８５％～９０％、８５％～９５％、８５％～１００％、９０％～９５％、９０％～１００％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％又は１００％等）が、２’－ＭＯＥ修飾を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４８．オリゴヌクレオチドが、１個以上（例えば、１～２０、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の２’－Ｆブロック及び１個以上（例えば、１～２０、１～

１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、２～２０、３～１５、４～１５、５～１５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個等）の分離ブロックを含み、各２’－Ｆブロック中の各糖が、独立して、２’－Ｆ修飾糖であり、各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－Ｆ修飾糖以外の糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５４９．オリゴヌクレオチド中に２個以上の２’－Ｆブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５０．オリゴヌクレオチド中に５個以上の２’－Ｆブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５１．オリゴヌクレオチド中に２個以上の分離ブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５２．オリゴヌクレオチド中に５個以上の分離ブロックが存在する、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５３．分離ブロック中の糖が、独立して、２’－ＯＲ糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５４．各分離ブロックが、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、－Ｈではない）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５５．分離ブロック中の糖が、独立して、２’－ＯＲ糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５６．各分離ブロックが、独立して、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である）を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５７．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５８．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ又は２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５５９．分離ブロック中の糖が、２’－ＯＭＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６０．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６１．分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６２．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＯＭｅ修飾糖である、実施形態１２７０～２５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６３．各分離ブロック中の各糖が、独立して、２’－ＭＯＥ修飾糖である、実施形態１２７０～２５６１のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６４．各２’－Ｆブロック中に、約１、２、３、４又は５個の２’－Ｆ修飾糖が存在する、実施形態１２７０～１２９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６５．各２’－Ｆブロック中に、約１、２又は３個の２’－Ｆ修飾糖が存在する、実施形態１２７０～１２９３のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

２５６６．本開示で説明されている通りの５’－$N_2N_1N_0N_{-1}N_{-2}$－３’を含み、オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_0が、標的アデノシンの反対側である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。

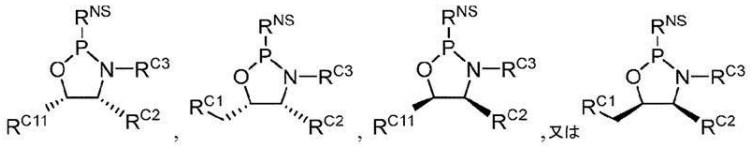
２５６７．N_0位のヌクレオシドが、修飾された塩基を含む、実施形態２５６６のオリゴヌクレオチド。

２５６８．N_0位のヌクレオシドが、修飾された糖を含む、実施形態２５６６又は２５６７のオリゴヌクレオチド。

２５６９．修飾された塩基が、ｂ００８Ｕである、実施形態２５６６～２５６８のいずれ

か１つのオリゴヌクレオチド。
２５７０．修飾された糖が、２’－ＯＭｅである、実施形態２５６８～２５６９のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７１．本開示で説明されている通りの５’－$N_2$$N_1$$N_0$$N_{-1}$$N_{-2}$－３’を含み、オリゴヌクレオチドが標的核酸とアラインメントされる場合、N_0が、標的アデノシンの反対側である、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７２．各ヌクレオチド間結合が、独立して、ＰＯ結合、ＰＮ結合及びＰＳ結合から選択される、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７３．オリゴヌクレオチドが、１つ以上のＰＮ結合を含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７４．オリゴヌクレオチドが、１つ以上のｎ００１結合を含む、実施形態２５７３のオリゴヌクレオチド。
２５７５．オリゴヌクレオチドが、N_1とN_2との間にＰＮ結合を含む、実施形態２５７２～２５７４のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７６．オリゴヌクレオチドが、N_1とN_2との間にｎ００１結合を含む、実施形態２５７５のオリゴヌクレオチド。
２５７７．オリゴヌクレオチドが、N_1とN_2との間にＲｐ　ｎ００１結合を含む、実施形態２５７５～２５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７８．オリゴヌクレオチドが、N_1とN_2との間にＳｐ　ｎ００１結合を含む、実施形態２５７５～２５７６のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５７９．オリゴヌクレオチドが、N_{-1}位にＧを含む、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５８０．オリゴヌクレオチドが、N_{-1}位にＩを含む、実施形態２５２４～２５７８のいずれか１つのオリゴヌクレオチド。
２５８１．ホスホラミダイトであって、ホスホラミダイトの核酸塩基が、先行する実施形態のいずれか１つの核酸塩基又はその互変異性体であり、核酸塩基又はその互変異性体が、任意選択的に置換されるか又は保護されている、ホスホラミダイト。
２５８２．核酸塩基が、環ＢＡであるか又はそれを含み、環ＢＡが、ＢＡ－Ｉ、ＢＡ－Ｉ－ａ、ＢＡ－Ｉ－ｂ、ＢＡ－Ｉ－ｃ、ＢＡ－Ｉ－ｄ、ＢＡ－ＩＩ、ＢＡ－ＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ、ＢＡ－ＩＩＩ－ａ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｂ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｃ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｄ、ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ、ＢＡ－ＩＶ、ＢＡ－ＩＶ－ａ、ＢＡ－ＩＶ－ｂ、ＢＡ－Ｖ、ＢＡ－Ｖ－ａ、ＢＡ－Ｖ－ｂ若しくはＢＡ－ＶＩ又は環ＢＡの互変異性体の構造を有し、核酸塩基が、任意選択的に置換されるか又は保護される。
２５８３．ホスホラミダイトの糖が、実施形態２５２４～２５８０のいずれか１つの糖であり、糖が、任意選択により保護されている、実施形態２１８１～２５８２のいずれか１つのホスホラミダイト。
２５８４．ホスホラミダイトが、R^{NS}－Ｐ（ＯＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$の構造を有し、R^{NS}が、任意選択的に保護されたヌクレオシド部分であり、及び各Ｒが、本明細書で説明されている通りである、実施形態２１８１～２５８２のいずれか１つのホスホラミダイト。
２５８５．ホスホラミダイトが、R^{NS}－Ｐ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ）Ｎ（ｉ－Ｐｒ）$_2$の構造を有する、実施形態２１８１～２５８２のいずれか１つのホスホラミダイト。
２５８６．ホスホラミダイトが、不斉補助剤部分を含み、リンが、不斉補助剤部分の酸素及び窒素原子に結合されている、実施形態２１８１～２５８２のいずれか１つのホスホラミダイト。
２５８７．ホスホラミダイトが、

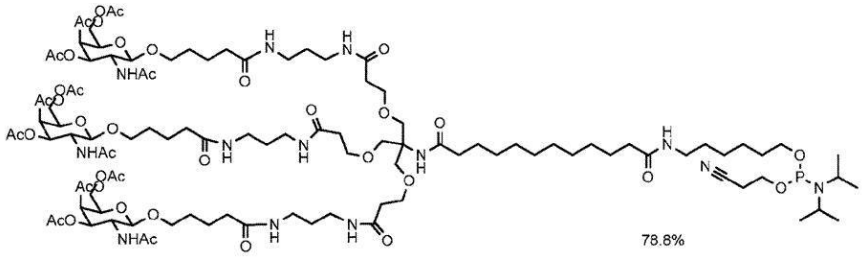
【化９７５】



又はその塩の構造を有する、実施形態２１８１～２５８２のいずれか１つのホスホラミダイト。

２５８８．

【化９７６】



の構造を有するホスホラミダイト。

２５８９．オリゴヌクレオチド又は組成物を調製する方法であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの－ＯＨ基を、実施形態２１８１～２５８８のいずれか１つのホスホラミダイト又は化合物とカップリングすることを含む方法。

２５９０．複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドが、

１）共通の塩基配列と、

２）独立して、１個以上（例えば、約１～５０、１～４０、１～３０、１～２５、１～２０、１～１５、１～１０、５～５０、５～４０、５～３０、５～２５、５～２０、５～１５、５～１０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４又は２５個以上）のキラルヌクレオチド間結合（「キラル制御されたヌクレオチド間結合」）での同じ結合リンの立体化学と

を共有し、複数のうちの各オリゴヌクレオチドが、独立して、先行する実施形態のいずれか１つのオリゴヌクレオチド又はその酸、塩基若しくは塩形態である、オリゴヌクレオチド組成物。

２５９１．

細胞、組織又は動物中の薬剤又はその組成物を評価することであって、細胞、組織又は動物は、病態、障害若しくは疾患に関連するか若しくはこれらの細胞、組織若しくは器官であるか若しくはそれを含み、及び／又は病態、障害若しくは疾患に関連するヌクレオチド配列を含む、評価することと、

病態、障害又は疾患に罹患しやすいか又は罹患している対象に、病態、障害又は疾患を予防するか又は治療するための有効量の薬剤又は組成物を投与することと

を含む方法。

２５９２．対象が、ヒトである、実施形態２２７１の方法。

２５９３．病態、障害又は疾患が、ＧからＡへの変異と関連する、実施形態２２７１～２２７３のいずれか１つの方法。

２５９４．病態、障害又は疾患が、ヒトSERPINA1遺伝子中での１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異と関連する、実施形態２２７１～２２７４のいずれか１つの方法。

２５９５．病態、障害又は疾患が、アルファ－１アンチトリプシン欠損症である、実施形態２２７１～２２７５のいずれか１つの方法。

２５９６．病態、障害又は疾患が、癌である、実施形態２２７１～２２７４のいずれか１

つの方法。
２５９７．オリゴヌクレオチド又は組成物を特徴付ける方法であって、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むか又は発現する細胞又はその集団に、オリゴヌクレオチド又は組成物を投与することを含む方法。
【実施例】
【１１３３】
例証
提供される技術（化合物（オリゴヌクレオチド、試薬等）、組成物、方法（調製、使用、評価の方法等）等）の特定の例が、本明細書で提示された。多くの技術（例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８、国際公開第２０２２／０９９１５９号等で説明されているもの）が、本開示に従って提供される技術の特性及び／又は活性を整えるために及び／又は評価するために利用され得ることを、当業者は理解する。
【１１３４】
実施例１．アデノシン編集を評価するための有用な技術
オリゴヌクレオチド設計は、様々な系を使用して評価され得る。いくつかの実施形態では、ｃＬｕｃオリゴヌクレオチドを調製し、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞で評価した。いくつかの実施形態では、ｃＬｕｃ（ウミホタル（Cypridina））を標的化するオリゴヌクレオチドを、ヒトＡＤＡＲ１又はヒトＡＤＡＲ２のいずれかに関するプラスミド及びｃＬｕｃルシフェラーゼレポータープラスミドでトランスフェクトされた２９３Ｔ細胞で評価した。ｃＬｕｃレポータープラスミドは、ルシフェラーゼに関して（ガウシア（Gaussia））ｇＬｕｃ－ｐ２Ａ－ｃＬｕｃ（Ｗ８５Ｘ）からなった。ｃＬｕｃレポーターを、ＡＤＡＲに媒介されるＡ＞Ｉ編集によって活性化した。オリゴヌクレオチドの編集活性を、式：
倍率変化＝処理されたオリゴヌクレオチド（ｃＬｕｃ／ｇＬｕｃ）／モック（ｃＬｕｃ／ｇＬｕｃ）
を使用して算出した。
【１１３５】
いくつかの実施形態では、レポータープラスミド及びＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２プラスミドを、Liptofectamine 2000トランスフェクションプロトコル（Thermo 11668030）を使用して、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に合わせてトランスフェクトした。好適な期間（例えば、２４時間）後、レポーター及びＡＤＡＲプラスミドを発現するＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、各実験のために適切な量のオリゴヌクレオチドでリバーストランスフェクトした。ｃＬｕｃ及びｇＬｕｃ活性を、それぞれ、Pierce（商標）ガウシア（Gaussia）ルシフェラーゼGlowアッセイキット（Pierce（商標）16161）又はPierce（商標）ウミホタル（Cypridina）ルシフェラーゼGlowアッセイキット（Pierce（商標）16170）を使用して、４８、７２及び／又は９６時間後に測定した。
【１１３６】
いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、様々な細胞（例えば、マウス又はヒトの初代肝細胞、初代ヒト網膜色素上皮細胞、細胞株等）中で編集を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、対象中で編集を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を評価して、動物（例えば、マウス、非ヒト霊長類（例えば、カニク

イザル）等）中で編集を提供することを確認した。いくつかの実施形態では、動物は、トランスジェニックマウス（例えば、ヒトＡＤＡＲ１を発現するマウス）である。いくつかの実施形態では、動物は、病態、障害又は疾患と関連する標的アデノシン（例えば、多くの場合にＧからＡへの変異）を含むモデル動物である。いくつかの実施形態では、提供される技術により、外来性ＡＤＡＲポリペプチドの有無にかかわらず、効率的な編集が提要され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術により、外来性ＡＤＡＲ１又はＡＤＡＲ２を使用することなく、効率的な編集が提要され得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を、トランスフェクション（例えば、Lipofectamine RNAimax等のトランスフェクション組成物を使用するトランスフェクション）により送達する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド及び組成物を、裸のフリーアップデートにより送達する。特に、本開示は、編集（例えば、ＡからＩ（Ｇ）への編集）のための薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）を評価するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書で説明されている通りのＡＤＡＲポリペプチド（例えば、ＡＤＡＲ１ポリペプチド）と相互作用し、及び／又はその１つ以上の機能を調節するか若しくは利用する薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）及びその組成物を評価するのに有用な技術を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又はＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作された非ヒト動物細胞及び／又は非ヒト動物を提供する。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、霊長類のＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、霊長類のＡＤＡＲ１であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、霊長類のＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、霊長類は、非ヒト霊長類である。いくつかの実施形態では、霊長類は、ヒトである。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトｐ１１０　ＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトｐ１１０　ＡＤＡＲ１であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトｐ１１０　ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトｐ１５０　ＡＤＡＲ１又はその特徴的な部分であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトｐ１５０　ＡＤＡＲ１であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分は、ヒトｐ１５０　ＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、非ヒト動物は、齧歯類である。いくつかの実施形態では、これは、ラットである。いくつかの実施形態では、これは、マウスである。いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトＡＤＡＲ１を発現するように操作されたマウスを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトＡＤＡＲ１を発現するように操作されたマウス細胞を提供する。

【１１３７】

特に、本実施例は、提供される技術が、編集（例えば、実施例で説明されているアデノシン編集）に有用な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）を評価するのに特に有用であることを実証する。特に、本開示は、様々なヒト細胞において編集を提供し得る様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）及びその組成物が、ヒトＡＤＡＲ（例えば、ヒトＡＤＡＲ１）を含有しないか又は発現しない特定の細胞（例えば、マウス細胞）及び齧歯類（例えば、マウス）等の特定の動物において編集を全く示さないか又ははるかに低いレベルの編集を示し得ることを提供し、本実施例はそれを確証し、特に、一般的に使用される動物モデルであるマウスは、ヒトにおいて活性な薬剤が、活性を示さないか又は非常に低いレベルの活性を示し得ることから、ヒトにおいて編集するための様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）を評価するための限定的な使用のものであり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、ヒトＡＤＡＲ１（例えば、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０、

ｐ１５０等）を発現するように操作された細胞及び非ヒト動物（例えば、マウス等の齧歯類）並びにオリゴヌクレオチド及びその組成物等の編集薬剤を評価するためのそれらの使用を提供する。特に、そのような操作された細胞及び／又は動物は、そのように操作されていない細胞及び／又は動物と比べてヒト細胞における活性により相関し、及び／又はより予測的である活性を実証し得る。

【１１３８】

ヒトＡＤＡＲ１を発現する非ヒトマウスの生成：様々な技術を、本開示に従って利用して、ヒトＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を発現するように操作されたマウスを提供し得る。特定の有用な技術が、本開示及び優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０４６６６７号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号（各々は、全体として参照により独立して組み込まれる）で説明されている。

【１１３９】

いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１を発現するように操作されたマウス細胞及び動物において、様々なオリゴヌクレオチドが、ヒトＡＤＡＲ１を発現するように操作されていない参照マウス細胞及び動物と比較して、ヒト細胞におけるそれらの活性プロファイルにはるかに類似した活性プロファイルを示し、例えば、多くのオリゴヌクレオチドが、ヒトＡＤＡＲ１を発現するヒト細胞及び／又はヒトＡＤＡＲ１を発現するように操作されたマウス細胞及び動物と比較して、ヒトＡＤＡＲ１を発現するように操作されていない参照マウス細胞及び動物において活性を示さなかったか、又ははるかに低いレベルの活性を示した。

【１１４０】

動物を含むトランスジュエニック系を生成するための様々な有用な技術（例えば、優先出願及び国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号（これらのそれぞれの全体が、参照により本明細書に組み込まれる）で説明されているもの）が当業者に利用可能であり、及び本開示に従って利用され得る。

【１１４１】

本明細書で説明されている通り、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分を含むように操作されたか又は配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作された動物を、様々な動物（例えば、様々な病態、障害若しくは疾患のモデル動物）と交配させて、特に、様々な病態、障害又は疾患と関連する特徴的な要素と、ＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分又は配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド若しくはその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドとの両方を含む動物モデルを提供し得る。いくつかの実施形態では、動物は、SERPINA1－Ｐｉ＊Ｚを含むモデル動物である。いくつかの実施形態では、動物は、ヒトSERPINA1の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）と、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドとを含む。特に、そのような動物は、ヒトSERPINA1の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異の編集に関する様々な薬剤（例えば、オリゴヌクレオチド）の評価に有用である。特に、提供される技術（例えば、ＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分を含むか又は発現するように操作された非ヒト動物）は、アデノシン編集に関する薬剤の評価に特に有用である。

【１１４２】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通りのｈｕＡＤＡＲを、目的のヌクレオチド配列（例えば、病態、障害又は疾患と関連する変異）を含む別のマウスと交配させる。特定の実施形態では、そのような交配を、本開示に従って、当技術分野で既知の体外受精を使用して実施する。特定の実施形態では、そのようなマウスは、ヒトセルピンファミリＡメンバー１（SERPINA1）ポリヌクレオチド配列又はその特徴的な部分を含む。特定の実施形態では、そのようなマウスは、SERPINA1－Ｐｉ＊Ｚマウスであり、１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に対応するＧからＡへの変異を含むヒトSERPINA1遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、結果として得られた子孫は、ヒトSERPINA1－Ｐｉ＊Ｚポリヌクレオチド配列又はその特徴的な部分（例えば、変異（例えば、病態、

障害又は疾患と関連する１０２４Ｇ＞Ａ）を含む部分）と、ｈｕＡＤＡＲ１ポリヌクレオチド配列又はその断片との両方を含む。いくつかの実施形態では、二重トランスジェニック動物（例えば、ヒトＡＤＡＲ１配列又はその特徴的な部分及び病態、障害又は疾患と関連する配列を含む）は、この動物をヒト化させる（すなわち免疫不全表現型を有する）ヘテロ接合体、ヘミ接合体及び／又はホモ接合体中に追加のバックグラウンド変異又はアレルも含み得、そのような遺伝型として、NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rgtm1^{Wjl}/SzJ又はNOD/ShiLtJが挙げられるが、これらに限定されず、代替の好適なヒト化マウス株が当技術分野で既知である。いくつかの実施形態では、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むマウスを、SERPINA1変異（例えば、病態、障害又は疾患（例えば、アルファ１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症）と関連する１０２４Ｇ＞Ａ）を含むマウスと交配させる。いくつかの実施形態では、交配させる別のマウスは、The Jackson Laboratoryストック番号０２８８４２；NSG-PiZである（Borel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017.Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11):2477-2489PubMed: 29032169MGI:J: 243726及びLi S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015.Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors. Mol Ther 23(12):1867-76PubMed: 26403887MGI:J: 230567を参照されたい）。本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、ｈｕＡＤＡＲマウスは、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、ｈｕＡＤＡＲマウスは、配列がヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。

【１１４３】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通りのｈｕＡＤＡＲマウスを、目的のヌクレオチド配列を含む別のマウスと交配させる。いくつかの実施形態では、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチドをコードしたポリヌクレオチドを含むマウスを、SERPINA1変異（例えば、病態、障害又は疾患（例えば、アルファ１－抗トリプシン（Ａ１ＡＴ）欠損症）と関連する１０２４Ｇ＞Ａ）を含むマウスと交配させた。いくつかの実施形態では、そのような交配を、本開示に従って、当技術分野で既知の外受精を使用して実施した。いくつかの実施形態では、そのようなマウスは、ヒトセルピンファミリＡメンバー１（SERPINA1）ポリヌクレオチド配列又はその特徴的な部分を含んだ。いくつかの実施形態では、そのようなマウスはSERPINA1－Ｐｉ＊Ｚマウスであり、例えば１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異又はこれに対応する遺伝的特徴に対応するＧからＡへの変異を含むヒトSERPINA1遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、結果として得られた子孫は、ヒトSERPINA1－Ｐｉ＊ＺポリヌクレオチドＡ配列と、ｈｕＡＤＡＲ１ポリヌクレオチド配列との両方を含んだ。いくつかの実施形態では、二重トランスジェニック動物は、この動物をヒト化させる（例えば、免疫不全表現型を有する）ヘテロ接合体、ヘミ接合体及び／又はホモ接合体（野生型又は変異型）中に追加のバックグラウンド変異又はアレルも含んだ。いくつかの実施形態では、そのような遺伝型として、NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rgtm1^{Wjl}/SzJが挙げられた。

【１１４４】

当業者によって理解される通り、様々な技術を、本開示に従う交配育種に利用し得る。いくつかの実施形態では、技術は、ＩＶＦ（例えば、ヘテロ接合性若しくはホモ接合性のｈｕＡＤＡＲマウスの精子及び別のマウス由来の卵母細胞又はその逆を使用する）であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、技術は、自然交配（例えば、ヘテロ接合性

若しくはホモ接合性のｈｕＡＤＡＲマウスの精子及び別のマウス由来の卵母細胞又はその逆を使用する）であるか又はそれを含む。

【１１４５】

例えば、いくつかの実施形態では、ｈｕＡＤＡＲ雄マウス由来のヘテロ接合性精子及びNOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJ（NSG-PiZ、ストック＃０２８８４２）雌マウス由来の卵母細胞を、例えばＩＶＦを介して利用して、Prkdcscidヘテロ接合性／Il2rgtm1Wjlヘテロ接合性／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcwヘテロ接合性／ｈＡＤＡＲヘテロ接合性雌マウス及びPrkdcscidヘテロ接合性／Il2rgtm1Wjlヘミ接合性／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcwヘテロ接合性／ｈＡＤＡＲヘテロ接合性雄マウスを生成する。いくつかの実施形態では、ｈｕＡＤＡＲ雄マウス由来のホモ接合性精子及びNOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJ（NSG-PiZ、ストック＃０２８８４２）雌マウス由来の卵母細胞を、例えばＩＶＦを介して利用して、Prkdcscidヘテロ接合性／Il2rgtm1Wjlヘテロ接合性／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcwヘテロ接合性／ｈＡＤＡＲヘテロ接合性雌マウス及びPrkdcscidヘテロ接合性／Il2rgtm1Wjlヘミ接合性／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcwヘテロ接合性／ｈＡＤＡＲヘテロ接合性雄マウスを生成する。いくつかの実施形態では、株「ｈＡＤＡＲ」雄マウス由来のホモ接合性精子及びNOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJ（NSG-PiZ、ストック＃０２８８４２）雌マウス由来の卵母細胞を利用し、得られたマウスを、例えば、NOD/ShiLtJ（The Jackson Laboratoryストック＃００１９７６）マウスと交配させて、一連のコロニーを確立する。いくつかの実施形態では、生成されたマウスは、Prkdcscid／Il2rgtm1Wjl／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/hADAR遺伝子順を仮定して）ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＨＥＴ　WILD　ＨＥＴ　ＨＥＴ、WILD　ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、WILD WILD　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＨＥＴ　ＨＥＭＩ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＨＥＴ　ＨＥＭＩ　ＨＥＴ　WILD、ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ　WILD及び／又はWILD　ＨＥＭＩ　ＨＥＴ　ＨＥＴである。当業者は、雄又は雌の配偶子を、いずれかの株から提供され得ることを理解し、例えば、いくつかの実施形態では、卵母細胞は、ｈｕＡＤＡＲ株から提供され得、精子は、他の遺伝型（例えば、NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl} Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJ（NSG-PiZ、ストック＃０２８８４２））から提供され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、ｈｕＡＤＡＲ（又はｈＡＤＡＲ）マウスは、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含むように及び／又は発現するように操作されている。いくつかの実施形態では、動物は、そのゲノム中に、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、動物は、その生殖系列ゲノム中に、配列がＡＤＡＲ１ポリペプチド又はその特徴的な部分をコードするポリヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１である。いくつかの実施形態では、ヒトADAR1は、ヒトADAR1　ｐ１１０である。いくつかの実施形態では、ヒトＡＤＡＲ１は、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１５０である。例として、ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０と、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異とを含む多くの動物を、本明細書で説明されている１つ以上のプロトコル（例えば、ヘテロ接合性ｈＡＤＡＲ１精子及びＩＶＦを使用する）を使用して生成した。当業者によって理解される通り、いくつかの実施形態では、生成された動物をさらに育種して、所望の遺伝型の動物（例えば、ヘテロ接合性、ヘミ接合性又はホモ接合性のマウス）を作製し得る。いくつかの実施形態では、ＩＶＦを使用して、ｈｕＡＤＡＲ雄マウス由来のヘテロ接合性卵子及びNOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJ（NSG-PiZ、ストック＃０２８８４２）雌マウス由来の卵母細胞を交配して、Prkdcscidヘテロ接合性／Il2rgtm1Wjlヘテロ接合性／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcwヘテロ接合性／ｈＡＤＡＲヘテロ接合性雌マウス及びPrkdcscidヘテロ接合性／Il2rgtm1Wjlヘミ接合性／Tg（SERPINA1*E342K）#Slcwヘテロ接合性／ｈＡＤＡＲヘテロ接合性雄マウスを生成した。加えて、遺伝型（Prkdcscid/Il2rgtm1Wjl/Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/hADA

R遺伝子順を仮定して）ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＨＥＴ　ＷＩＬＤ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＷＩＬＤ　ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＷＩＬＤ ＷＩＬＤ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＨＥＴ　ＨＥＭＩ　ＨＥＴ　ＨＥＴ、ＨＥＴ　ＨＥＭＩ　ＨＥＴ　ＷＩＬＤ、ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＨＥＴ　ＷＩＬＤ及び／又はＷＩＬＤ　ＨＥＭＩ　ＨＥＴ　ＨＥＴを有する子を作製した。ヒトＡＤＡＲ１　ｐ１１０と、ヒトSERPINA1中の１０２４Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異とを含む多くの動物を、本明細書で説明されている１つ以上のプロトコル（例えば、ヘテロ接合性ｈＡＤＡＲ１精子及びＩＶＦを使用する）を使用して生成した。

【１１４６】

いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド及びその組成物）を、そのような動物モデルで評価する。いくつかの実施形態では、観察された量（例えば、血清中のｎｇ／ｍＬ）及び／又は相対（例えば、全タンパク質若しくは全Ａ１ＡＴタンパク質の％としての）で、所望の生成物（例えば、血清中の適切に折り畳まれた野生型Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性及び／又は活性が増加し、及び／又は望ましくない生成物（例えば、血清中の変異体（例えば、Ｅ３４２Ｋ）Ａ１ＡＴタンパク質）のレベル、特性及び／又は活性が減少する。

【１１４７】

提供される技術により、様々な型の細胞、組織、器官、生物等（例えば、肝臓、腎臓、ＣＮＳ、神経細胞、星細胞、肝細胞等）中において、活性（例えば、アデノシン編集）がもたらされ得る。いくつかの実施形態では、編集を、免疫細胞（例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞）（いくつかの場合に例えば２４又は９６時間にわたりサイトカインで予め刺激されている）中で確認した。いくつかの実施形態では、編集を、線維芽細胞株中で確認した。いくつかの実施形態では、編集を、エクスビボでＮＨＰ目（網膜）中において確認した。様々な標的転写物中の標的アデノシンの編集を観察し、提供される技術が一般に適用可能であることを確認した。特定の標的転写物が、本明細書で説明されており、及び例えば優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明された。

【１１４８】

オリゴヌクレオチド及び組成物は、本開示に従う多くの技術を利用して送達され得る。例えば、いくつかの実施形態では、これらは、トランスフェクションにより送達された。いくつかの実施形態では、これらは、gymnosisによる取り込みにより送達された。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、送達を促進し得る部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、部分は、多くの場合に細胞表面上のポリペプチド（例えば、受容体）のリガンドである。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、細胞、組織等の種類又は集団によって比較的高レベルで発現され、そのため送達に利用され得る。いくつかの実施形態では、リガンドは、ＡＳＧＰＲリガンドである。いくつかの実施形態では、リガンドは、ＧａｌＮＡｃ又はその誘導体であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、２つ以上のリガンド部分を含み得、これらの各々は、独立して、ポリペプチドのリガンドである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、リガンド部分の２つ以上のコピーを含む。いくつかの実施形態では、部分は、場所又は環境の１つ以上の特徴（例えば、ｐＨ、酸化還元等）を標的化する。

【１１４９】

いくつかの実施形態では、提供される技術により、安定性の増加、高レベルの編集等が提供され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術により、最後の用量後の長期間（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５日又はより多くの日数）にわたり、所望の編集活性が提供され得る。いくつかの実施形態では、所望の編集活性／編集のレベルは、最後の用量後の長期間（例えば、約又は少なくとも約２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５日又はより多くの日数）にわたり維持され得る。

【１１５０】

いくつかの実施形態では、提供される技術により、高レベルの選択性が提供され得る。

いくつかの実施形態では、観察されるアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％又は９９．９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察されるコード領域中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察される標的核酸（例えば、標的遺伝子の転写物）中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％は、標的アデノシンで起こる。いくつかの実施形態では、観察される標的核酸（例えば、標的遺伝子の転写物）のコード領域中でのアデノシン編集の約又は少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％は、標的アデノシンで起こる。選択性を評価するために様々な技術（例えば、ＲＮＡ－Ｓｅｑ）が当業者に利用可能であり、特定のそのような技術は、本明細書で説明されているか、又は優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０４６６６７号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号（各々は、全体として参照により本明細書に独立して組み込まれる）で説明されている。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている選択性のパーセンテージは、少なくとも約８０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約８５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９０％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９６％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９７％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９８％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９．５％である。いくつかの実施形態では、これは、少なくとも約９９．９％である。いくつかの実施形態では、これは、約１００％である。いくつかの実施形態では、オフターゲット編集は観察されない。いくつかの実施形態では、提供される技術により、インビボでの高い選択性が提供される。

【１１５１】

いくつかの実施形態では、本開示は、多重編集を提供する。いくつかの実施形態では、複数の標的アデノシンが一緒に編集され、これらの１つ以上又はそれぞれは、独立して、個別に編集された場合と比較して同等のレベルで編集される。

【１１５２】

提供される技術が提供し得る様々な利益及び利点を示す例として、様々な結果が、例えば本明細書の図面及び表中に示されている。

【１１５３】

本明細書で実証される通り、本開示は、特に、効率的な編集を提供し得る様々な修飾（例えば、核酸塩基修飾、糖修飾、結合修飾等、並びにこれらの組み合わせ及びパターン）を含むオリゴヌクレオチドを提供する。

【１１５４】

いくつかの実施形態では、編集部位及び／又はその近傍での特定の糖（例えば、天然のＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖等）の利用により、編集活性が提供される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、５’－N_1 N_0 N_{-1}－３’を含み、N_1、N_0及びN_{-1}の各々は、独立して、ヌクレオシドであり、N_1及びN_0は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合し、N_{-1}及びN_0は、本明細書で説明されている通りのヌクレオチド間結合に結合し、N_0は、標的アデノシンの反対側である。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、N_1の糖は、２’修飾された糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖）であり、N_0及びN_{-1}の各糖は、独立して、天然のＤＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドは、高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、２’－ＯＲ修飾糖（式中、Ｒは－Ｈではない）は、第２のサブドメイン又は編集領域の外側（例えば、第１のドメイン、第１のサブドメイン及び／又は第３のサブドメイン中）で利用される。そのような修飾された糖は、これらのドメイン／サブドメイン中の様々な位

置で利用され得、十分な耐容性を示し、及び様々な場合にオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性を改善し得る。

【１１５５】

本明細書で実証される通り、提供される技術は、様々な先に報告された技術と比較して有意に短いオリゴヌクレオチドを使用して、効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、様々な長さ（例えば、２７、２８、２９、２０、３１、３２個又はより多くのヌクレオシド）のオリゴヌクレオチドが、編集を提供し得る。

【１１５６】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドの塩基配列は、標的核酸のものと十分に相補性のものであり、そのため、オリゴヌクレオチドは、適切な条件（例えば、インビボ又はインビトロでの編集条件）下で二重鎖を形成し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、非標的核酸と比べて標的核酸と二重鎖を選択的に形成する。標的アデノシン編集を含む様々な用途には、標的核酸に対するある程度のレベルの相補性が好ましいか又は必要とされるが、完全な相補性は、一般には必要とされない。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている通りの１つ又は複数のミスマッチ、バルジ等が存在する。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの核酸塩基N_0は、標的アデノシンに対して相補的ではない。いくつかの実施形態では、特にN_0の付近か又はそれに隣接している場合、Ｇの代わりに、ヒポキサンチンが利用される。いくつかの実施形態では、第１のドメイン、第１のサブドメイン及び／又は第３のサブドメインは、１個以上（例えば、１、２、３、４個又はより多く）のミスマッチを含む。

【１１５７】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、キラルに制御されたオリゴヌクレオチド組成物で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で例示される通り、キラルに制御されたオリゴヌクレオチド組成物により、様々な所望の特性及び／又は活性が提供される。いくつかの実施形態では、キラルに制御されたオリゴヌクレオチド組成物により、対応する立体的に不規則なオリゴヌクレオチド組成物（例えば、同じ構成のオリゴヌクレオチオのものであるが、キラル結合リンでキラル制御されない）と比較して改善された特性及び／又は活性が提供される。

【１１５８】

特に、本出願人は、様々な修飾を含むオリゴヌクレオチドの組成物により標的編集が提供され得、及び標的アデノシンの反対側のヌクレオシドが、オリゴヌクレオチドの様々な位置（例えば、いくつの場合には３’－末端から５、６、７、８、９個又はより多くの位置）で配置され得ることを確認している。同様に確認されているのは、ＧａｌＮＡｃ（例えば、Ｍｏｄ００１又はＬ０２５中）の異なるバージョンが送達及び／又は活性を提供するために利用され得ることである。当業者によって理解され、本明細書に記載及び裏付けられる通り、編集後、編集された核酸塩基は、Ｇの様々な機能を発揮し得る（及びいくつかの例では、編集は、ＡからＧと称され得る）。様々な実施形態では、天然のＲＮＡ糖は、提供されるオリゴヌクレオチド及びいくつかの場合には標的アデノシンの反対側のヌクレオシドで利用され得る。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ又はＤＮＡヌクレオシドは、３’側のすぐ隣の位置（N_{-1}）で利用され、この核酸塩基としてヒポキサンチンを有する。いくつかの実施形態では、３’側のすぐ隣のＩ又はｄＩヌクレオシドは、Ｓｐの負に荷電していないヌクレオチド間結合（例えば、ｎ００１のようなホスホリルグアニジンヌクレオチド間結合）を介して、その３’側のすぐ隣のヌクレオシドに結合している。特に、様々な数の負に荷電していないヌクレオチド間結合が、本開示に従って様々な部分で利用され得ることを確認した。いくつかの実施形態では、編集領域又は第２のサブドメインに加えて、相補的ではない塩基対（例えば、ゆらぎ及び／又はミスマッチ）が利用される。いくつかの実施形態では、相補的ではない塩基対（例えば、ゆらぎ及び／又はミスマッチ）の除去により編集効率を改善し得ることを確認した。いくつかの実施形態では、特定の核酸塩基が、改善された特性及び／又は活性を提供することを観察した。特に、いくつかの実施形態では、様々な修飾された核酸塩基（又は脱塩基ヌクレオシド）を含むオリゴ

ヌクレオチドは、N_0で編集を提供し得ることを確認した。いくつかの実施形態では、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ等の特定の塩基修飾を含むオリゴヌクレオチドは、参照組成物と比較した場合に編集活性を増大させることを観察した。いくつかの実施形態では、ｂ００１Ａ、ｂ００２Ａ、ｂ００８Ｕ等の特定の塩基修飾を含むオリゴヌクレオチドは、N_0で、参照組成物と比較した場合に編集活性を増大させることを観察した。いくつかの実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチドは、核酸塩基を構成するヌクレオシド間で脱塩基部分を含む。核酸塩基を含むヌクレオシドの代わりに１つ以上の脱塩基単位を含む様々なオリゴヌクレオチドを評価し、編集活性を提供できることを確認した。いくつかの実施形態では、特定の位置の脱塩基単位は、他の位置と比べて高い活性を提供することを観察した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、特定の状況において、ＡＤＡＲ１－ｐ１１０、ＡＤＡＲ１－ｐ１５０及びＡＤＡＲ２により異なる絶対的な及び／又は相対的な編集レベルを提供し得ることを観察した。

【１１５９】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸中の同じ長さの配列と完全に相補的である。

【１１６０】

提供される技術により、ＡＤＡＲ１及び／又はＡＤＡＲ２の存在下で、頑強な編集が提供され得る。提供される技術により、ＡＤＡＲ１－ｐ１１０及び／又はＡＤＡＲ１－ｐ１５０の存在下で、頑強な編集が提供され得る。

【１１６１】

本開示の技術の様々な特性、活性、利点等を裏付けるデータは、優先出願、国際公開第２０２１／０７１８５８号、国際公開第２０２２／０４６６６７号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号でのものを含む様々な例及び図面で例として提供され、これらのそれぞれの全体は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。本開示に従って利用され得る特定の有用な技術（例えば、構造的要素、アッセイ、標的等）は、国際公開２０２１／０７１８５８号又は国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明されており、これらのそれぞれの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【１１６２】

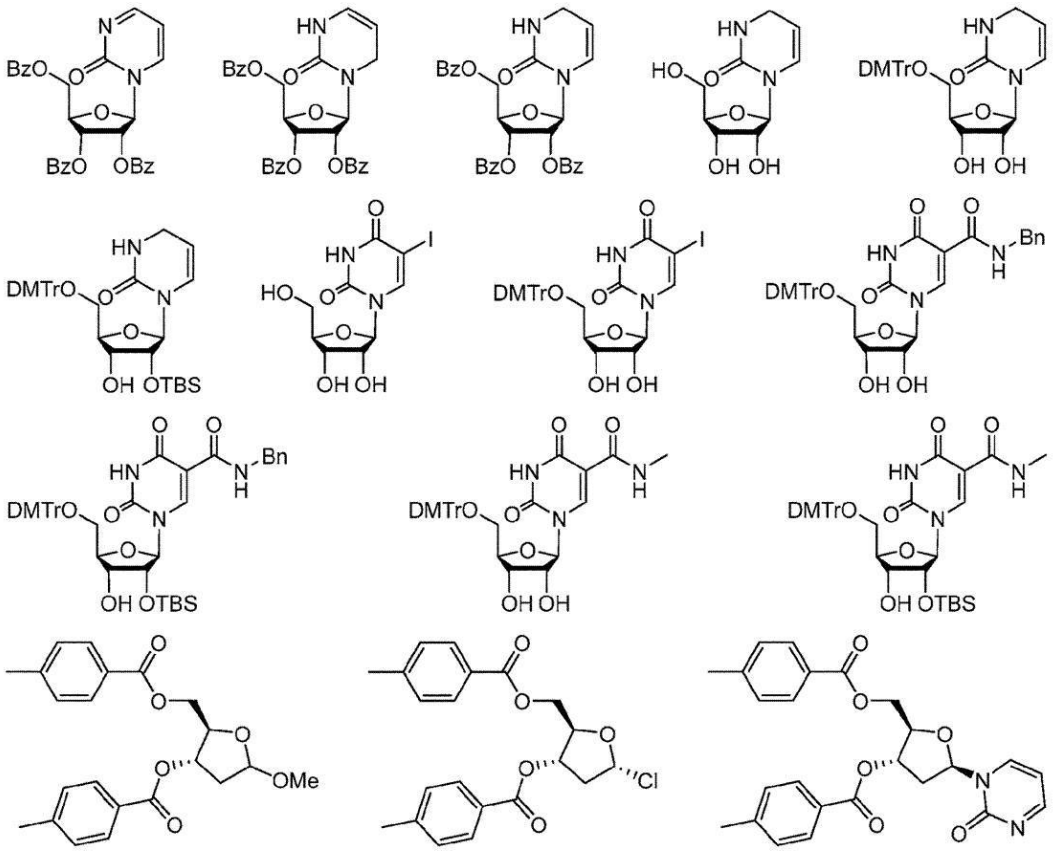
実施例２．オリゴヌクレオチド及び組成物を調製するための技術。

提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物（例えば、オリゴヌクレオチド組成物、医薬組成物等）等）を調製するための様々技術（例えば、ホスホラミダイト、核酸塩基、ヌクレオシド等）は、本開示に従って利用され得、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている方法及び試薬が挙げられ、これらのそれぞれの方法及び試薬は、参照により本明細書書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド及びその組成物の調製のための有用な試薬を提供する。

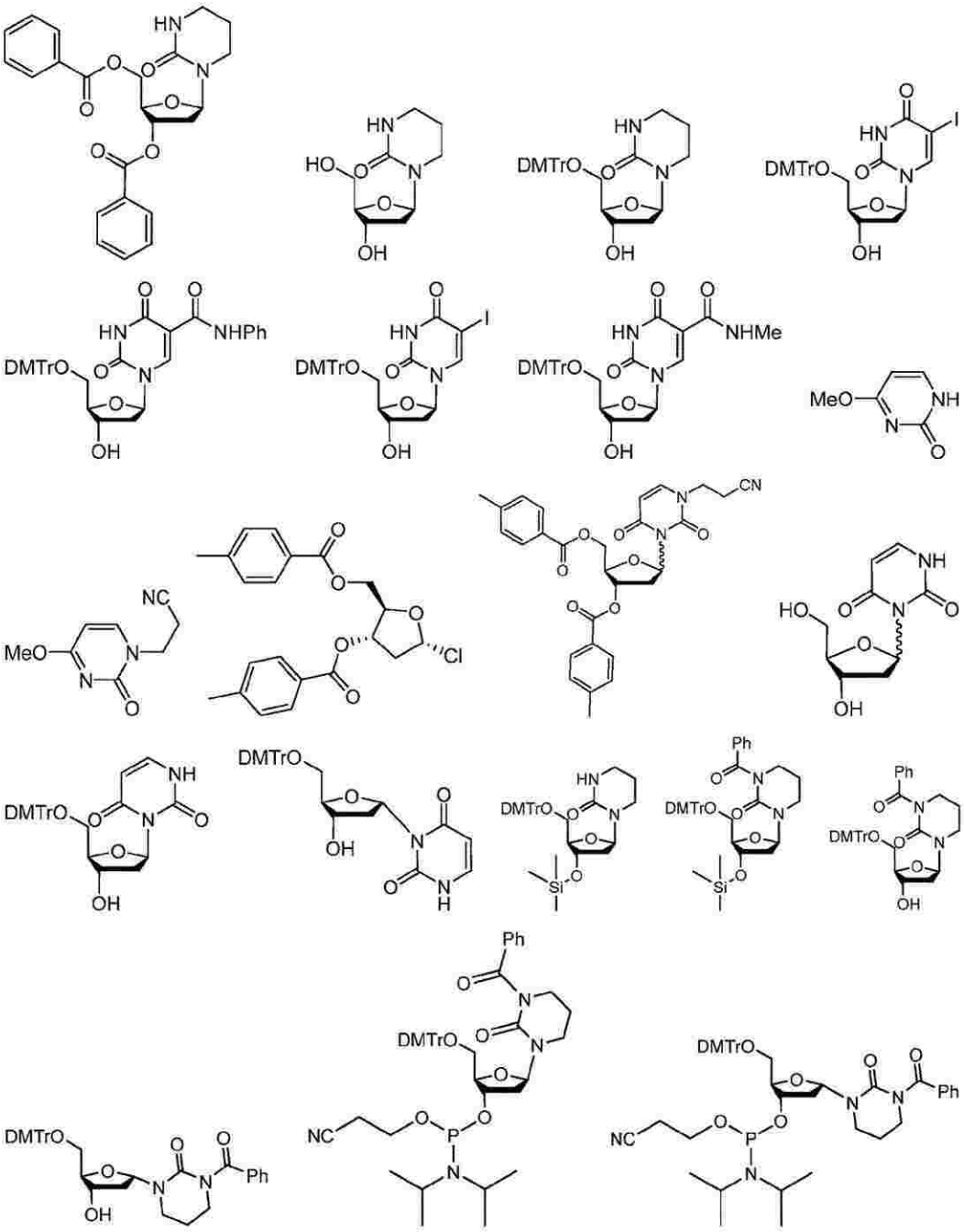
【１１６３】

いくつかの実施形態では、下記で説明するものを含む有用な化合物又はその塩。いくつかの実施形態では、優先出願、国際公開２０２１／０７１８５８号及び国際公開第２０２２／０９９１５９号（これらのそれぞれの全体が、参照により本明細書に組み込まれる）で説明されている技術を利用して、化合物を調製した。

