

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-525541

(P2022-525541A)

(43)公表日 令和4年5月17日(2022.5.17)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 H 1/02 (2006.01)

C 0 7 H 1/02

4 C 0 5 7

C 0 7 H 21/00 (2006.01)

C 0 7 H 21/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全527頁)

(21)出願番号 特願2021-556501(P2021-556501)
(86)(22)出願日 令和2年3月19日(2020.3.19)
(85)翻訳文提出日 令和3年11月16日(2021.11.16)
(86)国際出願番号 PCT/US2020/023735
(87)国際公開番号 WO2020/191252
(87)国際公開日 令和2年9月24日(2020.9.24)
(31)優先権主張番号 62/821,423
(32)優先日 平成31年3月20日(2019.3.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,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,A
T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR
,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
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調製に有用な技術

(57)【要約】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチドの調製、特に
キラル制御されたオリゴヌクレオチドの調製のための技
術を提供し、これらの技術は、大幅に改善された粗純度
及び収率を提供し、且つ製造コストを顕著に削減する。

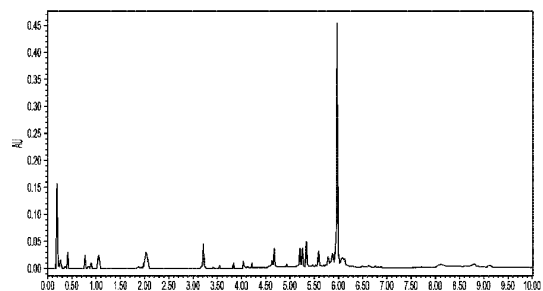


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

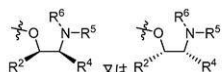
以下のステップ：

- (1) カップリングステップ；
- (2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップ；及び
- (5) 任意選択により、脱ブロック化ステップ

を各々が独立に含む1つ以上のサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、

少なくとも1つのサイクルにおいて、前記カップリングステップは、独立に、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基を、

【化 1】



(式中、

R² は、電子求引基を含み、及び -L-S-R' であり；

各 L-S は、独立に、共有結合又は C₁～30 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択により置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁～6 アルキレン、C₁～6 アルケニレン、-C≡C-、二価の C₁～C₆ ヘテロ脂肪族基であって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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(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、任意選択により置換されている基によって置き換えられ、及び 1 個以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、CyL で置き換えられ；

各 Cy- は、独立に、C₃～20 脂環族環と、C₆～20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている二価の基であり；

各 CyL は、独立に、C₃～20 脂環族環と、C₆～20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている四価の基であり；

各 R' は、独立に、-R-, -C(O)R-, -CO₂R 又は -SO₂R であり；

R⁶ は、-L-R' であり；

L は、共有結合又は任意選択により置換されている C₁～6 アルキレンであり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-L'- で置き換えられるか；

10

20

30

40

50

又は L は、L S であり；

各 L' は、独立に、共有結合、任意選択により置換されている二価の C₁ ~ 3 アルキレン、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-Cy-$ 又は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり；及び

各 R は、独立に、 $-H$ 又は C₁ ~ 30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族と、C₆ ~ 30 アリールと、C₆ ~ 30 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリルとから選択される、任意選択により置換されている基であるか、又は

2 個の R 基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は；同じ原子上の 2 個以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、前記原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を前記原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3 ~ 30 員単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

2 個以上の原子上の 2 個以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を前記介在原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3 ~ 30 員単環式、二環式又は多環式環を形成する）

の構造を有するキラル補助基を含むカップリングパートナー化合物と反応させることを含む、方法。

【請求項 2】

1 つ以上のサイクルを含み、各サイクルは、独立に、

(1) カップリングステップであって、

それぞれ独立に遊離ヒドロキシル基を含む点で脱ブロック化されている複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド（脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物）又はヌクレオシドを含む脱ブロック化組成物を、ヌクレオシド単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び

パートナー化合物を、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの前記遊離ヒドロキシル基とカップリングすることを含み；

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位と連結するインターヌクレオチド結合を各々が独立に含む複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供する、カップリングステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

前記カップリング生成物組成物の 1 個以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供する、修飾前キャッピングステップ；

(3) 修飾ステップであって、

カップリング生成物組成物を、修飾試薬を含む修飾試薬系と接触させ、且つ 1 個以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの 1 個以上のインターヌクレオチド結合を修飾すること；又は

修飾前キャッピング生成物組成物を修飾試薬系と接触させ、且つ 1 個以上の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの 1 個以上の結合を修飾すること

を含み；

10

20

30

40

50

複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、修飾ステップ

；
 (4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップであって、
 修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び
 前記修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドの1個以上の官能基をキャッピングすること
 を含む；

複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、修飾後キャッピングステップ；

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップであって、
 修飾生成物組成物又は修飾後キャッピング生成物組成物を脱ブロック化試薬系と接触させること

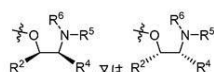
を含む；

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、脱ブロック化ステップ

を含む；

少なくとも1つのサイクルにおいて、前記カップリングパートナー化合物は、独立に、

【化2】



(式中、

R²は、電子求引基を含み、及び-L-S-R'であり；

各L-Sは、独立に、共有結合又はC₁～30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択により置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁～6アルキレン、C₁～6アルケニレン、-C≡C-、二価のC₁～C₆ヘテロ脂肪族基であって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される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-, -C_y-, -O-, -S-, -S-S-,
 -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-,
 -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)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(R')₃]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-,
 -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -O
 P(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-又は-OP(OR')[B
 (R')₃]O-から選択される、任意選択により置換されている基によって置き換えられ
 、及び1個以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、C_yLで置き換えられ；

各-C_y-は、独立に、C₃～20脂環族環と、C₆～20アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている二価の基であり；

各C_yLは、独立に、C₃～20脂環族環と、C₆～20アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置

10

20

30

40

50

換されている四価の基であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 又は $-SO_2R$ であり；

R^6 は、 $-L-R'$ であり；

L は、共有結合又は任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキレンであり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $-L'$ で置き換えられるか；又は L は、 L^S であり；

各 L' は、独立に、共有結合、任意選択により置換されている二価の $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-Cy-$ 又は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり；及び

各 R は、独立に、 $-H$ 又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族と、 $C_6 \sim 30$ アリールと、 $C_6 \sim 30$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 30$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 30 員ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 30 員ヘテロシクリルとから選択される、任意選択により置換されている基であるか、又は

2 個の R 基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は；同じ原子上の 2 個以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、前記原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を前記原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3 ～ 30 員単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

2 個以上の原子上の 2 個以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を前記介在原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3 ～ 30 員単環式、二環式又は多環式環を形成する）

の構造を有するキラル補助基を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

サイクルは、脱ブロック化ステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

サイクルは、修飾前キャッピングステップ又は修飾後キャッピングステップを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

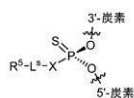
【請求項 5】

サイクルは、修飾前及び修飾後キャッピングステップを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

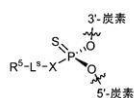
サイクルは、 $*PS$ 又は $*PR$ （ここで、 $*PS$ は、独立に、式

【化 3】



のもの又はその塩形態であり、 $*PR$ は、独立に、式

【化 4】



のもの又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、

10

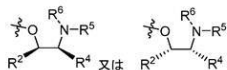
20

30

40

50

【化 5】

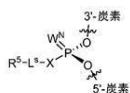


である) のインターヌクレオチド結合を形成する修飾ステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

サイクルは、* N S 又は * N R (ここで、* N S は、独立に、式

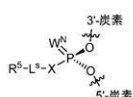
【化 6】



10

のもの又はその塩形態であり、* N R は、独立に、式

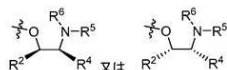
【化 7】



のもの又はその塩形態であり、式中、- X - L S - R 5 は、

20

【化 8】



である) のインターヌクレオチド結合を形成する修飾ステップを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

R 4 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒に、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている 3 ~ 20 員単環式、二環式又は多環式環を形成する、請求項 6 に記載の方法。

30

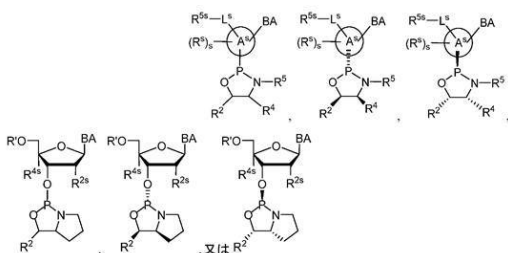
【請求項 9】

R 4 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒に、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている 3 ~ 20 員単環式、二環式又は多環式環を形成する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

キラル補助基を含む各パートナー化合物は、独立に、

【化 9】



40

(式中、

BA は、C 3 ~ 30 脂環族と、C 6 ~ 30 アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C 5 ~ 30 ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C 3 ~ 30 ヘテロシクリルと、天然核酸塩基部分と、修飾核酸塩基部分とから選択され

50

る、任意選択により置換されている基であり；

s は、0 ～ 20 であり；

環 A s は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている 3 ～ 20 員単環式、二環式又は多環式環であり；

R²s、R⁴s 及び R⁵s の各々は、独立に、R^s であり；

各 R^s は、独立に、-H、ハロゲン、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-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；

R² は、電子求引基を含み、及び -L^s-R' であり；

各 L^s は、独立に、共有結合又は C₁ ～ 30 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ～ 30 ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択により置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁ ～ 6 アルキレン、C₁ ～ 6 アルケニレン、-C≡C-、二価の C₁ ～ C₆ ヘテロ脂肪族基であって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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(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、任意選択により置換されている基によって置き換えられ、及び 1 個以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、Cy^L で置き換えられ；

各 -Cy- は、独立に、C₃ ～ 20 脂環族環と、C₆ ～ 20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 20 員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 20 員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、C₃ ～ 20 脂環族環と、C₆ ～ 20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 20 員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 20 員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている四価の基であり；

各 R' は、独立に、-R、-C(O)R、-C(O)OR 又は -S(O)₂R であり；

各 R は、独立に、-H 又は C₁ ～ 30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ～ 30 ヘテロ脂肪族と、C₆ ～ 30 アリールと、C₆ ～ 30 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 30 員ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 30 員ヘテロシクリルとから選択される、任意選択により置換されている基であるか、又は

2 個の R 基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は；

同じ原子上の 2 個以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、前記原子と一緒に、

10

20

30

40

50

酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子を前記原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3～30 員単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

2 個以上の原子上の 2 個以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子を前記介在原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3～30 員単環式、二環式又は多環式環を形成する)

の構造又はその塩を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

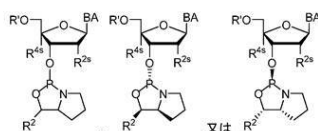
R⁴ 及び R⁵ は、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている 3～20 員単環式、二環式又は多環式環を形成する、請求項 10 に記載の方法。

10

【請求項 12】

キラル補助基を含む各パートナー化合物は、独立に、

【化 10】



20

の構造を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

パートナー化合物において、R^{4s} は、-H である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

パートナー化合物において、R^{2s} は、-H である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

パートナー化合物において、R^{2s} は、-OR であり、式中、R は、任意選択により置換されている C₁～6 脂肪族である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

パートナー化合物において、R^{2s} は、-O-Si(R)₃ であり、式中、各 R は、独立に、-H でない、請求項 13 に記載の方法。

30

【請求項 17】

パートナー化合物において、R^{2s} は、-OTBS であり、式中、各 R は、独立に、-H でない、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

R² は、-CH₂SO₂R' であり、式中、R' は、C₁～30 脂肪族、1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 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、任意選択により置換されている基である、請求項 6～17 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 19】

R' は、任意選択により置換されているフェニルである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

R' は、フェニルである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

R' は、tert-ブチルである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

キラル補助基を含む前記オリゴヌクレオチドを塩基と無水条件下で接触させることによるキラル補助基の除去を含む、請求項 6 又は 10 に記載の方法。

50

【請求項 23】

前記塩基は、DEAである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

生成物オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む、請求項 6 又は 10 に記載の方法。

【請求項 25】

生成物オリゴヌクレオチドは、2'-OHを含む糖を含む、請求項 6 又は 10 に記載の方法。

【請求項 26】

生成物オリゴヌクレオチドは、非負電荷インターヌクレオチド結合を更に含む、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

10

【請求項 27】

前記非負電荷インターヌクレオチド結合は、n001である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

生成物オリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合を更に含む、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

【請求項 29】

少なくとも1つのサイクルにおいて、パートナー化合物は、キラル補助基を含有しない（例えば、パートナー化合物は、2-シアノエチルN，N-ジイソプロピルクロロホスホアマイトである）、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 30】

複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、

前記複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有し；及び

前記複数のうちのオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、前記インターヌクレオチド結合は、前記複数のうちのオリゴヌクレオチドが前記インターヌクレオチド結合のキラル結合リンにおいて同じ立体化学的配置を共有する点でキラル制御されており；

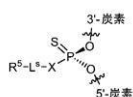
前記最終生成物組成物中の同じ塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも((DS)Nc*100)%は、前記複数のうちのオリゴヌクレオチドであり、ここで、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 31】

オリゴヌクレオチドであって、*PS又は*PRのインターヌクレオチド結合を含み、*PSは、独立に、式

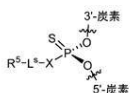
【化 11】



40

のもの又はその塩形態であり、*PRは、独立に、式

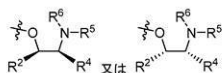
【化 12】



のもの又はその塩形態であり、式中、-X-L5-R5は、

50

【化 1 3】

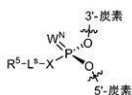


である、オリゴヌクレオチド。

【請求項 3 2】

* N S 又は * N R のインターヌクレオチド結合を更に含み、* N S は、独立に、式

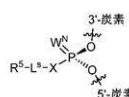
【化 1 4】



10

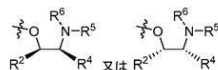
のもの又はその塩形態であり、* N R は、独立に、式

【化 1 5】



のもの又はその塩形態であり、式中、- X - L S - R 5 は、

【化 1 6】



20

である、請求項 3 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 3】

R 4 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒に、1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている 3 ～ 20 員単環式、二環式又は多環式環を形成する、請求項 3 1 又は 3 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 4】

R 2 は、- CH 2 SO 2 R ' であり、式中、R ' 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、任意選択により置換されている基である、請求項 3 3 に記載のオリゴヌクレオチド。

30

【請求項 3 5】

R ' は、任意選択により置換されているフェニルである、請求項 3 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 6】

R ' は、フェニルである、請求項 3 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 3 7】

R ' は、tert-ブチルである、請求項 3 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 8】

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、

前記複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有し；及び

前記複数のうちのオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、前記インターヌクレオチド結合は、前記複数のうちのオリゴヌクレオチドが前記インターヌクレオチド結合のキラル結合リンにおいて同じ立体化学的配置を共有する点でキラル制御されており；

最終生成物組成物中の同じ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 (

50

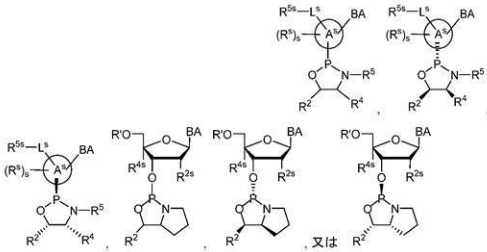
(DS) Nc * 100) % は、前記複数のうちのオリゴヌクレオチドであり、ここで、DS は、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % であり、及び Nc は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数であり；

各オリゴヌクレオチドは、独立に、請求項 31～37 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドである、組成物。

【請求項 39】

請求項 10～21 のいずれか一項に記載の、

【化 17】



の構造又はその塩を有するホスホロアミダイト。

【請求項 40】

本明細書に記載されるか、又は実施形態 1～665 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2019年3月20日に提出された米国仮特許出願第 62 / 821, 423 号に対する優先権を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

背景

オリゴヌクレオチドは、種々の修飾を含み得る。ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合などの特定の修飾は、オリゴヌクレオチドに新規キラル中心を導入し得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

概要

オリゴヌクレオチドは、多くの目的に有用である。しかしながら、天然のオリゴヌクレオチドは、安定性の低さ、活性の低さなど、例えば治療薬としてのその有用性を低下させるか又は無効にし得る欠点があることが分かっている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

オリゴヌクレオチドの特性及び有用性を改善し得る特定の技術が開発されている。例えば、オリゴヌクレオチドの特性及び有用性を改善し得る特定の修飾、例えば核酸塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合等に対する修飾が記載されている。更に、立体化学の制御及び／又はキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の調製を可能にする技術が特に有用且つ有効なオリゴヌクレオチド組成物を提供することが実証されている。特定の有用な例示的技術について、例えば、米国特許出願公開第 20150211006 号、米国特許出願公開第 20170037399 号、米国特許出願公開第 20180216107 号、米国特許出願公開第 20180216108 号、米国特許出願公開第 20190008986 号、米国特許出願公開第 20180216107 号、米国特許出願公開第 201

10

20

30

40

50

80216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号等（この各々が参照により本明細書に援用される）の1つ以上に記載されている。

【0005】

特に、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の実証されている望ましさ及び有用性を所与として、本出願人は、オリゴヌクレオチド組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の製造を改善又は促進することが可能であろう技術を開発すれば、大きい利益をもたらすことが可能であろうと理解した。本開示は、特定のかかる開発について説明し、オリゴヌクレオチド組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物に関する技術を提供する。提供される技術は、例えば、治療用オリゴヌクレオチドに関して特に有用であり得る。

10

【0006】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド、特にキラル制御された（例えば、立体的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物の調製に利用されている特定の技術が、条件及び／又はステップの順序等を含め、特定の不純物の発生及び／又は特定の試薬及び／又は条件の使用を伴い得るものであり、その付随する生産コストを更に低下させることができ、及びその付随する作業を更に改善し得るという認識を包含する。一部の実施形態において、従って本開示は、かかる技術を利用してきた戦略に関する問題及び／又は課題の原因を特定する。一部の実施形態において、本開示は、粗生成物純度及び収率の劇的な改善、大幅な作業効率の向上及び／又は生産コストの削減が記載及び実証される技術（例えば、試薬、条件、反応、ステップの順序、サイクル、方法等）を提供する。

20

【0007】

例えば、一部の実施形態において、特定の提供される技術は、オリゴヌクレオチド鎖の深刻な切断及び／又は特定のインターヌクレオチド結合の望ましくない転換（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（又はその前駆体）及び／又は中性インターヌクレオチド結合（又はその前駆体）からの天然リン酸結合の形成）を引き起こし得るHF、及び／又は塩基性条件及び／又は高温を利用することなく、塩基を用いて容易に除去することのできるキラル補助基を利用する。かかる技術は、新規の化学的適合性をもたらし得るとともに、本明細書で実証されたとおりの高い立体選択性、粗純度及び収率をもたらし得る。一部の実施形態において、有用な化合物は、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物、又はその塩である。とりわけ、かかる化合物は、例えば、ここで実証されたとおりの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際の、キラル補助基として利用され得る。

30

【0008】

オリゴヌクレオチド合成は、典型的には、そのステップにおいて高度に効率的な化学変換を利用する。しかしながら、高効率にも関わらず、1つ以上のステップの生成物は、キャップがない場合に多量の不純物を導入し得る1つ以上の反応性官能基、例えばカップリング生成物についての、未反応の5'-OH基及び／又はキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成にキラル補助剤が利用されるときに新規に形成される反応基（例えば、第一級及び／又は第二級アミノ基）を含有し得る。多くの場合、かかる反応性官能基は、それから生じる不純物を低減するため、オリゴヌクレオチド合成中にカップリングされる。一部の実施形態において、本開示は、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成で典型的に用いられるようなカップリングステップが、特に多くのキラル制御された（立体制御された、立体選択的な）オリゴヌクレオチド合成過程について多量の副生成物の発生につながり得るという問題の原因の認識を包含する。とりわけ、本開示は、これらの問題に対処する技術を提供する。

40

50

【0009】

一部の実施形態において、本開示は、例えば、修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化及び／又はカップリングステップ前の修飾後キャッピングステップを含む方法を提供する。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を提供する修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化及び／又はカップリングステップ前である。

【0010】

一部の実施形態において、本開示は、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピングステップと比較して異なるケミストリー戦略のキャッピングステップを含む方法を提供する。例えば、一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のキャッピングステップを含み、その各々が（例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピング試薬系と比較して）ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする方法を提供する。一部の実施形態において、提供されるキャッピングステップは、エステル化よりもアミド化に選択的である。一部の実施形態において、キャッピングステップのためのキャッピング試薬系は、強求核剤及び／又はエステル化触媒（又はキャッピングしようとする組成物と接触したときにそれを提供することのできる試薬）を（例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピング試薬系と比較して）全く含有しないか又は低減されたレベルのみを含有し、例えばDMAP、NMI等を全く含有しないか又は低減されたレベルのみを含有する。一部の実施形態において、本開示は、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングすることのできるキャッピングステップ、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピングステップと同等又は同一のキャッピングステップを含む方法を提供する。

10

20

【0011】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成の実現のため、同じ又は異なるケミストリー戦略のキャッピングステップを含み、且つ様々な利点、例えば粗純度の改善、収率の改善等を特にキラル制御された（立体制御された、立体選択的な）オリゴヌクレオチド合成について提供することのできる方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、修飾前キャッピングステップ（カップリングステップ後、但し次の修飾ステップ前）及び修飾後キャッピングステップ（修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化及び／又はカップリングステップ前）の方法を提供する。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとは、異なる。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとは、異なるケミストリー戦略を有する。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、（例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピング試薬系と比較して）ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、（例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピング試薬系と比較して）アミノ基及びヒドロキシル基の両方をキャッピングすることができる。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、（例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピング試薬系と比較して）ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、（例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成における参照キャッピング試薬系と比較して）アミノ基及びヒドロキシル基の両方をキャッピングすることができる。

30

40

【0012】

一部の実施形態において、提供される方法は、オリゴヌクレオチド合成サイクルにおいて2つ以上のキャッピングステップを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、オリゴヌクレオチド合成サイクルにおいて2つのキャッピングステップを含み、ここで、2つのステップは、修飾ステップ、例えば酸化、硫化等によって分離される。一部の実施形態において、提供される方法は、キラルな結合リンを含むキラル修飾インターヌクレオチド結合が少なくとも80:20、85:15、90:10、91:9、92:8、93:7、94:6、95:5、96:4、97:3、98:2又は99:1の立体選択性で

50

R p 配置又は S p 配置のいずれかに有利に形成されるステップを含む。

【0013】

一部の実施形態において、本開示は、リン原子又は糖炭素原子でないキラル原子を含むキラルヌクレオシドホスホロアミダイトを提供すること；及び
硫化又は酸化ステップの直後のカップリングステップを含む方法を提供する。

【0014】

一部の実施形態において、本開示は、リン原子でなく且つヌクレオシド単位の原子でないキラル原子を含むキラルヌクレオシドホスホロアミダイトを提供すること；及び
硫化又は酸化ステップの直後のカップリングステップを含む方法を提供する。

10

【0015】

一部の実施形態において、本開示は、ヌクレオシド単位又はその一部を含まないキラル単位に結合した、キラル結合リン原子を含むオリゴヌクレオチド中間体を提供すること；及び
硫化又は酸化ステップの直後のカップリングステップを含む方法を提供する。

20

【0016】

一部の実施形態において、本開示は、ヌクレオシド単位の原子を含まないキラル単位に結合した、キラル結合リン原子を含むオリゴヌクレオチド中間体を提供すること；及び
硫化又は酸化ステップの直後のカップリングステップを含む方法を提供する。

【0017】

一部の実施形態において、本開示は、
(1) カップリングステップ；
(2) 任意選択により、修飾前カップリングステップ；
(3) 修飾ステップ；
(4) 任意選択により、修飾後カップリングステップ；及び
(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップ
を含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する。

30

【0018】

例示的なカップリングステップ、修飾前カップリングステップ、修飾ステップ、修飾後カップリングステップ、及び脱ブロック化ステップを本明細書に記載する。一部の実施形態において、サイクルは、全ての任意選択ステップを含む。

【0019】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法を提供し、この方法は、

40

(1) カップリングステップであって、

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む点で脱ブロック化されている複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む脱ブロック化された組成物（脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物）を、ヌクレオシド単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び
パートナー化合物を複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基とカップリングすること
を含み；

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位に連結するインターヌクレオチド結合を各々が独立に含む複数のカップリング生

50

成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供する、カップリングステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップであって、
カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び
カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること
を含み；

複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供する、修飾前キャッピングステップ；

(3) 修飾ステップであって

カップリング生成物組成物を、修飾試薬を含む修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾すること；又は

修飾前キャッピング生成物組成物を修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上の結合を修飾すること
を含み；

複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、修飾ステップ；

(4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドの1つ以上の官能基をキャッピングすること
を含み；

複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、修飾後キャッピングステップ；

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップであって、

修飾生成物組成物又は修飾後キャッピング生成物組成物を脱ブロック化試薬系と接触させること
を含み；

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、脱ブロック化ステップ；及び

(6) 任意選択により、ステップ(1)～(5)を、複数回(例えば、1～100、1～90、1～80、1～70、1～60、1～50、1～40、1～30、1～25、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回等；又はオリゴヌクレオチドの所望の長さが実現されるように)繰り返すこと
を含む。

【0020】

一部の実施形態において、提供される方法は、1つ以上の修飾前キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、1つ以上の修飾後キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、1つ以上の修飾前及び修飾後キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、1つ以上の脱ブロック化ステップを含む。

【0021】

一部の実施形態において、本開示は、

(1) カップリングステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップ；

(3) 修飾ステップ；

(4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップ；及び

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップ

を各々が独立に含む1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方

法を提供する。

【0022】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法を提供し、この方法は、1つ以上のサイクルを含み、各サイクルは、独立に、

(1) カップリングステップであって、

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む点で脱ブロック化されている複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む脱ブロック化された組成物（脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物）を、ヌクレオシド単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び
パートナー化合物を複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基とカップリングすること
を含み；

10

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位に連結するインターヌクレオチド結合を各々が独立に含む複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供する、カップリングステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

20

複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供する、修飾前キャッピングステップ；

(3) 修飾ステップであって、

カップリング生成物組成物を、修飾試薬を含む修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾すること；又は

修飾前キャッピング生成物組成物を修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上の結合を修飾すること

を含み；

複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、修飾ステップ；

30

(4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドの1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、修飾後キャッピングステップ；

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップであって、

修飾生成物組成物又は修飾後キャッピング生成物組成物を脱ブロック化試薬系と接触させること

40

を含み；

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、脱ブロック化ステップ
を含む。

【0023】

一部の実施形態において、サイクルは、1つ以上の修飾前キャッピングステップを含む。

一部の実施形態において、サイクルは、1つ以上の修飾後キャッピングステップを含む。

一部の実施形態において、サイクルは、1つ以上の修飾前及び修飾後キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、1つ以上の脱ブロック化ステップを含

50

む。一部の実施形態において、サイクルは、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ、及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、カップリングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ、及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、1つ以上のサイクルは、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、1つ以上のサイクルは、カップリングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ及び脱ブロック化ステップを含む。

10

【0024】

一部の実施形態において、サイクルは、1つ以上の、しかし全てではない任意選択ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、修飾前ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルに修飾前ステップは含まれない。一部の実施形態において、サイクルは、修飾後ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルに修飾後ステップは含まれない。一部の実施形態において、サイクル、例えば、オリゴヌクレオチドの所望の長さが実現したときの最後のサイクルに、脱ブロック化ステップは含まれない。

【0025】

一部の実施形態において、サイクルの各ステップは、独立に、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピング、及び脱ブロック化ステップから選択される。一部の実施形態において、サイクルは、2つ以上の同じステップ（例えば、2つのカップリングステップ）を含み得、その各々が、同じ又は異なる試薬、条件等を利用し得る。当業者が理解するとおり、一部の実施形態において、例えば、ステップの反応が完了に至らない場合、最初のかかるステップの直後、又は1つ以上の後続ステップの後のいずれかに、かかるステップを繰り返すことが有益であり得る。多くの実施形態において、繰り返しは、次の脱ブロック化ステップの実施前に実施される。例えば、一部の実施形態において、カップリングステップは、別のカップリングステップの直後に1回以上繰り返される。一部の実施形態において、一連のステップ（例えば、（1）－（2）、（1）－（3）、（1）－（2）－（3）、（1）－（3）－（4）、（1）－（2）－（3）－（4））が1回以上繰り返される。

20

30

【0026】

本開示において使用されるとき、一部の実施形態において、「1つ以上」は、1である。一部の実施形態において、「1つ以上」は、2又は2以上である。一部の実施形態において、「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、1～25、1～24、1～23、1～22、1～21、1～20、5～200、5～150、5～100、5～90、5～80、5～70、5～60、5～50、5～40、5～30、5～25、5～24、5～23、5～22、5～21、5～20、10～200、10～150、10～100、10～90、10～80、10～70、10～60、10～50、10～40、10～30、10～25、10～24、10～23、10～22、10～21、10～20、15～200、15～150、15～100、15～90、15～80、15～70、15～60、15～50、15～40、15～30、15～25、15～24、15～23、15～22、15～21、15～20、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又はそれを超える。

40

【0027】

本開示において使用されるとき、一部の実施形態において、「少なくとも1つ」は、1である。一部の実施形態において、「少なくとも1つ」は、2又は2つ以上である。一部の

50

実施形態において、「少なくとも1つ」は、1～200、1～150、1～100、1～90、1～80、1～70、1～60、1～50、1～40、1～30、1～25、1～24、1～23、1～22、1～21、1～20、5～200、5～150、5～100、5～90、5～80、5～70、5～60、5～50、5～40、5～30、5～25、5～24、5～23、5～22、5～21、5～20、10～200、10～150、10～100、10～90、10～80、10～70、10～60、10～50、10～40、10～30、10～25、10～24、10～23、10～22、10～21、10～20、15～200、15～150、15～100、15～90、15～80、15～70、15～60、15～50、15～40、15～30、15～25、15～24、15～23、15～22、15～21、15～20、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又はそれを超える。

10

【0028】

一部の実施形態では、1つ以上のサイクルが、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ、及び脱ブロック化ステップを含み、且つ1つ以上のサイクルが、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態では、1つ以上のサイクルが、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ、及び脱ブロック化ステップを含み、且つ1つ以上のサイクルが、カップリングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ及び脱ブロック化ステップを含む。

20

【0029】

一部の実施形態において、サイクルは、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ、及び脱ブロック化ステップからなる。一部の実施形態において、サイクルは、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、及び脱ブロック化ステップからなる。一部の実施形態において、サイクルは、カップリングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ及び脱ブロック化ステップからなる。

【0030】

一部の実施形態において、カップリングステップは、例えば、あるサイクル内で、直後に修飾前キャッピングステップが続く。一部の実施形態において、カップリングステップは、例えば、あるサイクル内で、直後に修飾ステップが続く。一部の実施形態において、カップリングステップは、例えば、あるサイクル内で、直後に、P（III）結合をP（VI）リン酸結合に変換する酸化反応を含む修飾ステップ（例えば、P（III）結合リンへの＝Oの導入を含む）が続く。一部の実施形態において、修飾前ステップは、例えば、あるサイクル内で、直後に修飾ステップが続く。一部の実施形態において、修飾ステップは、結合リンと硫黄又は窒素原子との間の結合（例えば、単結合、二重結合等）の形成を含む。一部の実施形態において、修飾ステップは、直後に修飾後キャッピングステップが続く。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、直後に脱ブロック化ステップが続く。

30

40

【0031】

当業者が理解するとおり、本明細書に記載されるステップには、様々な好適な溶媒（一部の実施形態では、化学物質の混合物であり得る）を使用した1回以上の洗浄（例えば、支持体上のオリゴヌクレオチドの洗浄）が含まれ得、これは、かかるステップ、例えば、本明細書に記載される様々な方法及び／又はサイクルにあるステップの前及び／又はその後を実施され得る。例えば、本明細書において実施例で実証されるとおり、ステップの反応を実施した後、固体支持体上のオリゴヌクレオチドは、典型的には、同じ又は直後に続くステップの別の反応を実施する前に徹底的に洗浄される（例えば、それにより過剰な試薬が除去され、望ましくない産物が除去され、溶媒が取り換えられ、次の反応のためコンデ

50

イシヨニングされる等)。一部の実施形態において、本明細書に記載されるステップ、例えば、カップリングステップ、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、修飾後キャッピングステップ、又は脱ブロック化ステップは、任意選択により、1回以上の洗浄を含む。一部の実施形態において、実施例で実証されるとおり、反応のための試薬、溶媒、及び／又は試薬系は、反応の実施後に除去される。一部の実施形態において、除去は、生成物オリゴヌクレオチドが固体支持体上にある場合、例えば、オリゴヌクレオチド合成に固体支持体を使用する場合、ろ過及び／又は洗浄によって実施される。

【0032】

一部の実施形態において、本開示は、従来のキャッピング条件が、従来のオリゴヌクレオチド合成にあるとおりに使用したとき、特定の状況下で様々な問題の重要な原因となり得ると共に、特に1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドの立体選択的調製について、1つ以上の副生成物（不純物）の形成並びに大幅に低いオリゴヌクレオチド粗純度及び収率の一因となり得るという認識を包含する。とりわけ、本開示は、例えば、設計されたキャッピング戦略をオリゴヌクレオチド合成における他のステップと組み合わせて用いることにより、適切な参照技術と比較して驚くほど高い粗不純物及び収率をもたらすことのできるキャッピング戦略を含む技術を提供する。

【0033】

一部の実施形態において、参照技術は、オリゴヌクレオチドを接触させてヒドロキシル基（例えば、未反応の5'-OH基）をキャッピングするために従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成にあるとおりの従来のキャッピング条件を使用し、これは、典型的には、例えばアシル化剤（例えば、無水酢酸）と、塩基（例えば、2,6-ルチジン）と、触媒（例えば、N-メチルイミダゾール、DMA P等）とを含む混合物を使用することにより、ヒドロキシル基をアシル化するエステル化条件であるか又はそれを含む。従来のキャッピング条件は、典型的にはキャッピングにアシル化剤、塩基及び触媒をかなりの量、概して各々独立に、オリゴヌクレオチドに（インターヌクレオチド結合を形成する任意のサイクル前に）取り込まれる最初のヌクレオチド又は支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量（例えば、オリゴヌクレオチドの調製に使用される支持体の負荷容量は、支持体の単位負荷容量（例えば、 $\mu\text{mol/g}$ ）に支持体の量（g）を乗じることにより計算することができる）に対して約5体積%～15体積%及び／又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90又は100当量使用する。従来のオリゴヌクレオチド合成で用いられるとおりの一部の実施形態では、参照技術の各合成サイクルは、単一のキャッピングステップを含む。一部の実施形態では、参照技術は、その合成サイクルの各々にキャッピングステップを1つのみ含み、ここで、キャッピングは、例えば、アシル化剤（例えば、無水酢酸）、塩基（例えば、2,6-ルチジン）及び触媒（例えば、N-メチルイミダゾール（NMI）、DMA P等）（各々独立に、キャッピング試薬溶液の約1体積%、2体積%、3体積%、4体積%、5体積%、6体積%、7体積%、8体積%、9体積%、10体積%、11体積%、12体積%、13体積%、14体積%又は15体積%以上及び／又は触媒がアシル化剤及び／又は塩基に対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量以上である）を含むエステル化条件を用いて実施される。

【0034】

一部の実施形態において、本開示は、各々が、独立に、例えばホスホロアミダイト化学に基づく従来のオリゴヌクレオチド合成の参照キャッピングステップと同等又は同一である1つ以上のキャッピングステップ、例えば修飾前キャッピングステップ、修飾後キャッピングステップ等を含む技術を提供する。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成の方法及び／又はサイクルにおけるキャッピングステップの位置（又はタイミング）を戦略的に配置することにより、かかるキャッピングステップで形成され得る副生成物を低減する。一部の実施形態において、かかるキャッピングステップは、個別の別々のキャッピングステップとしてか、又は他のキャッピングステップ（例えば、アミノ

10

20

30

40

50

基、多くの場合に選択的に5'-OHをキャッピングするキャッピングステップ)と組み合わせるかのいずれかで、アミノ基(典型的には第一級及び第二級)が(遊離ヒドロキシル基、特に5'-OHよりも)多くの場合に選択的にキャッピングされた後に配置される。

【0035】

一部の実施形態において、本開示は、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な条件を各々独立に含む1つ以上のキャッピングステップを含む技術を提供する。一部の実施形態において、本開示は、効率的及び/又は典型的なエステル化条件でないアミド化条件を用いる1つ以上のキャッピングステップを含む技術を提供する。当業者が容易に理解するとおり、エステル化及びアミド化について広く研究されており、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な様々な条件及びエステル化と比べたアミド化の選択性及び/又は特異性を評価する様々な方法が当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。例えば、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な典型的な条件は、対応する効率的なエステル化条件が典型的には従来のキャッピング条件のとおり無水物、塩基及び触媒(例えば、 Ac_2O 、2,6-ルチジン及びNMI)を必要とすることに伴い、触媒のない無水物及び塩基(例えば、 Ac_2O 及び2,6-ルチジン)である。一部の実施形態において、本開示は、カップリングステップ、修飾ステップ(例えば、酸化、硫化等)及び1つ以上のキャッピングステップを各々独立に含む1つ以上の合成サイクルを含む技術を提供し、ここで、カップリングステップ後及び修飾ステップ前の各キャッピングステップは、アミド化条件を含み、エステル化条件を含まない。一部の実施形態において、アミド化条件は、アシル化剤に対して及び/又は支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対して適切な対応する条件下において(同じアシル化剤及び塩基を有する)、0.01体積%、0.02体積%、0.05体積%、0.1体積%、0.2体積%、0.5体積%、1体積%、2体積%、3体積%、4体積%又は5体積%以下のエステル化用触媒を含み、及び/又は適切な対応する条件下において(同じアシル化剤及び塩基を有する)、約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下のエステル化用触媒を含む。一部の実施形態において、アシル化剤は、無水物である。一部の実施形態において、アシル化剤は、 Ac_2O である。一部の実施形態において、触媒は、NMIである。一部の実施形態において、触媒は、DMAPである。一部の実施形態において、触媒は、求核窒素塩基である。

【0036】

いかなる理論による制限も意図することなく、一部の実施形態において、本開示は、求核剤が特に立体選択的オリゴヌクレオチド調製においてカップリングステップ後及び修飾ステップ前のキャッピングステップで使用されるとき、例えばオリゴヌクレオチドの分解、別のステップの性能を下げる等によって副生成物の発生並びに全体的な調製効率及び/又は粗純度の低さの一因となり得るというオリゴヌクレオチド合成における問題の原因の認識を包含する。従って、一部の実施形態において、本開示は、多量の求核触媒(例えば、ある場合にはキャッピング溶液中5体積%~15体積%のNMI)を含み得る従来のキャッピング条件と対照的に、強求核剤、例えばDMAP、NMI等、典型的なキャッピング条件で使用される触媒を大幅に低減されたレベルのみを含むか又は全く含まないキャッピング技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド調製サイクル内のカップリングステップ後及び修飾ステップ前の1つ以上のキャッピングステップの各々は、独立に、強求核剤を大幅に低減されたレベルのみを含むか又は全く含まない。一部の実施形態において、低減されたレベルは、体積基準でキャッピング試薬溶液の0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%又は5%以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、アシル化剤と比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量と比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下である。

【0037】

一部の実施形態において、強求核剤は、求核塩基である。一部の実施形態において、求核塩基は、窒素塩基である。一部の実施形態において、求核塩基は、窒素塩基であり、ここで、塩基性窒素原子（例えば、 $=N-$ 又は $-N(-)-$ ）は、 α 置換基を有しない。一部の実施形態において、求核塩基は、窒素塩基であり、ここで、塩基性窒素原子（例えば、 $=N-$ 又は $-N(-)-$ ）は、環の一部でない α 置換基を有しない。一部の実施形態において、求核塩基は、塩基性窒素原子 $=N-$ を含む任意選択で置換されている5～10員環ヘテロアリール化合物であり、ここで、窒素原子は、 α -置換基を2個未満有するか又は全く有しない。一部の実施形態において、求核塩基は、求核窒素塩基である。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、式B-I：



B-I

の構造の化合物であり、式中、各 R^N は、独立に、Rであり、3つのR基が窒素原子と一緒にあって、本開示にR基（及び基がRであり得る）に関して記載されるとおりの任意選択で置換されている二環式又は多環式の環を形成し、ここで、

【化1】



の窒素（下線）は、第三級窒素であり、且つ窒素原子に対して α 位の位置のいずれにも置換がない。一部の実施形態において、形成される環は、飽和である。一部の実施形態において、求核塩基は、DABCO（1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン）である。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上の不飽和を含む。

【0038】

一部の実施形態において、求核窒素塩基は、 $=N-$ を含む塩基であり、ここで、窒素原子に対して α 位の位置のいずれにも置換がない。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、 $=N-$ を含む芳香族部分を含む塩基であり、ここで、窒素原子に対して α 位の位置のいずれにも置換がない。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、式B-II：



B-II

の構造の化合物であり、式中、各 R^N は、独立に、Rであり、2つのR基がそれらの介在原子と一緒にあって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し、ここで、この化合物は $-CH=N-CH=$ を含む。一部の実施形態において、形成される環は、0～10個のヘテロ原子を窒素原子に加えて含む任意選択で置換されているC5～30ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換イミダゾール環である。一部の実施形態において、求核塩基は、置換イミダゾールである。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、NMIである。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換ピリジン環である。一部の実施形態において、求核塩基は、置換ピリジンである。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、DMAPIである。

【0039】

当業者が理解するとおり、求核性、例えば塩基中の塩基性窒素原子の求核性は、幾つかの要因、例えば立体障害、電子密度等に関係する。求核性を評価するための技術は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。加えて又は代わりに、様々な求核性レベルの塩基が周知であり、本開示において評価及び／又は利用することができる。一部の実施形態において、エステル化反応を効率的に触媒することのできる塩基、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成において無水物及び2，6-ルチジンと併せて未反応の5'-OHの効率的なカップリングに使用することのできる塩基（例えば、D

10

20

30

40

50

M A P、N M I等)は、強求核塩基であり、強求核剤を大幅に低減されたレベルのみを含むか又は全く含まないキャッピングステップ、例えばカップリングステップ後及び修飾ステップ前の任意のキャッピングステップでは回避するか又は低減されたレベルで使用すべきである。一部の実施形態において、強求核塩基は、エステル化においてD M A P又はN M Iを有効に置き換えることのできる塩基である。一部の実施形態において、強求核塩基は、従来のオリゴヌクレオチド合成(これは、典型的には、ホスホロアミダイト化学を使用し、キラル補助剤を使用せず、非立体選択的である/立体制御されていないと見なされる)のキャッピングステップにおいて、D M A P又はN M Iを有効に置き換えることのできる塩基である。

【0040】

一部の実施形態において、提供される方法は、キャッピングステップを含み、このキャッピングステップは、オリゴヌクレオチド又は支持体の負荷容量と比べて0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.5、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10当量以下の強求核塩基を含むか又は強求核塩基を含まない。一部の実施形態において、かかるキャッピングステップは、非キャッピングステップの直前である。一部の実施形態において、かかるキャッピングステップは、非キャッピングステップの直後である。一部の実施形態において、かかるキャッピングステップは、非キャッピングステップの直前であり、且つ非キャッピングステップの直後である。一部の実施形態において、非キャッピングステップは、カップリングステップである。一部の実施形態において、非カップリングステップは、修飾ステップである。一部の実施形態において、かかるキャッピングステップの直前の非キャッピングステップは、カップリング修飾ステップである。

【0041】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、
各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；
各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のキャッピングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

カップリングステップと修飾ステップとの間の各キャッピングステップ(修飾前キャッピングステップ)は、強求核剤を含まないか、又はそれが1つ以上の強求核剤を含む場合、1つ以上の強求核剤の各々のレベルは、独立に、適切な参照キャッピング条件と比較して低減される。

【0042】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、
各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；
各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のキャッピングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

カップリングステップと修飾ステップとの間の各キャッピングステップ(修飾前キャッピングステップ)は、強求核剤を含まないか、又はそれが1つ以上の強求核剤を含む場合、1つ以上の強求核剤の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオチドに対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である。

【0043】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオチドは、インターヌクレオチド結合を形成する最初のサイクル前に支持体に負荷される最初のヌクレ

オシドである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの調製に使用される支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対するオリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドの当量は、1である。

【0044】

一部の実施形態において、強求核剤は、本開示に記載されるとおりの強求核塩基である。一部の実施形態において、強求核塩基は、式B-Iの化合物である。一部の実施形態において、強求核塩基は、式B-Iの化合物であり、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成において効率的なカップリングに使用することができる。一部の実施形態において、強求核塩基は、式B-IIの化合物である。一部の実施形態において、強求核塩基は、式B-IIの化合物であり、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成において効率的なカップリングに使用することができる。一部の実施形態において、強求核塩基は、DMA Pである。一部の実施形態において、NMIにおける強求核塩基である。

10

【0045】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のカップリングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

20

カップリングステップと修飾ステップとの間の各カップリングステップ（修飾前カップリングステップ）は、適切な参照カップリング条件のように5'-OHのカップリングを促進する触媒を含まないか、又は1つ以上のかかる触媒を含む場合、1つ以上のかかる触媒の各々のレベルは、独立に、適切な参照カップリング条件と比較して低減される。

【0046】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のカップリングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

30

カップリングステップと修飾ステップとの間の各カップリングステップ（修飾前カップリングステップ）は、適切な参照カップリング条件のように5'-OHのカップリングを促進する触媒を含まないか、又は1つ以上のかかる触媒を含む場合、1つ以上のかかる触媒の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドに対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である。

【0047】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のカップリングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

40

カップリングステップと修飾ステップとの間の各カップリングステップ（修飾前カップリングステップ）は、エステル化用触媒を含まないか、又は1つ以上のかかる触媒を含む場合、1つ以上のかかる触媒の各々のレベルは、独立に、適切な参照カップリング条件と比較して低減される。

50

【0048】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のキャッピングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

カップリングステップと修飾ステップとの間の各キャッピングステップ（修飾前キャッピングステップ）は、エステル化用触媒を含まないか、又は1つ以上のエステル化用触媒を含む場合、1つ以上のかかる触媒の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオチドに対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である。

10

【0049】

一部の実施形態において、触媒、例えばエステル化用等、オリゴヌクレオチド合成にあるとおり5'-OHのキャッピングを促進する触媒は、式B-Iの化合物である。一部の実施形態において、触媒は、式B-Iの化合物であり、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成において効率的なキャッピングに使用することができる。一部の実施形態において、触媒は、式B-IIの化合物である。一部の実施形態において、触媒は、式B-IIの化合物であり、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成において効率的なキャッピングに使用することができる。一部の実施形態において、触媒は、DMA Pである。一部の実施形態において、NMIにおける強求核塩基である。

20

【0050】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のキャッピングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

カップリングステップと修飾ステップとの間の各キャッピングステップ（修飾前キャッピングステップ）は、エステル化よりもアミド化に選択的な条件を含む。

30

【0051】

一部の実施形態において、本開示は、1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、ここで、

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のキャッピングステップと、修飾ステップとを含み、このカップリングステップは、インターヌクレオチド結合を形成し、及びこの修飾ステップは、カップリングステップで形成されたインターヌクレオチド結合を修飾し；

カップリングステップと修飾ステップとの間の各キャッピングステップ（修飾前キャッピングステップ）は、エステル化よりもアミド化に選択的な条件を含み、適切な参照条件と同一又は同等の条件を含まない。

40

【0052】

一部の実施形態において、エステル化よりもアミド化に選択的な条件は、エステル化用触媒を低減されたレベルのみを含むか又は全く含まないこと、例えばDMA P、NMI等を全く含まないことを含む。一部の実施形態では、適切な参照条件と同一又は同等の条件を用いて、効率、粗純度及び／又は収率を有意に減少させることなく（又はその減少を5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%又は50%以下として）従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成においてキャッピング

50

条件を置き換えることができる。

【0053】

一部の実施形態において、提供される方法は、1つ以上のサイクルにおいて修飾ステップ後の第2のキャッピングステップを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、1つ以上のサイクルにおいて修飾ステップ後及び脱ブロック化ステップ（これは、ブロック化されたヒドロキシル基を脱ブロック化する）前の第2のキャッピングステップを含む。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、強求核剤を含む。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、参照キャッピング条件と同等のレベルの強求核剤を含む。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、エステル化触媒を含む。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、参照キャッピング条件と同等のレベルのエステル化触媒を含む。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、エステル化条件を含む。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、例えば、オリゴヌクレオチド合成における未反応の5'-OHをキャッピングする点で参照キャッピング条件と同一又は同等のエステル化条件を含む。一部の実施形態において、強求核剤は、DMA P又はNMIである。一部の実施形態において、強求核剤は、DMA Pである。一部の実施形態において、強求核剤は、NMIである。一部の実施形態において、エステル化触媒は、DMA P又はNMIである。一部の実施形態において、エステル化触媒は、NMIである。

10

【0054】

一部の実施形態において、本開示は、

- (1) カップリングステップ；
- (2) 任意選択により、第1のキャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 任意選択により、第2のキャッピングステップ；及び
- (5) 任意選択により、脱ブロック化ステップ

をそれぞれ独立に含む1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する。

20

【0055】

一部の実施形態において、サイクルは、第1のキャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、第2のキャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、第1及び第2のキャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、第1のキャッピングステップ及び脱ブロック化ステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、第2のキャッピング及び脱ブロック化ステップを含む。

30

【0056】

一部の実施形態において、本開示は、

- (1) カップリングステップ；
- (2) 第1のキャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 第2のキャッピングステップ；及び
- (5) 脱ブロック化ステップ

をそれぞれ独立に含む1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する。

40

【0057】

一部の実施形態において、本開示は、

- (1) カップリングステップ；
- (2) 修飾前キャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 修飾後キャッピング；及び

50

(5) 脱ブロック化ステップ

をそれぞれ独立に含む1つ以上のサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する。

【0058】

一部の実施形態において、提供される方法は、例えば、所望の長さ（例えば、オリゴヌクレオチド又は中間体の所望の長さ）が実現するまで、幾つものステップ又はサイクルを繰り返すことを含む。

【0059】

提供される方法又はサイクルにおける一部又は全てのステップは、特定の順番で実施され得る。一部の実施形態において、順番は、(1) - (2)、(1) - (3)、(2) - (3)、(3) - (4)、(3) - (5)、(4) - (5)、(5) - (1)、(1) - (2) - (3)、(1) - (3) - (4)、(1) - (2) - (3) - (4)又はこれらの任意の組み合わせであるか、又はそれを含む（当業者は理解するとおり、(1) ~ (5)の各々は、独立に、方法又はサイクルの対応するステップ、例えば、(1) - カップリングステップ；(2) - 修飾前キャッピングステップ又は第1のキャッピングステップ；(3) - 修飾ステップ；(4) - 修飾後キャッピング又は第2のキャッピングステップ；(5) - 脱ブロック化ステップを表す）。一部の実施形態において、順番は(1) - (2)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (3)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(2) - (3)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(3) - (4)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(3) - (5)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(4) - (5)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(5) - (1)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (2) - (3)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (3) - (4)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (2) - (3) - (4)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (2) - (3) - (5)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (3) - (4) - (5)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(1) - (2) - (3) - (4) - (5)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(5) - (1) - (2) - (3)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(5) - (1) - (3) - (4)であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、順番は(5) - (1) - (2) - (3) - (4)であるか、又はそれを含む。

【0060】

一部の実施形態において、サイクル又は各サイクルは、独立に、ステップ(1) ~ (5)からなる。一部の実施形態において、サイクル又は各サイクルは、独立に、(1) - (2) - (3) - (4) - (5)の順番のステップ(1) ~ (5)からなる。一部の実施形態において、サイクル又は各サイクルは、独立に、(5) - (1) - (2) - (3) - (4)の順番のステップ(1) ~ (5)からなる。一部の実施形態において、サイクル又は各サイクルは、独立に、(1) - (2) - (4) - (3) - (5)の順番のステップ(1) ~ (5)からなる。一部の実施形態において、サイクル又は各サイクルは、独立に、(5) - (1) - (2) - (4) - (3)の順番のステップ(1) ~ (5)からなる。

【0061】

一部の実施形態において、提供される方法は、任意選択により、又は加えて、ステップ(1)、(2)、(3)、及び(5)を任意選択でこの順番でそれぞれ独立に含む1つ以上のサイクルを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、任意選択により、又は加えて、ステップ(1)、(2)、(3)、及び(5)から任意選択でこの順番でそれぞれ独立になる1つ以上のサイクルを含む。一部の実施形態において、かかるサイクルは、例えば、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、天然リン酸結合をもたらす。一部の実施形態において、かかるサイクルは、例えば、任意選択でオリゴヌクレオ

チドの切断、脱保護等の後に、キラル制御されていないホスホロチオエートインターヌクレオチド結合をもたらす。一部の実施形態において、かかるサイクル各々が、独立に、例えば、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、天然リン酸結合をもたらす。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各天然リン酸結合が、独立に、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、かかるサイクルによって形成される。

【0062】

一部の実施形態において、提供される方法は、任意選択により、又は加えて、ステップ（１）、（３）、（４）、及び（５）を任意選択でこの順番でそれぞれ独立に含む１つ以上のサイクルを含む。一部の実施形態において、提供される方法は、任意選択により、又は加えて、ステップ（１）、（３）、（４）、及び（５）から任意選択でこの順番でそれぞれ独立になる１つ以上のサイクルを含む。一部の実施形態において、かかるサイクルは、例えば、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、天然リン酸結合をもたらす。一部の実施形態において、かかるサイクルは、例えば、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、キラル制御されていないホスホロチオエートインターヌクレオチド結合をもたらす。一部の実施形態において、かかるサイクル各々が、独立に、例えば、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、天然リン酸結合をもたらす。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各天然リン酸結合が、独立に、任意選択でオリゴヌクレオチドの切断、脱保護等の後に、かかるサイクルによって形成される。

10

20

【0063】

一部の実施形態において、第１のキャッピングは、本開示に記載されるとおりの強求核剤を全く含まないか、又は含む場合にも低減されたレベルのみを含む。一部の実施形態において、第１のキャッピングステップは、エステル化触媒を全く含まないか、又は含む場合にも、低減されたレベルのみを含む。一部の実施形態において、第１のキャッピングステップは、エステル化よりもアミド化に選択的な条件を含む。一部の実施形態において、第１のキャッピングステップは、適切な参照条件と同一又は同等の条件を含まない。

【0064】

一部の実施形態において、第１のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾前キャッピングステップである。一部の実施形態において、第１のキャッピングステップは、修飾前キャッピング試薬系であるキャッピング試薬系を利用する。一部の実施形態において、第２のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾後キャッピングステップである。一部の実施形態において、第２のキャッピングステップは、修飾後キャッピング試薬系であるキャッピング試薬系を利用する。

30

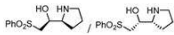
【0065】

一部の実施形態において、適切な参照キャッピング条件は、ホスホロアミダイト化学に基づく従来のオリゴヌクレオチド合成のキャッピング条件である。従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成の例示的なサイクルを以下に記載し、ここで例示される修飾ステップは、 $P=O$ を導入する酸化ステップである：

40

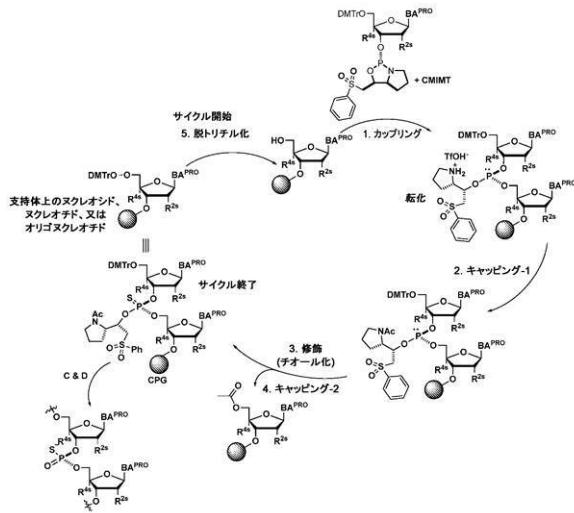
50

【化 5】



異なる結合リン立体配置用) :

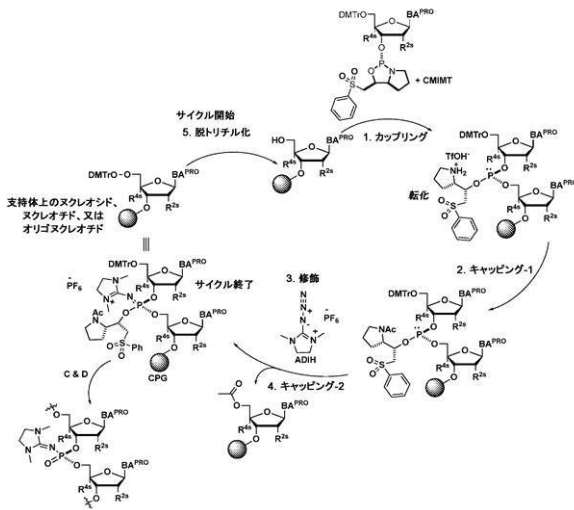
【化 6】



10

20

【化 7】



30

【0068】

一部の実施形態において、キャッピングー1は、修飾前又は第1のキャッピングステップである。一部の実施形態において、キャッピングー2は、修飾後又は第2のキャッピングステップである。一部の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化の後、次のカップリングの前である。一部の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化の前である（例えば、DMTrなどの5'-ブロック化基を付加したままにしておくため）。一部の実施形態において、

40

【化 8】

●

は、支持体上のヌクレオシド、ヌクレオチド、又はオリゴヌクレオチドである（任意選択でリンカーを介して支持体に結合している）。例示的なステップ、試薬、修飾、中間体及び生成物等が例示される。当業者は、本開示に従い他のステップ、試薬、修飾、中間体及

50

び生成物等も利用し得ることを理解するであろう。

【0069】

一部の実施形態において、第1の又は修飾前キャッピングステップは、低いレベルの強求核塩基のみを含むか、又は強求核塩基を全く含まない。一部の実施形態において、第1の又は修飾前キャッピングステップは、低いレベルのNMIのみを含む。一部の実施形態において、第1の又は修飾前キャッピングステップは、NMIを全く含まない。一部の実施形態において、第1の又は修飾前キャッピングステップは、低いレベルのDMAPのみを含む。一部の実施形態において、第1の又は修飾前キャッピングステップは、DMAPを全く含まない。一部の実施形態において、第2の又は修飾後キャッピングステップは、強求核塩基を含む。一部の実施形態において、第2の又は修飾後キャッピングステップは、NMIを含む。一部の実施形態において、第2の又は修飾後キャッピングステップは、DMAPを含む。

10

【0070】

一部の実施形態において、本開示の低減されたレベルは、キャッピング試薬溶液の体積を基準としてあるパーセンテージ、例えば0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%等以下である。一部の実施形態において、パーセンテージは、0.01%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、0.02%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、0.05%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、0.1%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、0.2%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、0.5%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、1%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、2%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、3%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、4%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、5%である。

20

【0071】

一部の実施形態において、低減されたレベルは、参照薬剤と比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下である。一部の実施形態において、参照薬剤は、アシル化剤である。一部の実施形態において、参照薬剤は、支持体（オリゴヌクレオチド負荷容量単位）である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、アシル化剤と比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、オリゴヌクレオチドと比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50又は100当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、オリゴヌクレオチドに取り込まれる最初のヌクレオシドと比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50又は100当量以下である。多くの場合、オリゴヌクレオチドの調製に使用される支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対するオリゴヌクレオチドに取り込まれる最初のヌクレオシドの当量は、1である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4、5又は10当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、3、4又は5当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.

30

40

50

5又は1当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約0.01当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約0.02当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約0.05当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約0.1当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約0.2当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約0.5当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約1当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約1.1当量以下である。一部の実施形態において、低減されたレベルは、約1.2当量以下である。

【0072】

とりわけ、提供される技術は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の調製に特に有用である。一部の実施形態において、提供される技術は、キラルな結合リンを各々独立に含む1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合の形成を含み、ここで、キラルな結合リンのキラル中心の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりの、例えば少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の立体選択性で形成される。

【0073】

一部の実施形態において、提供される技術は、1つ以上のキラル補助剤を用いて1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を立体選択的に形成することを含む。一部の実施形態において、提供される技術は、本開示に記載されるとおりの、例えば少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度の単量体ホスホロアミダイトを提供することを含む。多くの実施形態において、提供されるジアステレオマー純度のホスホロアミダイトは、キラル補助剤部分を含む。一部の実施形態において、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合及び／又は非キラルなインターヌクレオチド結合に従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトが利用される。本開示において利用することができるキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に好適なキラル補助剤及びホスホロアミダイトとしては、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号（これらの各々のキラル補助剤及びホスホロアミダイトについては、独立に参照により本明細書に援用される）に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、キラル補助剤は、本開示に記載されるとおりの式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bのもの又はその塩である。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトは、本開示に記載されるとおりの式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、

10

20

30

40

50

IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造又はその塩を有する。

【0074】

一部の実施形態において、本開示に記載されるとおりの式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、式NL-d-2の構造又はその塩形態を有するインターヌクレオチド結合の形成を含む、提供される技術。

【0075】

一部の実施形態において、提供される技術は、中間体及び／又は生成物としてのオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、本開示に記載されるとおりの式O-I又はその塩である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えば、最終生成物、反応の生成物、ステップの生成物は、例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、又は国際公開第2019/217784号（これらの各々のオリゴヌクレオチドは、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものであるか、又はそれを共有するか、又はかかるオリゴヌクレオチドの塩基配列、糖修飾若しくはそのパターン、インターヌクレオチド結合若しくはそのパターン、塩基修飾若しくはそのパターン、及び／又は骨格キラル中心（結合リン）パターンを含む。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、式O-I又はその塩の複数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である。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第20

10

20

30

40

50

18 / 237194号、国際公開第2019 / 032607号、国際公開第2019 / 032612号、国際公開第2019 / 032607号、国際公開第2019 / 055951号、国際公開第2019 / 075357号、国際公開第2019 / 200185号、又は国際公開第2019 / 217784号（これらの各々のオリゴヌクレオチド組成物は、独立に、参照により本明細書に援用される）のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0076】

一部の実施形態において、本開示は、
修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチド；及び
修飾後キャッピング試薬系
を含む組成物を提供し、
修飾後キャッピング試薬系は、複数のオリゴヌクレオチドと接触している。

10

【0077】

一部の実施形態において、本開示は、
式B-I又はB-IIの構造を有する第1の化合物を含むキャッピング試薬系、
-C(O)-N(-)一部分又は-P-S一部分を含む少なくとも1つのインターヌクレオチド結合を各々含む複数のオリゴヌクレオチド
を含む組成物を提供し；
第1の化合物は、複数のオリゴヌクレオチドに対して少なくとも0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50又は100当量のレベルである。

20

【0078】

一部の実施形態において、本開示は、
式B-I又はB-IIの構造を有する第1の化合物を含むキャッピング試薬系、
複数のオリゴヌクレオチドであって、複数のオリゴヌクレオチドの各インターヌクレオチド結合は、独立に、-C(O)-N(-)一部分と四価の結合リンとを含むインターヌクレオチド結合である、複数のオリゴヌクレオチド
を含む組成物を提供し；
第1の化合物は、複数のオリゴヌクレオチドに対して少なくとも0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50又は100当量のレベルである。

30

【0079】

一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドである。

【0080】

一部の実施形態では、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において：

複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数のうちのオリゴヌクレオチドは、少なくとも1個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み；

組成物中の同じ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((DS)Nc × 100)%が、複数のうちのオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、Ncは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である。

40

【0081】

複数のうちのオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合において同じ結合リン立体配置(Rp又はSp)を共有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、「立体的に定義された」インターヌクレオチド結合と称される。

【0082】

50

一部の実施形態において、第1の化合物は、式B-Iのものである。一部の実施形態において、第1の化合物は、式B-IIのものである。一部の実施形態において、第1の化合物は、本開示に記載されるとおりの強求核剤である。一部の実施形態において、第1の化合物は、本開示に記載されるとおりのエステル化触媒である。一部の実施形態において、第1の化合物は、式B-Iのものである。一部の実施形態において、第1の化合物は、式B-IIのものである。一部の実施形態において、第1の化合物は、=N-を含む塩基であり、ここで、=N-の窒素に対するいかなる α -位にも置換がない。一部の実施形態において、第1の化合物は、ヘテロアリール部分を含む塩基であり、このヘテロアリール部分は、=N-を含み、ここで、=N-の窒素に対するいかなる α -位にも置換がない。

【0083】

一部の実施形態において、第1の化合物は、NMIである。一部の実施形態において、第1の化合物は、DMAPである。

【0084】

一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、支持体、例えばオリゴヌクレオチドの調製に使用される固体支持体に取り付けられる。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのモル量は、それが取り付けられる固体支持体の負荷容量に等しい。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは、リンカーを介して支持体に取り付けられる。様々なリンカーが当技術分野において公知であり、本開示において利用し得る；本明細書に幾つかの例を記載する。

【0085】

一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、1) 共通の塩基配列、2) 共通の骨格結合パターン、及び3) 共通の骨格リン修飾パターンを共有し、ここで複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合（キラル制御された又は立体的に定義されたインターヌクレオチド結合）に同じ結合リン立体化学を共有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドにおける全てのインターヌクレオチド結合の約1%~100%、（例えば、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%若しくは99%、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%）が、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合に加えて、1個以上のインターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、キラル結合リンを含む全てのキラルインターヌクレオチド結合が、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル結合リンを含む1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合は、立体的にランダムなキラルインターヌクレオチド結合（典型的には、キラル制御されない方法、例えば、キラル補助基又はキラル修飾（例えば、硫化）試薬を利用しない従来のオリゴヌクレオチド合成によって調製された、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ構造を共有する（構造的に同一である）。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、-C(O)-N(-)一部分又は-P-S一部分を含む少なくとも1つのインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドの共通の塩基配列を共有するか、又は共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン、及び共通の骨格リン修飾パターンを共有するか、又は同じ構成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0.1%~100%（例えば、約1%~100%、5%~100%、10%~100%、20%~100%、30%~100%、40%