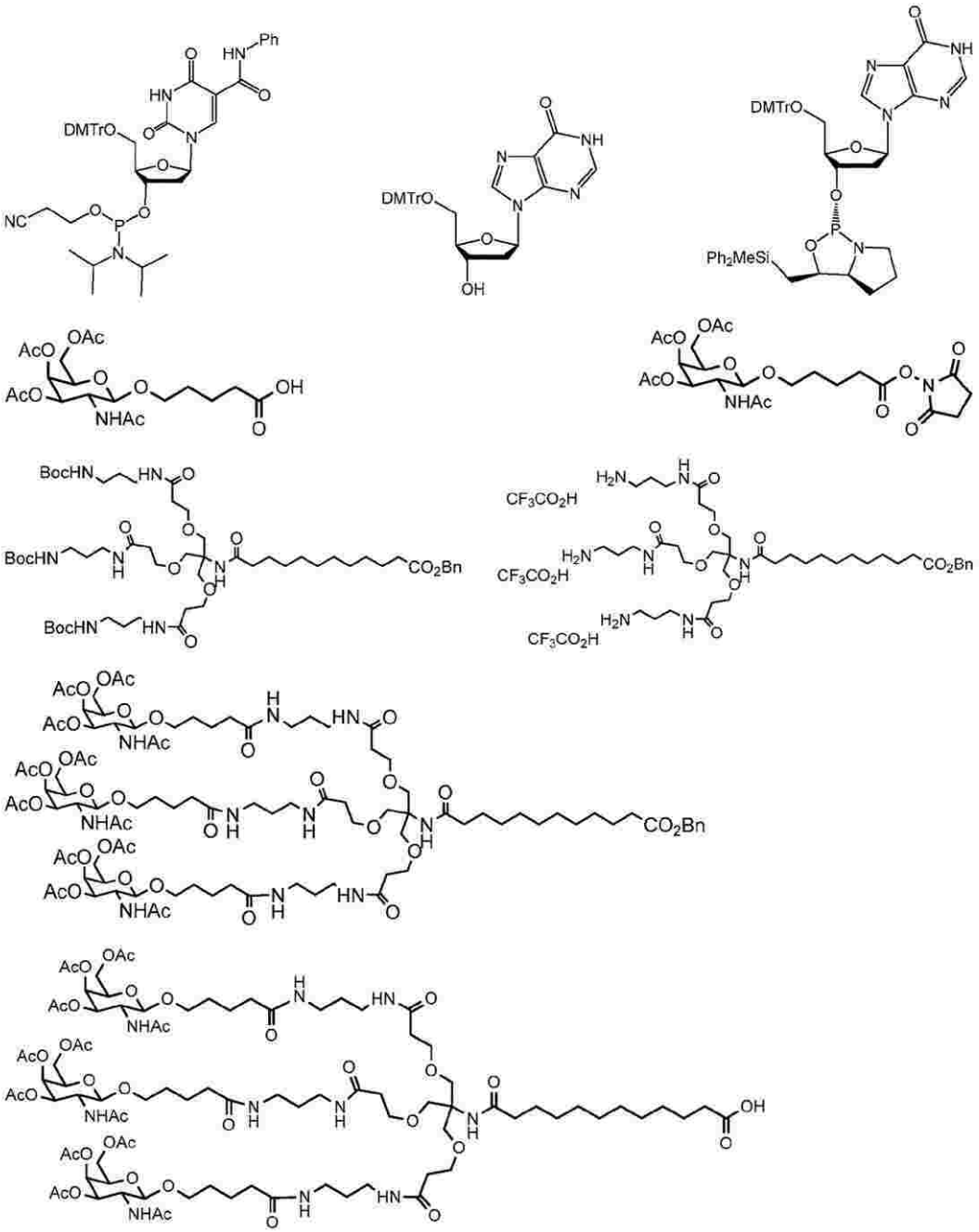
【化９７７】



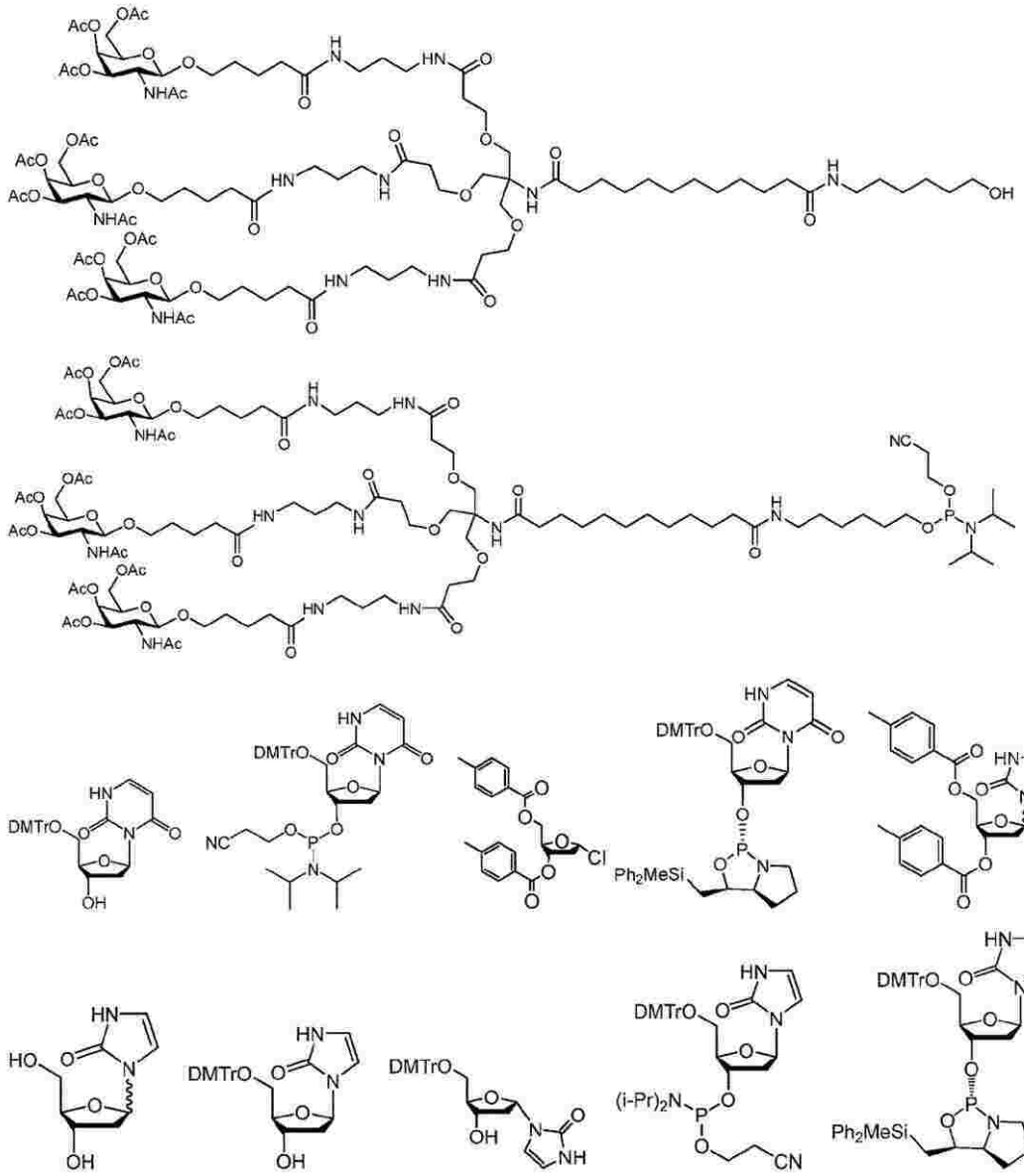
【化９７８】



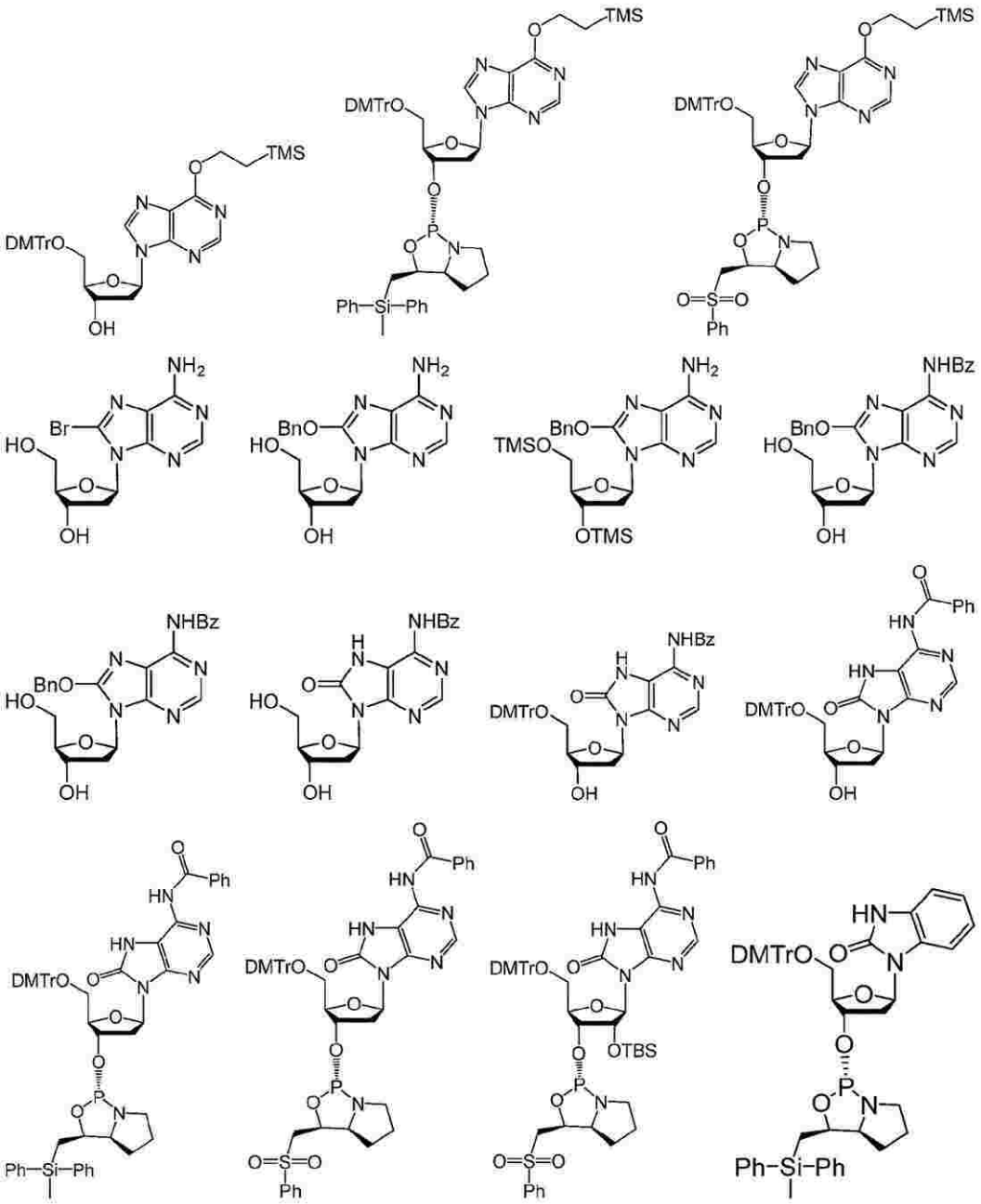
【化９７９】



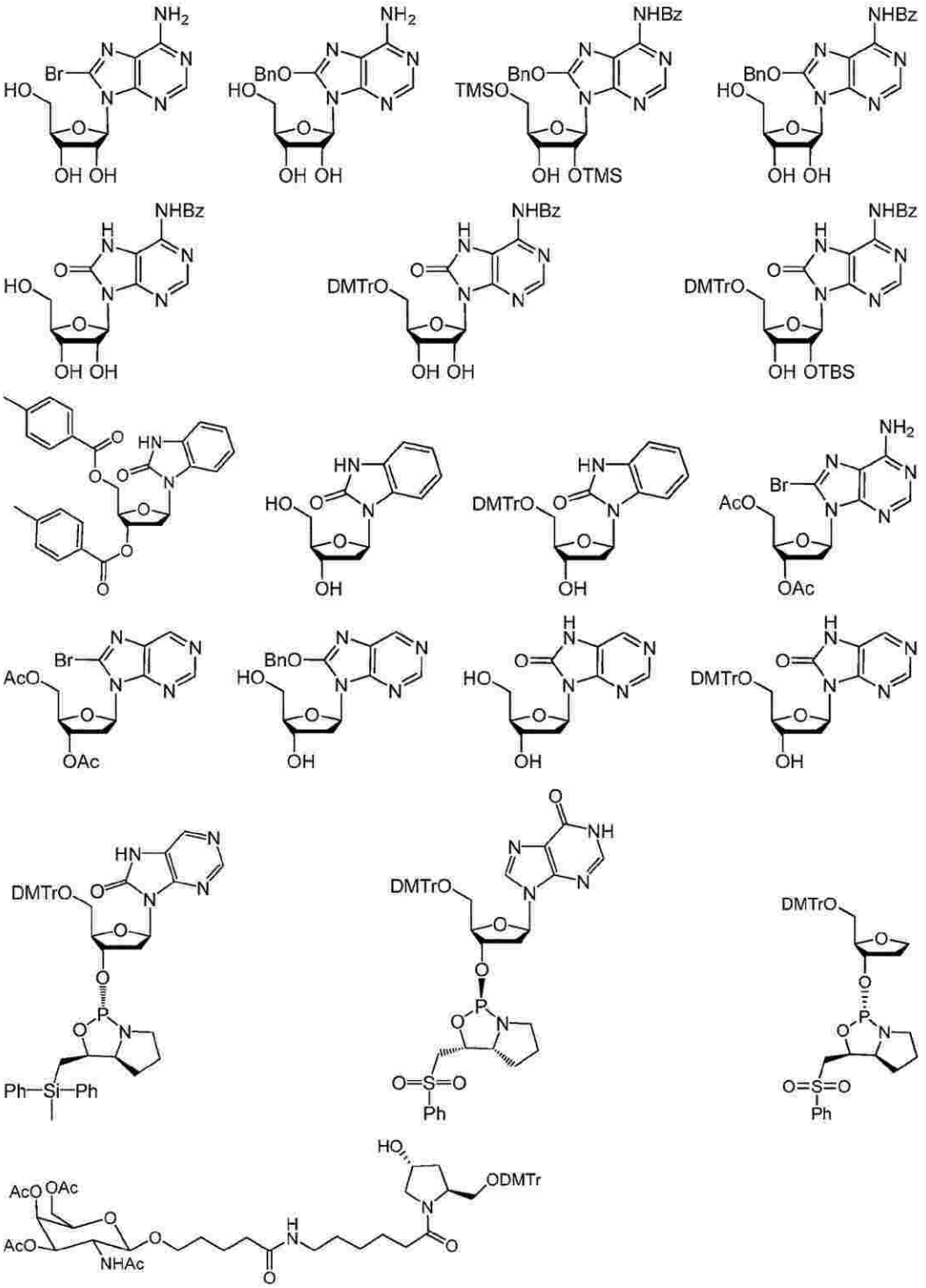
【化９８０】



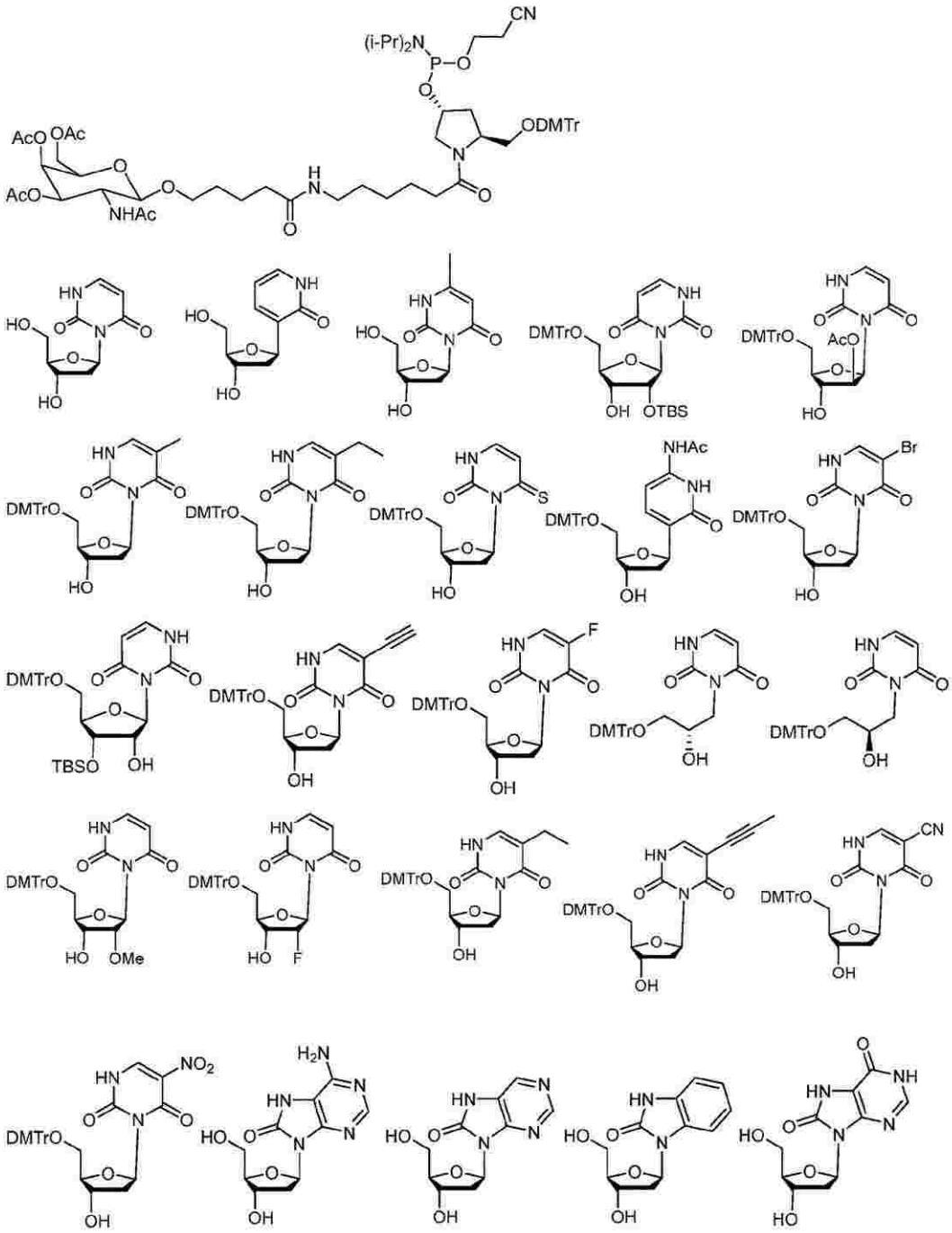
【化９８１】



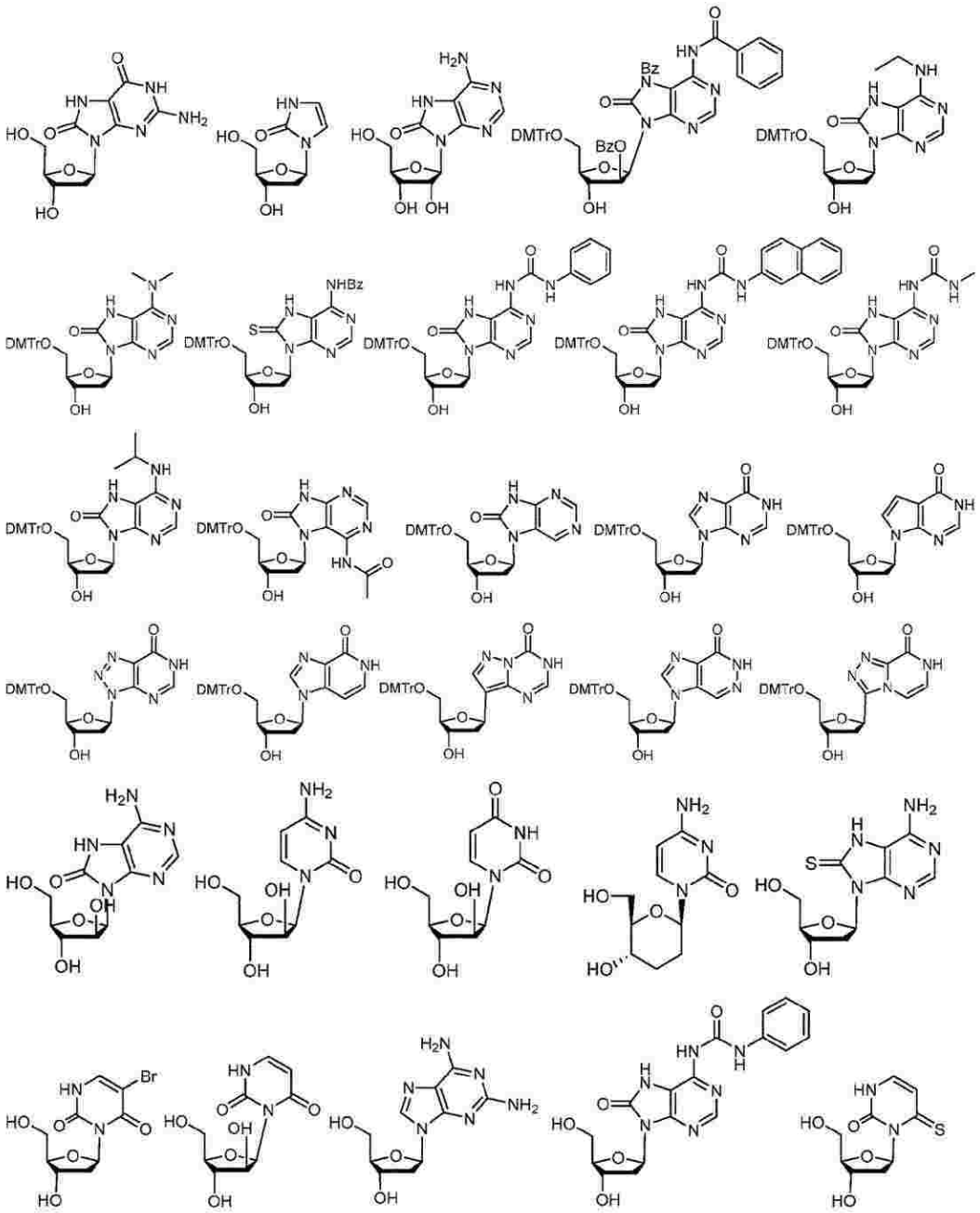
【化９８２】



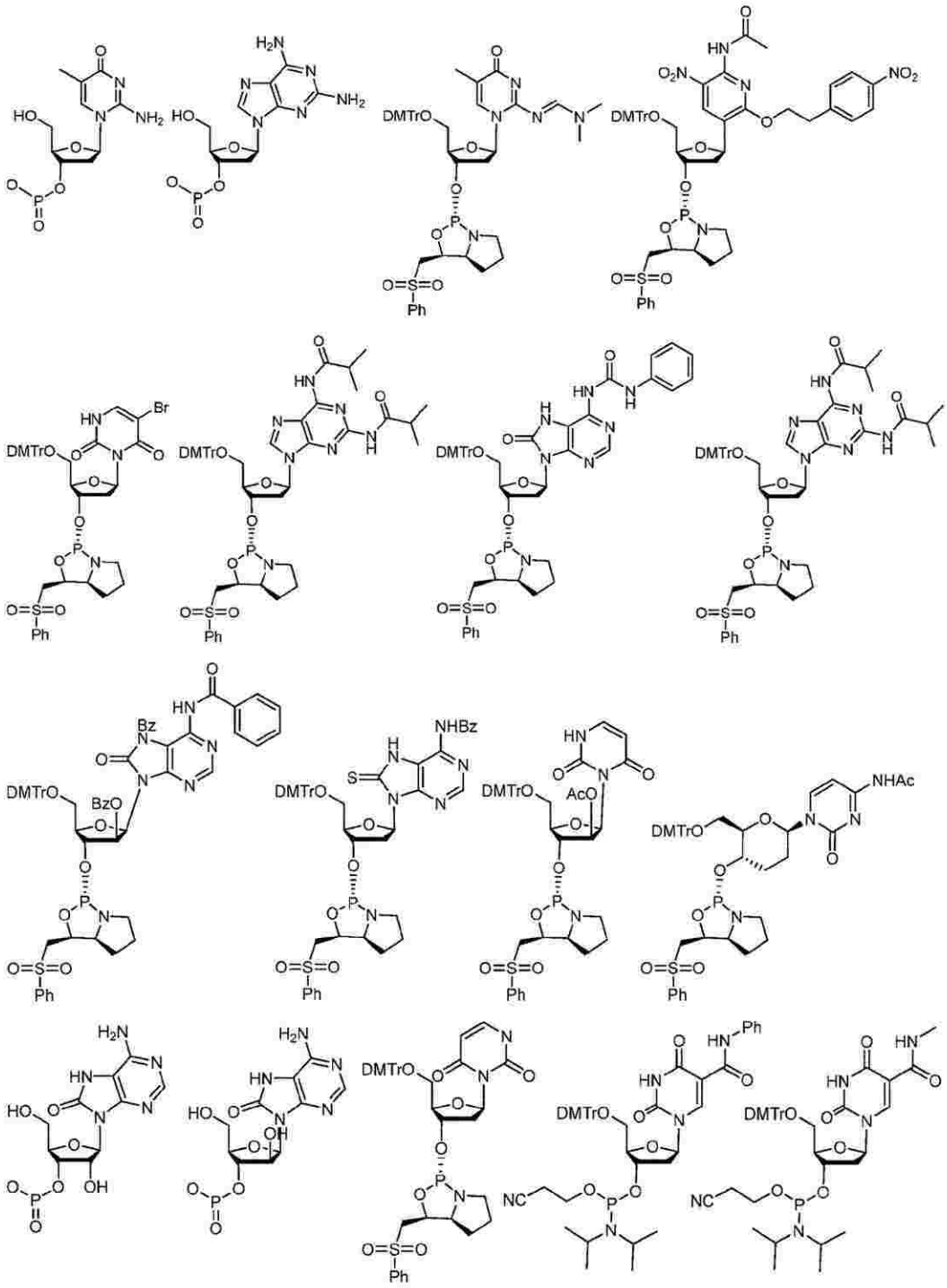
【化９８３】



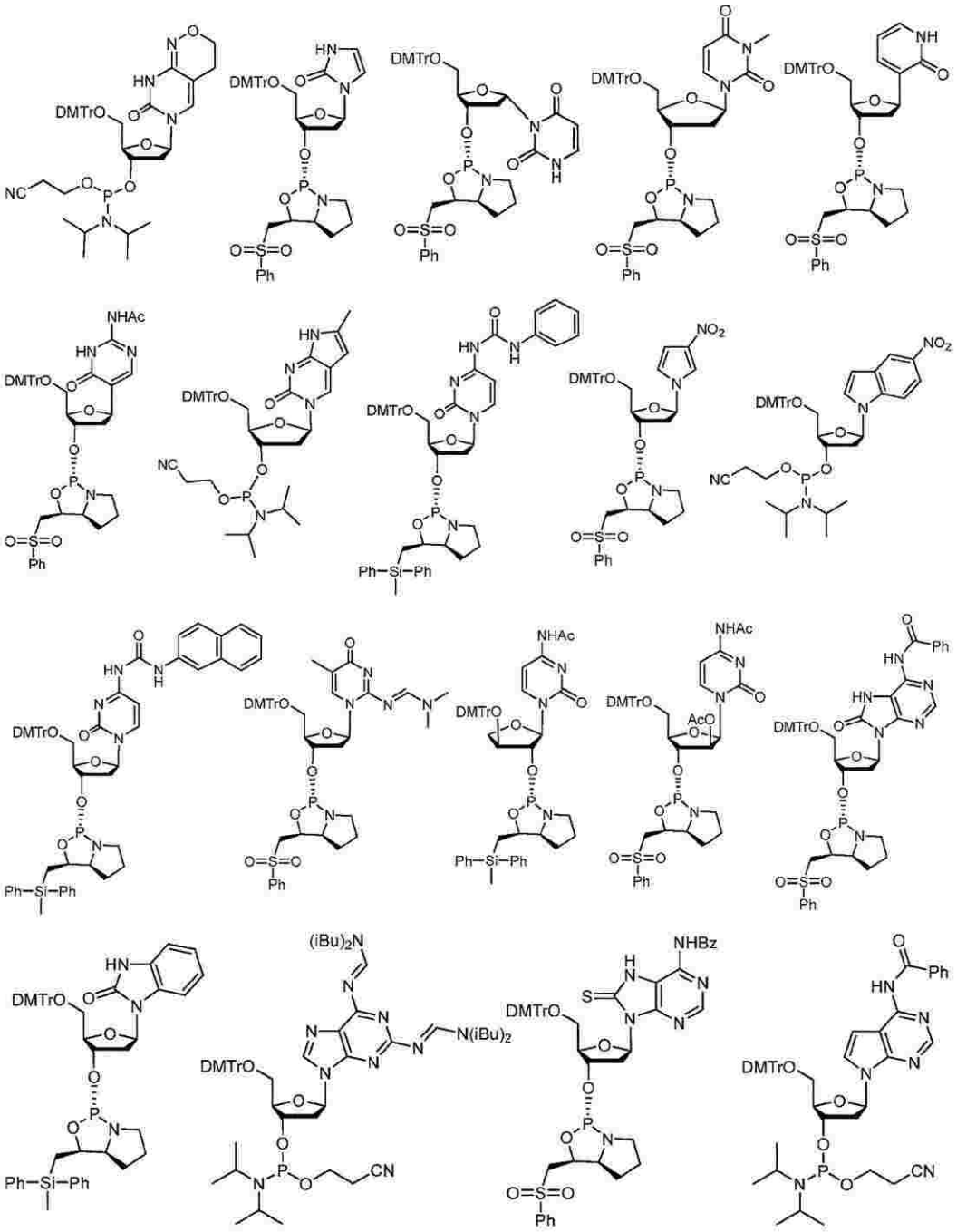
【化９８４】



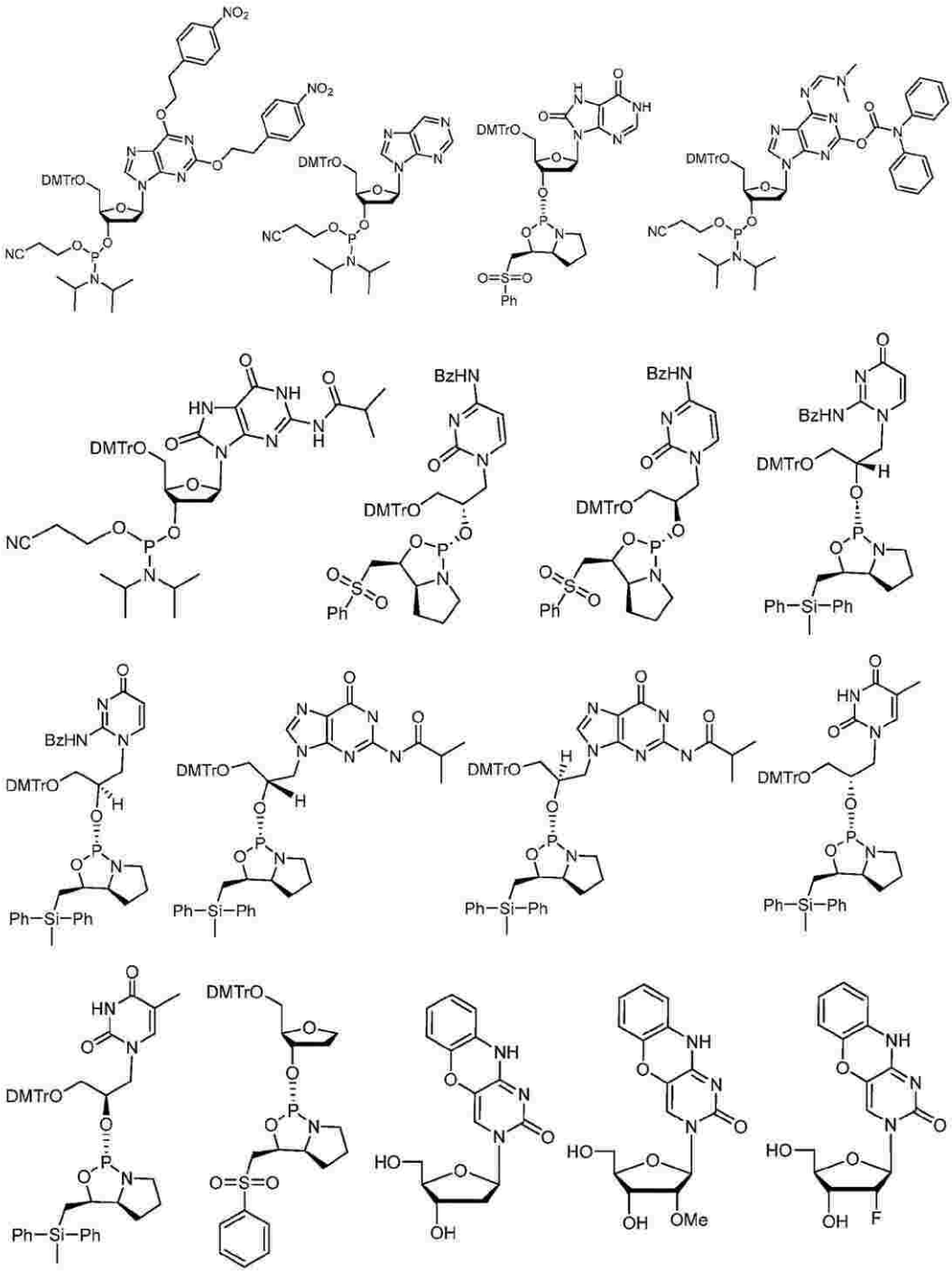
【化９８５】



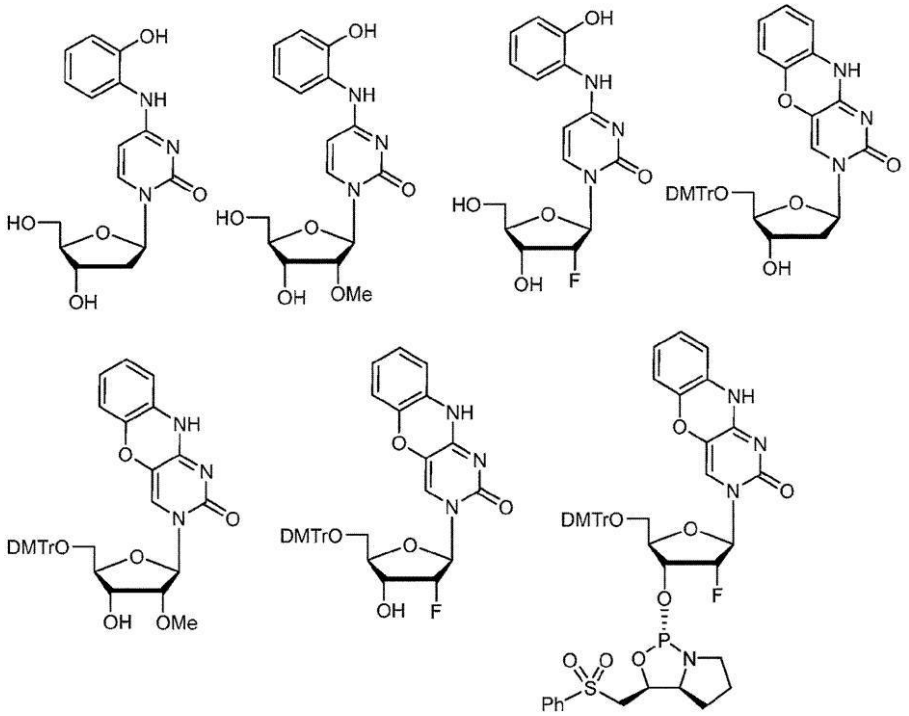
【化９８６】



【化９８７】



【化９８８】



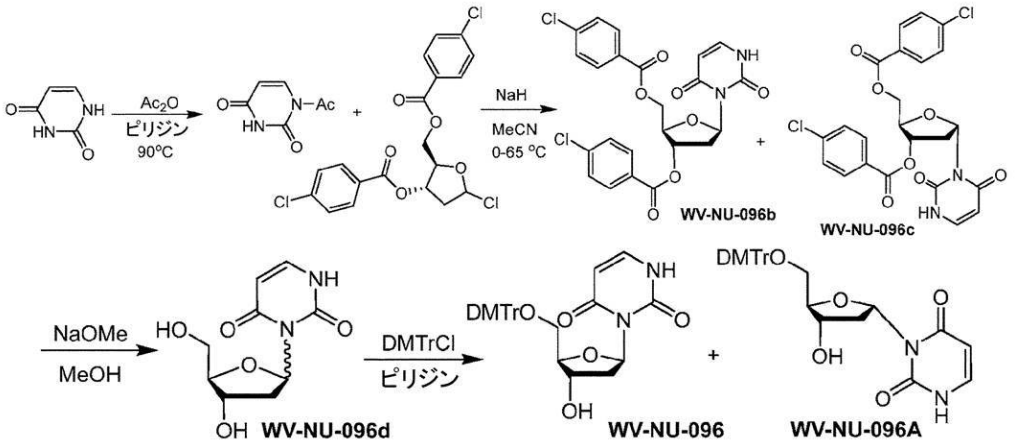
【１１６４】

様々な追加の有用な化合物を調製するための特定の有用な技術を、例として下記で説明する。

【１１６５】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－０９６）及び３－（（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－０９６Ａ）の合成

【化９８９】



いくつかの実施形態では、本開示は、核酸塩基、糖、ヌクレオシド等を調製するための化合物及び方法を提供する。いくつかの実施形態では、化合物は、ＮＨ（Ｒ’）$_2$又はその塩（式中、各Ｒ’は、本明細書で説明されている通りである）の構造を有する。いくつかの実施形態では、２つのＲ’は、それらが結合する窒素と合せて、任意選択的に置換された環を形成する。いくつかの実施形態では、形成される環は、窒素に加えて０～２個の

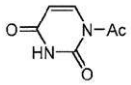
ヘテロ原子を有する、任意選択的に置換された単環式飽和、部分的不飽和又は芳香族環である。いくつかの実施形態では、ＮＨ（Ｒ’）$_2$は、核酸塩基である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９０】



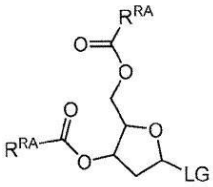
である。いくつかの実施形態では、ＮＨ（Ｒ’）又は核酸塩基は、所望のアミノ基で反応が選択的に起こるように適切に保護されている。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９１】



である。いくつかの実施形態では、化合物は、

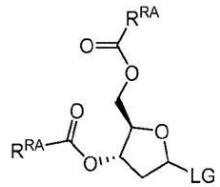
【化９９２】



（式中、ＬＧは、脱離基であり、各Ｒ^{RA}は、独立して、１～６個のヘテロ原子を有する置換されたＣ$_{6～10}$アリール又はＣ$_{5～10}$ヘテロアリールであり、少なくとも１つの置換基は、独立して、電子求引基である）

の構造を有する。いくつかの実施形態では、それぞれの置換基は、独立して、電子求引基である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{RA}は、置換されたアリールであり、置換基は、電子吸引基である。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{RA}は、独立して、置換されたアリールであり、置換基は、電子吸引基である。いくつかの実施形態では、電子吸引基は、－Ｃｌである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{RA}は、ｐ－クロロフェニルである。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{RA}は、ｐ－クロロフェニルである。いくつかの実施形態では、脱離基は、－Ｃｌである。当業者は、様々な電子吸引基及び脱離基が本開示に従って利用され得ることを理解する。いくつかの実施形態では、化合物は、

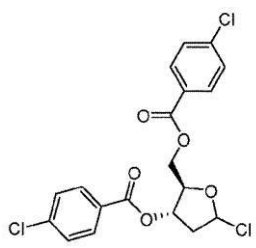
【化９９３】



（式中、各可変要素は、独立して、本明細書で説明されている通りである）

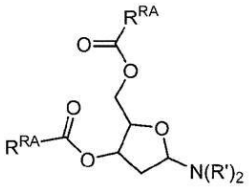
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９４】



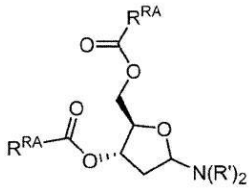
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９５】



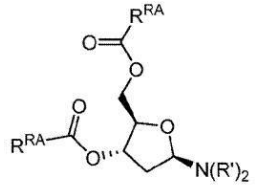
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９６】



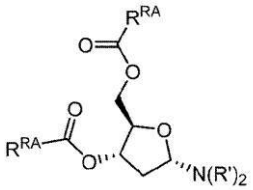
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９７】



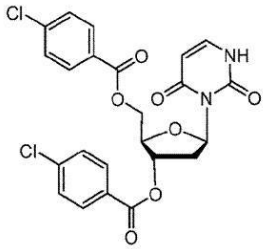
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９８】



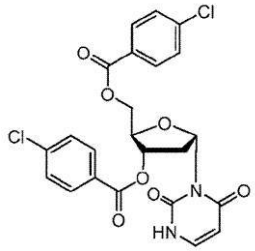
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化９９９】



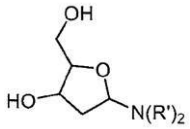
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１０００】



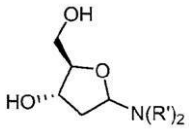
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００１】



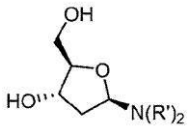
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００２】



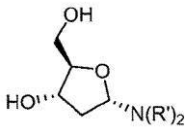
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００３】



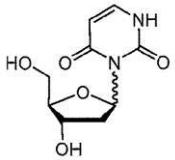
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００４】



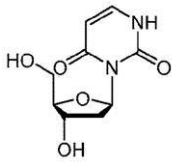
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００５】



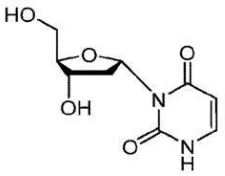
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００６】



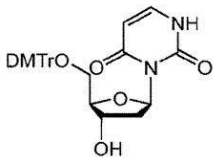
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００７】



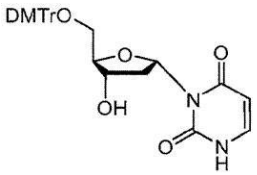
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００８】



である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化１００９】

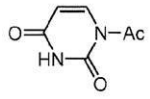


である。

【１１６６】

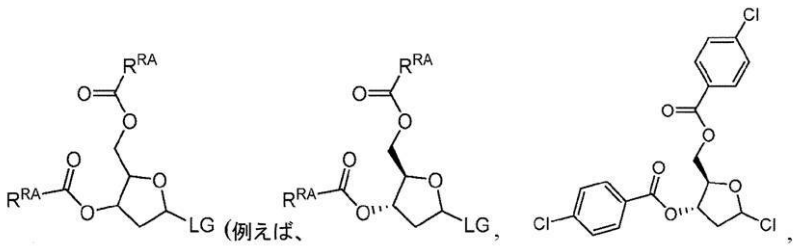
いくつかの実施形態では、本開示は、ＮＨ（Ｒ’）$_2$の構造を有する化合物、核酸塩基及びアミン又はその塩から選択される化合物（例えば、

【化１０１０】



を

【化１０１１】

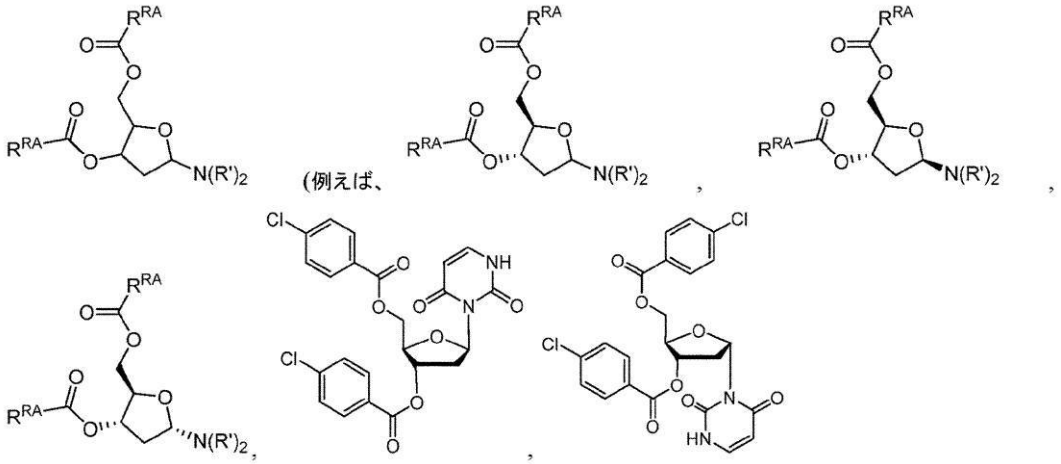

（例えば、

，

，

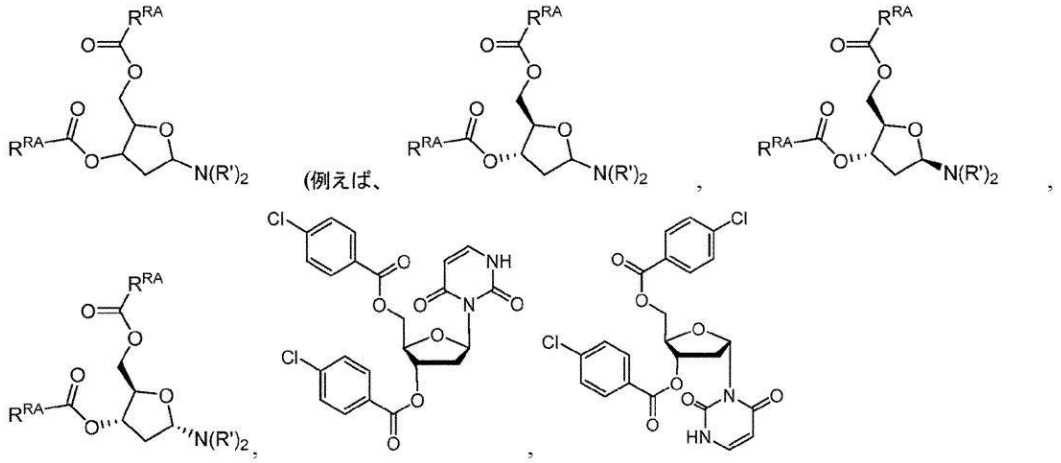
等）の構造を有する化合物又はその塩と反応させて、

【化１０１２】



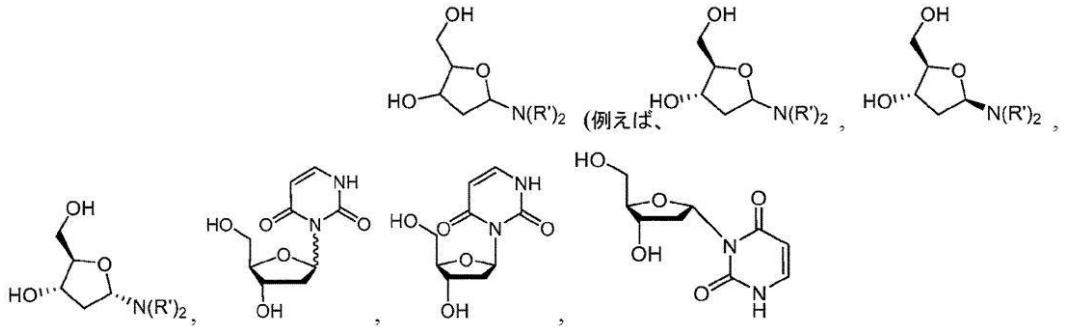
等）の構造を有する化合物又はその塩を得ることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、反応を、塩基性条件下（例えば、ＮａＨの存在下）で実施する。いくつかの実施形態では、好適な溶媒は、ＭｅＣＮである。いくつかの実施形態では、好適な温度は、０～６５℃である。いくつかの実施形態では、提供される方法は、

【化１０１３】



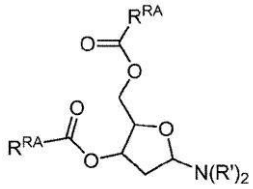
等）の構造を有する化合物又はその塩を

【化１０１４】



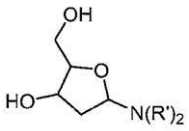
等）の構造を有する化合物又はその塩に変換することを含む。いくつかの実施形態では、変換を、エステル加水分解条件下で実施する。いくつかの実施形態では、変換は、

【化１０１５】



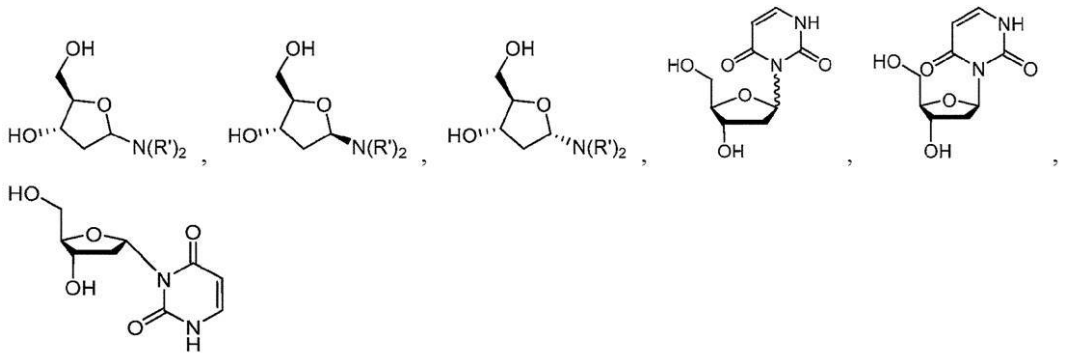
の構造を有する化合物又はその塩を好適な溶媒（例えば、ＭｅＯＨ等のアルコール）中の塩基（例えば、ＮａＯＭｅ）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、

【化１０１６】



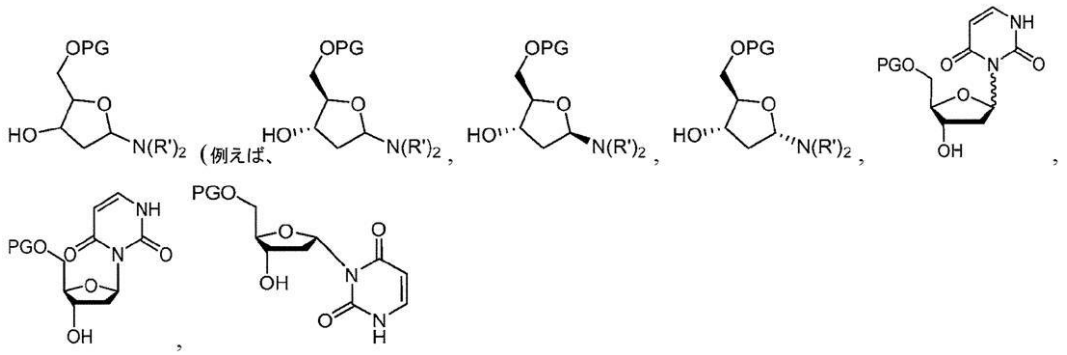
（例えば、

【化１０１７】



等）の構造を有する化合物又はその塩の５’－ＯＨを保護して、

【化１０１８】



等）の構造を有する化合物又はその塩（式中、ＰＧＯは、保護された－ＯＨ基である）を得ることを含む。いくつかの実施形態では、ＤＭＴｒＯとしてのＰＧＯ。

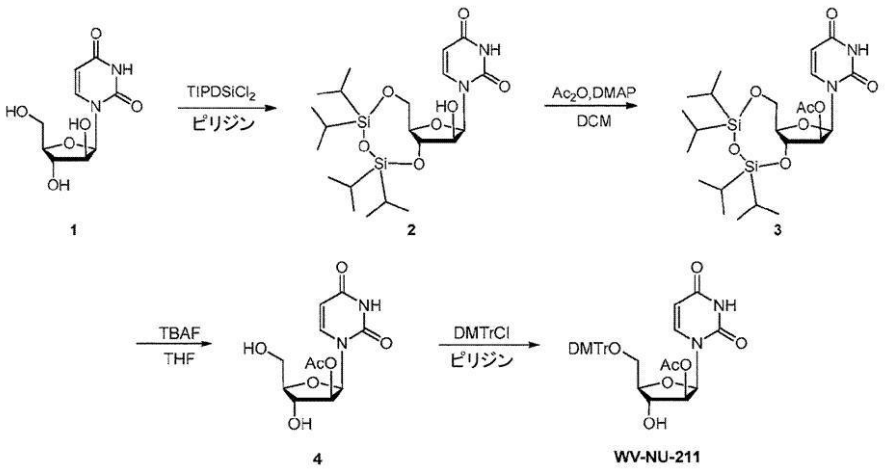
【１１６７】

様々な化合物が調製された。いくつかの実施形態では、調製技術は、国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明され、参照により本明細書に組み込まれた。

【１１６８】

酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２１１）の合成

【化１０１９】



工程１．ピリジン（５００ｍＬ）中の化合物１（３６ｇ，１４７．４２ｍｍｏｌ，１当量）の溶液にＮ$_2$中で０℃においてクロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（５１．１５ｇ，１６２．１６ｍｍｏｌ，５１．８８ｍＬ，１．１当量）を滴下した。２時間後、この混合物を、１０時間にわたり０～２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応液体を、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）により精製した。化合物２（６８ｇ、１３９．７１ｍｍｏｌ、収率９７．１４％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．０８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１４－１．０１（ｍ，２８Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４８７．３；純度：９４．７７％．

【１１６９】

工程２．ＤＣＭ（７００ｍＬ）及びＰｙ（３７ｍＬ）中の化合物２（６８ｇ，１３９．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（１７．１２ｇ，１６７．６６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１７．０７ｇ，１３９．７１ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水４００ｍＬで希釈し、次いで分離し、有機相を採取した。合わせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物３（７３ｇ，粗製物）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５５１．３．

【１１７０】

工程３．ＴＨＦ（７００ｍＬ）中の化合物３（７３ｇ，１３８．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，２０７．１０ｍＬ）及びＡｃＯＨ（８．２９ｇ，１３８．０６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝２０：１～５：１）で精製した。減圧下での濃縮後、６００ｍＬの酢酸エチルを１０分間撹拌し、白色固形物をろ過により得た。化合物４（１２ｇ，収率４０．００％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．９３（

ｓ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：３０９．１．

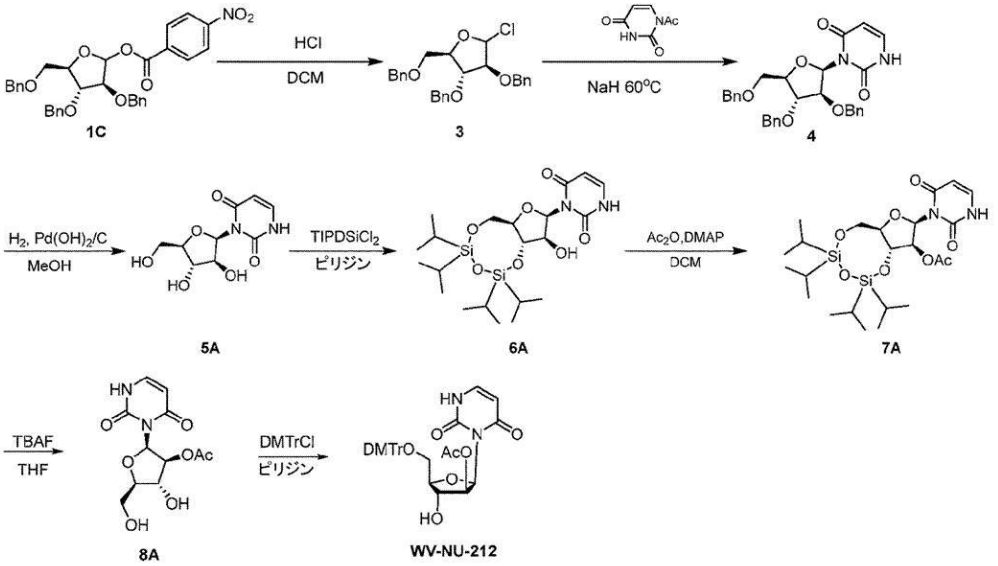
【１１７１】

工程４．ピリジン（１２０ｍＬ）中の化合物３（１２ｇ，４１．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１４．２０ｇ，４１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１６時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２１１（１９．８ｇ，３３．６４ｍｍｏｌ、収率８２．５０％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．３７（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．２０（ｍ，１１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．１７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５８７．２；純度：９６．８９％．

【１１７２】

酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２１２）の合成

【化１０２０】



工程１．２バッチ：ＨＣｌ（３．２０ｇ、８７．７８ｍｍｏｌ、３．１４ｍＬ、１当量）を、ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の１Ｃ（５０ｇ、８７．７８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液中に０℃で０．３時間バブリングした。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）は、化合物１Ｃが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。化合物３（７７ｇ，粗製物）を無色油状物として得た。

【１１７３】

工程２：２バッチ：ＭｅＣＮ（３００ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１８．９３ｇ，１２２．８０ｍｍｏｌ，１．４当量）の溶液に、氷浴を使用することにより０℃まで反応混合物を冷却し、次いで、ＮａＨ（５．２６ｇ，１３１．５７ｍｍｏｌ，純度６０％，１．５当量）を反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物３（３８．５ｇ，８７．７１ｍｍｏｌ、１当

量）を、混合物に添加した。この混合物を、４時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物３が完全に消費されたことを示した。この反応混合物をH_2O　５００ｍＬとＥｔＯＡｃ　３０００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製して、化合物４（２０，３８．４８ｍｍｏｌ，収率２１．９４％，純度９９％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝８．６４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．４１（ｍ，１７Ｈ），６．７９－６．９７（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．７１（ｍ，８Ｈ），４．０８－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７２ｐｐｍ（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：Ｍ＋Ｈ＋＝５１５．

【１１７４】

工程３．化合物４（２０ｇ，３８．８７ｍｍｏｌ，１当量）の溶液を、ＭｅＯＨ（６００ｍＬ）中で溶解させた。$Pd(OH)_2$（３．２０ｇ，４．５６ｍｍｏｌ，純度２０％，１．１７ｅ－１当量）の添加に、ＨＣｌ（１Ｍ，５８．３０ｍＬ，１．５当量）の添加が続いた。反応混合物を、H_2雰囲気（１０ｐｓｉ）下において４．５時間にわたり１５℃で激しく撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝５：１）は、化合物４が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。真空中で濃縮して、さらに精製することなく無色油状物として化合物５Ａ（９．４ｇ，粗製物）を得た。

【１１７５】

工程４．ピリジン（３０ｍＬ）中の５Ａ（９ｇ，３６．８５ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１３．９５ｇ，４４．２３ｍｍｏｌ，１４．１５ｍＬ、１．２当量）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物５Ａが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークが検出された。反応混合物をH_2O　２０ｍＬとＥｔＯＡｃ　６０ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水２３ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物６Ａ（１０ｇ，２０．５５ｍｍｏｌ，収率５５．７５％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４７－５．５５（ｍ，２Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．６３（ｍ，１Ｈ），０．９５－１．１２ｐｐｍ（ｍ，２８Ｈ）；ＬＣＭＳ（$M+H^+$）：４８７．

【１１７６】

工程５．ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の化合物６Ａ（１１．００ｇ，２２．６０ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、Ａｃ２Ｏ（２．０８ｇ，２０．３４ｍｍｏｌ，１．９１ｍＬ，０．９当量）及びＤＭＡＰ（１．３８ｇ，１１．３０ｍｍｏｌ，０．５当量）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物６Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をＤＣＭ　２００ｍＬとH_2O　１００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水５ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物７Ａ（９ｇ，１７．０２ｍｍｏｌ，収率７５．３１％）を白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１

Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．８０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．９１（ｍ，３Ｈ），０．８９－１．１２ｐｐｍ（ｍ，２８Ｈ）．

【１１７７】

工程６．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物７Ａ（９ｇ，１７．０２ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，３４．０４ｍＬ，２当量）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）は、化合物７Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。ろ過を真空中で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物８Ａ（３ｇ，１０．４８ｍｍｏｌ，収率６１．５７％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．０６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．６２（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．７１（ｍ，３Ｈ），１．９１ｐｐｍ（ｓ，３Ｈ）．

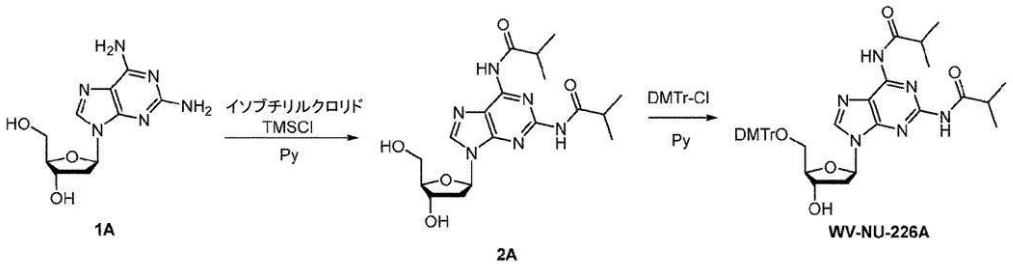
【１１７８】

工程７．ピリジン（５０ｍＬ）中の化合物８Ａ（２．９ｇ，１０．１３ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．０９ｇ，９．１２ｍｍｏｌ，０．９当量）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、化合物８Ａが完全に消費され、（１つの新たなスポット）が形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによれば（きれい）であった。反応混合物をＥｔＯＡｃ ２００ｍＬとH_2O １００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２１２）（２ｇ，３．４０ｍｍｏｌ，収率３３．５４％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．０４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．３０（ｍ，７Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，４Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．５７（ｍ，２Ｈ），５．１８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９５（ｍ，１Ｈ），１．８９ｐｐｍ（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５８７；ＬＣＭＳ 純度：９６．８９９．

【１１７９】

Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（ＷＶ－ＮＵ－２２６Ａ）の合成

【化１０２１】



工程１．Ｐｙ（５００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，６－ジアミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１Ａ）（１０．５ｇ，３９．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣｌ（３９．９０ｇ，３６７．２６ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を、３０分間にわたり２５℃で撹拌した。次いで、２－メチルプロパノイルクロリド（３４．０２ｇ，３１９．２９ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、H_2O（１００ｍＬ）を添加し、引き続いて５分後、２８％　ａｑ．アンモニア（１００ｍＬ）を導入した。３０分間にわたり２５℃で撹拌を続けた。反応混合物から溶媒を蒸発させ、残存する油状の残渣をトルエン（３×１００ｍＬ）で蒸発させ、粗製の油状生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１～５：１）で精製した。Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（２Ａ）（８．２ｇ，収率５１．２５％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．５０（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｔｄ，Ｊ＝６．６，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．３，６．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１２．３Ｈｚ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４０７．２．

【１１８０】

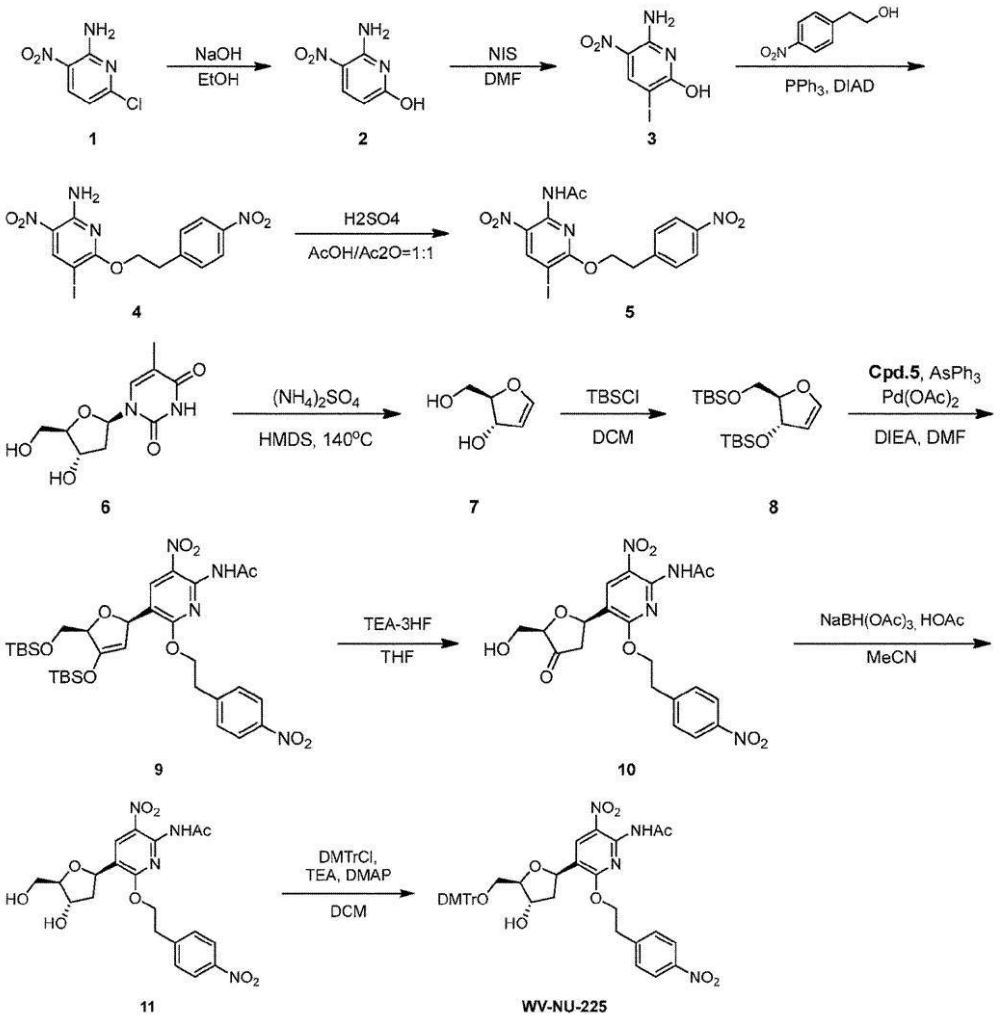
工程２．Ｐｙ（１００ｍＬ）中のＮ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（２Ａ）（８ｇ，１９．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＤＭＴ－Ｃｌ（７．３４ｇ，２１．６５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Gemini C18　２５０＊１００ｍｍ＊１０ｕ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％，２０分）で精製した。Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）（ＷＶ－ＮＵ－２２６Ａ）（３．４ｇ，収率３４．００％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．５０（ｓ，１Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，７Ｈ），６．８２－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．３９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９３

（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｑｄ，Ｊ＝６．３，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：７０７．４，純度：１００．０％。

【１１８１】

Ｎ－（５－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３－ニトロ－６－（４－ニトロフェネトキシ）ピリジン－２－イル）アセトアミド（ＷＶ－ＮＵ－２２５）の合成

【化１０２２】



工程１．還流しているＥｔＯＨ（８００ｍＬ）及びH_2O（３００ｍＬ）中の化合物１（５０ｇ、２８８．０９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＮａＯＨ（１０Ｍ、１８２．６５ｍＬ）を添加した。混合物を、５分間にわたり１１０℃で撹拌した。反応混合物は透明になり、色は黄色から橙色になった。得られた橙色溶液を、氷上で冷却した。水性６Ｍ　ＨＣｌによる酸性化によって大量の黄色沈殿物を得た。ろ過及び固形物は、所望の生成物であった。化合物２（４４ｇ、粗製物）を黄色固形物として得た。

【１１８２】

工程２．化合物２（４４ｇ，２８３．６７ｍｍｏｌ）を、高真空下でＤＭＦによる共蒸発により無水にし、次いで、ＤＭＦ（４５０ｍＬ）中で再懸濁させ、ＮＩＳ（９５．７３ｇ，４２５．５０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた赤色の透明な溶液を、暗所において２０時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示され

た。反応溶液を、激しく撹拌された水（４Ｌ）にゆっくりと添加し、得られた懸濁液をろ過し、固形物が望ましい。化合物３（５９ｇ，粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２７９．９。

【１１８３】

工程３．ＴＨＦ（１５００ｍＬ）中の化合物３（５９ｇ，２０９．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（４－ニトロフェニル）エタノール（４４．２５ｇ，２６４．７１ｍｍｏｌ）、PPh_3（８２．６０ｇ，３１４．９４ｍｍｏｌ，１．５当量）及びＤＥＡＤ（５４．８５ｇ，３１４．９４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル：ＤＣＭ＝１／０～０／１）で精製して、黄色固形物を得て、次いで、それを石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ／２００ｍＬ）で処理し、不溶性固形物をろ過し、乾燥させた。化合物４（３０ｇ，収率３３．２２％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４２９．１

【１１８４】

工程４．ＡｃＯＨ（１２０ｍＬ）及びAc_2O（１２０ｍＬ）中の化合物４（１５ｇ，３４．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2SO_4（１．７１ｇ，１７．４４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１時間にわたり６５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和$NaHCO_3$により中和し、次いで、混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物５（１５ｇ，収率９１．１０％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４７３．１

【１１８５】

工程５．化合物６（１００ｇ，４１２．８３ｍｍｏｌ）を、Ａｒ下で乾燥されたフラスコに導入した。ＨＭＤＳ（１０００ｍＬ）を添加し、溶液を溶解されるまで撹拌した。$(NH_4)_2SO_4$（８７．２８ｇ，６６０．５３ｍｍｏｌ）の添加後、溶液を４時間にわたり１４０℃で還流させた。ＴＬＣは、出発材料が消費されたことを示し、いくつかのスポットがＴＬＣ上で示され、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製して、黄色油状物として化合物７（２１ｇ，収率４３．８１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝６．４８－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｄｔ，Ｊ＝２．６，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔｄ，Ｊ＝６．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５ｐｐｍ（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【１１８６】

工程６．ＤＣＭ（１０００ｍＬ）中の化合物７（２１ｇ，１８０．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（８１．７８ｇ，５４２．５７ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（６１．５６ｇ，９０４．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物７が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）により精製して、黄色油状物として化合物８（２１ｇ，収率３３．６９％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝６．５９－６．６７（ｍ，１Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，６．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８３－０．８８（ｍ，１８Ｈ），０．８３－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．０２－０．０９ｐｐｍ（ｍ，１２Ｈ）．

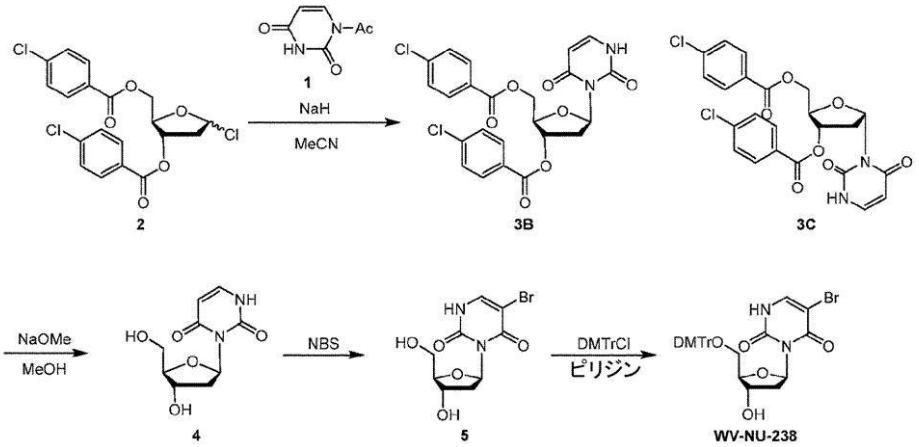
【１１８７】
工程７．ＢＳＡ（３３．３９ｇ，１６４．１３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の化合物８（１９．７４ｇ，５７．２８ｍｍｏｌ．）の懸濁液にN_2雰囲気下で滴下した。１時間にわたる撹拌後、この反応体は、透明な溶液となった。次いで、ＤＩＥＡ（２１．２１ｇ，１６４．１３ｍｍｏｌ）及び化合物５（２５ｇ，５２．９４ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。別個のフラスコ中において、トリフェニルアルサン（３．２４ｇ，１０．５９ｍｍｏｌ）及びジアセトキシパラジウム（１．１９ｇ，５．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中で溶解させ、混合物を、３０分間にわたり２０℃で撹拌した。次いで、この混合物を、第１のフラスコにゆっくりと添加し、混合物を１２時間にわたり８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。反応を、H_2O（６００ｍＬ）の添加でクエンチし、溶媒を減圧下で蒸発させた。この残渣を、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）中で再溶解させ、Ｈ２Ｏ（２＊５００ｍＬ）及び塩水（５００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物９（１１ｇ，収率３０．１６％）を、褐色ゴム質として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．６１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．８２－５．７１（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），４．６２－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝３．９，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．１７（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，６Ｈ），０．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：６８７．４
【１１８８】
工程８．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物９（１０．８ｇ，１５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（２５．２７ｇ，１５６．７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下において６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物を、水１００ｍＬ＊２で洗浄した。化合物１０（７．２２ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４５９．３。
【１１８９】
工程９．ＡＣＮ（１００ｍＬ）中の化合物１０（７．２２ｇ，１５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１３．２９ｍｇ，６２．７３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、水１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル３００ｍＬ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物１１（６ｇ，収率８２．７４％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．７５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝５．７，９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｔ，Ｊ＝２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝１．９，５．８，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝５．８，９．８，１２．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４６１．３．
【１１９０】
工程１０．ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の化合物１１（６ｇ，１２．９８ｍｍｏｌ）の溶液

に、ＴＥＡ（１３．１３ｇ，１２９．７６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（７９２．６０ｍｇ，６．４９ｍｍｏｌ）及びＤＭＴＣｌ（５．２８ｇ，１５．５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で２０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、メタノール２０ｍＬの添加により２０℃でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。Ｎ－（５－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３－ニトロ－６－（４－ニトロフェネトキシ）ピリジン－２－イル）アセトアミド（ＷＶ－ＮＵ－２２５）（７．６ｇ，収率７５．３５％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，６Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝１．７，５．７，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝６．１，１０．０，１３．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：７６３．３；純度：９８．３８％．

【１１９１】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ブロモピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２３８）の合成

【化１０２３】



工程１．４バッチ：清潔で乾燥した三口の３リットル丸底フラスコに、１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１７ｇ，１１０．３０ｍｍｏｌ，１当量）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＡＣＮ（１７００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を使用して反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（６．６２ｇ，１６５．４５ｍｍｏｌ，純度６０％，１．５当量）を、反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（６６ｇ，１５３．６０ｍｍｏｌ，１．３９当量）を少量ずつ添加し、反応混合物を３０分間にわたり０℃及び３時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．２５）は、化合物２が消費され、新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、４つのバッチのろ液を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／２）により精製し、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５０ｍＬ）により１５分間にわたり６０℃で粉砕し、ろ過し、ケーキを３回再粉砕し、ケーキを真空下で乾燥させて、生成物を

得て、全ての母液を濃縮して、粗製物を得た。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（２５ｇ，４９．４８ｍｍｏｌ，収率１１．２１％）を、白色固形物として得て、４０ｇの粗製物が存在した。

【１１９２】

工程２．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（２０ｇ，３９．５８ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（５．３５ｇ，９８．９５ｍｍｏｌ，２．５当量）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．０５）は、化合物３Ｂが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl　５．３５ｇの添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１、次いで酢酸エチル／メタノール＝１／０～５／１）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（８ｇ，３５．０６ｍｍｏｌ，収率８８．５７％）を、白色固形物として得た。

【１１９３】

工程３．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（６．４ｇ，２８．０５ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＮＢＳ（５．９９ｇ，３３．６５ｍｍｏｌ，１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、水２００ｍＬで希釈し、ＤＣＭ　４０ｍＬ（２００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、塩水３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝１／１～５／１）で精製した。５－ブロモ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）（４．７ｇ，１５．３０ｍｍｏｌ，収率５４．５７％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：３０５．０

【１１９４】

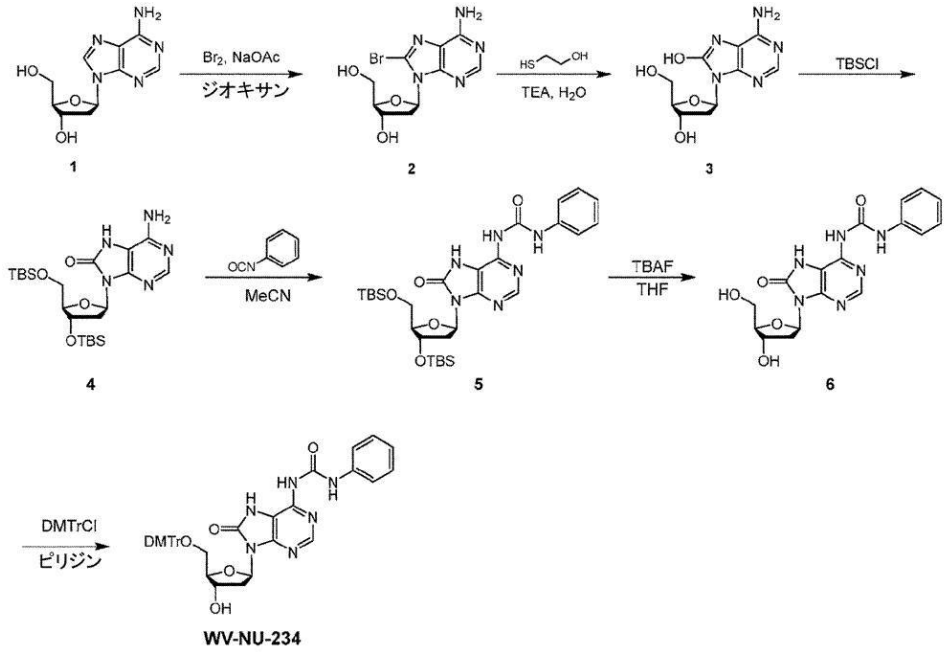
工程４．Ｐｙ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）（４．７ｇ，１５．３０ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．９６ｇ，１７．６０ｍｍｏｌ，１．１５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を、$NaHCO_3$　２０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで水５０ｍＬで希釈し、酢酸エチル１５０ｍＬ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１００ｍＬ（５０ｍＬ＊２）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、５％　ＴＥＡ）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ブロモピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２３８）（５．７ｇ，９．０６ｍｍｏｌ，収率５９．１８％，純度９６．８４％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝４．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２１（ｍ，１

Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，６Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝３．１，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝４．１，８．４，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：６０７．２；純度：９６．８４％．

【１１９５】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－フェニルウレア（ＷＶ－ＮＵ－２３４）の合成

【化１０２４】



工程１．２バッチ：ジオキサン（４００ｍＬ）及びＡｃＯＮａ（０．５Ｍ，１．８７Ｌ，４．７１当量）緩衝液（ｐＨ４．３）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（５０ｇ，１９９．０１ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、撹拌しつつ、Br_2（３８．１６ｇ，２３８．８１ｍｍｏｌ，１２．３１ｍＬ，１．２当量）の溶液を滴下した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。２個のバッチを後処理のために合わせた。この混合物に、赤色が消失するまで濃$Na_2S_2O_5$を添加した。この混合物を、０．５ｍＮａＯＨでｐＨ７．０に中和した。残渣を蒸発させ、白色固形物が沈殿した。この固体をろ別し、冷１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－８－ブロモ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１１０ｇ，３３３．１９ｍｍｏｌ，収率８３．７１％）を黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．２２－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．５，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５８－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．５，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝６．１，７．８，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝２．６，６．４，１３．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３３０．１４．

【１１９６】

工程２．２バッチ：水（１５００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－アミノ－８－ブロモ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラ

ン－３－オール（５５ｇ，１６６．６０ｍｍｏｌ，１当量）、２－メルカプトエタノール（３９．２２ｇ，５０１．９０ｍｍｏｌ，３５．０１ｍＬ，３．０１当量）及びＴＥＡ（１６８．５８ｇ，１．６７ｍｏｌ，２３１．８８ｍＬ，１０当量）の溶液を、４時間にわたり１１０℃下で撹拌した。溶媒を減圧下で除去して残渣を得、この残渣を、ＭＰＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝５：１，１０：１）で精製して、６－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－８－オール（６５ｇ，２４３．２３ｍｍｏｌ，収率７３．００％）を白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：２６７．２４

【１１９７】

工程３．３バッチ：ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の化合物３（１５ｇ，５６．１３ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＡＰ（３．４３ｇ，２８．０６ｍｍｏｌ，０．５当量）、ＴＢＳＣｌ（３３．８４ｇ，２２４．５２ｍｍｏｌ，２７．５１ｍＬ，４当量）及びイミダゾール（１９．１１ｇ，２８０．６５ｍｍｏｌ，５当量）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）は、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。水（１５ｍＬ）、ＤＣＭ　６０ｍＬ（２０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物４（３０ｇ，６０．５１ｍｍｏｌ，収率５３．９１％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋H^+）：４９６．３．

【１１９８】

工程４．ＭｅＣＮ（２００ｍＬ）中の化合物４（１０．１ｇ，２０．３７ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、イソシアナトベンゼン（７．２８ｇ，６１．１２ｍｍｏｌ，６．６２ｍＬ，３当量）を混合物に添加し、この溶液を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。この反応混合物を濃縮して、粗製物を得た。この混合物を、ＭＰＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝３０：１、２０：１、１０：１）により精製した。黄色油状物として化合物５（１０ｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．５１（ｓ，１Ｈ），１０．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１２（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｓ，５Ｈ），０．７９（ｓ，１０Ｈ），０．７１（ｓ，１０Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６１５．４．

【１１９９】

工程５．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物５（１０ｇ，１６．２６ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，３２．５３ｍｍｏｌ，２当量）を添加し、混合物を０．５時間にわたり２０℃で撹拌した。この混合物を濃縮して、粗製物を得た。この混合物を、ＭＰＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、１：１、０：１）により精製して、白色固形物として化合物６（６ｇ、粗製物）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝４．５，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝２．５，６．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３８７．２．

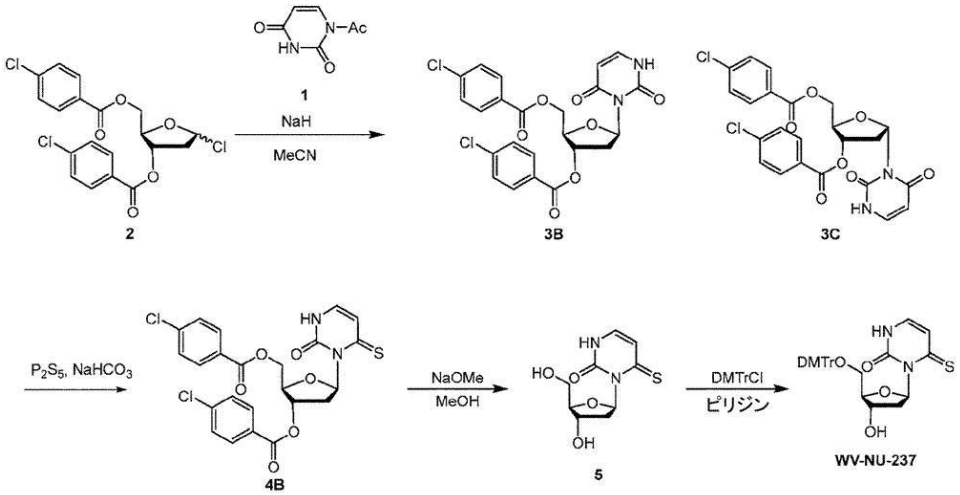
【１２００】

工程６．２バッチ。ピリジン（３０ｍＬ）中の化合物６（２．５ｇ，６．４７ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２．１９ｇ，６．４７ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。この混合物を、０．５時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）は、化合物６が残存し、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。２つの反応体を後処理のために合わせた。反応混合物を、水５０ｍＬの１５℃での添加によりクエンチし、酢酸エチル１５０ｍＬ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１：０～０：１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２３４（４．４ｇ，６．３９ｍｍｏｌ，収率４９．３８％）を、黄色固形物及びＷＶ－ＮＵ－２３４（２ｇ，５．１８ｍｍｏｌ，収率８０．００％）として得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate ２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ １００Ａ ５ｇ；移動相：［水－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７０％@２０ｍＬ／分）により精製して、１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－フェニルウレア（ＷＶ－ＮＵ－２３４）（４ｇ，５．８１ｍｍｏｌ，収率８０．００％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．５２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｂｒ ｓ，４Ｈ），７．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，７Ｈ），７．０７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．８３－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．０７－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，６Ｈ），３．２４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６８８．７３，純度：９８．３３％。