10

20

30

40

50

～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%若しくは99%、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%)が、複数のうちのオリゴヌクレオチドである。

【0086】

一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは、式O-Iの構造又はその塩の各々である。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、又は国際公開第2019/217784号（これらの各々のオリゴヌクレオチドは、独立に、参照により本明細書に援用される）のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは、同じ構成を共有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチドは同一である。

【0087】

一部の実施形態において、本開示のレベルは、少なくとも0.1当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも0.2当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも0.5当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも1当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも2当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも3当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも4当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも5当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも6当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも7当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも8当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも9当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも10当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも20当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも50当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも100当量である。

【0088】

一部の実施形態において、 $-C(O)-N(-)-$ は、結合リンに結合するキラル補助剤部分におけるカップリングされたアミノ基の一部であり、ここで、対応するキラル補助剤($-C(O)-N(-)-$ の $-C(O)-$ への結合を $-H$ に置き換え、結合リンへの結合を $-H$ に置き換える)は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a、III-bの化合物又はその塩である。

【0089】

とりわけ、本開示は、高い粗純度のオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、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粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

粗組成物中の同じ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((DS) Nc × 100)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である。

10

【0090】

一部の実施形態において、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粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

20

粗組成物中の同じ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((DS) Nc × 100)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である。

【0091】

一部の実施形態において、提供されるキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、30%～80%、30%～90%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%又はそれを超える粗純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から且つ任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から脱塩後及び任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、任意のクロマトグラフ又はゲル精製前である。一部の実施形態において、粗純度は、%完全長生成物である。一部の実施形態において、粗純度は、UV260nmで観察されるLC-UVによって評価したときの%完全長生成物である。

30

【0092】

一部の実施形態において、DSは、約80%～100%、85%～100%、87%～100%、89%～100%、90%～100%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%又はそれを超える。一部の実施形態において、DSは約85%以上である。一部の実施形態において、DSは約86%以上である。一部の実施形態において、DSは約87%以上である。一部の実施形態において、DSは約88%以上である。一部の実施形態において、DSは約89%以上である。一部の実施形態において、DSは約90%以上である。一部の実施形態において、DSは約91%以上である。一部の実施形態において、DSは約92%以上である。一部の実施形態において、DSは約93%以上である。一部の実施形態において、DSは約94%以上である。一部の実施形態において、DSは約95%以上である。一部の実施形態において、DSは約96%以上である。一部の実施形態において、DSは約97%以上で

40

50

ある。一部の実施形態において、DSは約98%以上である。一部の実施形態において、DSは約99%以上である。

【0093】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドにおけるキラルなインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンにおけるジアステレオ選択性及び／又はそのジアステレオ純度は、モデル反応、例えば本質的に同じ又は同等の条件下における二量体の形成を通じて測る又は表すことができ、この二量体は、キラルなインターヌクレオチド結合と同じインターヌクレオチド結合を有し、二量体の5'-ヌクレオシドは、キラルなインターヌクレオチド結合の5'末端に対するヌクレオシドと同じであり、及び二量体の3'-ヌクレオシドは、キラルなインターヌクレオチド結合の3'末端に対するヌクレオシドと同じである。例えば、

10

【化9】



における下線の結合のジアステレオ純度は、同じ又は同等の条件下、例えば単量体、キラル補助剤、溶媒、活性化剤、温度等の下での2つのG部分のカップリングから評価することができる。一部の実施形態において、二量体

【化10】



20

の結合のジアステレオ純度（及び／又はジアステレオ選択性）は、オリゴヌクレオチド

【化11】



における対応する結合のジアステレオ純度（及び／又はジアステレオ選択性）として使用される。一部の実施形態において、複数のキラル要素を含む化合物のジアステレオ純度は、その全てのキラル要素のジアステレオマー純度の積である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドのジアステレオ純度（即ちジアステレオマー純度）は、そのキラルなインターヌクレオチド結合中のその全てのキラルな結合リンのジアステレオマー純度の積である。

30

【0094】

一部の実施形態において、Ncは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数であり、1～100である。一部の実施形態において、Ncは、1～50である。一部の実施形態において、Ncは、1～40である。一部の実施形態において、Ncは、1～30である。一部の実施形態において、Ncは、1～25である。一部の実施形態において、Ncは、1～24である。一部の実施形態において、Ncは、1～23である。一部の実施形態において、Ncは、1～22である。一部の実施形態において、Ncは、1～21である。一部の実施形態において、Ncは、1～20である。一部の実施形態において、Ncは、1～19である。一部の実施形態において、Ncは、1～18である。一部の実施形態において、Ncは、1～17である。一部の実施形態において、Ncは、1～16である。一部の実施形態において、Ncは、1～15である。一部の実施形態において、Ncは、1～14である。一部の実施形態において、Ncは、1～13である。一部の実施形態において、Ncは、1～12である。一部の実施形態において、Ncは、1～11である。一部の実施形態において、Ncは、1～10である。一部の実施形態において、Ncは、1～9である。一部の実施形態において、Ncは、1～8である。一部の実施形態において、Ncは、1～7である。一部の実施形態において、Ncは、1～6である。一部の実施形態において、Ncは、1～5である。一部の実施形態において、Ncは、1である。一部の実施形態において、Ncは、2である。一部の実施形態において、Ncは、3である。一部の実施形態において、Ncは、4である。一部の実施形態において、Ncは、5である。一部の実施形態において、Ncは、6である。一部の実施形態において、

40

50

N c は、7である。一部の実施形態において、N c は、8である。一部の実施形態において、N c は、9である。一部の実施形態において、N c は、10である。一部の実施形態において、N c は、11である。一部の実施形態において、N c は、12である。一部の実施形態において、N c は、13である。一部の実施形態において、N c は、14である。一部の実施形態において、N c は、15である。一部の実施形態において、N c は、16である。一部の実施形態において、N c は、17である。一部の実施形態において、N c は、18である。一部の実施形態において、N c は、19である。一部の実施形態において、N c は、20である。一部の実施形態において、N c は、21である。一部の実施形態において、N c は、22である。一部の実施形態において、N c は、23である。一部の実施形態において、N c は、24である。一部の実施形態において、N c は、25である。

10

【0095】

一部の実施形態において、提供される技術は、硫化（チオール化）を独立に含むか又はそれである1つ以上の修飾ステップを含む。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、任意選択でキラル制御された、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合又はその前駆体（これは、脱保護／切断を受けてホスホロチオエートインターヌクレオチド結合に変換されることができる）を含む。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、任意選択でキラル制御された、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、中性インターヌクレオチド結合）又はその前駆体（これは脱保護／切断を受けてホスホロチオエートインターヌクレオチド結合に変換されることができる）を含む。一部の実施形態において、提供される技術は、酸化を独立に含むか又はそれである1つ以上の修飾ステップを含む。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、1つ以上の天然リン酸結合又はその前駆体（これは、脱保護／切断を受けて天然リン酸結合に変換されることができる）を含む。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、1つ以上の天然リン酸結合と1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。

20

【0096】

本開示では、様々な支持体、例えば米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号等に記載されるものを利用することができる。一部の実施形態において、支持体は、ポリマーである。一部の実施形態において、支持体は、固体支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は、ポリマー、例えばポリスチレンである。一部の実施形態において、固体支持体は、Primer Support（例えば、Primer Support 5G、Primer Support 200等）である。一部の実施形態において、固体支持体は、NittoPhase支持体（例えば、NittoPhase HL、NittoPhase UnyLinker等）である。一部の実施形態において、固体支持体は、コントロールドポアガラス（CPG）である。一部の実施形態において、固体支持体、例えば特定のポリ

30

40

50

スチレン系固体支持体の体積は、オリゴヌクレオチド合成中、例えば異なる合成ステージにおいて及び／又は異なる溶媒系及び／又は試薬との接触時に変化する。一部の実施形態において、固体支持体、例えば多くのCPG支持体の体積はオリゴヌクレオチド合成中に25%、20%、15%、10%又は5%未満変化するか又は実質的に同じままである。一部の実施形態において、本開示は、合成中の固体支持体の体積変化が、計画した反応条件、例えば溶媒系、試薬濃度、接触時間等からのずれを引き起こし得ると共に、合成効率、粗純度及び／又は収率に負の影響を与え得るという認識を包含する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成中にその体積が大きく変化しないか又は実質的に同じ体積を保つ固体支持体は、例えば、計画した反応条件からのずれが小さくなる、粗純度が高くなる、収率が高くなる等、利点をもたらし得る。支持体はヌクレオシド負荷のための幾つもの化学修飾を有することができ、且つ様々な単位負荷容量（例えば、 $\mu\text{mol/g}$ ）を有し得る。

10

【0097】

支持体を使用するオリゴヌクレオチド合成において、典型的には、オリゴヌクレオチドは、リンカーを介して支持体に結合する。本開示では、幾つものリンカー、例えば米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号等に記載されるものを利用することができる。一部の実施形態において、本開示は、設計されたリンカーを提供する。有用な支持体及び／又は官能化については、本明細書に記載がある。

20

30

【0098】

オリゴヌクレオチド合成は、典型的には脱ブロック化ステップを含み、これは、ブロック化されたヒドロキシル基を次のステップ、例えばカップリングステップのために脱ブロック化するものであり、これは、次のステップ、例えばカップリングステップに関与すべきでないカップリングされたヒドロキシル基をインタクトに保つ。本開示では、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公

40

50

開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号に記載されるものを含め、様々な脱ブロック化条件を利用することができる。一部の実施形態において、脱ブロック化によりDMT保護ヒドロキシルからDMT基が除去される（脱トリチル化）。一部の実施形態において、脱ブロック化は、オリゴヌクレオチドに酸を接触させることにより実施される。一部の実施形態において、酸は、トリクロロ酢酸又はジクロロ酢酸である。一部の実施形態において、脱ブロック化条件は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン、トルエン等）中2%トリクロロ酢酸（TCA）又は3%ジクロロ酢酸（DCA）である。

10

【0099】

カップリングステップによってインターヌクレオチド結合が形成され、これは、既存のオリゴヌクレオチドにヌクレオシド単位を加えるものである。一部の実施形態において、カップリングステップ中に形成されるインターヌクレオチド結合は、亜リン酸トリエステル結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、例えば、典型的にはキラル補助剤部分を含む、ジアステレオマー的に純粋なホスホロアミダイトを使用したキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成にあるとおり、キラル制御して形成することができる。カップリング条件は、広く報告されており、本開示では、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号に記載されるものを含め、多くを利用することができる。一部の実施形態において、カップリング試薬系は、ヌクレオシドホスホロアミダイトと活性化剤とを含む。提供される技術では、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第20

20

30

40

50

19 / 217784号に記載されるもの並びに本開示に記載されるとおりの式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造を有するもの又はその塩を含め、様々なホスホロアミダイトを使用し得る。例示的活性化剤としては、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号及び米国特許第9403865号（これらの各々の活性化剤は、独立に参照により本明細書に援用される）に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、活性化剤は、CMP Tである。一部の実施形態において、活性化剤は、CMIM Tである。一部の実施形態において、活性化剤は、ETTである。一部の実施形態において、条件、例えばホスホロアミダイトの濃度、活性化剤の濃度、接触時間、溶媒等は、例えば、粗純度、収率等が改善されるようにカップリング毎に最適化することができる。

10

20

30

40

50

【0100】

一部の実施形態において、カップリングステップ後、修飾ステップ前の1つ以上のキャッピングステップが実施される。一部の実施形態において、カップリングステップ後及び修飾ステップ前の各キャッピングステップは、本開示に記載されるとおり、例えば低減されたレベルの強求核剤で又は全くそれなしに、低減されたレベルのエステル化用触媒で又は全くそれなしに、及び／又はエステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な条件下で実施される。一部の実施形態において、カップリングステップ後及び修飾ステップ前の各キャッピングステップは、1つ以上のアミノ基、例えば結合リン原子に取り付けたキラル補助剤部分においてカップリング後に形成された1つ以上のアミノ基をキャッピングするために実施される。

【0101】

一部の実施形態において、本開示に記載されるとおりの1つ以上のキャッピングステップ後、修飾ステップが実施されて、カップリング後に形成されたインターヌクレオチド結合が修飾され、このインターヌクレオチド結合は、一部の実施形態では、三価（例えば、亜リン酸結合にあるとおり）の結合リン原子を含む。一部の実施形態において、修飾ステップは、酸化、例えば亜リン酸結合を四配位リン酸トリエステル結合に変換する（結合リンに=Oを導入すること）ことであるか又はそれを含む。一部の実施形態において、修飾ステップは硫化であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、硫化は、結合リンに=Sを導入することにより亜リン酸結合を四配位インターヌクレオチド結合に変換する。一部の実施形態において、硫化は、例えば=N（-L-R⁵）、PN等にあるような=N-を結合リンに導入することにより、亜リン酸結合を四配位インターヌクレオチド結合に変換する。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、R⁵は、窒素原子を含む環を含む。一部の実施形態において、窒素原子は塩形態（四級）であり、対イオン（例えば、

P F 6 -) と会合している。一部の実施形態において、 $=N(-L-R^5)$ 又は P N を含む結合は、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば、中性インターヌクレオチド結合への前駆体である。一部の実施形態において、硫化は、亜リン酸結合を四配位ホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合（例えば、 $-P(=O)(S-L^5-R^5)-$ （式中、 $-L^5-R^5$ は水素でない））に変換する。例示的な修飾及び関連する技術としては、米国特許第 9 5 9 8 4 5 8 号、米国特許第 9 7 4 4 1 8 3 号、米国特許第 9 6 0 5 0 1 9 号、米国特許第 9 3 9 4 3 3 3 号、米国特許第 8 8 5 9 7 5 5 号、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 1 7 8 6 1 2 号、米国特許第 8 4 7 0 9 8 7 号、米国特許第 8 8 2 2 6 7 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 2 1 1 0 0 6 号、米国特許出願公開第 2 0 1 7 0 0 3 7 3 9 9 号、米国特許出願公開第 2 0 1 8 0 2 1 6 1 0 7 号、米国特許出願公開第 2 0 1 8 0 2 1 6 1 0 8 号、米国特許出願公開第 2 0 1 9 0 0 0 8 9 8 6 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 5 5 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 7 5 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 2 8 6 2 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 6 0 7 4 1 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 6 4 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 7 9 号、国際公開第 2 0 1 7 / 2 1 0 6 4 7 号、国際公開第 2 0 1 8 / 0 2 2 4 7 3 号、国際公開第 2 0 1 8 / 0 6 7 9 7 3 号、国際公開第 2 0 1 8 / 0 9 8 2 6 4 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 3 0 5 6 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 3 0 7 3 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 3 0 8 1 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 3 7 1 9 4 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 2 6 0 7 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 2 6 1 2 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 2 6 0 7 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 5 5 9 5 1 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 7 5 3 5 7 号、国際公開第 2 0 1 9 / 2 0 0 1 8 5 号、又は国際公開第 2 0 1 9 / 2 1 7 7 8 4 号に記載されるものが挙げられる。

10

20

【0102】

一部の実施形態において、提供される技術は、修飾の種類及び／又は修飾試薬、例えば、酸化試薬、硫化試薬、 $=N-$ の導入用試薬等の選択に関して、より高い柔軟性をもたらす。例えば、既報告のキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成において好結果が出ない傾向のある試薬を本開示の技術と共に利用して、大幅に改善された満足度のいく結果をもたらすことができる。とりわけ、本開示は、特定の種類の修飾、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ ）を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御された調製に特に有効な技術（例えば、キラル補助基、化合物、方法等）を提供する。

【0103】

一部の実施形態において、修飾ステップ後、別のキャッピングステップが実施される。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、従来のオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピング条件と同等又は同一のエステル化条件下で相当量の強求核剤及び／又はエステル化触媒（強求核剤はエステル化触媒と同じであり得る）を用いて実施される。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、遊離ヒドロキシル基、例えば修飾ステップ後にもインタクトなままの、不完全なカップリングの結果として残留するヒドロキシル基をキャッピングする。このキャッピングステップ後、オリゴヌクレオチドを脱ブロック化して更なる鎖伸長の部位にあるヒドロキシル基を露出させ、別の合成サイクルに入ることができる。

30

【0104】

所望の鎖長が実現した後、オリゴヌクレオチドは完全に脱保護し、精製及び／又は更なる使用のため支持体から切断することができる。本開示では、米国特許第 9 5 9 8 4 5 8 号、米国特許第 9 7 4 4 1 8 3 号、米国特許第 9 6 0 5 0 1 9 号、米国特許第 9 3 9 4 3 3 3 号、米国特許第 8 8 5 9 7 5 5 号、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 1 7 8 6 1 2 号、米国特許第 8 4 7 0 9 8 7 号、米国特許第 8 8 2 2 6 7 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 2 1 1 0 0 6 号、米国特許出願公開第 2 0 1 7 0 0 3 7 3 9 9 号、米国特許出願公開第 2 0 1 8 0 2 1 6 1 0 7 号、米国特許出願公開第 2 0 1 8 0 2 1 6 1 0 8 号、米国特許出願公開第 2 0 1 9 0 0 0 8 9 8 6 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 5 5 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 7 5 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 2 8 6 2 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 6 0 7 4 1 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 6 4 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2

40

50

679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号に記載されるものを含め、様々な切断及び／又は脱保護技術を利用することができる。一部の実施形態において、切断及び／又は脱保護は、キラル補助基の除去を含む。当業者が理解するとおり、切断及び／又は脱保護条件は、オリゴヌクレオチド合成中に用いられる化学、例えばオリゴヌクレオチドを支持体に連結するリンカーの特性、塩基及び／又は糖ブロック基の特性、キラル部分の特性等に依存し得る。一部の実施形態において、キラル補助剤、例えばDPSE型のキラル補助剤の除去は、TEA-HFの使用を含む。一部の実施形態において、本開示は、意外にも、CPG支持体を使用したオリゴヌクレオチド合成へのTEA-HFの利用が成功し得ることを実証した。

10

【0105】

とりわけ、本開示は、例えば塩基性条件下における、任意選択で高温でのある期間にわたる（例えば、脱保護及び／又は切断のための）水との接触が、不純物／分解（例えば、 $P=S$ 及び／又は $P=N$ から $P=O$ への変換）の重大な原因であり得ることを特定する。一部の実施形態において、本開示は、かかる問題の原因に対処するための技術を提供する。一部の実施形態において、本開示は、塩基によって容易に除去することのできるキラル補助基を提供する。一部の実施形態において、かかる除去に、既報告のような強塩基、高温、及び／又は時間の長さは不要であり、生成物収率及び／又は純度が大幅に向上し得る。一部の実施形態において、キラル補助基の除去は、一部の実施形態では、好ましくはオリゴヌクレオチドを多量の水（例えば、塩基と、水と、任意選択で1つ以上の有機溶媒とを含む試薬系（例えば、塩基の脱保護、支持体からのオリゴヌクレオチドの切断等に有用なもの））と接触させる前に、キラル補助基を含むオリゴヌクレオチド（例えば、複数のオリゴヌクレオチド）を無水条件下で塩基と接触させることを含む。様々な例において、本出願人は、多量の水を含む条件（例えば、 $NH_3 \cdot H_2O$ を含む脱保護／切断条件）との接触前に無水条件下で塩基を用いてキラル補助基を除去すると、生成物収率及び／又は純度が大幅に向上し得ることを観察した。加えて、本明細書に記載されるとおりの塩基を用いたキラル補助基の除去は、作業手順を単純化し、製造コストを削減し得る。

20

30

【0106】

本開示に係る提供される技術では、非天然の修飾された糖及び核酸塩基を含め、各種の糖及び核酸塩基、例えば米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号に記載される糖及び核酸塩基を利用することがで

40

50

きる。

【0107】

一部の実施形態において、提供される技術は、オリゴヌクレオチドの大規模調製に有用である。一部の実施形態において、規模は、100g以上である。一部の実施形態において、規模は、200g以上である。一部の実施形態において、規模は、500g以上である。一部の実施形態において、規模は、少なくとも1000g又はそれを超える。一部の実施形態において、組成物は、大規模なオリゴヌクレオチド（例えば、反応、ステップ、方法等の生成物、又は最終生成物）を含む。とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の大規模調製に伴う様々な課題に対処する。

10

【0108】

一部の実施形態において、あるステップにおいて接触させる別のステップの組成物は、そのステップに先行する最初のステップの組成物である。一部の実施形態において、各ステップにおいて接触させる別のステップの組成物は、そのステップに先行する最初のステップの組成物である。例えば、カップリングステップにおいて接触させる脱ブロック化された組成物は、カップリングステップに先行する最初の脱ブロック化ステップの脱ブロック化された組成物であり、修飾前キャッピングステップにおいて接触させるカップリング生成物組成物は、修飾前キャッピングステップに先行する最初のカップリングステップのカップリング生成物組成物であり、修飾ステップにおいて接触させるカップリング生成物組成物は、修飾ステップに先行する最初のカップリングステップのカップリング生成物組成物であり、修飾ステップにおいて接触させる修飾前キャッピング生成物組成物は、修飾ステップに先行する最初の修飾前キャッピングステップの修飾前キャッピング生成物組成物であり、修飾後キャッピングステップにおいて接触させる修飾生成物組成物は、修飾後キャッピングステップに先行する最初の修飾ステップの修飾生成物組成物であり、脱ブロック化ステップにおいて接触させる修飾生成物組成物は、脱ブロック化ステップに先行する最初の修飾ステップの修飾生成物組成物であり、脱ブロック化ステップにおいて接触させる修飾後キャッピング生成物組成物は、脱ブロック化ステップに先行する最初の修飾後キャッピングステップの修飾後キャッピング生成物組成物である等である。

20

【0109】

一部の実施形態において、提供される技術は、概して他のオリゴマー化合物の調製に利用し得る。一部の実施形態において、複数のオリゴマー化合物を含む組成物を調製する方法は、

30

(1) カップリングステップであって、

脱ブロック化された各単量体単位が独立に遊離連結基を含む点で脱ブロック化されている脱ブロック化された単量体単位を各々独立に含む複数の脱ブロック化された化合物を含む脱ブロック化された組成物を、オリゴマー化合物の単量体単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び

オリゴマー化合物の単量体単位を含むパートナー化合物を複数の脱ブロック化された化合物の遊離連結基とカップリングすることにより、脱ブロック化された単量体単位の連結基とパートナー化合物の単量体単位とを結合する結合を各々が独立に含む複数のカップリング生成物を含むカップリング生成物組成物を提供すること

40

を含むステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすることにより、複数の修飾前キャッピング生成物を含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供することを含むステップ；

(3) 修飾ステップであって、

カップリング生成物組成物を接触させ、且つ1つ以上のカップリング生成物の1つ以上の結合を修飾することにより、複数の修飾生成物を含む修飾ステップ組成物を提供すること

50

；又は

修飾前キャッピング生成物組成物を接触させ、且つ1つ以上の修飾前キャッピング生成物の1つ以上の結合を修飾することにより、複数の修飾生成物を含む修飾生成物組成物を提供すること

を含むステップ；

(4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

修飾生成物組成物の1つ以上の化合物の1つ以上の官能基をキャッピングすることにより、複数の修飾後キャッピング生成物を含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供すること

を含むステップ；

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップであって、

修飾生成物組成物又は修飾後キャッピング生成物組成物を脱ブロック化試薬系と接触させることにより、遊離連結基を含む脱ブロック化された単量体単位を各々が独立に含む複数の脱ブロック化された生成物を含む脱ブロック化された組成物を提供すること

を含むステップ

を含む。

【0110】

一部の実施形態において、方法は、任意選択により、ステップ(1)～(5)を複数回、例えば所望の長さが実現するまで繰り返すことを含む。一部の実施形態において、方法は、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方(ここで、修飾前キャッピング試薬系は、任意選択で修飾後試薬系と異なる)又は修飾前キャッピングステップ(ここで、修飾前キャッピング試薬系は、複数のカップリング生成物の複数の非連結基をキャッピングする)及び硫化を含む修飾ステップ(この硫化は、P=S部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物を含む修飾生成物組成物を提供する)又は修飾後キャッピングステップ(キラル中心を含み、且つ同じ組成を有する修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%のオリゴマー化合物がキラル中心において同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されている少なくとも1つのキラル中心を含む結合を各々が独立に含む複数の修飾生成物を含む修飾生成物組成物を接触させることを含む)又は修飾後キャッピングステップ及びオリゴマー化合物の単量体単位を含むキラルなパートナー化合物を含むカップリング試薬系(ここで、キラルなパートナー化合物は、単量体単位内にないキラル原子を含む)；又は修飾前キャッピングステップの直前のカップリングステップ(修飾前キャッピングステップの修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒を含まないか又は強求核剤を含まない)を含む。

【0111】

本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、オリゴマー化合物は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、複数のオリゴマー化合物を含む組成物は、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である。一部の実施形態において、カップリングステップは、本開示にオリゴヌクレオチド合成に関して記載されるとおりのカップリングステップである。一部の実施形態において、脱ブロック化された化合物は、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド、例えばオリゴヌクレオチド合成サイクルにおける脱ブロック化ステップ後のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、脱ブロック化された単量体単位は、脱ブロック化された5'末端ヌクレオチド単位である。一部の実施形態において、遊離連結基は、遊離5'-ヒドロキシル基である。一部の実施形態において、カップリング試薬系は、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試薬系である。一部の実施形態において、パートナー化合物は、本明細書にオリゴヌクレオチド合成に関して記載されるホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、カップリング生成物は、オリゴヌクレオチド合成においてカップリング後に形成されるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、脱ブロック化された単量体単位の連結基とパートナー化合物の単量体単位とを結合する結合は、カップリングステップ

10

20

30

40

50

中に形成されるインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピングステップである。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピング前試薬系である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物組成物は、オリゴヌクレオチド合成における修飾前キャッピングステップ後の組成物である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾前キャッピングステップ後に形成される生成物である。一部の実施形態において、修飾ステップは、オリゴヌクレオチド合成で用いられるとおりの修飾ステップである。一部の実施形態において、本開示に記載されるオリゴヌクレオチド合成で実証されるとおりの修飾ステップは、インターヌクレオチド結合を修飾する。一部の実施形態において、修飾生成物組成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾ステップ後に提供されるオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、修飾生成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾ステップ後に提供されるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピングステップである。一部の実施形態において、修飾後キャッピング試薬系は、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピング後試薬系である。一部の実施形態において、修飾後キャッピング生成物組成物は、オリゴヌクレオチド合成における修飾後キャッピングステップ後の組成物である。一部の実施形態において、修飾後キャッピング生成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾後キャッピングステップ後に形成される生成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化ステップは、本開示にオリゴヌクレオチド合成に関して記載されるとおりの脱ブロック化ステップである。一部の実施形態において、非連結基は、アミノ基である。一部の実施形態において、キラル制御されたキラル中心は、キラル制御された結合リン中心である。一部の実施形態において、単量体単位内にはないキラル原子を含むキラルなパートナー化合物は、そのヌクレオシド単位になく且つPでないキラル中心を含むホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、試薬系は、エステル化触媒を含まず、DMA Pを含まず、且つNMIを含まない。

10

20

【図面の簡単な説明】

【0112】

図面の簡単な説明

30

【図1】 B6についての粗UPLCクロマトグラムである。

【図2】 B19についての粗UPLCクロマトグラムである。

【図3】 B56についての粗UPLCクロマトグラムである。

【図4A】 B110についての粗UPLCクロマトグラム（NAP後）である。

【図4B】 B110についての粗UPLCクロマトグラム（NAP前であったとき）である。

【発明を実施するための形態】

【0113】

特定の実施形態の詳細な説明

40

1. 定義

本明細書で使用される場合、別に記載のない限り、以下の定義が適用されるものとする。本開示の目的のために、化学元素は、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定される。加えて、有機化学の一般的原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999並びに“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. b.及びMarch, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

【0114】

本開示において本明細書で使用されるとき、文脈上特に明らかな限り、(i)用語「1つの(a)」又は「1つの(an)」は、「少なくとも1つ」を意味するものと理解され

50

得る；(i i)用語「又は」は、「及び／又は」を意味するものと理解され得る；(i i i)用語「含んでいる」、「含む」、「包含している」(「これらに限定されない」と共に使用されるか否かに関わらず)、及び「包含する」(「これらに限定されない」と共に使用されるか否かに関わらず)は、単独で提示されているか、それとも1つ以上の追加的な構成要素又はステップと共に提示されているかに関わらず、箇条書きにされている構成要素又はステップを包含するものと理解され得る；(i v)用語「別の」は、少なくとも追加的な／第2の1つ又は複数を意味するものと理解され得る；(v)用語「約」及び「近似的に」は、当業者であれば理解するであろうとおりの標準偏差を許容するものと理解され得る；及び(v i)範囲が提供される場合、端点は含まれる。

【0115】

特に指定されない限り、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、インターヌクレオチド結合、結合リン立体化学等)の説明は、5'から3'である。特に指定されない限り、本明細書に記載されるオリゴヌクレオチドは、塩形態、特に薬学的に許容可能な塩形態で提供され、及び／又は利用され得る。特に指示されない限り、オリゴヌクレオチドには様々な形態のオリゴヌクレオチドが含まれる。当業者は理解し得るとおり、一部の実施形態において、組成物中の個々のオリゴヌクレオチドは、かかる組成物(例えば、液体組成物)の中で特定のかかるオリゴヌクレオチドが特定の瞬間に異なる形態である可能性があったとしても(例えば、1つ又は複数の異なる薬学的に許容可能な塩形態(及び溶解し得、オリゴヌクレオチド鎖は、例えば液体組成物中にあるとき、アニオン形態として存在し得る))、同じ構成及び／又は構造と見なされ得る。例えば、当業者は、所与のpHで、オリゴヌクレオチド鎖に沿った個々のインターヌクレオチド結合が酸性(H)形態であっても、又は複数の可能な塩形態のうちの1つ(例えば、ナトリウム塩、又は製剤若しくは組成物にどのイオンが存在する可能性があるかに応じて、別のカチオンの塩)であり得ることを認識するであろうとともに、それらの酸性形態(例えば、存在する場合、全てのカチオンをH⁺によって置き換える)が同じ構成及び／又は構造である限りにおいて、かかる個々のオリゴヌクレオチドが同じ構成及び／又は構造であると適切に見なされ得ることを理解するであろう。

【0116】

脂肪族：本明細書で使用される場合、「脂肪族」は、完全に飽和であるか、又は1つ若しくは複数の不飽和の単位を含む直鎖(即ち非分岐)若しくは分岐、置換若しくは非置換炭化水素鎖、或いは完全に飽和であるか又は1つ若しくは複数の不飽和の単位を含む(しかし、芳香族ではない)、置換若しくは非置換単環、二環若しくは多環式炭化水素環又はそれらの組み合わせを意味する。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～50個の脂肪族炭素原子を含む。一部の実施形態では、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、1～7個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含み、また別の実施形態では、脂肪族基は、1、2、3又は4個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基として、限定はされないが、直鎖若しくは分岐状、置換若しくは非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基及びそのハイブリッド、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。

【0117】

アルケニル：本明細書で使用されるとき、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に定義するとおりの脂肪族基を指す。

【0118】

アルキル：本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語には、当技術分野での通常の意味が付与され、直鎖アルキル基、分岐アルキル基、シクロアルキル(脂環式)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はじめとする飽和脂

肪族基が挙げられる。一部の実施形態では、アルキルは、1～100炭素原子を有する。幾つかの実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格に約1～20個の炭素原子（例えば、直鎖の場合にはC₁～C₂₀、分岐鎖の場合にはC₂～C₂₀）或いは約1～10個を有する。一部の実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造に約3～10個の炭素原子を有し（その場合、こうした環は、単環、二環若しくは多環式である）或いはその環構造に約5、6又は7個の炭素を有する。一部の実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であり得、ここで、低級アルキル基は、1～4個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルの場合、C₁～C₄）を含む。

【0119】

アルキニル：本明細書で使用されるとき、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に定義するとおりの脂肪族基を指す。

【0120】

類似体：用語「類似体」には、参照化学的部分又は部分クラスと構造的に異なるが、かかる参照化学的部分又は部分クラスの少なくとも1つの機能を果たす能力を有する任意の化学的部分が含まれる。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、等である。

【0121】

アリール：単独で又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリーロキシアルキル」などのより大きい部分の一部として用いられる「アリーロ」という用語は、計5～30環員を有する単環、二環若しくは多環系を指し、ここで、その系の少なくとも1つの環は、芳香環である。一部の実施形態では、アリール基は、計5～14環員を有する単環、二環若しくは多環系を指し、ここで、その系の少なくとも1つの環は芳香族であり、且つその系の環は、それぞれ3～7の環員を含む。一部の実施形態では、アリール基は、ビアリール基である。「アリーロ」という用語は、用語「アリーロ環」と置き換え可能に用いられ得る。本発明の幾つかの実施形態では、「アリーロ」は、限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ピナフチル、アントラシルなどを含む芳香環系を指し、これは、1つ又は複数の置換基を含み得る。一部の実施形態において、用語「アリーロ」が本明細書で使用されるとき、その範囲内には、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル又はテトラヒドロナフチルなど、芳香環が1つ以上の非芳香環に縮合した基も含まれ、ここで、ラジカル又は結合点は、アリーロ環上にある。