【１２０１】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリジン－２（１Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２３７）の合成

【化１０２５】



工程１．４バッチ：清潔で乾燥した三口の３リットル丸底フラスコに、化合物１（１７ｇ，１１０．３０ｍｍｏｌ，１当量）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＡＣＮ（１７００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を使用して反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（６．６２ｇ，１６５．４５ｍｍｏｌ，純度６０％，１．５当量）を、反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（６６ｇ，１５３．６０ｍｍｏｌ，１．３９当量）を少量ずつ添加し、反応混合物を３０分間にわたり０℃及び３時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝

０．２５）は、化合物２が消費され、新たなスポットが形成されたことを示す。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、４つのバッチのろ液を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／２）により精製し、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５０ｍＬ）により１５分間にわたり６０℃で粉砕し、ろ過し、ケーキを３回再粉砕し、ケーキを真空下で乾燥させて、生成物を得て、全ての母液を濃縮して、粗製物を得た。化合物３Ｂ（４９ｇ，９６．９７ｍｍｏｌ，収率２１．９８％）を、白色固形物として得て、２０ｇの粗製物が存在した。

【１２０２】

工程２．ジエチレングリコールジメチルエーテル（２５０ｍＬ）中の化合物３Ｂ（１３ｇ，２５．７３ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、P_2S_5（９．７２ｇ，４３．７４ｍｍｏｌ，４．６５ｍＬ，１．７当量）及び$NaHCO_3$（７．３５ｇ，８７．４７ｍｍｏｌ，３．４０ｍＬ，３．４当量）を添加した。混合物を１３０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ２８９９８－９８６－Ｐ１Ａ１）は、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物をH_2O　１００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ　１５０ｍＬ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗製物を合わせ、次いでＤＣＭ　１００ｍＬ＊３により３０分間にわたり２５℃で粉砕した。化合物４Ｂ（１１ｇ，１５．６１ｍｍｏｌ，収率４１．７４％，純度７４％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－H^+）：５１９．０．

【１２０３】

工程３．メタノール（１００ｍＬ）中の化合物４Ｂ（９．９ｇ，１８．９９ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（３．０８ｇ，５６．９７ｍｍｏｌ，３当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ２８９９８－９９６－Ｐ１Ａ１）は、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl　３ｇの添加によりクエンチし、次いで減圧にして、残渣を得た。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（８００ｇ Agela C18、Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ、１２０ｍｌ／分、５～３５％　３０分；３５％　３０分）により精製した。化合物５（３ｇ、粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－H^+）：２４３．３．

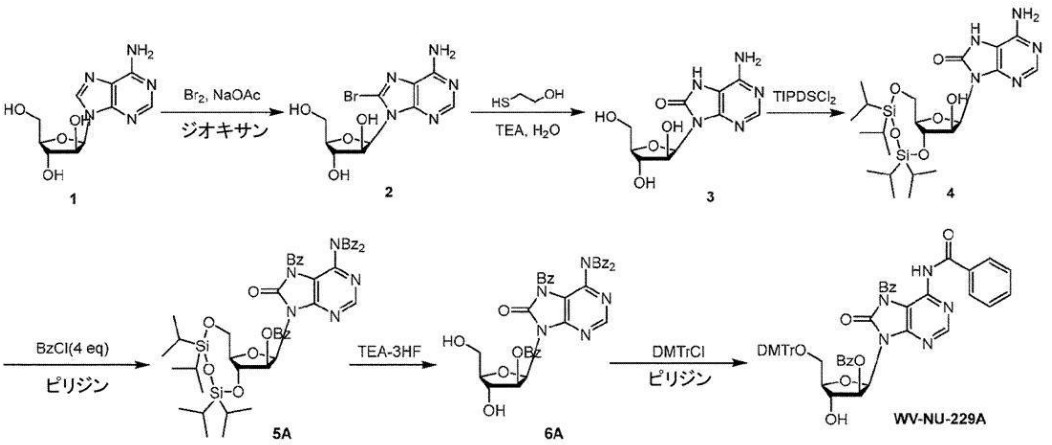
【１２０４】

工程４．バッチ１：Ｐｙ（１０ｍＬ）中の化合物５（１ｇ，４．０９ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１．６６ｇ，４．９１ｍｍｏｌ，１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ２８９９８－１００７－Ｐ１Ａ１）は、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、メタノール５ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．４）。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２３７）（１．１２ｇ，１．９６ｍｍｏｌ，収率４７．８５％，純度９５．６１％）を、黄色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．９７－１１．３１（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝４．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．１６（ｍ，８Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．１，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，６Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝６．１，９．０，１３．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－H^+）：５４５．２；純度：９５．６１％．

【１２０５】

安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（６－ベンズアミド－７－ベンゾイル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル（ＷＶ－ＮＵ－２２９Ａ）の合成

【化１０２６】



工程１．２バッチ。H_2O（９００ｍＬ）中の化合物１（３０ｇ，１１２．２６ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（１８．５１ｇ，２２５．６４ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．５Ｍ）緩衝液（ｐＨ４．７）の溶液に、撹拌しつつ、ジオキサン（４００ｍＬ）中のBr_2（２１．５３ｇ，１３４．７１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１が消費され、所望のものが見出されたことを示した。２バッチの反応体を、後処理／精製のために合わせた。この混合物に、赤色が消えるまで、濃$Na_2S_2O_5$を添加した。この混合物を、０．５ｍ　ＮａＯＨでｐＨ７．０に中和した。残渣を蒸発させ、白色固形物が沈殿した。固形物をろ別し、冷１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させた。化合物２（７４ｇ，収率９５．２２％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ）$^-$：３４６．１．

【１２０６】

工程２．３バッチ。水（４００ｍＬ）中の化合物２（２４ｇ，６９．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－メルカプトエタノール（２７．０９ｇ，３４６．６８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７０．１６ｇ，６９３．３７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１１０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。３バッチの反応体を、後処理のために合わせた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、水を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物３（３４ｇ，収率５７．７１％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：２８４．１。

【１２０７】

工程３．３バッチ。ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物３（１１ｇ，３８．８４ｍｍｏｌ）の溶液にN_2中で０℃においてクロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１３．４８ｇ，４２．７２ｍｍｏｌ）を滴下した。２時間後、この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル９００ｍＬ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物４（３５ｇ，６６．５７ｍｍｏｌ，収率５７．１４％）を、黄色油状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．２６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．４９－６．３５（ｍ，２Ｈ），６．０６－５．

９０（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｄｔ，Ｊ＝２．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｓ，４Ｈ），０．９８－０．９１（ｍ，２５Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：８９７．３，純度：９９．４６％．

【１２０８】

工程４．ピリジン（１４０ｍＬ）中の化合物４（１４ｇ，２６．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢｚＣｌ（１４．９７ｇ，１０６．５２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物５Ａ（１０ｇ，収率３９．８６％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：９４２．６．

【１２０９】

工程５．ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物５Ａ（５ｇ，５．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（２．５７ｇ，１５．９２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物６Ａ（２．２ｇ，収率５９．２５％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．５８－８．５５（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．６９（ｍ，８Ｈ），７．６５－７．５０（ｍ，８Ｈ），７．４６－７．３２（ｍ，７Ｈ），６．５６－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．７６（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６１（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：７００．３．

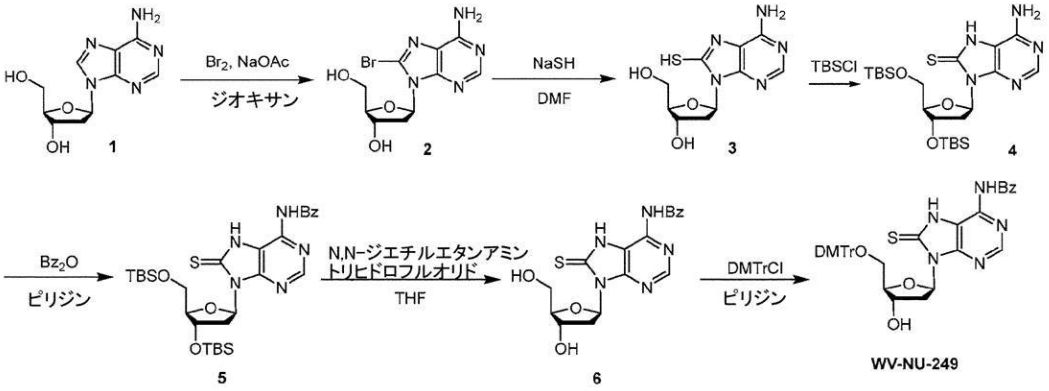
【１２１０】

工程６．ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の化合物６Ａ（２，７ｇ，３．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１．４４ｇ）、ＴＥＡ（７８０．９８ｍｇ，７．７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物６Ａが完全に消費され、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水２００ｍＬで希釈し、酢酸エチル９００ｍＬ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２２９Ａ（２．２ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～０：１）で精製した。ＷＶ－ＮＵ－２２９Ａ（３．８ｇ，４．２３ｍｍｏｌ、収率８０．８５％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．３９－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，６Ｈ），７．３７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．７８（ｍ，４Ｈ），６．６１－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．６５（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：８９７．３，純度：９９．４６％．

【１２１１】

Ｎ－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－チオキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミド（ＷＶ－ＮＵ－２４９）の合成

【化１０２７】



工程１．３バッチ。３Ｌの反応器に、ＮａＯＡｃ（２０．２４ｇ，２４６．７７ｍｍｏｌ）、水（１２５０ｍＬ）及びジオキサン（５００ｍＬ）を充填し、ｐＨを４．７に調整した。次に、化合物１（３１ｇ，１２３．３９ｍｍｏｌ）を添加した。Br_2（２３．６７ｇ，１４８．１０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５００ｍＬ）中で希釈し、後に反応混合物に添加した。次いで、この混合物をN_2雰囲気下において５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。３つの反応体を、後処理のために合わせた。反応混合物を、赤色になるまで二亜硫酸ナトリウムの添加によりクエンチし、次いでｐＨを７に調整した。固形物が沈殿するまで減圧下で濃縮した。反応混合物をろ過した。フィルターケーキを、減圧により乾燥させて、黄色固形物を得た。化合物２（１００ｇ，収率８１．８３％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１５７．２，純度：９０．３０％．

【１２１２】

工程２．２バッチ。ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の化合物２（１０ｇ，３０．２９ｍｍｏｌ）、ＮａＳＨ（５．０９ｇ，９０．８７ｍｍｏｌ，３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、この混合物をN_2雰囲気下において１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。２つの反応体を、後処理のために合わせた。ｐＨを６に調整する。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。黄色油状物としての粗生成物３（１７ｇ、粗製物）を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【１２１３】

工程３．ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の化合物３（１７ｇ，６０．０１ｍｍｏｌ）、ＴＢＳＣｌ（２７．１３ｇ，１８０．０２ｍｍｏｌ）、イミダゾール（２０．４３ｇ，３００．０３ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、この混合物をN_2雰囲気下において３時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。反応体を、３０００ｍＬの水の添加によりクエンチした。５０００ｍＬのCH_2Cl_2で３回抽出し、有機相を、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。化合物４（２４．４ｇ，収率７９．４５％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．４９（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．７５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），０．８９（ｓ，１０Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．１３－０．０７（ｍ，１Ｈ），０．１０（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，５Ｈ），０．０４（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５１２．２，純度：９１．３４％．

【１２１４】

工程４．ピリジン（８０ｍＬ）中の化合物４（７．３ｇ，１４．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．７４ｇ，１４．２６ｍｍｏｌ）、安息香酸ベンゾイル（４．８４ｇ，２１．３９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、１２時間にわたり７０℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。この混合物を、H_2O（５００ｍＬ）で希釈し、水層を、ジクロロメタン（３ｘ５００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、蒸発乾固した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）により精製した。化合物５（７ｇ，１１．３６ｍｍｏｌ，収率８７．５０％）を、白色固形物として得た。

【１２１５】

工程５．ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の化合物５（７ｇ，１１．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＦ：ＴＥＡ（１０．９９ｇ，６８．１９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、この残渣を、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。精製することなく、次の工程のために使用した。化合物６（２．１ｇ、粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３８６．２．

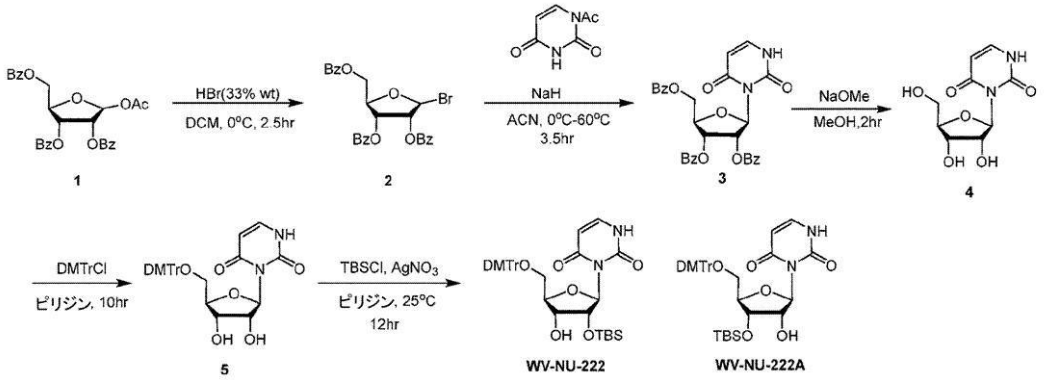
【１２１６】

工程６．ピリジン（２０ｍＬ）中の化合物６（２．１ｇ，５．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（３３１．１２ｇ，２．７１ｍｍｏｌ）及びＤＭＴｒＣｌを添加した。この反応混合物を、３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。３．８ｇの生成物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．７８－１２．６１（ｍ，１Ｈ），１１．４１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，６Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．９２－６．７４（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９９（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，６Ｈ），３．３２－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６８８．３，純度：９９．５７％．

【１２１７】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２２２）及び３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２２２Ａ）の合成

【化１０２８】



工程１．ＤＣＭ（２０００ｍＬ）中の化合物１（２００ｇ，３９６．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中において０℃で臭化水素（３８８．８１ｇ，１．５９ｍｍｏｌ、純度３３％）を添加した。この混合物を、２時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応の混合物を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、粗生成物から残存している酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。化合物２（２０８ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【１２１８】

工程２．４バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２２．８８ｇ，１４８．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（７．９２ｇ，１９７．９７ｍｍｏｌ，純度６０％）をN_2中において３０分間にわたり０℃で添加した。次いで、３０分間にわたり２５℃で化合物２（５２ｇ，９８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、４０℃まで加熱した。次いで、この混合物を、２時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、４つの新たなスポットが形成されたことを示した。ろ過により固形物を除去し、有機相を真空濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）により精製した。化合物３（７６ｇ，収率３４．５５％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６８－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），６．１１－６．０５（ｍ，２Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．４８（ｍ，１Ｈ）．

【１２１９】

工程３．次いで、ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の化合物３（４０ｇ，７１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１１．６５ｇ，２１５．６３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体にNH_4Cl（１１ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。粗製物を、ＭｅＯＨ（２００ｍｌ）中で溶解させ、次いで、２０分目に２５℃でＥｔＯＡｃ（１０００ｍｌ＊３）に注いだ。次いで、ろ過して、白色固形物を得て、減圧濃縮により乾燥させた。化合物４（１５ｇ，収率８５．４６％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．４３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝３．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝３．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．１，１１．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２６７．１，純度：９６．１５

％．

【１２２０】

工程４．Ｐｙ（１５００ｍＬ）中の化合物４（１４ｇ，５７．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中でＤＭＴ－Ｃｌ（１９．４３ｇ，５７．３３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物、ＭｅＯＨ　５０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物５（２３ｇ，４２．０８ｍｍｏｌ，収率７６．６７％）を、赤色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．５１－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８２（ｍ，４Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｔ，Ｊ＝３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，６Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５４５．４．

【１２２１】

工程５．ＴＨＦ（２２０ｍＬ）中の化合物５（２２ｇ，４０．２５ｍｍｏｌ）及びＰｙ（６３．６８ｇ，８０５．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、$AgNO_3$（２５．５８ｇ，１５０．５９ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（９．１０ｇ，６０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物５が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体をろ過して、不溶物を除去し、H_2O　５００ｍＬとの間で分配し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を塩水５００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊１００ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～８５％，２０分）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２２２（６．９４ｇ，収率３６．５３％）を、白色固形物として得て、化合物ＷＶ－ＮＵ－２２２Ａ（７．７７ｇ，収率４０．８９％）を、白色固形物として得た。

【１２２２】

ＷＶ－ＮＵ－２２２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，７Ｈ），６．９２－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｄｔ，Ｊ＝３．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：６５９．３，純度：９４．７７％．

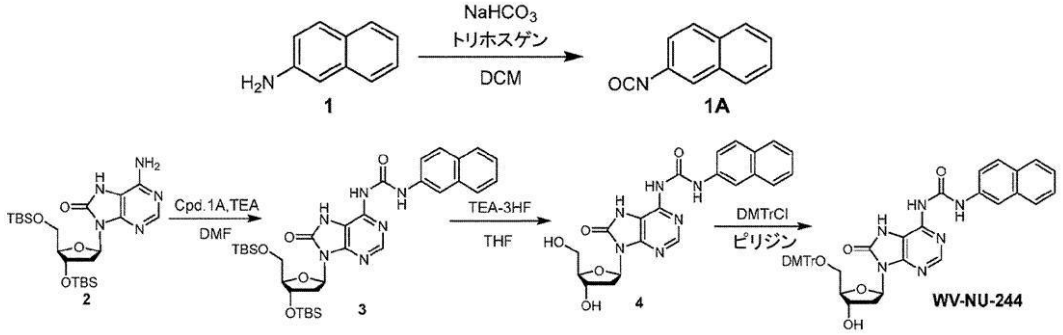
【１２２３】

ＷＶ－ＮＵ－２２２Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｄｔ，Ｊ＝２．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．６，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），０．７４（ｓ，９Ｈ），－０．０２－－０．１５（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：６５９．３，純度：９４．８９％．

【１２２４】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）ウレア（ＷＶ－ＮＵ－２４４）の合成

【化１０２９】



工程１．ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の化合物１（２５ｇ，１７４．６０ｍｍｏｌ）及びＮａＨＣＯ$_3$（２５０ｍＬ）の混合物に、トリホスゲン（１９．１７ｇ，６４．６０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この混合物を、１．５時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水した。ろ過後、有機物を濃縮して油を得て、これを静置して固体化させて、化合物を得た。化合物１Ａ（２８ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。

【１２２５】

工程２．ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の化合物２（２５ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物１Ａ（８．５３ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５．１０ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、８％の化合物２が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、３４％の所望の化合物３が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。化合物３（３３．５３ｇ、粗製物）を、褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６６３．４．

【１２２６】

工程３．ＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の化合物３（３３．５３ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ－３ＨＦ（８１．２９ｇ，５０４．２６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり４０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が完全に消費され、３５％の所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。化合物を、ろ過し、残渣及びろ液を得た。粗生成物を、さらに精製することなく次の工程に使用した。化合物４（２２ｇ，粗製物）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：４３５．２。

【１２２７】

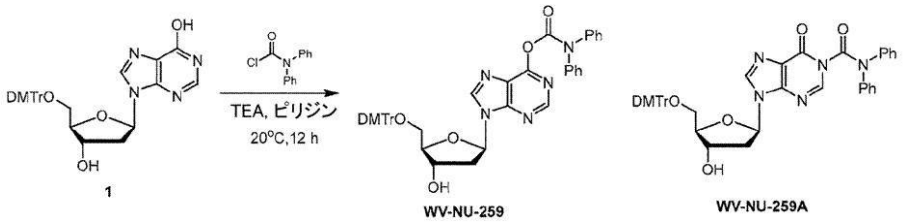
工程４．ピリジン（１００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１００ｍＬ）中の化合物４（１１ｇ，２５．２１ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（８．５４ｇ，２５．２１ｍｍｏｌ，１当量）を添加した。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳ（ＥＴ５２２６２－４６－Ｐ１Ａ３）は、７％の化合物４が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、２３％の所望の化合物ＷＶ－ＮＵ－２４４が検出された。反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４４（４．１４ｇ，収率２１．５７％）を、薄紅色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１９．８Ｈｚ，３Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７

．５１－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．８３－６．７３（ｍ，４Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，６Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：７３７．４．

【１２２８】

ジフェニルカルバミン酸９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－６－イル（ＷＶ－ＮＵ－２５９）及び９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－カルボキサミド（ＷＶ－ＮＵ－２５９Ａ）の合成

【化１０３０】



ピリジン（６００ｍＬ）中の化合物１（４０ｇ，７２．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（７２．９８ｇ，７２１．２５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジフェニルカルバモイルクロリド（２３．３９ｇ，１００．９８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによれば（きれい）であった。反応混合物をH_2O ２０００ｍＬとＥｔＯＡｃ　１０００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水５００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２５９Ａ（３８．２５ｇ，収率７０．０９％）を、黄色固形物として得た。化合物ＷＶ－ＮＵ－２５９（７．２ｇ，収率２．２４％）を、黄色固形物として得た。

【１２２９】

ＷＶ－ＮＵ－２５９Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝８．７４－８．８３（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．５４（ｍ，１９Ｈ），６．７７－６．８７（ｍ，４Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．０１－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．３３ｐｐｍ（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：７４８．

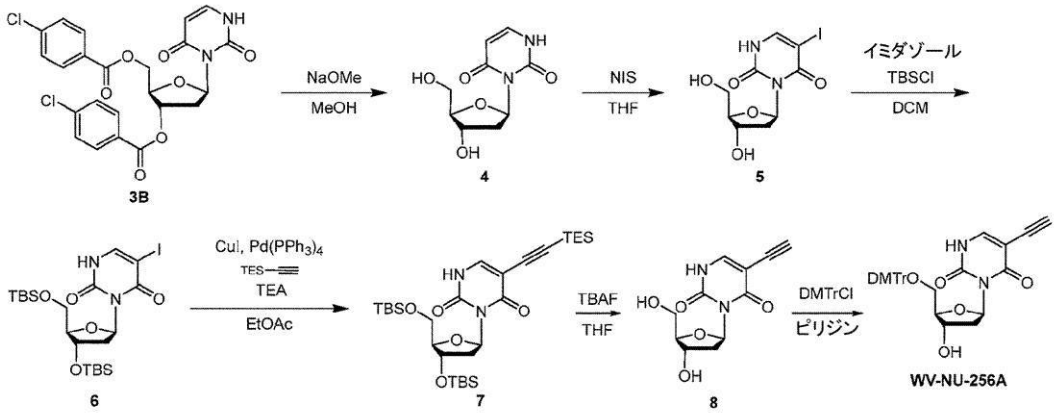
【１２３０】

ＷＶ－ＮＵ－２５９：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝８．７４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．５６（ｍ，８Ｈ），７．２４－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．０９－７．２３（ｍ，７Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．５５（ｍ，１Ｈ），３．９８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，６Ｈ），３．１３－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４０ｐｐｍ（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：７４８．

【１２３１】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチニルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５６ＡＳ）の合成

【化１０３１】



工程１．ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中の化合物３Ｂ（２６ｇ，５１．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（７．５１ｇ，１３８．９３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３Ｂが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝１００／１～１／１）により精製した。化合物４（１１ｇ，収率９３．６８％）を、白色固形物として得た。

【１２３２】

工程２．ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の化合物４（１１ｇ，４８．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（２７．１１ｇ，１２０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この混合物を、真空中で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物５（１３．５ｇ，収率７９．０９％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｔ，Ｊ＝７．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．９２ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【１２３３】

工程３．ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の化合物５（１１ｇ，３１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＳＣｌ（９．３６ｇ，６２．１３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（３．１７ｇ，４６．６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。化合物６（１７ｇ，収率９３．９３％）を、白色固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝７．４９（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｔ，Ｊ＝７．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．８６（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－２．０６（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１８Ｈ），０．００ｐｐｍ（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｎａ$^+$）＝６０５．

【１２３４】

工程４．ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中の化合物６（１０ｇ，１７．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（２．６１ｇ，２５．７５ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１６．３４ｍｇ，８５．８２ｕｍｏｌ）、トリエチル（エチニル）シラン（７．２２ｇ，５１．４９ｍｍｏｌ，３当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６０．２４ｍｇ，８５．８２ｕｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物６が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物７（６．５ｇ，収率６３．６５％）を、白色固形物として得た。

【１２３５】

工程５．ＴＨＦ（６５ｍＬ）中の化合物７（６．５ｇ，１０．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（２Ｍ，２１．８５ｍＬ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物７が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）によって精製した。化合物８（２．５ｇ，収率９０．７３％）を、白色固形物として得た。

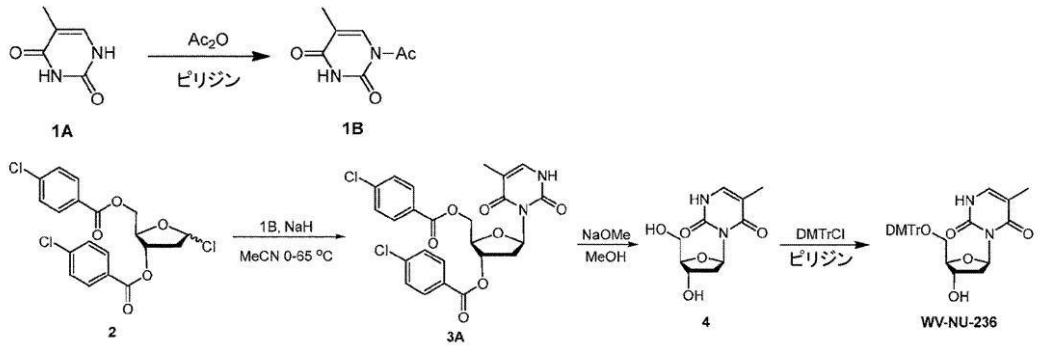
【１２３６】

工程６．Ｐｙ（２０ｍＬ）中の化合物８（２．５ｇ，９．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．３６ｇ，９．９１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物８が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この反応混合物をＨ$_2$Ｏ　５０ｍＬとＥｔＯＡｃ１００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水５０ｍＬで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２５６Ａ（３．３ｇ，収率６０．０３％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝９．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．３９（ｍ，８Ｈ），７．１８－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．７９－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，６Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．５，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３０ｐｐｍ（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５３　純度：９８％．

【１２３７】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２３６）の合成

【化１０３２】



工程１．ピリジン（４００ｍＬ）中の化合物１Ａ（４１．４ｇ，３２８．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（２０１．０８ｇ，１．９７ｍｏｌ）を添加した。混合物を１２０

℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１により５分間にわたり１５℃で粉砕した。化合物１Ｂ（４６ｇ，収率８３．３３％）を、白色固形物として得た。

【１２３８】

工程２．清潔で乾燥した三口の１Ｌ丸底フラスコに、化合物１Ｂ（１１．７４ｇ，６９．８２ｍｍｏｌ）を充填し、N_2雰囲気下で乾燥ＭｅＣＮ（３００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を使用して反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、この反応混合物に、ＮａＨ（４．１９ｇ，１０４．７３ｍｍｏｌ，純度６０％）を少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。化合物２（３０ｇ，６９．８２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した後、反応混合物を３０分間にわたり０～４５℃で１時間及び２時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が消費され、新たなスポットが形成されたことを示した。次いで、この反応混合物を１５℃まで冷却し、Whatmanろ紙を使用して焼結漏斗に通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製した。次いで、粗生成物を、１５℃でのＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）からの再結晶により精製した。化合物３Ａ（６ｇ，収率１６．５５％）を、白色固形物として得た。

【１２３９】

工程３．ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）中の化合物３Ａ（６．５ｇ，１２．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１．６９ｇ，３１．２９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３Ａが完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl固体（１．７ｇ）でクエンチし、固体をろ過し、ろ液を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。化合物４（２．８ｇ，収率９２．４１％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９３－１０．８３（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．６１－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．１，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２４１．２．

【１２４０】

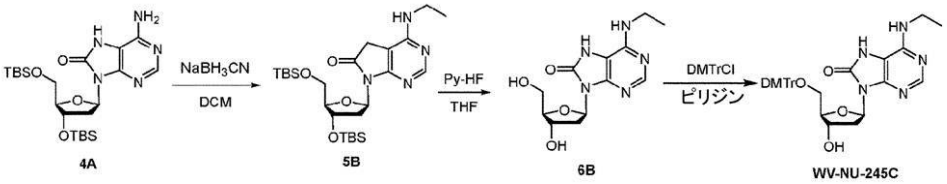
工程４．ピリジン（７０ｍＬ）中の化合物４（２．８ｇ，１１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（４．３１ｇ，１２．７２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物をH_2O １００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ ２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で洗浄し、飽和Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２３６（５ｇ，収率７５．７１％）を、黄色泡状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝１．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．３，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，６Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝４．２，８．３，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０

７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４３．２，ＬＣＭＳ　純度：９５．４％．

【１２４１】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－（エチルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４５Ｃ）の合成

【化１０３３】



工程１．ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の化合物４Ａ（６．６６ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）、テトライソプロポキシチタン（４．３０ｇ，１５．１３ｍｍｏｌ）の溶液を２時間撹拌した後、反応体は透明な溶液になった。次いで、ナトリウムトリアセトキシボラウニド（３２．０６ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４Ａが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。ＴＬＣは、化合物４Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）とＤＣＭ（４００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、塩水４０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３／１）により精製した。化合物５Ｂ（１０ｇ，収率６３．１０％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５２４．

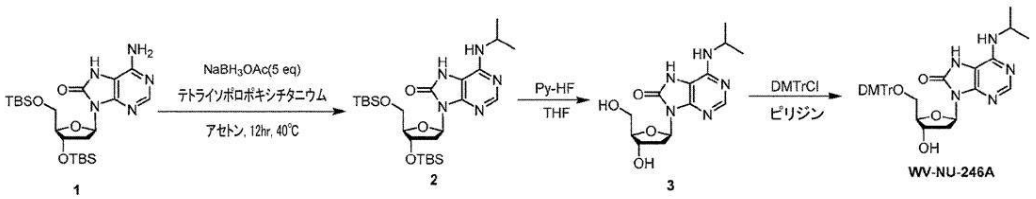
【１２４２】

工程２．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物５Ｂ（９ｇ，１７．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジンヒドロフルオリド（６．８１ｇ，５１．５４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり３７℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５Ｂが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～５／１）により精製した。化合物６Ｂ（５ｇ，収率９８．５５％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）＝２９６。

【１２４３】

工程３．Ｐｙ（６０ｍＬ）中の化合物６Ｂ（５ｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（５．７４ｍｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物６Ｂが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４５Ｃ（４．２ｇ，収率３８．１８％）を、黄色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．２６（ｍ，７Ｈ），６．７５－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．４４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，６Ｈ），３．４２－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０７ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（

Ｍ－Ｈ＋）＝５９６．
【１２４４】
９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－（イソプロピルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４６Ａ）の合成
【化１０３４】



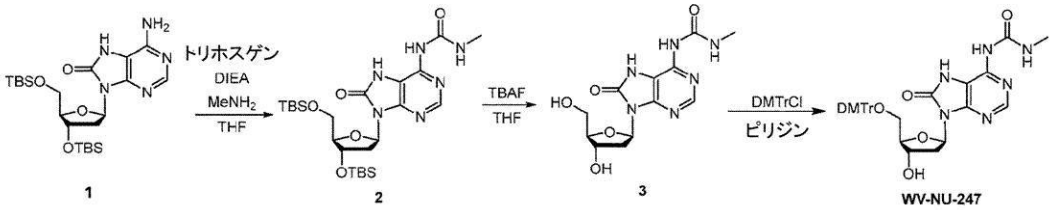
工程１．アセトン（４００ｍＬ）中の化合物１（２０ｇ，４０．３４ｍｍｏｌ）、テトライソプロポキシチタン（４０．１３ｇ，１４１．２０ｍｍｏｌ）の溶液。４時間にわたる６０℃で撹拌した後、この反応体は、透明な溶液となった。次いで、ナトリウムトリアセトキシボラウニド（３２．０６ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をH_2O　５００ｍＬとＤＣＭ　２０００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３／１）により精製した。化合物２（９ｇ，収率４１．４８％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０８（ｍ，１Ｈ），６．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６０（ｄｔ，Ｊ＝５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．４５（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．０１－１．２４（ｍ，７Ｈ），０．７４－０．８２（ｍ，１７Ｈ），－０．１５－０．０１ｐｐｍ（ｍ，１１Ｈ）．
【１２４５】
工程２．ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物２（９ｇ，１６．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ピリジン、ヒドロフルオリド（４．８８ｇ，４１．８３ｍｍｏｌ，純度８５％）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり３７℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～５／１）により精製した。化合物３（３．３ｇ，収率６３．７６％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋H^+）＝３１０。
【１２４６】
工程３．Ｐｙ（３３ｍＬ）中の化合物３（３．３ｇ，１０．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（３．６１ｇ，１０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物６が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をH_2O　８０ｍＬとＥｔＯＡｃ　２００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水８０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４６Ａ（５．２ｇ，収率７４．５８％）を、紫色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．２５－７

．３９（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．３３（ｍ，８Ｈ），６．７４－６．８６（ｍ，４Ｈ），６．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，６Ｈ），３．１２－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１９ｐｐｍ（ｑｄ，Ｊ＝７．２，３．４Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）＝６１０；純度＝９３％．

【１２４７】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（ＷＶ－ＮＵ－２４７）の合成

【化１０３５】



工程１．ＴＨＦ（１５００ｍＬ）中の化合物１（３０ｇ，６０．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１９．５５ｇ，１５１．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（７．７０ｇ，２５．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、この混合物を１０分間にわたり撹拌した。次いで、ＭｅＮＨ$_2$（２Ｍ，６０．５１ｍＬ）を添加し、この混合物をさらに２０分間にわたり撹拌し、次いで、１５℃まで温め、Ｎ$_2$下で１２時間にわたり撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。過剰なトリホスゲンを、１００ｍＬの水でクエンチし、次いで、この混合物を濃縮した。この残渣を、水２００ｍＬと酢酸エチル２００ｍＬ＊３との間で分配し、有機相を回収し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液１００ｍＬ及び塩水１００ｍＬで洗浄した。次いで、それを無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。次いで、粗生成物を、２０ｍＬメタノールにより１０分間にわたり１５℃で粉砕した。化合物２（３．５ｇ，収率１０．６１％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５１．５．

【１２４８】

工程２．ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物２（３．５ｇ，６．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，１５．８３ｍＬ）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）により精製した。化合物３（１．８ｇ，収率８７．６７％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：３２３．２。

【１２４９】

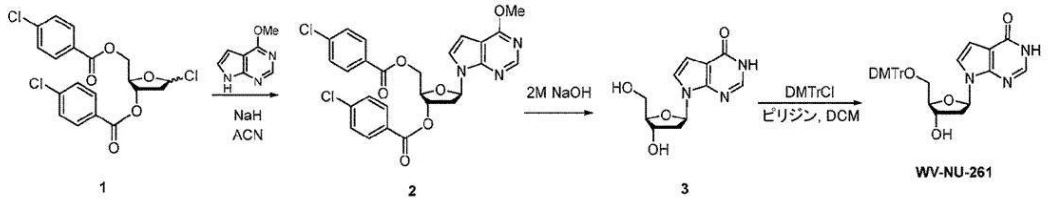
工程３．Ｐｙ（５０ｍＬ）中の化合物３（０．９ｇ，２．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１．０３ｇ，３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、クエンチし、飽和ＮａＨＣＯ$_3$　５０ｍＬの添加により希釈し、次いで、酢酸エチル２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１００ｍＬで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、続いて酢酸エチル／メタノール＝１／０～０／１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４７（１ｇ，収率５３．４７％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ

－ｄ$_6$）δ＝１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．０８（ｍ，７Ｈ），６．８７－６．７０（ｍ，４Ｈ），６．１９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔｄ，Ｊ＝６．４，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：６２５．３；純度：９３．００％．

【１２５０】

７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６１）の合成

【化１０３６】



工程１．ＡＣＮ（２００ｍＬ）中の４－メトキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４．５ｇ，３０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１．８１ｇ，４５．２６ｍｍｏｌ，純度６０％）を０℃で添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌し、次いで、化合物１（１９．４５ｇ，４５．２６ｍｍｏｌ）を上の反応混合物に添加し、４時間にわたり６５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～３：１）により精製した。化合物２（１１ｇ，収率７８．５７％）を、白色固形物として得た。

【１２５１】

工程２．ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の化合物２（１０ｇ，１８．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（２Ｍ，９２．１９ｍＬ）を添加した。この反応混合物を、１２時間にわたり９０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ジクロロメタン：メタノール＝６０：１～０：１）により精製した。化合物３（４．２ｇ，収率９０．６７％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５０－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．５９－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２５０．２．

【１２５２】

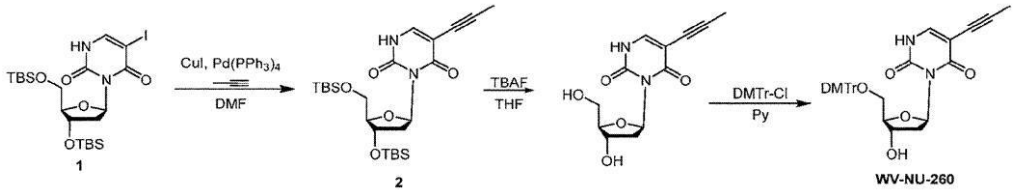
工程３．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物３（３．５ｇ，１３．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．１９ｇ，１５．３２ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。数滴のメタノール５ｍｌを添加して、未反応のＤＭＴｒＣｌを加水分解し、この混合物を、１０分間にわたり撹拌し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。ＷＶ－ＮＵ－２６１（３．２ｇ，収率４０．１１％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，７Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８

０（ｍ，４Ｈ），６．５２－６．４７（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝４．１，６．２，１３．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５５２．３，純度：９６．６７％．

【１２５３】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２６０）の合成

【化１０３７】



工程１．ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中の化合物１（２．９ｇ，４．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（５７９．２３ｍｇ，５．７２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４．７４ｍｇ，２４．８９ｕｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１７．４７ｍｇ，２４．８９ｕｍｏｌ）、プロパ－１－イン（２Ｍ，１４．９３ｍＬ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応体１が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：７０％～９５％、２０分）により精製した。化合物２（０．５ｇ，収率２０．３０％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Na^+）：５１７．

【１２５４】

工程２．ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の化合物２（１．５ｇ，３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，９．１０ｍＬ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～５／１）により精製した。化合物３（０．８０７ｇ、粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Na^+）：２８９。

【１２５５】

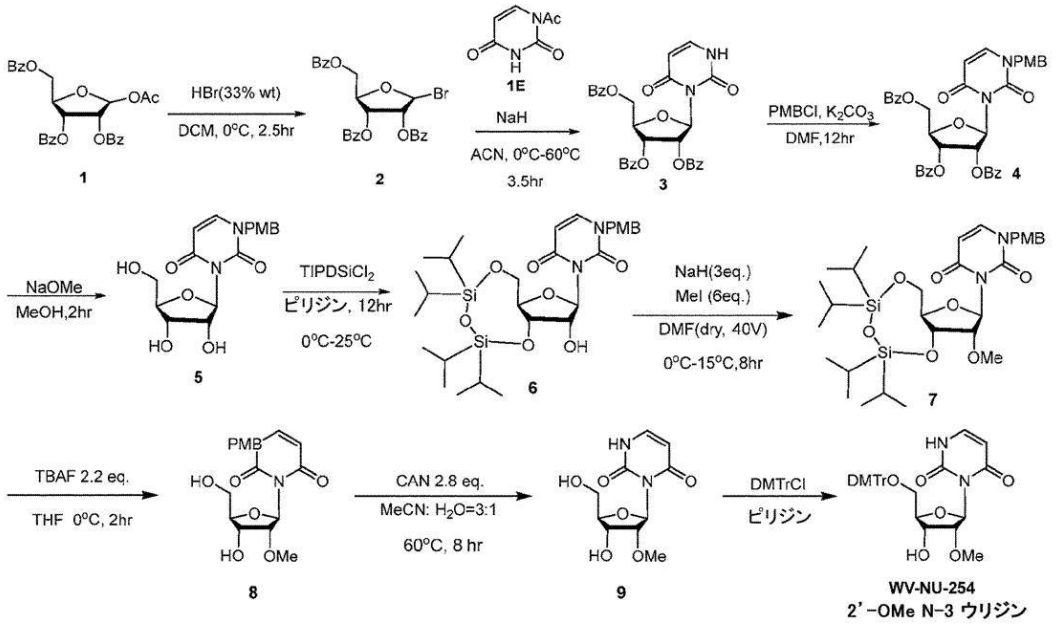
工程３．Ｐｙ（１０ｍＬ）中の化合物３（０．７ｇ，２．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（８９０．８１ｍｇ，２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ　１００ｍＬとH_2O　３０ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水３０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６０（１ｇ，収率６２．８８％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．４３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ　７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．３６（ｍ，７Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．８，

３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０５ｐｐｍ（ｓ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５６７，純度：９４％．

【１２５６】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５４）の合成

【化１０３８】



工程１．ＤＣＭ（２０００ｍＬ）中の化合物１（２００ｇ，３９６．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$中において０℃で臭化水素（３８８．８１ｇ，２６０．９５ｍｍｏｌ、純度３３％）を添加した。この混合物を、２時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応の混合物を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（３００ｍＬ＊５）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、残存している酢酸を除去し、粗生成物を真空中で乾燥させた。化合物２（２０８ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【１２５７】

工程２．４バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の化合物１Ｅ（２２．８８ｇ，１４８．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（７．９２ｇ，純度６０％）をＮ$_2$中において３０分間にわたり０℃で添加した。次いで、３０分間にわたり２５℃で化合物２（５２ｇ，９８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、４０℃まで加熱した。次いで、この混合物を、２時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、４つの新たなスポットが形成されたことを示した。ろ過により固形物を除去し、有機相を真空濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）により精製した。化合物３（６０ｇ，収率２７．２７％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），６．１２－６．０５（ｍ，２Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．４８（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５７９．３，純度：９４．１６％．

【１２５８】

工程３．ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の化合物３（２０ｇ，３５．９４ｍｍｏｌ）の溶液に

、K_2CO_3（７．４５ｇ，５３．９１ｍｍｏｌ）及びＰＭＢ－Ｃｌ（６．１９ｇ，３９．５３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、水２００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１５：１～０：１）により精製した。化合物４（２３ｇ，収率９４．５８％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：７００．３，純度：９８．３５％．

【１２５９】

工程４．次いで、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の化合物４（２３ｇ，３３．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（５．５１ｇ，１０１．９７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物４が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体にNH_4Cl（５．６ｇ）を添加し、１０分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝３：１）により精製した。化合物５（１２ｇ，収率９６．９０％）を、黄色油状物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９８－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．８７－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．２９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３６５．２，純度：９９．５１％．

【１２６０】

工程５．ピリジン（２００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５）（１２ｇ，３２．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、クロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１３．５１ｇ，４２．８２ｍｍｏｌ）をN_2中において１時間にわたり０℃でゆっくりと添加した。この混合物を、１１時間にわたり０℃～２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～０：１）により精製した。３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＳ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６）（１５ｇ，収率７５．０５％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６０７．４、純度：９５．８８％。

【１２６１】

工程６．５バッチ：ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＳ）－９－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトライソプロピルテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６）（５ｇ，８．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（９８８．６１ｍｇ，２４．７２ｍｍｏｌ，純度６０％）及びＭｅＩ（７．０２ｇ，４９．４４ｍｍｏｌ）をN_2中において０℃で添加した。混合物を、１０時間にわたり０℃～１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物６が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。５バッチの混合物の反応を、NH_4Cl　１０００ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、H_2O　５００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ＊４）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エ

ーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製した。１－（４－メトキシベンジル）－３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メトキシテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７）（２１．５ｇ，収率８４．０６％）を、黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝７．２３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），１．１７－１．０１（ｍ，２８Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６２１．４，純度：９９．０９％．

【１２６２】

工程７．ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－（４－メトキシベンジル）－３－（（６ａＲ，８Ｒ，９Ｒ，９ａＲ）－２，２，４，４－テトライソプロピル－９－メトキシテトラヒドロ－６Ｈ－フロ［３，２－ｆ］［１，３，５，２，４］トリオキサジシロシン－８－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７）（１９ｇ，収率３０．６０％）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，６１．２０ｍＬ）を添加した。この混合物を、４時間にわたり０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物７が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８）（１０．９ｇ，収率９４．１４％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．４，５．３，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｔｄ，Ｊ＝６．３，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：４０１．２，純度：９６．３７％．

【１２６３】

工程８．ＡＣＮ（４００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８）（１０．９ｇ，２８．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣＡＮ（３９．４８ｇ，７２．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物８が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～１０％、２０分）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９）（３．６ｇ，収率４８．６５％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１６（

ｍ，２Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝３．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．４，５．３，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２８１．１，純度：１００．０％．

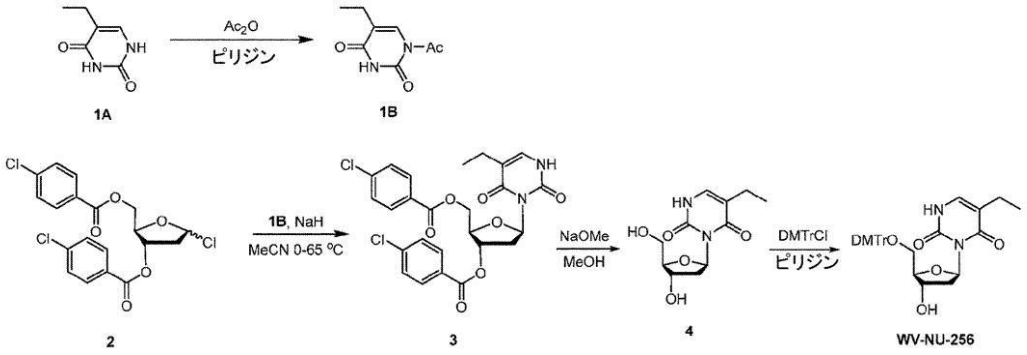
【１２６４】

ピリジン（５０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（９）（３．５ｇ，１３．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（４．５９ｇ，１３．５５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、６時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物９が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝５：１、５％ＴＥＡ）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５４）（６．３ｇ，収率８２．８９％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝９．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．７４（ｍ，５Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．９，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝３．１，７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝３．０，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５９．３，純度：９９．１０％．

【１２６５】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５６）の合成

【化１０３９】



工程１．ピリジン（５００ｍＬ）中の５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ａ）（５０ｇ，３５６．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（２１８．５４ｇ，２．１４ｍｏｌ）を添加した。混合物を１２０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル（５００ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過し、ケーキを、減圧下で乾燥させて、生成物を得た。１－アセチル－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（５０ｇ，収率７６．９２％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【１２６６】
工程２．４バッチ：清潔で乾燥した三口の２Ｌ丸底フラスコに、１－アセチル－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（１０ｇ，５４．８９ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＡＣＮ（１０００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を用いて反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（３．２９ｇ，８２．３４ｍｍｏｌ，純度６０％）を、この反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（３２．７８ｇ，７６．３０ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で及び３時間にわたり６５℃で反応混合物を撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。この粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１（２００ｍＬ）からの６０℃での再結晶により精製した。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－エチル－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３）（５．７ｇ，収率１９．００％）を、白色固形物及び１０ｇの粗製物として得た。

【１２６７】
工程３．ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－エチル－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３）（７．５ｇ，１４．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１．９０ｇ，３５．１５ｍｍｏｌ）を添加したこの混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物に、乾燥ＮＨ４Ｃｌ（１．９ｇ）を添加し、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。５－エチル－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（３．４ｇ，収率８７．８３％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．６，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝５．１，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：２５５．２．

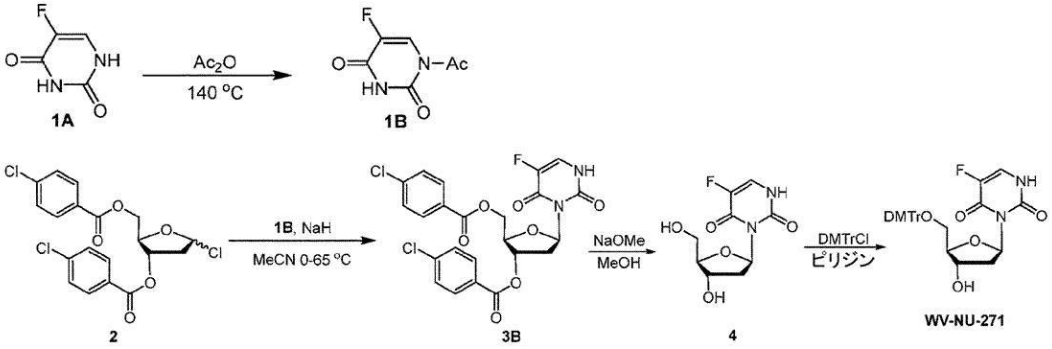
【１２６８】
工程４．ピリジン（９０ｍＬ）中の５－エチル－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（３．４ｇ，１３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（４．９５ｇ，１４．５９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応体を、H_2O　１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水（１００ｍＬ＊２）で洗浄し、乾燥Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２５６）（５．８

ｇ，収率７６．２４％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，７Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，６Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝４．２，８．４，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０１－０．９５（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５５７．３，ＬＣＭＳ　純度：９７．４％．

【１２６９】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７１）の合成

【化１０４０】



工程１．５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ａ）（５２ｇ，３９９．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_{2}$Ｏ（５４５．００ｇ，５．３４ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１４０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１（１００ｍＬ＊３）で洗浄し、ろ過し、ケーキを減圧下で乾燥させて、生成物を得た。１－アセチル－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（４８ｇ，収率６９．７７％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１２．１５－１２．０２（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）．

【１２７０】

工程２．清潔で乾燥した三口の３Ｌ丸底フラスコに、１－アセチル－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１Ｂ）（１８ｇ，１０４．５８ｍｍｏｌ）を充填し、アルゴン雰囲気下で乾燥ＭｅＣＮ（１８００ｍＬ）に溶解させた。氷浴を用いて反応混合物を０℃まで冷却する。次いで、ＮａＨ（６．２７ｇ，１５６．８７ｍｍｏｌ，純度６０％）を、この反応混合物に少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で撹拌した。その後、化合物２（６２．４６ｇ，１４５．３７ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加し、３０分間にわたり０℃で及び３時間にわたり６５℃で反応混合物を撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル（２００ｍＬ）及び石油エーテル（６００ｍＬ）により１５分間かけて６５℃で粉砕し、ろ過し、ケーキを３回洗浄し、ケーキを真空下で乾燥させて、生成物を得て、全ての母液を濃縮して、粗製物を得た。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－フルオロ－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イ

ル）メチル（３Ｂ）（１４ｇ，収率２５．５８％）を、白色固形物として得た。

【１２７１】

工程３．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（５－フルオロ－２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３Ｂ）（１４ｇ，２６．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（３．６１ｇ，６６．８８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３Ｂが完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物を、NH_4Cl固体（３．６ｇ）でクエンチし、固体をろ過し、ろ液を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（５．７４ｇ，収率８７．１０％）を、白色泡状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．４７－１０．６６（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．１，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．２９（ｔｄ，Ｊ＝４．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｄｄ，Ｊ＝６．２，７．２，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２６９．２．

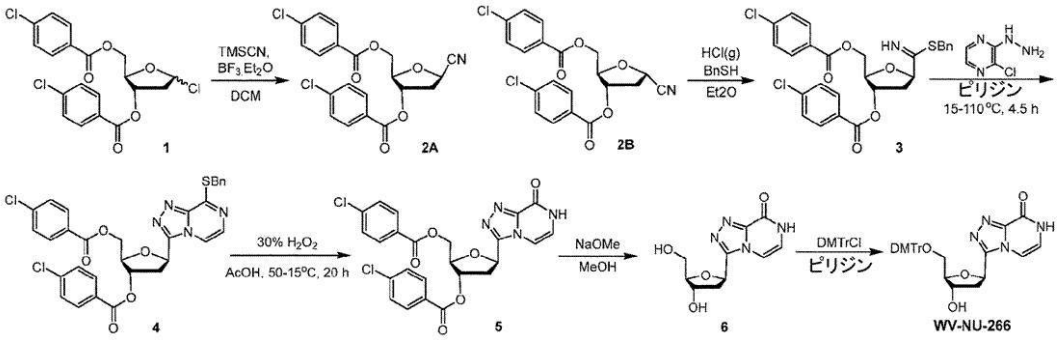
【１２７２】

工程４．ピリジン（１４０ｍＬ）中の５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４）（５．７ｇ，２３．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（８．６３ｇ，２５．４７ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、Ｈ２Ｏ　１５０ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水１５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製して、３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７１）（１０．４ｇ，７９．５６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，６Ｈ），６．８４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，４Ｈ），６．５９－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，７Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．２，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．２，８．３，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５４７．２，ＬＣＭＳ　純度：９７．１５％．

【１２７３】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６６）の合成

【化１０４１】



工程１．ＤＣＭ（１４００ｍＬ）中の化合物１（７０．００ｇ，１６２．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣＮ（２４．２４ｇ，２４４．３７ｍｍｏｌ）及び$BF_3.Et_2O$（４６．２４ｇ，３２５．８３ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応を、炭酸水素アンモニウム飽和溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、さらに３０分間撹拌した。２つのバッチのスラリーを合わせ、CH_2Cl_2（２＊１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、Na_2SO_4で脱水し、蒸発乾固した。粗生成物を、（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）の１０００ｍＬの混合溶媒により３０分間かけて１５℃で２回粉砕した。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－シアノテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２Ａ）（６２ｇ，収率４５．２９％）を、灰色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．０５－７．９６（ｍ，４Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），５．６８－５．５６（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４３（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｄｄ，Ｊ＝４．１，８．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【１２７４】

工程２．Et_2O（１５００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－シアノテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（２Ａ）（５２ｇ，１２３．７４ｍｍｏｌ）及びＢｎＳＨ（３１．３４ｇ，２５２．３３ｍｍｏｌ）の溶液は、無水ＨＣｌにより２時間にわたり０℃で飽和させた（４５分後、白色沈殿物が形成された）。次いで、この混合物を６時間にわたり－１０℃で維持した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。白色沈殿物を、ろ過により単離し、無水Et_2O　５００ｍＬで洗浄し、ケーキを乾燥させて、生成物を得た。４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルチオ）（イミノ）メチル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３）（６７ｇ，粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋H^+）：５４５．１。

【１２７５】

工程３．Ｐｙ（１５００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（（ベンジルチオ）（イミノ）メチル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３）（３７ｇ，６７．９６ｍｍｏｌ）及び（３－クロロピラジン－２－イル）ヒドラジン（１９．６５ｇ，１３５．９２ｍｍｏｌ）の混合物を、３時間にわたり１５℃、次いで１．５時間にわたり１１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルチオ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（４）（１４ｇ，収率３２．４２％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：６３５．２．

【１２７６】
工程４．ＡｃＯＨ（２２０ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルチオ）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（４）（２２ｇ，３４．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O_2（２１．８１ｇ，１９２．３６ｍｍｏｌ、純度３０％）を５０℃で添加した。この混合物を、２０時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。ＡｃＯＨを真空中で除去して、淡黄色のシロップを得て、これにH_2O（５００ｍＬ）を添加した。この溶液のｐＨを、３Ｎ　ＮａＯＨ溶液により６にした。得られた沈殿物を、ろ過により単離し、２００ｍＬ　ＭｅＯＨから再結晶させて、粗製物を得た。４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（５）（１８．３２ｇ，粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋H^+）：５２９．１。

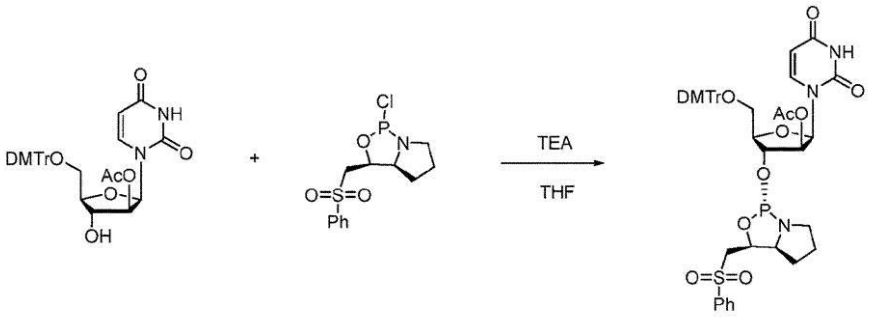
【１２７７】
工程５．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（８－オキソ－７，８－ジヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（５）（１８．３２ｇ，３４．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（４．６７ｇ、８６．５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、NH_4Cl　４．７ｇの添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮して残渣を得た。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（６）（８．７３ｇ，粗製物）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：２５３．１．

【１２７８】
工程６．Ｐｙ（２００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（６）（８．５８ｇ，３４．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１１．５３ｇ、３４．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳによって所望の質量が検出された。この反応混合物を、クエンチし、飽和$NaHCO_3$　１００ｍＬの添加により希釈し、次いで、酢酸エチル２００ｍＬ（１００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、ＤＣＭ　１００ｍＬ＊３で１５分間にわたり粉砕した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６６）（６．０８ｇ、収率３１．０７％）を、白色固形物として得た。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１３（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．８３－６．７４（ｍ，５Ｈ），５．５８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），３．０８－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔｄ，Ｊ＝６．６，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝４．０，６．９，１２．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^+$）：５５３．２，純度：９６．４２％．

【１２７９】
酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）

テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イルの合成

【化１０４２】

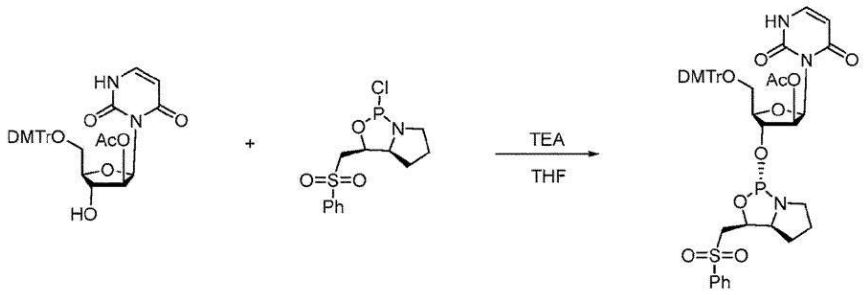


ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の乾燥酢酸［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－２－（２，４－ジオキソピリミジン－１－イル）－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］（９．５ｇ，１６．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．９５ｍＬ，３５．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．４３Ｍ，５６．３ｍＬ，２４．２１ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。水浴を取り除いた。この濁った反応溶液を、１時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣにより、反応が完了したことが示された。この反応を、水（１４５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．９３７ｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、白色泡状物（１０．９６ｇ，収率７７．９％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，３Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，４Ｈ），６．２６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，４．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６４（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．１，１０．５，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，８．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．８３；ＭＳ（ＥＳＩ），８７０．６３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２８０】

酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－２－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イルの合成

【化１０４３】

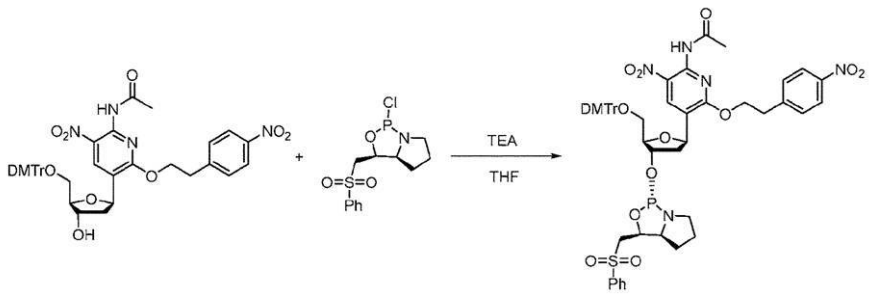


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥酢酸［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－２－（２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］（１．９ｇ，３．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９９ｍＬ，７．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，５．３８ｍＬ，４．８４ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。水浴を取り除いた。濁った反応溶液を、２時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応がほぼ完了したことを示した。さらに１時間にわたり撹拌した。この反応を、水（２９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３８７ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．０２ｇ，収率３６．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．９Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．８Ｈｚ，４Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｔｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．７３（ｍ，６Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．７４（ｑｄ，Ｊ＝９．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．７７（ｄｐ，Ｊ＝１２．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝９．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．１１－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．８８；ＭＳ（ＥＳＩ），８７０．４６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２８１】

Ｎ－（５－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－３－ニトロ－６－（４－ニトロフェネトキシ）ピリジン－２－イル）アセトアミドの合成

【化１０４４】

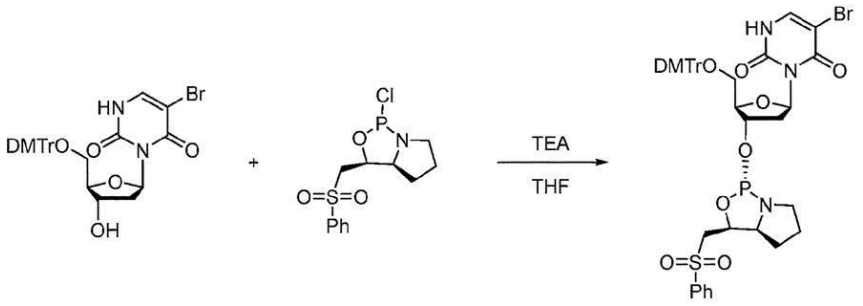


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［５－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－３－ニトロ－６－［２－（４－ニトロフェニル）エトキシ］－２－ピリジル］アセトアミド（２．０ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９１ｍＬ，６．５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，５．２３ｍＬ，４．７１ｍｍｏｌ）を、滴下した。水浴を取り除いた。濁った反応溶液を４時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２４μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３１４ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～７０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を淡黄色泡状物（１．８９７ｇ，収率６９．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔｔ，Ｊ＝７．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．８Ｈｚ，４Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８０（ｍ，４Ｈ），５．１４－５．０８（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．５，１０．５，７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｄｑ，Ｊ＝１５．５，６．３，５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｑｄ，Ｊ＝１０．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．５，７．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．４５；ＭＳ（ＥＳＩ），１０８６．１７［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１２８２】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ブロモピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０４５】

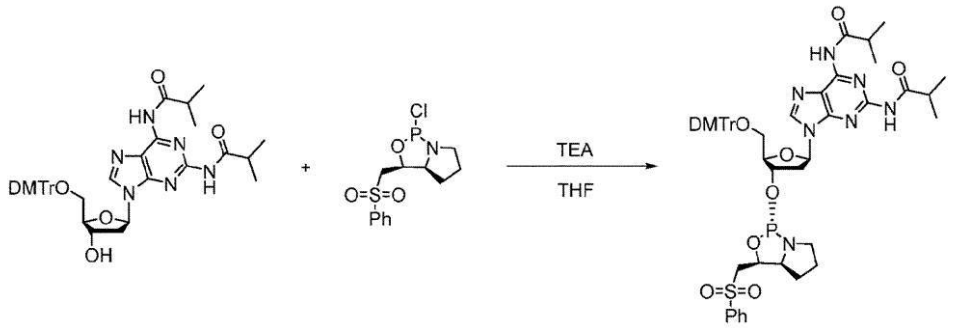


ＴＨＦ（２１ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－ブロモ－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．８ｇ，４．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６ｍＬ，１１．４９ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．１９ｍＬ，８．２７ｍｍｏｌ）を、滴下した。得られたスラリーを、２時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（５５１ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４５～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％　トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、茶色がかった灰白色泡状物（２．４３３ｇ，収率５９．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｔｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｔｄ，Ｊ＝６．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５１（ｓ，３Ｈ），３．７４８（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｐ，Ｊ＝１１．７，６．５，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，８．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．９，７．７，３．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０１（ｍ，２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５０．１９；ＭＳ（ＥＳＩ），８９０．４６／８９２．４５［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【１２８３】

Ｎ，Ｎ’－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－２，６－ジイル）ビス（２－メチルプロパンアミド）の合成

【化１０４６】

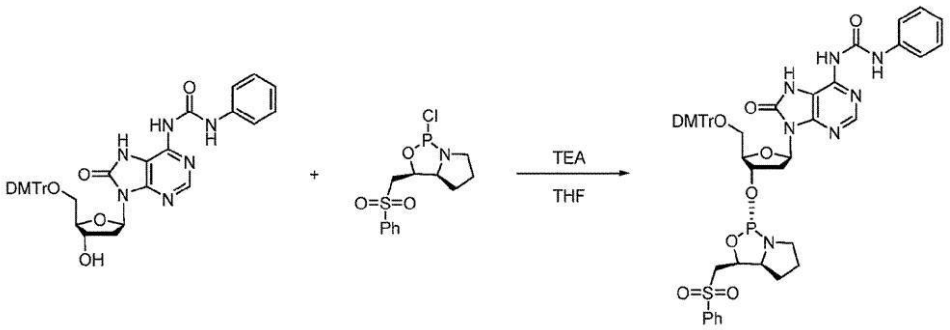


ＴＨＦ（２４．４ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－（２－メチルプロパノイルアミノ）プリン－６－イル］－２－メチル－プロパンアミド（３．２５ｇ，４．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６ｍＬ，１１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．１７ｍＬ，８．２５ｍｍｏｌ）を、滴下した。水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（５５１ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、白色泡状物（２．５２ｇ，収率５５．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄｄｔ，Ｊ＝８．８，５．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｑｄ，Ｊ＝９．８，３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，５．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，２Ｈ），１．８８（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．７，７．６，３．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｑｄ，Ｊ＝７．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１４－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．６９；ＭＳ（ＥＳＩ），９９２．７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２８４】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－フェニルウレアの合成