【0122】

キラル制御：本明細書で使用されるとき、「キラル制御」は、オリゴヌクレオチド内のキラルなインターヌクレオチド結合におけるキラルな結合リンの立体化学指定の制御を指す。本明細書で使用されるとき、キラルインターヌクレオチド結合は、その結合リンがキラルであるインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、制御は、オリゴヌクレオチドの糖及び塩基部分にないキラル要素を通じて実現し、例えば一部の実施形態では、制御は、本開示に記載されるとおり、オリゴヌクレオチドの調製中に1つ以上のキラル補助剤を使用することにより実現し、このキラル補助剤は、多くの場合、オリゴヌクレオチド調製中に使用されるキラルなホスホロアミダイトの一部である。当業者は、キラル補助剤を使用しない従来のオリゴヌクレオチド合成用いてキラルなインターヌクレオチド結合を形成した場合、キラル制御と対照的に、かかる従来のオリゴヌクレオチド合成がキラルなインターヌクレオチド結合の立体化学を制御できないことを理解する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド内のそれぞれのキラルなインターヌクレオチド結合における各キラルな結合リンの立体化学指定が制御される。

【0123】

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」などは、本明細書で使用されるとき、1）共通の塩基配列、2）共通の骨格結合パターン、及び3）共通の骨格リン修飾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）を含む組成物を指し、ここで複数のオリ

10

20

30

40

50

ゴヌクレオチド（又は核酸）は、1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合に同じ結合リン立体化学を共有する（組成物中でそのキラル結合リンがR p又はS pであり（「立体的に定義されている」）、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合のようにランダムなR p及びS p混合物でない、キラル制御された又は立体的に定義されたインターヌクレオチド結合）。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、（例えば、1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合を立体選択的に形成するようなキラル制御されたオリゴヌクレオチド調製を通じて）予め決められている／制御されている。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約0.1%～100%、（例えば、約1%～100%、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。一部の実施形態において、共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン及び共通の骨格リン修飾パターンを共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約1%～100%、（例えば、約5%～100%、10%～100%、20%～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%若しくは99%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%、99%若しくは100%）は、複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、レベルは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列を共有する（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タイプの）組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン及び共通の骨格リン修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列、共通の塩基修飾パターン、共通の糖修飾パターン、共通のインターヌクレオチド結合タイプパターン及び／又は共通のインターヌクレオチド結合修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約1%～100%、（例えば、約5%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、95%～100%、50%～90%又は約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%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%、99%若しくは100%）である。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、約1～50（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又は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又は20）のキラルなインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、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

20

30

40

50

、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%)のキラルなインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド(又は核酸)は、同じ構成である。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド(又は核酸)のレベルは、複数のうち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%、又は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%、又は99%)である。一部の実施形態では、各キラルインターヌクレオチド結合がキラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、この組成物は、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。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド(又は核酸)は、構造的に同一である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、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。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも95%のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも96%のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも97%のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも98%のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、少なくとも99%のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、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、式中、DSは、本開示に記載されるとお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%又はそれを超える)であり、及びncは、本開示に記載されるとおりのキラル制御されたインターヌクレオチド結合の数(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又はそれを超える)である。一部の実施形態において、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、式中、DSは95%~100%である。例えば、DSが99%であり、且つ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%)。一部の実施形態において、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中の各キラル制御されたインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度の積として表される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド(又は核酸)中の2つのヌクレオチドをつなぐインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度は、同じ2つのヌクレオチドをつなぐ二量体のインターヌクレオチド結合のジアステレオ純度によって表され、ここで二量体は、同等の条件、一部の例では、同一の合成サイクル条件を用いて調製される(例えば、オリゴヌクレオチド...NxNy...中のNxとNyとの間の結合について、二量体はNxNyである)。一部の実施形態において、全てのキラルインターヌクレオチド結合

10

20

30

40

50

がキラル制御されたインターヌクレオチド結合というわけではなく、この組成物は、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。一部の実施形態において、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、立体的にランダムなオリゴヌクレオチド組成物（例えば、当業者が理解するとおり、従来のオリゴヌクレオチド合成、例えば、ホスホロアミダイト法によるもの）で典型的に観察されるとおり、約80%、75%、70%、65%、60%、55%未満、又は約50%のジアステレオ純度を有する。一部の実施形態において、複数のうちのオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、同じタイプである。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、ランダムでない、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タイプを含む。例えば、一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物はオリゴヌクレオチドタイプを1つ含み、且つ1つのみ含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は2つ以上のオリゴヌクレオチドタイプを含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は複数のオリゴヌクレオチドタイプを含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドの組成物であり、この組成物は、ランダムでない、又は制御されたレベルのそのオリゴヌクレオチドタイプの複数のオリゴヌクレオチドを含む。

10

【0124】

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現象の比較を可能にするのに十分に互いが類似している2つの（又はそれより多い）条件又は状況集合を表して使用される。一部の実施形態において、同等の条件又は状況集合は、複数の実質的に同一の特徴及び1つ又は少数のばらつきのある特徴によって特徴付けられる。当業者は、異なる条件又は状況集合下で得られる結果又は観察される現象の違いが、そうしたばらつきのある特徴の差異によって引き起こされ、又はそのような差異を示すものであるという合理的な結論を保証するのに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ときに、条件集合が互いに同等であることを理解するであろう。

20

【0125】

脂環族：用語「脂環族」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式基」、及び「炭素環式環」は同義的に使用され、本明細書で使用されるとき、特に指定しない限り3～30環員を有する、本明細書に記載されるとおりの、飽和又は部分不飽和の、しかし芳香族でない、環状脂肪族単環式、二環式、又は多環式環系を指す。脂環族基には、限定なしに、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含まれる。一部の実施形態において、脂環族基は3～6個の炭素を有する。一部の実施形態において、脂環族基は飽和であり、シクロアルキルである。用語「脂環族」には、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチルなど、1つ以上の芳香環又は非芳香環に縮合している脂肪族環も含まれ得る。一部の実施形態において、脂環族基は二環式である。一部の実施形態において、脂環族基は三環式である。一部の実施形態において、脂環族基は多環式である。一部の実施形態において、「脂環族」は、完全に飽和した、又は1つ以上の不飽和単位を含有する、しかし芳香族ではない、分子の残りの部分との単一の結合点を有するC₃～C₆単環式炭化水素、又はC₈～C₁₀二環式若しくは多環式炭化水素、又は完全に飽和した、又は1つ以上の不飽和単位を含有する、しかし芳香族ではない、分子の残りの部分との単一の結合点を有するC₉～C₁₆多環式炭化水素を指す。

30

40

【0126】

ハロゲン：用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、又はIを意味する。

【0127】

ヘテロ脂肪族：本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロ脂肪族」には、当技術分野におけるその通常の意味が与えられ、1個以上の炭素原子が独立に1個以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リンなど）によって置き換えられた、本明細書に記載

50

されたとおりの脂肪族基を指す。一部の実施形態において、C、CH、CH₂、及びCH₃から選択される1つ以上の単位が、独立に、1個以上のヘテロ原子（その酸化形態及び／又は置換形態を含む）によって置き換えられている。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族基はヘテロアルキルである。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族基はヘテロアルケニルである。

【0128】

ヘテロアルキル：本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、当技術分野におけるその通常の意味が付与され、1つ又は複数の炭素原子が1つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リンなど）で独立に置換されている本明細書に記載のアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例として、限定はされないが、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）ー、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、モルホリニルなどが挙げられる。

10

【0129】

ヘテロアリール：本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」及び「ヘテロアルー」という用語は、単独又はより大きい部分（例えば、「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として用いられ、計5～30環員を有する単環、二環若しくは多環系を指し、ここで、その系の少なくとも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。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、5～10個の環原子（即ち単環、二環又は多環式）を有し、一部の実施形態では、5、6、9若しくは10個の環原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、環状アレイ内に共有される6、10又は14π電子を有し；炭素原子の他に、1～5個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基としては、限定しないが、チエニル、フラニル、ピロニル、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。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、ビピリジルなどのヘテロビアリール基である。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアルー」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロ芳香環が、1つ若しくは複数のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環と融合しており、結合基若しくは結合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、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、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、二環又は多環式であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」という用語と置き換え可能に用い得、これらの用語はいずれも、任意選択で置換される環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリール基により置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル及びヘテロアリール部分は独立に、任意選択で置換される。

20

30

40

【0130】

ヘテロ原子：用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用されるとき、炭素又は水素でない原子を意味する。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（酸化形態の窒素、硫黄、リン、又はケイ素；荷電形態の窒素（例えば、四級化形態、イミニウム基にあるような形態等）、リン、硫黄、酸素等を含む）である。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、硫黄又は窒素である。

【0131】

複素環：本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式基」及び「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、置き換え可能に使用され、飽和若しくは部分不飽和で、1つ又は複数のヘテロ原子環原子を有する単環、二環若しくは

50

多環式環部分（例えば、3～30員の）を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、飽和若しくは部分不飽和のいずれかであり、且つ炭素原子以外に、1つ又は複数、好ましくは1～4個のヘテロ原子（上に定義したとおり）を有する、安定な5～7員単環又は7～10員二環式複素環部分である。複素環の環原子に関して用いられるとき、「窒素」という用語は、置換窒素を含む。一例として、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飽和若しくは部分不飽和環の場合、窒素は、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合など）、NH（ピロリジニルの場合など）又は $+NR$ （N-置換ピロリジニルの場合など）であり得る。複素環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子においてそのペンダント基に結合することができ、これにより、安定な構造が得られ、また、環原子のいずれかを任意選択で置換することもできる。こうした飽和若しくは部分不飽和複素環式ラジカル例としては、限定しないが、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、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル及びキヌクリジニルが挙げられる。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「複素環式ラジカル」は、本明細書では同義的に使用され、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル又はテトラヒドロキノリニルなど、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族環に縮合した基も含まれる。ヘテロシクリル基は、単環、二環又は多環であり得る。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、ここで、アルキル及びヘテロシクリル部分は、独立に、任意選択で置換されている。

10

20

【0132】

インターヌクレオチド結合：本明細書で使用されるとき、語句「インターヌクレオチド結合」は、概して、オリゴヌクレオチド又は核酸のヌクレオチド単位をつなぐ結合を指す。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、天然に存在するDNA及びRNA分子に広く見られるとおりのリン酸ジエステル結合（天然リン酸結合（ $-OP(=O)(OH)O-$ ）、当業者が理解するとおり、これは塩形態として存在し得る）である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は修飾インターヌクレオチド結合である（天然リン酸結合ではない）。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は「修飾インターヌクレオチド結合」であり、ここではリン酸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よって置き換えられている。一部の実施形態において、かかる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、式中、各 R' は、独立に、本開示に定義及び説明されたとおりである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、リン酸トリエステル結合、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、 $-OP(=O)(SH)O-$ 、当業者が理解するとおり、これは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。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合はホスホロチオエート結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、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）結合のうち的一方である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は中性インターヌクレオチド結合（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。当業者によれば、インターヌクレオチド結合は、結合中の酸又は塩基部分の存在に起因して、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が理解される。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、国際公開第2017/210647号に記載されたとおりの s 、 $s1$ 、 $s2$ 、 $s3$ 、 $s4$ 、 $s5$ 、 $s6$ 、 $s7$ 、 $s8$ 、 $s9$ 、 $s10$ 、 $s11$ 、 $s12$ 、 $s13$ 、 $s14$ 、 $s15$ 、 $s16$ 、 $s17$ 及び $s18$ と指定される修飾インターヌクレオチド結合である。

30

40

50

【0133】

結合リン：本明細書に定義するとおりの語句「結合リン」は、言及されている特定のリン原子がインターヌクレオチド結合に存在するリン原子であることを指して使用され、このリン原子は、天然に存在するDNA及びRNAに見られるとおり、ホスホジエステルインターヌクレオチド結合のリン原子に対応する。一部の実施形態において、結合リン原子は、修飾インターヌクレオチド結合中にあり、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子は、任意選択により且つ独立に、有機又は無機部分によって置き換えられる。一部の実施形態において、結合リン原子は、例えば、本明細書で定義される式VIIのPである。一部の実施形態において、結合リン原子は、キラルである。一部の実施形態において、結合リン原子は、キラル（例えば、天然リン酸結合におけるような）である。

10

【0134】

修飾核酸塩基：用語「修飾核酸塩基」、「修飾塩基」などは、核酸塩基と化学的に異なるが、核酸塩基の少なくとも1つの機能を果たす能力を有する化学的部分を指す。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、修飾を含む核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、核酸塩基の少なくとも1つの機能の能力、例えば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマー中の部分を形成する能力を有する。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されているA、T、C、G若しくはU又はA、T、C、G若しくはUの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの文脈における修飾核酸塩基とは、A、T、C、G又はUでない核酸塩基を指す。

20

【0135】

修飾ヌクレオシド：用語「修飾ヌクレオシド」は、天然ヌクレオシドに由来するか又はそれと化学的に類似しているが、それを天然ヌクレオシドと区別する化学修飾を含む部分を指す。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、塩基及び／又は糖に修飾を含むものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、糖に2'修飾を有するものが挙げられる。修飾ヌクレオシドの非限定的な例としては、脱塩基ヌクレオシドも挙げられる（これは核酸塩基を欠いている）。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも1つの機能の能力、例えば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマー中の部分を形成する能力を有する。

【0136】

修飾ヌクレオチド：用語「修飾ヌクレオチド」には、天然ヌクレオチドと構造的に異なるが、天然ヌクレオチドの少なくとも1つの機能を果たす能力を有する任意の化学的部分が含まれる。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、糖、塩基及び／又はインターヌクレオチド結合に修飾を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、修飾糖、修飾核酸塩基及び／又は修飾インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、ヌクレオチドの少なくとも1つの機能の能力、例えば、少なくとも相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマー中のサブユニットを形成する能力を有する。

30

【0137】

修飾糖：用語「修飾糖」は、糖を置き換えることのできる部分を指す。修飾糖は、糖の空間配置、電子特性、又は他の何らかの物理化学的特性を模倣する。一部の実施形態において、本開示に記載されるとき、修飾糖は置換リボース又はデオキシリボースである。一部の実施形態において、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、及び本明細書に記載される。一部の実施形態において、2'-修飾は2'-ORであり、式中、Rは、任意選択により置換されているC₁~10脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は2'-OMeである。一部の実施形態において、2'-修飾は2'-MOEである。一部の実施形態において、修飾糖は二環式糖（例えば、LNA、BNA等に用いられる糖）である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの文脈で修飾糖とは、天然RNA又はDNAに典型的に見られるとおりのリボース又はデオキシリボースではない糖である。

40

50

【0138】

核酸塩基：用語「核酸塩基」は、1つの核酸鎖を別の相補鎖に配列特異的に結合する水素結合に関与する核酸のパーツを指す。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。一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、核酸塩基は、環原子が窒素であって、ヌクレオシド中にあるとき、その窒素が糖部分に結合しているヘテロアリール環を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、環原子が窒素であって、ヌクレオシド中にあるとき、その窒素が糖部分に結合しているヘテロ環式環を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、「修飾核酸塩基」、つまり、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。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されているA、T、C、G又はUである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、A、T、C、G、又はUの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、メチル化されたアデニン、グアニン、ウラシル、シトシン、又はチミンである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、核酸塩基の空間配置、電子特性、又は他の何らかの物理化学的特性を模倣し、1つの核酸鎖を別の核酸鎖に配列特異的に結合する水素結合の特性を保持している。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、融解挙動、細胞内酵素による認識又はオリゴヌクレオチド二重鎖の活性に実質的な影響を及ぼすことなく、5つ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）の全てと対合することができる。本明細書で使用されるとき、用語「核酸塩基」は、修飾核酸塩基及び核酸塩基類似体など、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。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているA、T、C、G若しくはU又はA、T、C、G若しくはUの任意選択により置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、「核酸塩基」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中の核酸塩基単位（例えば、オリゴヌクレオチド又は核酸にあるようなA、T、C、G又はU）を指す。

10

20

【0139】

ヌクレオシド：用語「ヌクレオシド」は、核酸塩基又は修飾核酸塩基が糖又は修飾糖に共有結合的に結合している部分を指す。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、天然ヌクレオシド、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。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、及びデオキシシチジンから選択される天然のヌクレオシドが置換されているものである。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、修飾ヌクレオシド、例えば、アデノシン、デオキシアデノシン、グアノシン、デオキシグアノシン、チミジン、ウリジン、シチジン、及びデオキシシチジンから選択される天然ヌクレオシドの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、「ヌクレオシド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中のヌクレオシド単位を指す。

30

40

【0140】

ヌクレオシド類似体：用語「ヌクレオシド類似体」は、天然ヌクレオシドと化学的に異なるが、ヌクレオシドの少なくとも1つの機能を果たす能力を有する化学的部分を指す。一部の実施形態において、ヌクレオシド類似体は、糖の類似体及び／又は核酸塩基の類似体を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、ヌクレオシドの少なくとも1つの機能の能力、例えば、相補的な塩基配列を含む核酸との塩基対合能を有するポリマー中の部分を形成する能力を有する。

【0141】

ヌクレオチド：用語「ヌクレオチド」は、本明細書で使用されるとき、核酸塩基、糖、及

50

び1個以上のインターヌクレオチド結合（例えば、天然DNA及びRNAではリン酸結合）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、天然に存在する及び天然に存在しない塩基類似体も含まれることが理解されなければならない。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（これはDNAを形成する）又はリボース（これはRNAを形成する）であるが、天然に存在する及び天然に存在しない糖類似体も含まれることが理解されなければならない。ヌクレオチドはインターヌクレオチド結合によって結合されて、核酸、又はポリヌクレオチドを形成する。多数のインターヌクレオチド結合が当技術分野において公知である（限定はされないが、リン酸、ホスホロチオエート、ボラノリン酸など）。人工核酸には、PNA（ペプチド核酸）、リン酸トリエステル、ホスホロチオン酸、ホスホン酸、ホスホロアミド酸、ボラノリン酸、メチルホスホン酸、ホスホノ酢酸、チオホスホノ酢酸及び本明細書に記載されるものなどの、天然核酸のリン酸骨格の他のバリエーションが含まれる。一部の実施形態において、天然ヌクレオチドは、天然に存在する塩基、糖及びインターヌクレオチド結合を含む。本明細書で使用されるとき、用語「ヌクレオチド」は、修飾ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体など、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類似体も包含する。一部の実施形態において、「ヌクレオチド」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中のヌクレオチド単位を指す。

10

【0142】

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、天然及び非天然核酸塩基、糖、及びインターヌクレオチド結合の任意の組み合わせを包含し得る。

20

【0143】

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が二本鎖領域（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）を有することもあり、2つ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が、例えば2つのオリゴヌクレオチド鎖が互いに相補的でない領域に、一本鎖領域を有することもある。例示的オリゴヌクレオチドとしては、限定はされないが、構造遺伝子、制御及び終結領域を含む遺伝子、ウイルスDNA又はプラスミドDNAなどの自己複製系、一本鎖及び二本鎖RNAi薬剤及び他のRNA干渉試薬（RNAi薬剤又はiRNA薬剤）、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、U1アダプター、三本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アクチベーター、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。

30

【0144】

本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであり得る。詳細な実施形態において、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において、一本鎖、二本鎖、又は三本鎖のオリゴヌクレオチドは、長さが約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ヌクレオシド長の範囲であり得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは約9～約39ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも4、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。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも4ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも5ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも6ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも7ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも8ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも9ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも10ヌクレオシ

40

50

ド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも11ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも12ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも15ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも15ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも16ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも17ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも18ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも19ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも20ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも25ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは少なくとも30ヌクレオシド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも18ヌクレオシド長の相補鎖の二重鎖である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも21ヌクレオシド長の相補鎖の二重鎖である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド長に数えられる各ヌクレオシドは、独立に、A、T、C、G若しくはU、又は任意選択により置換されているA、T、C、G若しくはU、又はA、T、C、G若しくはUの任意選択により置換されている互変異性体を含む。

10

【0145】

オリゴヌクレオチドタイプ：本明細書で使用されるとき、語句「オリゴヌクレオチドタイプ」は、特定の塩基配列、骨格結合パターン（即ちインターヌクレオチド結合タイプ、例えばリン酸、ホスホロチオエート等のパターン）、骨格キラル中心パターン（即ち結合リン立体化学（ R_p/S_p ）のパターン）及び骨格リン修飾パターン（例えば、式VII中の「 $-X-L^5-R^5$ 」基のパターン）を有するオリゴヌクレオチドを定義して使用される。一部の実施形態において、共通の指定される「タイプ」のオリゴヌクレオチドは、互いに立体化学的に同一であることを含め、構造的に同一である。

20

【0146】

当業者は、本開示の合成方法が、結合リンにおける特定の立体化学及び／又は結合リンにおける特定の修飾、及び／又は特定の塩基、及び／又は特定の糖を有するようにオリゴヌクレオチド鎖の各ヌクレオチド単位を予め設計及び／又は選択し得るようなオリゴヌクレオチド鎖合成中におけるある程度の制御を提供することを理解するであろう。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンに特定の組み合わせの立体中心を有するように予め設計及び／又は選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、結合リンに特定の組み合わせの修飾を有するように設計及び／又は決定される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、特定の組み合わせの塩基を有するように設計及び／又は選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド鎖は、上記構造特性のうちの1つ以上の特定の組み合わせを有するように設計及び／又は選択される。一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチド分子を含む、又はそれからなる組成物（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。一部の実施形態において、かかる分子は全てが同じタイプである（即ち、構造的に互いに同一である）。しかしながら、一部の実施形態において、提供される組成物は、異なるタイプの複数のオリゴヌクレオチドを、典型的には所定の相対量で含む。

30

40

【0147】

任意選択により置換されている：本明細書に記載されるとおり、本開示の化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、任意選択により置換されている部分及び／又は置換されている部分を含み得る。一般に、用語「置換されている」は、その前に用語「任意選択により」が付くか否かに関わらず、指示される部分の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。特に指示されない限り、「任意選択により置換されている」基は、その基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、いずれかの所与の構造における2つ以上の位置が、指定の群から選択される2つ以上の置換基で置換され得るとき、その置換基は各位置で同じであるか又は異なり得る。一部の実施形態において、任意選択により

50

置換されている基は非置換である。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、安定した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。用語「安定した」は、本明細書で使用されるとき、本明細書に開示される目的のうちの1つ以上のための、その生成、検出、及び特定の実施形態では、その回収、精製、及び使用を可能にする条件に供されたときに実質的に改変されない化合物を指す。特定の置換基を以下に記載する。

【0148】

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、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_0 \sim 4 R^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OR^O$ ； $-O(CH_2)_0 \sim 4 R^O$ 、 $-O-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 CH(OR^O)_2$ ； R^O で置換され得る $-(CH_2)_0 \sim 4 Ph$ ； R^O で置換され得る $-(CH_2)_0 \sim 4 O(CH_2)_0 \sim 1 Ph$ ； R^O で置換され得る $-CH=CHPh$ ； R^O で置換され得る $-(CH_2)_0 \sim 4 O(CH_2)_0 \sim 1$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^O)_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^O)C(O)R^O$ ； $-N(R^O)C(S)R^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^O)C(O)NR^O_2$ ； $-N(R^O)C(S)NR^O_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 N(R^O)C(O)OR^O$ ； $-N(R^O)N(R^O)C(O)R^O$ ； $-N(R^O)N(R^O)C(O)NR^O_2$ ； $-N(R^O)N(R^O)C(O)OR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)R^O$ ； $-C(S)R^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)SR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)OSiR^O_3$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OC(O)R^O$ ； $-OC(O)(CH_2)_0 \sim 4 SR^O$ 、 $-SC(S)SR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 SC(O)R^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 C(O)NR^O_2$ ； $-C(S)NR^O_2$ ； $-C(S)SR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OC(O)NR^O_2$ ； $-C(O)N(OR^O)R^O$ ； $-C(O)C(O)R^O$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^O$ ； $-C(NOR^O)R^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 SSR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)_2R^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)_2OR^O$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 OS(O)_2R^O$ ； $-S(O)_2NR^O_2$ ； $-(CH_2)_0 \sim 4 S(O)R^O$ ； $-N(R^O)S(O)_2NR^O_2$ ； $-N(R^O)S(O)_2R^O$ ； $-N(OR^O)R^O$ ； $-C(NH)NR^O_2$ ； $-Si(R^O)_3$ ； $-OSi(R^O)_3$ ； $-B(R^O)_2$ ； $-OB(R^O)_2$ ； $-OB(OR^O)_2$ ； $-P(R^O)_2$ ； $-P(OR^O)_2$ ； $-P(R^O)(OR^O)$ ； $-OP(R^O)_2$ ； $-OP(OR^O)_2$ ； $-OP(R^O)(OR^O)$ ； $-P(O)(R^O)_2$ ； $-P(O)(OR^O)_2$ ； $-OP(O)(R^O)_2$ ； $-OP(O)(OR^O)_2$ ； $-OP(O)(OR^O)(SR^O)$ ； $-SP(O)(R^O)_2$ ； $-SP(O)(OR^O)_2$ ； $-N(R^O)P(O)(R^O)_2$ ； $-N(R^O)P(O)(OR^O)_2$ ； $-P(R^O)_2[B(R^O)_3]$ ； $-P(OR^O)_2[B(R^O)_3]$ ； $-OP(R^O)_2[B(R^O)_3]$ ； $-OP(OR^O)_2[B(R^O)_3]$ ； $-(C_1 \sim 4 \text{直鎖又は分枝状アルキレン})O-N(R^O)_2$ ；又は $-(C_1 \sim 4 \text{直鎖又は分枝状アルキレン})C(O)O-N(R^O)_2$ であり、式中、各 R^O は、本明細書に定義するとおり置換され得、独立に、水素、 $C_1 \sim 20$ 脂肪族、独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族、 $-CH_2-(C_6 \sim 14 \text{アリール})$ 、 $-O(CH_2)_0 \sim 1(C_6 \sim 14 \text{アリール})$ 、 $-CH_2-(5 \sim 14 \text{員ヘテロアリール環})$ 、独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される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関わらず、 R^O の2つの独立した存在が、それらの1つ又は複数の介在原子と一緒にあって、以下に定義するとおり置換され得る、独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される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を形成する。

【0149】

R^O 上（又は R^O の2つの独立した存在がそれらの介在原子と一緒にすることにより形成される環上）の好適な一価の置換基は、独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_0 \sim 2 R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2 OH$ 、 $-(CH_2)_0 \sim 2 OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_0 \sim$

10

20

30

40

50

$2\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_0 \sim 2\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 直鎖又は分枝状アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、又は $-\text{SSR}^\bullet$ であり、式中、各 $\text{R}^\bullet$ は非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_0 \sim 1\text{Ph}$ 並びに独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される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には、 $=\text{O}$ 及び $=\text{S}$ が含まれる。

10

【0150】

例えば好適な炭素原子上の好適な二価の置換基は、独立に、以下： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_2 \sim 3\text{O}-$ 又は $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_2 \sim 3\text{S}-$ であり、式中、 R^* の各独立した存在は、水素、以下に定義するとおり置換され得る $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族並びに独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和、又はアリール環から選択される。「任意選択により置換されている」基のビシナルな置換可能炭素に結合する好適な二価の置換基としては、 $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_2 \sim 3\text{O}-$ が挙げられ、式中、 R^* の各独立した存在は、水素、以下に定義するとおり置換され得る $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族並びに独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和、及びアリール環から選択される。

20

【0151】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ であり、式中、各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_0 \sim 1\text{Ph}$ 、又は独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、又はアリール環である。

30

【0152】

一部の実施形態において、置換可能な窒素上の好適な置換基は、独立に、 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ であり；式中、各 $\text{R}^\dagger$ は、独立に、水素、以下に定義するとおり置換され得る $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-\text{OPh}$ 、又は独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、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関わらず、 $\text{R}^\dagger$ の2つの独立した存在が、それらの1つ又は複数の介在原子と一緒にあって、独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換3～12員飽和、部分不飽和、又はアリール単環式又は二環式環を形成する。

40

【0153】

$\text{R}^\dagger$ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 、又は $-\text{NO}_2$ であり、式中、各 $\text{R}^\bullet$ は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に付く場合、1つ以上のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_0 \sim 1\text{Ph}$ 、又は独立に窒素、酸素、及び硫黄から選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、又はアリール環である。

【0154】

50

部分不飽和：本明細書で使用されるとき、用語「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重又は三重結合を含む環部分を指す。用語「部分不飽和」は、本明細書で定義されるように、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図され、しかし、アリール又はヘテロアリール部分を含むことを意図されない。

【0155】

医薬組成物：本明細書で使用されるとき、用語「医薬組成物」は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された活性薬剤を指す。一部の実施形態において、活性薬剤は、関連性のある集団に投与したとき、所定の治療効果を実現する確率が統計的に有意であることを示す治療レジメンにおける投与に適切な単位用量の分量で存在する。一部の実施形態において、医薬組成物は、以下：経口投与、例えば飲薬（水性又は非水性溶液又は懸濁液）、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、粉末、顆粒、舌への適用向けのペースト；例えば滅菌溶液又は懸濁液又は徐放性製剤としての、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、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腔内又は直腸内；舌下；眼内；経皮；又は鼻腔、肺及び他の粘膜表面に対して適合されたものを含め、固体又は液体形態での投与用に特別に製剤化され得る。

10

【0156】

薬学的に許容可能：本明細書で使用されるとき、語句「薬学的に許容可能」は、妥当な医学的判断の範囲内において、合理的なリスク対効果比に相応の、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴わないヒト及び動物の組織との接触した使用に好適な化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

20

【0157】

薬学的に許容可能な担体：本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な担体」は、ある器官、又は体の一部分から別の器官、又は体の一部分への対象化合物の運搬又は輸送に関わる、材料を封入する液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤又は溶媒など、薬学的に許容可能な材料、組成物又は媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり且つ患者にとって有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体としての役割を果たし得る材料の幾つかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；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など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などの賦形剤；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などの油；プロピレングリコールなどのグリコール類；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などのポリオール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；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；ポリエステル類、ポリカーボネート類及び／又はポリ無水物類；及び医薬製剤に利用される他の非毒性の適合性のある物質が挙げられる。

30

40

【0158】

薬学的に許容可能な塩：用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、薬学的コンテキストでの使用に適切であるかある化合物の塩、即ち妥当な医学的判断の範囲内において、必要以上の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わない、ヒト及び下等動物の組織との接触における使用に好適な且つ合理的なリスク対効果比に相応の塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、薬学的に許容可能な塩について、J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) に詳細に記載している。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、非毒性の酸付加塩が挙げられ、これは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸と共に又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク

50

酸若しくはマロン酸などの有機酸と共に形成されるか、又はイオン交換など、当技術分野で使用される他の方法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、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、樟脳酸塩、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-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。一部の実施形態において、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、及び薬学的に許容可能な塩は、アルカリ塩、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（式中、各Rは独立に、本開示に定義及び記載される））である。代表的なアルカリ塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はカリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はカルシウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第4級アンモニウム並びにハロゲン化物、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などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。一部の実施形態において、提供される化合物は2つ以上の酸性基を含み、例えば、オリゴヌクレオチドは2つ以上の酸性基を（例えば、天然リン酸結合及び／又は修飾インターヌクレオチド結合に）含み得る。一部の実施形態において、かかる化合物の薬学的に許容可能な塩、又は一般的に塩は、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。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩（又は一般的に、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、 pK_a が約11、10、9、8、7、6、5、4、3、又は2以下；一部の実施形態では、約7以下；一部の実施形態では、約6以下；一部の実施形態では、約5以下；一部の実施形態では、約4以下；一部の実施形態では、約3以下の水溶液中にある）がカチオンによって置き換えられている。一部の実施形態において、各ホスホロチオエート及びリン酸基は、独立に、その塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ、 $-O-P(O)(SNa)-O-$ 及び $-O-P(O)(ONa)-O-$ ）。一部の実施形態において、各ホスホロチオエート及びリン酸インターヌクレオチド結合は、独立に、その塩形態で存在する（例えば、ナトリウム塩の場合、それぞれ、 $-O-P(O)(SNa)-O-$ 及び $-O-P(O)(ONa)-O-$ ）。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、オリゴヌクレオチドのナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩はオリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、ここで各酸性リン酸基及び修飾リン酸基（例えば、ホスホロチオエート、リン酸等）は、存在する場合、塩形態（全てナトリウム塩）として存在する。

10

20

30

40

50

【0159】

所定：所定（predetermined）（又は所定（pre-determined））とは、例えば、無作為に起こること、無作為であること又は制御なしに実現されることとは対照的に、意図的に選択されること、又は無作為ではないこと、又は制御されていることを意味する。当業者は、本明細書を読めば、本開示が、オリゴヌクレオチド組成物への特定の化学及び／又は立体化学特徴の選択の取込みを可能にし、更にかかる化学及び／又は立体化学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。かかる提供される組成物は、本明細書に記載されるところの「所定」のものである。特定の化学及び／又は立体化学特徴を意図的に発生させるような制御がなされない過程を通じて偶然発生したために特定のオリゴヌクレオチドを含有し得る組成物は、「所定」の組成物ではない。一部の実施形態において、所定の組成物は、（例えば、制御された過程の反復を通じて）意図的に再現することのできるものである。一部の実施形態において、組成物中の所定のレベルの複数のオリゴヌクレオチドとは、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）が制御されていることを意味する。一部の実施形態において、組成物中の所定のレベルの複数のオリゴヌクレオチドは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製を通じて実現される。

【0160】

保護基：用語「保護基」は、本明細書で使用されるとき、当技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999（この全体が参照により本明細書に援用される）に詳細に記載されるものが挙げられる。また、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, edited by Serge L. Beaucage et al. 06/2012（第2章の全体が参照により本明細書に援用される）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した保護基も挙げられる。好適なアミノ保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート（Fmoc）、9-（2-スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、9-（2,7-ジブromo）フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-tert-ブチル-〔9-（10,10-ジオキソ-10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル）〕メチルカルバメート（DBD-Tmoc）、4-メトキシフェナシルカルバメート（Phenoc）、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート（Troc）、2-トリメチルシリルエチルカルバメート（Tesc）、2-フェニルエチルカルバメート（hZ）、1-（1-アダマンチル）-1-メチルエチルカルバメート（Adpoc）、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート（DB-tert-BOC）、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート（TCBOC）、1-メチル-1-（4-ビフェニル）エチルカルバメート（Bpoc）、1-（3,5-ジ-tert-ブチルフェニル）-1-メチルエチルカルバメート（tert-Bumeoc）、2-（2'-及び4'-ピリジル）エチルカルバメート（Pyoc）、2-（N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート（BOC）、1-アダマンチルカルバメート（Adoc）、ビニルカルバメート（Voc）、アリルカルバメート（Alloc）、1-イソプロピルアリルカルバメート（Ipaoc）、シンナミルカルバメート（Coc）、4-ニトロシンナミルカルバメート（Noc）、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Cbz）、p-メトキシベンジルカルバメート（Moz）、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブromoベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート（MsZ）、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-（p-トルエンスルホニル）エチルカルバメート、〔2-（1,3-ジチアニル）〕メチルカルバメート（Dmoc）、4-メチルチオフエニルカルバメート（Mtpc）、2,4-ジメチルチオフエニルカルバメート（Bmpc）、2-ホスホニオエチルカルバメート（Peoc）、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ppoc）、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、5-ベンズイソキサゾリルメチルカルバメート、2-（トリフルオロメチル）-6-クロモニルメチルカルバメート（Tcroc）、m-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル（o-ニトロフェニル）メチルカルバメート、

10

20

30

40

50

フェノチアジニル- (10) -カルボニル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノ
 カルボニル誘導体、N'-フェニルアミノチオカルボニル誘導体、t-アミルカルバメ
 ト、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカ
 ルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピ
 ルメチルカルバメート、p-デシルオキシベンジルカルバメート、2,2-ジメトキシカ
 ルボニルビニルカルバメート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバ
 メート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメ
 ート、1,1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメ
 ート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカ
 ルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メト
 キシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-
 メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメ
 ート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル
 -1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエ
 チルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカ
 ルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ-tert-ブチ
 ルフェニル、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ
 メチルベンジルカルバメート、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリ
 クロロアセトアミド、トリフルオロアセタミド、フェニルアセトアミド、3-フェニル
 プロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニル
 アラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセト
 アミド、o-ニトロフェノキサセトアミド、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
 エノキシ)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
 クロペンタン付加物(STABASE)、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリ
 アザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシ
 クロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン
 、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM
)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オ
 キソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、第4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)メチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメ
 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-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、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、N-亜鉛キレート、N-
 ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド

10

20

30

40

50

(D p p)、ジメチルチオホスフィンアミド (M p t)、ジフェニルチオホスフィンアミド (P p t)、ジアルキルホスホロアミデート類、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、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 (N p s)、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 (N p y s)、*p*-トルエンスルホンアミド (T s)、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 (M t r)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド (M t b)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (P m e)、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 (M t e)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド (D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

10

【0161】

好適に保護されるカルボン酸としては、更に、限定はされないが、シリル保護、アルキル保護、アルケニル保護、アリール保護、及びアリールアルキル保護されたカルボン酸が挙げられる。好適なシリル基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。好適なアルキル基の例としては、メチル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、トリチル、*t*-ブチル、テトラヒドロピラン-2-イルが挙げられる。好適なアルケニル基の例としては、アリルが挙げられる。好適なアリール基の例としては、任意選択により置換されているフェニル、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は、任意選択により置換されているベンジル（例えば、*p*-メトキシベンジル (M P M)、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル）並びに2-及び4-ピコリルが挙げられる。

20

30

【0162】

好適なヒドロキシル保護基としては、メチル、メトキシメチル (M O M)、メチルチオメチル (M T M)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (S M O M)、ベンジルオキシメチル (B O M)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (P M B M)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-A O M)、グアヤコールメチル (G U M)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (P O M)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (M E M)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (S E M O R)、テトラヒドロピラニル (T H P)、3-ブromoテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (M T H P)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (C T M P)、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレネニル)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

40

50

、*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
 リ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブロモフェナシルオキシフェニル)ジ
 フェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチ
 ル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリ
 ス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4',
 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレ 10
 ニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル
 -10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンズイソチアゾ
 リル*S*, *S*-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TE*S*)、
 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(DEIP*S*)、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(DP
 MS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMP*S*)、ホルメート、ベンゾイルホ
 ルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート
 、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フ 20
 ェノキシアセテート、*p*-クロロフェノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、
 4-オキソペンタノエート(レブリネート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノエ
 ート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート
 、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、*p*-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-
 トリメチルベンゾエート(メシトエート)、アルキルメチルカーボネート、9-フルオレ
 ニルメチルカーボネート(Fmoc)、アルキルエチルカーボネート、アルキル2, 2,
 2-トリクロロエチルカーボネート(Tr oc)、2-(トリメチルシリル)エチルカー
 ボネート(TMSE*C*)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボネート(Pse*c*)
 、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボネート(Peo*c*)、アルキルイソブチ
 ルカーボネート、アルキルビニルカーボネート アルキルアリルカーボネート、アルキル 30
p-ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキル*p*-メトキ
 シベンジルカーボネート、アルキル3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、アルキル
o-ニトロベンジルカーボネート、アルキル*p*-ニトロベンジルカーボネート、アルキル
S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチ
 オカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メ
 チルペンタノエート、*o*-(ジブロモメチル)ベンゾエート、2-ホルミルベンゼン
 スルホネート、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)ブチレ
 ート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾエート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェ
 ノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フ 40
 ェノキシアセテート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシアセテート
 、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メ
 チル-2-ブテノエート、*o*-(メトキシカルボニル)ベンゾエート、 α -ナフトエート
 、ナイトレート、アルキル*N*, *N*, *N*', *N*'-テトラメチルホスホロジアミデート、アル
 キル*N*-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,
 4-ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート(メシレ
 ート)、ベンジルスルホネート、及びトシレート(T*s*)が挙げられる。1, 2-又は1,
 3-ジオールの保護には、保護基としては、メチレンアセタール、エチリデンアセタール
 、1-*t*-ブチルエチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、(4-メトキ
 シフェニル)エチリデンアセタール、2, 2, 2-トリクロロエチリデンアセタール、ア
 セトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリ 50

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-エトキシエチリジンオルトエステル、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-*tert*-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-*tert*-ブトキシジシロキサン-1,3-ジイリデン誘導体(TBDS)、環状カーボネート、環状ボロネート、エチルボロネート、及びフェニルボロネートが挙げられる。

10

【0163】

一部の実施形態において、ヒドロキシル保護基は、アセチル、*tert*-ブチル、*tert*-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、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ベンゾイルホルメート、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カーボネート、メシレート、トシレート、トリフレート、トリチル、モノメトキシトリチル(MMT_r)、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT_r)及び4,4',4''-トリメトキシトリチル(TMT_r)、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)キサンテン-9-イル(MOX)である。一部の実施形態において、ヒドロキシル保護基の各々は、アセチル、ベンジル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-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独立に選択される。一部の実施形態において、ヒドロキシル保護基は、トリチル基、モノメトキシトリチル基及び4,4'-ジメトキシトリチル基からなる群から選択される。一部の実施形態において、亜リン酸結合保護基は、オリゴヌクレオチド合成全体を通じて亜リン酸結合(例えば、インターヌクレオチド結合)に付加されている基である。一部の実施形態において、保護基はホスホロチオエート基の硫黄原子に付加される。一部の実施形態において、保護基はインターヌクレオチドホスホロチオエート結合の酸素原子に付加される。一部の実施形態において、保護基はインターヌクレオチドリッ酸結合の酸素原子に付加される。一部の実施形態において、保護基は、2-シアノエチル(CE又は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又は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-*tert*-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。

20

30

40

【0164】

50

実質的に：本明細書で使用されるとき、用語「実質的に」は、目的の特徴又は特性の全面的な又はほぼ全面的な範囲又は程度を呈するという定性的条件を指す。第2の配列と実質的に相補的な塩基配列は、第2の配列と同一ではないが、第2の配列とおおよそ又はほぼ同一である。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までいく及び／又は完全性に至るまで進む又は絶対的な結果を実現若しくは回避することは、あったとしてもまれであることを理解するであろう。従って、用語「実質的に」は、本明細書では、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な欠如を捉えて使用される。

【0165】

糖：用語「糖」は、閉鎖型及び／又は開鎖型の単糖又は多糖を指す。一部の実施形態において、糖は単糖である。一部の実施形態において、糖は多糖である。糖としては、限定はされないが、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。本明細書で使用されるとき、用語「糖」は、そのポリマーが核酸類似体、グリコール核酸（「GNA」）等の骨格を形成する、グリコールなど、従来の糖分子の代わりに使用される構造類似体も包含する。本明細書で使用されるとき、用語「糖」は、修飾糖及びヌクレオチド糖など、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類似体も包含する。一部の実施形態において、糖はRNA又はDNA糖（リボース又はデオキシリボース）である。一部の実施形態において、糖は修飾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。本明細書に記載されるとおり、一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸中に使用されるとき、修飾糖は、1つ以上の所望の特性、活性等を提供し得る。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているリボース又はデオキシリボースである。一部の実施形態において、「糖」は、オリゴヌクレオチド又は核酸中の糖単位を指す。

【0166】

～に罹り易い：疾患、障害、及び／又は病態に「罹り易い」個体とは、公衆の一員と比べて疾患、障害及び／又は病態を発症するリスクが高い個体である。一部の実施形態において、疾患、障害及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態に罹り易い素因がある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態と診断されていないこともある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態の症状を呈することもある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害及び／又は病態の症状を呈しないこともある。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害、及び／又は病態を発症することになる。一部の実施形態において、疾患、障害、及び／又は病態に罹り易い個体は、その疾患、障害、及び／又は病態を発症することにはならない。

【0167】

治療用薬剤：本明細書で使用されるとき、一般に用語「治療用薬剤」は、対象への投与時に所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的、又は薬理的効果）を生じさせる任意の薬剤を指す。一部の実施形態において、薬剤は、それが適切な集団で統計的に有意な効果を実証する場合に治療用薬剤と見なされる。一部の実施形態において、適切な集団とは、疾患、障害又は病態に罹患している対象及び／又はそれに罹り易い対象の集団である。一部の実施形態において、適切な集団とは、モデル生物の集団である。一部の実施形態において、適切な集団は、年齢群、性別、遺伝的背景、先在する臨床状態、療法への曝露歴など、1つ以上の判定基準によって定義され得る。一部の実施形態において、治療用薬剤は、対象に有効量で投与したときに対象の疾患、障害、及び／又は病態の1つ以上の症状又は特徴を緩和し、それを改善し、それを軽減し、それを阻害し、それを予防し、その発症を遅延させ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低下させる物質である。一部の実施形態において、「治療用薬剤」は、ヒトへの投与のため上市できるようになるまでに政府機関による承認が得られている薬剤又はそれが義務付けられている薬剤である。一

部の実施形態において、「治療用薬剤」は、ヒトへの投与に医師の処方箋が必要な薬剤である。一部の実施形態において、治療用薬剤は、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。

【0168】

治療有効量：本明細書で使用されるとき、用語「治療有効量」は、治療レジメンの一部として投与したときに所望の生物学的反応を引き出す物質（例えば、治療用薬剤、組成物、及び／又は製剤）の量を意味する。一部の実施形態において、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対象又はそれに罹り易い対象に投与したとき、その疾患、障害、及び／又は病態を治療し、診断し、予防し、及び／又はその発生を遅延させるのに十分な量である。当業者は理解するであろうとおり、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達しようとする物質、標的細胞又は組織等といった要因に応じて異なり得る。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、その疾患、障害、及び／又は病態の1つ以上の症状又は特徴を緩和し、改善し、軽減し、阻害し、予防し、その発生を遅延させ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低下させる量である。一部の実施形態において、治療有効量は単回用量で投与される；一部の実施形態において、治療有効量を送達するために複数の単位用量が必要である。

10

【0169】

治療する：本明細書で使用されるとき、用語「治療する」、「治療」、又は「治療すること」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緩和し、改善し、軽減し、阻害し、予防し、その発生を遅延させ、その重症度を低減し、及び／又はその発生率を低下させるために用いられる任意の方法を指す。治療は、疾患、障害、及び／又は病態の徴候を呈していない対象に投与され得る。一部の実施形態において、治療は、疾患、障害、及び／又は病態の初期徴候のみを呈する対象に、例えばその疾患、障害、及び／又は病態に関連する病変の発症リスクを低下させる目的で投与され得る。

20

【0170】

不飽和：本明細書で使用される場合、「不飽和」という用語は、一部分が、1つ又は複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0171】

2. 特定の実施形態の詳細な説明

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を予想外に改善された粗純度及び収率で調製するための技術を提供する。一部の実施形態では、提供される技術は、商品コストを劇的に低減することができ、及び一部の実施形態では、臨床使用及び商業化に商業的に許容可能な条件、例えばコスト、純度、収率等での治療用オリゴヌクレオチドの大量生産を可能にする。当業者が理解するのとおり、提供される技術は、塩基配列、化学的／立体化学的修飾、活性様式、キラル補助剤等と独立した様々なオリゴヌクレオチドの組成物の生産を可能にする。本明細書には、提供される技術の例示的实施形態が記載される。

30

【0172】

オリゴヌクレオチド及びオリゴヌクレオチド組成物

一部の実施形態において、提供される技術のオリゴヌクレオチド組成物、例えば、様々なステップの生成物オリゴヌクレオチド組成物、最終オリゴヌクレオチド組成物等は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、提供される技術のオリゴヌクレオチド、例えば、様々なステップの生成物オリゴヌクレオチド、最終生成物オリゴヌクレオチド等は、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである。

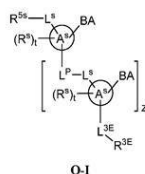
40

【0173】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、式O-I又はその塩である：

50

【化 1 2】



(式中、

R^{5s} は、独立に、 R' 又は $-OR'$ であり；

各 L^s は、独立に、共有結合又は $C_{1\sim 30}$ 脂肪族基及び1～10個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族基から選択される二価の任意選択により置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $C_{1\sim 6}$ アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、1～5個のヘテロ原子を有する二価 $C_{1\sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ から選択される、任意選択により置換されている基によって置き換えられ、及び1個以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy で置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3\sim 20$ 脂環族環、 $C_6\sim 20$ アリール環、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリル環から選択される、任意選択により置換されている二価の基であり；

各 Cy は、独立に、 $C_3\sim 20$ 脂環族環、 $C_6\sim 20$ アリール環、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリル環から選択される、任意選択により置換されている四価の基であり；
各環 A^s は、独立に、0～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～20員単環式、二環式又は多環式環であり；

各 R^s は、独立に、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-R'$ 、 $-LS-Si(R')_3$ 、 $-LS-OR'$ 、 $-LS-SR'$ 、 $-LS-N(R')_2$ 、 $-O-Ls-R'$ 、 $-O-Ls-Si(R')_3$ 、 $-O-Ls-OR'$ 、 $-O-Ls-SR'$ 又は $-O-Ls-N(R')_2$ であり；

各 t は、独立に、0～20であり；

各 BA は、独立に、 $C_3\sim 30$ 脂環族、 $C_6\sim 30$ アリール、1～10個のヘテロ原子を有する $C_5\sim 30$ ヘテロアリール、1～10個のヘテロ原子を有する $C_3\sim 30$ ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分、及び修飾核酸塩基部分から選択される、任意選択により置換されている基であり；

各 L^p は、独立に、インターヌクレオチド結合であり；

z は、1～1000であり；

L^{3E} は、 $-LS-$ 又は $-LS-LS-$ であり；

R^{3E} は、 $-R'$ 、 $-LS-R'$ 、 $-OR'$ 、又は支持体であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ 又は $C_{1\sim 30}$ 脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 3}$

0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、任意選択により置換されている基であるか、又は

2個のR基が、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は；同じ原子上の2個以上のR基が、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、その原子に加えて0～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～30員単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

2個以上の原子上の2個以上のR基が、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、介在原子に加えて0～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～30員単環式、二環式又は多環式環を形成する）。

10

【0174】

一部の実施形態において、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。

【0175】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、

- 1) 共通の塩基配列；
- 2) 共通の骨格結合パターン；
- 3) 独立に1個以上、例えば約1～50個の（例えば、約5～50、約10～50、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個等の）キラルなインターヌクレオチド結合における共通の立体化学（「キラル制御されたインターヌクレオチド結合」）

20

を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり；

この組成物は、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが所定である点でキラル制御されている。

【0176】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、複数のオリゴヌクレオチドは、

30

- 1) 塩基配列；
- 2) 骨格結合パターン；
- 3) 骨格キラル中心パターン；及び
- 4) 骨格リン修飾パターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプであり；

この組成物は、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが所定である点でキラル制御されている。

【0177】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、

- 1) 共通の塩基配列；
- 2) 共通の骨格結合パターン；及び
- 3) 共通の骨格キラル中心パターン

40

を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり、この組成物は、組成物中の所定のレベルのオリゴヌクレオチドが共通の塩基配列及び長さ、共通の骨格結合パターン並びに共通の骨格キラル中心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製剤である。

【0178】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

50

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

組成物中の同じ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 $((DS) N_c \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である。

10

【0179】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；及び

組成物中の同じ塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの $((DS) N_c \times 100)\%$ 以上は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である。

20

【0180】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1～30個の非天然インターヌクレオチド結合($-O-P(O)(OH)-O-$ 又はその塩形態でない)を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2～30個の非天然インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5～30個の非天然インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10～30個の非天然インターヌクレオチド結合を含む。

【0181】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供され

30

40

50

るオリゴヌクレオチドは、11個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1~100%は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、全てのキラルなインターヌクレオチド結合（キラルな結合リンを含む）の約1~100%は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、パーセンテージは、約5%~100%である。一部の実施形態において、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%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、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%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、各キラルなインターヌクレオチド結合は、キラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント（例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域）中のキラル制御されたインターヌクレオチド結合の一部分若しくはその全ては、連続している。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント（例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域）中の全てのキラル制御されたインターヌクレオチド結合は、連続している。

【0182】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1~30個の天然リン酸結合（ $-O-P(O)(OH)-O-$ 又はその塩形態でない）を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合若しくはキラルなインターヌクレオチド結合又は本明細書に記載されるとおりのキラル制御されたインターヌクレオチド結合に加えて、1~30個の天然リン酸結合（ $-O-P(O)(OH)-O-$ 又はその塩形態でない）を更に含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2~30個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5~30個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10~30個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレ

オチドは、9個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1～100%が天然リン酸結合である。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1～99%が天然リン酸結合であり、及び全てのインターヌクレオチド結合の約1～99%が非天然インターヌクレオチド結合である（例えば、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2のインターヌクレオチド結合又はその塩形態及び非天然インターヌクレオチド結合である）。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1～99%が天然リン酸結合であり、及び全てのインターヌクレオチド結合の約1～99%がキラルなインターヌクレオチド結合である（例えば、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2のインターヌクレオチド結合又はその塩形態及びキラルである）。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1～99%が天然リン酸結合であり、及び全てのインターヌクレオチド結合の約1～99%がキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物インターヌクレオチド結合である（例えば、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2のインターヌクレオチド結合又はその塩形態及びキラル制御されている）。一部の実施形態において、パーセンテージは、約5%～100%である。一部の実施形態において、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%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、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%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、各非天然インターヌクレオチド結合は、独立に、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態を有し、ここで式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態は、非天然インターヌクレオチド

10

20

30

40

50

結合である(−O−P(O)(OH)−O−又はその塩形態でない)。一部の実施形態において、各キラル結合は、独立に、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態を有し、ここで式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態は、天然リン酸結合でない(−O−P(O)(OH)−O−又はその塩形態でない)。一部の実施形態において、各キラル制御されたリン酸結合は、独立に、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態を有し、ここで式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2若しくは式VII-eの構造又はその塩形態は、天然リン酸結合でない(−O−P(O)(OH)−O−又はその塩形態でない)。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント(例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域)にある天然リン酸結合の一部又は全てが、連続している。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント(例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域)にある全ての天然リン酸結合が、連続している。

【0183】

一部の実施形態において、非天然インターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエート結合又はその塩形態(−O−P(O)(SH)−O−又はその塩形態)である。一部の実施形態において、キラルインターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエート結合又はその塩形態(−O−P(O)(SH)−O−又はその塩形態)である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエート結合又はその塩形態(−O−P(O)(SH)−O−又はその塩形態)である。

【0184】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5~200、5~150、5~100、5~50、5~40、5~35、5~30、5~25、10~200、10~150、10~100、10~50、10~40、10~35、10~30、10~25、15~200、15~150、15~100、15~50、15~40、15~35、15~30又は15~25個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも2、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個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも5、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個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも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個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29

、30、35、40、45又は50個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも15個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも16個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも17個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも18個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも19個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも20個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも21個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも22個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも23個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも24個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも25個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアノシン、チミン若しくはウラシル又はその互変異性体である。

10

【0185】

一部の実施形態において、各キラルな結合リンは、独立に、本開示に記載されるとおりのジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、本開示に記載されるとおりの純度、ジアステレオマー純度及び／又はエナンチオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、本開示に記載されるとおりの純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、本開示に記載されるとおりのジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、本開示に記載されるとおりのエナンチオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、本開示に記載されるとおりのジアステレオマー純度及びエナンチオマー純度を有する。

20

【0186】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域-3'-ウィング領域構造を含むか又はその構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域構造を含むか又はその構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、コア領域-3'-ウィング領域構造を含むか又はその構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域-3'-ウィング領域構造を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域構造を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、コア領域-3'-ウィング領域構造を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域-3'-ウィング領域構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域構造である。一部の実施形態において、ウィング-コア-ウィング（即ちX-Y-X）モチーフは、例えば、5-10-4との数で表され、即ち5'-ウィング領域が5塩基長であり、コア領域が10塩基長であり、及び3'-ウィング領域が4塩基長であることを意味する。一部の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、例えば、2-16-2、3-14-3、4-12-4、5-10-5、2-9-6、3-9-3、3-9-4、3-9-5、4-7-4、4-9-3、4-9-4、4-9-5、4-10-5、4-11-4、4-11-5、5-7-5、5-8-6、8-7-5、7-7-6、5-9-3、5-9-5、5-10-4、5-10-5、6-7-6、6-8-5及び6-9-2等のいずれかである。特定の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、5-10-5である。特定の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、7-7-6である。特定の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、8-7-5である。一部の実施形態において、ウィング-コアモチーフは、

30

40

50

5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等である。一部の実施形態において、コア-ウィングモチーフは、5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等である。

【0187】

一部の実施形態において、ウィング領域は、コア領域にない糖修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング領域は、2'-修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、2'-修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、同じ2'-修飾を含む。一部の実施形態において、5'-ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、同じ2'-修飾を含む。一部の実施形態において、3'-ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、同じ2'-修飾を含む。一部の実施形態において、5'-ウィング領域の2'-修飾は、同じである。一部の実施形態において、5'-ウィング領域の2'-修飾は、異なる。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、R'は、水素でない。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₆脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-OCH₂OMeである。一部の実施形態において、ウィング領域は、本開示に記載されるとおりの1つ以上の天然リン酸結合を含む。加えて又は代わりに、一部の実施形態において、ウィング領域は、1つ以上の非天然インターヌクレオチド結合、例えばホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上の連続天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上のキラルなリン酸結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上の連続するキラルなリン酸結合を含む。一部の実施形態において、キラルなリン酸結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態において、キラルなリン酸結合は、キラル制御されている。

【0188】

本開示のオリゴヌクレオチドは、骨格キラル中心パターンを含有し得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はそのセグメント、例えばコア領域の骨格キラル中心パターンは、安定性の増加をもたらす。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、意外にも、活性の増加をもたらす。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、安定性及び活性の増加をもたらす。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、意外にも、特定のタンパク質への結合の増加をもたらす。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、意外にも、送達の亢進をもたらす。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m、(Sp)p(Rp)n(Sp)m、(Sp)m(Op)n、(Op)n(Sp)m、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)m(特記しない限り5'から3'に)を含むか又はそれであり、式中、nは、1~10であり、且つp及びmの各々は、独立に、0~50である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m、(Sp)p(Rp)n(Sp)m、(Sp)m(Op)n、(Op)n(Sp)m、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)m(特記しない限り5'から3'に)を含むか又はそれであり、式中、nは、1~10であり、p及びmの各々は、独立に、1~50である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m又は(Sp)p(Rp)n(Sp)m(特記しない限り5'から3'に)を含むか又はそれであり、式中、nは、1~10であり、p及びmの各々は、独立に、1~50である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m又は(Sp)p(Rp)n(Sp)mを含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)m(Op

n 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)m(Op)n$ 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含む又はそれである繰り返しパターンを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ (5' から 3' に) の繰り返しパターンを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)m(Op)n$ 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含む又はそれである繰り返しパターンを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)m(Op)n$ 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ (5' から 3' に) の繰り返しパターンを含むか又はそれである。

【0189】

一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、式中、 $m > 2$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、式中、 n は、1 であり、 $p > 1$ 及び $m > 2$ である。一部の実施形態において、 $m > 3$ である。一部の実施形態において、 $m > 4$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、式中、 $m > 2$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、式中、 n は、1 であり、 $p > 1$ 及び $m > 2$ である。一部の実施形態において、 $m > 3$ である。一部の実施形態において、 $m > 4$ である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一領域の骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 及び $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ から独立に選択される2個以上の単位を含むか又はそれであり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 n は、1 である。一部の実施形態において、 n は、1 であり、及び各単位の m は、独立に、本開示に記載されるとおり2以上である。一部の実施形態において、2個の単位中の少なくとも2つの m は、異なる。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個のかかる単位を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、かかる単位を2個含み、2個より多く含むことはない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、かかる単位を3個含み、3個より多く含むことはない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、かかる単位を4個含み、4個より多く含むことはない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、かかる単位を5個含み、5個より多く含むことはない。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドのある領域が、かかる骨格キラル中心パターンを含む。一部の実施形態において、かかる領域は、その糖部分に2'-置換を含まない(2つの2'-H)。一部の実施形態において、かかる領域には、本開示に記載されるとおりの糖修飾(例えば、本開示に記載されるとおりの2'-修飾、例えば2'-OMe、2'-MOE、2'-F等)を含む5'-領域及び／又は本開示に記載されるとおりの糖修飾(例えば、本開示に記載されるとおりの2'-修飾、例えば2'-OMe、2'-MOE、2'-F等)を含む5'-領域が隣接する。

【0190】

一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-F修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-OR修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、2'-OR修飾を1つ以上含む、式中、Rは、-Hでない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ のパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2'-修飾を含まない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Rp)n$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ のパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2'-置換を含まない(2'-位に $-CH_2-$)。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)(Rp)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Sp)m$ を含むか又はそれであり、任意選択により、 $(Sp)p$ を有するセクションと $(Sp)m$ を有するセクションとの間にn個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合及び/又はステレオランダムな(キラル制御されていない)キラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間にn個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間にn個のステレオランダムなキラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。

【0191】

一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオ

チドは、本明細書に記載されるとおりの2'-修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)m、(Sp)p(Op)n、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-F修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)m、(Sp)p(Op)n、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-OR修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)m、(Sp)p(Op)n、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、2'-OR修飾を1つ以上含む、式中、Rは、-Hでない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)m、(Sp)p(Op)n、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)mのパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2'-修飾を含まない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)m、(Sp)p(Op)n、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)mを含むか又はそれであり、(Op)n(Sp)m、(Sp)p(Op)n、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p(Op)n(Sp)mのパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2'-置換を含まない(2'-位に-C₂H₂-)。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)mを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)p(Op)nを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Np)p(Op)n(Sp)mを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)mを含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)p(Op)nを含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Np)(Op)n(Sp)mを含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Op)n(Sp)mである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)p(Op)nである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Np)p(Op)n(Sp)mである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)p(Sp)mを含むか又はそれであり、任意選択により、(Sp)pを有するセクションと(Sp)mを有するセクションとの間にn個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合及び/又はステレオランダムな(キラル制御されていない)キラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間にn個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間にn個のステレオランダムなキラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(Sp)p(Op)n(Sp)mを含むか又はそれである。

【0192】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一領域は、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m又は(Sp)p(Rp)n(Sp)mの骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む(構造的に、それぞれ(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m又は(Sp)p(Rp)n(Sp)mのパターン又は繰り返しパターンを有するインターヌクレオチド結合の最初のインターヌクレオチド結合から始まり、最後のインターヌクレオチド結合で終わる；繰り返しであるか否かに依存して、それぞれ「(繰り返しの)(Sp)m(Rp)n領域」、「(繰り返しの)(Rp)n(Sp)m領域」、「(繰り返しの)(Np)p(Rp)n(Sp)m領域」又は「(繰り返しの)(Sp)p(Rp)n(Sp)m領域」)。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一領域は、(Sp)m(Op)n、(Op)n(Sp)m、(Np)p(Op)n(Sp)m又は(Sp)p

10

20

30

40

50

(Op) n (Sp) mの骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む（構造的に、それぞれ (Sp) m (Op) n、(Op) n (Sp) m、(Np) p (Op) n (Sp) m又は (Sp) p (Op) n (Sp) mのパターン又は繰り返しパターンを有するインターヌクレオチド結合の最初のインターヌクレオチド結合から始まり、最後のインターヌクレオチド結合で終わる；繰り返しであるか否かに依存して、それぞれ「(繰り返しの) (Sp) m (Op) n領域」、「(繰り返しの) (Op) n (Sp) m領域」、「(繰り返しの) (Np) p (Op) n (Sp) m領域」又は「(繰り返しの) (Sp) p (Op) n (Sp) m領域」)。例えば、(Sp) p (Rp) n (Sp) m領域 (WV-2555における (Sp) 7 (Rp) 1 (Sp) 3) :

【化13】

10



)は、2'-OR糖修飾を含まない。一部の実施形態において、この領域中の各糖部分は、2'-位が-CH₂-である。一部の実施形態において、この領域中の各糖部分は、DNAの非修飾天然2'-デオキシリボース部分である。一部の実施形態において、(Sp) m (Rp) n、(Rp) n (Sp) m、(Np) p (Rp) n (Sp) m又は (Sp) p (Rp) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には5'-ウィング領域が隣接し、これは、構造的にヌクレオシド部分で終わる（このヌクレオシド部分は、その3'末端で、(Sp) m (Rp) n、(Rp) n (Sp) m、(Np) p (Rp) n (Sp) m又は (Sp) p (Rp) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域の最初のインターヌクレオチド結合に連結している）。例えば、WV-2555における隣接する5'-ウィング領域:

20

【化14】

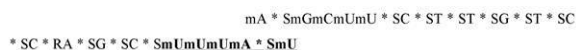


)である。一部の実施形態において、(Sp) m (Op) n、(Op) n (Sp) m、(Np) p (Op) n (Sp) m又は (Sp) p (Op) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には5'-ウィング領域が隣接し、これは、構造的にヌクレオシド部分で終わる（このヌクレオシド部分は、その3'末端で、(Sp) m (Op) n、(Op) n (Sp) m、(Np) p (Op) n (Sp) m又は (Sp) p (Op) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域の最初のインターヌクレオチド結合に連結している）。一部の実施形態において、(Sp) m (Rp) n、(Rp) n (Sp) m、(Np) p (Rp) n (Sp) m又は (Sp) p (Rp) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には3'-ウィング領域が隣接し、これは、構造的にヌクレオシド部分で始まる（このヌクレオシド部分は、その5'末端で、(Sp) m (Rp) n、(Rp) n (Sp) m、(Np) p (Rp) n (Sp) m又は (Sp) p (Rp) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域の最後のインターヌクレオチド結合に連結している）。例えば、WV-2555における隣接する3'-ウィング領域:

30

40

【化15】



)である。一部の実施形態において、(Sp) m (Op) n、(Op) n (Sp) m、(Np) p (Op) n (Sp) m又は (Sp) p (Op) n (Sp) mを含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には3'-ウィング領域が