【化１０４７】

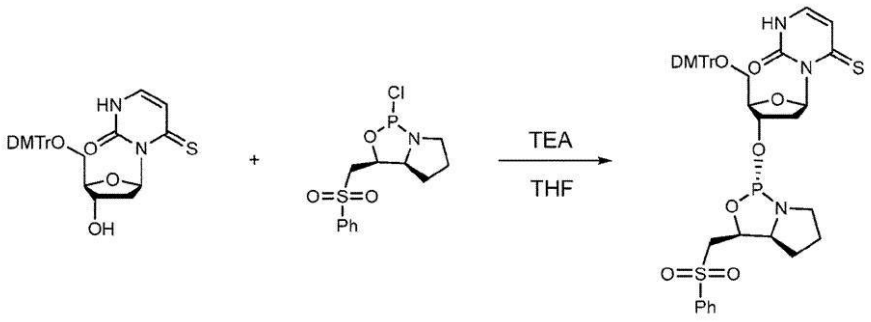


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥１－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］－３－フェニル－ウレア（３．９５ｇ，５．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．０ｍＬ，１４．３４ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを、水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１１．４７ｍＬ，１０．３２ｍｍｏｌ）を、滴下した。水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（５２μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６８８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を淡黄色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％アセトニトリル（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を灰白色泡状物（１．７０ｇ，収率３０．６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１１．６７（ｓ，２Ｈ），１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｔ，Ｊ＝２６．１，８．９Ｈｚ，６Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，４Ｈ），６．３８－６．３２（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｐ，Ｊ＝１０．０，９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．６５；ＭＳ（ＥＳＩ），９７０．４５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２８５】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－４－チオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンの合成

【化１０４８】

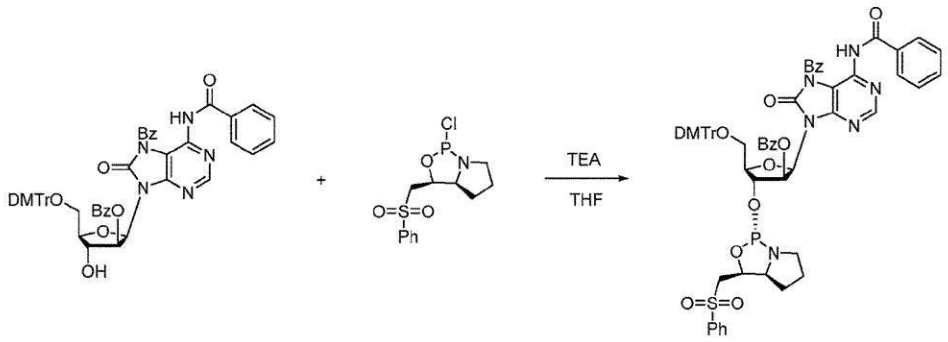


ＴＨＦ（１６．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－４－チオキソ－１Ｈ－ピリミジン－２－オン（２．２ｇ，４．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．４ｍＬ，１０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，８．０５ｍＬ，６．０４ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４８３ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を淡黄色泡状物（１．３５ｇ，収率４０．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｐ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．２６（ｍ，５Ｈ），２．９７－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝１０．５，９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．１５；ＭＳ（ＥＳＩ），８２８．３８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２８６】

安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（６－ベンズアミド－７－ベンゾイル－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イルの合成

【化１０４９】

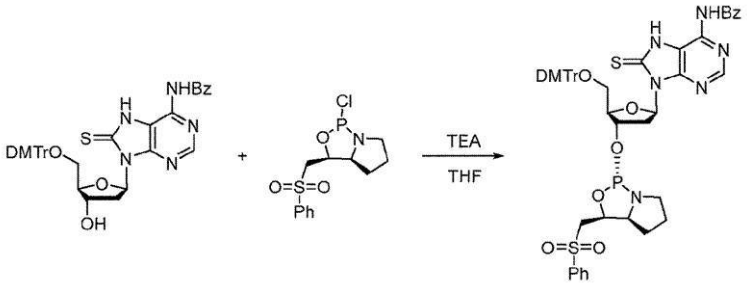


ＴＨＦ（１９ｍＬ）中の乾燥安息香酸［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－２－（６－ベンズアミド－７－ベンゾイル－－８－オキソ－プリン－９－イル）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－３－イル］（２．５ｇ，２．７８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９７ｍＬ，６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，６．３１ｍＬ，４．７３ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３３４ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の１５～７０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を、灰白色泡状物（１．５４ｇ，収率４６．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，７Ｈ），７．３３（ｄｔ，Ｊ＝６．４，２．８Ｈｚ，３Ｈ），７．２８（ｑ，Ｊ＝６．６，４．７Ｈｚ，４Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７１（ｍ，４Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝８．８，８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｑｄ，Ｊ＝１４．３，６．２Ｈｚ，３Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，２Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．７１；ＭＳ（ＥＳＩ），１１７９．４３［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【１２８７】

Ｎ－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－チオキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミドの合成

【化１０５０】

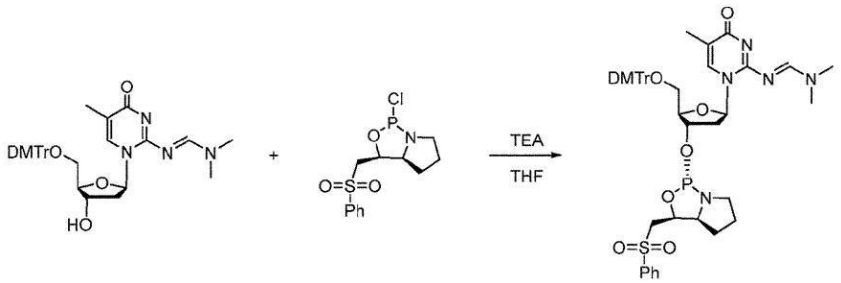


ＴＨＦ（１９ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－チオキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］ベンズアミド（２．５ｇ，３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．２６ｍＬ，９．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，８．２２ｍＬ，６．１６ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３３μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４３５ｍｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を黄色泡状物（２．９６ｇ，収率８４．０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．６７（ｓ，２Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７３（ｍ，４Ｈ），５．２５－５．１８（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｔｔ，Ｊ＝７．３，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．９，１１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｑ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｑ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．８５；ＭＳ（ＥＳＩ），９７１．４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２８８】

（Ｅ）－Ｎ’－（１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリミジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムイミダミドの合成

【化１０５１】

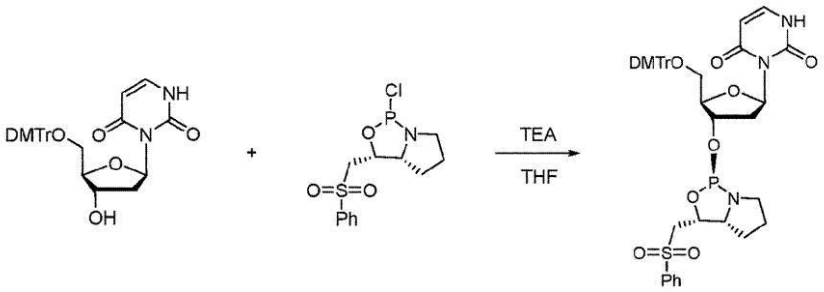


ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の５’－ＯＤＭＴｒ－Ｎ－ＤＭＦ－５－メチル－イソシチジン（２０ｇ，３３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１１．６４ｍＬ，８３．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，７５．７２ｍＬ，５６．７９ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。スラリーを、６．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３０１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４．０ｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用し、次いで勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～９０％アセトニトリル（各移動相は５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を灰白色泡状物（２１．９ｇ，収率７４．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．８２（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），６．８１－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｄｑ，Ｊ＝１２．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｐ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}ＰＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．５３；ＭＳ（ＥＳＩ），８８２．５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【１２８９】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，３ａＲ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０５２】

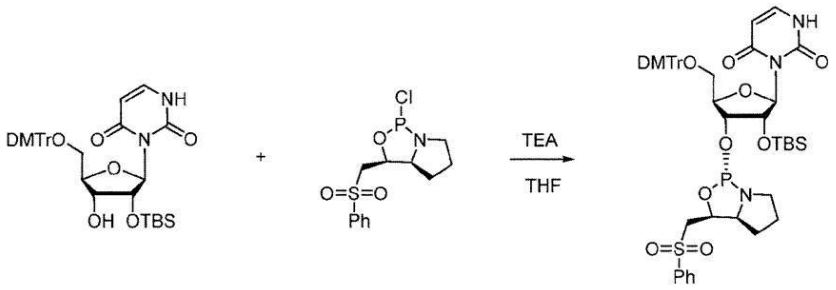


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ，９．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３．２８ｍＬ，２３．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｒ，３ａＲ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．８Ｍ，１８．８５ｍＬ，１５．０８ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（８５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．１３ｇ）を添加した。この混合物を、セライトに通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を、灰白色泡状物として得た。この粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（６．３ｇ，収率８２．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．３１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｄｔ，Ｊ＝６．７，４．５，２．５Ｈｚ，４Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（五重，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．６０（五重，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｑ，Ｊ＝９．１２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６０（五重，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０９（ｈ，Ｊ＝１０．１，９．５Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５５．８６；ＭＳ（ＥＳＩ），８１２．４６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２９０】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０５３】

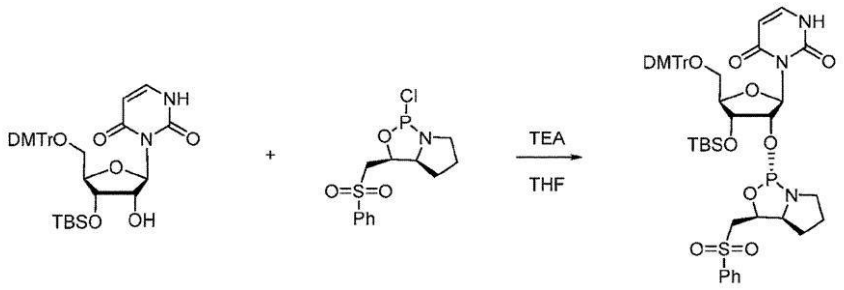


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ，７．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６４ｍＬ，１８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１７．１５ｍＬ，１２．８６ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間４５分にわたり室温で撹拌した。この反応を、水（６８μＬ）によりクエンチした。無水ＭｇＳＯ$_4$（９０８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（４．２０６ｇ，収率５８．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．５１（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．５８（ｑ，Ｊ＝７．２，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｑ，Ｊ＝１０．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｑ，Ｊ＝６．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．００（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，３Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．３７；ＭＳ（ＥＳＩ），９４２．４０［Ｍ－Ｈ］$^-$．

【１２９１】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０５４】

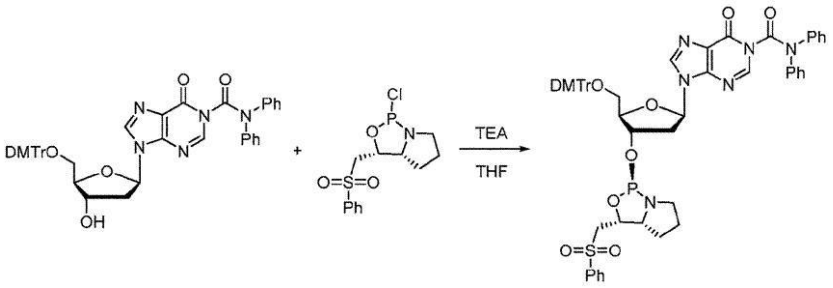


ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－３－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．０ｇ，７．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６４ｍＬ，１８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１８．１６ｍＬ，１３．６２ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（６８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（９０８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～９５％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（３．５８７ｇ，収率５０．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄｔ，Ｊ＝９．４，２．２Ｈｚ，４Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｔｔ，Ｊ＝１０．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．１８（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，８．３Ｈｚ，１Ｈ），０．７８（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ），－０．０８（ｓ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．５０；ＭＳ（ＥＳＩ），９４２．４０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１２９２】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，３ａＲ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－カルボキサミドの合成

【化１０５５】

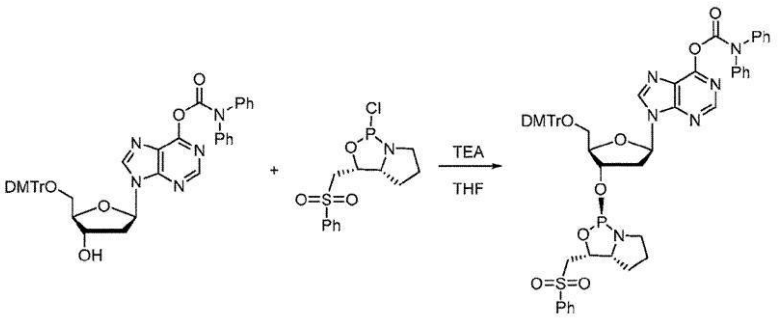


ＴＨＦ（９８ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－プリン－１－カルボキサミド（１３．０６ｇ，１７．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（６．０７ｍＬ，４３．５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｒ，３ａＲ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．８０Ｍ，３９．１９ｍＬ，３１．３５ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１５７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（２．０８ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１４．７ｇ，収率８１．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，６Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｓ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｑ，Ｊ＝７．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７８２（ｓ，３Ｈ），３．７８１（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．７，１０．３，８．６Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３Ｍｈｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５６．７９（マイナー），１５６．３４（メジャー）；マイナー：メジャー＝４７：５３；ＭＳ（ＥＳＩ）：１０３３．１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１２９３】

ジフェニルカルバミン酸９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，３ａＲ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－９Ｈ－プリン－６－イルの合成

【化１０５６】

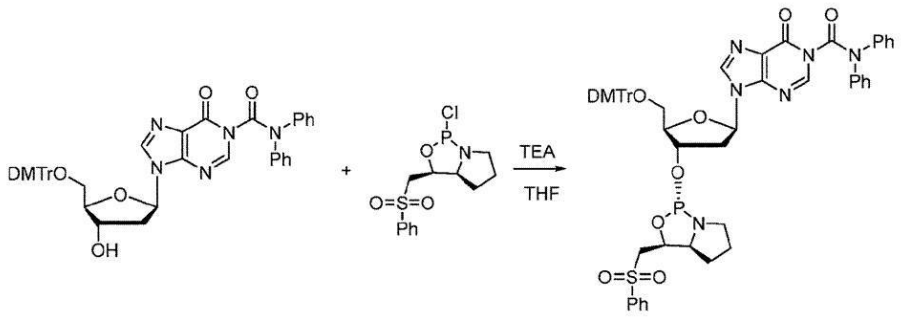


ＴＨＦ（２７ｍＬ）中の乾燥Ｎ，Ｎ－ジフェニルカルバミン酸［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］プリン－６－イル］（３．６ｇ，４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６７ｍＬ，１２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｒ，３ａＲ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．８０Ｍ，１０．８ｍＬ，８．６４ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４３μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（５７６ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の２０～８０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（３．９４ｇ，収率７９．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，４Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．７，５．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄｄｔ，Ｊ＝８．８，６．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４９（ｓ，３Ｈ），３．７４７（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．１，８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．８，９．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．１４（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．６，１０．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５６．３８；ＭＳ（ＥＳＩ），１０３３．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１２９４】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－６，９－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－１－カルボキサミドの合成

【化１０５７】

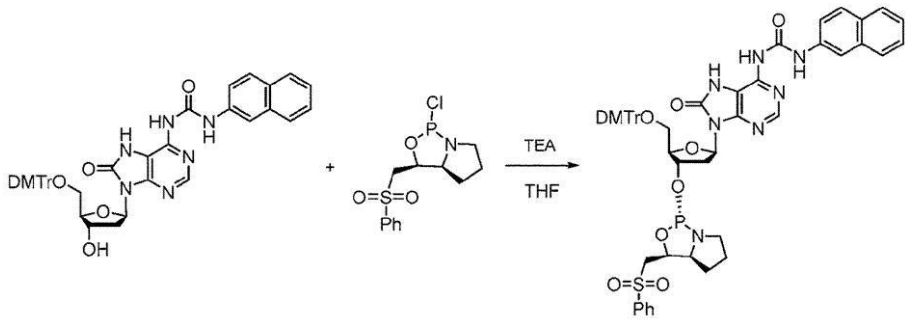


ＴＨＦ（７５ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－オキソ－Ｎ，Ｎ－ジフェニル－プリン－１－カルボキサミド（１０．０ｇ，１３．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（４．６５ｍＬ，３３．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，３２．０１ｍＬ，２４．０１ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（９．９１ｇ，収率７１．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．２５－７．０４（ｍ，８Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，１Ｈ），４．９８－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７７７（ｓ，３Ｈ），３．７７６（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３Ｍｈｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．４６（メジャー），１５２．３３（マイナー）；メジャー：マイナー＝５６：４４；ＭＳ（ＥＳＩ），１０３３．４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１２９５】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－（ナフタレン－２－イル）ウレアの合成

【化１０５８】

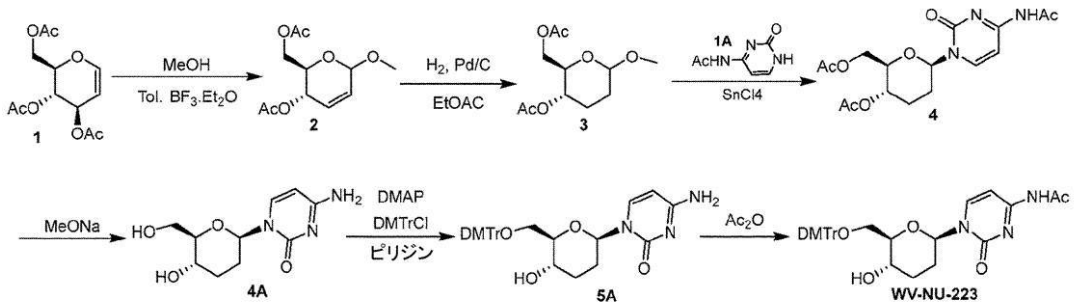


ＴＨＦ（２２．５ｍＬ）中の乾燥１－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］－３－（２－ナフチル）ウレア（３．０ｇ，４．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．４１ｍＬ，１０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，９．７５ｍＬ，７．３１ｍｍｏｌ）を、滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてアセトニトリル中の０～１００％　ＥｔＯＡｃ（ＥｔＯＡｃは２．５％ＴＥＡを含有し、アセトニトリルは１．０％ＴＥＡを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．１７ｇ，収率５２．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１１．９７（ｓ，１Ｈ），１０．４６（ｓ，１Ｈ），９．６９（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ，４Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７０（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，７Ｈ），３．４９（ｄｔ，Ｊ＝１４．９，７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｑ，Ｊ＝１３．０，７．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｔｑ，Ｊ＝１０．６，４．５，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１０（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．６９（メジャー），１４５．６４（マイナー）；メジャー：マイナー＝８３：１７；ＭＳ（ＥＳＩ），１０２０．１１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$。

【１２９６】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミド（ＷＶ－ＮＵ－２２３）の合成

【化１０５９】



工程１．三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（２２．１６ｇ，１５６．１１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２．９５ｇ，４０４．０４ｍｍｏｌ，１６．３５ｍＬ，２．２当量）及びＴｏｌ．（６００ｍＬ）中の化合物１（５０ｇ，１８３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。この混合物を、６．５時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。溶液を０℃まで冷却し、Et_3N（２０．４５ｍＬ）でクエンチし、０℃で１０分間維持した後、Na_2CO_3（１９．４５ｇ）を溶液に添加した。ろ液を濃縮して残渣を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１、１．０ｖｏｌ％　Et_3Nを伴う）により精製した。化合物２（４４ｇ，収率９８．０９％）を、無色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝５．７３－５．８７（ｍ，２Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０２ｐｐｍ（ｓ，４Ｈ）．ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．２３．

【１２９７】

工程２．ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中の化合物２（４４ｇ，１８０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．０７ｍｇ，１８０．１５ｍｍｏｌ，純度１０％）を添加した。この混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下において１８時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。不溶性材料を、セライトのパッドに通してろ過により除去した。パッドをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物３（４３ｇ，収率９６．９３％）を、無色油状物として得た。^1H　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝４．６７－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．８１－２．０２ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）．ＴＬＣ：（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．３０．

【１２９８】

工程３．ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中の化合物１Ａ（３７．４４ｇ，２４４．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＳＡ（７１．０４ｇ，３４９．２３ｍｍｏｌ，８６．３２ｍＬ）及び化合物３（４３ｇ，１７４．６１ｍｍｏｌ）及び$SnCl_4$（６８．２４ｇ，２６１．９２ｍｍｏｌ，３０．６０ｍＬ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり４５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１Ａが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、塩水３０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラ

ムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物４（３４ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【１２９９】

工程４．ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の化合物４（２４ｇ，６５．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3ONa（１０．５９ｇ，１９６．００ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＨＰＬＣは、化合物４が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。ろ液を、真空中で濃縮した。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ条件）により精製した。化合物４Ａ（１３ｇ，収率８２．４８％）を、白色固形物として得た。

【１３００】

工程５．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ａ（１３ｇ，５３．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（１８．２６ｇ，５３．８９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、６時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４Ａが完全に消費されたことを示し、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。この反応混合物をH_2O（５００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物５Ａ（１３ｇ，収率４４．３８％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ－H^+）＝５４２。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）Ｒｆ＝０．３３。

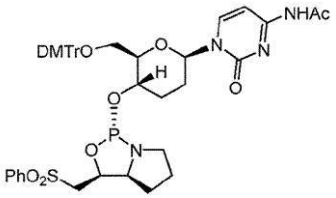
【１３０１】

工程６．Ｐｙｒ．（１３０ｍＬ）中の化合物５Ａ（１３ｇ，２３．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（２．４４ｇ，２３．９１ｍｍｏｌ，２．２４ｍＬ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）は、化合物５Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この混合物を、真空中で濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２２３（７．７ｇ，収率５２．７８％，純度９６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．９３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１４－７．３４（ｍ，８Ｈ），６．７９－６．９１（ｍ，４Ｈ），５．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．７２ｐｐｍ（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ＝（Ｍ－H^+）＝５８５．６．ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１），Ｒｆ＝０．４３．

【１３０２】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミド（ＣＳＭ－０１９－Ｌ－ＰＳＭ）の合成

【化１０６０】

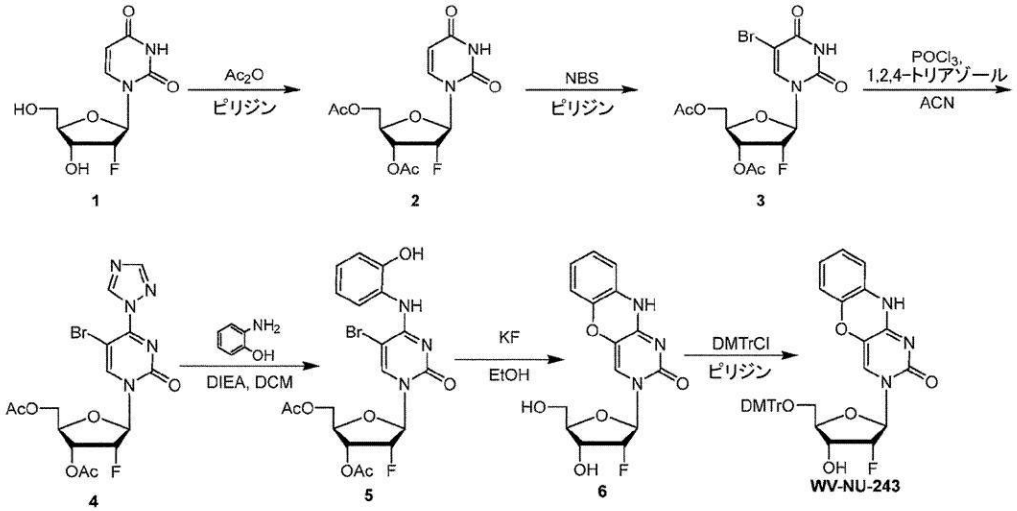


アミダイト６を、一般的な手順を使用して合成した。収率、７４％。^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１４９．４４；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ　Ｃ$_{45}$Ｈ$_{49}$Ｎ$_4$Ｏ$_{10}$ＰＳ［Ｍ＋Ｋ］$^+$に関する計算値９０７．２５、実測値：９０７．１４［Ｍ＋Ｋ］$^+$。

【１３０３】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４３）の合成

【化１０６１】



工程１．２バッチ：ピリジン（１０００ｍＬ）中の化合物１（１００ｇ，４０６．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（１６５．８７ｇ，１．６２ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１８時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、石油エーテル１０００ｍＬ＊２で洗浄した。化合物２（２６８ｇ，収率９９．８９％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９３－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．４，７．９，１７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）．ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１，Ｒｆ＝０．８．

【１３０４】

工程２．２バッチ：Ｐｙ（１３００ｍＬ）中の化合物２（１３４ｇ，４０５．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（９３．８８ｇ，５２７．４５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１８時間にわたり２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物２が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エー

テル／酢酸エチル＝１／１～０／１）により精製した。化合物３（３２３ｇ，収率９７．２８％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．９９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），５．９７－５．７９（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝５．３，７．９，１８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：４１１．０．ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：２，Ｒｆ＝０．８．

【１３０５】

工程３．２バッチ：ＡＣＮ（１３００ｍＬ）中の１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（８１．０２ｇ，１．１７ｍｏｌ）、$POCl_3$（４４．９７ｇ，２９３．２８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（１４８．３９ｇ，１．４７ｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加し、３０分後、ＡＣＮ（２００ｍＬ）中の化合物３（３０ｇ，７３．３２ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、混合物を１時間にわたり１５℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。過剰なＴＥＡ（１５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を添加し、３０分間にわたり撹拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、ジクロロメタン（５００ｍＬ）と炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）との間で分配した。２つのバッチの混合物を合わせ、水層をジクロロメタン（５００ｍＬ＊３）で抽出し、合わせた有機層を塩水５００ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を蒸発させて、淡黄色固形物を得て、これを高真空下で乾燥させた。化合物４（６０ｇ、粗製物）を、黄色固形物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：２、Ｒｆ＝０．４。

【１３０６】

工程４．２バッチ：ＤＣＭ（１２００ｍＬ）中の化合物４（６０ｇ，１３０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（４２．１２ｇ，３２５．９４ｍｍｏｌ）及び２－アミノフェノール（３５．５７ｇ，３２５．９４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を、５％クエン酸（５００ｍｌ）及びＨ２Ｏ　５００ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、２つのバッチの混合物を合わせ、ジクロロメタン（１０００ｍｌ＊２）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて粗製物を得た。粗製物を、酢酸エチル１０００ｍＬ＊３で洗浄した。化合物５（４３ｇ，収率６５．９３％）を、褐色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：４９９．２．

【１３０７】

工程５．ＥｔＯＨ（１．５Ｌ）中の化合物５（３０ｇ，５９．９７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＦ（６９．６８ｇ，１．２０ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり９５℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を、１５℃まで冷却し、次いでろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物６（２０ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：３３６．０。

【１３０８】

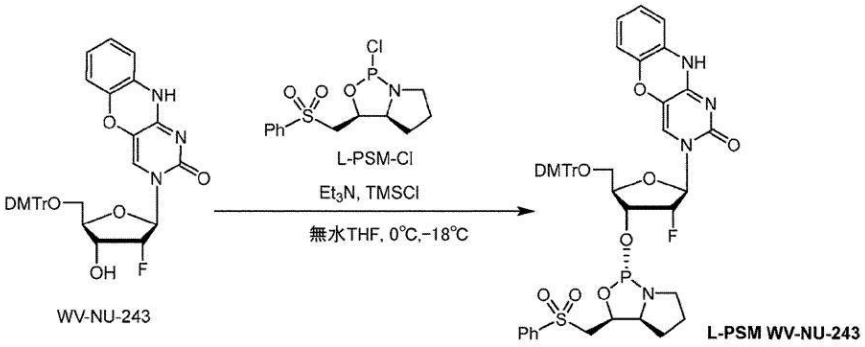
工程６．Ｐｙ（１０００ｍＬ）中の化合物６（２０ｇ，５９．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２２．２３ｇ，６５．６２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり８０℃で撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の質量が検出されたことが示された。この反応混合物を、メタノール５０ｍＬの添加により１５℃でクエンチし、次いで、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、次いで、酢酸エチル：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。次いで、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Agela DuraShell C18　２５０＊７０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、１８分）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４３（３．６８ｇ，収率６７％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．７７－９．９４（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．

９Ｈｚ，４Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．１，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６３６．２，純度：１００％．ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１，Ｒｆ＝０．３）．

【１３０９】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（Ｌ－ＰＳＭ－ＷＶ－ＮＵ－２４３アミダイト）の合成

【化１０６２】



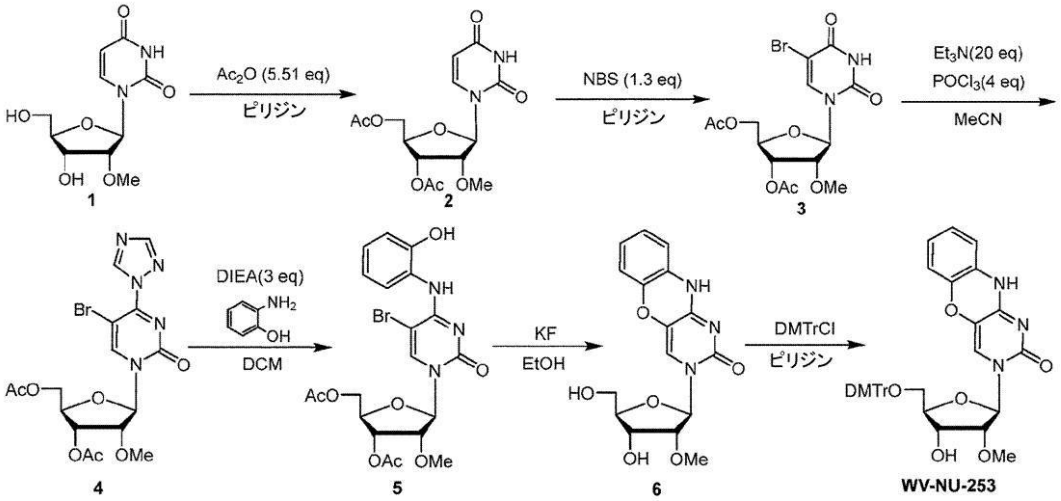
２５０ｍＬサイズの三口フラスコ中のヌクレオシドＷＶ－ＮＵ－２４３（１．７２ｇ，２．７０ｍｍｏｌ，１．０当量）を、無水トルエン（３０ｍＬ）と共沸させ、高真空で４８時間にわたり乾燥させた。このフラスコに、アルゴン下で無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）を添加し、溶液を－１０℃まで冷却した。この反応混合物に、トリエチルアミン（４．０当量）を添加し、続いてＴＭＳＣｌ（１．０当量）、次いでＬ－ＰＳＭ－Ｃｌ（０．８Ｍ）溶液（２．０当量）を１０分間かけて添加した。この反応混合物を室温まで温め、反応の進行をＨＰＬＣで監視した。出発材料の消失後、反応を水の添加によりクエンチし、モレキュラーシーブの添加により乾燥させた。この反応混合物を、フリットガラスチューブに通してろ過した。反応フラスコ及び沈殿物を、無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）で洗浄した。得られたろ液を回収し、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２，ヘキサン中の４０～１００％酢酸エチル）により精製して、Ｌ－ＰＳＭ－ＷＶ－ＮＵ－２４３アミダイトを黄色固形物（２．１ｇ，収率８４％）として得た。ＬＣＭＳ：$C_{45}H_{46}N_5O_9PS$（Ｍ－Ｈ$^+$）：９１９．２７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７８（ｍ，５Ｈ），６．７４（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄｔ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），５．００（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．８０－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，８Ｈ），３．５６－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄｔｔ，Ｊ＝１１．８，７．７，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄｔｄ，

Ｊ＝１２．３，６．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，１Ｈ）．^{31}Ｐ ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝１５５．４０．^{19}Ｆ ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝２００．１２．^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １７１．８１，１５９．２７，１５９．２４，１５６．２０，１５４．２９，１４４．８２，１４２．８９，１３９．７４，１３６．２７，１３５．９７，１３４．７１，１３０．８９，１３０．７１，１２９．９９，１２８．９２，１２８．９０，１２８．８２，１２８．６７，１２７．６６，１２６．６６，１２４．９０，１２４．５９，１２１．９９，１１８．７４，１１５．８９，１１３．９５，１１３．９３，９４．２４，９２．９７，８９．３２，８９．１０，８７．６０，８１．７６，８１．７４，７５．３８，７５．３２，６９．４３，６９．３６，６９．３３，６９．２６，６６．７８，６６．７５，６１．０６，６０．９２，５８．７７，５８．７４，５５．８４，５５．８２，４７．１８，４６．９５，２８．０３，２６．６９，２６．６７，２１．７２，１４．８７．

【１３１０】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－３Ｈ－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２５３）の合成

【化１０６３】



工程１．ピリジン（７２０ｍＬ）中の化合物１（９０ｇ，３４８．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ａｃ$_2$Ｏ（１９６．２０ｇ，１．９２ｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を、１８時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。残渣を、ジクロロメタン（１０００ｍｌ）中で溶解させ、炭酸水素ナトリウム飽和溶液（４＊１０００ｍｌ）で洗浄した。水層を、ジクロロメタン（２＊７５０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。さらに精製することなく、次の工程のために使用した。化合物２（１００ｇ，収率８３．８２％）を、黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．６０－１１．３３（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３４１．２．

【１３１１】

工程２．ピリジン（１０００ｍＬ）中の化合物２（１００ｇ，２９２．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（６７．５９ｇ、３７９．７８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、１８時間にわたり２５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。反応混合物を、ジクロロメタン（１０００ｍｌ）で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶

液（３ｘ８００ｍｌ）で洗浄した。水層を、ジクロロメタン（２ｘ５００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）により精製した。化合物３（１１７ｇ，収率９５．０８％）を、白色固形物として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．９７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，４Ｈ），３．３３－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４４４．３．ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝０：１），Ｒｆ＝０．３７．

【１３１２】

工程３．ＡＣＮ（１０００ｍＬ）中の１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（９１．８３ｇ，１．３３ｍｏｌ）及び$POCl_3$（５０．９６ｇ，３３２．３９ｍｍｏｌ，３０．８９ｍＬ）の懸濁液に、Et_3N（１６８．１７ｇ，１．６６ｍｏｌ，２３１．３２ｍＬ）を０℃（氷浴）でゆっくりと添加した。２０分間にわたり撹拌した後、ＡＣＮ（５００ｍＬ）中の化合物３（３５ｇ，８３．１０ｍｍｏｌ）の溶液を、反応フラスコに添加した。氷浴を取り除き、この混合物を３時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。過剰なトリエチルアミン（７００ｍＬ）及び水（３００ｍＬ）を添加し、３０分間にわたり撹拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、ジクロロメタン（５００＊３ｍＬ）と炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）との間で分配した。水層を、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を蒸発させて、淡黄色固形物を得て、これを高真空下で乾燥させた。この混合物を、さらに精製することなく次の工程のために使用した。化合物４（３９ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）、Ｒｆ＝０．３６。

【１３１３】

工程４．ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の化合物４（３９ｇ，８２．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、２－アミノフェノール（２７．０４ｇ，２４７．７５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（３２．０２ｇ，２４７．７５ｍｍｏｌ，４３．１５ｍＬ）を添加した。この反応混合物を、２時間にわたり２５℃で撹拌した。ＴＬＣは、生成物が検出されたことを示した。この反応混合物を、５％クエン酸（２００ｍｌ）の添加によりクエンチした。水層を、ジクロロメタン（２００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、泡状物を得た。粗生成物を、１２時間にわたり２５℃で（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）５００ｍｌにより粉砕した。化合物５（２０ｇ、粗製物）を、褐色固形物として得た。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）、Ｒｆ＝０．５７。

【１３１４】

工程５．ＥｔＯＨ（１５００ｍＬ）中の化合物５（３０ｇ，５８．５６ｍｍｏｌ）、ＫＦ（３４．０２ｇ，５８５．５９ｍｍｏｌ）の溶液に対して、この混合物を７２時間にわたり９０℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５が消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この混合物を濃縮して粗製物を得て、この混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１（２０００ｍＬ）で洗浄し、ろ過し、ろ液を濃縮して、化合物６（２０ｇ，収率９８．３３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３４８．１．

【１３１５】

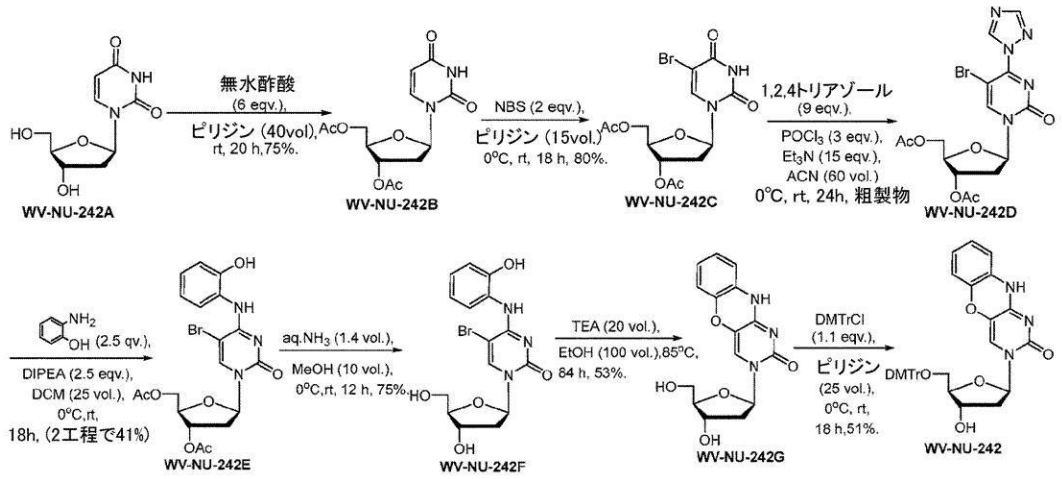
工程６．ピリジン（２０００ｍＬ）中の化合物６（２０ｇ，５７．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２５．３６ｇ，７４．８６ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を１２時間にわたり１５℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物６が消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この混合物を濃縮して、粗製物を得た。この残渣を、ＭＰＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１，１０：１）により精製した。この粗生成物を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で粉砕した：ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）を、５分間にわたり１５℃で撹拌された石油エーテル（１０ｍＬ）に添加した。ろ過し、ケーキを乾燥させて、ＷＶ－ＮＵ－２５３（１０．７ｇ，収率２６．９４％）を黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ

，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．７０（ｍ，６Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝１．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，９Ｈ），３．５１－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：６４８．３，ＬＣＭＳ　純度：９４．１９３％．ＴＬＣ：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１，Ｒｆ＝０．３８．

【１３１６】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－ベンゾ［ｂ］ピリミド［４，５－ｅ］［１，４］オキサジン－２（１０Ｈ）－オン（ＷＶ－ＮＵ－２４２）の合成

【化１０６４】



工程１．乾燥ピリジン（７５０ｍＬ，１５ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ａ）（５０ｇ，０．２１９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酢酸（１２４．３ｍＬ，１．３１５ｍｏｌ．）を３０分間かけて０℃で滴下した。次いで、この反応体をさらに、１８時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。この反応混合物を真空下で濃縮して、粗製の塊を得た。この塊を、トルエン（２ｘ１００ｍＬ）と共蒸留し、真空下で乾燥させて、灰白色固形物（５１ｇ）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の７％　ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　ｐｐｍ単位＝１０．３９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．３Ｈｚ），７．２０（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．３Ｈｚ，，Ｊ２＝６．２Ｈｚ），５．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．３Ｈｚ）５．１８（ｍ，１Ｈ），）５．１８（ｍ，１Ｈ）），４．２２（ｍ，２Ｈ））４．１７（ｍ，１Ｈ））２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ）２．０６（ｍ，６Ｈ，Ｊ１＝６．９Ｈｚ）ＭＳ：ｍ／Ｃ$_{13}$Ｈ$_{16}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{7}$に関する計算値３１２．３；実測値［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］$^{+}$、３１３．１４。

【１３１７】

工程２．乾燥ピリジン（６００ｍＬ，１５ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｂ）（４０ｇ，０．１２８ｍｏｌ）の撹拌溶液に、３０分間かけて０℃で新たに結晶化されたＮＢＳ（４１．０７ｇ，０．２３０５ｍｏｌ．）を添加した。上記反応体を１８時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮した。粗製物を、ＤＣＭ（６００ｍＬ）中で溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空下で濃縮して、ゴム状の塊を得た。粗製物を、３０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４

３Ｃ）（３８ｇ，７６％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ヘキサン中６０％　ＥｔＯＡｃ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　ｐｐｍ単位＝１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８７．９Ｈｚ，，Ｊ２＝６．３Ｈｚ），５．１８（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｄ，２Ｈ，Ｊ１＝４．７Ｈｚ）４．１９（ｍ，１Ｈ），）２．５７（ｓ，１Ｈ）），２．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．６Ｈｚ））２．３１（ｄｄｄ，１Ｈ））２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），ＭＳ：ｍ／ｚ　Ｃ$_{13}$Ｈ$_{15}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ$_{7}$に関する計算値、３９１．２；実測値［Ｍ＋２］$^{+}$、３９３。

【１３１８】

工程３．乾燥アセトニトリル（１．７Ｌｉｔ，５０ｖｏｌ．）中の１，２，４－トリアゾール（６３．５２ｇ，０．９２ｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＰＯＣｌ$_{3}$（２８．６３ｍＬ，０．３０６３ｍｏｌ）を０℃で添加した後、４０分間かけてトリメチルアミン（２０９ｍＬ，１．５３４ｍｏｌ）を滴下した。次いで、この混合物を２時間にわたり０℃～１０℃で撹拌した。この混合物に、乾燥アセトニトリル（３００ｍＬ）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｃ）（４０ｇ，０．１０２３ｍｏｌ）の溶液を、１時間かけて０℃で滴下した。次いで、この混合物を室温に戻し、２４時間にわたり撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。この反応混合物を真空下で濃縮した。粗製物をＤＣＭ（１Ｌｉｔ）中で溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２００ｍＬｘ２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、真空下で濃縮して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｄ）（４０ｇ）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ヘキサン中６０％　ＥｔＯＡｃ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　ｐｐｍ単位＝９．２８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），６．１１（ｔ，１Ｈ，１Ｈ，Ｊ１＝６．５），５．２４（ｍ，１Ｈ），４．４（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄｄｄ，２Ｈ，Ｊ１＝２１．０　Ｊ２＝１２．１　Ｊ３＝４．３），２．５９（ｍ，２Ｈ，），２．０９（ｄ，６Ｈ，Ｊ１＝４．８），ＭＳ：ｍ／ｚ　Ｃ$_{15}$Ｈ$_{16}$ＢｒＮ$_{2}$Ｏ$_{6}$に関する計算値４４２．２；実測値４４４．０８．［Ｍ＋２］$^{+}$。

【１３１９】

工程４．乾燥アセトニトリル（８００ｍＬ，２０ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｄ）（４０ｇ，０．０９０７ｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－アミノフェノール（２４．７１ｇ，０．２２６７ｍｏｌ．）、ＤＢＵ（３３．７９ｍｌ，０．２２６７ｍｏｌ）を２０分間かけて０℃で滴下した。上記反応体を１８時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮して、粗化合物を得た。粗製物を、５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサン中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤みがかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３Ｃ）（２０ｇ，２工程で４１％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ヘキサン中７０％ＥｔＯＡｃ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ単位＝１０．２３（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．２Ｈｚ，，Ｊ２＝１．５Ｈｚ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．８Ｈｚ，，Ｊ２＝１．３Ｈｚ），６．８５（ｍ，１Ｈ），６．１５（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝６．１Ｈｚ，Ｊ２＝２．８Ｈｚ）４．２６（ｍ，３Ｈ），）２．３８（ｓ，２Ｈ）），２．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．７Ｈｚ），ＭＳ：ｍ／ｚ　Ｃ$_{19}$Ｈ$_{20}$ＢｒＮ$_{3}$Ｏ$_{7}$に関する計算値４８２．３；実測値４８４．０５［Ｍ＋２］$^{+}$。

【１３２０】

工程５．メタノール（２００ｍＬ，１０ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｅ）（２０ｇ，０．０４１４９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０分間かけて０℃で２５％アンモニア水溶液（２８ｍＬ　１．４ｖｏｌ）を滴下した。上記反応体を１２時間にわたり室温で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応混合物を真空下で濃縮し、トルエン（２ｘ１００ｍｌ）と共蒸留し、乾燥させて、粗製のゴム状の塊を得た。粗製の塊を、５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３

Ｆ）（１２ｇ，７５％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の１０％　ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ単位＝１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．６Ｈｚ，，Ｊ２＝１．４Ｈｚ），７．０１（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ１＝７．２Ｈｚ，，Ｊ２＝１．６Ｈｚ），６．９３（ｄｄ，１Ｈ，，Ｊ１＝８．３Ｈｚ，，Ｊ２＝１．４Ｈｚ），６．８５（ｍ，１Ｈ），６．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．２Ｈｚ，），５．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ１＝４．１Ｈｚ），５．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝４．８Ｈｚ），４．２４（ｍ，１Ｈ，）３．８２（ｑ，１Ｈ，，Ｊ１＝３．２Ｈｚ），）３．６３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ１＝３９．２Ｈｚ，Ｊ２＝７．７Ｈｚ，Ｊ３＝３．９Ｈｚ，）），２．２１（ｑｄ，１Ｈ，Ｊ１＝６．５Ｈｚ，Ｊ２＝４．３Ｈｚ），），２．０８（ｍ，１Ｈ，）ＭＳ：ｍ／ｚ　Ｃ$_{15}$Ｈ$_{16}$ＢｒＮ$_{3}$Ｏ$_{5}$に関する計算値３９８．３；実測値４００．０５［Ｍ＋２］$^{+}$。

【１３２１】

工程６．無水エタノール（３５０ｍＬ，５０ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｆ）（７ｇ，０．０１７９９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１４０ｍＬ，２０ｖｏｌ）を１０分かけて室温で滴下した。上記反応体を８０時間にわたり８５℃で撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮して、粗製物を得て、これを、７％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３Ｇ）（３ｇ，５２％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の１０％　ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ単位＝７．６７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｍ，２Ｈ），６．１２（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．７Ｈｚ，），４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｍ，１Ｈ，），３．６０（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｍ，２Ｈ，），２．０４（ｍ，２Ｈ，），１．１７（ｔ，３Ｈ，Ｊ１＝７．３Ｈｚ）ＭＳ：ｍ／ｚ　Ｃ$_{15}$Ｈ$_{15}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$に関する計算値３１７．３；実測値３１６．１６［Ｍ－１］$^{+}$。

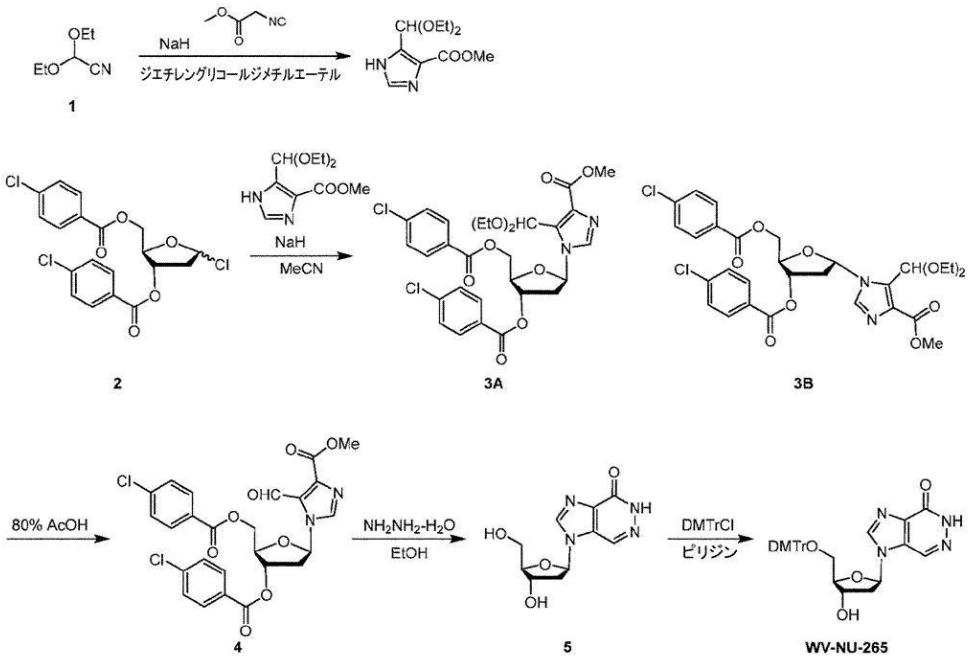
【１３２２】

工程７．乾燥ピリジン（７５ｍＬ，２５ｖｏｌ．）中の（ＷＶ－ＮＵ－２４２Ｇ）（３ｇ，０．００９４ｍｏｌ）の撹拌溶液に、３０分間かけて０℃でＤＭＴＣｌ（３．５１ｇ，０．０１０４ｍｏｌ）を少量ずつ添加した上記反応体を１８時間にわたり撹拌した。反応の進行はＴＬＣにより監視された。次いで、反応体を真空下で濃縮して、粗製の塊を得た。粗製物を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中で溶解させ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬｘ２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、真空下で濃縮して、黄色固形物を得た。粗製物を、３％　ＥｔＯＨ／ＤＣＭ中で溶出されるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色がかった固形物（ＷＶ－ＮＵ－２４３）（３ｇ，５１％）を得た。ＴＬＣ移動相の詳細：ＤＣＭ中の７％　ＭｅＯＨ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ単位＝７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｍ，７Ｈ），７．２２（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．７Ｈｚ），６．８５（ｍ，８Ｈ），６．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．５Ｈｚ），５．２７（ｓ，１Ｈ，），４．２８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝８．９Ｈｚ　Ｊ２＝５．０Ｈｚ），３．８９（ｍ，１Ｈ，），３．７２（ｍ，７Ｈ，），３．２６（ｑ，１Ｈ，Ｊ１＝５．２Ｈｚ），３．１１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ１＝１０．４Ｈｚ，Ｊ２＝２．７Ｈｚ），２．１６２（ｔ，１Ｈ，Ｊ１＝６．０Ｈｚ）ＭＳ：ｍ／ｚ　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{7}$に関する計算値６１９．７；実測値６１８．３０［Ｍ－１］$^{+}$。

【１３２３】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（ＷＶ－ＮＵ－２６５）の合成

【化１０６５】



工程１．ジエチレングリコールジメチルエーテル（３００ｍＬ）中のＮａＨ（１１．１５ｇ，２７８．７３ｍｍｏｌ，純度６０％）の溶液に、ジエチレングリコールジメチルエーテル（５０ｍＬ）中の３－オキソペンタンニトリル（１５．０４ｇ，１５４．８５ｍｍｏｌ）及び２，２－ジエトキシアセトニトリル（２０ｇ，１５４．８５ｍｍｏｌ）を約０．５時間にわたり０℃で滴下した。添加後、得られた混合物を、１時間にわたり８０℃で撹拌した。ＴＬＣは、２，２－ジエトキシアセトニトリルが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をＤＣＭ　１０００ｍＬとH_2O　５００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この粗生成物を、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１により３０分間にわたり１５℃で粉砕した。５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２２ｇ，収率６２．２５％）を黄色固形物として得た。

【１３２４】

工程２．ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中の５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２０ｇ，８７．６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（４．２１ｇ，１０５．１５ｍｍｏｌ，純度６０％）を０℃で滴下した。添加後、この混合物を、０．５時間にわたりこの温度で撹拌し、次いで、４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ）－５－クロロ－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３７．６５ｇ，８７．６３ｍｍｏｌ）を１５℃で滴下した。得られた混合物を、２時間にわたり６０℃で撹拌した。ＴＬＣは、４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ）－５－クロロ－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イルが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮを除去した。この反応混合物を、H_2O　５００ｍＬの１５℃での添加によりクエンチし、ＥｔＯＡｃ　１５００ｍＬで抽出し、合わせた有機層を塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（２０ｇ，収率３６．７３％）を、白色

固形物として得た。

【１３２５】

工程３．ＡｃＯＨ（３０ｍＬ）／Ｈ２Ｏ（１２０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（ジエトキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１７ｇ，２７．３５ｍｍｏｌ）の溶液。この混合物を、１４時間にわたり１５℃で撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。得られた固形物を、ろ過により単離し、洗浄し、真空下で乾燥させて、残渣を得た。この残渣は、さらなる精製を伴わなかった。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１４．９７ｇ，収率１００．００％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．２９（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６０－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．７７（ｍ，３Ｈ），３．８４－３．９３（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．５，６．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７２ｐｐｍ（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【１３２６】

工程４．ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（４－クロロベンゾイル）オキシ）－５－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ホルミル－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸メチル（１３ｇ，２３．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、NH_2NH_2．H_2O（６．９９ｇ，１１８．７６ｍｍｏｌ，純度８５％）を添加した。混合物を８０℃で７２時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。得られた固形物を、ろ過し、エタノールで洗浄し、高真空下で乾燥させて、灰白色固形物として残渣を得た。この残渣は、さらなる精製を伴わなかった。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（３．５ｇ，収率５８．４２％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝１２．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５０－８．７１（ｍ，２Ｈ），６．３８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｂｒｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３２－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３７ｐｐｍ（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【１３２７】

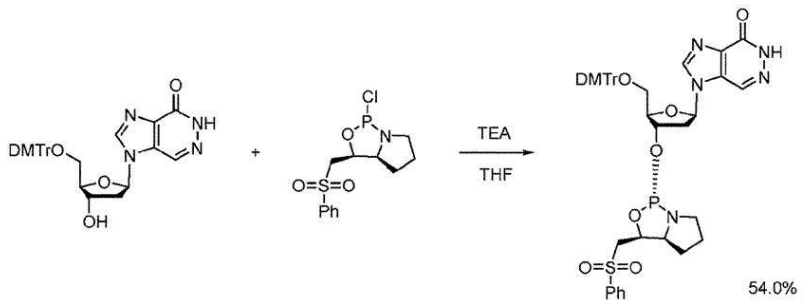
工程５．ＰＹ（１００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オン（４．５ｇ，１７．８４ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＤＭＴｒＣｌ（６．６５ｇ，１９．６３ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．０９ｇ，８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１５℃で撹拌した。反応混合物をH_2O　３００ｍＬとＥｔＯＡｃ　１０００ｍＬとの間で分配した。有機相を分離し、塩水３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６５（６．５ｇ、収率６５．６９％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ＝１２．７７（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．２８（ｍ，９Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．４Ｈｚ，４Ｈ），６．４２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑｕｉｎ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．８

３（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．４９ｐｐｍ（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）＝５５３，ＬＣＭＳ純度：９６．１％．

【１３２８】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，５－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－４－オンの合成

【化１０６６】



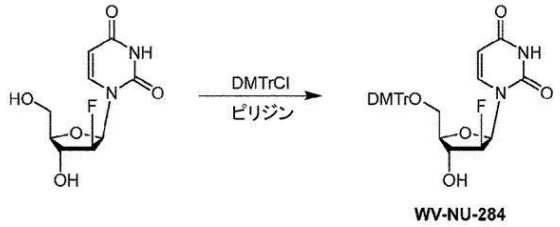
ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピリダジン－７－オン（３．００ｇ，５．４１ｍｍｏｌ）のスラリーに、トリエチルアミン（１．６６ｍＬ，１１．９ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．６２ｍＬ，８．６６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、６時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４９ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～４０％　ＡＣＮを適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、白色泡状物として標題の化合物（２．４５ｇ，収率５４．０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｔ，Ｊ＝７．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｔｄ，Ｊ＝３．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７５（ｓ，３Ｈ），３．７７２（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．０，７．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１４．９，１０．８，７．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｔｄｄ，Ｊ＝９．０，７．７，６．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．６，１０．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５４．４０；ＭＳ（ＥＳＩ），８７６．０５［Ｍ＋Ｋ］$^+$．

【１３２９】

１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル

）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２８４）の合成

【化１０６７】



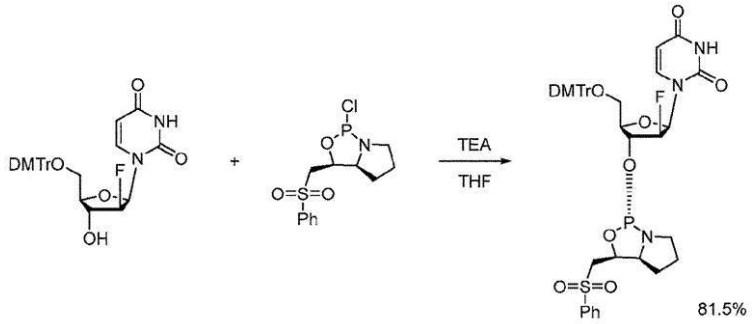
WV-NU-284

ピリジン（３５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１５ｇ，６０．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２２．７１ｇ，６７．０２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１２時間にわたり２０℃で撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、H_2O　３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２８４（２９．５ｇ，収率８８．２６％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．５１（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，７Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４７．３，ＬＣＭＳ　純度：９７．８％；ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝２：１）、Ｒｆ＝０．４。

【１３３０】

１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０６８】



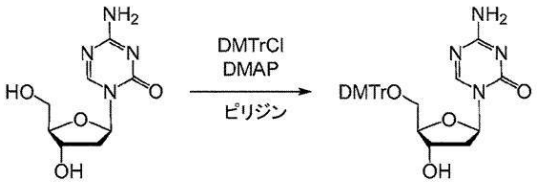
ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の乾燥１－［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１５．０ｇ，２７．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（８．３８ｍＬ，６０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル

）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，４８．６ｍＬ，４３．８ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２４６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３．２８ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１８．５ｇ，収率８１．５％）として得た。^{1}H　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．７０（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．１９（ｄｄ，Ｊ＝１８．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝５１．２，３．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．４，９．２，４．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１９．６，１３．０，９．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄｄｄｄ，Ｊ＝９．５，７．４，５．４，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．８，１０．２，８．５Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}P　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．５１；^{19}F　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－１９７．０６；ＭＳ（ＥＳＩ），８３０．１８［Ｍ－Ｈ］－．

【１３３１】

４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン（ＷＶ－２７４Ａ）の合成

【化１０６９】



WV-NU-274A

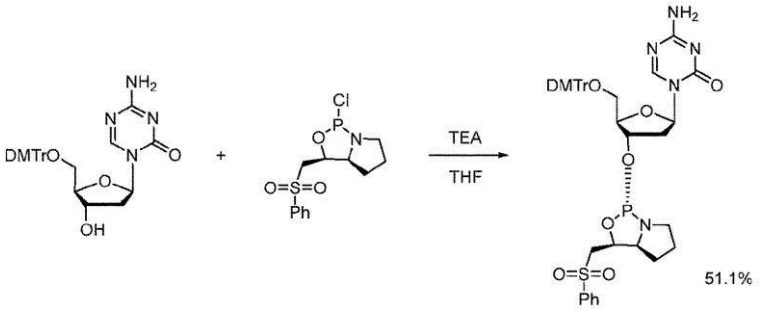
ピリジン（２００ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン（５．００ｇ，２１．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中においてＤＭＴ－Ｃｌ（７．４２ｇ，２１．９１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．３４ｇ，１０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：メタノール＝１：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７４Ａ（１７ｇ，収率９１．４０％）を、黄色固形物として得た。^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．３１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），６．０４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３２（

ｓ，１Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ）；ＴＬＣ：酢酸エチル：メタノール＝５：１，Ｒｆ＝０．４１；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５２９．３，ＬＣＭＳ　純度：９８．２７％．

【１３３２】

４－アミノ－１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オンの合成

【化１０７０】



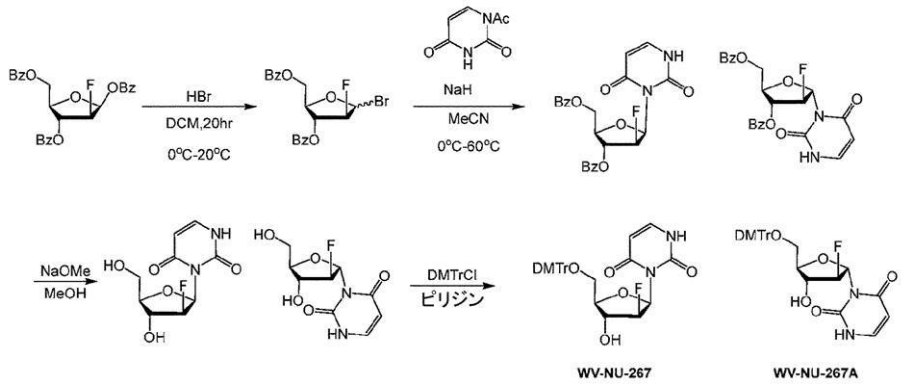
ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥４－アミノ－１－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１，３，５－トリアジン－２－オン（３．００ｇ，５．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．９７ｍＬ，１４．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１３．６ｍＬ，１０．２ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（５１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６７８ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～４０％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を黄色がかった灰白色泡状物（２．３５ｇ，収率５１．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄｑ，Ｊ＝８．６，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，４Ｈ），６．１２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｄｔ，Ｊ＝６．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄｑ，Ｊ＝１０．１，６．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．７６－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．１４（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．８，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，７．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６３（ｄｔｔ，Ｊ＝９．９，５．４，２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｄｔｄ，Ｊ＝１１．７，１０．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．７１；ＭＳ（ＥＳＩ），８５２．４５［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１３３３】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）

ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２６７）及び３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２６７Ａ）の合成

【化１０７１】



工程１．２バッチ：ＤＣＭ（１５００ｍＬ）中の二安息香酸（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイル（７５ｇ、１６１．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中の臭化水素（１５８．３７ｇ、６４５．９４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０～２０℃で２０時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を、５００ｍＬの氷水中に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、減圧下で蒸発させ、次いで粗生成物を除去し、酢酸が残留し、真空中で乾燥させた。安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（１３６ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。

【１３３４】

工程２．４バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２．３８ｇ、８０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６．４３ｇ、１６０．６６ｍｍｏｌ）を０℃で０．５時間添加し、次いで安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３４ｇ、８０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～６０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチルが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。４つのバッチの反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：１）により精製した。安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（１３ｇ，収率８．９０％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．３６－１１．３０（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３２－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．９６－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，１Ｈ）．ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５、Ｒｆ＝０．１７。安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４９ｇ，収率３３．５６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．４０（

ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．４７（ｍ，５Ｈ），６．６９－６．５４（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．０１（ｍ，１Ｈ），５．９２－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｔｄ，Ｊ＝３．７，７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．４７（ｍ，２Ｈ）；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５，$Ｒｆ_{2}$＝０．１１．

【１３３５】

工程３．ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（１３ｇ，２８．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（３．０９ｇ，５７．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応体に$ＮＨ_{4}Ｃｌ$（３．１ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１）により精製した。３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．６ｇ，収率９４．２９％）を、白色固形物として得た。$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４６（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（$Ｍ＋Ｈ^{+}$）：２６９．２，純度：９６．９％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１，Ｒｆ＝０．２１．

【１３３６】

工程４．Ｐｙ（５ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（６．６ｇ，２６．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｎ_{2}$中のＤＭＴＣｌ（９．０８ｇ，２６．８１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１～１：０～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝５：１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６７（１３ｇ，収率８８．４０％）を、白色固形物として得た。$^{1}ＨＮＭＲ$（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１５（ｍ，７Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，４Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．５４（ｍ，２Ｈ），５．３５－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－３．０３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（$Ｍ－Ｈ^{+}$）：５４７．３，純度：９５．９２％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．４８。

【１３３７】

工程５．ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４９ｇ，１０７．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（１２．８２ｇ，２３７．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応体に$ＮＨ_{4}Ｃｌ$（１２ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製した。３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１

Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５ｇ，収率９６．１５％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８０－１０．７１（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４２－６．３１（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．６８－５．５９（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝４．０，１２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：２４７．２，純度：９８．２６％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１、Ｒｆ＝０．２１。