50

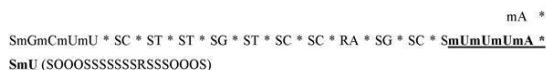
隣接し、これは、構造的にはヌクレオシド部分で始まる（このヌクレオシド部分は、その 5' 末端で、(Sp)m(Op)n、(Op)n(Sp)m、(Np)p(Op)n(Sp)m 又は (Sp)p(Op)n(Sp)m を含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域の最後のインターヌクレオチド結合に連結している）。一部の実施形態において、(Sp)m(Rp)n、(Rp)n(Sp)m、(Np)p(Rp)n(Sp)m 又は (Sp)p(Rp)n(Sp)m を含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には 5' 末端及び 3' - ウィング領域が隣接する。一部の実施形態において、(Sp)m(Op)n、(Op)n(Sp)m、(Np)p(Op)n(Sp)m 又は (Sp)p(Op)n(Sp)m を含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には 5' 末端及び 3' - 10
ウィング領域が隣接する。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、非天然インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、キラルなインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の
実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、Sp 結合リンを含む修飾インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、Sp ホスホロチオエート結合を含む。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、1 つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング
20
領域及び／又は 3' - ウィング領域は、1 つ以上の連続天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、隣接する 5' 末端は、5' 末端インターヌクレオチド結合である唯 1 つの修飾インターヌクレオチド結合と、1 つ以上の連続天然リン酸結合とを含む（例えば、WV-2555 において、

【化 16】



）。一部の実施形態において、隣接する 3' 末端は、3' 末端インターヌクレオチド結合である唯 1 つの修飾インターヌクレオチド結合と、1 つ以上の連続天然リン酸結合とを含む 30
（例えば、WV-2555 において、

【化 17】



）。一部の実施形態において、隣接する 5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域は、2' - 修飾糖単位を含む。一部の実施形態において、5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域における各糖単位は、独立に、修飾されている。一部の実施形態において、5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域における各糖単位は、独立に、2' - 修飾を含む（例えば、WV-2555 における m、2' - OMe : mA* SmGmCm 40
UmU*SC*ST*ST*SG*ST*SC*SC*RA*SG*SC*SmUmUmUmA*SmU）。一部の実施形態において、5' - ウィング領域及び／又は 3' - ウィング領域における各糖単位は、同じ 2' - 修飾を含む。一部の実施形態において、2' - 修飾は、2' - OR であり、式中、R は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 脂肪族である。一部の実施形態において、2' - 修飾は、2' - OMe である。一部の実施形態において、2' - 修飾は、2' - MOE である。一部の実施形態において、2' - 修飾は、LNA 修飾である（これは、一種の C2 - C4 架橋を含む）。

【0193】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは 2' - F 修飾糖を含み、且つ 1 つ以上のウィング及び 1 つ以上のコア（例えば、ウィングーコアーウィング、コアーウィング、ウ 50

ィングーコア等)を含む。一部の実施形態において、ウィング、例えば、5'ーウィング、3'ーウィング等は、1つ以上の2'ーF修飾糖を含む。一部の実施形態において、ウィング中のほとんどの糖が2'ーF修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング中の各糖が2'ーF修飾を含む。一部の実施形態において、2つの2'ーF修飾糖に結合しているインターヌクレオチド結合が、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、2つの2'ーF修飾糖に結合している各インターヌクレオチド結合が、独立に、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各キラル修飾されたインターヌクレオチド結合が、独立に、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合又は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各キラル修飾されたインターヌクレオチド結合が、独立に、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各キラル修飾されたインターヌクレオチド結合が、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合は、キラル制御されている。一部の実施形態において、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合はキラル制御されており、結合リンにおいてS pである。一部の実施形態において、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合は、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合であり、結合リンにおいてS pである。一部の実施形態において、キラル修飾されたインターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合であり、結合リンにおいてR pである。一部の実施形態において、各キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合が、S pである。一部の実施形態において、2つの2'ーF修飾糖に結合している各キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合が、S pである。一部の実施形態において、2つの2'ーF修飾糖に結合している各インターヌクレオチド結合が、独立に、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合であり、S pである。

10

20

【0194】

一部の実施形態において、コアは、1つ以上の2'ーF修飾糖と、1つ以上の2'ーOR修飾糖(式中、Rは本明細書に記載されるとおりである)とを含む。一部の実施形態において、Rは、任意選択により置換されているC₁~4アルキルである。一部の実施形態において、Rは-OMeである。一部の実施形態において、コアは、2'ーF修飾糖と2'ーOR修飾糖とを交互に含む。一部の実施形態において、1つ以上の2'ーOR修飾糖は連続している。一部の実施形態において、コア中の1つ又は複数の2'ーF修飾糖の割合は、あるウィング又は各ウィングについての割合よりも低い。一部の実施形態において、コアは、1つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、2つの2'ーOR修飾糖に結合しているインターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、2つの2'ーOR修飾糖に結合している各インターヌクレオチド結合が、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、2'ーF修飾糖及び2'ーOR修飾糖に結合しているインターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、その3'位で2'ーOR修飾糖に結合していた。一部の実施形態において、各天然リン酸結合が、独立に、その3'位で2'ーOR修飾糖に結合している。一部の実施形態において、2'ーF修飾糖及び2'ーOR修飾糖に結合しているインターヌクレオチド結合は、修飾インターヌクレオチド結合(例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合)であり、これは任意選択でキラル制御されている(及びこれは任意選択でその結合リンにおいてS pである)。一部の実施形態において、各修飾インターヌクレオチド結合は、独立に、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各修飾インターヌクレオチド結合がキラル制御されている。一部の実施形態において、各修飾インターヌクレオチド結合が、キラル制御されたS pホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、コア中の各インターヌクレオチド結合が、独立に、天然リン酸結合又はホスホロチオエートインタ

30

40

50

ーヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、コア中の各インターヌクレオチド結合が、独立に、天然リン酸結合又はキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、コア中の各インターヌクレオチド結合が、独立に、天然リン酸結合又はキラル制御されたS pインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、コア中の各インターヌクレオチド結合が、独立に、天然リン酸結合又はキラル制御されたS pホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。

【0195】

本明細書に記載されるウィング及びコア領域を含む例示的なオリゴヌクレオチドとしては、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545、WV-3546、WV-9517、WV-12555、WV-12556、WV-12558、WV-12876、WV-12877、WV-12878、WV-12880、WV-13826、WV-13835、WV-13864、又はWV-14344が挙げられる。

【0196】

一部の実施形態において、nは、1～10である。一部の実施形態において、nは、1、2、3、4、5、6、7又は8である。一部の実施形態において、nは、1である。一部の実施形態において、nは、2、3、4、5、6、7又は8である。一部の実施形態において、nは、3、4、5、6、7又は8である。一部の実施形態において、nは、4、5、6、7又は8である。一部の実施形態において、nは、5、6、7又は8である。一部の実施形態において、nは、6、7又は8である。一部の実施形態において、nは、7又は8である。一部の実施形態において、nは、1である。一部の実施形態において、nは、2である。一部の実施形態において、nは、3である。一部の実施形態において、nは、4である。一部の実施形態において、nは、5である。一部の実施形態において、nは、6である。一部の実施形態において、nは、7である。一部の実施形態において、nは、8である。一部の実施形態において、nは、9である。一部の実施形態において、nは、10である。

【0197】

一部の実施形態において、nは、1である。一部の実施形態において、mは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、mは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、pは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、mは、少なくとも2である。一部の実施形態において、pは、少なくとも2である。一部の実施形態において、nは、1である。一部の実施形態において、mは、少なくとも2であり、pは、少なくとも2であり、nは、1である。一部の実施形態において、pは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、m及びpの各々は、独立に、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、m及びpの各々は、独立に、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、m及びpの少なくとも一方は、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、mは、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。一部の実施形態において、pは、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15である。

【0198】

一部の実施形態において、pは、0～50である。一部の実施形態において、pは、1～

30

40

50

である。一部の実施形態において、 m は、17である。一部の実施形態において、 m は、18である。一部の実施形態において、 m は、19である。一部の実施形態において、 m は、20である。一部の実施形態において、 m は、21である。一部の実施形態において、 m は、22である。一部の実施形態において、 m は、23である。一部の実施形態において、 m は、24である。一部の実施形態において、 m は、25である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも2である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも3である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも4である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも5である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも6である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも7である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも8である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも9である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも10である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも11である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも12である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも13である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも14である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも15である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも16である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも17である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも18である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも19である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも20である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも21である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも22である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも23である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも24である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも25である。一部の実施形態において、 m は、少なくとも25より大きい。

【 0 2 0 0 】

[illegible]

【 0 2 0 1 】

一部の実施形態において、m及びpの各々は、2より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、3より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、4より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、5より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、6より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、7より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、8より大きい。一部の実施形態において、m及びpの各々は、9より大きい。一部の実施形態において、m及びp

10

20

30

40

50

の各々は、10より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、11より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、12より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、13より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、14より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、15より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、16より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、17より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、18より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、19より大きい。一部の実施形態において、 m 及び p の各々は、20より大きい。

【0202】

一部の実施形態において、 m と p との和は、3より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、4より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、5より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、6より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、7より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、8より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、9より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、10より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、11より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、12より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、13より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、14より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、15より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、16より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、17より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、18より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、19より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、20より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、21より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、22より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、23より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、24より大きい。一部の実施形態において、 m と p との和は、25より大きい。

【0203】

一部の実施形態において、 n は、1であり、且つ m 及び p の少なくとも一方は、1より大きい。一部の実施形態において、 n は、1であり、且つ m 及び p の各々は、独立に、1より大きい。一部の実施形態において、 $m > n$ 及び $p > n$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $SpRp(Sp)_2$ である。一部の実施形態において、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Np)tRp(Sp)m$ である。一部の実施形態において、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Np)_2Rp(Sp)m$ である。一部の実施形態において、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Rp)_2Rp(Sp)m$ である。一部の実施形態において、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)m$ である。一部の実施形態において、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $RpSpRp(Sp)m$ である。一部の実施形態において、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $SpRpRp(Sp)m$ である。

【0204】

一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $SpRpSpSp$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_3Rp(Sp)_3$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_4Rp(Sp)_4$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)tRp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $SpRp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_3Rp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_4Rp(Sp)_5$ である。一部の

10

20

30

40

50

の実施形態において、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ は、 $(Sp)_5Rp(Sp)_5$ である。

【0205】

一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_3Rp(Sp)_3$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_4Rp(Sp)_4$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)mRp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_2Rp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_3Rp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_4Rp(Sp)_5$ である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ は、 $(Sp)_5Rp(Sp)_5$ である。

10

【0206】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、ブロックマーである。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、アルトマーである。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、交互に並んだブロックを含むアルトマーである。一部の実施形態において、ブロックマー又はアルトマーは、化学修飾（有無を含む）、例えば塩基修飾、糖修飾、インターヌクレオチド結合修飾、立体化学等又はそのパターンによって定義することができる。ブロック及び／又は交互単位の例示的修飾、立体化学及びそのパターンとしては、限定はされないが、オリゴヌクレオチドについて記載されるものなど、本開示に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、ブロックマーは、 $\dots SS\dots RR\dots SS\dots RR\dots$ のパターンを含む。一部の実施形態において、アルトマーは、 $SRSRSRSR$ のパターンを含む。

20

【0207】

一部の実施形態において、提供される骨格キラル中心パターンは、繰り返しの $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ 単位を含む。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $(Sp)m(Rp)n$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $SpRp$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $SpSpRp$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $SpRpRp$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $RpRpSp$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、繰り返し単位は、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ である。

30

【0208】

一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号（これらの各々は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるとおりの塩基配列、塩基修飾、糖修飾、骨格結合パターン（インターヌクレオチド結合）及び／又は骨格キラル中心パターン（例えば、結合リン原子の）を含む。

40

50

【0209】

一部の実施形態において、提供される技術は、オリゴヌクレオチドを例えば同位体を使用して標識することを含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、増加したレベルの1つ以上の同位体を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、1つ以上の元素、例えば水素、炭素、窒素等の1つ以上の同位体によって標識される。一部の実施形態において、提供される組成物中の提供されるオリゴヌクレオチド、例えば第1の複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上の塩基修飾、糖修飾及び／又はインターヌクレオチド結合修飾を含み、ここで、オリゴヌクレオチドは、高濃度化したレベルの同位体を含む。一部の実施形態において、同位体は、重水素である。一部の実施形態において、糖の水素が（例えば、2'-デオキシの2'位で）重水素に置き換えられる。一部の実施形態において、塩基の水素が重水素に置き換えられる。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合の水素が重水素に置き換えられる。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の位置で重水素によって（-1Hを-2Hに置き換えて）標識される。一部の実施形態において、水素を重水素に置き換えると、オリゴヌクレオチドの安定性、活性、バイオアベイラビリティ、使い易さ、利便性、有効性及び／又は全身曝露を改善することができる。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドにコンジュゲートされた任意の部分（例えば、ターゲティング部分、脂質等）の1つ以上の1Hが2Hに置換される。かかるオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載される任意の組成物又は方法で 사용할 ことができる。一部の実施形態では、HTTを標的とするオリゴヌクレオチドが1つ以上の同位体を含む。一部の実施形態では、ジストロフィン 20 を標的とするオリゴヌクレオチドが1つ以上の同位体を含む。

【0210】

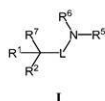
キラル補助剤

一部の実施形態において、提供される技術は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を高い粗純度及び／又は収率で調製するのに特に有用である。一部の実施形態において、キラル制御された（立体制御された／立体選択的な）オリゴヌクレオチド合成では、形成される結合リンキラル中心の立体化学を制御するため、典型的にはキラル補助剤が使用される。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成のためのキラル補助剤として利用し得る化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩を提供する。一部の実施形態において、キラル補助基は、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第9598458号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、又は国際公開第2019/217784号（この各々のキラル補助基が参照により本明細書に援用される）に記載されるものである。

【0211】

一部の実施形態において、本開示は、式 I :

【化 1 8】



の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、

L は、共有結合又は任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキレンであり、ここで、1 つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、- L' - に置き換えられるか；又は L は、L^S であり；

各 L' は、独立に、共有結合、任意選択で置換されている二価の C₁ ~ 3 アルキレン、- C (R³) (R⁴) -、- C (R³) (R⁴) - C (R³) (R⁴) -、- C_y - 又は - C (R³) [C (R⁴)₃] - であり；

R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ の各々は、独立に、- H、- L^S - R'、ハロゲン、- CN、- NO₂、- L^S - Si (R')₃、- OR'、- SR' 又は - N (R₂) であり；

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1 つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁ ~ 6 アルキレン、C₁ ~ 6 アルケニレン、- C ≡ C -、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される 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 -、- C_y -、- O -、- S -、- S - S -、- N (R') -、- C (O) -、- C (S) -、- C (NR') -、- C (O) N (R') -、- N (R') C (O) N (R') -、- N (R') C (O) 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 (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で置換されている基によって置き換えられ、及び 1 つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、C_y L に置き換えられ；

各 - C_y - は、独立に、C₃ ~ 20 脂環族環と、C₆ ~ 20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 20 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 20 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各 C_y L は、独立に、C₃ ~ 20 脂環族環と、C₆ ~ 20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 20 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 20 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基であり；

各 R' は、独立に、- R、- C (O) R、- C O₂ R 又は - S O₂ R であり；

R⁶ は、- L - R' であり；

R⁷ は、- OH 又は - SH であり；

R¹、R²、R³ 及び R⁴ の少なくとも 1 つは、- H でなく；

各 R は、独立に、- H であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族と、C₆ ~ 30 アリールと、C₆ ~ 30 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケ

10

20

30

40

50

イ素から独立に選択される 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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～30 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～30 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の 2つ以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている 3～30 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の 2つ以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている 3～30 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

10

【0212】

一部の実施形態において、L は、共有結合又は任意選択により置換されている C₁～6 アルキレンであり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、－L’－で置き換えられる。一部の実施形態において、L は共有結合である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

【化19】



の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、R⁵と、R¹及びR²の一方又は両方とは、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、R⁵及びそれらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。本開示に広範囲にわたって記載されるとおり、形成される環は、様々なサイズの単環、二環又は多環であり得、様々な数のヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態において、環は、3 員環である。一部の実施形態において、環は、4 員環である。一部の実施形態において、環は、5 員環である。一部の実施形態において、環は、6 員環である。一部の実施形態において、環は、単環である。一部の実施形態において、環は、介在ヘテロ原子以外の追加的な環ヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、環は、1 個の環ヘテロ原子を含有する 3 員環である。一部の実施形態において、環は、2 個の環ヘテロ原子を含有する 3 員環である。一部の実施形態において、環は、1 個の炭素、1 個の窒素及び 1 個の酸素環原子を含有する 3 員環である。

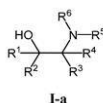
30

【0213】

一部の実施形態において、L は、－C(R³)(R⁴)－である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I－a：

40

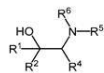
【化20】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 I の化合物は、式 I－a の構造を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

【化 2 1】

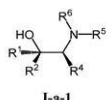


の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、水素でない。

【0 2 1 4】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I - a - 1) :

【化 2 2】



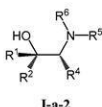
10

の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、水素でなく、且つ R^2 は、 R^1 よりも大きいサイズを有する。一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、式 I - a - 1 の構造を有する。

【0 2 1 5】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I - a - 2) :

【化 2 3】



20

の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、水素でなく、且つ R^2 は、 R^1 よりも大きいサイズを有する。一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、式 I - a - 2 の構造を有する。

【0 2 1 6】

一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒に、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子としてその介在窒素原子を含む任意選択で置換されている 4 ~ 10 員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、 R^5 が結合する窒素の他に環ヘテロ原子を有しない。

30

40

【0 2 1 7】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 は、水素であり、且つ R^2 は、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 は、水素でなく、且つ R^2 は、水素である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 のいずれも水素でない。

【0 2 1 8】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他

50

方は、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～4脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～3脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～2脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～6アルケニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、ビニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、エチニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、ベンジルであり、ここで、ベンジルのフェニル基は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、R¹は、-Hであり、R²は、ベンジルである。一部の実施形態において、R¹は、-Hであり、R²は、-Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、R²は、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、R²は、任意選択で置換されている-CH₂-CPh₂Meである。一部の実施形態において、R²は、-CH₂-CPh₂Meである。一部の実施形態において、R²は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R²は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

20

【化24】



又はその塩である。

【0219】

一部の実施形態において、R¹は、-Hでなく、且つR²は、-Hでない。一部の実施形態において、R¹及びR²は、独立に、Rであり、式中、Rは、-Hでない。一部の実施形態において、R¹は、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族であり、R²は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹は、メチルであり、R²は、フェニルである。

30

【0220】

一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、Rであり、式中、Rは、環部分を含む。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族、C₆～20アリール、1～5個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール及び1～5個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～20脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～10脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₄～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆～20アリールである。一部の

40

50

実施形態において、Rは、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、Rは、フェニルである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の他方は、Rであり、式中、Rは、水素でない。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、置換メチルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、Rは、置換エチルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、本開示に記載されるとおりの環式部分を含むRであり、他方は、本開示に記載されるとおりのアルキル基である。

10

【0221】

一部の実施形態において、R¹及びR²の各々は、独立に、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～20脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、置換されていないC₁～20脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～20アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、直鎖C₁～6アルキルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、R¹とR²とは、同じである。一部の実施形態において、R¹とR²とは、異なる。

20

【0222】

一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～6アルケニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているメチル又はエチルであり、他方は、ビニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、メチルであり、他方は、ビニルである。

30

【0223】

一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているメチル又はエチルであり、他方は、エチニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、メチルであり、他方は、エチニルである。

【0224】

一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、R¹及びR²は、同じ任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、R¹及びR²は、同じ任意選択で置換されているC₁～2アルキルであり、R¹及びR²は、2個以下の炭素原子を含む。一部の実施形態において、R¹及びR¹は、両方ともメチルである。一部の実施形態において、R¹及びR¹は、両方ともエチルである。一部の実施形態において、R¹及びR¹は、両方ともイソプロピルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているC₁～3直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているC₃～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、任意選択で置換されているC₁～3直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているC₅～6シクロアルキルである。一部の実施形態において、R¹は、メチルである。一部の実施形態において、

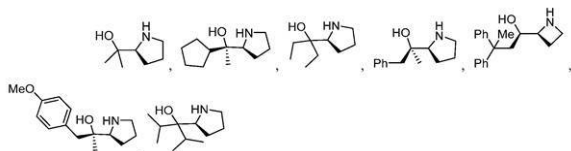
40

50

R² は、シクロペンチルである。一部の実施形態において、R² は、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 3 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、R¹ は、メチルであり、R² は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、R² は、ベンジルである。一部の実施形態において、R² は、p-CH₃O-C₆H₄-CH₂-である。一部の実施形態において、R¹ は、メチル、エチル、シクロヘキシル及び任意選択でフェニルにおいて置換されているベンジルから選択される。一部の実施形態において、R² は、メチル、エチル、シクロヘキシル及び任意選択でフェニルにおいて置換されているベンジルから選択される。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の各々は、メチル、エチル、シクロヘキシル及び任意選択でフェニルにおいて置換されているベンジルから独立に選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

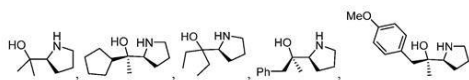
【化 2 5】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

【化 2 6】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 2 7】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30

【化 2 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 2 9】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40

【化 3 0】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

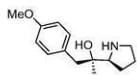
【化 3 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

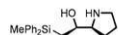
50

【化 3 2】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 3 3】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 3 4】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 3 5】

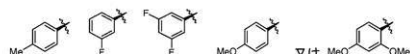


又はその塩である。

【0 2 2 5】

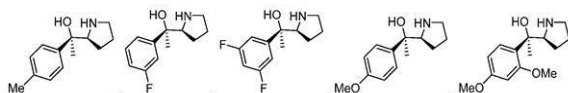
一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹ は、メチルであり、R² は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹ は、メチルであり、R² は、フェニルである。一部の実施形態において、R¹ は、メチルであり、R² は、

【化 3 6】



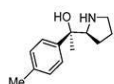
である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 3 7】



又はその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 3 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 3 9】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

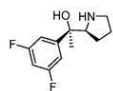
20

30

40

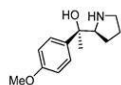
50

【化 4 0】



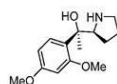
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 2】



又はその塩である。

【0 2 2 6】

一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、独立に、R であり、式中、R は、任意選択で置換されているアリール基である。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、独立に、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、フェニルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

【化 4 3】



又はその塩である。

【0 2 2 7】

一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、0～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている 3～7 員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、かかる形成される単環式の環は、3 員環；一部の実施形態において 4 員環；一部の実施形態において 5 員環；一部の実施形態において 6 員環；一部の実施形態において 7 員環；一部の実施形態において 8 員環；一部実施形態において 9 員環；及び一部実施形態において 10 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、脂肪族である。一部の実施形態において、形成される環は、不飽和を含まない。一部の実施形態において、形成される環は、飽和、部分不飽和及び／又は部分芳香族であり、例えば縮合飽和、部分不飽和及び／又は芳香族部分を含む二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、かかる形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、かかる形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、R¹ 及び R² が結合する炭素は、キラルでない。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じであり、それらが結合する炭素は、キラルでない。一部の実施形態において、R¹ 及び R² によってそれらが結合する炭素原子と一緒にあって形成される環は、不斉を導入せず、R¹ 及び R² が結合する炭素原子は、キラルでない。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、異なり、それらが結合する炭素は、キラルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² によってそれらが結合する炭素原子と一緒にあって形

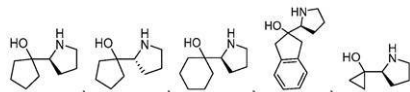
30

40

50

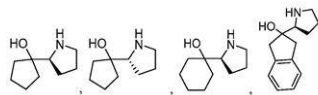
成される環は、不斉を導入し、R¹ 及び R² が結合する炭素原子は、キラルでない。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 4】



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 5】



10

及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 6】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 7】



20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 4 9】



30

又はその塩である。

【0 2 2 8】

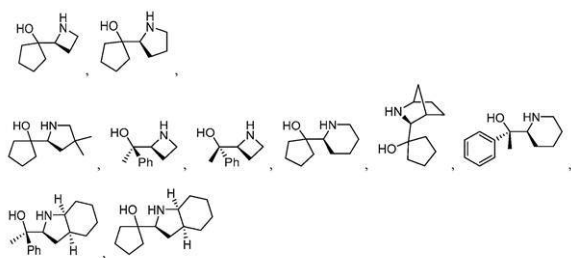
一部の実施形態において、R⁴ 及び R⁵ は、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、8 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、9 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、10 員環である。一部の実施形態において、R³ は、-H であり、R⁴ 及び R⁵ は、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³ は、-H であり、R⁴ 及び R⁵ は、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（R⁵ が付いているもの）を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態におい

40

50

て、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている4～7員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている4員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている5員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている6員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている7員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている8員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている9員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R³は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子（R⁵が付いているもの）を有する任意選択で置換されている10員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、R⁴及びR⁵がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、置換されている。一部の実施形態において、R⁴及びR⁵がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、置換されていない。一部の実施形態において、R⁴及びR⁵がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、単環である。一部の実施形態において、R⁴及びR⁵がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、二環である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方並びにR³及びR⁴の一方は、それらの介在原子と一緒にあって、0～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子の他に追加のヘテロ原子を有しない。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子に加えて追加の環ヘテロ原子を有する。形成される例示的な環については、本開示に広範囲にわたって記載される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化50】



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

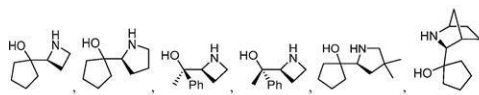
20

30

40

50

【化 5 1】



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2】



10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 3】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 4】



20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 5】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 6】



30

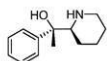
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 7】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8】



40

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

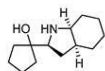
【化 5 9】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

【化 6 0】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1】



又はその塩である。

【0 2 2 9】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の 1 つ又は 2 つは、 R^3 、 R^4 及び R^5 の 1 つ以上並びに介在原子と一緒にあって、0～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の 1 つ又は 2 つは、 R^3 及び R^4 の 1 つ又は 2 つ並びに介在原子と一緒にあって、0～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の 1 つ又は 2 つは、 R^5 及び介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の 1 つ又は 2 つは、 R^5 、 R^3 及び R^4 の 1 つ又は 2 つ並びに介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の 1 つ又は 2 つは、 R^5 、 R^3 及び R^4 の 1 つ又は 2 つ並びに介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 6～20 員環の二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の 1 つ又は 2 つは、 R^5 、 R^3 及び R^4 の 1 つ又は 2 つ並びに介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 8～20 員環の二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R^5 、 R^3 及び R^4 の 1 つ並びに介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 8～20 員環の二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R^5 、 R^3 及び R^4 の 1 つ並びに介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 8～20 員環の二環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、8 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、9 員環である。

【0 2 3 0】

一部の実施形態において、 R^5 は、 R^1 及び R^2 の一方並びにそれらの介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^5 は、 R^3 及び R^4 の一方並びにそれらの介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。形成される例示的な環については、本開示に広範囲にわたって記載される。一部の実施形態において、形成される環は、3 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6 員環である。一部の実施形態において、 R^5 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 又は R^4 と一緒にあって任意選択で置換されている環を形成しない。一部の実施形態において、 R^5 は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^5 は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^5 は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^5 は、メチルである。一部の実施形態において、 R^5 は、エチルである。一部の実施形態において、 R^5 は、イソプロピルである。

10

20

30

40

50

【0231】

一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化62】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化63】



10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化64】



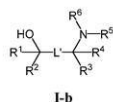
又はその塩である。

【0232】

一部の実施形態において、Lは、 $-L'-C(R^3)(R^4)-$ である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式I-b：

20

【化65】



I-b

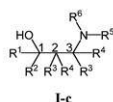
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式Iの化合物は、式I-bの構造を有する。

【0233】

一部の実施形態において、L'は共有結合である。一部の実施形態において、L'は $-C(R^3)(R^4)-$ である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式I-c：

30

【化66】



I-c

の構造又はその塩を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式Iの化合物は、式I-cの構造を有する。

【0234】

一部の実施形態において、C2上のR3及びR4の一方は、R5と一緒に、それらの介在原子と共に、窒素原子（R5が付いているもの）を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C3上のR3及びR4の一方は、R5と一緒に、それらの介在原子と共に、窒素原子（R5が付いているもの）を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C2上のR3及びR4の一方並びにC3上のR3及びR4の一方は、それらの介在原子と一緒に、0～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ炭素原子上のR3及びR4は、その炭素原子と一緒に、0～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C2上のR3及びR4は、C2と一緒に、0～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換され

40

50

ている 3 ～ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C 3 上の R 3 及び R 4 は、C 3 と一緒になって、0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ～ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。例えば、R 3 / R 4 及び R 5、R 3 / R 4 及び R 3 / R 4 等によって形成される例示的なかかる環部分については、本開示に広範囲にわたって記載され、例えば 4 員環、5 員環、6 員環、7 員環、単環式、二環式、多環式、置換、非置換、（介在原子の他に）追加の環ヘテロ原子を伴うもの、追加の環ヘテロ原子を伴わないもの、その組み合わせ等であり得る。

【0235】

一部の実施形態において、C 2 上の R 3 は、水素である。一部の実施形態において、C 2 上の R 4 は、水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R 3 は、水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R 4 は、水素である。一部の実施形態において、C 2 上の R 3 及び R 4 は、両方とも水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R 3 及び R 4 は、両方とも水素である。一部の実施形態において、C 2 上の R 3 及び R 4 の両方並びに C 3 上の R 3 及び R 4 の一方は、水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R 3 及び R 4 の両方並びに C 2 上の R 3 及び R 4 の一方は、水素である。

10

【0236】

一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化67】



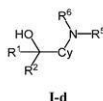
20

又はその塩である。

【0237】

一部の実施形態において、L は、-Cy- である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-d：

【化68】



I-d

30

の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 I の化合物は、式 I-d の構造を有する。一部の実施形態において、-Cy- は、1, 2-二価である。一部の実施形態において、-Cy- は、任意選択で置換されているシクロアルキレンである。一部の実施形態において、-Cy- は、任意選択で置換されている

【化69】



である。一部の実施形態において、-Cy- は、任意選択で置換されている

40

【化70】



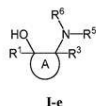
である。

【0238】

一部の実施形態において、R 1 及び R 2 の一方並びに R 3 及び R 4 の一方は、R であり、それらの介在原子と一緒に、本開示に記載されるとおりの 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ～ 20 員環、例えば本明細書に記載されるとおりの環 A を形成する。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-e：

50

【化 7 1】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 I の化合物は、式 I - e の構造を有する。

【0239】

一部の実施形態において、R 1 及び R 2 の一方及び R 4 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環を形成する。一部の実施形態において、R 3 は、-H であり、R 1 及び R 2 の一方及び R 4 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環を形成する。一部の実施形態において、R 2 及び R 4 は、それらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されている環（例えば、式 I - e）を形成する。一部の実施形態において、形成される環、例えば式 I - e における環 A は、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、3 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、8 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、9 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、10 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、部分不飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、ヘテロ原子を有しない。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 3 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 4 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 5 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 6 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 7 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 8 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 9 員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 10 員環の飽和脂肪族環である。

【0240】

一部の実施形態において、R 3 は、-H であり、R 1 は、任意選択で置換されている C 1～6 脂肪族又はフェニルであり、R 5 は、任意選択で置換されている C 1～6 脂肪族であり、R 6 は、-H である。一部の実施形態において、R 3 は、-H であり、R 1 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されている環を形成し、R 6 は、-H である。一部の実施形態において、R 3 は、-H であり、R 1 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 5 又は 6 員環を形成し、R 6 は、-H である。一部の実施形態において、R 3 は、-H であり、R 1 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒にあって、R 5 が結合している窒素の他にヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている 5 員環の飽和環を形成し、R 6 は、-H である。一部の実施形態において、R 3 は、-H であり、R 1 及び R 5 は、それらの介在原子と一緒にあって、R 5 が結合している窒素の他にヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている 6 員環の飽和環を形成し、R 6 は、-H である。一部の実施形態において、R 1 及び R 5 が一緒にあって形成する環は非置換である。

【0241】

一部の実施形態において、 $-OH$ 及び $-N(R^5)(R^6)$ は、トランスである。一部の実施形態において、 $-OH$ 及び $-N(R^5)(R^6)$ は、シスである。一部の実施形態において、 R^1 及び $-OH$ が結合している炭素は、 R である。一部の実施形態において、 R^1 及び $-OH$ が結合している炭素は、 S である。一部の実施形態において、 R^1 は、水素である。一部の実施形態において、 R^1 は、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族又はフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルである。一部の実施形態において、 R^1 は、フェニルである。一部の実施形態において、 R^3 は、水素である。一部の実施形態において、 R^5 は、水素である。一部の実施形態において、 R^5 は、水素でない。一部の実施形態において、 R^5 は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族又はフェニルである。一部の実施形態において、 R^5 は、メチルである。一部の実施形態において、 R^5 は、フェニルである。一部の実施形態において、 R^6 は、水素である。一部の実施形態において、 R^6 は、水素でない。一部の実施形態において、特定の例示的データによって実証されたとおり、トランス $-OH$ 及び $-N(R^5)(R^6)$ を含む化合物は、高い収率及び／又はジアステレオ選択性を提供することができる。一部の実施形態において、特定の例示的データによって実証されたとおり、トランス $-OH$ 及び $-N(R^5)(R^6)$ を含む化合物は、高い収率及びジアステレオ選択性の両方を提供することができる。

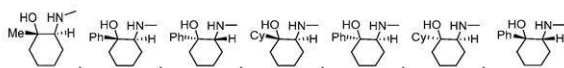
10

【0242】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I-eの化合物は、

20

【化72】



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化73】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30

【化74】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化75】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40

【化76】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化77】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

【化 7 8】



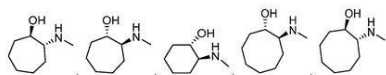
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 7 9】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 8 0】



又はその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 8 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 8 2】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 8 3】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 8 4】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 8 5】

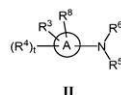


又はその塩である。

【0 2 4 3】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I I :

【化 8 6】



II

の構造又はその塩を有し、式中、

環 A は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ～ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環であ

10

20

30

40

50

り；

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵の各々は、独立に、-H、-LS-R、ハロゲン、-CN、-NO₂、-LS-Si(R)₃、-OR、-SR又は-N(R)₂であり；

各LSは、独立に、共有結合であるか、又はC₁～30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁～6アルキレン、C₁～6アルケニレン、-C≡C-、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される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) 10
(R')-、-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で置換される基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立 20
に、CyLに置き換えられ；

各-Cy-は、独立に、C₃～20脂環族環と、C₆～20アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各CyLは、独立に、C₃～20脂環族環と、C₆～20アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換 30
されている四価の基であり；

各R'は、独立に、-R、-C(O)R、-C(O)OR又は-S(O)₂Rであり；

tは、0～20であり；

R⁶は、-L-R'であり；

R⁸は、-L-R⁷、-L-C(R¹)(R²)-R⁷又は-LS-R⁷であり；

R⁷は、-OH又は-SHであり；

Lは、共有結合又は任意選択で置換されているC₁～6アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-L'-に置き換えられるか；又はLは、LSであり；

L'は、共有結合、任意選択で置換されている二価のC₁～3アルキレン、-C(R³)(R⁴)-、-C(R³)(R⁴)-C(R³)(R⁴)-、-Cy-又は-C(R³) [C(R⁴)₃]-であり； 40

各Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁～30脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族と、C₆～30アリールと、C₆～30アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は 50

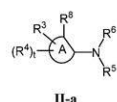
2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0244】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式II-a：

【化87】

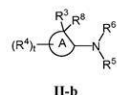


の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式IIの化合物は、式II-aの構造を有する。

【0245】

一部の実施形態において、提供される構造II-aの化合物は、式II-b：

【化88】

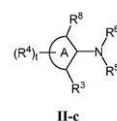


の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式II-aの化合物は、式II-bの構造を有する。

【0246】

一部の実施形態において、構造II-aの提供される化合物は、式II-c：

【化89】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式II-aの化合物は、式II-cの構造を有する。

【0247】

一部の実施形態において、R8は、-OHである。一部の実施形態において、R6は、-Hである。一部の実施形態において、R5は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R5は、メチルである。一部の実施形態において、tは、0である。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R3は、メチルである。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R3は、フェニルである。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているC3～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、R3は、シクロヘキシルである。

【0248】

一部の実施形態において、環Aは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、環Aは、任意選択で二環系又は

10

20

30

40

50

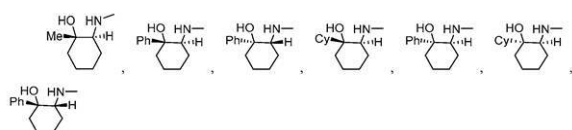
多環系の一部としての、少なくとも1つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、環Aは、単環である。一部の実施形態において、環Aは、少なくとも1つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分及び任意選択で1つ以上の芳香族単環部分を含む二環又は多環である。一部の実施形態において、環Aは、少なくとも1つの飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、R⁸は、環Aのsp³環原子に連結している。一部の実施形態において、R⁸は、環Aのsp³炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、R³は、環Aのsp³環原子に連結している。一部の実施形態において、R³は、環Aのsp³炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、-N(R⁵)(R⁶)は、環Aのsp³環原子に連結している。一部の実施形態において、-N(R⁵)(R⁶)は、環Aのsp³炭素環原子に連結している。

10

【0249】

一部の実施形態において、環Aは、任意選択で置換されているC₃~10シクロアルキルである。一部の実施形態において、環Aは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、環Aは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、R⁸及び-N(R⁵)(R⁶)は、シスである。一部の実施形態において、R⁸及び-N(R⁵)(R⁶)は、トランスである。一部の実施形態において、提供される式IIの化合物は、

【化90】



20

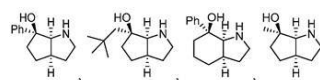
及びその塩から選択される。

【0250】

一部の実施形態において、提供される化合物は、II-cの化合物又はその塩である。一部の実施形態において、R³及びR⁵は、Rであり、一緒になって、本開示に記載されるおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、提供される式IIの化合物は、

30

【化91】

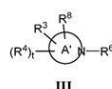


及びその塩から選択される。

【0251】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式III:

【化92】



40

の構造又はその塩を有し、式中、

環A'は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3~20員環の単環式、二環式又は多環式の環であり、式中、環A'は-N(R⁶)-部分を含み；

R¹、R²、R³及びR⁴の各々は、独立に、-H、-LS-R、ハロゲン、-CN、-NO₂、-LS-Si(R)₃、-OR、-SR又は-N(R)₂であり；

各LSは、独立に、共有結合であるか、又はC₁~30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ

50

脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R_3)]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 CyL に置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環と、 $C_6 \sim 20$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各 CyL は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環と、 $C_6 \sim 20$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

t は、0～20であり；

R^6 は、 $-L-R'$ であり；

R^8 は、 $-L-R^7$ 、 $-L-C(R^1)(R^2)-R^7$ 又は $-LS-R^7$ であり；

R^7 は、 $-OH$ 又は $-SH$ であり；

L は、共有結合又は任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $-L'-$ に置き換えられるか；又は L は、 LS であり；

L' は、共有結合、任意選択で置換されている二価の $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-Cy-$ 又は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族と、 $C_6 \sim 30$ アリールと、 $C_6 \sim 30$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 30$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

20

30

40

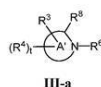
50

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0252】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式III-a:

【化93】



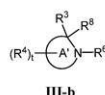
10

の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式IIIの化合物は、式III-aの構造を有する。

【0253】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式III-b:

【化94】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式III-aの化合物は、式III-bの構造を有する。

20

【0254】

一部の実施形態において、R8は、-N(R6)-(N1)における窒素原子に隣接する炭素原子(C2)に結合する(例えば、式III-a、式III-b等)。一部の実施形態において、R8は、C2(C3)に隣接する炭素原子に結合する。一部の実施形態において、R8は、C2(C4)でないC3に隣接する炭素原子に結合する。一部の実施形態において、R8は、C3(C5)でないC4に隣接する炭素原子に結合する。一部の実施形態において、R8は、C4(C6)でないC5に隣接する炭素原子に結合する。

【0255】

一部の実施形態において、R8は、-OHである。一部の実施形態において、R6は、-Hである。一部の実施形態において、R5は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R5は、メチルである。一部の実施形態において、tは、0である。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R3は、メチルである。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R3は、フェニルである。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているC3～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、R3は、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、R3は、シクロヘキシルである。

30

【0256】

一部の実施形態において、環A'は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環であり、式中、環A'は、-N(R6)-部分を含む。一部の実施形態において、環A'は、本開示に記載されるとおりの環Aであり、式中、環Aは、窒素環原子を含む。一部の実施形態において、環A'は、任意選択で二環系又は多環系の一部としての、少なくとも1つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、環A'は、単環である。一部の実施形態において、環A'は、少なくとも1つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分及び任意選択で1つ以上の芳香族単環部分を含む二環又は多環である。一部の実施形態において、環A'は、少なくとも1つの飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、R8は、環A'のsp³炭素

40

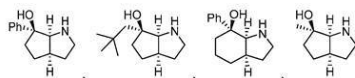
50

環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^3 は、環 A' の sp^3 環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^3 は、環 A' の sp^3 炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^6 が結合する窒素は、 sp^3 である。

【0257】

一部の実施形態において、提供される式ⅠⅠⅠの化合物は、

【化95】



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、一部の実施形態において、提供される式ⅠⅠⅠの化合物は、以下の表4に掲載される化合物及びその塩から選択される。

【0258】

一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-aの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-a-1の化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-a-2の化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-bの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-cの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-dの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式Ⅰ-eの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ-aの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ-bの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠ-cの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠⅠの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠⅠ-aの化合物である。一部の実施形態において、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠⅠ-bの化合物である。

【0259】

【表1】

表1. 例示的化合物。

化合物番号	構造	化合物番号	構造
WV-CA-001		WV-CA-012	
WV-CA-002		WV-CA-012-R	
WV-CA-002-S		WV-CA-013	
WV-CA-003		WV-CA-014	
WV-CA-004		WV-CA-014-R	

【0260】

10

20

30

40

50

【表 2】

WV-CA-005-D		WV-CA-015	
WV-CA-005-L		WV-CA-016	
WV-CA-006		WV-CA-021	
WV-CA-011		WV-CA-022	
WV-CA-011-S		WV-CA-023	
WV-CA-040		WV-CA-050	
WV-CA-041-D		WV-CA-051	
WV-CA-041-L		WV-CA-052	
WV-CA-042		WV-CA-053	
WV-CA-043		WV-CA-054	
WV-CA-044-R+S		WV-CA-056	

10

20

【0 2 6 1】

【表 3】

WV-CA-045		WV-CA-056-S	
WV-CA-046		WV-CA-057	
WV-CA-048		WV-CA-058	
WV-CA-049		WV-CA-059	
WV-CA-059-R		WV-CA-073-S	
WV-CA-060		WV-CA-074-M	
WV-CA-062		WV-CA-074-R	
WV-CA-063-S		WV-CA-074-S	
WV-CA-064-S		WV-CA-076	
WV-CA-065-S		WV-CA-077	
WV-CA-067		WV-CA-078	

30

40

【0 2 6 2】

50

【表 4】

WV-CA-068-S		WV-CA-079	
WV-CA-069-S		WV-CA-080	
WV-CA-072-S		WV-CA-081	
WV-CA-082		WV-CA-097	
WV-CA-083		WV-CA-098	
WV-CA-084		WV-CA-099	
WV-CA-088		WV-CA-100-D	
WV-CA-089		WV-CA-100-L	
WV-CA-090		WV-CA-101	
WV-CA-091		WV-CA-102	
WV-CA-093		WV-CA-103	

10

20

【 0 2 6 3 】

【表 5】

WV-CA-094		WV-CA-104	
WV-CA-096		WV-CA-105	
WV-CA-106		WV-CA-117	
WV-CA-107		WV-CA-118	
WV-CA-108		WV-CA-118-S	
WV-CA-109		WV-CA-119	
WV-CA-109a		WV-CA-120	
WV-CA-110		WV-CA-121	
WV-CA-111		WV-CA-122	
WV-CA-112		WV-CA-123	
WV-CA-113		WV-CA-124	

30

40

【 0 2 6 4 】

50

【表 6】

WV-CA-116		WV-CA-125	
WV-CA-126		WV-CA-146	
WV-CA-127		WV-CA-147	
WV-CA-128		WV-CA-148	
WV-CA-129		WV-CA-149	
WV-CA-130		WV-CA-150	
WV-CA-131		WV-CA-151	
WV-CA-132		WV-CA-152	
WV-CA-133		WV-CA-153	

10

20

【 0 2 6 5】

【表 7】

WV-CA-134		WV-CA-154	
WV-CA-145		WV-CA-155	
WV-CA-156		WV-CA-172	
WV-CA-157		WV-CA-173	
WV-CA-163		WV-CA-174	
WV-CA-164		WV-CA-175	
WV-CA-165		WV-CA-176	

30

40

【 0 2 6 6】

50

【表 8】

WV-CA-423		WV-CA-180	
WV-CA-424		WV-CA-181	
WV-CA-165		WV-CA-182	
WV-CA-166		WV-CA-183	
WV-CA-167		WV-CA-188	
WV-CA-201		WV-CA-229	
WV-CA-202		WV-CA-231	
WV-CA-203		WV-CA-233	

10

20

【0 2 6 7】

【表 9】

WV-CA-204		WV-CA-234	
WV-CA-204a		WV-CA-301	
WV-CA-206		WV-CA-304	
WV-CA-209		WV-CA-306	
WV-CA-225		WV-CA-307	
WV-CA-226		WV-CA-308	
WV-CA-227		WV-CA-309	
WV-CA-310		WV-CA-320	
WV-CA-311		WV-CA-321	
WV-CA-312		WV-CA-322	
WV-CA-313		WV-CA-323	

30

40

【0 2 6 8】

50

【表 10】

WV-CA-314		WV-CA-324	
WV-CA-315		WV-CA-325	
WV-CA-316		WV-CA-326	
WV-CA-317		WV-CA-327	
WV-CA-318		WV-CA-328	
WV-CA-319		WV-CA-329	
WV-CA-330		WV-CA-340	
WV-CA-331		WV-CA-341	
WV-CA-332		WV-CA-342	

10

20

【0269】

【表 11】

WV-CA-333		WV-CA-343	
WV-CA-334		WV-CA-344	
WV-CA-335		WV-CA-344a	
WV-CA-336		WV-CA-345	
WV-CA-337		WV-CA-346	
WV-CA-338		WV-CA-347	
WV-CA-339		WV-CA-348	
WV-CA-349		WV-CA-358	
WV-CA-350		WV-CA-359	
WV-CA-351		WV-CA-360	
WV-CA-352		WV-CA-361	

30

40

【0270】

50

【表 1 2】

WV-CA-352a		WV-CA-363	
WV-CA-353		WV-CA-364	
WV-CA-354		WV-CA-365	
WV-CA-355		WV-CA-366	
WV-CA-356		WV-CA-367	
WV-CA-357		WV-CA-368	
WV-CA-369		WV-CA-369	
WV-CA-370		WV-CA-370	
WV-CA-371		WV-CA-371	
WV-CA-372		WV-CA-372	

10

20

【0 2 7 1】

【表 1 3】

WV-CA-373		WV-CA-373	
WV-CA-374		WV-CA-374	
WV-CA-375		WV-CA-375	
WV-CA-376		WV-CA-376	
WV-CA-377		WV-CA-377	
WV-CA-378		WV-CA-378	
WV-CA-379		WV-CA-395	
WV-CA-380		WV-CA-396	

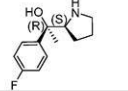
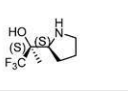
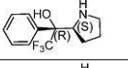
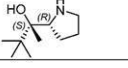
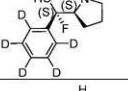
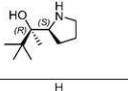
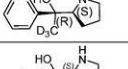
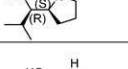
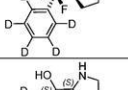
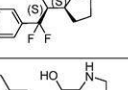
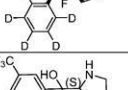
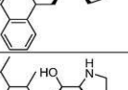
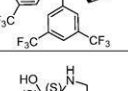
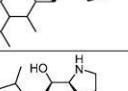
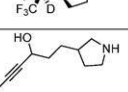
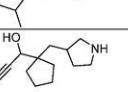
30

40

【0 2 7 2】

50

【表 1 4】

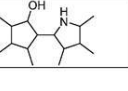
WV-CA-381		WV-CA-397	
WV-CA-382		WV-CA-398	
WV-CA-383		WV-CA-398a	
WV-CA-384		WV-CA-399	
WV-CA-385		WV-CA-400	
WV-CA-385a		WV-CA-408	
WV-CA-386		WV-CA-409	
WV-CA-394		WV-CA-410	
WV-CA-419		WV-CA-421	

10

20

【0 2 7 3】

【表 1 5】

WV-CA-420			

【0 2 7 4】

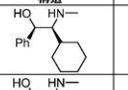
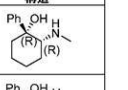
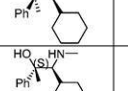
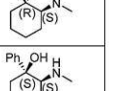
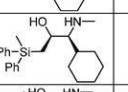
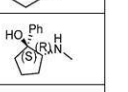
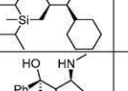
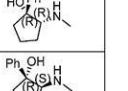
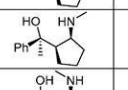
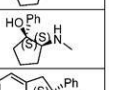
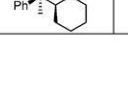
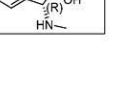
一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

30

【0 2 7 5】

【表 1 6】

表2. 例示的化合物。

化合物番号	構造	化合物番号	構造
WV-CA-007		WV-CA-025	
WV-CA-008		WV-CA-026	
WV-CA-008-S		WV-CA-027	
WV-CA-009		WV-CA-028	
WV-CA-010		WV-CA-029	
WV-CA-017		WV-CA-030	
WV-CA-018		WV-CA-031	
WV-CA-019		WV-CA-032	

40

50

【 0 2 7 6 】

【表 1 7】

WV-CA-020		WV-CA-033	
WV-CA-024		WV-CA-034	
WV-CA-035		WV-CA-070-S	
WV-CA-036		WV-CA-071S	
WV-CA-037		WV-CA-075-S	
WV-CA-038		WV-CA-092	
WV-CA-039		WV-CA-114	
WV-CA-047		WV-CA-115	
WV-CA-055		WV-CA-135	
WV-CA-061		WV-CA-136	
WV-CA-066-R		WV-CA-137	
WV-CA-070		WV-CA-138	

10

20

【 0 2 7 7 】

【表 1 8】

WV-CA-139		WV-CA-169	
WV-CA-140		WV-CA-170	
WV-CA-141		WV-CA-171	
WV-CA-142		WV-CA-205	
WV-CA-158		WV-CA-207	
WV-CA-159		WV-CA-208	
WV-CA-160		WV-CA-210	
WV-CA-161		WV-CA-211	
WV-CA-162		WV-CA-216	
WV-CA-168		WV-CA-217	
WV-CA-218		WV-CA-302	

30

40

【 0 2 7 8 】

50

【表 19】

WV-CA-219		WV-CA-303	
WV-CA-220		WV-CA-305	
WV-CA-221		WV-CA-362	
WV-CA-222		WV-CA-387	
WV-CA-223		WV-CA-388	
WV-CA-224		WV-CA-389	
WV-CA-228		WV-CA-390	
WV-CA-232		WV-CA-391	
WV-CA-235		WV-CA-392	
WV-CA-393		WV-CA-412	

10

20

【0279】

【表 20】

WV-CA-401		WV-CA-413	
WV-CA-402		WV-CA-414	
WV-CA-404		WV-CA-415	
WV-CA-405		WV-CA-416	
WV-CA-406		WV-CA-417	
WV-CA-407		WV-CA-418	
WV-CA-411			

30

【0280】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 2 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 2 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

40

【0281】

【表 21】

表3. 例示的化合物。

化合物番号	構造	化合物番号	構造
WV-CA-085		WV-CA-179	
WV-CA-086		WV-CA-184	
WV-CA-087		WV-CA-185	

50

【 0 2 8 2 】

【表 2 2】

WV-CA-087a		WV-CA-186	
WV-CA-087b		WV-CA-187	
WV-CA-095		WV-CA-189	
WV-CA-143		WV-CA-190	
WV-CA-144		WV-CA-191	
WV-CA-177		WV-CA-192	
WV-CA-178		WV-CA-193	
WV-CA-194		WV-CA-212	
WV-CA-195		WV-CA-213	

10

20

【 0 2 8 3 】

【表 2 3】

WV-CA-196		WV-CA-214	
WV-CA-197		WV-CA-215	
WV-CA-198		WV-CA-403	
WV-CA-199		WV-CA-422	
WV-CA-200			

30

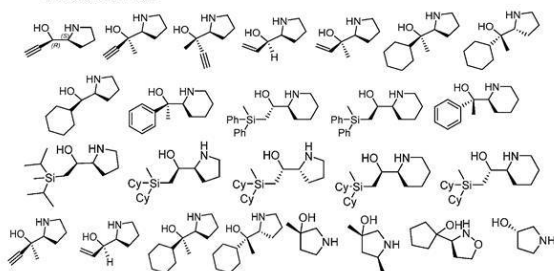
【 0 2 8 4 】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 3 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 3 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【 0 2 8 5 】

【表 2 4】

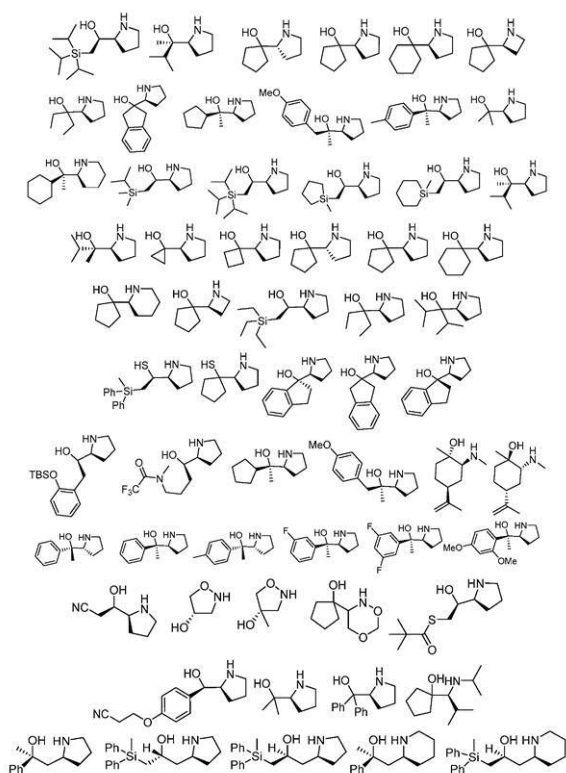
表4. 例示的化合物。



50

【 0 2 8 6 】

【表 2 5】

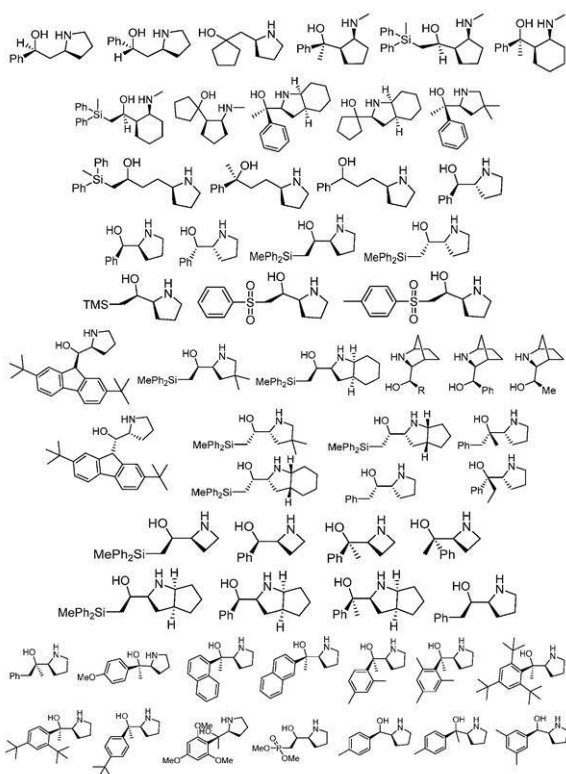


10

20

【 0 2 8 7 】

【表 2 6】



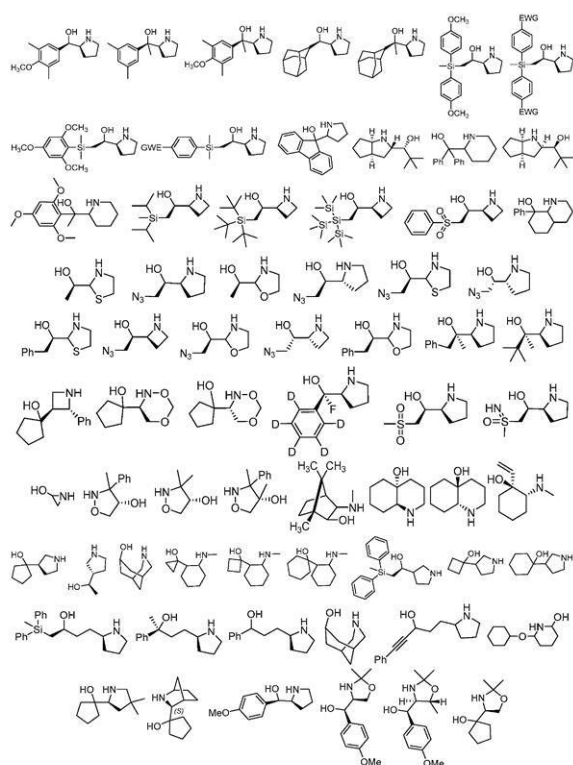
30

40

【 0 2 8 8 】

50

【表 2 7】

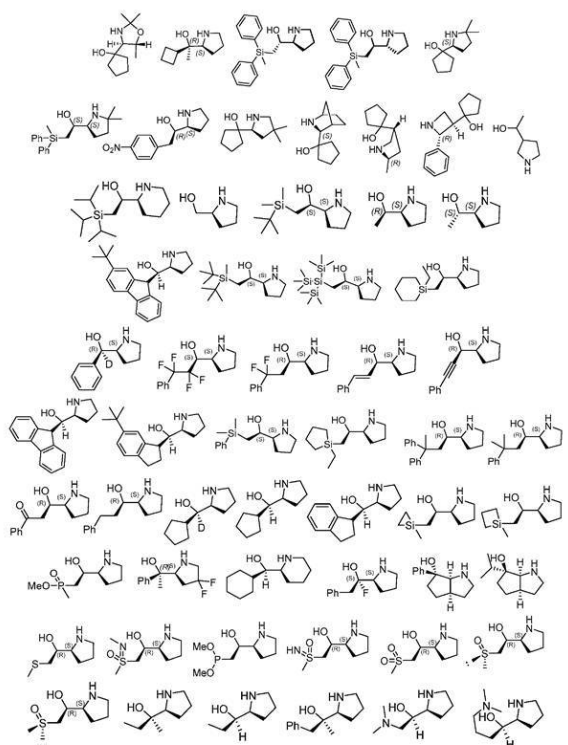


10

20

【0 2 8 9】

【表 2 8】



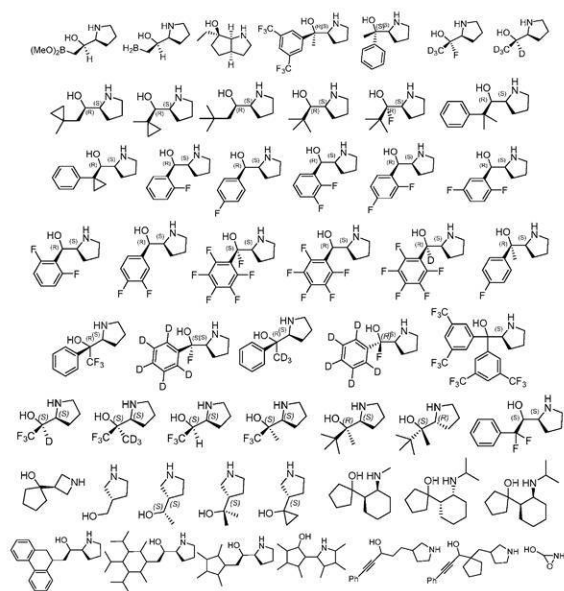
30

40

【0 2 9 0】

50

【表 2 9】



10

【0291】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 4 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 4 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

20

【0292】

一部の実施形態において、キラル補助基は塩基によって容易に除去することができ（例えば、実質的に水を含まない無水条件下で；多くの場合、好ましくは、かかるキラル補助基を含むインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドが、特に塩基の存在下における相当量の水を含む条件／試薬系（例えば、 NH_4OH を使用する切断条件／試薬系）に曝露される前は、塩基に不安定である）、本明細書に記載されるとおりの様々な利点、例えば、高い粗純度、高い収率、高い立体選択性、より単純化された作業、より少ないステップ、製造コストの一層の削減、及び／又はより単純化された下流製剤化（例えば、切断後の 1 つ又は複数の塩の量が少ない）等を提供する。一部の実施形態において、かかる補助基は、他の官能基及び／又は保護基との代替的又は追加的な化学的適合性を提供し得る。一部の実施形態において、塩基に不安定なキラル補助基は、キラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $\text{n}001$ などの中性インターヌクレオチド結合）の構築に特に有用である；一部の例では、こうしたキラル補助基は、例えば、無水条件下での塩基を用いた除去と共に利用されるとき、高い立体選択性と共に収率及び／又は粗純度の大幅な改善をもたらすことができる。一部の実施形態において、かかるキラル補助基は、酸素原子（例えば、これは、対応するキラル補助基化合物、例えば、式 I の化合物の $-\text{OH}$ 基に対応する）を介して結合リンに結合し、その酸素が結合するキラル補助基の炭素原子（ α 炭素）も $-\text{H}$ に結合し（他の基；一部の実施形態では、第二級炭素に加えて）、及びキラル補助基の次の炭素原子（ β 炭素）は 1 つ又は 2 つの電子求引基に結合する。一部の実施形態において、 R^7 は $-\text{OH}$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-\text{H}$ である。一部の実施形態において、 R^2 は 1 つ又は 2 つの電子求引基を含むか、又は他の方法で塩基によるキラル補助基の除去を促進することができる。一部の実施形態において、 R^6 は $-\text{H}$ である。一部の実施形態において、 R^1 は $-\text{H}$ であり、 R^2 は 1 つ又は 2 つの電子求引基を含み、 R^6 は $-\text{H}$ であり、 R^7 は $-\text{OH}$ であり、及び L のメチレン単位は $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$ で置き換えられ、 R^3 及び R^4 のうちの一方は、 R^5 と一緒になって、それらの介在原子と共に本明細書に記載されるとおりの環（例えば、 R^5 が付いている窒素原子に加えて 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有

30

40

50

する、任意選択により置換されている3～20員単環式、二環式又は多環式環（例えば、R⁵が付いている窒素原子に加えて他のヘテロ原子を有しない任意選択により置換されている3、4、5、又は6員単環式飽和環）を形成する。

【0293】

当業者が理解するとおり、様々な電子求引基が当技術分野において公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、電子求引基は、例えば、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(R^1)-$ 、 $-P(S)R^1-$ 又は $-C(O)-$ を含み、及び／又はそれを介して炭素原子に連結される。一部の実施形態において、電子求引基は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-P(W)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、又は $-P(S)(R^1)_2$ である。一部の実施形態において、電子求引基は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-P(W)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、又は $-P(S)(R^1)_2$ のうちの1つ以上で置換されているアリール又はヘテロアリール、例えばフェニルである。

10

【0294】

一部の実施形態において、R²は $-L-R'$ である。一部の実施形態において、R²は $-L'-L''-R'$ であり、式中、L'は、 $-C(2R)$ 又は任意選択により置換されている $-CH_2-$ であり、及びL''は、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(R')O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(OR')O-$ 、 $-P(O)[N(R')]$ 、 $-P(O)[N(R')]O-$ 、 $-P(O)[N(R')][N(R')]$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 又は $-S-$ である。一部の実施形態において、L'は $-C(R)_2-$ である。一部の実施形態において、L'は、任意選択により置換されている $-CH_2-$ である。

20

【0295】

一部の実施形態において、L'は $-C(R)_2-$ である。一部の実施形態において、各Rは、独立に、水素であるか、又はC₁～C₆脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択される、任意選択により置換されている基である。一部の実施形態において、L'は $-CH_2-$ である。一部の実施形態において、L''は、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-L'-C(O)N(R')_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-L'-P(O)(R')_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-L'-P(S)(R')_2$ である。一部の実施形態において、各R'は、独立に、本開示の記載（例えば、Rについて記載される実施形態）のとおりの任意選択により置換されている脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、各R'は、独立に、任意選択により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、各R'は、独立に、任意選択により置換されているフェニルであり、ここで、1つ以上の置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、各R'は、独立に、置換フェニルであり、ここで、1つ以上の置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、各R'は、独立に、置換フェニルであり、ここで置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、2個のR'は同じである。一部の実施形態において、2個のR'は異なる。一部の実施形態において、R²は、 $-L'-S(O)R'$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-L'-C(O)N(R')_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-L'-S(O)_2R'$ である。一部の実施形態において、R'は、本開示の記載（例えば、Rについて記載される実施形態）のとおりの任意選択により置換されている脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール、又はヘテロアリール

30

40

50

である。一部の実施形態において、 R' は、任意選択により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R' は、任意選択により置換されているフェニルであり、ここで、1つ以上の置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、 R' は置換フェニルであり、ここで、1つ以上の置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、 R' は置換フェニルであり、ここで各置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、 R' は一置換フェニルである。一部の実施形態において、 R' は一置換フェニルであり、ここで置換基は、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-F$ から独立に選択される。一部の実施形態において、置換基は電子求引基である。一部の実施形態において、電子求引基は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-P(W)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、又は $-P(S)(R^1)_2$ である。