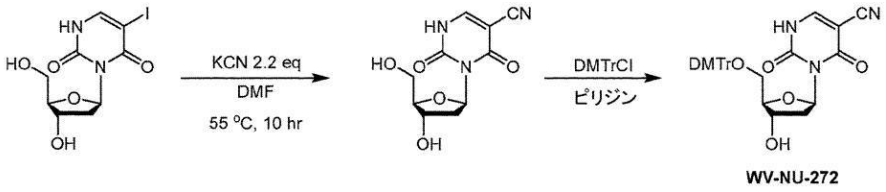
【１３３８】

工程６．Ｐｙ（５００ｍＬ）中の３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５ｇ，１０１．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_{2}$中のＤＭＴｒＣｌ（３４．４１ｇ，１０１．５５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝５：１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２６７Ａ（３４ｇ、収率６１．０４％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８１－１０．７８（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，７Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．５０－６．４０（ｍ，１Ｈ），５．８７－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．６２（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．２０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５４７．３，純度：９３．０７％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１，Ｒｆ＝０．４８．

【１３３９】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（ＷＶ－２７２）の合成

【化１０７２】



WV-NU-272

工程１．ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（３．６ｇ，１０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＣＮ（１．５１ｇ、２３．１９ｍｍｏｌ、９９３．４２ｕＬ）及び１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（１０．７５ｇ、４０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、５５℃で１５時間撹拌した。この混合物にｐＨを９に調整するための飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液を添加した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ ３００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ ２００ｍＬ＊３で抽出した。合わせた有機層を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：０～５：１）により精製した。３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（２．０ｇ、収率７７．６９％）を、黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：２５２．１；ＴＬＣ：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１、Ｒｆ＝０．５２。

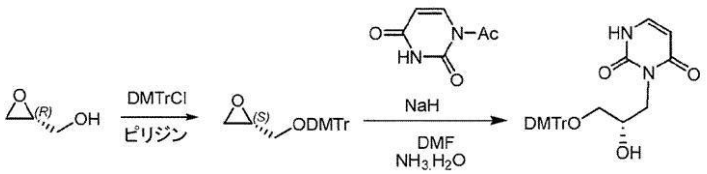
【１３４０】

工程２．２バッチ：ピリジン（３０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（２．５ｇ，９．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．３５ｇ，９．８７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、１５℃で１時間撹拌した。１０ｍＬ　ＭｅＯＨを混合物に添加し、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～０：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７２（９ｇ、収率８２．０６％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．３８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８４（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，４Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝４．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．３，８．３，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．９４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５５４．３，純度：９３．７０％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：２，Ｒｆ＝０．４５．

【１３４１】

（Ｓ）－３－（３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２３９）の合成

【化１０７３】



工程１．２つのバッチを設定した：ピリジン（１２５０ｍＬ）中の（Ｒ）－オキシラン－２－イルメタノール（２５ｇ，３３７．４８ｍｍｏｌ，２２．３２ｍＬ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１２５．７８ｇ，３７１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃で１０時間撹拌した。２つのバッチを混合した。混合物を、H_2O　２０００ｍＬで希釈し、酢酸エチル２０００ｍＬ＊３で抽出した。有機相を、無水Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）により精製した。（Ｓ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（１６０ｇ、粗製物）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３。

【１３４２】

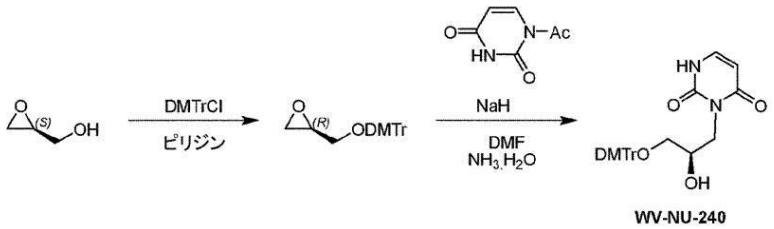
工程２．５つのバッチを設定した：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．５０ｇ，２９．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２２３．１４ｍｇ，５．５８ｍｍｏｌ、純度６０％）及び（Ｓ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（１０ｇ，２６．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。５つのバッチを混合した。混合物の溶液に、$NH_3.H_2O$（７２．８０ｇ、５１９．３２ｍｍｏｌ、純度２５％）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１４％の中間体状態が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、４０％の所望の化合物が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。この残渣を、H_2O　３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＣｌ　３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、酢酸エチル／メタノール＝１／０～５０／１）により精製し

た。化合物ＷＶ－ＮＵ－２３９（５ｇ，収率６２．５０％）を黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，４Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，７Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．８１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４８７．２，ＬＣＭＳ 純度：９５．３７％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１，Ｒｆ＝０．３．

【１３４３】

（Ｒ）－３－（３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２４０）の合成

【化１０７４】

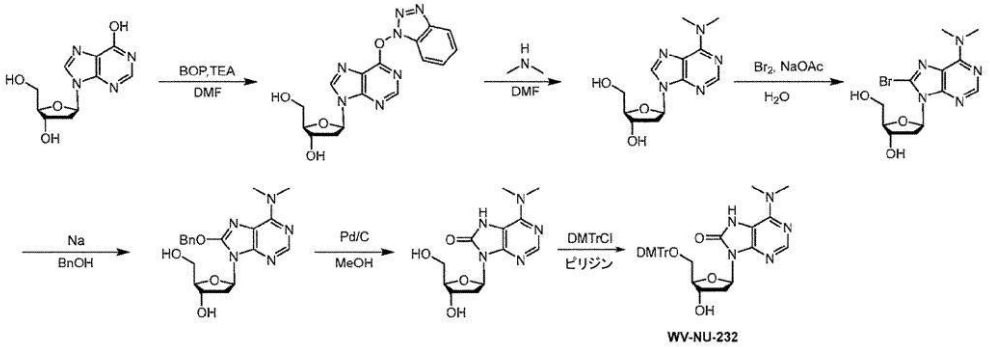


工程１．ピリジン（１０００ｍＬ）中の（Ｓ）－オキシラン－２－イルメタノール（２０ｇ，２６９．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（９１．４８ｇ，２６９．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。（Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（７２ｇ，収率７０．８４％）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３。

【１３４４】

工程２．５バッチ：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－アセチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４．５０ｇ，２９．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（２２３．０８ｍｇ，５．５８ｍｍｏｌ，純度６０％）及び（Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）オキシラン（１０ｇ，２６．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。５つのバッチを混合した。混合物の液体に、$NH_3.H_2O$（３６４．０４ｇ，２．６０ｍｏｌ，純度２５％）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１８％の中間体状態が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、２５％の所望の化合物ＷＶ－ＮＵ－２４０が検出された。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。この残渣を、H_2O ３００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ＊２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＣｌ ３００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、酢酸エチル／メタノール＝１／０～５０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２４０（２．５ｇ，収率３．８８％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０１（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８３（ｍ，４Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，７Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．７，９．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４８７．２，９９．３６％ 純度；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１，Ｒｆ＝０．３．

【１３４５】
９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－６－（ジメチルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（ＷＶ－２３２）の合成
【化１０７５】



工程１．ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（４５ｇ，１７８．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＯＰ（１５７．８２ｇ，３５６．８２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３６．１１ｇ，３５６．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。混合物は、さらなる精製を伴わなかった。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６５．８９ｇ、粗製物）を、白色固形物として得た。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝６：１）、Ｒｆ＝０．４８。
【１３４６】
工程２．ＤＭＦ（６５０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６４．６５ｇ、１７４．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（１７０．１７ｇ，５２２．２８ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルメタミン（２３．５４ｇ，２０８．９１ｍｍｏｌ，純度４０％）を添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この混合物を、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（３０ｇ，収率６１．７０％）を、白色固形物として得た。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝５：１）、Ｒｆ＝０．５５。
【１３４７】
工程３．酢酸ナトリウム（０．５Ｍ，２６０．００ｍＬ，５．５９当量）及びＡｃＯＨ（０．５Ｍ）緩衝液（ｐＨ４．７）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（６．５ｇ，２３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、Br_2（４．４６ｇ，２７．９３ｍｍｏｌ，１．４４ｍＬ，１．２当量）を添加した。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００／１～０／１）により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－ブロモ－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（１１ｇ、収率６５．９８％）を、黄色固形物として得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝８．１０－８．３０（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１１．９，

４．５Ｈｚ，３Ｈ），３．４９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．８Ｈｚ，６Ｈ），３．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．５，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１９ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＴＬＣ（酢酸エチル：ジクロロメタン＝１０：１）Ｒｆ＝０．４３．

【１３４８】

工程４．ＢｎＯＨ（２００ｍＬ）中のＮａ（４．４９ｇ，１９５．４３ｍｍｏｌ）の溶液に対して、混合物を、１５℃で１時間撹拌し、次いでＢｎＯＨ（１００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－ブロモ－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７ｇ，１９．５４ｍｍｏｌ）を、１５℃で滴下した。得られた混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の添加によりクエンチした。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン＝１００／０～０／１）により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルオキシ）－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７ｇ，収率３０．９８％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝７．５０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．４８（ｍ，３Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．５８（ｍ，２Ｈ），５．１３－５．２８（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．４３（ｍ，６Ｈ），２．８９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１０ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＴＬＣ（酢酸エチル：ジクロロメタン＝１０：１，Ｒｆ＝０．２）．

【１３４９】

工程５．ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（８－（ベンジルオキシ）－６－（ジメチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－３－オール（７ｇ，１８．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１ｇ，１８．１６ｍｍｏｌ，純度１０％）をN_2雰囲気下で添加した。この懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。この混合物を１２時間にわたり１５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下において撹拌した。この混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００／１～５／１）により精製した。６－（ジメチルアミノ）－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（５．３ｇ，収率９８．８２％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）＝２９６；ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）、Ｒｆ＝０．２。

【１３５０】

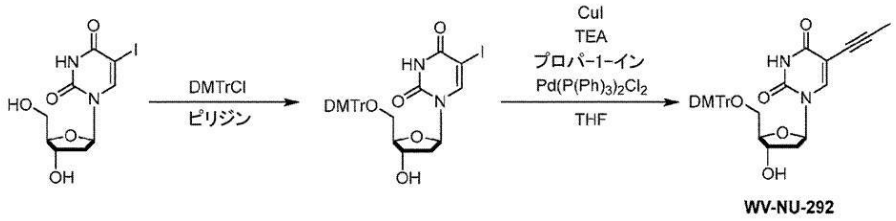
工程６．Ｐｙ（１００ｍＬ）中の６－（ジメチルアミノ）－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（５ｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．７４ｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２３２（７ｇ、収率６６．０６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ＝１０．９０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１５－７．３０（ｍ，７Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１９．９，８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．２１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，６Ｈ），３．１０－３．２２（ｍ，８Ｈ），３．０５（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，６．４Ｈｚ，１Ｈ

），２．０９ｐｐｍ（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）＝５９６，ｐｕｒｉｔｙ＝９５．５％；ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１），Ｒｆ＝０．６．

【１３５１】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２９２）の合成

【化１０７６】



工程１．ピリジン（１０００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０ｇ，５６．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１９．１４ｇ，５６．４８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（７．５９ｇ，６２．１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、飽和Na_2CO_3　２００ｍＬを添加することによりクエンチし、次いで水３００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１６ｇ，収率４３．１５％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．１０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２３－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６５５．３；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１），Ｒｆ＝０．３５．

【１３５２】

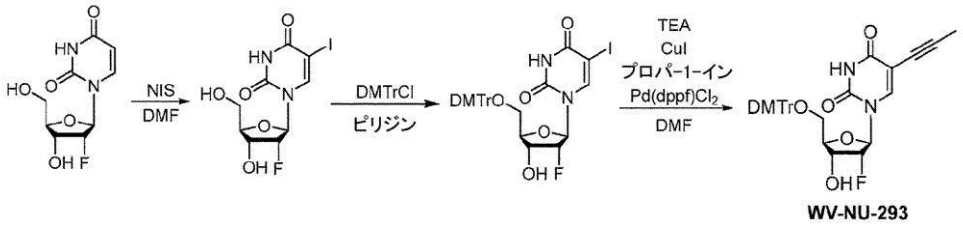
工程２．ＴＨＦ（１０００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１１．８７ｇ，１８．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化銅（１．７２ｇ，９．０４ｍｍｏｌ）及びジクロロパラジウム；N_2中のトリフェニルホスファン（１．２７ｇ，１．８１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７．３２ｇ，７２．３３ｍｍｏｌ）、プロパ－１－イン（１Ｍ，１８０．８２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、生成物が検出されたことを示した。反応混合物を、飽和Na_2CO_3　２００ｍＬを添加することによりクエンチし、水３００ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、塩水２００ｍＬで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２９２（８．５８ｇ、収率６３．８７％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．６５－１１．５６（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４１

（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．１３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５６７．３，ＬＣＭＳ　純度：９１．８９％；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝１：１，Ｒｆ＝０．２．

【１３５３】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－２９３）の合成

【化１０７７】



工程１．ＤＭＦ（８００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２４ｇ，９７．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（６５．８０ｇ，２９２．４５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＭＦを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１４ｇ，収率３８．６０％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．７２（ｓ，１Ｈ），８．５５－８．５０（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｄｄ，Ｊ＝０．９，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１１－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：３７１．１．ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１），Ｒｆ＝０．４．

【１３５４】

工程２．ピリジン（２５０ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２．６ｇ，３３．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（１２．６２ｇ，３７．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２０ｇ，収率８７．５７％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．９Ｈｚ，４Ｈ），５．８７－５．７８（ｍ，１

Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：６５３．２；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１），Ｒｆ＝０．３．

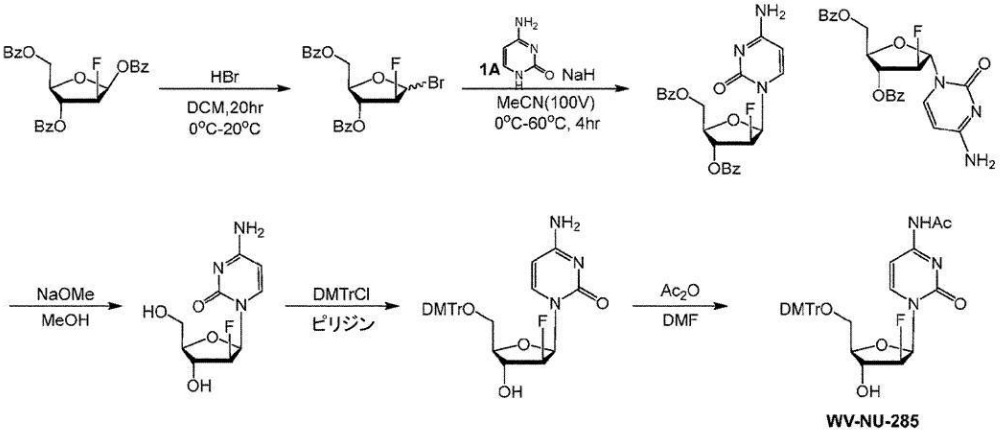
【１３５５】

工程３．ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－５－ヨードピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２ｇ，１７．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｕＩ（１．６９ｇ，８．９０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２．６０ｇ，３．５６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１８．００ｇ，１７７．９２ｍｍｏｌ）及びプロパ－１－イン（１Ｍ，１７７．９２ｍＬ）を２５℃で１２時間添加した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物を、Na_2CO_3　２００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＣｌ　５００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（中性条件）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２９３（２．２６ｇ，収率２３．９５％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，４Ｈ），５．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５８５．３，ＬＣＭＳ　純度：９９．０４％；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝１：１，Ｒｆ＝０．２．

【１３５６】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミド（ＷＶ－２８５）の合成

【化１０７８】



工程１．ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の二安息香酸（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－３－フルオロテトラヒドロフラン－２，４－ジイル（５０ｇ，１０７．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中の臭化水素（１０５．５８ｇ，４３０．６３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０～２０℃で２０時間撹拌した。２つのバッチの反応混合物を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、粗生成物から残存している酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイル

オキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４５ｇ，粗製物）を、黄色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３７。

【１３５７】

工程２．ＡＣＮ（２２００ｍＬ）中の４－アミノピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１７．７２ｇ，１５９．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（８．５１ｇ，２１２，６５ｍｍｏｌ）を０℃で０．５時間添加した。次いで、安息香酸（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－ブロモ－４－フルオロテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４５ｇ，１０６．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）により精製し、２３ｇの生成物の混合物を得て、生成物の混合物を、分取ＨＰＬＣ：（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％，２０分）により精製した。安息香酸（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－３－イル（５．７ｇ，１２．５７ｍｍｏｌ）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．１０－７．９５（ｍ，４Ｈ），７．７７－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．３６－６．２６（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．６０（ｍ，２Ｈ），５．５８－５．５０（ｍ，１Ｈ），５．５５－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．５６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：４５４．２；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５，Ｒｆ＝０．０４．

【１３５８】

工程３．ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の安息香酸（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－（（ベンゾイルオキシ）メチル）－４－フルオロテトラヒドロフラン－３－イル（５．６ｇ，１２．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＮａＯＭｅ（１．４７ｇ，２７．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応体にNH_4Cl（１２ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、次いで、真空濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝２：１）により精製した。４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３ｇ，収率９９．０６％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．０８（ｄｄ，Ｊ＝３．７，１８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０３－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１．７，１８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：２４６．１，純度：１００％；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝０：１，Ｒｆ＝０．００．

【１３５９】

工程４．Ｐｙ（１０ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３ｇ，１２．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＤＭＴ－Ｃｌ（４．１５ｇ，１２．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝１：１）により精製した。４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオ

ロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２．７ｇ，収率４０．３０％）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４６．４，純度：９２．７６％；ＴＬＣ：酢酸エチル：メタノール＝８：１、Ｒｆ＝０．３４。

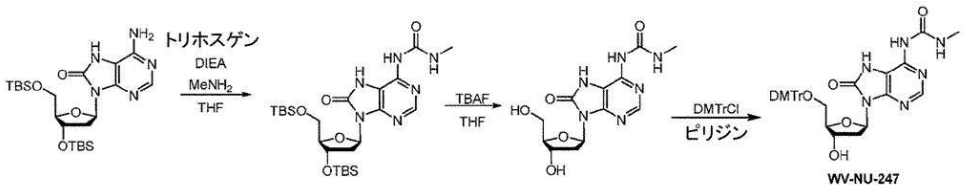
【１３６０】

工程５．ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の４－アミノ－１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２．７ｇ，４．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のAc_2O（１．１１ｇ，１０．８５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１：０～１０：１、５％　ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２８５（２．３ｇ，収率７９．１１％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２２（ｍ，９Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．１７（ｄｄ，Ｊ＝３．９，１６．１Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．００（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５８８．３，純度：９８．７５％；ＴＬＣ：ジクロロメタン：メタノール＝１０：１，Ｒｆ＝０．３８．

【１３６１】

１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（ＷＶ－２４７）の合成

【化１０７９】



工程１．３バッチ：ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（１０ｇ，２０．１７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６．５２ｇ，５０．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリホスゲン（２．６８ｇ，９．０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで$MeNH_2$（３７．７ｇ，３６４．１３ｍｍｏｌ，純度３０％）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。混合物を、氷水（２００ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊２）で抽出し、合わせた有機物をNa_2SO_4で脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製物を得た。残渣を、ＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、５：１）により精製し、次いで、混合物を、（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により粉砕し、ろ過し、ケーキを濃縮して、１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（６ｇ，収率１７．９３％）及び６－アミノ－９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン

（７ｇ，収率２３．３３％）を、回収された黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．２２－１０．０８（ｍ，１Ｈ），９．３２－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．１０（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．００（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７８（ｍ，９Ｈ），０．７３－０．７０（ｍ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ），－０．１０－－０．１８（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：５５３．２；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝３：１，Ｒｆ＝０．６１．

【１３６２】

工程２．ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（６ｇ，１０．８５ｍｍｏｌ，１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ，２７．１３ｍＬ，２．５当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。この反応混合物を、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。粗生成物を、ＭＰＬＣ（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝５：１、１０：１、８：１）により精製して、１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（３．５ｇ，粗製物）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ＋）：３２５．１；ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝８：１），Ｒｆ＝０．１５。

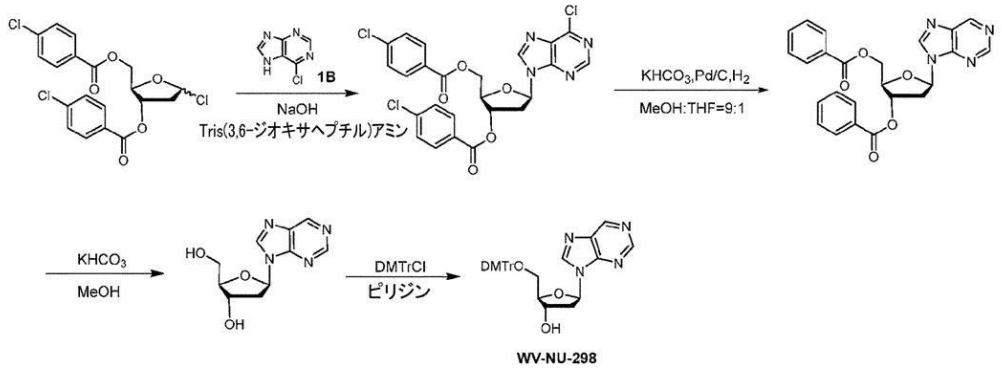
【１３６３】

工程３．ピリジン（５０ｍＬ）中の１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレア（３．５ｇ，１０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（３．６６ｇ，１０．７９ｍｍｏｌ）を添加し、この混合物を、１時間にわたり２５℃で撹拌した。ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、５分間撹拌し、混合物を濃縮して、粗製物を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１、次いで酢酸エチル／メタノール＝１／０～０／１、５％　ＴＥＡ）により精製して、黄色固形物としてＷＶ－ＮＵ－２４７（４ｇ，収率５８．８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．３４－１０．２０（ｍ，１Ｈ），９．３９－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．３０－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８５－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．２２－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：６２５．３；純度：９８．６％　純度；ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１），Ｒｆ＝０．４３．

【１３６４】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－オール（ＷＶ－２９８）の合成

【化１０８０】



工程１．ＡＣＮ（１０００ｍＬ）中の６－クロロ－７Ｈ－プリン（１０ｇ，６４．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＨ（１８．００ｇ，４５０．０３ｍｍｏｌ）、２－（２－メトキシエトキシ）－Ｎ，Ｎ－ビス［２－（２－メトキシエトキシ）エチル］エタンアミン（２０９．２６ｍｇ，６４７．０１ｕｍｏｌ）及び４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ）－５－クロロ－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（３０．５８ｇ，７１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製した。４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（２９ｇ，収率８１．８３％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６７－７．５０（ｍ，４Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７９－５．７３（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５４（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝３．５，６．２，１４．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５６９；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１），Ｒｆ＝０．６．

【１３６５】

工程２．６バッチ：ＭｅＯＨ（４５０ｍＬ）及びＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－クロロ安息香酸（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－クロロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（（４－クロロベンゾイル）オキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（２５ｇ，４５．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３ｇ，４５．６４ｍｍｏｌ，純度３０％）及びＫＨＣＯ$_{3}$（１０．０５ｇ，１００．４１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物をＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下において１５時間にわたり２５℃で撹拌した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。バッチを後処理のために合わせた。安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（８０ｇ，粗製物）を、黄色固形物として得た。ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：４４５．３。

【１３６６】

工程３．３バッチ。ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の安息香酸（（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（ベンゾイルオキシ）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－２－イル）メチル（４０ｇ，９０．００ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＨＣＯ$_{3}$（１８．０２ｇ，１８０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。この反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。バッチを後処理のために合わせた。この粗生成物を、石油エーテル（５００ｍｌ）：酢酸エチル（１００ｍＬ）から２５℃で再結晶により精製した。（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシ

メチル）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－オール（６０ｇ，収率４．０７％）を、白色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．１８（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６８－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｔｄ，Ｊ＝６．３，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：２３７．２；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝１：１，Ｒｆ＝０．３．

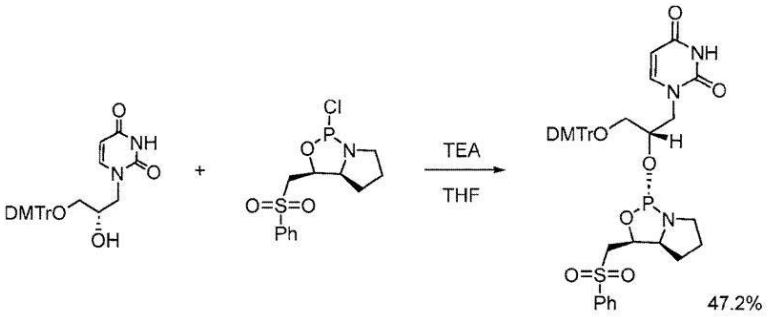
【１３６７】

工程４．３バッチ。Ｐｙ（７００ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－（９Ｈ－プリン－９－イル）テトラヒドロフラン－３－オール（２０ｇ，８４．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（２８．６９ｇ，８４．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物に、メタノール（５０ｍｌ）を添加し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。バッチを後処理のために合わせた。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１～ジクロロメタン：メタノール＝１／０～０／１）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２９８（３０ｇ，収率２２．０６％）を、黄色固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．１８（ｓ，１Ｈ），８．９０－８．８１（ｍ，１Ｈ），８．７７－８．６８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，７Ｈ），６．８２－６．７０（ｍ，４Ｈ），６．５５－６．４６（ｍ，１Ｈ），５．４８－５．３７（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ$^{+}$）：５３７．３，ＬＣＭＳ　純度：９０．１３％；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル）＝０：１，Ｒｆ＝０．３．

【１３６８】

１－（（Ｓ）－３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）プロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０８１】



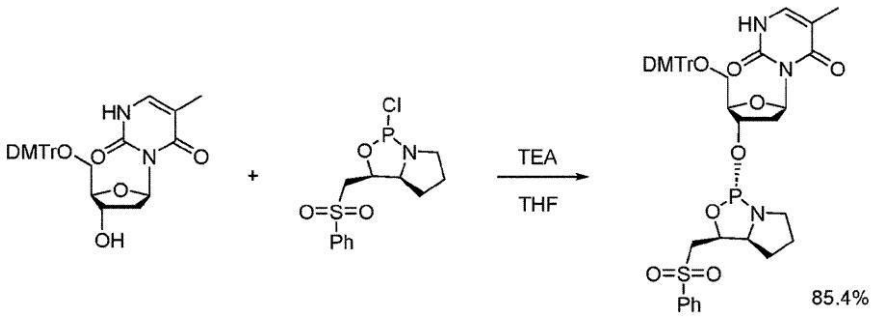
ＴＨＦ（６ｍＬ）中の乾燥１－［（２Ｓ）－３－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］－２－ヒドロキシ－プロピル］ピリミジン－２，４－ジオン（７８７ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．５６ｍＬ，４．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，３．８７ｍＬ，２．９０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１５μＬ）によりクエンチした。無水ＭｇＳＯ$_{4}$（１９３ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエ

チルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（０．５８７ｇ，収率４７．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．５０（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，４Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，７．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９３（ｓ，３Ｈ），３．７９１（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｔｔｄ，Ｊ＝１３．９，９．５，８．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，１０．５，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６９（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．１，７．１，６．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５５．４２；ＭＳ（ＥＳＩ），７７０．０９［Ｍ－Ｈ］$^{－}$．

【１３６９】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０８２】



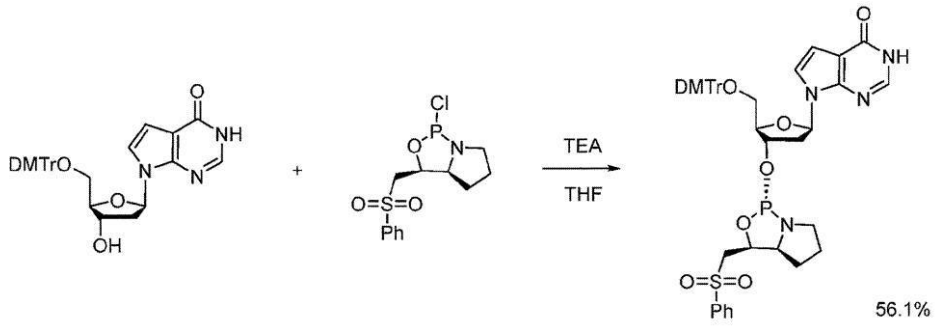
ＴＨＦ（３６ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－メチル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（４．８０ｇ，８．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３．０７ｍＬ，２２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，２１．２ｍＬ，１５．９ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（７９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０６ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（６．２３ｇ，収率８５．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．８９（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．

３８－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｔｔ，Ｊ＝７．３，１．８Ｈｚ　１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．９４－４．８６（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔｄ，Ｊ＝６．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５１（ｓ，３Ｈ），３．７４７（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．２７（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．７，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．７，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０（ｄｔ，Ｊ＝８．２，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｔｄｔ，Ｊ＝７．８，５．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．０６ｄｔｄ，Ｊ＝１１．６，１０．１，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．６４；ＭＳ（ＥＳＩ），８６６．０１［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１３７０】

７－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－３，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オンの合成

【化１０８３】



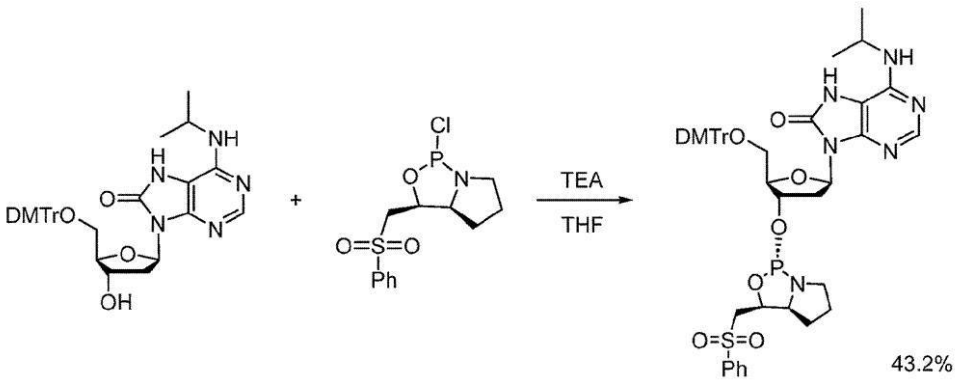
ＴＨＦ（２２．５ｍＬ）中の７－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オン（３．００ｇ，５．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．８９ｍＬ，１３．５ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，１３．０ｍＬ，９．７５ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６５０ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～５０％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（２．５５ｇ，収率５６．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１２．３５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄｄｔ，Ｊ＝９．０，５．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３

．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．７，７．６，３．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５２．６９；ＭＳ（ＥＳＩ），８７５．１０［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１３７１】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－（イソプロピルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンの合成

【化１０８４】



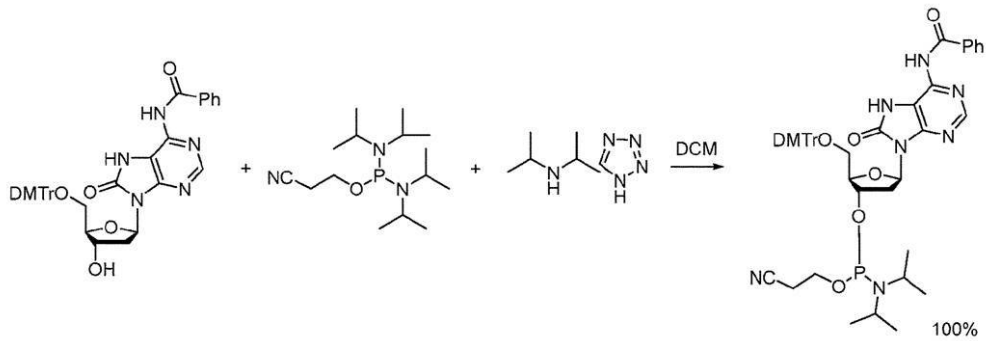
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－（イソプロピルアミノ）－７Ｈ－プリン－８－オン（２．００ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．１４ｍＬ，８．１７ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７５Ｍ，６．９８ｍＬ，５．２３ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３９２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１５％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（１．２６ｇ，収率４３．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７９－６．７１（ｍ，４Ｈ），６．２９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．４８（ｍ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝６．２，５．３Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７３７（ｓ，３Ｈ），３．７３５（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｐ，Ｊ＝９．４，４．８，４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｄｄｔ，Ｊ＝１９．６，９．３，５．３Ｈｚ，３Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｑｄ，Ｊ＝９．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），

２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．２，８．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．６，１１．７，８．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｈ，Ｊ＝７．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，６Ｈ），１．１２（ｔｄ，Ｊ＝１１．１，１０．５，６．３Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．５５；ＭＳ（ＥＳＩ），８９５．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３７２】

（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ベンズアミド－８－オキソ－７，８－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－２－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）テトラヒドロフラン－３－イル（２－シアノエチル）ジイソプロピルホスホラミダイトの合成

【化１０８５】



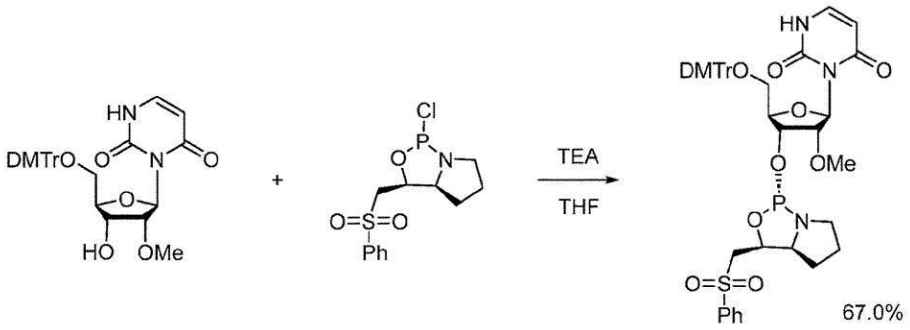
ＤＣＭ（８４ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］ベンズアミド（３０．０ｇ，４４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、２－シアノエチルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（３５．４ｍＬ，１１１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。溶液を、５分間撹拌した。ジイソプロピルアンモニウムテトラゾール（２．２９ｇ，１３．４ｍｍｏｌ）を一度に加えた。撹拌を０℃で５分間続けた。氷／水浴を取り外した。得られた反応溶液を、６時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～７０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３９．３ｇ，収率１００％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄｔ，Ｊ＝７．７，３．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｑ，Ｊ＝９．１，８．６Ｈｚ，４Ｈ），６．４２（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，６Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝６．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｔｄ，Ｊ＝６．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１６（ｍ，９Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．４９，１４８．３０；ＭＳ（ＥＳＩ），８７４．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３７３】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－メトキシ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェ

ニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０８６】

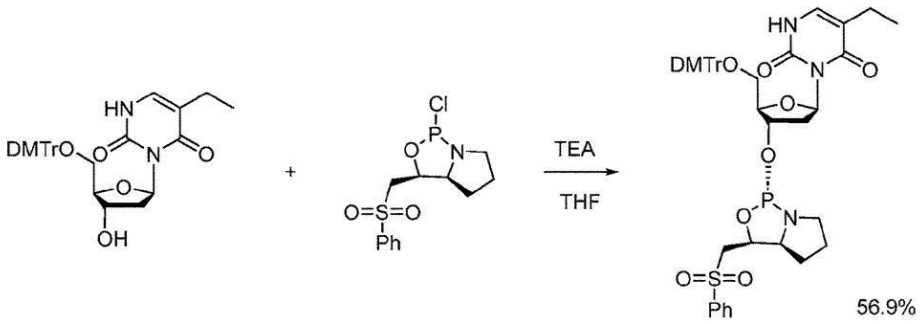


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．７２ｍＬ，１２．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．５１ｍＬ，８．５６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間１５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．０２ｇ，収率６７．０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７４（ｍ，５Ｈ），６．３５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄｔ，Ｊ＝９．５，６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｑ，Ｊ＝６．８，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，６Ｈ），３．６６（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｑｄ，Ｊ＝９．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．１，８．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．５９；ＭＳ（ＥＳＩ），８４４．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３７４】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－エチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０８７】

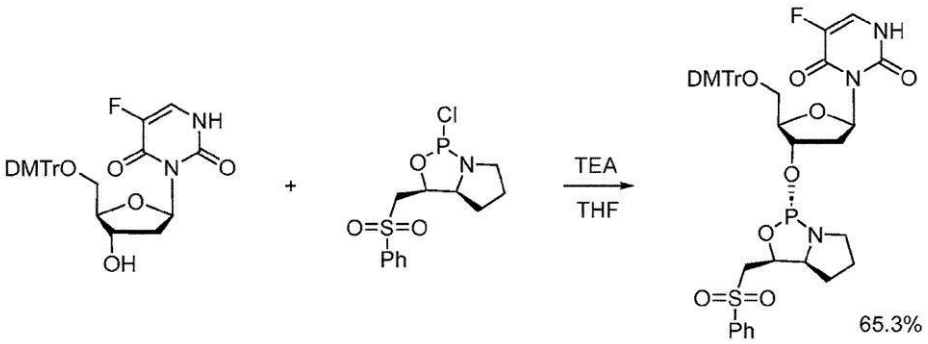


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－エチル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．７２ｍＬ，１２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．５５ｍＬ，８．５９ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４４ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～９０％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（２．５７ｇ，収率５６．９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．３８（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．４Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），４．９４－４．８７（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４５（ｓ，３Ｈ），３．７４０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．２５（ｍ，５Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｑｔ，Ｊ＝７．４，１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．２，７．３，６．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．８１；ＭＳ（ＥＳＩ），８８０．５１［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１３７５】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０８８】

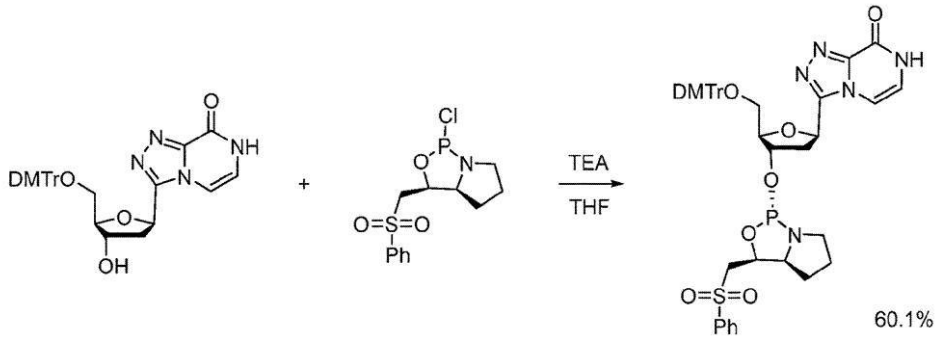


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．００ｇ，９．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．９２ｍＬ，２１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１６．２ｍＬ，１４．６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（８２μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０９ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（４．９５ｇ，収率６５．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｔ，Ｊ＝７．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｔｄ，Ｊ＝６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．２６（ｍ，５Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．２９；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－１６４．７８；ＭＳ（ＥＳＩ），８７０．１８［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１３７６】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８（７Ｈ）－オンの合成

【化１０８９】

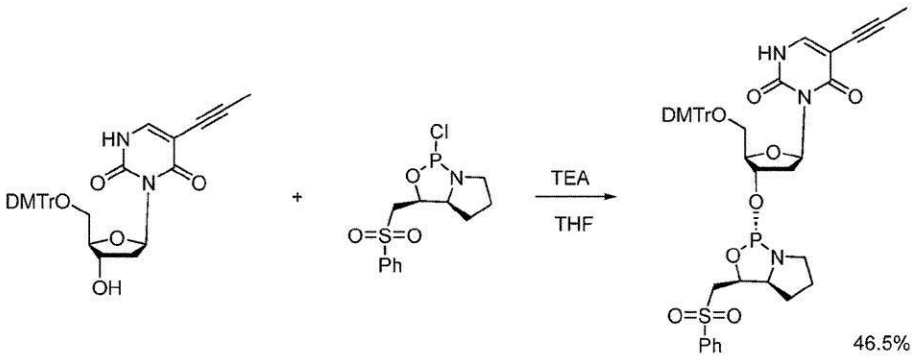


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－７Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－オン（３．００ｇ，５．４１ｍｍｏｌ）のスラリーに、トリエチルアミン（１．７３ｍＬ，１２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．６２ｍＬ，８．６６ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、６時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４９μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６４９ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．７２ｇ，収率６０．１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．２Ｈｚ，４Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，４Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｔ，Ｊ＝７．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔｔ，Ｊ＝６．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，１０．１，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，１０．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｔｄｄ，Ｊ＝７．７，５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．５１；ＭＳ（ＥＳＩ），８３６．４３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１３７７】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９０】

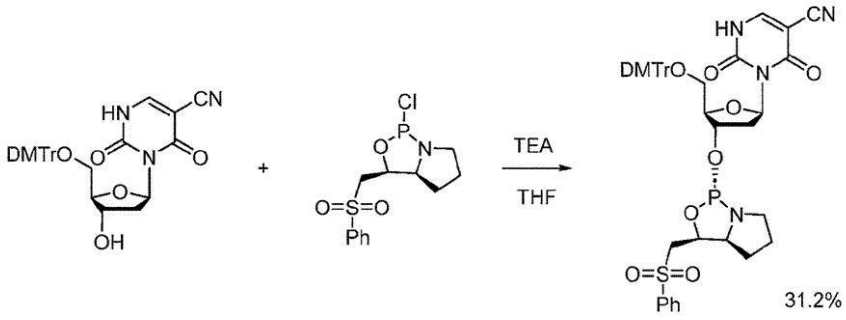


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－プロパ－１－インイル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６９ｍＬ，１２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．３８ｍＬ，８．４４ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２時間４５分にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６３３ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．０９ｇ，収率４６．５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，４Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８１（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７５５（ｓ，３Ｈ），３．７５０（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｔｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，８．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｔｐ，Ｊ＝１０．９，３．９，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄｄｄｄ，Ｊ＝９．４，７．５，５．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５０．０８；ＭＳ（ＥＳＩ），８９０．１７［Ｍ＋Ｋ］$^+$．

【１３７８】

３－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－カルボニトリルの合成

【化１０９１】

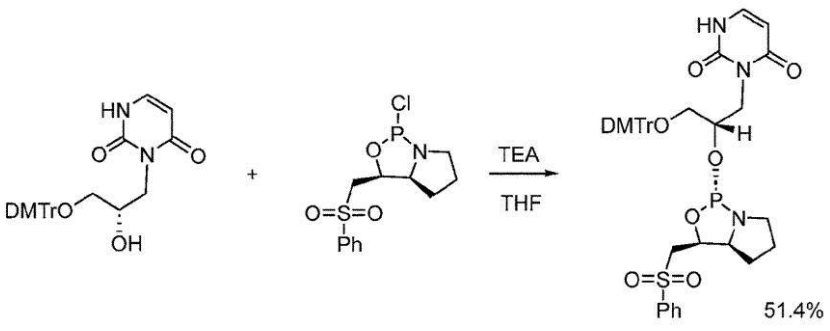


ＴＨＦ（２７ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－２，４－ジオキソ－１Ｈ－ピリミジン－５－カルボニトリル（４．５０ｇ，８．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６０ｍＬ，１８．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１４．４ｍＬ，１３．０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（７３μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（９７２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～５０％　ＡＣＮ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた生成物は純粋ではなく、そのため、それを、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより再び精製して、標題の化合物を淡褐色泡状物（２．１２ｇ，収率３１．２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７２（ｍ，５Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．９０（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，８．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｄｔｔ，Ｊ＝１１．８，７．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．１，９．６，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４７．５３；ＭＳ（ＥＳＩ），８３７．５７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１３７９】

３－（（Ｓ）－３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）プロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９２】

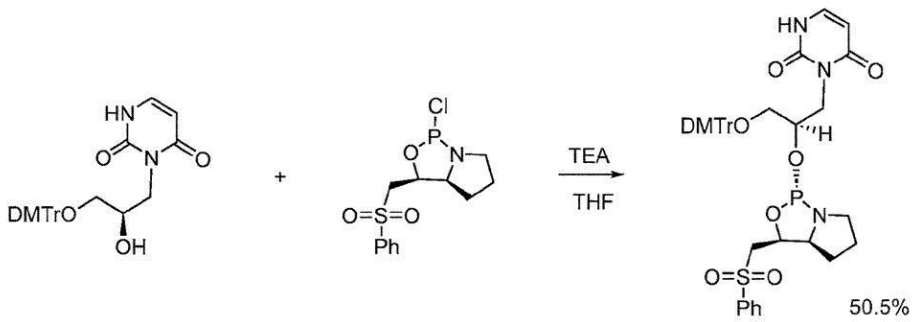


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｓ）－３－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］－２－ヒドロキシ－プロピル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．５０ｇ，５．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６４ｍＬ，１１．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．１０ｍＬ，８．１９ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４６μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６１４ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を灰白色泡状物（２．０３ｇ，収率５１．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．４５（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３３（ｄｔ，Ｊ＝９．８，２．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｔ，Ｊ＝８．９，２．９Ｈｚ，４Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｔｄｄ，Ｊ＝１１．２，７．８，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７６（ｍ，６Ｈ），３．６４（ｄｑ，Ｊ＝９．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．６，１０．２，９．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｄｐ，Ｊ＝１２．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．１，６．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１２－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．２８；ＭＳ（ＥＳＩ），８１０．２８［Ｍ＋Ｋ］$^+$．

【１３８０】

３－（（Ｒ）－３－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）－２－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）プロピル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９３】

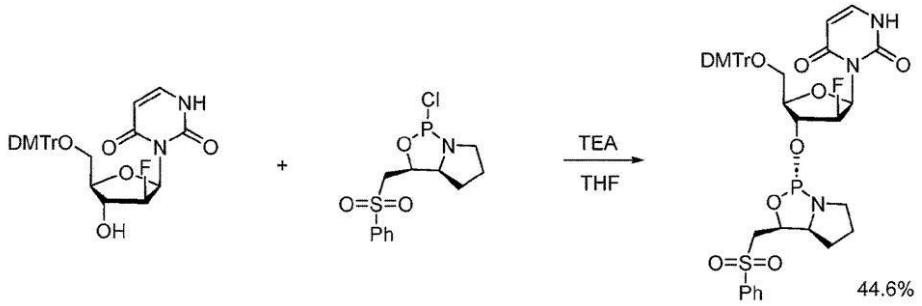


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ）－３－［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］－２－ヒドロキシ－プロピル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２．００ｇ，４．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．３１ｍＬ，９．４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，７．２８ｍＬ，６．５５ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４９１ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．６０ｇ，収率５０．５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，６．０，２．８Ｈｚ，４Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．７７（ｍ，４Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｄｑ，Ｊ＝１４．１，７．３，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，６Ｈ），３．５７（ｄｑ，Ｊ＝９．９，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，７．８，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｑｄ，Ｊ＝７．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１０－１．０２（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５７．５９；ＭＳ（ＥＳＩ），７７０．１８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１３８１】

３－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９４】

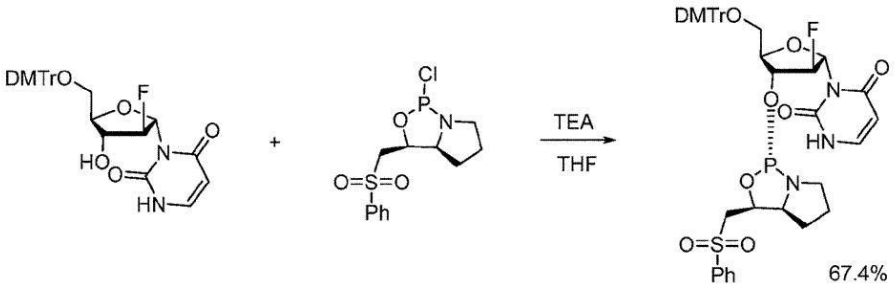


ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（５．００ｇ，９．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．７９ｍＬ，２０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を－２０℃まで冷却した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１６．２ｍＬ，１４．６ｍｍｏｌ）を迅速に滴下した。得られたスラリーを室温までゆっくりと温め、室温で３時間撹拌を続けた。ＬＣＭＳは、微量なヌクレオシドが残存したことを示した。さらに４時間にわたり撹拌した。この反応を、水（８２μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０９ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．３８ｇ，収率４４．６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．１６（ｓ，１Ｈ），７．８８－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７２（ｍ，６Ｈ），５．５７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝５４．１，７．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．３，７．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝９．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２６（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｑｄ，Ｊ＝９．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｐｔ，Ｊ＝８．８，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．１８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－１９９．７１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）；ＭＳ（ＥＳＩ），８３０．５６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１３８２】

３－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９５】

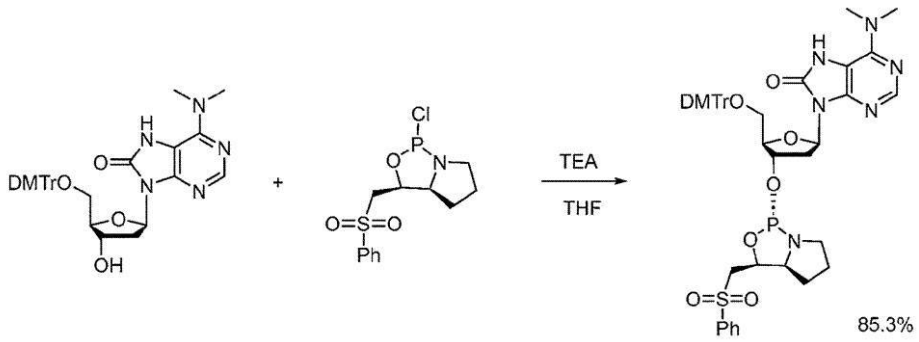


ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（１０．０ｇ，１８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（５．５９ｍＬ，４０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，３４．４ｍＬ，３１．０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、２．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（１６４μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（２．１８ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製した。より純粋ではない生成物画分を合わせ、濃縮し、同じ勾配を適用してさらにもう１回精製した。２つのカラム精製からの合わせた純粋な生成物画分を合わせ、濃縮し、高真空でさらに乾燥させて、標題の化合物を白色泡状物（１０．２ｇ、収率６７．４％）として得た。^{1}H　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９１－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄｔ，Ｊ＝５６．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｄｔ，Ｊ＝８．２，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，６Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３０（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．２，８．５，８．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，１Ｈ）；^{31}P　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．７８；^{19}F　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－１８６．６２；ＭＳ（ＥＳＩ），８３０．４６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１３８３】

９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－６－（ジメチルアミノ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンの合成

【化１０９６】

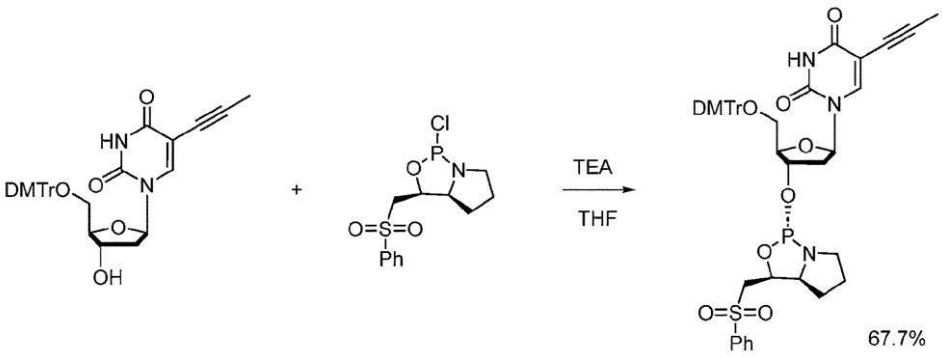


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－６－（ジメチルアミノ）－７Ｈ－プリン－８－オン（３．００ｇ，５．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．５４ｍＬ，１１．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．４８ｍＬ，８．５３ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４５μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６０２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．７７ｇ，収率８５．３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，４Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．３５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｐ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，６Ｈ），３．１０（ｑｄ，Ｊ＝９．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄｑ，Ｊ＝１２．４，８．７，４．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｑｄ，Ｊ＝７．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｔｑ，Ｊ＝１９．２，１０．２，８．７Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．２２；ＭＳ（ＥＳＩ），８８１．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３８４】

１－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９７】

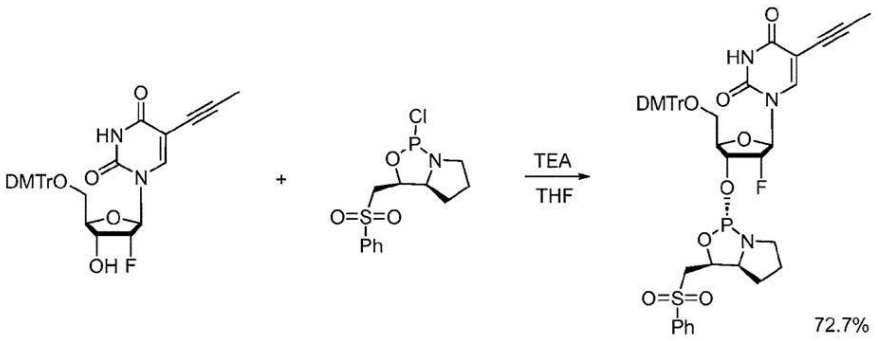


ＴＨＦ（１８ｍＬ）中の乾燥１－［（２Ｒ，４Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－プロパ－１－インイル－ピリミジン－２，４－ジオン（３．００ｇ，５．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．６２ｍＬ，１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，９．９７ｍＬ，８．９７ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（４７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（６３３ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（３．０４ｇ，収率６７．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．２４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８３（ｍ，４Ｈ），６．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｔ，Ｊ＝７．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝９．８，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｔｔ，Ｊ＝８．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１２．１，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５３．８８；ＭＳ（ＥＳＩ），８５０．４６［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）．

【１３８５】

１－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１０９８】

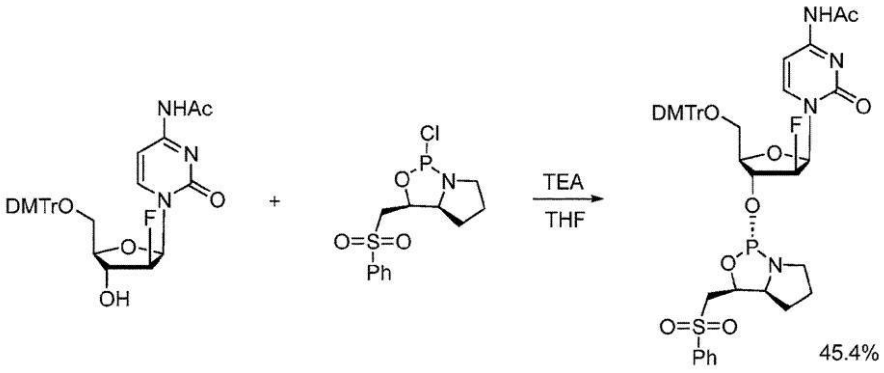


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の乾燥１－［（３Ｓ，４Ｓ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－５－プロパ－１－インイル－ピリミジン－２，４－ジオン（２．００ｇ，３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．０９ｍＬ，７．８４ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，６．４４ｍＬ，５．８０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（３１μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（４０９ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（２．１６ｇ，収率７２．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９２（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．０Ｈｚ，４Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），６．００（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝５２．０，４．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１５．１，８．５，６．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．７８３（ｓ，３Ｈ），３．７８１（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｑｄ，Ｊ＝１０．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｄｑｔ，Ｊ＝１１．０，７．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５４．１１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－２０１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ）；ＭＳ（ＥＳＩ），８６８．３７［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）．

【１３８６】

Ｎ－（１－（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－フルオロ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アセトアミドの合成

【化１０９９】

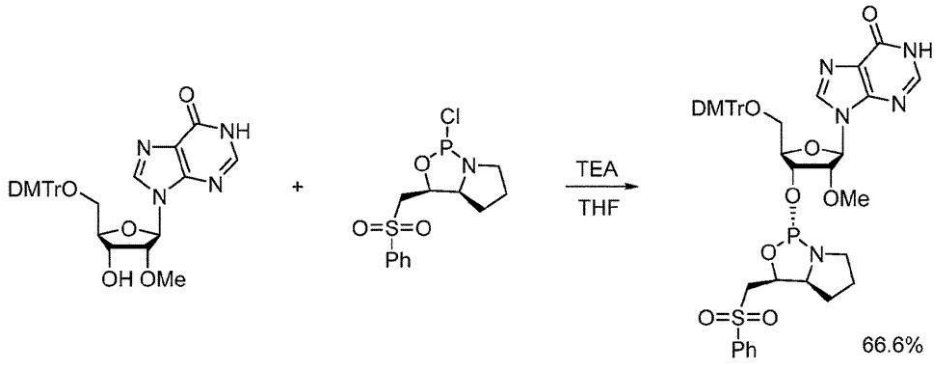


ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［１－［（２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－オキソ－ピリミジン－４－イル］アセトアミド（２．００ｇ，３．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．０９ｍＬ，７．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，６．４１ｍＬ，５．７７ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了しなかったことを示した。追加のトリエチルアミン（０．３１ｍＬ，２．２ｍｍｏｌ）を添加した。追加の（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１．８８ｍＬ，１．７０ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。スラリーを、さらに２時間にわたり室温で撹拌した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の４０～１００％　ＥｔＯＡｃ（移動相Ａは、１％トリエチルアミンを含有し、移動相Ｂは、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．３５ｇ，収率４５．４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，７Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，４Ｈ），６．２１（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝５１．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．９，９．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑｄ，Ｊ＝９．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｐｄ，Ｊ＝７．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５１．２３；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（５６５ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　－１９７．００；ＭＳ（ＥＳＩ），８７３．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３８７】

９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－メトキシ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－１，９

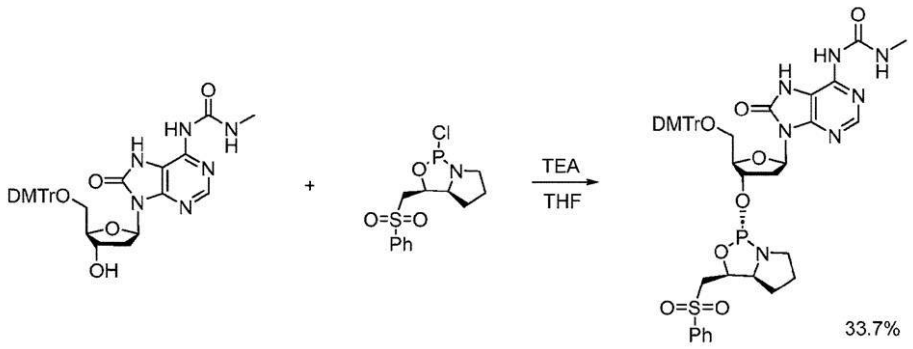
－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オンの合成
【化１１００】



ＴＨＦ（３７．５ｍＬ）中の乾燥５’－ＤＭＴ－２’－Ｏ－メチルイノシン（５．００ｇ，８．５５ｍｍｏｌ）の濁った溶液に、トリエチルアミン（２．８６ｍＬ，２０．５ｍｍｏｌ）を添加した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，１７．１ｍＬ，１５．４ｍｍｏｌ）を、迅速に滴下した。得られたスラリーを、３．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、微量のヌクレオシド出発材料が残存したことを示した。反応混合物を、さらに２．５時間にわたり撹拌した。反応混合物が非常に混濁したため、追加のＴＨＦ（７５ｍＬ）を添加した。この反応を、水（７７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１．０３ｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＤＣＭ中の０～１００％　ＡＣＮ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（４．９４ｇ，収率６６．６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１２．６２（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．１Ｈｚ，４Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄｔ，Ｊ＝９．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｓ，３Ｈ），３．４２－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄｄｑ，Ｊ＝１１．３，７．５，４．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．６，９．７，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１７－１．０７（ｍ，１Ｈ）．；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１５４．６１；ＭＳ（ＥＳＩ），８６８．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３８８】
１－（９－（（２Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）－３－メチルウレアの合成

【化１１０１】

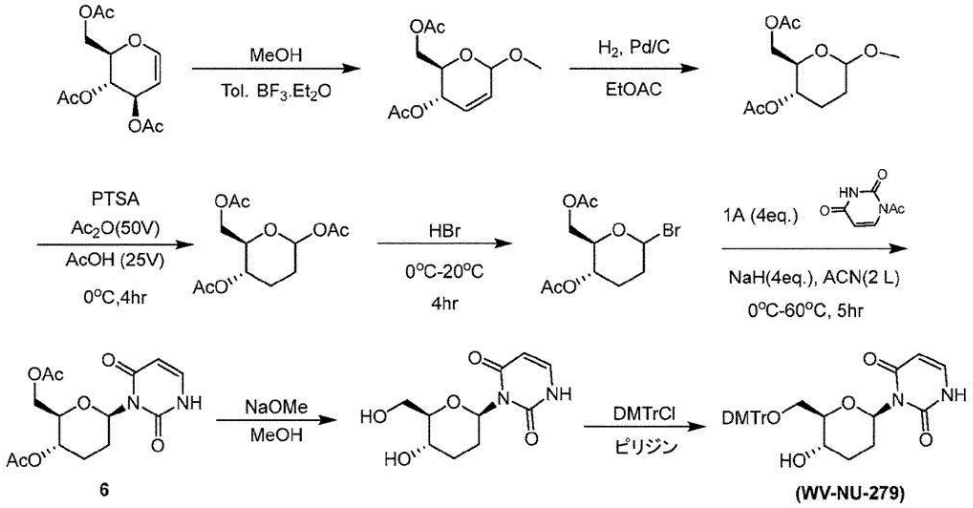


ＴＨＦ（６ｍＬ）中の乾燥１－［９－［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－７Ｈ－プリン－６－イル］－３－メチル－ウレア（１．００ｇ，１．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．４９ｍＬ，３．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，２．８４ｍＬ，２．５５ｍｍｏｌ）を滴下した。氷／水浴を取り除いた。得られたスラリーを、３時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣは、微量のヌクレオシド出発材料が残存したことを示した。反応混合物を、さらに３時間にわたり撹拌した。この反応を、水（１４μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（１９１ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％　ＡＣＮ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（０．４８９ｇ，収率３３．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１０．５５（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．０３（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．６８（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），３．０２（ｔｄ，Ｊ＝１０．１，９．５，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｔｔ，Ｊ＝１１．８，７．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．５，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１５－１．０７（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４９．９７；ＭＳ（ＥＳＩ），９０８．４７［Ｍ－Ｈ］$^-$）．

【１３８９】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７９）の合成

【化１１０２】



工程１．三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（２２．１６ｇ，１５６．１１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２．９５ｇ，４０４．０４ｍｍｏｌ，１６．３５ｍＬ，２．２当量）及びＴｏｌ．（６００ｍＬ）中の二酢酸（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２－（アセトキシメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジイル（５０ｇ，１８３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。混合物を２０℃で６．５時間撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。溶液を０℃まで冷却し、Et_3N（２０．４５ｍＬ）でクエンチし、０℃で１０分間維持した後、Na_2CO_3（１９．４５ｇ）を溶液に添加した。ろ液を濃縮して残渣を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１、１．０ｖｏｌ％ Et_3Nを伴う）により精製した。酢酸（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（４４ｇ，収率９８．０９％）を、無色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝５．７３－５．８７（ｍ，２Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０２ｐｐｍ（ｓ，４Ｈ）；ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．２３．

【１３９０】

工程２．ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）中の酢酸（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシ－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（４４ｇ，１８０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．０７ｍｇ，１８０．１５ｍｍｏｌ，純度１０％）を得た。この混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下において１８時間にわたり２５℃で撹拌した。反応は、ＴＬＣによればきれいであった。不溶性材料を、セライトのパッドに通してろ過により除去した。パッドをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製した。酢酸（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（４３ｇ，収率９６．９３％）を、無色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ，４００ＭＨｚ）：δ＝４．６７－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．８１－２．０２ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ）；ＴＬＣ：（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）Ｒｆ＝０．３０．

【１３９１】

工程３．２バッチ：ＡｃＯＨ（１３５ｍＬ）中の酢酸（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－メトキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（５４ｇ，２１９．２

８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ac_2O（２９４．３０ｇ，２．８８ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＰＴＳＡ（７５．５２ｇ，４３８．５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で４時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応体を、５００ｍＬの氷水に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。次いで、粗生成物から残存している酢酸を除去し、真空中で乾燥させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１５：～０：１）により精製した。二酢酸（５Ｓ，６Ｒ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，５－ジイル（１０９．６ｇ，収率８４．３１％）を、無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝５．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄｔ，Ｊ＝４．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８９（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７０（ｍ，３Ｈ）；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１．５，Ｒｆ＝０．３９．

【１３９２】

工程４．ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の二酢酸（５Ｓ，６Ｒ）－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２，５－ジイル（２３ｇ，８３．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中の臭化水素（１Ｍ）を添加した。混合物を０℃で４時間撹拌した。反応混合物を、３００ｍＬの氷水中に注ぎ、有機相を分離し、水（５ｘ２００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、減圧下で蒸発させ、次いで粗生成物を除去し、酢酸が残留し、真空中で乾燥させた。酢酸（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（２４ｇ，収率９６．９７％）を、無色油状物として得た。ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）、Ｒｆ＝０．２６。