10

【0296】

一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択により置換されている $-CH_2-L''-R$ であり、式中、 L'' 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択により置換されている $-CH(-L''-R)_2$ であり、式中、 L'' 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択により置換されている $-CH(-S-R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択により置換されている $-CH_2-S-R$ である。一部の実施形態において、2個の R 基は、それらの介在原子と一緒に環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、介在ヘテロ原子に加えて0～2個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5、6、7員環である。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択により置換されている

20

【化96】



である。一部の実施形態において、 R^2 は、

【化97】



30

である。一部の実施形態において、 $-S-$ は、例えば塩基による除去を促進するため、例えば酸化によって $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ に変換され得る。

【0297】

一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-R'$ であり、ここで各可変基は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CHR-R'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-R'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH(R')_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-C(R')_3$ である。一部の実施形態において、 R' は、任意選択により置換されているアリール又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R' は置換アリール又はヘテロアリールであり、ここで、1つ以上の置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、 $-L'-$ は、任意選択により置換されている $-CH_2-$ であり、且つ R' は R であり、式中、 R は、任意選択により置換されているアリール又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R は置換アリール又はヘテロアリールであり、ここで、1つ以上の置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、 R は置換アリール又はヘテロアリールであり、ここで各置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、 R は、2つ以上の置換基で置換されているアリール又はヘテロアリールであり、ここで各置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、電子求引基は、 $-CN$

40

50

、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{W})(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、又は $-\text{P}(\text{S})(\text{R}^1)_2$ である。一部の実施形態において、 R' は、

【化 9 8】



である。一部の実施形態において、 R' は、 $p\text{-NO}_2\text{Ph-}$ である。一部の実施形態において、 R' は、

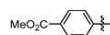
10

【化 9 9】



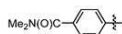
である。一部の実施形態において、 R' は、

【化 1 0 0】



である。一部の実施形態において、 R' は、

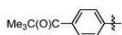
【化 1 0 1】



20

である。一部の実施形態において、 R' は、

【化 1 0 2】



である。一部の実施形態において、 R' は、

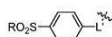
【化 1 0 3】



である。一部の実施形態において、 R^2 は、

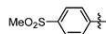
30

【化 1 0 4】



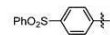
である。一部の実施形態において、 R' は、

【化 1 0 5】



である。一部の実施形態において、 R' は、

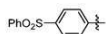
【化 1 0 6】



40

である。一部の実施形態において、 R' は、2, 4, 6-トリクロロフェニルである。一部の実施形態において、 R' は、2, 4, 6-トリフルオロフェニルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{CH}(\text{4-クロロフェニル})_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{CH}(\text{R}')_2$ であり、式中、各 R' は、

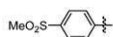
【化 1 0 7】



である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-\text{CH}(\text{R}')_2$ であり、式中、各 R' は、

50

【化 1 0 8】



である。一部の実施形態において、 R' は、 $-C(O)R$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $CH_3C(O)-$ である。

【0 2 9 8】

一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-S(O)_2R'$ であり、ここで各可変基は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2R'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-S(O)R'$ であり、ここで各可変基は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-C(O)_2R'$ であり、ここで各可変基は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-C(O)_2R'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-C(O)R'$ であり、ここで各可変基は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 $-L'-$ は、任意選択により置換されている $-CH_2-$ であり、且つ R' は、 R である。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されているアリール又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されている脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されているヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R はフェニルではないか、又は一置換、二置換若しくは三置換フェニルであり、ここで各置換基は、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_1\sim 3$ アルキル、及び $C_1\sim 3$ アルキルオキシから選択される。一部の実施形態において、 R は置換アリール又はヘテロアリールであり、ここで、1つ以上の置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、 R は置換アリール又はヘテロアリールであり、ここで各置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、 R は、2つ以上の置換基で置換されているアリール又はヘテロアリールであり、ここで各置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、電子求引基は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-P(W)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、又は $-P(S)(R^1)_2$ である。一部の実施形態において、 R' は、フェニルである。一部の実施形態において、 R' は置換フェニルである。一部の実施形態において、 R' は、

【化 1 0 9】



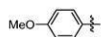
である。一部の実施形態において、 R' は、

【化 1 1 0】



である。一部の実施形態において、 R' は、

【化 1 1 1】



である。一部の実施形態において、 R' は、任意選択により置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪

族である。一部の実施形態において、 R' は、 t -ブチルである。一部の実施形態において、 R' は、イソプロピルである。一部の実施形態において、 R' は、メチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2C(O)OMe$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2C(O)Ph$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2C(O)-tBu$ である。

【0299】

一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-S(O)_2N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-S(O)_2NHR'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NHR'$ である。一部の実施形態において、 R' は、メチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NH(CH_3)$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $-CH_2Ph$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NH(CH_2Ph)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_2Ph)_2$ である。一部の実施形態において、 R' は、フェニルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NHPh$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_3)Ph$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_3)_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NH(CH_2Ph)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NHPh$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2NH(CH_2Ph)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_3)Ph$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-S(O)_2N(R')(OR')$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(R')(OR')$ である。一部の実施形態において、各 R' は、メチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_3)(OCH_3)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(Ph)(OCH_3)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_2Ph)(OCH_3)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2N(CH_2Ph)(OCH_3)$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-S(O)_2OR'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2OPh$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2OCH_3$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-S(O)_2OCH_2Ph$ である。

【0300】

一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-P(O)(R')_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-P(O)(R')_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-P(O)[N(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-P(O)[N(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-P(O)[O(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-P(O)[O(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-P(O)(R')[N(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-P(O)(R')[N(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-P(O)(R')[O(R')]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-P(O)(R')[O(R')]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-P(O)(OR')[N(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-P(O)(OR')[N(R')_2]$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L'-C(O)N(R')_2$ であり、ここで各可変基は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-C(O)N(R')_2$ である。一部の実施形態において、各 R' は、独立に、 R である。一部の実施形態において、1 個の R' が、任意選択により置換されて

いる脂肪族であり、且つ1個のRが、任意選択により置換されているアリールである。一部の実施形態において、1個のR'が、任意選択により置換されているC₁～6脂肪族であり、且つ1個のRが、任意選択により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、各R'が、独立に、任意選択により置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)\text{Ph}$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{Ph})_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})[\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ph}]_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2]_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ である。一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OPh})_2$ である。

10

【0301】

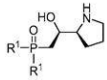
一部の実施形態において、R²は、 $-\text{L}'-\text{SR}'$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $-\text{CH}_2-\text{SR}'$ である。一部の実施形態において、R'は、任意選択により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R'は、フェニルである。

【0302】

一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

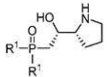
20

【化112】



の構造を有し、式中、各R¹は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

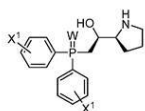
【化113】



30

の構造を有し、式中、各R¹は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、各R¹は、独立に、本開示に記載されるとおりのRである。一部の実施形態において、各R¹は、独立に、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりの任意選択により置換されている脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、各R¹は、フェニルである。一部の実施形態において、R¹は $-\text{L}-\text{R}'$ である。一部の実施形態において、R¹は、 $-\text{L}-\text{R}'$ であり、ここでLは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}')$ である。一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

【化114】

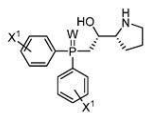


40

の構造を有し、ここで各X¹は、独立に、 $-\text{H}$ 、電子求引基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 又は $-\text{F}$ であり、及びWは、O又はSである。一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

50

【化 1 1 5】



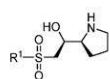
の構造を有し、ここで各 X^1 は、独立に、 $-H$ 、電子求引基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-F$ であり、及び W は、 O 又は S である。一部の実施形態において、各 X^1 は、独立に、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-F$ であり、式中、 R は $-H$ でない。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態において、1つ以上の X^1 は、独立に、電子求引基（例えば、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-P(W)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(R^1)_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-P(S)(R^1)_2$ 等）である。

10

【0 3 0 3】

一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

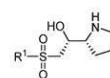
【化 1 1 6】



20

の構造を有し、式中、 R^1 は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

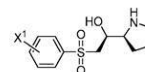
【化 1 1 7】



の構造を有し、式中、 R^1 は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、本開示に記載されるとおりの R である。一部の実施形態において、 R^1 は R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択により置換されている脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R^1 は $-L-R'$ である。一部の実施形態において、 R^1 は $-L-R'$ であり、ここで L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R')$ である。一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

30

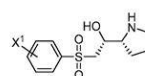
【化 1 1 8】



の構造を有し、式中、 X^1 は、 $-H$ 、電子求引基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-F$ であり、及び W は、 O 又は S である。一部の実施形態において、提供されるキラル試薬は、

40

【化 1 1 9】



の構造を有し、式中、 X^1 は、 $-H$ 、電子求引基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-F$ であり、及び W は、 O 又は S である。一部の実施形態において、 X^1 は、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-F$ であり、式中、 R は $-H$ でない。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施

50

形態において、Rは、 $-\text{CH}_3$ である。一部の実施形態において、X¹は、電子求引基（例えば、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{W})(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{R}^1)_2$ 等）である。一部の実施形態において、X¹は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、又はハロゲンでない電子求引基である。一部の実施形態において、X¹は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、又はC¹～3アルキルオキシではない。

【0304】

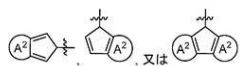
一部の実施形態において、R²は、 $-\text{CH}(\text{R}^{21})-\text{CH}(\text{R}^{22})=\text{C}(\text{R}^{23})(\text{R}^{24})$ であり、式中、R²¹、R²²、R²³、及びR²⁴の各々は、独立に、Rである。一部の実施形態において、R²²及びR²³は、両方ともRであり、これらの2個のR基は、それらの介在原子と一緒に、本明細書に記載されるとおりの任意選択により置換されているアリール又はヘテロアリール環を形成する。一部の実施形態において、1つ以上の置換基は、独立に、電子求引基である。一部の実施形態において、R²¹及びR²⁴は、両方ともRであり、これらの2個のR基は、それらの介在原子と一緒に、本明細書に記載されるとおりの任意選択により置換されている環を形成する。一部の実施形態において、R²¹及びR²⁴は、両方ともRであり、これらの2個のR基は、それらの介在原子と一緒に、本明細書に記載されるとおりの任意選択により置換されている飽和又は部分飽和環を形成する。一部の実施形態において、R²²及びR²³は、両方ともRであり、これらの2個のR基は、それらの介在原子と一緒に、本明細書に記載されるとおりの任意選択により置換されているアリール又はヘテロアリール環を形成し、且つR²¹及びR²⁴は、両方ともRであり、これらの2個のR基は、それらの介在原子と一緒に、本明細書に記載されるとおりの任意選択により置換されている部分飽和環を形成する。一部の実施形態において、R²¹は、 $-\text{H}$ である。一部の実施形態において、R²⁴は、 $-\text{H}$ である。一部の実施形態において、R²は、任意選択により置換されている

【化120】



である。一部の実施形態において、R²は、任意選択により置換されている

【化121】



であり、

ここで各環A²は、独立に、本明細書に記載されるとおりの3～15員単環式、二環式又は多環式環である。一部の実施形態において、環A²は、本明細書に記載されるとおりの1～5個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5～10員単環式アリール又はヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環A²は、本明細書に記載されるとおりの任意選択により置換されているフェニル環である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、R²は、任意選択により置換されている

【化122】



である。一部の実施形態において、R²は、

【化123】



10

20

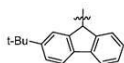
30

40

50

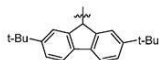
である。一部の実施形態において、R²は、

【化124】



である。一部の実施形態において、R²は、

【化125】



である。

【0305】

キラル補助基に有用な特定の例示的化合物については、例えば、表1～表17に提供される。一部の実施形態において、有用な化合物は、例えば、表1～表17にある化合物のエナンチオマーである。一部の実施形態において、有用な化合物は、例えば、表1～表17にある化合物のジアステレオマーである。一部の実施形態において、塩基性条件下における（例えば、無水条件下での塩基による）除去のためのキラル補助基に有用な化合物は、表5～表17の化合物、又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表5の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表6の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表7の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表8の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表9の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表10の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表11の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表12の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表13の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表14の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表15の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表16の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。一部の実施形態において、かかる化合物は、表17の化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーである。

【0306】

一部の実施形態において、対応する化合物が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物であるキラル補助基部分、例えばインターヌクレオチド結合のキラル補助基部分は、塩基と接触すると、対応する化合物からの水分子の脱離（R⁷=OH及びR²のα-Hの脱離）によって形成される生成物と同じ構造を有するアルケンとして遊離し得る。一部の実施形態において、かかるアルケンは、（電子求引基）₂=C（R¹）-L-N（R⁵）（R⁶）、（電子求引基）H=C（R¹）-L-N（R⁵）（R⁶）、CH（-L'-R'）=C（R¹）-L-N（R⁵）（R⁶）（ここでCH基は任意選択により置換されている）、又はC^x=C（R¹）-L-N（R⁵）（R⁶）（ここでC^xは、任意選択により置換されている）

【化126】



10

20

30

40

50

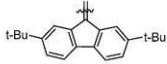
である)の構造を有し、任意選択で1つ以上の任意選択により置換されている環と縮合し得、及び他の各可変基は、独立に、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態において、C^xは、任意選択により置換されている

【化127】



である。一部の実施形態において、C^xは、

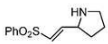
【化128】



10

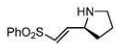
である。一部の実施形態において、かかるアルケンは、

【化129】



である。一部の実施形態において、かかるアルケンは、

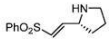
【化130】



20

である。一部の実施形態において、かかるアルケンは、

【化131】



である。

【0307】

【表30】

30

表3. 例示的化合物。

WV-CA-110		WV-CA-241	

【0308】

40

50

【表 3 1】

WV-CA-110b		WV-CA-242	
WV-CA-315		WV-CA-243	
WV-CA-324		WV-CA-244	
WV-CA-231		WV-CA-245	
WV-CA-236		WV-CA-246	
WV-CA-237		WV-CA-247	
WV-CA-238		WV-CA-248	
WV-CA-239		WV-CA-249	

10

20

【0 3 0 9】

【表 3 2】

WV-CA-240		WV-CA-250	
WV-CA-251		WV-CA-261	
WV-CA-252		WV-CA-262	
WV-CA-253		WV-CA-263	
WV-CA-254		WV-CA-264	
WV-CA-255		WV-CA-265	

30

40

【0 3 1 0】

50

【表 3 3】

WV-CA-256		WV-CA-266	
WV-CA-257		WV-CA-267	
WV-CA-258		WV-CA-268	
WV-CA-259		WV-CA-269	
WV-CA-260		WV-CA-270	
WV-CA-271		WV-CA-281	

10

20

【0 3 1 1】

【表 3 4】

WV-CA-272		WV-CA-282	
WV-CA-273		WV-CA-283	
WV-CA-274		WV-CA-284	
WV-CA-275		WV-CA-285	
WV-CA-276		WV-CA-286	
WV-CA-277		WV-CA-287	
WV-CA-278		WV-CA-288	
WV-CA-279		WV-CA-289	

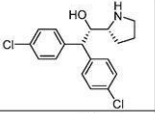
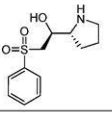
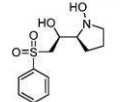
30

40

【0 3 1 2】

50

【表 3 5】

WV-CA-280		WV-CA-290	
WV-CA-291			

【0 3 1 3】

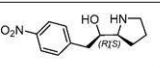
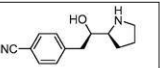
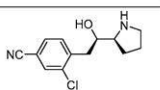
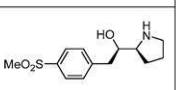
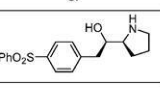
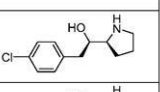
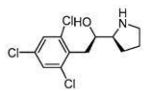
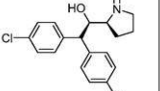
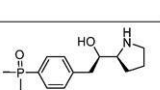
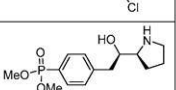
一部の実施形態において、提供される化合物は、表 5 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 5 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

10

【0 3 1 4】

【表 3 6】

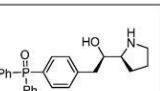
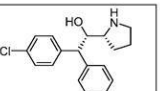
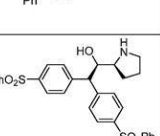
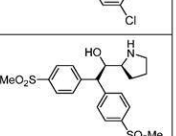
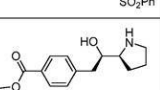
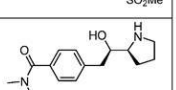
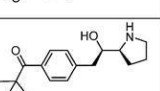
表6. 例示的化合物。

WV-CA-231		WV-CA-239	
WV-CA-249		WV-CA-272	
WV-CA-273		WV-CA-274	
WV-CA-275		WV-CA-276	
WV-CA-277		WV-CA-278	

20

【0 3 1 5】

【表 3 7】

WV-CA-279		WV-CA-280	
WV-CA-281		WV-CA-282	
WV-CA-283		WV-CA-284	
WV-CA-285			

30

40

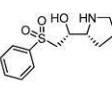
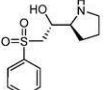
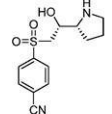
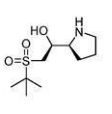
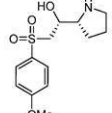
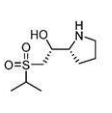
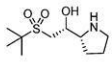
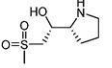
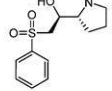
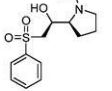
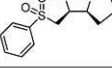
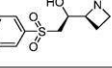
【0 3 1 6】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 6 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 6 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 1 7】

【表 3 8】

表7. 例示の化合物。

WV-CA-236		WV-CA-237	
WV-CA-238		WV-CA-240	
WV-CA-241		WV-CA-242	
WV-CA-243		WV-CA-252	
WV-CA-290		WV-CA-291	
WV-CA-108		WV-CA-183	

10

20

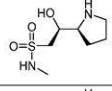
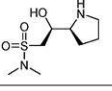
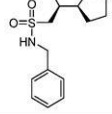
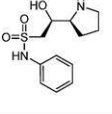
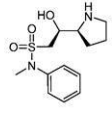
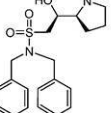
【0 3 1 8】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 7 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 7 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 1 9】

【表 3 9】

表8. 例示の化合物。

WV-CA-251		WV-CA-253	
WV-CA-255		WV-CA-257	
WV-CA-258		WV-CA-263	

30

【0 3 2 0】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 8 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 8 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

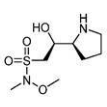
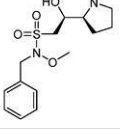
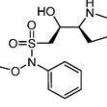
40

【0 3 2 1】

50

【表 4 0】

表9. 例示的化合物。

WV-CA-254		WV-CA-256	
WV-CA-259			

10

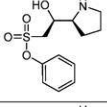
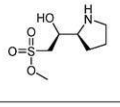
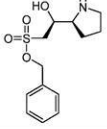
【0 3 2 2】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 9 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 9 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 2 3】

【表 4 1】

表10. 例示的化合物。

WV-CA-260		WV-CA-261	
WV-CA-262			

20

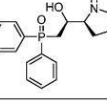
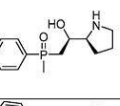
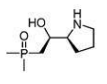
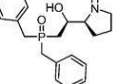
【0 3 2 4】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 0 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 0 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 2 5】

【表 4 2】

表11. 例示的化合物。

WV-CA-245		WV-CA-264	
WV-CA-265		WV-CA-266	

30

【0 3 2 6】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 1 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 1 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

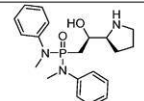
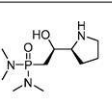
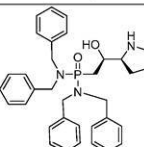
【0 3 2 7】

40

50

【表 4 3】

表12. 例示的化合物。

WV-CA-267		WV-CA-269	
WV-CA-271			

10

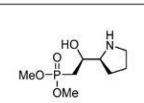
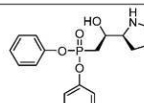
【0 3 2 8】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 2 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 2 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 2 9】

【表 4 4】

表13. 例示的化合物。

WV-CA-268		WV-CA-270	

20

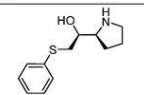
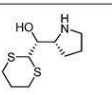
【0 3 3 0】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 3 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 3 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 3 1】

【表 4 5】

表14. 例示的化合物。

WV-CA-244		WV-CA-246	

30

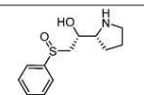
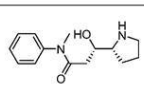
【0 3 3 2】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 4 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 4 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 3 3】

【表 4 6】

表15. 例示的化合物。

WV-CA-247		WV-CA-248	

40

【0 3 3 4】

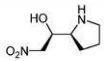
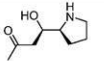
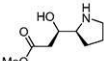
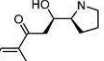
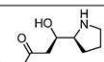
一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 5 から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表 1 5 から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0 3 3 5】

50

【表 4 7】

表16. 例示の化合物。

WV-CA-250		WV-CA-286	
WV-CA-287		WV-CA-288	
WV-CA-289			

10

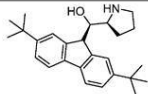
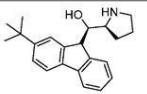
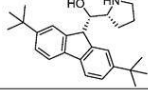
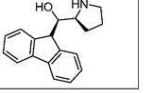
【0336】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表16から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表16から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0337】

【表 4 8】

表17. 例示の化合物。

WV-CA-110		WV-CA-315	
WV-CA-110b		WV-CA-324	

20

【0338】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表17から選択される化合物又はその塩のエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、表17から選択される化合物又はその塩のジアステレオマーである。

【0339】

当業者が理解するとおり、キラル補助基に使用されるとき化合物は、典型的には、立体的に純粋であるか、又は実質的に立体的に純粋であり、典型的には、他の立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体として利用される。一部の実施形態において、本開示の化合物は、立体的に純粋であるか、又は実質的に立体的に純粋である。

30

【0340】

本明細書において実証されるとおり、キラルインターヌクレオチド結合の調製に使用されるとき、立体選択性を達成するため、概して、立体化学的に純粋なキラル試薬が利用される。とりわけ、本開示は、本明細書に記載される構造を有するものを含めた、立体化学的に純粋なキラル試薬を提供する。

【0341】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、1つ以上のキラル要素を含む。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物又はその塩は、キラルである。一部の実施形態において、提供されるキラル化合物、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、本開示に記載される純度である。一部の実施形態において、提供されるキラル化合物、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、本開示に記載される立体純度である。一部の実施形態において、提供されるキラル化合物、式I、I-a、I-a-1、I

40

50

-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、本開示に記載されるジアステレオマー純度である。一部の実施形態において、提供されるキラル化合物、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、本開示に記載されるエナンチオマー純度である。一部の実施形態において、提供されるキラル化合物、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、本開示に記載されるジアステレオマー及びエナンチオマー純度である。一部の実施形態において、本開示は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩でできており、且つ式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物のキラル要素を含む化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d、VI-e、O-Iの化合物又はその塩を提供する。

10

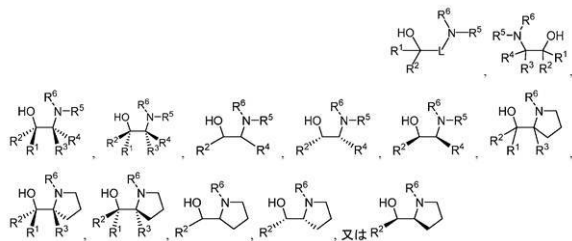
【0342】

様々な実施形態において、-X-LS-R⁵（又は-X-LS-R¹）は、H-X-LS-R⁵（又はH-X-LS-R⁵）が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物となるような構造のものであり、任意選択により、式中、R⁵又はR⁶は-H又は-C(O)R'である。様々な実施形態において、-X-LS-R⁵（又は-X-LS-R¹）は、H-X-LS-R⁵（又はH-X-LS-R⁵）が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、又は式I-dの化合物となるような構造のものであり、任意選択により、式中、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である。一部の実施形態において、R⁶は、-H又は-C(O)R'である。一部の実施形態において、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（例えば、試薬、生成物、ホスホロアミダイト、インターヌクレオチド結合、オリゴヌクレオチド等におけるキラル補助基に例えば対応するもの）は、

20

30

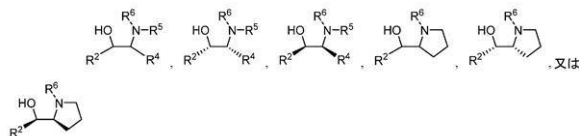
【化132】



40

の構造を有する。一部の実施形態において、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物は、

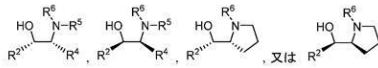
【化133】



50

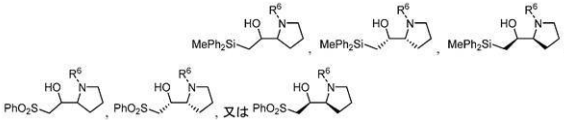
の構造を有する。一部の実施形態において、式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物は、

【化 134】



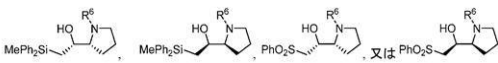
の構造を有する。一部の実施形態において、式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物は、

【化 135】



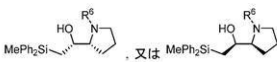
である。一部の実施形態において、式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物は、

【化 136】



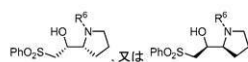
である。一部の実施形態において、化合物は、

【化 137】



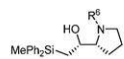
である。一部の実施形態において、化合物は、

【化 138】



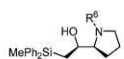
である。一部の実施形態において、化合物は、

【化 139】



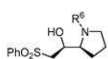
である。一部の実施形態において、化合物は、

【化 140】



である。一部の実施形態において、化合物は、

【化 141】



である。一部の実施形態において、化合物は、

10

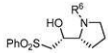
20

30

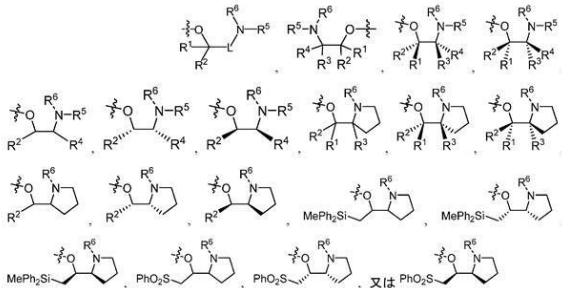
40

50

【化 1 4 2】

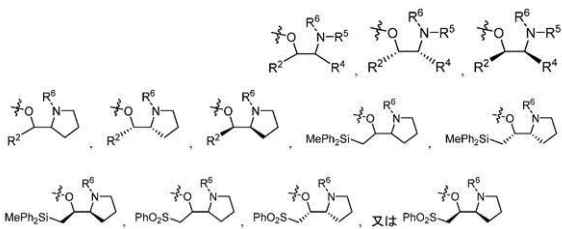


である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、
【化 1 4 3】



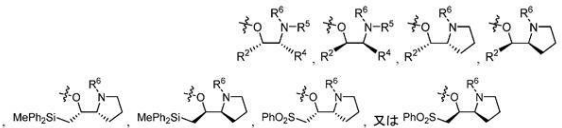
10

である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、
【化 1 4 4】



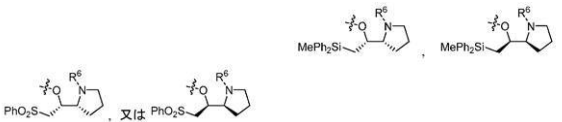
20

である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、
【化 1 4 5】

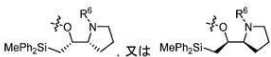


30

である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、
【化 1 4 6】

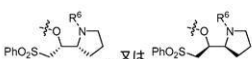


である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、
【化 1 4 7】



40

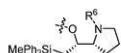
である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、
【化 1 4 8】



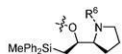
である。一部の実施形態において、 $-X-L-S-R^5$ （又は $-X-L-S-R^1$ ）は、

50

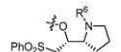
【化 1 4 9】



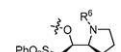
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、
【化 1 5 0】



である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、
【化 1 5 1】

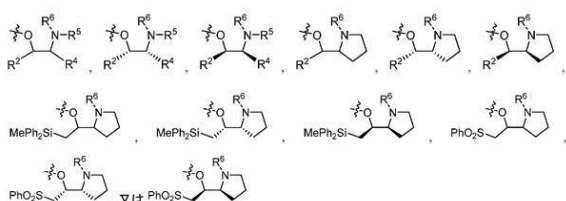


である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、
【化 1 5 2】



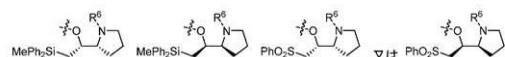
である。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、独立に、式 V I I であり、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態において、一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、独立に、

【化 1 5 3】



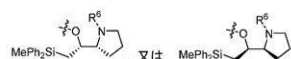
である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、独立に、

【化 1 5 4】



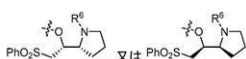
である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、独立に、

【化 1 5 5】



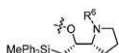
である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、独立に、

【化 1 5 6】



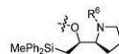
である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ （又は $-X-L^S-R^1$ ）は、

【化 1 5 7】



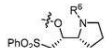
である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ (又は $-X-L^S-R^1$) は、

【化 1 5 8】



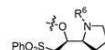
である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ (又は $-X-L^S-R^1$) は、

【化 1 5 9】



である。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ (又は $-X-L^S-R^1$) は、

【化 1 6 0】



である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ 又は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ (例えば、5' 末端からカップリング生成物オリゴヌクレオチドの 1 番目のインターヌクレオチド結合にあるもの) である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-C(O)R'$ (例えば、生成物オリゴヌクレオチドにあるもの、例えば、脱ブロック化ステップ、カップリングステップ (任意選択で 5' 末端から 1 番目のインターヌクレオチド結合を除く)、修飾前キャッピングステップ、修飾ステップ、及び／又は修飾後キャッピングステップの生成物オリゴヌクレオチドにあるもの) である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-C(O)CH_3$ である。

【0 3 4 3】

キラル補助剤化合物を調製する方法は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。多くの化合物は、本表中の多くを含め、調製され、特徴付けられた。本明細書に記載される多くの化合物は、キラル補助剤として使用されるとき、高い立体選択性及び／又は純度をもたらし得る。

【0 3 4 4】

ホスホロアミダイト類

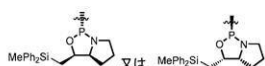
一部の実施形態において、本開示は、キラル補助基を含む立体的に純粋なホスホロアミダイトを含めた、有用なホスホロアミダイトを提供する。一部の実施形態において、本開示は、かかるホスホロアミダイトを利用した方法を提供する。多くの実施形態において、キラル的に純粋なホスホロアミダイト類の調製にキラル補助剤が利用され、これは、キラル補助剤がない場合と比較して結合リンクラル中心を立体選択的に形成するために使用される。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイト類として利用することのできる化合物、例えば式 IV 、 $IV-a$ 、 $IV-b$ 、 $IV-c-1$ 、 $IV-c-2$ 、 $IV-d$ 、 $IV-e$ 、 IVa 、 $IVa-a$ 、 $IVa-b$ 、 $IVa-c-1$ 、 $IVa-c-2$ 、 $IVa-d$ 、 $IVa-e$ 、 V 、 $V-a$ 、 $V-b$ 、 $V-c-1$ 、 $V-c-2$ 、 $V-d$ 、 $V-e$ 、 VI 、 $VI-a$ 、 $VI-b$ 、 $VI-c-1$ 、 $VI-c-2$ 、 $VI-d$ 又は $VI-e$ の化合物又はその塩を提供する。一部の実施形態において、生成物オリゴヌクレオチドは、1 つ以上の天然リン酸結合及び／又はキラル制御されていないキラルなインターヌクレオチド結合を含有し得、かかる結合のため、従来のオリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイトを容易に利用し得る。当業者が理解するとおり、オリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイトにおいて核酸塩基がブロック化され得、これは、例えば、合成サイクル後に脱ブロック化することができる。核酸塩基の

ブロック化及び脱ブロック化（保護）技術は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。本開示では、ホスホロアミダイト類の調製技術を利用することができる。例示的技術としては、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものが挙げられる。示されるとおり、一部の実施形態では、ホスホロアミダイトは、

10

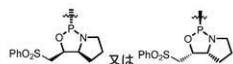
20

【化161】



を含むDPSE-ホスホロアミダイトである。示されるとおり、一部の実施形態では、ホスホロアミダイトは、

【化162】



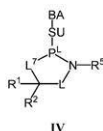
を含むDSM-ホスホロアミダイトである。

30

【0345】

例えば、一部の実施形態において、本開示は、式IV：

【化163】



の構造又はその塩を有する化合物を提供し、式中、

PLは、P (=W)、P又はP→B (R')₃であり；

40

Wは、O、S又はSeであり；

Lは、共有結合又は任