【１３９３】

工程５．２バッチ：ＡＣＮ（２０００ｍＬ）中の１－アセチル－１ｌ４－ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５．０７ｇ，１６２．６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（６．５１ｇ，１６２．６４ｍｍｏｌ）を０℃で０．５時間添加し、次いで、N_2中の酢酸（（２Ｒ，３Ｓ）－３－アセトキシ－６－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（１２ｇ，４０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０～６０℃で３．５時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物５が完全に消費され、３つの新たなスポットが形成されたことを示した。２つのバッチの反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、２０分）により精製した。酢酸（（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ）－３－アセトキシ－６－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（１．５ｇ，収率１１．５％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｔ，Ｊ＝４．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，５．１，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，６Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３４９．１；ＴＬＣ：石油エーテル：酢酸エチル＝１：１，Ｒｆ＝０．０７．

【１３９４】

工程６．ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の酢酸（（２Ｒ，３Ｓ，６Ｒ）－３－アセトキシ－６－（２，６－ジオキソ－３，６－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メチル（１．５ｇ，４．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＯＭｅ（７４５．０４ｍｇ，１３．７９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物６が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応体に、NH_4Cl（０．７５ｇ）を添加し、５分間にわたり室温で撹拌し、

次いで、真空濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１～酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝３：１）により精製した。３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１ｇ，収率８９．８１％）を、白色固形物として得た。ＬＣＭＳ（$M+H^+$）：５０７．１、純度：９２．８２％；ＴＬＣ：酢酸エチル：メタノール＝９：１、Ｒｆ＝０．１３。

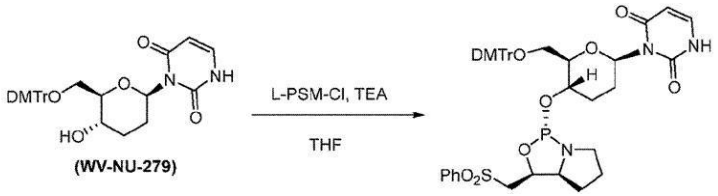
【１３９５】

工程７．Ｐｙ（１０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．８ｇ，３．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2中のＤＭＴＣｌ（１．１２ｇ，３．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。この反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７９（０．８ｇ，収率４４．４８％）を、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１４－１１．０３（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），５．８７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝６．３，９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ－Ｈ＋）：５４３．３，純度：９１．９１％；ＴＬＣ：ジクロロメタン：メタノール＝９：１，Ｒｆ＝０．４２．

【１３９６】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１１０３】

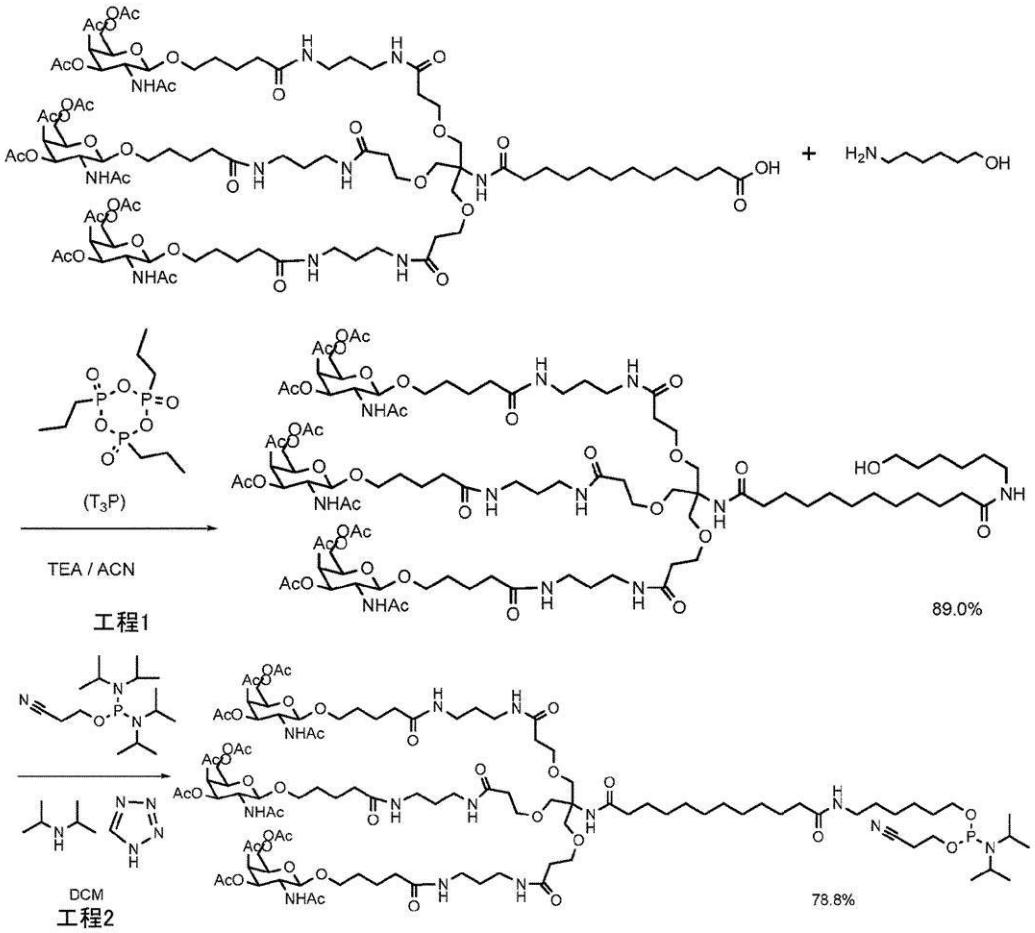


アミダイト９（Ｎ５６８－３７４）を、ＷＶ－ＮＵ－２７９から一般的な手順を使用して合成した。収率、３８％。^{31}Ｐ ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １５０．４１；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ $C_{43}H_{46}N_3O_{10}PS$［Ｍ＋Ｋ］$^+$に関する計算値８６６．２３、実測値：８６６．１９［Ｍ＋Ｋ］$^+$。

【１３９７】

立体的に不規則なＣ１２リンカー三分岐型ＧａｌＮＡｃホスホラミダイトの合成

【化１１０４】



工程１．ＡＣＮ（３５０ｍＬ）中の６－アミノ－１－ヘキサノール（８．７６ｇ，７４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＧａｌＮＡｃアセチル誘導体（５０．０ｇ，２４．９ｍｍｏｌ）に続いてトリエチルアミン（１０．４ｍＬ，７４．８ｍｍｏｌ）を添加した。Ｔ３Ｐ（３１．７ｇ，４９．８ｍｍｏｌ）（ＡＣＮ中の５０ｗｔ％）を、１０分間かけてゆっくりと添加した。アルゴンバルーン保護下で、反応溶液を、室温で２１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物をＤＣＭ（３７５ｍＬ）中で再溶解させ、水（９５ｍＬ）で洗浄した。有機層と水層との間の粘稠な褐色層を含む水層をＤＣＭ（４ｘ３７５ｍｌ）で逆抽出した。粘稠な褐色層を有機層に放出した。得られた濁った有機物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、３０分間撹拌した。有機物は、透明な溶液になった。有機物をプラスチックフィルター漏斗に通してろ過した。ろ液を濃縮して、泡状物として粗生成物を得て、これを、勾配としてＤＣＭ中の０～５０％　ＭｅＯＨを適用する順相カラムクロマトグラフィー（Silica RediSepRf Gold 330g HPカラム）により精製して、泡状物として酢酸［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－（６－ヒドロキシヘキシルアミノ）－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル（４６．７ｇ，収率８９．０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－

ｄ）δ　７．３０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），６．９５－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．１Ｈｚ，３Ｈ），５．１８（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，３．９Ｈｚ，３Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．２Ｈｚ，３Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．４Ｈｚ，３Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，６Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，６Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，１１Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），３．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，７．４，４．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３４－３．２０（ｍ，１４Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，６Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，８Ｈ），２．１４（ｓ，９Ｈ），２．０４（ｓ，９Ｈ），１．９８（ｓ，９Ｈ），１．９４（ｓ，９Ｈ），１．７４（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，２５Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，５Ｈ），１．２９－１．２２（ｍ，１１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ），２１０５．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【１３９８】

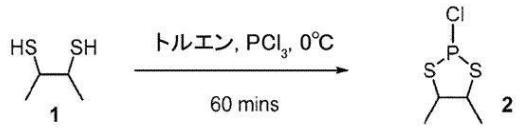
工程２．酢酸［（３Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－５－アセトアミド－６－［５－［３－［３－［３－［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］－２－［［３－［３－［５－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－アセトアミド－４，５－ジアセトキシ－６－（アセトキシメチル）テトラヒドロピラン－２－イル］オキシペンタノイルアミノ］プロピルアミノ］－３－オキソ－プロポキシ］メチル］－２－［［１２－（６－ヒドロキシヘキシルアミノ）－１２－オキソ－ドデカノイル］アミノ］プロポキシ］プロパノイルアミノ］プロピルアミノ］－５－オキソ－ペントキシ］－３，４－ジアセトキシ－テトラヒドロピラン－２－イル］メチル（４６．７ｇ，２２．２ｍｍｏｌ）を、最初に無水トルエン（２ｘ２３４ｍＬ）、続いて１：１比の無水トルエン／無水ＡＣＮ（２ｘ２３４ｍＬ）、最終的に無水ＡＣＮ（４ｘ２３４ｍＬ）と３５℃で再蒸発させて、乾燥させた。得られた泡状物をさらに、反応前に高真空で一晩乾燥させた。アルゴンバルーン保護下で、ＤＣＭ（１３０ｍＬ）中の乾燥ＧａｌＮＡｃアルコール誘導体（４６．７ｇ，２２．２ｍｍｏｌ）の溶液に、２－シアノエチルＮ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトライソプロピルホスホロジアミダイト（１４．１ｍＬ，４４．４ｍｍｏｌ）を５分かけてゆっくりと添加し、ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド（１．５２ｇ，８．８７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応溶液を、４時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。^{31}Ｐ　ＮＭＲは、所望の生成物が形成され、主要であったことを示した。反応溶液を室温で濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてＥｔＯＡｃ中の０～１００％　ＡＣＮ（移動相Ａは１％　ＴＥＡを含有し、移動相Ｂは１～５％　ＴＥＡを含有した）を適用することによる順相カラムクロマトグラフィー（Silica RediSepRf Gold 330g HPカラム）により精製して、標題の化合物を泡状物（３９．８ｇ，収率７７．８％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．２５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），６．８６－６．７７（ｍ，３Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．３２（ｍ，３Ｈ），５．２２－５．１５（ｍ，３Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．５Ｈｚ，３Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．５Ｈｚ，３Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，６Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．８７－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．２，８．０，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，１１Ｈ），３．５８（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．６，３．６Ｈｚ，３Ｈ），３．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，７．４，４．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，１４Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，６Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，８Ｈ），２．１４（ｓ，９Ｈ），２．０４（ｓ，９Ｈ），１．９９（ｓ，９Ｈ），１．９４（ｓ，９Ｈ），１．７５（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，２５Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，５Ｈ），１

．３０－１．２２（ｍ，１３Ｈ），１．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，５．７Ｈｚ，１２Ｈ）．^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４７．２３．ＭＳ（ＥＳＩ），２３４３．０６［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

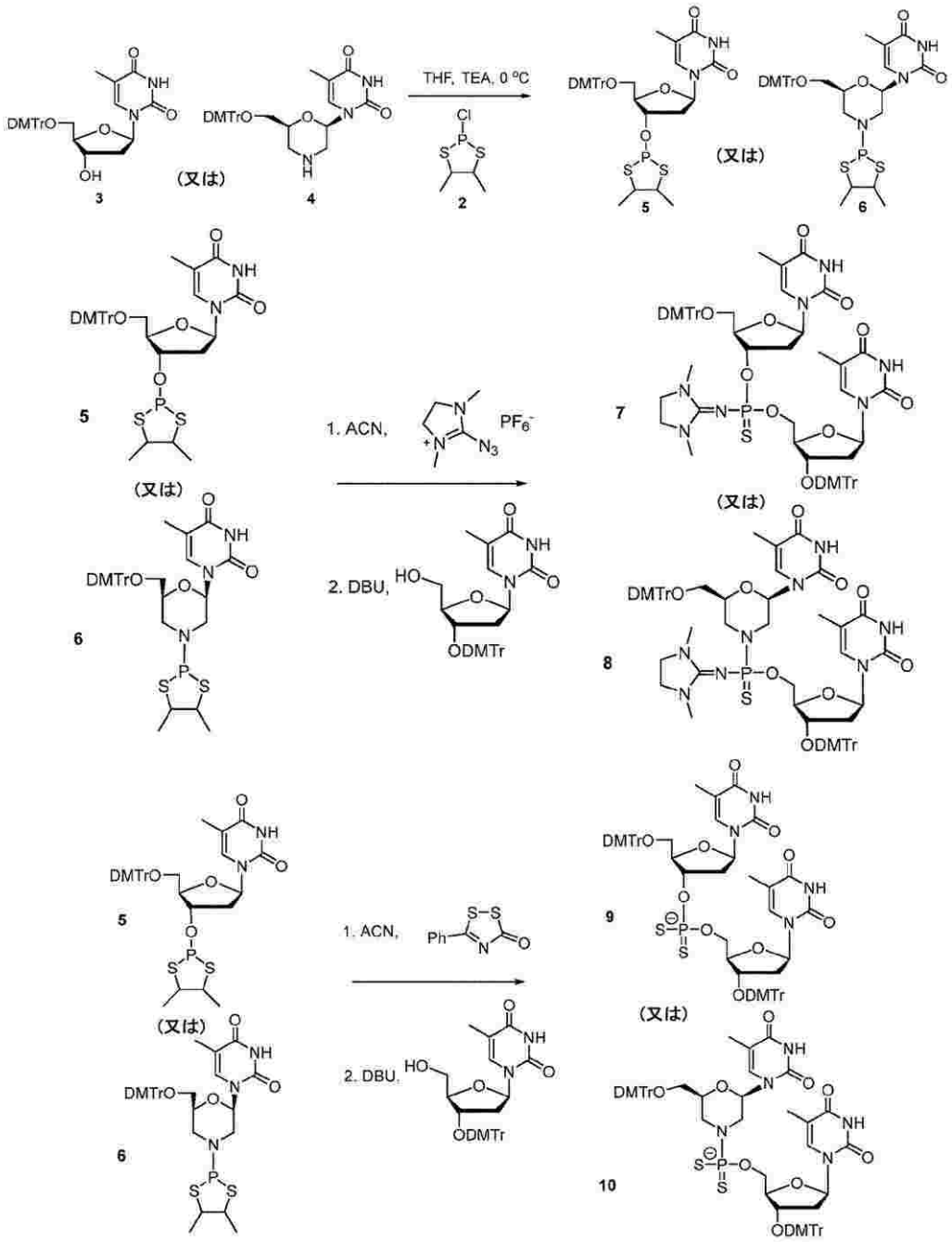
【１３９９】

オリゴヌクレオチド調製に有用な追加の化合物のための調製が下で説明され、いくつかの実施形態では、国際公開第２０２２／０９９１５９号で説明される調製に従う。

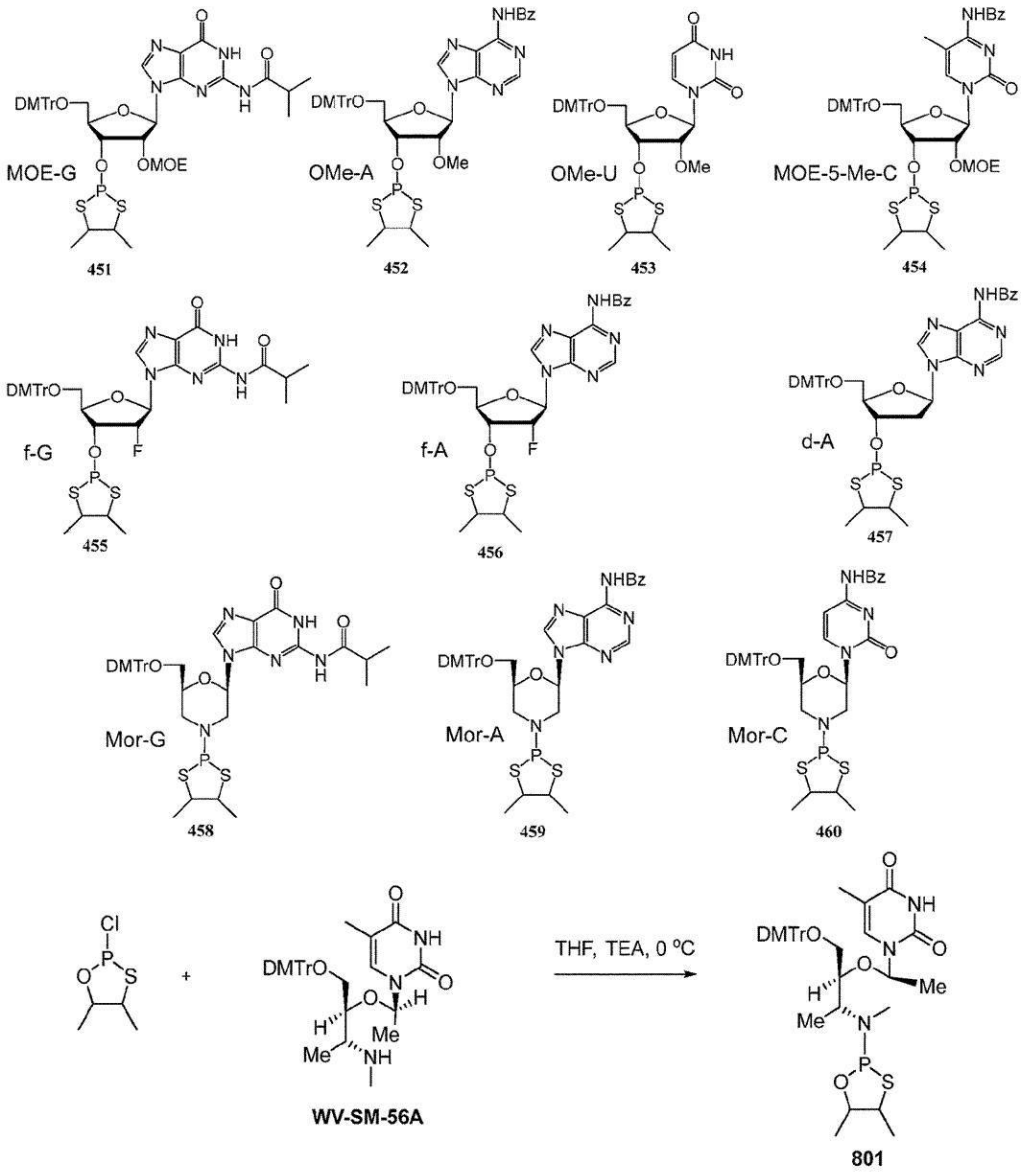
【化１１０５】



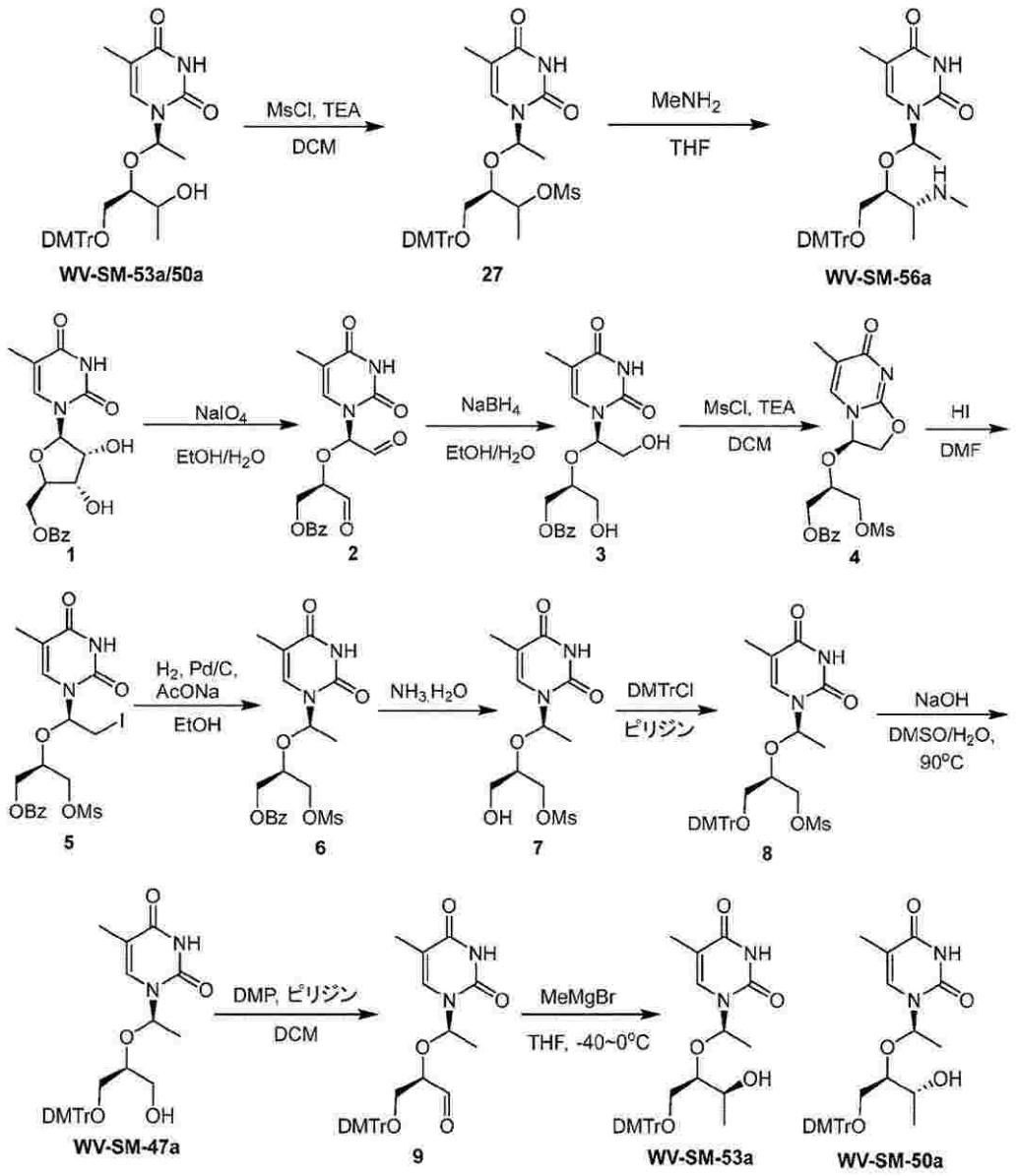
【化１１０６】



【化１１０７】


MOE-G
451
OMe-A
452
OMe-U
453
MOE-5-Me-C
454
f-G
455
f-A
456
d-A
457
Mor-G
458
Mor-A
459
Mor-C
460
THF, TEA, 0 °C
WV-SM-56A
801

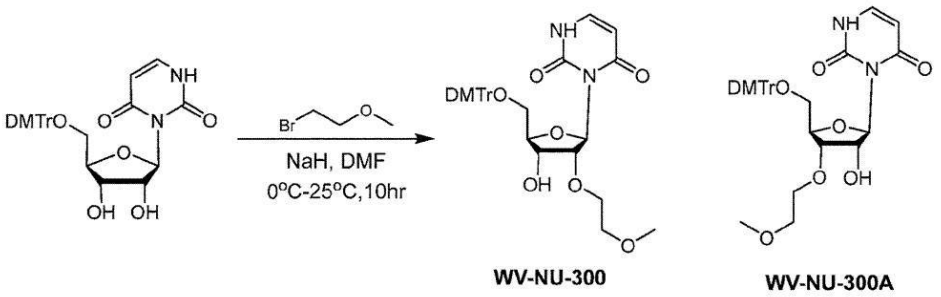
【化１１０８】



【１４００】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－（２－メトキシエトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－３００）及び３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－ヒドロキシ－４－（２－メトキシエトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－３００Ａ）の合成

【化１１０９】

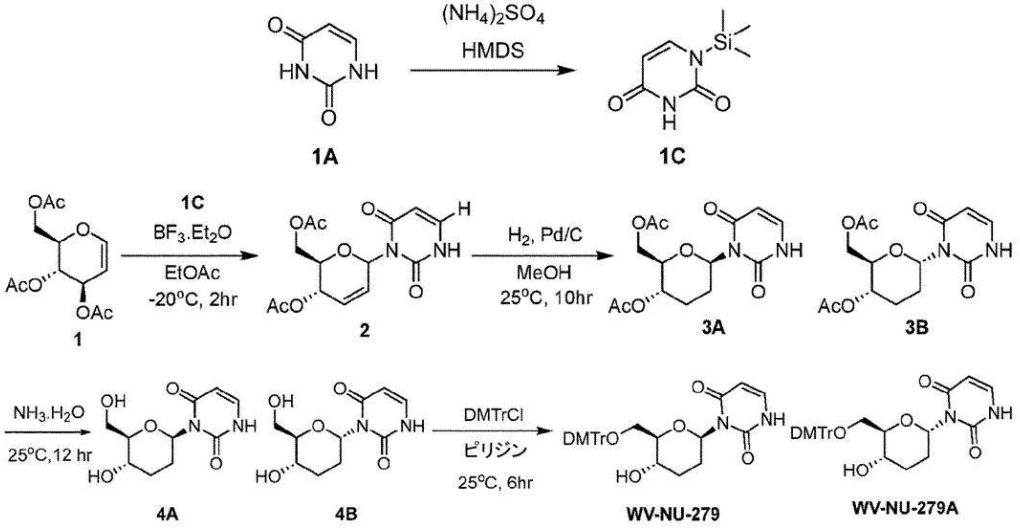


４バッチ：ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（５ｇ，９．１５ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（４７５．６５ｍｇ，１１．８９ｍｍｏｌ，純度６０％）の溶液にN_2下において０℃で０．５時間添加し、次いで１－ブロモ－２－メトキシ－エタン（１．２７ｇ，９．１５ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。水（２５ｍＬ）をN_2下において０℃で混合物に滴下し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出し、合わせた有機物を、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。この混合物を、分取ＨＰＬＣカラム：Waters Xbridge BEH C18　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分］により精製して、黄色固形物としてＷＶ－ＮＵ－３００（１．９ｇ，収率８．５２％）及び黄色固形物としてＷＶ－ＮＵ－３００Ａ（７ｇ，粗製物）を得て、ＷＶ－ＮＵ－３００Ａをさらに、ＭＰＬＣ：カラム：Welch Xtimate C18　２５０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、２２分により精製して、白色固形物として（４ｇ、収率１６％）を得た。ＷＶ－ＮＵ－３００：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．２７－１１．０４（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，８．９Ｈｚ，４Ｈ），６．１７－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．５８（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，６Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：６０３．２，ＬＣＭＳ　純度：９９．２２％．ＷＶ－ＮＵ－３００Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．６４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．８９－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．０３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：６０３．２，ＬＣＭＳ　純度：１００．００％．

【１４０１】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７９）及び３－（（２Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（ＷＶ－ＮＵ－２７９Ａ）

【化１１１０】



工程１．４バッチ：ＨＭＤＳ（１９２．５０ｇ，１．１９ｍｏｌ）中のピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（２５ｇ，２２３．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$下で（ＮＨ４）２ＳＯ４（５．８９ｇ，４４．６１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり１４０℃で撹拌した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、化合物１Ｃ（１０２．６ｇ、収率９２．６０％）を黄色油状物として得た。

【１４０２】

工程２．２バッチ：ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）中の化合物１（５０ｇ，１８３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、化合物１Ｃ（５１．３２ｇ，２７５．４８ｍｍｏｌ）を－２０℃で添加し、次いで、Ｎ$_2$下でＢＦ$_3$．Ｅｔ$_2$Ｏ（３３８．８６ｇ，２．３９ｍｏｌ）を添加した。この混合物を、２時間にわたり－２０℃で撹拌した。ＴＬＣは、化合物１が完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$　５００ｍＬの添加により０℃でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得て、化合物２（７８ｇ，粗製物）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．２３－１１．０２（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６１－６．３９（ｍ，１Ｈ），５．９９－５．９０（ｍ，１Ｈ），５．８９－５．６９（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９９（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３２５．１．

【１４０３】

工程３．ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）中の化合物２（７８ｇ，２４０．５３ｍｍｏｌ）の混合溶液に、Ｈ$_2$（４８５．８７ｍｇ，２４０．５３ｍｍｏｌ）１５ｐｓｉ下でＰｄ／Ｃ（１０ｇ，純度１０％）を添加した。混合物を、２５℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ：カラム：Welch Xtimate C18　１８０＊７０ｍｍ＃１０ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；勾配：１７．０分かけて０％～２５％　Ｂにより精製した。化合物３Ａ（１８ｇ，収率２６．４７％）を、白色固形物として得た。化合物３Ｂ（１８ｇ，収率２６．４７％）を、白色固形物として得た。化合物３Ａ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝１．９，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｔ，Ｊ＝４．６，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，５．１，９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，６Ｈ），１．７４－１．６０（

ｍ，２Ｈ）．化合物３Ｂ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０９（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：３４９．１．

【１４０４】

工程４．$Ｎ_{2}$下のアンモニア（７Ｍ，１８０ｍＬ）中の化合物３Ａ（１８ｇ，５５．１６ｍｍｏｌ）の溶液。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３Ａが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して、化合物４Ａ（１３ｇ，収率９７．２９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝６．３，１１．７Ｈｚ，３Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．３７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：２４３．１，純度：９７．５３％．

【１４０５】

工程４ｂ．$Ｎ_{2}$下のアンモニア（７Ｍ，１８０ｍＬ）中の化合物３Ｂ（１８．００ｇ，５５．１６ｍｍｏｌ）の溶液。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物３Ｂが完全に消費され、１つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物４Ｂ（１３ｇ，収率９７．２９％）を、無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．４３（ｍ，５Ｈ），２．８３（ｄｑ，Ｊ＝５．２，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋$Ｈ^{+}$）：２４３．１．

【１４０６】

工程５．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ａ（１３ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（１８．１８ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下で添加した。混合物を１５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物４Ａが完全に消費され、２つの新たなスポットが形成されたことを示した。この反応混合物、ＭｅＯＨ　２０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～０：１～酢酸エチル：メタノール＝５：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７９（２１ｇ，収率７２．４１％）を、白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．１５（ｍ，７Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．８Ｈｚ，４Ｈ），５．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．２，９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－$Ｈ^{+}$）：５４３．１，純度：９８．８％．

【１４０７】

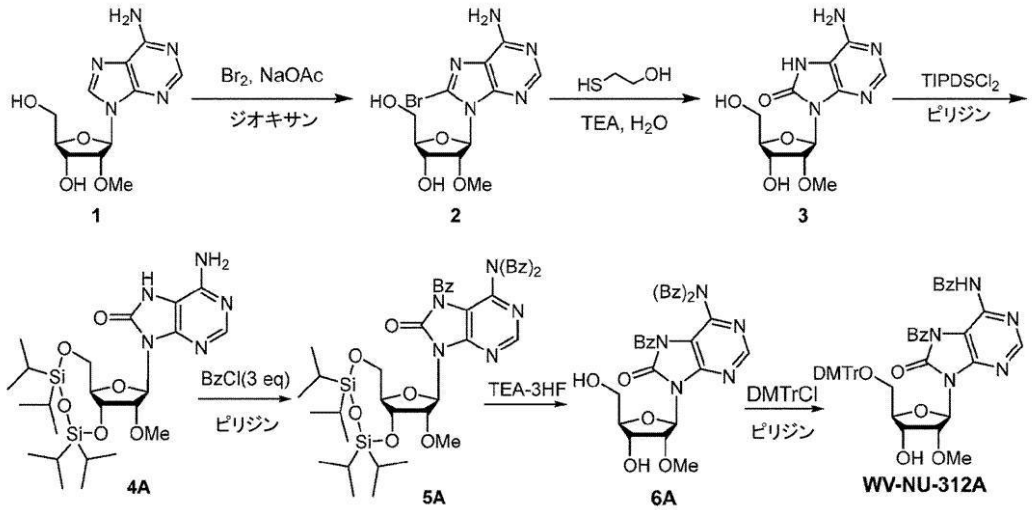
工程５ｂ．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ｂ（１３ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴ－Ｃｌ（１８．１８ｇ，５３．６７ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下で添加した。混合物を１５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物４Ｂが完全に消費され、２つの新たなス

ポットが形成されたことを示した。この反応混合物、ＭｅＯＨ　２０ｍＬの添加によりクエンチし、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～０：１～酢酸エチル：メタノール＝５：１、５％ＴＥＡ）により精製した。化合物ＷＶ－ＮＵ－２７９Ａ（８．８ｇ，収率３０．３４％）を白色固形物として得て、８ｇの粗製物がさらなる精製を必要とする。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３３－７．１６（ｍ，７Ｈ），６．９１－６．８２（ｍ，４Ｈ），６．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．５８－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ$^+$）：５４３．２，ＬＣＭＳ　純度：９４．４３％．

【１４０８】

Ｎ－（７－ベンゾイル－９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－４－ヒドロキシ－３－メトキシテトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミド（ＷＶ－ＮＵ－３１２Ａ）の合成

【化１１１１】



工程１．ジオキサン（３００ｍＬ）中の化合物１（１０ｇ，３５．５５ｍｍｏｌ）、Br_2（１１．３６ｇ，７１．１１ｍｍｏｌ）、ＮａＯＡｃ（０．５Ｍ，１４２．９２ｍＬ，ＨＯＡｃ緩衝液ｐＨ＝４．７）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下において２０℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１が完全に消費され、所望の質量を有する１つのメインピークが検出されたことを示した。反応混合物を、赤色が消えるまで$Na_2S_2O_5$の添加によりクエンチし、次いで、混合物にｐＨ＝７まで０．５Ｍ　ＮａＯＨを添加し、次いで、混合物を減圧下で濃縮し、減圧下で濃縮して、化合物２（１２．８ｇ，粗製物）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．４１（ｍ，２Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｔｄ，Ｊ＝４．０，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：３６２．０．

【１４０９】

工程２．水（１３０ｍＬ）中の化合物２（１２．８ｇ，３５．５４ｍｍｏｌ）の溶液に

、ＴＥＡ（３５．９６ｇ、３５５．３９ｍｍｏｌ）及び２－スルファニルエタノール（１３．２６ｇ，１６９．６９ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を、１０時間にわたり１００℃で撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物２が残存したことを示した。いくつかの新たなピークがＬＣＭＳ上で示され、所望の化合物が検出された。反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮して、Ｈ２Ｏを除去し、次いで、混合物を、ＲＰ－ＭＰＬＣ（ＮＨ４ＨＣＯ３、Ｈ２Ｏ／ＭｅＣＮ）により精製して、化合物３（８ｇ，８０％）を得て、黄色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．４５－１０．３３（ｍ，１Ｈ），８．１０－７．９８（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．５５（ｍ，２Ｈ），５．８３－５．７３（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：２９８．１．

【１４１０】

工程３．ピリジン（１００ｍＬ）中の化合物３（１０ｇ，３３．６４ｍｍｏｌ）の溶液にクロロ－［クロロ（ジイソプロピル）シリル］オキシ－ジイソプロピル－シラン（１５．９２ｇ，５０．４６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物３が消費され、所望の質量が得られたことを示した。この混合物を濃縮して、粗製物を得た。残渣を、ＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、５：１、１：１）により精製して、黄色油状物として化合物４Ａ（１５ｇ，収率８２．６１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝１０．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），５．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．４，８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２６Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：５４０．３．

【１４１１】

工程４．ピリジン（２００ｍＬ）中の化合物４Ａ（１３ｇ，２４．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢｚＣｌ（１１．８５ｇ，８４．３０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物４Ａが消費され、所望の質量が見出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ピリジンを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製して、黄色固形物として化合物５Ａ（１３ｇ，収率６３．３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ＝８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，６Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，１８Ｈ），１．００－０．９２（ｍ，８Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：８５３．６．

【１４１２】

工程５．ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の化合物５Ａ（１３ｇ，１５．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；トリヒドロフルオリド（７．３８ｇ，４５．７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物５Ａが完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）により精製して、化合物６Ａ（９ｇ，収率９６．７７％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．５４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，７Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝

６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｔｄ，Ｊ＝４．６，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｔｄ，Ｊ＝６．２，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ＋）：６１０．１．

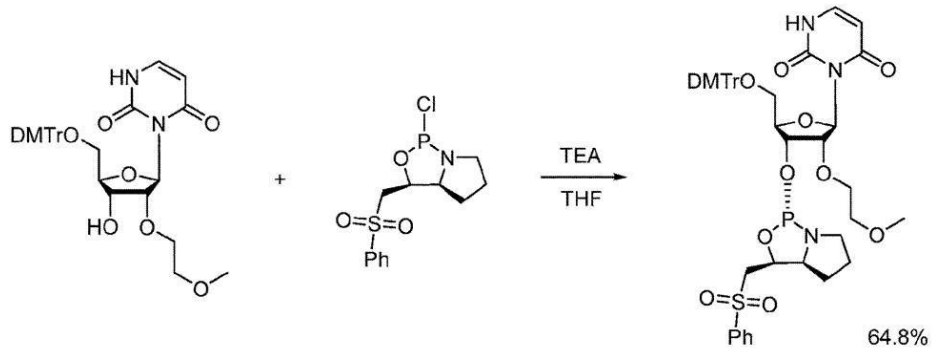
【１４１３】

工程６．ピリジン（１００ｍＬ）中の化合物６Ａ（９ｇ，１４．７６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＴＣｌ（５．００ｇ，１４．７６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、１５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２、Ｒｆ＝０．６３）は、化合物６Ａが消費され、新たなスポットが見出されたことを示した。ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を添加し、１０分間撹拌し、混合物を濃縮して、粗製物を得た。残渣を、ＭＰＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、５：１、１：１）により精製して、無色固形物としてＷＶ－ＮＵ－３１２Ａ（９ｇ，収率７５．４６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），７．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，６Ｈ），７．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１０（ｍ，７Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝２．９，８．９Ｈｚ，４Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ＋）：８０６．２，ＬＣＭＳ　純度：９２．４６％．

【１４１４】

３－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－（２－メトキシエトキシ）－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルフィニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１１１２】



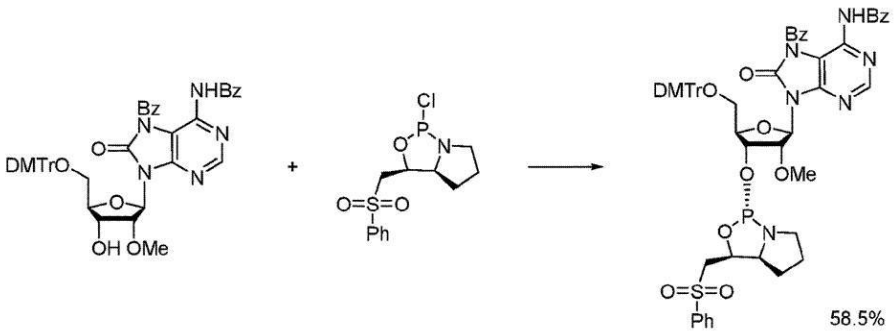
ＴＨＦ（１４ｍＬ）中の乾燥３－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－３－（２－メトキシエトキシ）テトラヒドロフラン－２－イル］－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（１．８３ｇ，３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．９７ｍＬ，６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９Ｍ溶液，５．３８ｍＬ，４．８４ｍｍｏｌ）を、５分間かけて滴下した。氷／水浴を取り外した。得られた茶色がかった反応スラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２７μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３６０ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ

（各移動相は、２．５％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を茶色がかった灰白色泡状物（１．７４ｇ，収率６４．８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９０－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，４Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄｔ，Ｊ＝６．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７４４（ｓ，３Ｈ），３．７４２（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝９．８，５．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５９－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｑｄ，Ｊ＝９．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．２，７．９，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　１４８．８４；ＭＳ（ＥＳＩ），８８６．６８［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１４１５】

Ｎ－（７－ベンゾイル－９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－３－メトキシ－４－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２－イル）－８－オキソ－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミドの合成

【化１１１３】



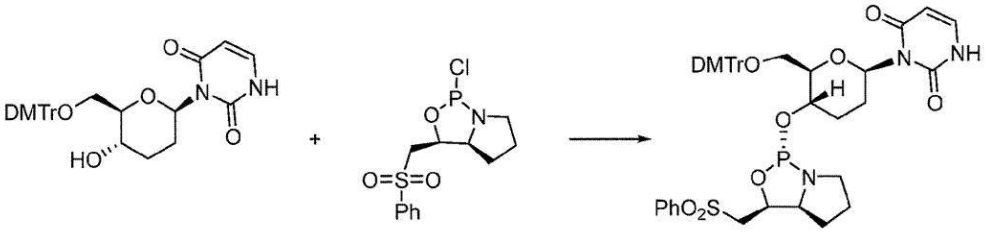
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の乾燥Ｎ－［７－ベンゾイル－９－［（２Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－［［ビス（４－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ］メチル］－４－ヒドロキシ－３－メトキシ－テトラヒドロフラン－２－イル］－８－オキソ－プリン－６－イル］ベンズアミド（２．５０ｇ，３．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．２９ｍＬ，９．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコを、氷／水浴中に設置した。（３Ｓ，３ａＳ）－３－（ベンゼンスルホニルメチル）－１－クロロ－３ａ，４，５，６－テトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．７４６Ｍ溶液，５．８１ｍＬ，４．３３ｍｍｏｌ）を、５分間かけて滴下した。氷／水浴を取り外した。得られたスラリーを、１．５時間にわたり室温で撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。この反応を、水（２８μＬ）によりクエンチした。無水$MgSO_4$（３７２ｍｇ）を添加した。この混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮した。得られた粗生成物を、勾配としてヘキサン中の３０～１００％　ＥｔＯＡｃ（各移動相は、１％トリエチルアミンを含有した）を適用する順相カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題の化合物を白色泡状物（１．９７ｇ，収率５８．５％）

として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ３）δ　８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｔｔ，Ｊ＝７．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｄｑ，Ｊ＝８．３，３．３Ｈｚ，４Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．７３（ｍ，４Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｔｄ，Ｊ＝６．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｔ，Ｊ＝９．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝９．３，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｄｄｑ，Ｊ＝１４．２，９．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄｔｔ，Ｊ＝１２．２，８．０，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｔｄｄ，Ｊ＝１５．６，１０．８，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｑｄ，Ｊ＝８．６，７．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｄｑ，Ｊ＝１１．９，９．３Ｈｚ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ３）δ　１４７．４２；ＭＳ（ＥＳＩ），１０８９．０３［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．

【１４１６】

３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化１１１４】



上記の一般的な手順に従うＴＨＦ（４０ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８．０ｇ，１４．６９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６．１４ｍＬ，４４．０６ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，３ａＳ）－１－クロロ－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール（ＴＨＦ中の０．９０Ｍ，２６．９ｍＬ，２４．２３ｍｍｏｌ）の処理により、３－（（２Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）－５－（（（１Ｓ，３Ｓ，３ａＳ）－３－（（フェニルスルホニル）メチル）テトラヒドロ－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザホスホール－１－イル）オキシ）テトラヒドロフラン－２Ｈ－ピラン－２－イル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７．８６ｇ，６４．６％）を白色固形物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．９３（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．８８，６．３６Ｈｚ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｍ，４Ｈ），６．２７（ｍ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７４（

ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｄｔ，Ｊ＝９．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７８（ｔｔ，Ｊ＝８．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６２（ｔｄ，Ｊ＝７．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．０８－１．０１（ｍ，１Ｈ）；^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４３ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１５０．４１；ＭＳ（ＥＳＩ）８６６．２［Ｍ＋Ｋ］$^{+}$．

【１４１７】

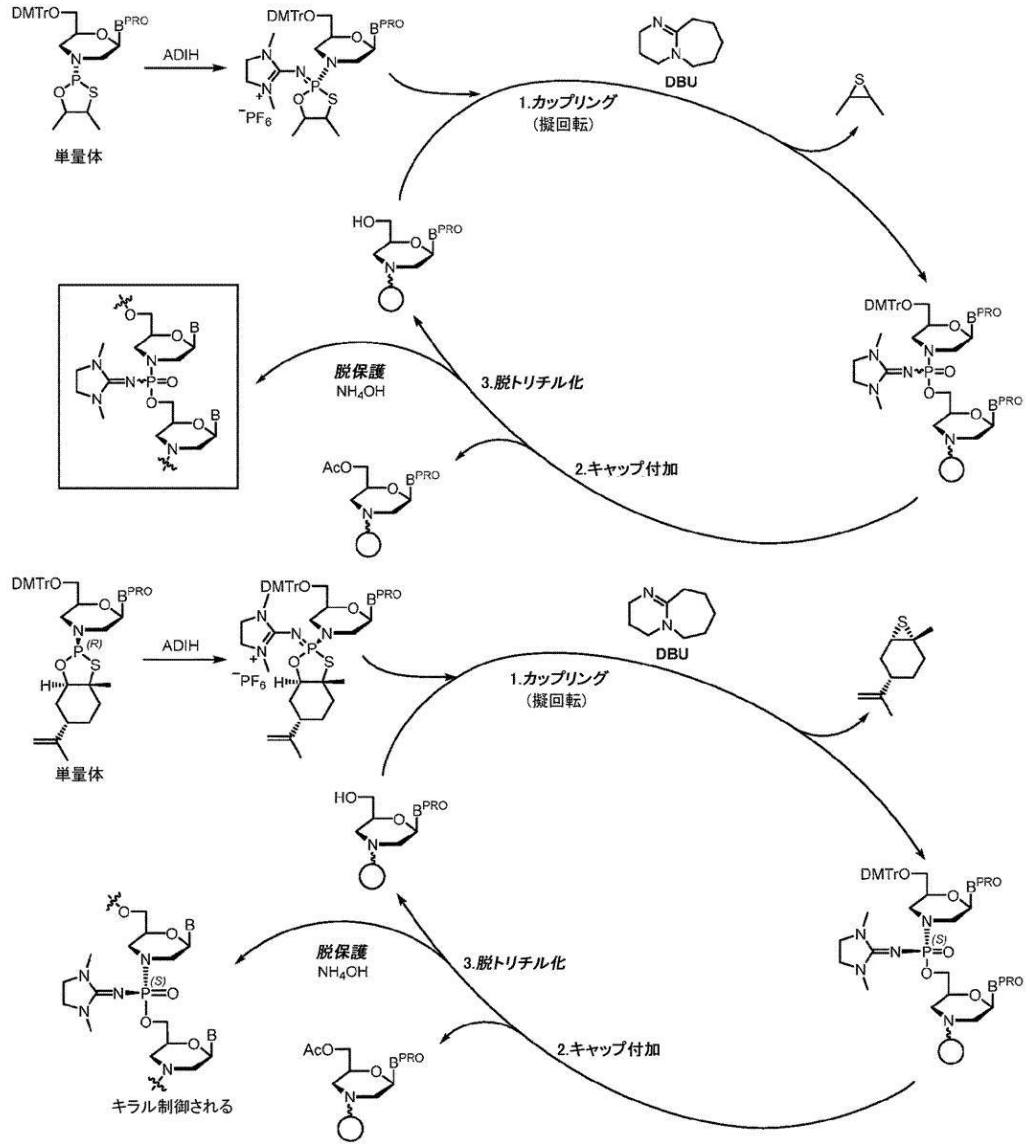
実施例３．オリゴヌクレオチド及び組成物の調製

オリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物（立体的に不規則及びキラル制御の両方）を調製するための様々な技術が、本開示に従って利用され得、例えば、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、同第２０１８０２１６１０８号、同第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、同第２０１８／０６７９７３号、同第２０１７／１６０７４１号、同第２０１７／１９２６７９号、同第２０１７／２１０６４７号、同第２０１８／０９８２６４号、同第２０１８／２２３０５６号、同第２０１８／２３７１９４号、同第２０１９／０３２６０７号、同第２０１９／０５５９５１号、同第２０１９／０７５３５７号、同第２０１９／２００１８５号、同第２０１９／２１７７８４号、同第２０１９／０３２６１２号、同第２０２０／１９１２５２号、同第２０２１／０７１８５８号及び／又は同第２０２２／０９９１５９号で説明されている方法及び試薬が挙げられ、これらの方法及び試薬は、参照により本明細書に組み込まれる。多くのオリゴヌクレオチド及びその組成物（例えば、表１中の様々なオリゴヌクレオチド及びその組成物）を調製し、評価し、様々な活性（例えば、アデノシン編集）を提供することを確認した。

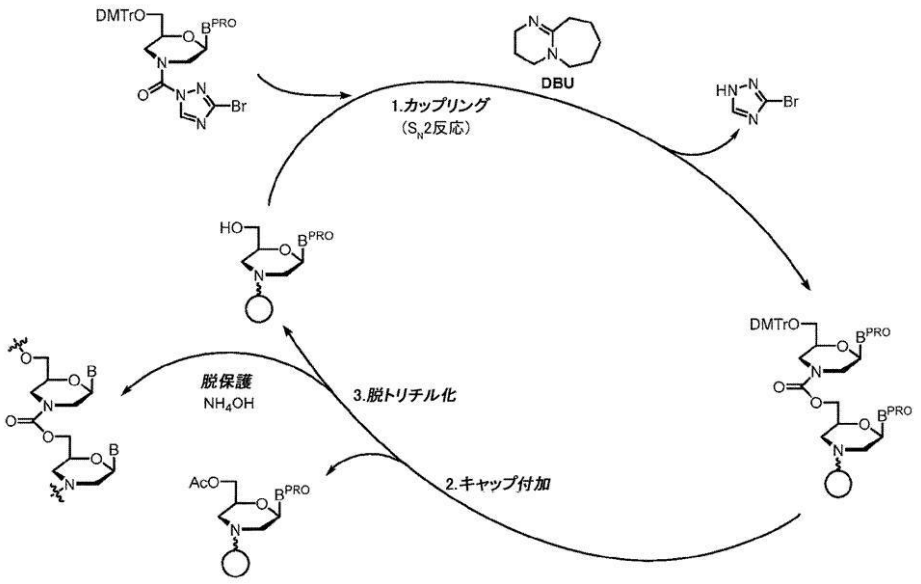
【１４１８】

特定の有用なサイクルを、オリゴヌクレオチドを調製するための例として下記で説明する。

【化１１１５】


DMTrO
B^PRO
ADIH
単量体
PF6
DBU
1.カップリング
（擬回転）
HO
脱保護
NH4OH
3.脱トリチル化
2.キャップ付加
AcO
(R)
(S)
キラル制御される

【化１１１６】


DMTrO
B^PRO
DBU
1.カップリング
（S_N2反応）
HN
Br
HO
脱保護
NH4OH
3.脱トリチル化
2.キャップ付加
AcO

各Ｂは、独立して、本明細書で説明されているＢＡ等の核酸塩基である（例えば、Ａ、Ｃ、Ｇ、Ｔ、Ｕ等）。各B^{PRO}は、独立して、本明細書で説明されているＢＡ等の任意選択的に保護された核酸塩基である（例えば、オリゴヌクレオチド合成に好適なA^{bz}、C^{ac}、G^{ibu}、Ｔ、Ｕ等）。示されるように、固体支持体上のものを含むヌクレオシド又はオリゴヌクレオチドに単量体を連結するために、様々な結合を構築し得る。当業者によって理解される通り、これらのサイクルを、単量体を様々な他の種類の糖の－ＯＨに結合させるために利用し得る。

【１４１９】

いくつかの実施形態では、調製には、１つ以上のＤＰＳＥ及び／又はＰＳＭサイクルが含まれる。

【１４２０】

いくつかのオリゴヌクレオチド組成物が合成され、例えば、図面のものを含めて評価された。

【１４２１】

本明細書に記載及び裏付けられる通り、本開示の技術は、様々な構造的特徴を含むオリゴヌクレオチドの様々な組成物を調製するのに有用である。いくつかの実施形態では、本明細書で裏付けられる通り、提供される技術（例えば、電子求引性基を含む不斉補助剤（例えば、電子求引性基（例えば、$-SO_2R^{C1}$、－Ｃ（Ｏ）R^{C1}等）を含むR^{C11}）を利用するもの）は、特に、２’－ＯＨ糖（例えば、典型的には天然のＲＮＡに見出される糖等のR^{2s}＝ＯＨを有する糖）を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御された組成物を、特にそのような糖がキラル制御されたヌクレオチド間結合に結合された場合に調製するのに有用である。

【１４２２】

ＧａｌＮＡｃコンジュゲーションに関する有用なプロトコルを、例として下記で説明する。コンジュゲーション前物質：ＷＶ－４７５９５．０１（．０１は、バッチ番号を示す）。生成物：ＷＶ－４６３１２．０１。オリゴヌクレオチド構造については、例えば、国際公開第２０２２／０９９１５９号を参照されたい。

【１４２３】

【表５９】

試薬	本プロトコルのための Mol.Wt.	当量	体積 (mL)
WV-47595	10050.80	1	-
三分岐型 GalNAc 酸	2006	1.8	-
HATU	382	1.4	-
DIEA	129	10	-
アセトニトリル		-	4

【１４２４】

【表６０】

水性オリゴヌクレオチド溶液			
オリゴヌクレオチド溶液	Conc. (mg/mL)	総体積 (mL)	合計 (mg)
WFI 水中の WV-47595	50	8	400

【１４２５】

三分岐型ＧａｌＮＡｃ酸（－ＯＡｃとして保護されたヒドロキシル基）及びＨＡＴＵを、５０ｍＬプラスチックチューブ中で秤量し、無水アセトニトリルに溶解させ、次いで、このチューブにＤＩＥＡを添加した。得られた混合物を、３７℃で１０分にわたり撹拌した。凍結乾燥させたＷＶ－４７５９５を、別のチューブ中において水で再構成し、このオ

リゴヌクレオチド溶液に、ＧａｌＮＡｃ混合物を添加し、３７℃で６０分にわたり撹拌した。この反応を、ＲＰ－ＵＰＬＣでモニタリングした。反応が１時間で完了することが分かった。この反応混合物を真空下で濃縮してアセトニトリルで除去し、得られたＧａｌＮＡｃコンジュゲートオリゴヌクレオチドを、３７℃２時間にわたり、濃アンモニアで処理した。最終生成物の形成を、質量分析及びＲＰ－ＵＰＬＣで確認した。このコンジュゲート物質を、アニオン交換クロマトグラフィーで精製し、タンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）を使用して脱塩して、最終生成物（目標質量：１２１１０．６５；実測質量：１２１１２．３）を得た。同様の手順を使用して、様々なオリゴヌクレオチド及び組成物を製造した。

【１４２６】

追加の化学的部分も、そのような追加の化学的部分（及び任意選択的なリンカー）、例えば実施例２で説明されているもの等のＧａｌＮＡｃを含むホスホラミダイトとカップリングすることによって導入され得る。オリゴヌクレオチドを調製するための追加の技術は、実施例として下で示される。

【１４２７】

オリゴヌクレオチド組成物の調製のための例示的手順（５０μｍｏｌ規模）

特定の立体的に純粋なオリゴヌクレオチドは、MerMade12合成機及び標準的なＣＰＧを使用して５０ｕｍｏｌ規模で合成された。いくつかの実施形態では、アミダイト手法を使用して、５’末端にＧａｌＮＡｃを組み込んだ。一般に、シアノエチルアミダイトを使用して、ＰＯ結合、ＰＳ結合に関してはＤＰＳＥアミダイト及びＰＮ結合に関してはＰＳＭアミダイトを調製した。典型的なMerMade12、５０ｕｍｏｌサイクルが、下の表において概説される。

【１４２８】

【表６１】

工程	操作	試薬及び溶媒	体積	およその合計時間
1	脱トリチル化	トルエン中の3% ジクロロ酢酸	4 x 4.5 mL	5 min
2	単一カップリング	ACN/IBNの組み合わせ中の0.15M ホスホラミダイト及びACN中の0.5M CMIMT	2.25 mL / 1.5 mL	5.5 min
3	キャップ1	80% THF / 10% 2,6-ルチジン / 10% 無水酢酸	5 mL	4 min
4	酸化 (PO)	70% THF中の0.02M ヨウ素 / 20% ピリジン / 10% 水	6 mL	2 min
	硫化(PS)	50% ピリジン / 50% ACN中の0.1M キサンタンヒドリド	5-6 mL	6.5 min
	PN	ACN中の0.3M ADIH	6 mL	6.5 min
5	キャップ2	80% THF / 10% 2,6-ルチジン / 10% 無水酢酸及びTHF中の16% n-メチルイミダゾール	2.5 mL / 2.5 mL	1.5 min

【１４２９】

ＣＭＩＭＴ：Ｎ－シアノメチルイミダゾリウムトリフレート；ＡＣＮ：アセトニトリル；ＩＢＮ：イソブチロニトリル；ＡＤＩＨ：２－アジド－４，５－ジヒドロ－１，３－ジメチル－１Ｈ－イミダゾリウムヘキサフルオロホスファート；ＴＨＦ：テトラヒドロフラン。サイクルは、所望の長さが達成されるまで複数回実施された。

【１４３０】

ＧａｌＮＡｃアミダイトを、単回の１０～１５分又は２回の１０分の手順としてカップリングした。それぞれのカップリングに関して、２．２０～２．２５ｍＬの０．１Ｍ ＧａｌＮＡｃアミダイト及びＡＣＮ中の１．５ｍＬのＣＭＩＭＴを添加した。

【１４３１】
脱保護の第１の工程を、合成機上で実施した。ＡＣＮ中の６ｍＬの２０％ジエチルアミンを、１５分間かけてカラムに添加した後、ＡＣＮで洗浄し、乾燥させた。ＣＰＧをチューブに移し、５ｍＬのフッ化物溶液を添加した。フッ化物溶液は、ジメチルスルホキシド、水、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩及びトリエチルアミン（１５．５／３．１／１．０／１．８体積比）からなった。室温で約１時間後、およそ１０ｍＬの３０％水酸化アンモニウムを添加し、反応物を３７℃で一晩インキュベートした。ＣＰＧをろ別し、水で洗浄し、ろ液を回収した。
【１４３２】
オリゴヌクレオチドを、室温でアニオン交換精製により精製した。オリゴヌクレオチドを、２０ｍＭ水酸化ナトリウム系移動相による平衡化後にSource Q15レジンで充填されたカラムにロードした。精製されたオリゴヌクレオチドを、２０ｍＭ水酸化ナトリウム及び２．５Ｍ塩化ナトリウムの移動相による勾配溶出により画分として溶出させた。画分を分析し、所望の純度までプールし、注入のために水に対してG-25 Sephadexカラムを使用して脱塩した。脱塩された試料を乾燥させ、再構成し、ＵＰＬＣ、ＬＣ－ＭＳ及びＵＶ－Ｖｉｓを含む最終的な分析前に滅菌ろ過した。
【１４３３】
実施例４．提供される技術は、特性及び／又は活性が改善された生成物を提供し得る。
本明細書で説明されている通り、いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異を補正することができ、及びタンパク質等の様々な生成物のレベル、特性及び／又は活性の改善又は回復を提供することができる。例えば、いくつかの実施形態では、提供される技術は、変異を補正し、及びレベル、特性及び／又は活性が改善されている又は回復しているタンパク質（例えば、野生型タンパク質）を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、所望のタンパク質（例えば、提供される技術（例えば、オリゴヌクレオチド、組成物等）の投与前の対応するタンパク質と比較して特性及び／又は活性が改善されたタンパク質）のレベルの増加を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、野生型タンパク質のレベルの増加を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、適切に折り畳まれたタンパク質のレベルの増加を提供する。特に、本開示は、一例としてSERPINA1での１０２４Ｇ＞Ａの編集を使用して、様々なそのような利益を裏付けるデータを提供する。
【１４３４】
いくつかの実施形態では、ヒトSERPINA1での１０２４Ｇ＞Ａ変異を含む細胞、組織又は動物を利用して、提供される技術を評価した。いくつかの実施形態では、動物は、NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl Tg（SERPINA1*E342K）#Slcw/SzJマウス（例えば、The Jackson Laboratoryストック番号０２８８４２；NSG-PiZ及び同様にBorel F; Tang Q; Gernoux G; Greer C; Wang Z; Barzel A; Kay MA; Shultz LD; Greiner DL; Flotte TR; Brehm MA; Mueller C. 2017.Survival Advantage of Both Human Hepatocyte Xenografts and Genome-Edited Hepatocytes for Treatment of alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Mol Ther 25(11):2477-2489PubMed: 29032169MGI:J: 243726並びにLi S; Ling C; Zhong L; Li M; Su Q; He R; Tang Q; Greiner DL; Shultz LD; Brehm MA; Flotte TR; Mueller C; Srivastava A; Gao G. 2015.Efficient and Targeted Transduction of Nonhuman Primate Liver With Systemically Delivered Optimized AAV3B Vectors. Mol Ther 23(12):1867-76PubMed: 26403887MGI:J: 230567を参照されたい）。いくつかの実施形態では、そのような動物由来の細胞、組織又は器官を利用して、提供される技術を評価した。
【１４３５】
いくつかの実施形態では、初代マウス肝細胞を、９６ウェルプレートのウェルに蒔き、それぞれの時点で１つのプレートを調べた。適切な期間（例えば、２４時間）後、オリゴヌクレオチド組成物を投与し、例えば、いくつかの実施形態では、例えば、製造業者の指

示通りに適切な技術（例えば、ＲＮＡｉＭＡＸ）を使用して、２５ｎＭ最終オリゴヌクレオチド濃度においてオリゴヌクレオチド組成物で細胞をトランスフェクトした。適切な時点（例えば、１２０時間）で、培地を、タンパク質分析（例えば、ＥＬＩＳＡを使用する）のために回収し、細胞を、ＲＮＡ編集分析のために採取した（例えば、後の配列決定のためのRNA Lysis緩衝液（Promega）中）。

【１４３６】

ＥＬＩＳＡ．いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＴタンパク質濃度を、製造業者の指示に従ってＡ１ＡＴ　ＥＬＩＳＡアッセイ（例えば、Ａｂｃａｍ－ａｂ１０８７９９アッセイ）を使用して評価した。いくつかの実施形態では、標準物質を、希釈液で２５ｎｇ／ｍｌまで希釈された組み換えＡ１ＡＴタンパク質を使用して生成し、７点にわたり２倍連続希釈した。細胞培養培地を、１０分にわたる３０００ｇでの遠心分離により清澄化した後、希釈液で１：４００に希釈した。調製された標準物質及び希釈された培養培地を、SERPINA1抗体でコーティングされており、及びブロックされた９６ウェルプレートのウェルに添加し、室温で２時間にわたりインキュベートした。プレートを、提供されるＥＬＩＳＡ洗浄緩衝液で６回（３００ｕＬ／ウェル）洗浄した後、ビオチン化SERPINA1抗体を希釈液で１×まで希釈し、室温で１時間にわたり各ウェルに添加した。ウェルを、既に説明した通りに洗浄し、希釈液で１×まで希釈されたストレプトアビジン－ペルオキシダーゼ複合体を、室温で３０分にわたり各ウェルに添加した。ウェルを最終洗浄した後、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）を各ウェルに添加し、プレートを２０分にわたり現像した後、停止溶液を添加した。次いで、このプレートを、４５０ｎｍ及び５７０ｎｍで読み取った。光学的不完全さを考慮して、４５０ｎｍでの読み取りから５７０ｎｍでの読み取りを減算し、プレートを定量した。

【１４３７】

実施例５．提供される技術は、タンパク質－タンパク質相互作用を調節し得る。

本明細書で確認されている通り、提供される技術は、例えば、ｍＲＮＡでのアデノシン編集及びそれによりコードされるポリペプチドでのアミノ酸残基の同一性の変化により、特に、タンパク質－タンパク質相互作用を調節し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、１つ以上のタンパク質の１つ以上のアミノ酸残基を編集することにより、タンパク質－タンパク質相互作用、活性及び／又は機能を調節する。本明細書で実証されている通り、Ｋｅａｐ１又はＮｒｆ２の様々な残基の編集により、これらの相互作用、活性及び／又は機能が調節され得る。例えば、いくつかの実施形態では、Ｋｅａｐ１又はＮｒｆ２の残基の編集により、Ｎｒｆ２のレベル、Ｎｒｆ２により活性化され得る核酸の転写及び／又はＮｒｆ２制御遺伝子の発現が増加する。Ｋｅａｐ１は、ＮＲＦ２と相互作用し、ＮＲＦ２プロテアソーム分解を媒介することが報告されている。いくつかの実施形態では、Ｋｅａｐ１とＮＲＦ２との間の相互作用の破壊により、ＮＲＦ２の転写後上方制御及びＮＲＦ２の核への転位が可能となり、ＮＲＦ２制御遺伝子の転写が活性化され得る。本明細書で実証されている通り、様々なオリゴヌクレオチドを、Ｋｅａｐ１転写物又はＮｒｆ２転写物のいずれかにおいて特定の編集部位を標的化するように設計した。

【１４３８】

提供される技術が、タンパク質－タンパク質相互作用、タンパク質活性及び／又は発現レベルを調節することができることを裏付ける追加のデータは、図８、９及び１０で示される。本明細書で実証されている通り、様々なオリゴヌクレオチドを、ＮＲＦ２転写物において特定の編集部位を標的化するように設計した。図１０（ａ）に示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、初代マウス肝細胞のＮＲＦ２転写物における複数の部位で編集を提供し得る。初代マウス肝細胞に、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して指定の濃度（例えば、５、１、０．２、０．０４、０．００８、０．００１６ｕＭ）でＮＲＦ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物を投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃがコンジュゲートされた。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２転写物の編集は、タンパク質－タンパク質相互作用の調節を提供することができ、これは、Ｎｒｆ２（例えば、ＮＱＯ１、ＳＬ

Ｃ１７ａ）によって制御される下流の遺伝子の発現レベルの調節を提供することができる。図１０（ｂ）及び（ｃ）で示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、Ｎｒｆ２制御遺伝子（例えば、ＮＱＯ１、ＳＬＣ１７ａ）の遺伝子発現の調節を提供することができる。Ｎｒｆ２で制御される遺伝子（例えば、ＮＱＯ１、ＳＬＣ１７ａ）の発現における倍率変化を、ｑＰＣＲにより定量した。いくつかの実施形態では、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、ＮＲＦ２転写物の用量依存的編集を実証する。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２転写物の用量依存的編集は、Ｎｒｆ２によって制御される下流遺伝子（例えば、図１０に示される通りのＮＱＯ１、ＳＬＣ１７ａ）の発現レベルの用量依存的な変化を提供する。いくつかの実施形態では、特定のアデノシン／アミノ酸残基での編集は、他のアデノシン／アミノ酸残基よりＮｒｆ２－Ｋｅａｐ１相互作用及び／又は発現をより調節した。

【１４３９】

本明細書で説明されている通り、様々なオリゴヌクレオチドは、例えば、ｍＲＮＡのインビボ編集及びそれによりコードされるポリペプチドにおけるアミノ酸残基の同一性の変化を介するタンパク質－タンパク質相互作用のインビボ調節を提供し得る。マウスに、指定のオリゴヌクレオチド組成物又はＰＢＳ対照を０、２及び４日目に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与した。全てのオリゴヌクレオチドは、ＧａｌＮＡｃにコンジュゲートされた。７日目に、動物を　　殺し、肝臓及び腎臓を回収した。試料を、サンガー配列決定を介して編集及びｑＰＣＲを介してＮｒｆ２により制御される下流遺伝子（例えば、ＮＱＯ１）の発現について分析した。データを、チューキー多重比較検定による一方向ＡＮＯＶＡを介して分析した。図８で示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物が、インビボでＮＲＦ２転写物の編集を提供し得る。さらに、図９（ａ）及び（ｂ）で示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、Ｎｒｆ２により制御される下流遺伝子（例えば、ＮＱＯ１、ＧＳＴＭ１）の発現レベルの調節を提供し得る。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２転写物の編集は、インビボにおいてＮｒｆ２の上方制御及びＮｒｆ２制御遺伝子（例えば、ＮＱＯ１、ＧＳＴＭ１）の転写の活性化を提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡｓｅｑトランスクリプトーム分析を、マウス由来の肝臓試料に対して実施し、これにより、本明細書で説明されているもの等のオリゴヌクレオチド組成物が、Ｎｒｆ２タンパク質－タンパク質相互作用の調節及び様々な遺伝子（例えば、Ｃｙｐ４ｖ３、Ｉｇｆ１、Ｔｓｃ２２ｄ１、Ｎｕｄｔ７、Ｃｉｐｃ、Ａｂｃｇ５、Ｇｓｔｍ４、Ｕｇｄｈ、Ａｋｒ１ａ１、Ａｂｃｃ３、Ｃｅｓ１ｇ、Ｐｐｆｉｂｐ２、Ｓｌｃ３５ｄ１、Ｕｂａｐ１、Ｉｋｂｋｇ、Ｈｔａｔｉｐ２、Ｃｄｓ２、Ｇｓｔｍ３、Ｔｘｎｒｄ１、Ｇｓｒ、Ｎｑｏ１、Ｓｌｃ４８ａ１、Ｈｅｘａ、Ｃｄ３６、Ｓｒｘｎ１、Ｃｂｒ３、Ｇｓｔｍ２、Ｐｇｄ）の発現の調節を提供し得ることが裏付けられた。当業者は、本明細書で説明されている様々なオリゴヌクレオチド設計が、ポリペプチド間の相互作用の調節に適用される場合があり、それらの機能及び活性を調節する場合があることを理解する。

【１４４０】

提供される技術が、タンパク質－タンパク質相互作用、タンパク質活性及び／又は発現レベルを調節することができることを裏付ける追加のデータは、図４６で示される。図４６（ａ）に示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、初代ヒト肝細胞の標的ＮＲＦ２転写物の編集を提供し得る。初代ヒト肝細胞に、濃度を上昇させながら（例えば、０．００１６、０．００８、０．０４、０．２、１．５ｕＭ）ＮＲＦ２転写物を標的化する指定のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）をgymnosis条件下で投与した（群当たりＮ＝２）。ＲＮＡを４８時間後に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、ＮＲＦ２転写物の用量依存的編集を実証する。図４６（ｂ）で示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、Ｎｒｆ２制御遺伝子（例えば、ＳＬＣ１７Ａ１１）の遺伝子発現の調節を提供することができる。ＳＬＣ１７Ａ１１　ｍＲＮＡの発現における倍率変化を、ｑＰＣＲにより定量した。いくつかの実施形態では、ＮＲＦ２転写物の用量依存的編集は、Ｎｒｆ２によって制御される下流遺伝子（例えば、ＳＬＣ１７Ａ１１）のｍＲＮＡ発現レベルの用量依

存的な変化を提供する。
【１４４１】
実施例６．様々なオリゴヌクレオチド組成物が、編集を提供し得る。
様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが、設計され、評価され、様々な活性及び利点を提供できることが裏付けられた。
【１４４２】
例えば、提供される技術は、特に、オリゴヌクレオチドの長さに関して柔軟性を提供する。図１で裏付けられる通り、様々な長さ、例えば、約２６、２７、２８、２９又は３０ヌクレオシドのオリゴヌクレオチドの組成物は、様々な編集のレベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの３’側に約４、５、６個以上のヌクレオシドが存在し、及び／又は標的アデノシンの反対側のヌクレオシドの５’側に約１９、２０、２１、２２、２３個以上のヌクレオシドが存在する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ^{ak}修飾糖（式中、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族、例えば２’－ＯＭｅ修飾糖である）等、及びそのパターン）、核酸塩基（例えば、修飾されていない塩基及び修飾された塩基、例えば、ｂ００８Ｕ及びそのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合）、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ＰＮ結合（例えば、ホスホリルグアニジン結合）、ＰＳ結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等、及びそのパターン）並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ及びそのパターン）及びそのパターンを含み、編集活性を提供し得る。
【１４４３】
実施例７．様々なオリゴヌクレオチド組成物が、編集を提供し得る。
様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、設計し、評価した。図２で裏付けられる通り、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ^{ak}修飾糖（式中、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族、例えば２’－ＯＭｅ修飾糖である）、ＬＮＡ糖等、及びそのパターン）、核酸塩基（例えば、修飾されていない塩基及び修飾された塩基、例えば、ｂ００８Ｕ及びそのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合）、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ＰＮ結合（例えば、ホスホリルグアニジン結合）、ＰＳ結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等、及びそのパターン）並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ及びそのパターン）及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、編集活性を提供し得る。オリゴヌクレオチドは、gymnosisによる取り込みによりヒトＡＤＡＲｐ１１０及びヒトSERPINA1－ＰＩＺを発現する初代マウス肝細胞において反復投与濃度で試験された。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくかの実施形態では、図２で示される通り、様々なオリゴヌクレオチドが、編集活性を提供し得る。特に、ＬＮＡ糖等の二環式糖は、標的アデノシン及び近くの核酸塩基の反対側のヌクレオシドを含む提供される技術において利用され得る。いくつかの実施形態では、標的アデノシンの反対側のＮ$_0$の糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_1$の糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、Ｎ$_{-1}$の糖は、二環式糖である。いくつかの実施形態では、二環式糖は、ＬＮＡ糖である。いくつかの実施形態では、二環式糖は、ｃＥｔ糖である。いくつかの実施形態では、二環式糖は、（Ｓ）－ｃＥｔ糖である。
【１４４４】
実施例８．様々なオリゴヌクレオチド組成物が、編集を提供し得る。
様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、設計し、評価した。図３で裏付けられる通り、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＲ^{ak}修飾糖（式中、Ｒ^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1\sim6}$脂肪族、例えば２’－ＯＭｅ修飾糖である）等、及びそのパターン）、核酸塩基（例えば、修飾されていない塩基及び修飾された塩基、例えば、ｂ００１

ｒＡ、ｂ００６Ａ、ｂ００８Ｕ、ｂ００８Ｕｓｍ１５、ｂ０１４Ｕ、Ｃｓｍ１５、Ｕｓｍ１５、ｚｄｎｐ等、及びそのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合）、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ＰＮ結合（例えば、ホスホリルグアニジン結合）、ＰＳ結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等、及びそのパターン）並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ及びそのパターン）及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、編集活性を提供し得る。オリゴヌクレオチドは、ｇｙｍｎｏｓｉｓによる取り込みによりヒトＡＤＡＲｐ１１０及びヒトSERPINA1－ＰＩＺを発現する初代マウス肝細胞において反復投与濃度で試験された。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、図３で示される通り、修飾された核酸塩基及び／又は修飾された糖を含む修飾されたヌクレオシドは、標的とハイブリダイズするとき、標的アデノシンの反対側にある。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、他の位置、例えば、N_1、N_{-1}等で利用される。

【１４４５】

実施例９．様々なオリゴヌクレオチド組成物が、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、設計し、評価した。図４で裏付けられる通り、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－OR^k修飾糖（式中、R^kは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族、例えば２’－ＯＭｅ修飾糖である）等、及びそのパターン）、核酸塩基（例えば、修飾されていない塩基及び修飾された塩基、例えば、ｂ００１ｒＡ、ｂ００５Ａ、ｂ００８Ｃ、ｂ００８Ｕ、Ｃｓｍ１５等、及びそのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合）、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ＰＮ結合（例えば、ホスホリルグアニジン結合）、ＰＳ結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等、及びそのパターン）並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ及びそのパターン）及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、編集活性を提供し得る。オリゴヌクレオチドは、ｇｙｍｎｏｓｉｓによる取り込みによりヒトＡＤＡＲｐ１１０及びヒトSERPINA1－ＰＩＺを発現する初代マウス肝細胞において反復投与濃度で試験された。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、図４で示される通り、修飾された核酸塩基及び／又は修飾された糖を含む修飾されたヌクレオシドは、標的とハイブリダイズするとき、標的アデノシンの反対側にある。いくつかの実施形態では、修飾された核酸塩基は、例えば、N_1、N_{-1}等の他の位置で利用される。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書で説明されている通りの２つ以上の修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の２つは、独立して、修飾された核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、N_1、N_0及びN_{-1}の各々は、独立して、修飾された核酸塩基を含む。

【１４４６】

実施例１０．様々なオリゴヌクレオチド組成物が、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、設計し、評価した。図５で裏付けられる通り、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－OR^k修飾糖（式中、R^kは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族、例えば２’－ＯＭｅ修飾糖である）等、及びそのパターン）、核酸塩基（例えば、修飾されていない塩基及び修飾された塩基、例えば、ｂ００４Ａ、ｂ００８Ｕ等、及びそのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合）、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ＰＮ結合（例えば、ホスホリルグアニジン結合）、ＰＳ結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等、及びそのパターン）並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ及びそのパターン）及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、編集活性を提供し得る。オリゴヌクレオチドは、ｇｙｍｎｏｓｉｓによる取り込みによりヒトＡＤＡＲｐ１１０及びヒトSERPINA1－ＰＩＺを発現する初代マウス肝細胞において反復投与濃度で試験された。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、図５で示される通り、修飾された核酸塩基、例えば、ｂ００４は、様々な位置で利用され得る。いくつかの実施形態で

は、修飾された核酸塩基（例えば、ｂ００４）は、他の位置（例えば、ＷＶ－５０３２０（Ｎ$_0$で））で利用されるときと比較して、特定の位置（例えば、ＷＶ－５０３２９）で利用されるときにより高いレベルの活性を提供し得る。

【１４４７】

実施例１１．様々なオリゴヌクレオチド組成物が、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドを、設計し、評価した。図６で裏付けられる通り、様々な種類の糖（例えば、ＤＮＡ糖、２’－Ｆ修飾糖、２’－OR^k修飾糖（式中、R^{ak}は、任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族、例えば２’－ＯＭｅ修飾糖である）等、及びそのパターン）、核酸塩基（例えば、修飾されていない塩基及び修飾された塩基、例えば、ｂ００８Ｕ、Ｃｓｍ１９等、及びそのパターン）、ヌクレオチド間結合（例えば、ＰＯ結合（例えば、天然のリン酸結合）、負に荷電していないヌクレオチド間結合、ＰＮ結合（例えば、ホスホリルグアニジン結合）、ＰＳ結合（例えば、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合）等、及びそのパターン）並びに立体化学（例えば、Ｒｐ、Ｓｐ及びそのパターン）及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、編集活性を提供し得る。オリゴヌクレオチドは、gymnosisによる取り込みによりヒトＡＤＡＲｐ１１０及びヒトSERPINA1－ＰＩＺを発現する初代マウス肝細胞において反復投与濃度で試験された。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、図６で示される通り、特定の糖、例えば、ｓｍ１９は、より高いレベルの活性（例えば、ＤＮＡ糖等の参照糖と比較したとき）を提供し得る。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$は、修飾された糖を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の糖は、６員環を含む。いくつかの実施形態では、Ｎ$_0$の糖は、ｓｍ１９である。

【１４４８】

実施例１２．提供される技術は、インビボでの編集を提供し、ＡＡＴタンパク質レベルを増大させ得る。

特に、提供される技術は、インビボでの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SERPINA1 PiZアレルからの転写物を編集して、１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に補正し得る。本明細書で裏付けられる通り、いくつかの実施形態では、提供される技術は、治療的に有用であり得るレベルまでを含み、血清ＡＡＴレベルを増大させ得る。

【１４４９】

例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０及びＷＶ－４９０９２は、NSG-PiZマウス（いくつかのマウスにおいて、参照としてＰＢＳ）において評価された。効率的な編集及びＭ－ＡＡＴタンパク質の産生が裏付けられた。オリゴヌクレオチドは、７週齢のNSG-PiZマウス（群当たりｎ＝５）において２週毎に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。一部のマウスに関して、３ｘ１０ｍｇの負荷用量（０週目の０、２、４日目）が投与された。データは、１３週目に、約５０％以上の編集が、肝生検において負荷用量の有り無し両方で観察されることを裏付けた（SERPINA1編集は、サンガー配列決定により定量され、多重比較（チューキー）に関する調整を伴う一方向ＡＮＯＶＡ）。総血清ＡＡＴタンパク質は、ＥＬＩＳＡにより毎週定量された。ＰＢＳと比較して、血清ＡＡＴタンパク質レベルは、血清ＡＡＴタンパク質レベルが評価された場合に（最大少なくとも約１３週目）、それぞれの時点で増大した。いくつかの実施形態では、奇数週（投与後１週、例えば、１週目、３週目、５週目等）に評価された血清ＡＡＴレベルが、その後の偶数週（投与後２週、例えば、２週目、４週目、６週目等）に評価されるものより高いことが観察された。負荷用量により、血清ＡＡＴレベルは、各時点で約６００ｕｇ／ｍＬ以上（例えば、いくつかの実施形態では、約６００、８００、１０００、１２００、１４００又は１６００ｕｇ／ｍＬ以上）まで増加した（総血清ＡＡＴタンパク質はＥＬＩＳＡにより定量される、多重比較（チューキー）に関する調整を伴う二方向ＡＮＯＶＡ）。いくつかの実施形態では、血清ＡＡＴタンパク質レベルにおける約４～７倍以上の増大は、例えば、１３週目に観察された。いくつかの実施形態では

、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、負荷用量は、早い時点（例えば、１～３週目）及び数週間後、例えば、４週目により高いレベルの編集を提供することが観察され、血清ＡＡＴレベルにおける有意差は、負荷用量の有り無し両方で観察されず、提供される技術が、例えば、所望の効果に従って、負荷用量の有り無し両方で利用され得ることを裏付けた。

【１４５０】

特定のオリゴヌクレオチドは、別の動物モデル、ｈＡＤＡＲ及びSERPINA1-Zアレルに関してトランスジェニックなマウスにおいて評価された。特に、編集及び増大された血清ＡＡＴタンパク質レベルが裏付けられた。例えば、ＷＶ－４６３１２は、２週毎（及び負荷用量として０、２及び４日目も）にマウス８～１０週齢に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。総血清ＡＡＴタンパク質は、ＥＬＩＳＡにより毎週又は２週毎に定量された。ＰＢＳが投与されたマウスと比較して、血清ＡＡＴタンパク質レベルは、ＷＶ－４６３１２が投与されたマウスにおいて全ての評価された時点で増大した。いくつかの実施形態では、奇数週（投与後１週、例えば、１週目、３週目、５週目等）に評価された血清ＡＡＴレベルが、その後の偶数週（投与後２週、例えば、２週目、４週目、６週目等）に評価されるものより高いことが観察された。試験において、数週間及び９週目及び最大１９週目後に一貫して、分析における最後の週（１８週目の投与の１週後）に、血清ＡＡＴレベルは、約６００ｕｇ／ｍＬ以上（いくつかの実施形態では、約８００ｕｇ／ｍＬ以上）に増大した。いくつかの実施形態では、血清ＡＡＴタンパク質レベルにおける約５倍以上の増大は、１９週目に観察された。いくつかの実施形態では、約６０％のＲＮＡ編集は、１９週目に観察された（肝生検からの試料のサンガー配列決定により評価される、ＰＢＳ処理において編集なし）。以前に実証され、再び裏付けられる通り、Ｍ－ＡＡＴが産生された：いくつかの実施形態では、血清ＡＡＴの約７０％はＭ－ＡＡＴであることが観察された（肝生検からの試料の質量分析により評価される）。好中球エラスターゼ阻害における著しい増大も、利用可能な好中球エラスターゼ阻害アッセイ及びマウス血清試料を使用してＰＢＳと比較して裏付けられた（例えば、ＰＢＳに関して、投与前の平均％相対エラスターゼ阻害は、約２５％であり、１９週目は２０％未満であり、ＷＶ－４６３１２に関して、投与前の平均％相対エラスターゼ阻害は、約２５％であり、１９週目は６０％超であった、混合効果分析、１９週目でｐ＜０．００１）。％ＰＡＳ－Ｄ陽性面積は、ＰＢＳと比較した場合、著しく減少され得ることが裏付けられた（例えば、ＰＢＳに関して、４、８及び１９週目に５％を超える平均％ＰＡＳ－Ｄ陽性面積、ＷＶ－４６３１２に関して、これらの時点で全てが５％未満、二方向ＡＮＯＶＡ、ｐ＜０．０１）。データは、小葉炎症の低減を裏付けた：例えば、１９週目に、小葉炎症グレードは、ＰＢＳに関して約３以上と比較して、ＷＶ－４６３１２に関して約１以下（小葉における炎症病巣の数に基づくグレード：グレード０：０；グレード１：１～５；グレード２：６～１０；グレード３：１１～１５；及びＧ４≧１６；HALO Image Analysisソフトウェアを用いる、ウィルコックス順位和検定、ｐ＝０．０３）及び平均球径の縮小（ＰＡＳ－Ｄ小球サイズ、動物当たり４０の最大小球、HALO Image Analysisソフトウェアを用いる、ウィルコックス順位和検定、ｐ＜０．０００１）同様の血清ＡＡＴタンパク質の増加及びパターンは、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０及びＷＶ－４９０９２を使用して別の試験において観察され、１０週目から１１週目までに約６００ｕｇ／ｍＬの血清ＡＡＴタンパク質への著しい増加が観察された。

【１４５１】

マウス及びＮＨＰにおけるものを含む様々なオリゴヌクレオチドの毒性が評価された。例えば、ＷＶ－４９０９０は、マウス及びＮＨＰにおけるものを含む様々なアッセイにおいて評価され、忍容性は良好で、良好な安全性プロファイルを示した。ＰＫデータは、ＧａｌＮＡｃコンジュゲーションがオリゴヌクレオチドを送達し得ることを裏付けた。特定のデータが、例として下に提示される。

【１４５２】

【表６２】

ID	質量 (実測値)	質量 (Tgt)
WV-46312	10315.4	10315.42
WV-49088	10665.77	10665.78
WV-49090	10616.76	10616.78
WV-49092	10712.77	10712.78

【１４５３】
実施例１３．提供される技術はＰｉＺアレルを含むヒト肝細胞において編集を提供し得る。
特に、提供される技術が、初代ヒト肝細胞におけるＰｉＺアレルからの転写物を効率的に編集子得ることが裏付けられた。試験において、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０及びＷＶ－４９０９２は、複数の濃度：０．３３、０．１１、０．０３６６７、０．０１２２２、０．００４０７、０．００１３６、０．０００４５及び０．０００１５ｕＭで評価され、編集は、０．０００１５ｕＭ（SERPINA1における１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を標的化するオリゴヌクレオチドに関して観察される約４７％と比較して、３種全てのオリゴヌクレオチドに関して約５５％以上の％Ｍ－ＡＡＴ　ＲＮＡであるが、ＧａｌＮＡｃを有しないオリゴヌクレオチドは濃度全体にわたって約４７％～約７４％の％Ｍ－ＡＡＴ　ＲＮＡを提供した）。３種全てのオリゴヌクレオチドに関して、約８０％以上の％Ｍ－ＡＡＴ　ＲＮＡが、約０．０１２２２ｕＭ以上の濃度で観察された。特定の評価からのＥＣ７５は、例として下に提示される。
【１４５４】
【表６３】

ID	絶対 EC75 (nM)	95% CI (nM)
WV-46312	3.75	1.41 – 6.08
WV-49090	2.47	1.05 – 3.89
WV-49092	2.58	1.11 – 4.04

【１４５５】
本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、SERPINA1において１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異を含むＲＮＡの効率的な編集を提供し得る。
【１４５６】
実施例１４．提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。
本明細書で説明されている通り、提供される技術は、インビボの様々な系、例えば、様々な細胞、組織及び／又は器官において様々な核酸で標的アデノシンを編集するために利用され得る。例えば、図７に示される通り、様々な修飾及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドは、様々な細胞、組織及び／又は器官においてＵＧＰ２転写物中の標的アデノシンのインビボ編集を提供し得る。マウス（群当たりＮ＝５）に、１００ｍｇ／ｋｇ又はＰＢＳ（対照）でＷＶ－５０１６８を皮下投与した。７日後、動物を安楽死させ、指定の組織を回収した。加えて、肝臓を、単一細胞懸濁液中に消化し、指定の細胞を、市販のキットを使用して単離した。ＣＤ３＋、ＥｐＣＡＭ＋、ＬＳＥＣ＋及びＭ０（マクロファージ／クッパー細胞）を、市販のキットを使用してマウス肝臓から単離して、これらの細胞型を特異的に単離した。ＣＤ３＋細胞は、主にＴ細胞（適応免疫応答の一部）及びナチュラルキラー細胞のサブセットを含む。ＥｐＣＡＭ＋（上皮細胞接着分子）細胞は、胆管を覆う上皮層の一部であり得る肝臓内の胆管細胞を含む。ＬＳＥＣ細胞（肝類洞壁内皮細胞）を、ＣＤ１４６単離キットを使用して単離した。細胞のこの層は、血液と肝細胞との間の障壁となることができ、自然免疫細胞の一種として作用することができる。Ｍ０細胞は、マクロファージであるか又は肝臓に関連してクッパー細胞であり得、マーカーＦ４／８０を使用して単離された。これらの細胞は、自然免疫でも重要な役割を果たし得る。マウ

スにおけるＵＧＰ２転写物の編集は、様々な組織型、例えば、心臓、腎臓、肺、脾臓、白色脂肪組織（ＷＡＴ）、褐色脂肪組織（ＢＡＴ）、肝臓及び様々な細胞型、例えば肝臓関連細胞、例えばＣＤ３＋（例えば、Ｔ細胞及びＮＫ細胞のサブセット）、ＥｐＣＡＭ＋（例えば、胆管細胞）、ＣＤ１４６＋（肝類洞壁内皮細胞（ＬＳＥＣ））、Ｆ４／８０＋（Ｍ０、例えばマクロファージ、例えばクッパー細胞）細胞において裏付けられた。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。

【１４５７】

実施例１５．提供される技術は、標的転写物の発現を上方制御し得る。

本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、特に、例えば、ｍＲＮＡにおけるアデノシン編集及びＲＮＡモチーフの編集を介して、標的転写物の発現を上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、１つ以上のＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥ（ＡＵ－リッチエレメント）モチーフ）を編集することにより、標的転写物、例えばｍＲＮＡの発現を上方制御する。本明細書で実証される通り、標的転写物における様々な核酸塩基の編集は、例えば、ＲＮＡ半減期を制御することにより、ｍＲＮＡ発現を上方制御し得る。例えば、いくつかの実施形態では、標的転写物、例えばＬＤＬＲ、ＦＧＦ２１、Ｋｌｏｔｈｏ又はＣＴＬＡ４転写物の編集は、標的転写物、例えばｍＲＮＡのレベルを増大させる。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、ＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥ（ＡＵ－リッチエレメント）モチーフ）の編集を提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列モチーフの編集は、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊を提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列モチーフの編集は、ＲＮＡ半減期の変化を提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊及び／又はＲＮＡ半減期の変化は、ＲＮＡ発現の上方制御を提供する。

【１４５８】

様々なＲＮＡ配列モチーフが当技術分野で知られている。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列モチーフは、ｍＲＮＡコード領域又は５’及び／又は３’非翻訳領域（ＵＴＲ）に配置される。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列モチーフは、ＲＮＡ安定性及び／又はＲＮＡ半減期を調節する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列モチーフは、ＡＲＥ（ＡＵ－リッチエレメント）モチーフ（例えば、ＡＵＵＵＡ）を含む。様々な転写物中のＲＮＡ配列モチーフを予測し、決定し、及び／又は同定するための様々な方法が当技術分野で知られている。様々なＲＮＡ結合タンパク質は、様々なＲＮＡ配列モチーフを認識し、それと相互作用し、及び／又はそれに結合することが報告されている。例えば、Van Nostrand et al., Nature 583,711-719 (2020)を参照されたい。いくつかの実施形態では、配列決定データを使用して、ＲＮＡ配列モチーフを予測、決定及び／又は同定することができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、予測され、決定され、及び／又は同定されたＲＮＡ配列モチーフを標的化する。

【１４５９】

初代ヒトＣＤ４＋Ｔ細胞を、gymnosisによる取り込みを介して１０ｕＭで４８時間ＣＴＬＡ４転写物を標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物により処理した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、ＣＴＬＡ４転写物中のＡＲＥモチーフを標的化した。標的遺伝子発現を、ｑＰＣＲにより定量した。図１１で示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物が、ＣＴＬＡ４　ｍＲＮＡの発現を上方制御し得る。初代ヒト肝細胞を、gymnosisによる取り込みを介して１０ｕＭで４８時間ＬＤＬＲ、ＦＧＦ２１又はＫｌｏｔｈｏを標的化する指定のオリゴヌクレオチド組成物により処理した。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、ＬＤＬＲ、ＦＧＦ２１又はＫｌｏｔｈｏ転写物中のＡＲＥモチーフを標的化した。標的遺伝子発現を、ｑＰＣＲにより定量した。図１２、図１３及び図１４で示される通り、様々なオリゴヌクレオチド組成物は、ＬＤＬＲ、ＦＧＦ１２又はＫｌｏｔｈｏ　ｍＲＮＡの発現を上方制御し得る。いくつかの実施形態では、特定のアデノシン／ＲＮＡ配列モチーフでの編集は、他のアデノシン／ＲＮＡ配列モチーフより標的転写物の発現をより上方制御した。当業者は、本明細書で説

明されている様々なオリゴヌクレオチド設計が、標的転写物、例えば、ｍＲＮＡの発現を上方制御するために適用され得ることを理解する。

【１４６０】

実施例１６．提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。

特に、提供される技術が、ヒト患者の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来肝細胞におけるSERPINA1 PiZアレルからの転写物を効率的に編集し得ることが裏付けられた。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を、０日目に蒔き、様々な濃度（例えば５、１．２５、０．３１及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、２、４、６、８日目）に交換した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。図１５で裏付けられる通り、様々なオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）は、SERPINA1転写物の編集を提供した（例えば、５ｕＭの指定のオリゴヌクレオチドで処理された細胞における約５０％～６０％の編集）。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド組成物は、特定の濃度の他のものより高い編集を提供する。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写物の用量依存的編集を提供する。

【１４６１】

実施例１７．提供される技術は、標的転写物の編集を提供し得る。

特に、提供される技術が、ヒト患者の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来肝細胞におけるSERPINA1 PiZアレルからの転写物を効率的に編集し得ることが裏付けられた。ＺＺ遺伝型を有するヒト患者ｉＰＳＣ由来肝細胞を、０日目に蒔き、様々な濃度（例えば５、１．２５、０．３１及び０．０８ｕＭ）の指定のオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４４５１５）で２日目に処理した。培地を２日毎（例えば、４、６、８日目）に交換し、オリゴヌクレオチドを、２日毎（例えば、４、６、８日目）に再投与した。ＲＮＡを１０日目に回収し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。図１６で裏付けられる通り、様々なオリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４４５１５）は、SERPINA1転写物の編集を提供した（例えば、５ｕＭの指定のオリゴヌクレオチドで処理された細胞における約８０～８５％以上の％編集）。ＧａｌＮＡｃコンジュゲーション有り無し両方のオリゴヌクレオチド組成物は、SERPINA1転写物の編集を提供した。患者ｉＰＳＣ由来肝細胞は、報告によれば、アシアロ糖タンパク質受容体（ＡＳＧＰＲ）の低い発現を有し、いずれかの特定の理論によって制限されることを意図しないが、この系におけるＧａｌＮＡｃコンジュゲーションの効果に影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ＧａｌＮＡｃコンジュゲーションの有り無し両方で編集を提供する。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド組成物は、特定の濃度の他のものより高い編集を提供する。いくつかの実施形態では、特定のオリゴヌクレオチド組成物は、標的転写物の用量依存的編集を提供する。

【１４６２】

実施例１８．提供される技術は、インビボでの編集を提供し、ＡＡＴタンパク質レベルを増大させ得る。

特に、提供される技術は、インビボでの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SERPINA1 PiZアレルからの転写物を編集して、１０２４　Ｇ＞Ａ（Ｅ３４２Ｋ）変異に補正し得る。本明細書で裏付けられる通り、いくつかの実施形態では、提供される技術は、治療的に有用であり得るレベルまでを含み、血清Ｍ－ＡＡＴレベルを増大させ得る。

【１４６３】

例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドＷＶ－４９０９０は、NSG-PiZマウスにおいて評価された。一部のマウスにおいて、ＰＢＳが参照として使用された。野生型（Ｍ）ＡＡＴタンパク質の効率的な編集、Ｍ－ＡＡＴの産生及び機能性が裏付けられた。オリゴヌクレオチドは、７週齢のNSG-PiZマウス（ＪＡＸ系統＃０２８８４２；治療群当たりＮ＝５）において２週毎に１０ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。マウスの一群

は、１週目中（０、２、４日目）に負荷用量を受容した一方、他の群は、１週目中（０日目）に単一用量を受容した。その後、群は、２週毎（例えば、２、４、６、８、１０、１２週目中）に追加の用量を受容した。マウスの対照群は、ＰＢＳを受容した。血清を、投与前及び治療後１３週目にマウスから回収した。マウス肝生検は、ベースライン測定のために０週目又は治療後１３週目に採取された。ＲＮＡは、肝生検から採取された。SERPINA1　ｍＲＮＡの相対的なレベルは、ｑＰＣＲにより決定された。SERPINA1の編集は、サンガー配列決定により定量された。Ｚ（変異体）対Ｍ（野生型）ＡＡＴアイソフォームの相対存在量を、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）により決定した。血清中の相対的なエラスターゼ阻害活性を、市販のキットを使用してインビトロ反応において決定した。

【１４６４】

図１７で裏付けられる通り、１３週目に、SERPINA1転写物の編集は、ＷＶ－４９０９０（負荷用量の有り無し両方）が投与されたマウスにおいて裏付けられた（例えば、ＰＢＳに関して観察される約０％の編集と比較して約４５～５０％の編集）。さらに、図１８で示される通り、相対的なSERPINA1　ｍＲＮＡレベルは、０週目のベースラインの相対的なSERPINA1　ｍＲＮＡレベルと比較して、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）が投与されたマウスにおいて１３週目に維持されることが観察された。対照的に、相対的なSERPINA1　ｍＲＮＡレベルにおける著しい低減（例えば、約５０％）が、ＰＢＳが投与されたマウスにおいて観察された。図１９で裏付けられる通り、１３週目に、総血清ＡＡＴタンパク質の約５０％は、ＰＢＳが投与されたマウスにおいてＺ－ＡＡＴアイソフォームである総血清ＡＡＴタンパク質の１００％と比較して、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）が投与されたマウスにおいてＭ－ＡＡＴアイソフォームであった。さらに、図２０で示される通り、１３週目に、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）が投与されたマウスにおける好中球エラスターゼ阻害の著しい増大が、ＰＢＳと比較して裏付けられた。例えば、ＰＢＳに関して、％相対的なエラスターゼ阻害は、投与前に約２０％及び１３週目に約２５％であった一方、ＷＶ－４９０９０（負荷用量及び負荷用量なし）に関して、％相対的なエラスターゼ阻害は、投与前に約２０％及び１３週目に約８０％であった。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で標的転写物、例えば、SERPINA1　ＲＮＡの編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で、SERPINA1　ｍＲＮＡレベルを増大させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り無し両方で血清Ｍ－ＡＡＴレベルを増大させ得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、負荷用量の有り又は無し両方で血清好中球エラスターゼ阻害活性を増大させ得る。

【１４６５】

実施例１９．提供される技術は、インビボで編集を提供し得る。

特に、提供される技術は、インビボでの編集及び血清ＡＡＴレベルにおける増大を提供し得る。例えば、いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド（例えば、ＷＶ－４６３１２、ＷＶ－４９０９０、ＷＶ－４９０９２）は、SERPINA1 PiZアレルからの転写物の編集を提供し、ヒトＡＤＡＲ（ｈｕＡＤＡＲ）トランスジェニックマウスにおいて血清ＡＡＴタンパク質レベルを増大させることが裏付けられた。オリゴヌクレオチドは、ｈｕＡＤＡＲ／ＳＡ－１　Ｔｇマウスにおいて０日目に単回投与（例えば、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ又は１００ｍｇ／ｋｇ）として皮下投与され、その後の血清の採取は０日目（投与前）、７、１４、２１及び２８日目に行われ、肝生検は、７日目（３０ｍｇ／ｋｇに関して）及び３０日目（１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇに関して）（群当たりＮ＝８）に採取された。一部のマウスにおいて、ＰＢＳが参照として投与された。ＲＮＡは、肝生検から採取された。肝生検は、オリゴヌクレオチドの存在に関しても試験されて、オリゴのｕｇ／組織のｇを決定した。SERPINA1の編集は、サンガー配列決定により定量された。血清ＡＡＴレベルは、ＥＬＩＳＡにより定量された。３種全てのオリゴヌクレオチドに関して、約４５％以上の編集は、３０ｍｇ／ｋｇのオリゴヌク

レオチド組成物で投与された場合、７日目に観察された。さらに、３種全てのオリゴヌクレオチドに関して、血清ＡＡＴタンパク質レベルにおける約２．１倍以上の変化は、１００ｍｇ／ｋｇのオリゴヌクレオチド組成物で投与された場合、７日目に観察された。

【１４６６】

０日目の単回投与の平均％ＲＮＡ編集は、例として下の表に示される。

【１４６７】

【表６４】

用量	評価日	WV-46312	WV-49090	WV-49092
10 mg/kg	28	2.5% (sem: 0.5)	4.0% (sem: 0.9)	7.0% (sem: 1.2)
30 mg/kg	7	60.1% (sem: 4.8)	46.3% (sem: 6.8)	61.6% (sem: 3.9)
30 mg/kg	28	3.8% (sem: 0.7)	7.1% (sem: 1.2)	11.8% (sem:3.1)
100 mg/kg	28	10.0% (sem: 1.5)	16.5% (sem: 4.1)	18.0% (sem:2.7)

sem: 平均値の標準誤差。

【１４６８】

投与前レベルに対する０日目の単回投与後の血清ＡＡＴにおける倍率変化は、例として下の表に示される。

【１４６９】

【表６５】

用量	評価日	WV-46312	WV-49090	WV-49092
10 mg/kg	7	1.6 (sem: 0.1)	1.5 (sem: 0.1)	1.8 (sem: 0.1)
30 mg/kg	7	1.8 (sem: 0.1)	2.0 (sem: 0.2)	2.4 (sem: 0.1)
100 mg/kg	7	2.3 (sem:0.2)	2.7 (sem: 0.3)	2.1 (sem: 0.2)

sem: 平均値の標準誤差。

【１４７０】

特定の薬物動態（ＰＫ）／薬力学的（ＰＤ）データは、例として下の表に示される。

【１４７１】

【表６６】

化合物	$t_{1/2}$ (日)	EC50 (μg/g)	EC50[a] (μM)	V (mL/kg)	a[b]
WV-46312	4.00	7.04	0.682	143	1.01
WV-49090	7.10	19.6	1.85	229	-0.083
WV-49092	7.54	7.96	0.743	248	0.249

$t_{1/2}$: 肝臓組織における半減期。a: μM への変換のために使用される平均の基礎重量。b: 用量とバイオアベイラビリティの間の検定力関数のための指数部。

【１４７２】

本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、SERPINA1 PiZアレルからの転写物の効率的な編集を提供し得る。本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、血清ＡＡＴタンパク質における増加を提供し得る。

【１４７３】

実施例２０．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド

間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図２１、図２２、図２３及び図３９で示され、提供される技術が編集を提供し得ることを裏付ける。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を、９６ウェルプレート中に蒔き、４８時間のgymnosisによる取り込みを介して様々な濃度でＵＧＰ２、ＡＣＴＢ又はＳＲＳＦ１転写物を標的化する様々なオリゴヌクレオチドで処理した。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、立体的に不規則なヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供した。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４７４】

実施例２１．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図２４、図２５、図２６及び図４０で示され、提供される技術が編集を提供し得ることを裏付ける。Ｈｅｐ３Ｂ細胞を、９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、様々な濃度のＵＧＰ２、ＡＣＴＢ又はＳＲＳＦ１転写物を標的化する様々なオリゴヌクレオチドで４８時間トランスフェクトした。ＲＮＡを単離し、ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、立体的に不規則なヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供した。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４７５】

実施例２２．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図２７、図２８、図２９及び図４１で示され、提供される技術が編集を提供し得ることを裏付ける。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液（Ｔｒｉｓ ｐＨ７．５ １５ｍＭ、ＫＣＬ １５０ｍＭ、ＭｇＣｌ２ ３ｍＭ、ＥＤＴＡ １．５ｍＭ、３％グリセロール、０．００３％ Nonidet P-40、１６０Ｕ／ｍｌ RNaseIN（Pr

ｏｍｅｇａ）、１ｕｇ／ｍｌ酵母ｔＲＮＡ、０．０５ｍＭ　ＤＴＴ）中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し（交互の２０秒のオン及び４０秒のオフを含む５分、１２０Ｗを使用する２０％振幅、２０ＫＨｚ超音波処理器）、遠心分離（４℃で４０００Ｇの１０分及び４℃で１６０００Ｇの２０分）により透明化した。ライセートを、９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＵＧＰ２、ＡＣＴＢ又はＳＲＳＦ１転写物を標的化する様々なオリゴヌクレオチドを様々な濃度で加えた。反応混合物を、３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集を、サンガー配列決定を使用して定量した。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、立体的に不規則なヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供した。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４７６】

実施例２３．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図３０、図３１及び図４２で示され、提供される技術が編集を提供し得ることを裏付ける。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を、９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２又はＳＲＳＦ１転写物を標的化する様々なオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞を、オリゴヌクレオチド添加後の様々な時間（例えば、６、２４、４８、７２、９６時間）で回収し、ＲＮＡを抽出した。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、立体的に不規則なヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたヌクレオチド間結合及びＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供した。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４７７】

実施例２４．提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図３２、図３３、図３４及び図４３で示され、提供される技術が効果的なオリゴヌクレオチド取り込みを提供し得ることを裏付ける。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を、９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２、ＡＣＴＢ又はＳＲ

ＳＦ１を標的化する様々なオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、ＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い細胞取り込みを示す。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学制御の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い細胞取り込みを示す。

【１４７８】

実施例２５．提供される技術は、効果的なオリゴヌクレオチド送達を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図３５、図３６、図３７及び図４４で示され、細胞取り込みを裏付ける。ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を、９６ウェルプレート中に蒔いた。翌日、細胞を、３μＭのＵＧＰ２、ＡＣＴＢ又はＳＲＳＦ１を標的化する様々なオリゴヌクレオチドで６時間処理した。次に、細胞をＰＢＳで十分に洗浄した後、維持培地で新しくした。細胞を、処理後の９６時間目にＲＩＰＡ緩衝液中で溶解させた。得られたライセート中のオリゴヌクレオチド（ＡＩＭｅｒ）濃度を、ハイブリッドＥＬＩＳＡを使用して定量した。処理後に直接的に回収される細胞と比較して残存しているオリゴヌクレオチドの割合（例えば、実施例２４で説明されている通り）。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い安定性を示す。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い安定性を示す。

【１４７９】

実施例２６．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図３８で示され、提供される技術が編集を提供し得ることを裏付ける。

【１４８０】

gymnosisによる送達後の編集を調べるために、ｈＡＤＡＲマウスに由来する初代マウス肝細胞を、９６ウェルプレート中に蒔いた。細胞を、６μＭのＵＧＰ２を標的化する指定のオリゴヌクレオチドで４８時間処理した。ＲＮＡを回収し、編集を、サンガー配列決定により定量した。無細胞系において編集を調べるために、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。細胞をフラスコから解離し、ペレット化した後、等体積のＲＮＡ編集緩衝液（Ｔｒｉｓ ｐＨ７．５ １５ｍＭ、ＫＣＬ １５０ｍＭ、ＭｇＣｌ２ ３ｍＭ、ＥＤＴＡ １．５ｍＭ、３％グリセロール、０．００３％ Nonidet P-40、１６０Ｕ／ｍｌ RNaseIN（Promega）、１ｕｇ／ｍｌ酵母ｔＲＮＡ、０．０５ｍＭ ＤＴＴ）中で再懸濁させた。得られたライセートを超音波処理し（交互の２０秒のオン及び４０秒のオフを含む５分、１２０Ｗを使用する２０％振幅、２０ＫＨｚ超音波処理器）、遠心分離（４℃で４０００Ｇの１０分及び４℃で１６０００Ｇの２０分）により透明化した。ライセートを、９６ウェルサーモサイクラープレート中に蒔き、ＵＧＰ２転写物を標的化する様々なオリゴヌクレオチドを様々な濃度で加えた。反応混合物を、３０℃で１時間インキュベートした後、ＲＮＡを抽出し、編集を、サンガー配列決定により定量した。いくつかの実施形態

では、１、１４、１６、２６及び２９位の１つ以上でＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドが評価された。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、ＰＮヌクレオチド間結合を含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、２つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、１つ以下のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、３つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、２つ以下のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、４つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、３つ以下のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、５つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、４つ以下のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、ＰＳ及びＰＮヌクレオチド間結合の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、ＰＳ及びＰＮヌクレオチド間結合の他のパターンを含むオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４８１】

実施例２７．提供される技術は、インビボでの標的転写物の発現を上方制御し得る。

本明細書で裏付けられる通り、提供される技術は、特に、例えば、ｍＲＮＡにおけるアデノシン編集及びＲＮＡモチーフの編集を介して、インビボで標的転写物の発現を上方制御し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、例えば、１つ以上のＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）を編集することにより、インビボの標的転写物、例えばｍＲＮＡの発現を上方制御する。本明細書で実証される通り、標的転写物における様々な核酸塩基の編集は、例えば、ＲＮＡ半減期を制御することにより、インビボでのｍＲＮＡ発現を上方制御し得る。例えば、いくつかの実施形態では、標的転写物、例えばＦＧＦ２１転写物の編集は、インビボの標的転写物、例えばｍＲＮＡのレベルを増大させる。いくつかの実施形態では、標的転写物、例えばＦＧＦ２１転写物の編集は、インビボのタンパク質のレベル、例えば血清中のＦＧＦ２１タンパク質レベルを増大させる。いくつかの実施形態では、標的転写物の編集は、インビボのＲＮＡ配列モチーフ（例えば、ＡＲＥモチーフ）の編集を提供する。いくつかの実施形態では、配列モチーフの編集は、インビボでＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊を提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ配列モチーフの編集は、インビボでのＲＮＡ半減期の変化を提供する。いくつかの実施形態では、ＲＮＡ及びＲＮＡ結合タンパク質間の相互作用の破壊及び／又はＲＮＡ半減期の変化は、インビボでＲＮＡ発現の上方制御を提供する。

【１４８２】

トランスジェニックｈＡＤＡＲマウスに、ＦＧＦ２１転写物（例えば、ＡＤＲ－０１０６３６１、ＡＤＲ－０１０６３６２、ＡＤＲ－０１０６３６３、ＡＤＲ－０１０６３６５、ＡＤＲ－０１０６３６８及びＡＤＲ－０１０６３７０）の３’ＵＴＲのＡＲＥ部位を標的化するオリゴヌクレオチドを０、２及び４日目に１０ｍｇｋで皮下投与した（治療群当たりＮ＝５）。マウスの参照群は、ＰＢＳを受容した。血清を０日目（投与前）及び７日目（投与後）に回収した。マウスの肝生検を、７日目に回収した。肝生検におけるＦＧＦ２１　ｍＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により定量した。肝生検中のＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルを、ｑＰＣＲにより定量し、対応するＨＰＲＴ　ｍＲＮＡレベルに標準化した。標準化されたＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルの倍率変化を、ＰＢＳ処理マウスにおける平均の標準化されたＦＧＦ２１　ｍＲＮＡレベルに対して決定した。血清におけるＦＧＦ２１タンパク質レベルを、ＥＬＩＳＡにより定量した。図４５で裏付けられる通り、様々なオリゴヌクレオチド（例えば、ＡＤＲ－０１０６３６１、ＡＤＲ－０１０６３６２、ＡＤＲ－０１０６３６３、ＡＤＲ－０１０６３６５、ＡＤＲ－０１０６３６８及びＡＤＲ－０１０６３７０）が、インビボでＦＧＦ２１転写物の編集を提供した（例えば、約３０～６０％以上の％編集）。さらに、図４５で示される通り、様々なオリゴヌクレオチドが、インビボでＦＧＦ２１　ｍＲＮＡの発現を上方制御することができ、血清中のＦＧＦ２１タ

ンパク質レベルを増大させることができる。いくつかの実施形態では、特定のアデノシン／ＲＮＡ配列モチーフでの編集は、他のアデノシン／ＲＮＡ配列モチーフより標的転写物の発現をより上方制御した。いくつかの実施形態では、特定のアデノシン／ＲＮＡ配列モチーフでの編集は、他のアデノシン／ＲＮＡ配列モチーフより血清中のタンパク質のレベルをより増大させた。当業者は、本明細書で説明されている様々なオリゴヌクレオチド設計が、インビボで標的転写物、例えば、ｍＲＮＡの発現を上方制御するために適用され得ることを理解する。

【１４８３】

実施例２８．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが、設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々な種類の核酸塩基（例えば、天然の核酸塩基、ｂ００３Ｕ、ｂ００４Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００８Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００１Ｃ、ｂ００２Ｃ、ｂ００３Ｃ、ｂ００４Ｃ、ｂ００５Ｃ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、ｂ００２Ｇ等）、様々な種類の糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５、ｓｍ１７、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図４７、図４８、図４９及び図５０で示され、提供される技術が、特に、様々な種類の糖及び核酸塩基（例えば、N_0及び／又はN_{-1}）を利用して編集を提供し得ることを裏付ける。いくつかの実施形態では、特定の糖及び／又は核酸塩基は、例えば、N_{-1}位で利用されるとき、他のものと比較して高い編集効率を提供し得る。例えば、図４７で例示されるＧ、ｂ００６Ｃ、ｂ００７Ｃ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２等（Ｃの反対側のN_{-1}）；図４８で例示されるＣ、ｂ００８Ｕ、ｂ００５Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００５Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００２Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５等（Ｇの反対側のN_{-1}）；図４９で例示されるＡ、ｂ００４Ｕ、ｂ００９Ｕ、ｂ０１０Ｕ、ｂ０１１Ｕ、ｂ０１２Ｕ、ｂ００６Ｃ、ｂ００８Ｃ、ｂ００９Ｃ、ｂ００１Ａ、ｂ００３Ａ、ｂ００４Ａ、ｂ００６Ａ、ｂ００７Ａ、ｂ００３Ｉ、ｂ００４Ｉ、ｂ００１Ｇ、脱塩基、天然のＤＮＡ糖、ｓｍ１１、ｓｍ１２、ｓｍ１５等（Ｕ／Ｔの反対側のN_{-1}）並びに図５０で例示される様々な核酸塩基及び糖（Ａの反対側のN_{-1}）。いくつかの実施形態では、特定の核酸塩基、例えば、ｂ００８Ｕは、より高い編集効率を提供し得る。いくつかの実施形態では、特定の核酸塩基、例えば、ｂ００８Ｕは、より高い選択性を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0のｂ００８Ｕは、より高い選択性を提供し得る。図５０で裏付けられる通り、提供される技術は、隣接アデノシン、例えば、５’側の隣接アデノシンの存在下で標的アデノシンの編集及び／又は選択性を達成するためにN_{-1}位で様々な核酸塩基及び／又は糖を利用し得る（例えば、図５０を参照のこと）。いくつかの実施形態では、図５０で裏付けられる通り、N_{-1}位（５’側の隣接するアデノシンの反対側）の特定の構造的要素、例えば、核酸塩基、糖等は、他と比較してより高い編集効率及び／又は選択性を提供する。様々なオリゴヌクレオチドの評価のために、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を、ＡＤＡＲｐ１１０をコードするプラスミド及び５’－ＣＡＧ’３’（図４７）、５’－ＧＡＧ－３’（図４８）、５’－ＴＡＧ－３’（図４９）又は５’－ＡＡＧ－３’（図５０）のいずれかを有するＡＣＴＢをコードするプラスミドでトランスフェクトし、４８時間インキュベートした。２４時間後、細胞を、ＡＣＴＢを標的化する様々なオリゴヌクレオチドでトランスフェクトした。細胞を４８時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集を、サンガー配列決定により評価した。実験は、生物学的複製物を伴ってなされた。

【１４８４】

実施例２９．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、塩基修飾（例えば、３ｎＵ）、様々な種類の糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図５１で示され、提供される技術が、編集を提供することができ、様々な実施形態では、標的アデノシンの反対側の３ｎＵが、Ｃより高い編集レベルを提供することができることを裏付ける。ｈＡＤＡＲマウス由来の初代マウス肝細胞を、ＵＧＰ２を標的化する３ｕＭ又は０．３ｕＭの様々なオリゴヌクレオチドでgymnosisにより投与した。細胞を７２時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集を、サンガー配列決定により評価した。いくつかの実施形態では、様々なオリゴヌクレオチドが、編集を提供し得る。特に、３ｎＵ等の塩基修飾は、標的アデノシン（N_0位）の反対側のヌクレオシドを含む提供される技術において利用され得る。いくつかの実施形態では、N_0位の塩基は、３ｎＵである。いくつかの実施形態では、３ｎＵを含むオリゴヌクレオチドは、３ｎＵを含まないオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、N_0位の修飾された塩基（例えば、３ｎＵ）を含むオリゴヌクレオチドは、N_0位で修飾された塩基を含まないオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供する。いくつかの実施形態では、N_0位で３ｎＵを含むオリゴヌクレオチドは、N_0位で３ｎＵを含まないオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供する。本明細書で説明されている通り、標的アデノシンの向かいの３ｎＵは、シトシンと比較したとき、様々な最も近い隣接塩基（例えば、ＵＡＵ、ＧＡＵ、ＡＡＵ、ＣＡＣ、ＧＡＧ、ＧＡＡ、ＡＡＡ、ＡＡＣ、ＵＡＡ、ＣＡＧ等、中央のＡは、標的アデノシンである）に関してより高い編集を達成した。いくつかの実施形態では、図５１で裏付けられる通り、標的アデノシンの反対側のｂ００８Ｕは、例えば、５’－ＧＡＵ－３’、５’－ＧＡＡ－３’等（中央のＡは、標的アデノシンである）に関連して、Ｃと比較して劇的に増大した編集レベルを提供し得る。

【１４８５】

実施例３０．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々な種類の糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、図５２で示され、提供される技術が編集を提供し得ることを裏付ける。ＫＥＡＰ１又はＮＲＦ２転写物を標的化する様々なオリゴヌクレオチドを、２５ｎＭのｉＰＳＣ由来星状細胞又は２５ｎＭのＳＦ８６２８ヒトグリオーマ細胞にトランスフェクトしたか又は１０ｕＭの初代ヒト肝細胞にgymnosisにより導入した。ＡＣＴＢ転写物を標的化するＷＶ－３７３１７が対照として含まれた。ＲＮＡを、インキュベーションの４８時間後に回収した。ＲＮＡ編集を、サンガー配列決定により評価した。いくつかの実施形態では、様々なオリゴヌクレオチドが、編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、糖修飾（例えば、２’－Ｆ、２’－ＯＭｅ等）及び立体化学の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４８６】

実施例３１．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々な種類の糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、天然のＤＮＡ糖等）、制御された立体化学、そのパターン等を含むものを含む。特定のデータが、下で示

され、提供される技術が、編集を提供することができ、様々な実施形態では、標的アデノシンの反対側の３ｎＵが、Ｃより高い編集レベルを提供することができることを裏付ける。初代ヒト肝細胞を、ＵＧＰ２を標的化する３ｕＭ又は０．３ｕＭの様々なオリゴヌクレオチドでgymnosisにより投与した。細胞を４８時間後に収集し、ＲＮＡを回収し、ｃＤＮＡに逆転写した。編集を、サンガー配列決定により評価した。裏付けられる通り、N_{-1}とN_{-2}との間を含む様々なＰＮ結合（例えば、ｎ００１、ｎ００６、ｎ００６ｓｐ等）を含む様々なオリゴヌクレオチドが、効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0位の塩基は、Ｃである。いくつかの実施形態では、N_0のヌクレオシドは、Ｃである。

【１４８７】

【表６７】

オリゴヌクレオチド	相対的 EC50 (nM)
ADR-0102506	231.5
ADR-0104502	351.1
ADR-0104503	422.1

【１４８８】

実施例３２．提供される技術は、編集を提供し得る。

様々な種類の糖、核酸塩基、ヌクレオチド間結合並びに立体化学及びそのパターンを含むオリゴヌクレオチドが、設計され、評価され、本明細書で説明されている通りのＰＯヌクレオチド間結合、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合、様々な種類の核酸塩基（例えば、３ｎＵ、３ｎＴ、ｂ００１Ａ、ｂ０１３Ｕ、ｂ０１４Ｕ、ｂ０１５Ｕ、Ｃ等のN_0位）、様々な種類の糖（例えば、２’－Ｆ修飾糖、２’－ＯＭｅ修飾糖、天然のＤＮＡ糖、アラビノ糖等）、制御された立体化学、そのパターン（例えば、編集領域又は第２のドメインの第２のサブドメイン又は５’－$N_{-1}$$N_0$$N_{-1}$－３’の５’側（例えば、第１のドメイン及び／又は第２のドメインの第１のサブドメイン）及び／又は３’側での糖、２’－Ｆブロック及び２’－ＯＲ（例えば、Ｒは、任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$脂肪族（例えば、２’－ＯＭｅ、２’－ＭＯＥ等））ブロック又はそのパターン）等を含むものを含む。様々なオリゴヌクレオチドを調製し、評価し、編集効率、安定性、柔軟性（例えば、様々な種類の核酸塩基、糖、ヌクレオチド間結合等を適応させるための）等の提供される技術の様々な利益及び利点が裏付けられた。

【１４８９】

いくつかの実施形態では、様々な数のＰＮ結合を含むものを含む様々な構造的パターンのオリゴヌクレオチドが効率的な編集を提供し得ることがさらに裏付けられた。いくつかの実施形態では、約１～１５個（例えば、約３～１５個、４～１５個又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５個）のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドが、効率的な編集を提供し得る。いくつかの実施形態では、全てのヌクレオチド間結合の約１０％～５０％（例えば、約１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％等）が、ＰＮヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、全ての修飾されたヌクレオチド間結合の約１０％～６０％（例えば、約１５～５０％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％等）が、ＰＮヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合は、連続している。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合は、離れている。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合のブロックは、それぞれ独立して、２、３、４又は５個以下の連続したＰＮヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合ブロックは、２個以下のＰＮヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間

結合ブロックは、３個以下のＰＮヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合ブロックは、４個以下のＰＮヌクレオチド間結合を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中の連続したＰＮヌクレオチド間結合は存在しない。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合の特定の数及び／又はパーセンテージのオリゴヌクレオチドは、他の数及び／又はパーセンテージと比較してより高い編集効率を提供し得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のＰＮヌクレオチド間結合の数は、約５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約１５個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約１０個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約９個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約８個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約７個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約６個以下である。いくつかの実施形態では、これは、約５個以下である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のＰＮヌクレオチド間結合のパーセンテージは、全てのヌクレオチド間結合の約１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％又は４５％以下である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のＰＮヌクレオチド間結合のパーセンテージは、全てのヌクレオチド間結合の約１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％又は４５％以下である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のＰＮヌクレオチド間結合のパーセンテージは、全ての修飾されたヌクレオチド間結合の約１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％又は４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約１５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約２５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約３５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４０％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約４５％以下である。いくつかの実施形態では、パーセンテージは、約５０％以下である。例えば、評価において、４～最大１２個のＰＮ結合を含む３０塩基長のオリゴヌクレオチドが評価された。全ての提供される編集及びいくつかのオリゴヌクレオチドは、他（例えば、１０個を超えるＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド）より高いレベルの編集を提供した。

【１４９０】

以前に実証され、本明細書で裏付けられる通り、N_0の様々な核酸塩基、例えば、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ又はＢＡ－ＶＩのもの（例えば、３ｎＵ、３ｎＴ、３ｎｍ６Ｕ、ｂ００１Ａ等）を含む提供される技術は、高い編集のレベルを提供し得る。例えば、N_0で３ｎｍ６Ｕ、２ｎＴ、３ｎＵ、ｂ００１Ａ等を含む様々なオリゴヌクレオチドは、N_0でＣを含む参照オリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供し得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N_{-1}のＧにより高い編集レベルを提供し得る。例えば、評価は、N_0で様々な核酸塩基を含む提供される技術、例えば、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ又はＢＡ－ＶＩ（例えば、３ｎＵ、３ｎＴ、３ｎｍ６Ｕ、ｂ００１Ａ等）のものがN_{-1}のヒポキサンチンと比較してN_{-1}のＧにより同等の編集レベルを提供し得ることを裏付けた。いくつかの実施形態では、N_0のそのような核酸塩基と共に、N_{-1}とN_{-2}との間のＲｐ及びＳｐのヌクレオチド間結合の両方、例えば、ＰＮヌクレオチド間結合は、高いレベルの編集を提供し得ることが実証された。第三者が、N_0にＣを有するものを含むそれらの技術に関して、N_{-1}のＧがＩと比較して著しく低い編集レベルをもたらす可能性があることを報告したことが認められる。いくつかの実施形態では、N_0のそのような核酸塩基と共に、様々な修飾された糖、例えば、２’－ＯＲ$^{a\,k}$修飾糖が、N_1、N_0及び／又はN_{-1}で利用され得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N_0で２’－ＯＲ$^{a\,k}$修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N_1で２’－ＯＲ$^{a\,k}$修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N_{-1}で２’－ＯＲ$^{a\,k}$修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N_0及びN_1で２’－ＯＲ$^{a\,k}$修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N_0

及びN－1で2’－ORak修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N1及びN－1で2’－ORak修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、N1、N0及びN－1で2’－ORak修飾糖を含む。いくつかの実施形態では、2’－ORak修飾糖は、2’－OMe糖である。いくつかの実施形態では、2’－ORak修飾糖ではない5’－N1、N0N－1－3’の糖は、天然のDNA糖である。例えば、評価において、N1、N0及び／又はN－1で2’－OMeを含むオリゴヌクレオチドは全て編集を提供し得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、N1及びN－1の2’－OMe又はN1、N0及びN－1の2’－OMeは、例えば、N0のみの2’－OMeと比較して低い編集を提供することが裏付けられた。第三者が、それらの技術に関して、N0の2’－OMeは編集を妨げる可能性があることを報告したことが認められる。いくつかの実施形態では、2’－OMeが、N1、N0及びN－1の1、2又は3つで利用され、Gが、N－1で利用される。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている糖及びヌクレオチド間結合技術（例えば、種類、パターン等）と共に、Cも、任意選択的にN－1でのG又はヒポキサンチンと共に、様々な糖、例えば2’－OMe修飾糖、天然のDNA糖［thpyr］等と合わせてN0で利用して編集を提供することができるが、例えば、N0で3nUを有するオリゴヌクレオチドと比較して低減されたレベルで存在し得ることが裏付けられた。

【1491】

実証される通り、N0でのものを含む様々な種類の糖が、本開示に従って利用され得る。いくつかの実施形態では、N0の糖は、天然のDNA糖である。いくつかの実施形態では、これは、修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、ホモ－DNA糖である。いくつかの実施形態では、これは、sm15である。いくつかの実施形態では、これは、FANA糖である。いくつかの実施形態では、これは、2’－ORak（例えば、2’－OMe、2’－MOE等）修飾糖である。いくつかの実施形態では、これは、N0でホモ－DNA糖、sm15、アラビノ糖、2’－OMe修飾糖又は2’－MOE修飾糖を含むオリゴヌクレオチドは、いくつかの例では、N0で天然のDNA糖を含む参照オリゴヌクレオチドと同等の又はより効率的な編集を提供し得ることが裏付けられた。例えば、評価において、ホモ－DNA糖を含むオリゴヌクレオチドを、様々な核酸塩基、例えば、C、3nUと合わせて、天然のDNA糖を含む参照オリゴヌクレオチドと同等の効率的な編集を提供し得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、N0の核酸塩基は、3nUである。

【1492】

様々な種類のヌクレオチド間結合が、編集を提供するために編集領域及び周辺領域で利用され得る。例えば、評価において、N1とN0との間にホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド、N1とN0との間に天然のリン酸結合を含むオリゴヌクレオチド及びN1とN0との間にPNヌクレオチド間結合（例えば、n001）を含むオリゴヌクレオチドは、効率的な編集を提供し、N－1とN0との間にホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド及びN－1とN0との間に天然のリン酸結合を含むオリゴヌクレオチドは、効率的な編集を提供し、及びN－1とN－2との間にホスホロチオエートヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチド、N－1とN－2との間に天然のリン酸結合を含むオリゴヌクレオチド及びN－2とN－2との間にPNヌクレオチド間結合（例えば、n001）を含むオリゴヌクレオチドは、効率的な編集を提供した。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御される。いくつかの実施形態では、これは、Rpである。いくつかの実施形態では、これは、Spである。いくつかの実施形態では、N－1とN－2との間のヌクレオチド間結合に関するRp及びSpの両方は、いくつかの例で同等のレベルで効率的な編集を提供し得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、PS及びPNヌクレオチド間結合の両方が、効率的な編集を提供するためにN－1とN－2との間のヌクレオチド間結合のために利用され得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、各々が独立してRp又はSpであるN1とN0との間、N0とN－1との間及び／又はN－1とN－2との間に1つ以上のPNヌ

クレオチド間結合（例えば、ｎ００１）を含むオリゴヌクレオチドは、効率的な編集を提供し得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されていない。評価において、N_1とN_0との間、N_0とN_{-1}との間、N_{-1}とN_{-2}との間及び／又はN_{-2}とN_{-3}との間に１つ以上の修飾されたヌクレオチド間結合（例えば、ＰＳヌクレオチド間結合、ＰＮヌクレオチド間結合等）を含むオリゴヌクレオチドは、これらの位置で全て天然のリン酸結合を有するオリゴヌクレオチドと比較して高い編集レベルを提供し得ることが裏付けられた。いくつかの実施形態では、N_{-2}とN_{-3}との間のＰＮヌクレオチド間結合、例えば、ｎ００１は、例えば、天然のリン酸結合と比較して相対的に低い編集を提供し得ることが観察された。いくつかの実施形態では、N_{-3}とN_{-4}との間のＰＮヌクレオチド間結合、例えば、ｎ００１は、例えば、天然のリン酸結合と比較して相対的に低い編集を提供することが観察された。いくつかの実施形態では、N_{-2}とN_{-3}との間のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合、例えば、ｎ００１は、例えば、天然のリン酸結合と比較して相対的に低い編集を提供し得ることが観察された。いくつかの実施形態では、N_{-3}とN_{-4}との間のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合、例えば、ｎ００１は、例えば、天然のリン酸結合と比較して相対的に低い編集を提供することが観察された。いくつかの実施形態では、N_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、N_{-2}とN_{-3}との間のヌクレオチド間結合は、ＰＳヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-3}とN_{-4}との間のヌクレオチド間結合は、天然のリン酸結合である。いくつかの実施形態では、N_{-3}とN_{-4}との間のヌクレオチド間結合は、ＰＳヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-3}とN_{-4}との間のヌクレオチド間結合は、ＳｐのＰＳヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ＰＳヌクレオチド間結合は、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ＰＮヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、N_{-1}とN_{-2}との間のヌクレオチド間結合は、ＲｐのＰＮヌクレオチド間結合である。いくつかの実施形態では、ＰＮヌクレオチド間結合は、ｎ００１である。いくつかの実施形態では、N_1とN_0との間、N_0とN_{-1}との間及び／又はN_{-1}とN_{-2}との間の１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合、例えば、ｎ００１は、１つ以上の対応するＲｐのＰＮヌクレオチド間結合のより高い編集レベルを提供する。

【１４９３】

いくつかの実施形態では、１つ以上の修飾糖（例えば、［ｔｈｐｙｒ］、［２５ｒ］、ｓｍ１１、ｓｍ１２、２’－ＯＭｅ修飾糖等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0又はその近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）に１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾糖を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、他のオリゴヌクレオチド（例えば、２’－ＯＭｅを有しないもの）と同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0で１つ以上の２’－ＯＭｅ修飾を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４９４】

いくつかの実施形態では、１つ以上の核酸塩基（例えば、［３ｎＵ］、［ｎａｐｔｈ６ｏ８Ａ］、［３ｎＴ］、［ｉｐｒ６ｏ８Ａ］、［３ｎｅ５Ｕ］、［３ｎｆｌ５Ｕ］、［３ｎｐｒｙ５Ｕ］、［３ｎｃｎ５Ｕ］、［ｃ７Ｉｎ］、［ｃ３９ｚ４８Ｉｎ］、［ｚ２ｃ３Ｉｎ］、［ｚ５Ｃ］等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供する。

【１４９５】

いくつかの実施形態では、ＰＮ（例えば、ｎ００１等のホスホリルグアニジン結合）ヌクレオチド間結合の特定のパターンを含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間

に１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、関連する位置で１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含まない他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）に１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含まない他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、そのようなオリゴヌクレオチドの中程（例えば、５’側に対して５～５０ヌクレオシド及び３’側の１～５０ヌクレオシド）に位置する１つ以上のＰＮヌクレオチド間結合を含む他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。

【１４９６】

いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合及びN_0で特定の塩基（例えば、Ｃ、式ＢＡ－ＩＩＩ－ｅ又はＢＡ－ＶＩの塩基、例えば、３ｎＵ、ｂ００１Ａ等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合及びN_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｇ、Ｉ）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合、N_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｇ、Ｉ）及びN_0で特定の核酸塩基（例えば、［ｎ３Ｕ］、［ｏ８Ａ］）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合、N_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｇ、Ｉ）、N_0で特定の塩基（例えば、［ｎ３Ｕ］、［ｏ８Ａ］等）及び特定の糖修飾（例えば、２’－ＯＭｅ）を含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合、N_0で特定の塩基（例えば、Ｃ、［ｎ３Ｕ］等）及び糖修飾（例えば、２’－ＯＭｅ、ＤＮＡ糖、［ｔｈｐｙｒ］等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。

【１４９７】

いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合及びN_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｇ、Ｉ）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合、N_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｇ、Ｉ）、N_0で特定の塩基（例えば、［ｎ３Ｕ］、［ｏ８Ａ］等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合、N_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｇ、Ｉ）、N_0で特定の修飾された核酸塩基（例えば、［ｎ３Ｕ］、［ｏ８Ａ］等）及び特定

の糖修飾（例えば、［ｏ８Ａ］）を含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。

【１４９８】

いくつかの実施形態では、１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合を含まない他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、同じ位置で１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合を含まない他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、１つ以上のＳｐのＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、同じ位置で１つ以上のＲｐのＰＮヌクレオチド間結合を含む他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。

【１４９９】

いくつかの実施形態では、複数のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、より少ないＰＮヌクレオチド間結合を含む他のオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、そのようなオリゴヌクレオチドの中程（例えば、５’側に対して５～５０ヌクレオシド及び３’側の１～５０ヌクレオシド）に位置する複数のＰＮヌクレオチド間結合を含むオリゴヌクレオチドは、より少ないＰＮヌクレオチド間結合を有するオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。

【１５００】

いくつかの実施形態では、N_0で糖修飾（例えば、２’－ＯＭｅ）及び塩基修飾（例えば、［ｎ３Ｕ］）を含むオリゴヌクレオチドは、そのような修飾を有しないオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}でＧを含むオリゴヌクレオチドは、参照オリゴヌクレオチド（例えば、N_{-1}でＩを含む）と同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_{-1}でＩを含むオリゴヌクレオチドは、他のオリゴヌクレオチド（例えば、N_{-1}でＧを含む）と同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。

【１５０１】

いくつかの実施形態では、N_0で修飾された糖（例えば、２’－アラビノース、［ｔｈｐｙｒ］、［ｆａｎａ］、２’－ＭＯＥ修飾糖等）及び特定の核酸塩基（例えば、Ｃ、ｎ３Ｕ等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0で修飾された糖及び特定の核酸塩基（例えば、Ｃ、ｎ３Ｕ等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、N_0でそのような修飾及び／又は塩基を含まない他のオリゴヌクレオチドと同等の又はより高い編集レベルを提供し得る。

【１５０２】

いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＰＯヌクレオチド間結合（例えば、１、２、３、４、５、６等）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）でより少ないＰＯヌクレオチド間結合を有するオリゴヌクレオチドより低い編集レベルを提供し得る。

【１５０３】

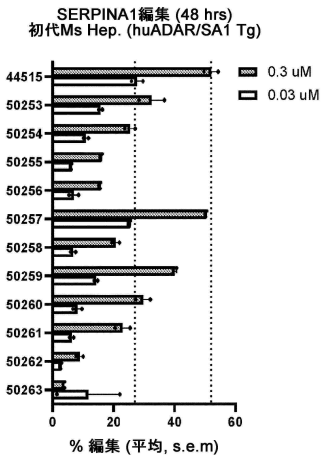
いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＲｐのＰＳヌクレオチド間結合及びN_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｉ）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、他のオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。いくつかの実施形態では、N_0の近傍（例えば、N_2、N_1、N_0、N_{-1}、N_{-2}等）のヌクレオシド間に１つ以上のＲｐのＰＳヌクレオチド間結合及びN_{-1}で特定の塩基（例えば、Ｉ）を含むオリゴヌクレオチドは、編集を提供し、いくつかの例では、同じ位置で１つ以上のＳｐのＰＳヌクレオチド間結合を有するオリゴヌクレオチドより高い編集レベルを提供し得る。

【１５０４】

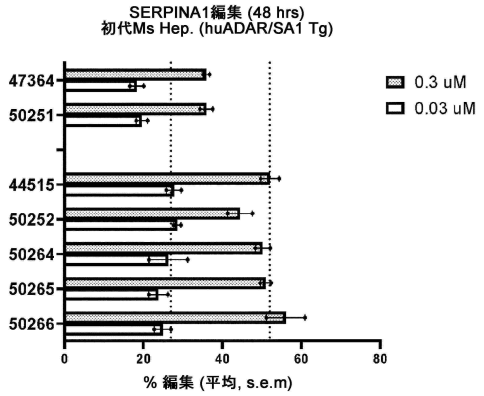
様々な実施形態が本明細書に記載され、図示されているが、当業者は、機能を発揮し、及び／又は本開示に記載される結果及び／又は利点の１つ以上を得るための様々な他の手段及び／又は構造を容易に構想することになり、そのような変形形態及び／又は変更形態の各々が含まれるものとみなされる。より一般的には、当業者は、本明細書で説明されている全てのパラメーター、寸法、材料及び構成が例であることを意味し、実際のパラメーター、寸法、材料及び／又は構成等が、本開示の教示が使用される特定の適用に依存し得ることを容易に理解するであろう。当業者は、単に日常的な実験を使用して、本開示の実施形態に対する多くの均等物を認識するか又は確認し得るであろう。したがって、前述の実施形態は、単なる例示であり、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内において、特許請求される技術は、具体的に説明及び特許請求されるものと異なる方法で実践され得ることを理解されたい。加えて、２つ以上の特徴、系、物品、材料、キット及び／又は方法の任意の組み合わせは、そのような特徴、系、物品、材料、キット及び／又は方法が相互に矛盾しない場合に本開示の範囲内に含まれる。

【図面】

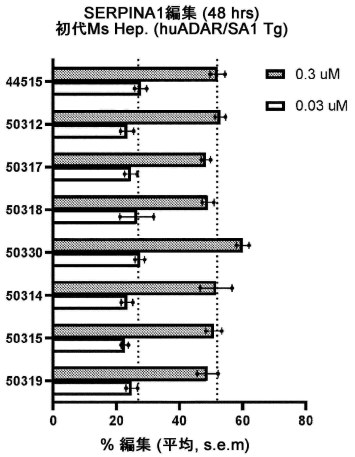
【図１】



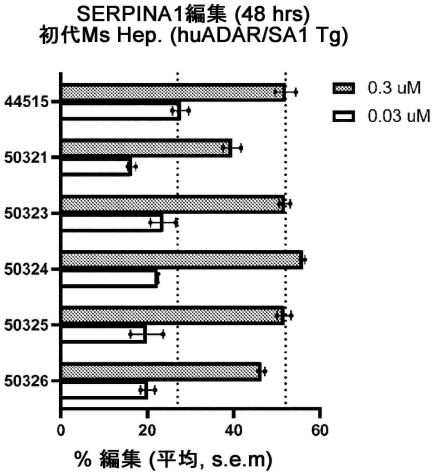
【図２】



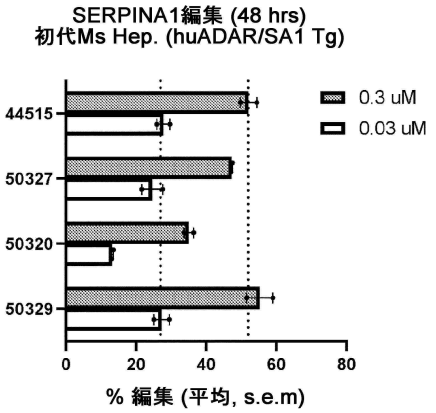
【図３】


SERPINA1編集 (48 hrs)
初代Ms Hep. (huADAR/SA1 Tg)
44515
50312
50317
50318
50330
50314
50315
50319
0.3 uM
0.03 uM
0
20
40
60
80
% 編集 (平均, s.e.m)

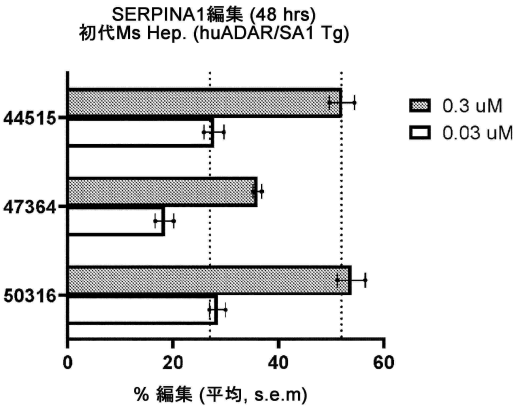
【図４】


SERPINA1編集 (48 hrs)
初代Ms Hep. (huADAR/SA1 Tg)
44515
50321
50323
50324
50325
50326
0.3 uM
0.03 uM
0
20
40
60
% 編集 (平均, s.e.m)

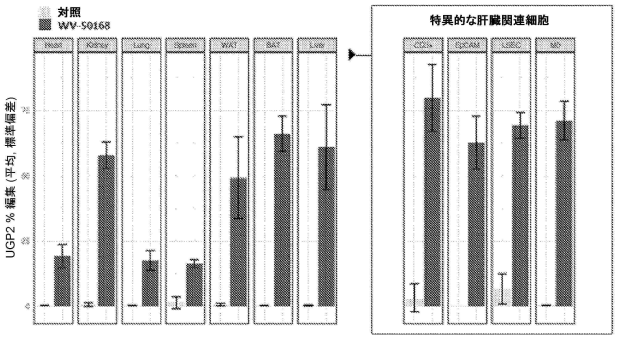
【図５】


SERPINA1編集 (48 hrs)
初代Ms Hep. (huADAR/SA1 Tg)
44515
50327
50320
50329
0.3 uM
0.03 uM
0
20
40
60
80
% 編集 (平均, s.e.m)

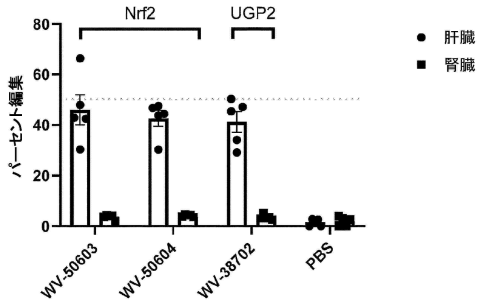
【図６】


SERPINA1編集 (48 hrs)
初代Ms Hep. (huADAR/SA1 Tg)
44515
47364
50316
0.3 uM
0.03 uM
0
20
40
60
% 編集 (平均, s.e.m)

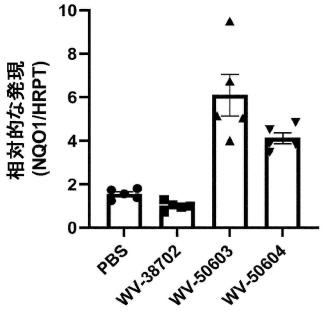
【図７】

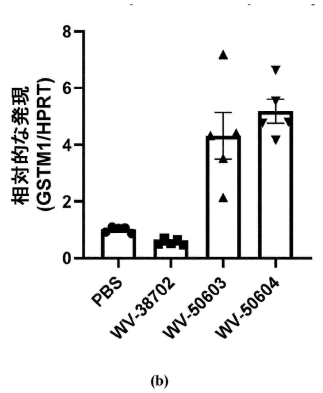

対照
WV-50168
特異的な肝臓関連細胞
UGP2 % 編集（平均、標準偏差）

【図８】

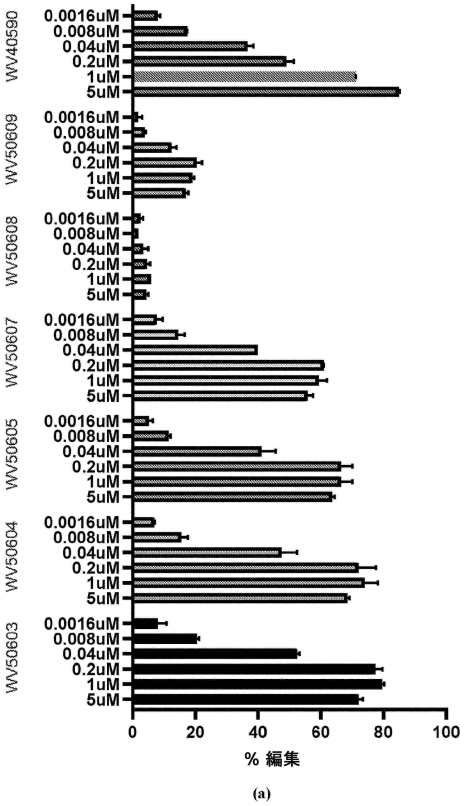

Nrf2
UGP2
肝臓
腎臓
パーセント編集
WV-50603
WV-50604
WV-38702
PBS

【図９】

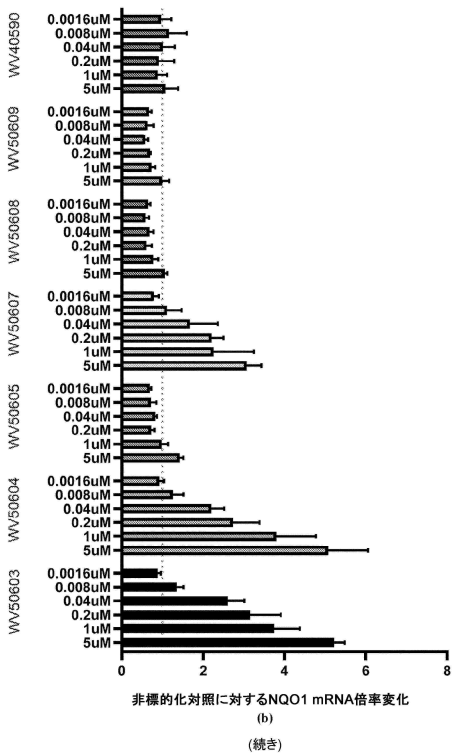

相対的な発現
(NQO1/HRPT)
PBS
WV-38702
WV-50603
WV-50604
(a)


相対的な発現
(GSTM1/HRPT)
PBS
WV-38702
WV-50603
WV-50604
(b)

【図１０－１】

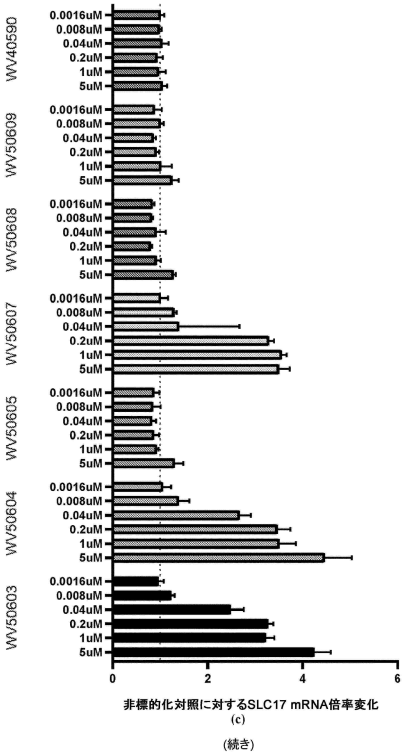

WV40590
WV50609
WV50608
WV50607
WV50605
WV50604
WV50603
0.0016uM
0.008uM
0.04uM
0.2uM
1uM
5uM
% 編集
(a)

【図１０－２】



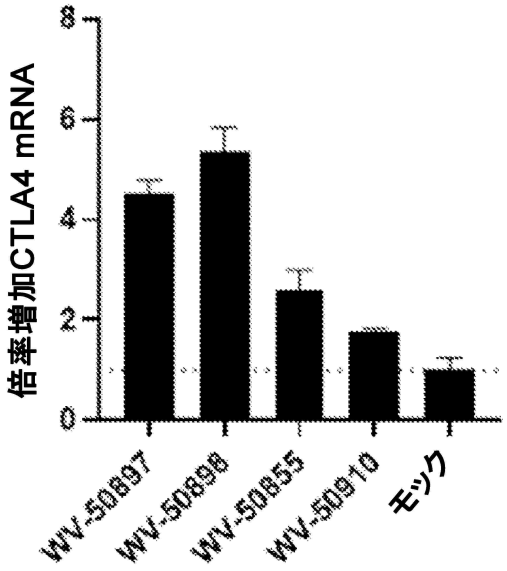
(続き)

【図１０－３】

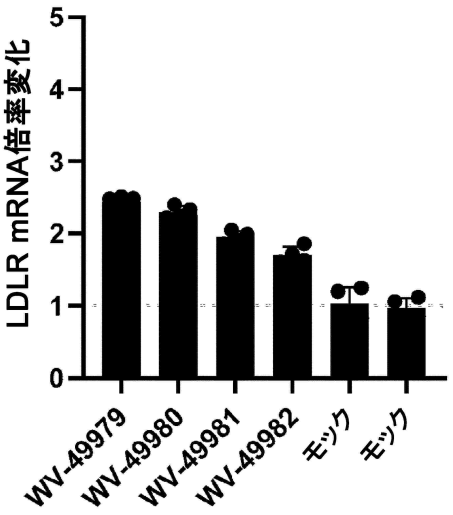


(続き)

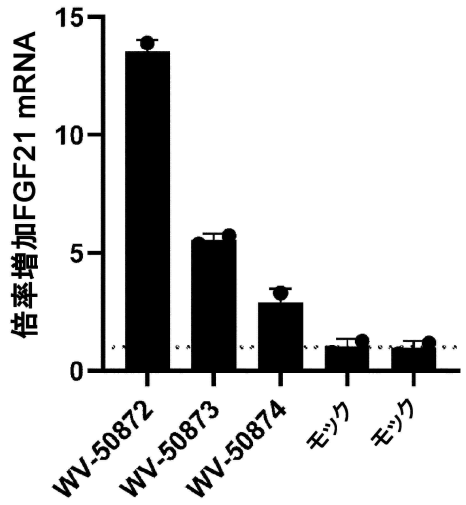
【図１１】



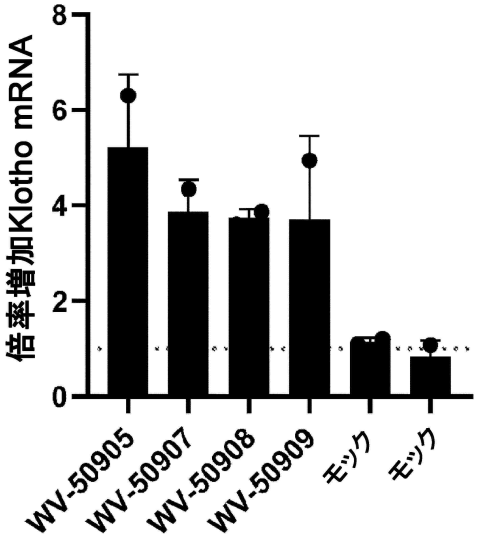
【図１２】



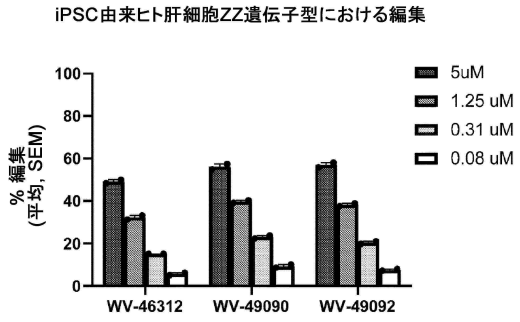
【図１３】



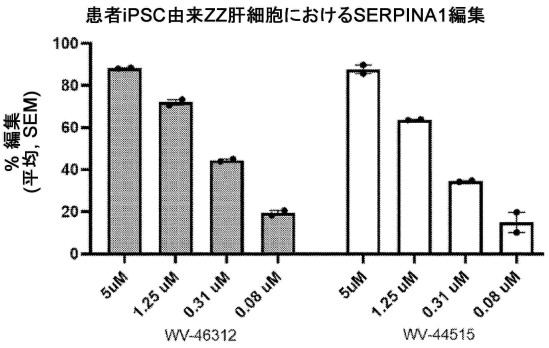
【図１４】



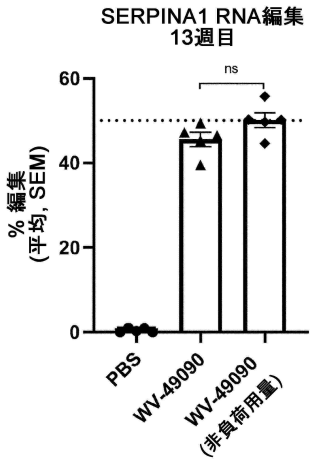
【図１５】



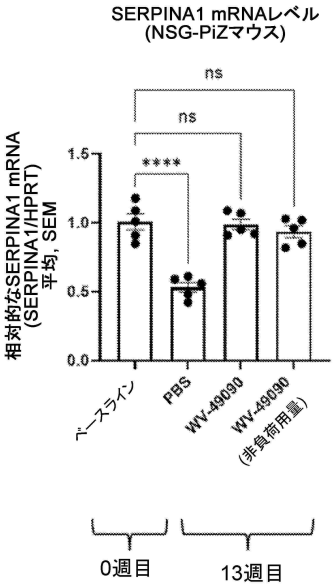
【図１６】



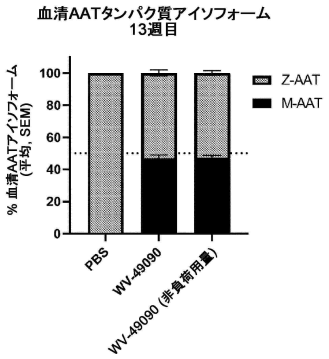
【図１７】



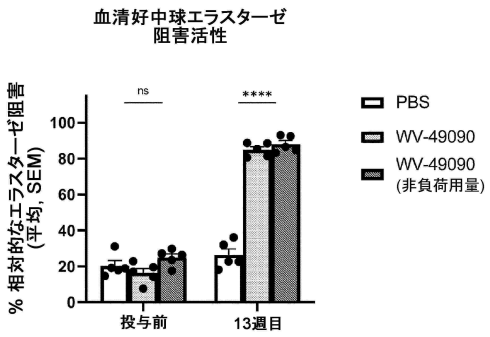
【図１８】



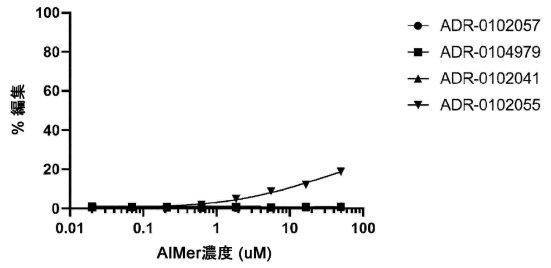
【図１９】



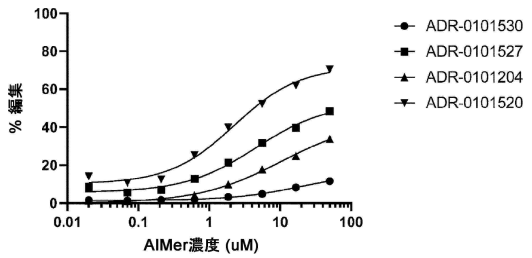
【図２０】



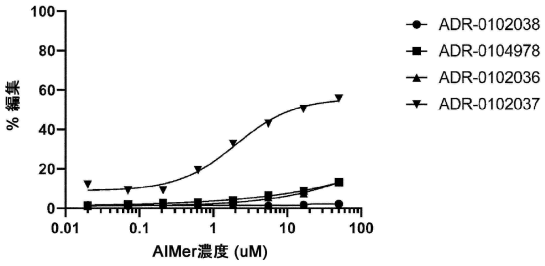
【図２１】



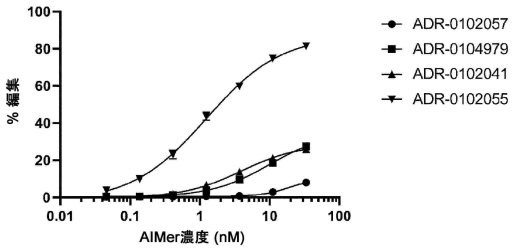
【図２２】



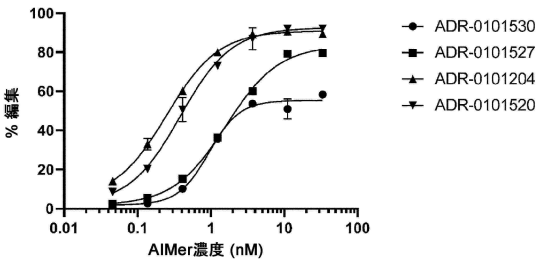
【図２３】



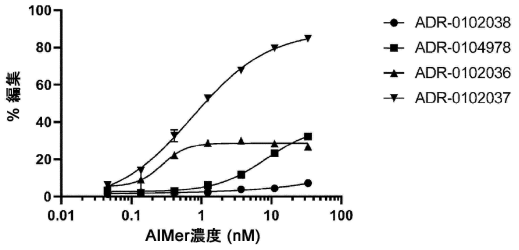
【図２４】



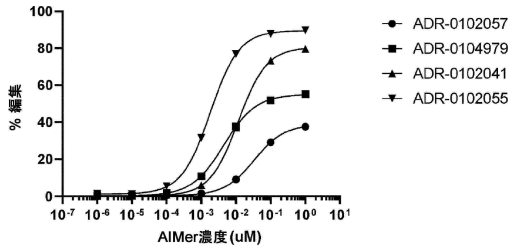
【図２５】



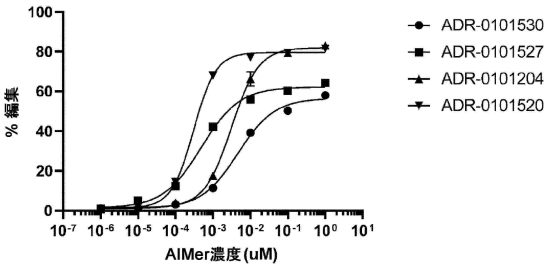
【図２６】



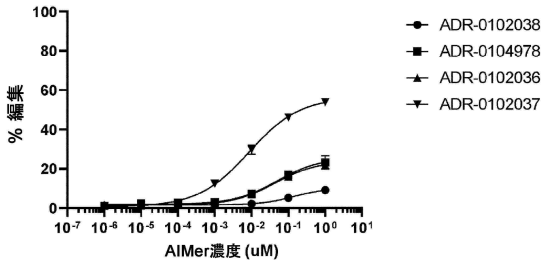
【図２７】



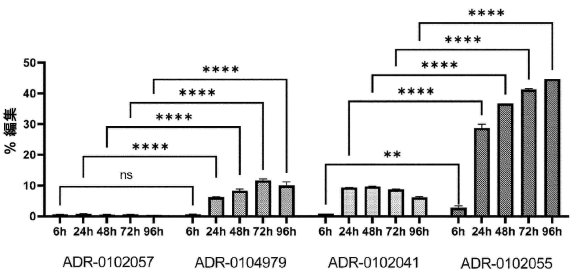
【図２８】



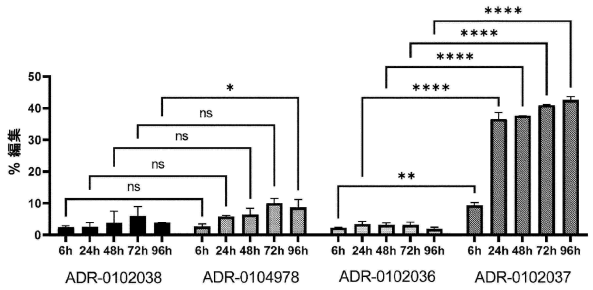
【図２９】



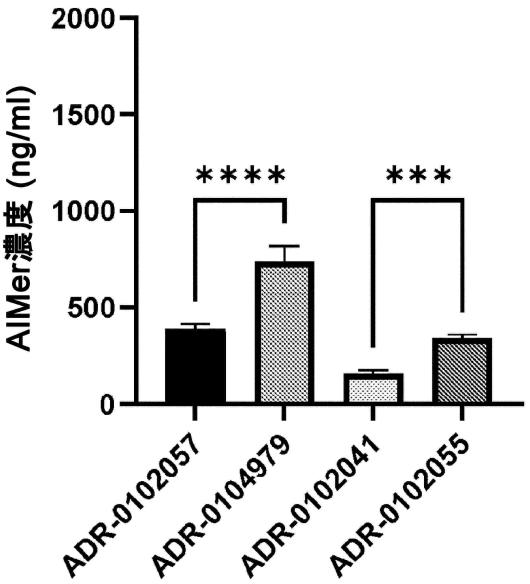
【図３０】



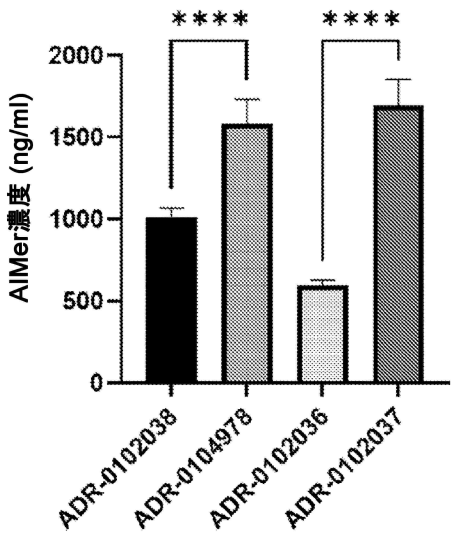
【図３１】



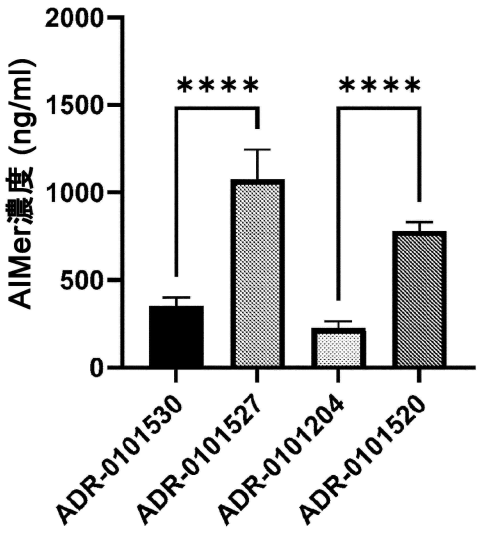
【図３２】



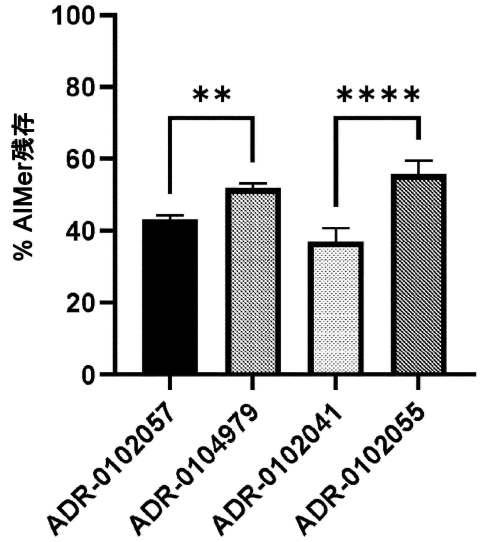
【図３３】



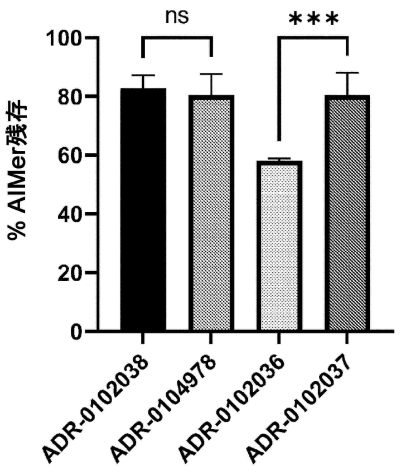
【図３４】



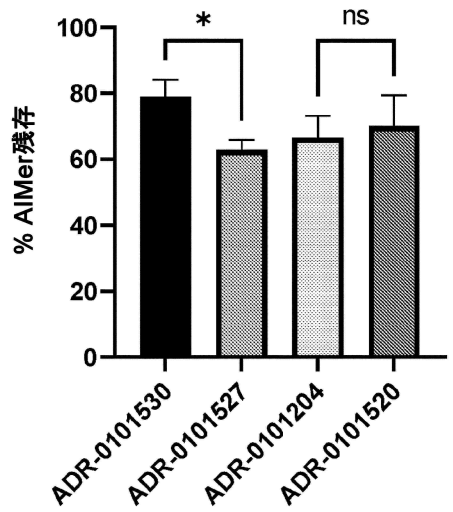
【図３５】



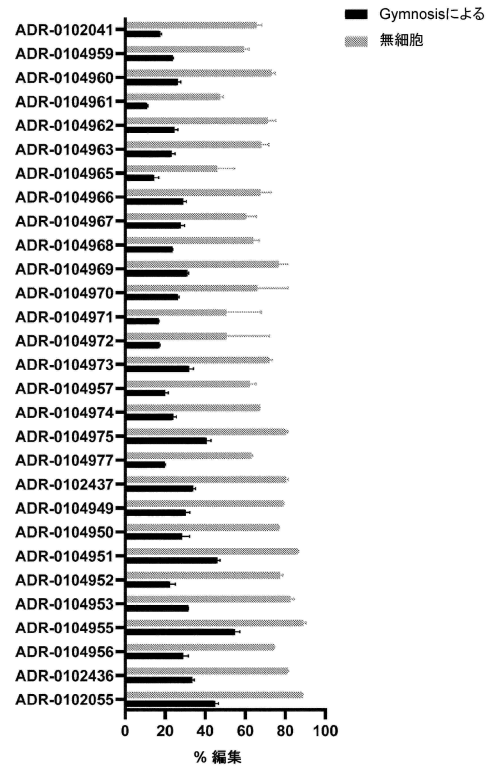
【図３６】



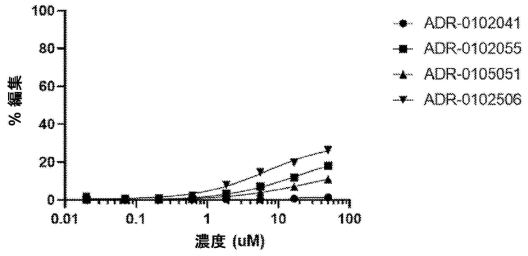
【図３７】



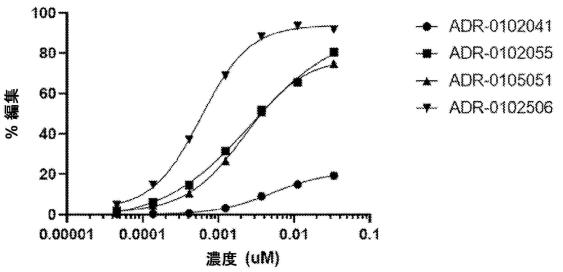
【図３８】



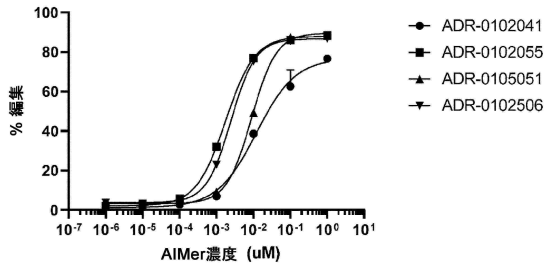
【図３９】



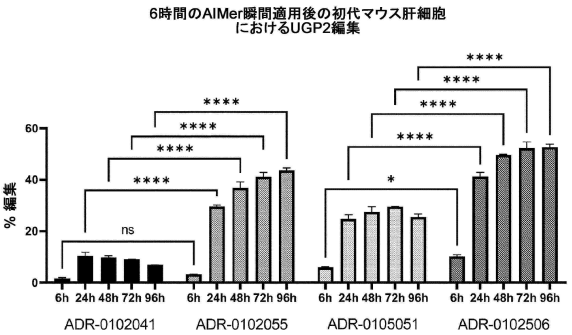
【図４０】



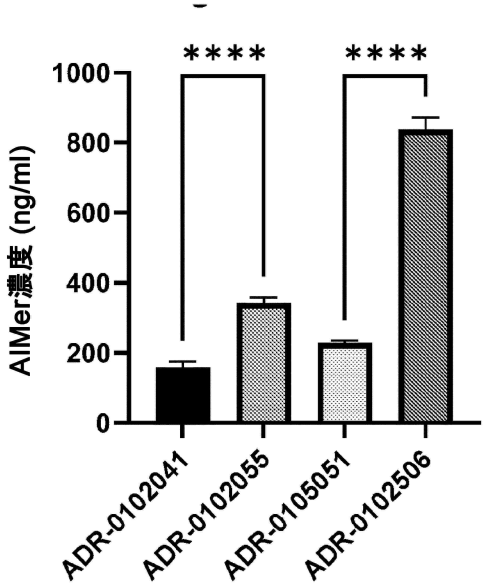
【図４１】



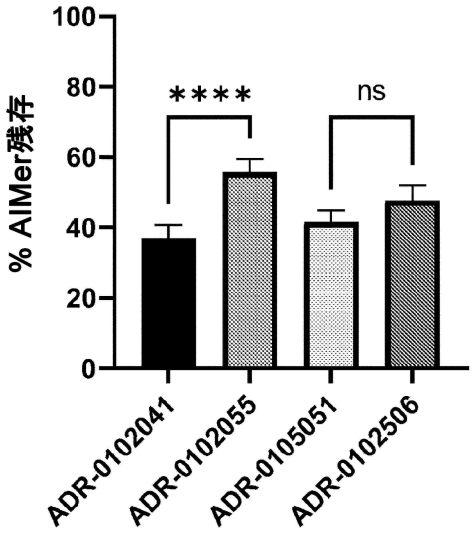
【図４２】



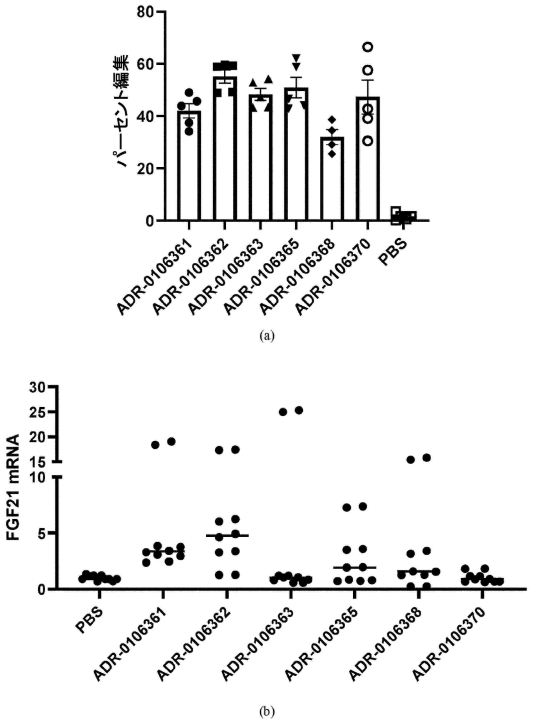
【図４３】



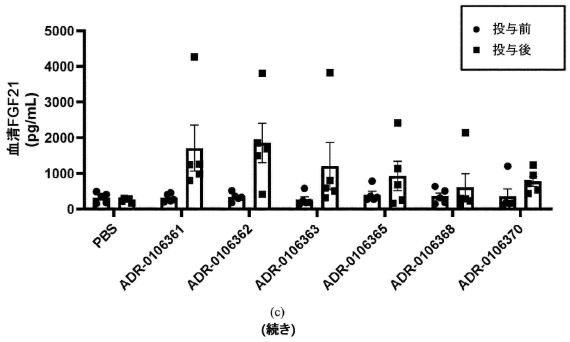
【図４４】



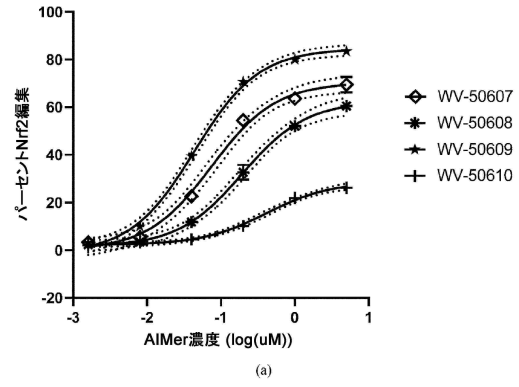
【図４５－１】



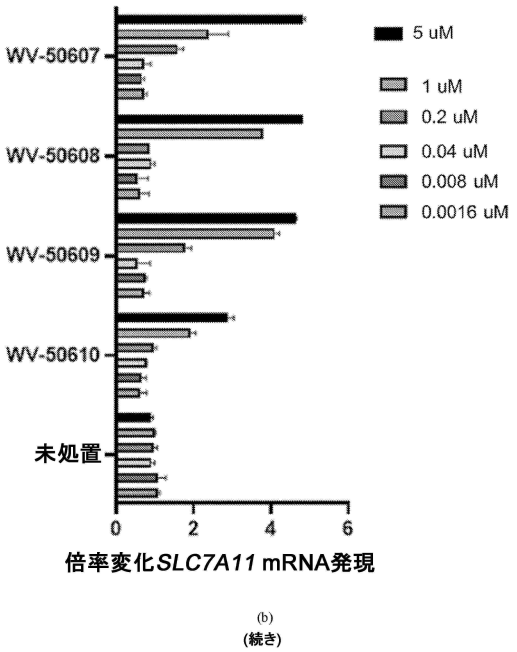
【図４５－２】



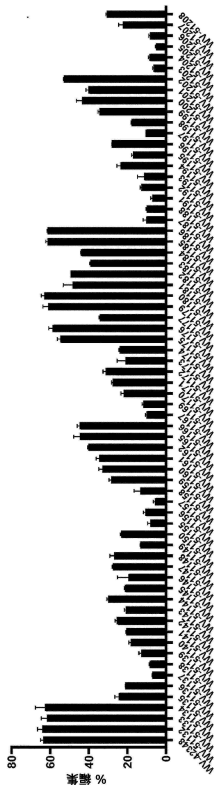
【図４６－１】



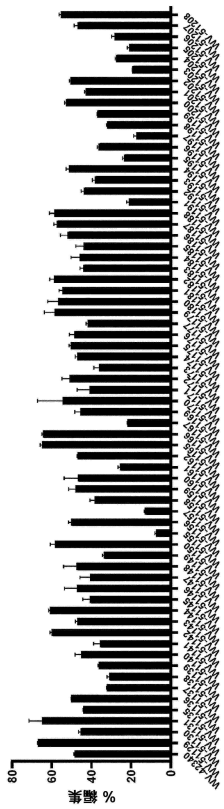
【図４６－２】



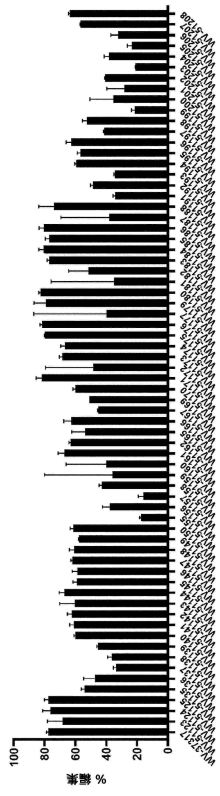
【図４７】



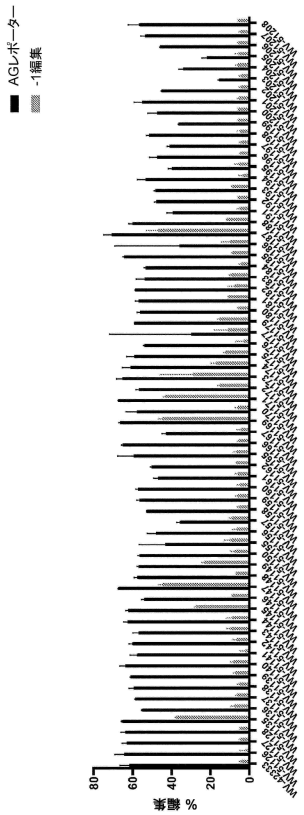
【図４８】



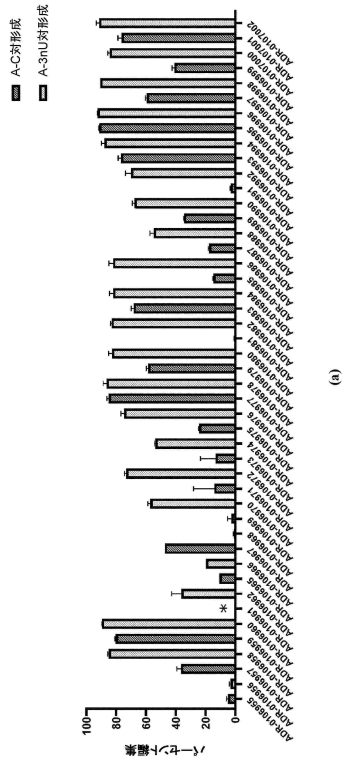
【図４９】



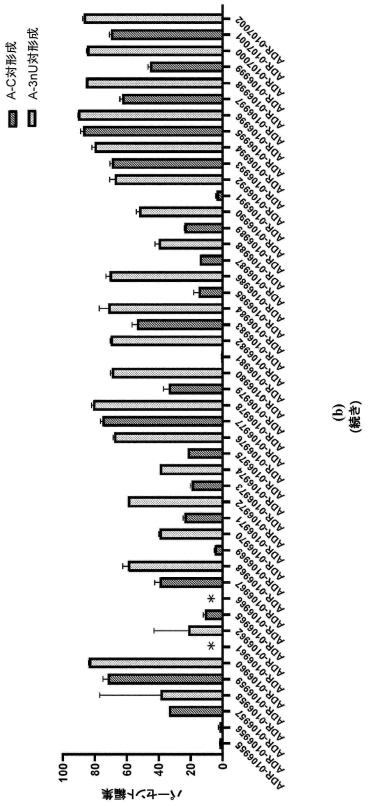
【図５０】



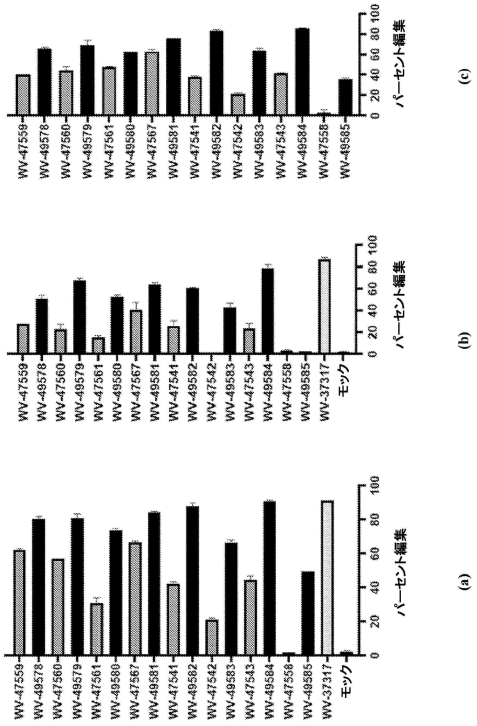
【図５１－１】



【図５１－２】



【図５２】



【国際調査報告】

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference		FOR FURTHER ACTION
2010581-1206		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 23/18742	14 April 2023 (14.04.2023)	15 April 2022 (15.04.2022)
Applicant WAVE LIFE SCIENCES LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 1 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No._____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

Form PCT/ISA/210 (first sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/18742

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 83
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 83 has been found to be unsearchable because it is an improper omnibus claim, not drafted in accordance with Rule 6.2(a).

3. ☒ Claims Nos.: 16-17, 32-61, 63-67, 69-75 and 78-82
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 7, 9-14, 31

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/18742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/7088, A61K 31/7125, C12N 15/117 (2023.01)
ADD. A61K 31/70 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/7088, A61K 31/7125, C12N 15/117
ADD. A61K 31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,015,886 A (DALE et al.) 18 January 2000 (18.01.2000), especially: abstract; col 13, ln 65-67; col 14, ln 15-36, Structure 4; col 14, ln 1-14.	1-2, 7, 9-14, 31
A	MIN et al. "Oligonucleotides Comprised of Alternating 2'-Deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinonucleosides and D-2'-deoxyribonucleosides (2'F-ANA/DNA 'Altimers') Induce Efficient RNA Cleavage Mediated by RNase H", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2002. 12, pp 2651-2654, especially: abstract; pg 2652, Table 1; pg 2652, Figure 1.	1-2, 7, 9-14, 31
A	DE NAPOLI et al. "Synthetic studies on the glycosylation of the base residues of inosine and uridine", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1999. pp 3489-3493, especially: pg 3490, Scheme 1, formula 8.	1-2, 7, 9-14, 31
A	IWAMOTO et al. "Control of phosphorothioate stereochemistry substantially increases the efficacy of antisense oligonucleotides", Nature Biotechnology. 2017. volume 35, pages 845-851, especially: pg 2, Figure 1.	1-2, 7, 9-14, 31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2023 (17.08.2023)	OCT 19 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/18742

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VARANI et al. "The G-U wobble base pair", EMBO Reports. 2000. vol. 1, no. 1, pp 18-23, especially: pg 19, Fig. 1.	1-2, 7, 9-14, 31
A	PubChem-CID-6029, Create Date: 16 September 2004 (16.09.2004), pg 3, figure.	1-2, 7, 9-14, 31
A	PubChem-CID-1174, Create Date: 16 September 2004 (16.09.2004), pg 3, figure.	1-2, 7, 9-14, 31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/18742

--Box III - Lack of Unity--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: 1-15 and 19-31, directed to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside; and wherein (a) the nucleobase of N0 is BA, wherein BA is the substructure listed in part (a), or BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e: (b) the sugar of N0 comprises a 2'-OR modification, wherein R is optionally substituted C1-6 aliphatic; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside, wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises a nucleoside N0, wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside; and wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-VI. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein (a) the nucleobase of N0 is BA, wherein BA is the group listed in claim 1; and (b) the sugar of N0 comprises a 2'-OR modification, wherein R is unsubstituted C1 aliphatic; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 9, wherein the oligonucleotide comprises one 2'-F modified sugar; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 12, wherein the oligonucleotide has a length of 10 nucleobases; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 13, wherein the base sequence of the oligonucleotide is complementary to a base sequence of a portion of the target nucleic acid comprising the target adenosine with 0 mismatches which are not Watson-Crick pairs; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 14, wherein the complementarity is 50%; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 31, wherein the oligonucleotide comprises a first domain that has a length of about 2 nucleobases, and a second domain which has a length of about 8 nucleobases. It is believed that claims 1-2, 7, 9-14 and 31 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.64 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein (a) the nucleobase of N0 is BA, wherein BA is the group listed in claim 1; and (b) the sugar of N0 comprises a 2'-OR modification, wherein R is substituted C1 aliphatic; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 9, wherein the oligonucleotide comprises one 2'-F modified sugar; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 12, wherein the oligonucleotide has a length of 10 nucleobases; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 13, wherein the base sequence of the oligonucleotide is complementary to a base sequence of a portion of the target nucleic acid comprising the target adenosine with 0 mismatches which are not Watson-Crick pairs; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 14, wherein the complementarity is 50%; and wherein the oligonucleotide is the first species of claim 31, wherein the oligonucleotide comprises a first domain that has a length of about 2 nucleobases, and a second domain which has a length of about 8 nucleobases (i.e. claims 1-2, 8, 9-14 and 31).

Group II: Claim 18, directed to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises a first domain that has a length of about 2-50 (e.g., about 5, 6, 7, 8, 9, or 10 - about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, or about 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, etc.) nucleobases, and a second domain which has a length of about 2-50 (e.g., about 5, 6, 7, 8, 9, or 10 - about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, or about 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, etc.) nucleobases.

Group III: Claim 62, directed to a phosphoramidite, wherein the nucleobase of the phosphoramidite is or comprises Ring BA, wherein Ring BA has the structure of BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-I-c, BA-I-d, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-II-c, BA-II-d, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-III-c, BA-III-d, BA-III-e, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b, or BA-VI, or a tautomer of Ring BA, wherein the nucleobase is optionally substituted or protected.

Group IV: Claim 68, directed to a phosphoramidite having the structure listed in claim 68.

Group V: Claim 76, directed to a method, comprising: assessing an agent or a composition thereof in a cell, tissue or animal, wherein the cell, tissue or animal is or comprises a cell, tissue or organ associated or of a condition, disorder or disease, and/or comprises a nucleotide sequence associated with a condition, disorder or disease; and administering to a subject susceptible to or suffering from a condition, disorder or disease an effective amount of an agent or a composition for preventing or treating the condition, disorder or disease.

Group VI: Claim 77, directed to a method for characterizing an oligonucleotide or a composition, comprising: administering the oligonucleotide or composition to a cell or a population thereof comprising or expressing an ADAR1 polypeptide or a characteristic portion thereof, or a polynucleotide encoding an ADAR1 polypeptide or a characteristic portion thereof.

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of claim 1, which is not required by any other invention of Group I+.

Group I+ requires an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside; and wherein (a) the nucleobase of N0 is BA, wherein BA is the substructure listed in part (a), or BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e: (b) the sugar of N0 comprises a 2'-OR modification, wherein R is optionally substituted C1-6 aliphatic; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside, wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises a nucleoside N0, wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3'.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/18742

--from previous page--

Group II requires an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises a first domain that has a length of about 2-50 (e.g., about 5, 6, 7, 8, 9, or 10 - about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, or about 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, etc.) nucleobases, and a second domain which has a length of about 2-50 (e.g., about 5, 6, 7, 8, 9, or 10 - about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, or about 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40 or 50, etc.) nucleobases, which is not required by Group I+ or Groups III-VI.

Group III requires a phosphoramidite, wherein the nucleobase of the phosphoramidite is or comprises Ring BA, wherein Ring BA has the structure of BA-I, BA-I-a, BA-I-b, BA-I-c, BA-I-d, BA-II, BA-II-a, BA-II-b, BA-II-c, BA-II-d, BA-III, BA-III-a, BA-III-b, BA-III-c, BA-III-d, BA-III-e, BA-IV, BA-IV-a, BA-IV-b, BA-V, BA-V-a, BA-V-b, or BA-VI, or a tautomer of Ring BA, wherein the nucleobase is optionally substituted or protected, which is not required by Groups I+, II or IV-VI.

Group IV requires a phosphoramidite having the structure listed in claim 68, which is not required by Group I+, Groups II-III or Groups V-VI.

Group V requires a method, comprising: assessing an agent or a composition thereof in a cell, tissue or animal, wherein the cell, tissue or animal is or comprises a cell, tissue or organ associated or of a condition, disorder or disease, and/or comprises a nucleotide sequence associated with a condition, disorder or disease; and administering to a subject susceptible to or suffering from a condition, disorder or disease an effective amount of an agent or a composition for preventing or treating the condition, disorder or disease, which is not required by Group I+, Groups II-IV or Group VI.

Group VI requires a method for characterizing an oligonucleotide or a composition, comprising: administering the oligonucleotide or composition to a cell or a population thereof comprising or expressing an ADAR1 polypeptide or a characteristic portion thereof, or a polynucleotide encoding an ADAR1 polypeptide or a characteristic portion thereof, which is not required by Group I+ or Groups II-V.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside; and wherein (a) the nucleobase of N0 is BA, wherein BA is the substructure listed in part (a), or BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e: (b) the sugar of N0 comprises a 2'-OR modification, wherein R is optionally substituted C1-6 aliphatic; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside, wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises a nucleoside N0, wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e; or to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside; and wherein the nucleobase of N0 is BA, wherein BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-VI.

The inventions of Group I+, Group II and Group VI share the technical feature of an oligonucleotide.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 6,015,886 A to Dale et al. (hereinafter 'Dale') in view of the article entitled "Synthetic studies on the glycosylation of the base residues of inosine and uridine" by De Napoli et al. (hereinafter 'De Napoli').

Dale teaches an oligonucleotide (abstract, This invention relates to Synthetic oligonucleotides that are useful for antisense based therapeutic applications), wherein the oligonucleotide comprises 5'-N1N0N-1-3', wherein each of N-1, N0, and N1 is independently a nucleoside; and wherein: (b) the sugar of N0 comprises a 2'-OR modification, wherein R is optionally substituted C1 aliphatic (col 13, ln 65-67, in the oligonucleotide Structures 4a-4d, n is 1, and 2'-hydroxyl is modified as methyl group; see also col 14, ln 15-36, Structure 4), and Dale further teaches wherein the nucleobase of N0 is similar to BA wherein BA is the group listed in claim 1 (col 14, ln 1-14, B, B', B" includes, but is not limited to, natural nucleobases, uracil is a natural nucleobase; see figures on page 3 in separately attached supporting documents entitled PubChem-CID-1174 and PubChem-CID-6029 for the structure of uracil and uridine, uracil is N1 linked), but Dale doesn't specifically teach (a) the nucleobase of N0 is BA, wherein BA is the group listed in claim 1, or BA comprises Ring BA or a tautomer thereof, wherein Ring BA has the structure of formula BA-III-e. De Napoli teaches a nucleoside wherein uracil is N3 linked (pg 3490, Scheme 1, formula 9), but there is an additional sugar moiety on the uracil of De Napoli that is not present in the claimed compound. However, the existence of N3 linked uracil moiety suggests that it would be possible to prepare the N3 linked derivative of the compound of Dale. Thus it would have been obvious to prepare the N3 linked uracil by routine experimentation in order to identify the most active compound. It would have been further obvious to prepare the derivative wherein the sugar moiety is not present on the uracil in order to optimize the binding of the oligonucleotide to the target because such a group is not present in the structure of base paired strands of nucleic acids (as evidenced by separately attached supporting document entitled "The G-U wobble base pair" by Varani et al.; see pg 19, Fig. 1).

The inventions of Group II and Group IV share the technical feature of a phosphoramidite.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the article entitled "Control of phosphorothioate stereochemistry substantially increases the efficacy of antisense oligonucleotides" by Iwamoto et al. (hereinafter 'Iwamoto').

Iwamoto teaches a phosphoramidite (pg 2, Figure 1, (1) Coupling: 0.15 M chiral phosphoramidite 1 with 2.0 M N-(cyanomethyl)pyrrolidinium trifluoromethanesulfonate (CMPT) 3 was coupled to 5'-OH oligonucleotide attached to the support 2 to give phosphite intermediate 4; see also Figure 1b, formula 1).

As said compounds were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Group I+ and Groups II-VI.

The inventions of Group I+ and Groups II-VI thus lack unity under PCT Rule 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/18742

--from previous page--

Note reg. Item 4: Claims 16-17, 32-61, 63-67, 69-75 and 78-82 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

Claim 83 is unsearchable because it is an omnibus claim and is not drafted in accordance with Rule 6.2(a).

Note: Claim 81 is self-dependent; for the purpose of this ISR, claim 81 is assumed to depend on claim 80.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	
Ａ６１Ｋ	*31/712 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/712	
Ｃ０７Ｈ	*15/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	15/04	ＦＣＳＰ
Ｃ０７Ｈ	*19/09 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/09	
Ｃ０７Ｈ	*19/048 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/048	
Ｃ０７Ｈ	*19/073 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/073	
Ｃ０７Ｈ	*19/173 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/173	
Ｃ０７Ｈ	*19/19 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/19	
Ｃ０７Ｈ	*19/067 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/067	
Ｃ０７Ｈ	*19/24 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/24	
Ｃ０７Ｈ	*19/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/12	
Ｃ０７Ｈ	*19/14 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/14	
Ｃ０７Ｈ	*19/23 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/23	
Ｃ０７Ｈ	*19/06 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/06	
Ｃ０７Ｈ	*19/167 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	19/167	
Ｃ０７Ｈ	*21/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	21/04	Ｚ
Ｃ０７Ｈ	*21/02 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	21/02	

(32)優先日　令和4年9月28日(2022.9.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/454,299
(32)優先日　令和5年3月23日(2023.3.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＮＯＮＩＤＥＴ

弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　ルー，ゲンリャン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　モニアン，パラシャント
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　シヴァリラ，チック シャクティ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ゴッドフリー，ジャック デイビッド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者　ハーディング，イアン チャンドラー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ジャングランデ，パロマ ホーバン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　プ，トム リアンタン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　コターリ，ナヤンタラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　マラッパン，スブラマニアン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ヴァルギーズ，チャンドラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　カンダサミー，パチャムトゥ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ユ，ホイ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　クマラサミー，ジャヤカンタン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　岩本 直樹
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　スタンドレー，ステファニー ミッシェル
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　清水 護
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ライアン，ティモシー チャールズ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　デサイ，ジガール
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　ラマッティーナ，アンソニー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　サマラウィーラ，ミリンダ アミラ クマラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者　リウ，ウェイ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７

３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内
(72)発明者 シュランド，ブレット
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３８，ケンブリッジ，コンコード アヴェニュー ７
３３，ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

Ｆターム（参考） 4B063 QA01 QA18 QQ42 QQ52 QR10 QX01
4C057 AA18 BB02 CC03 DD03 JJ10 LL05 LL09 LL10 LL11 LL12
LL14 LL18 LL19 LL20 LL25 LL37 LL39 LL42 LL50 LL51 MM01
MM02 MM04
4C084 AA13 AA17 NA14 ZB211
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB21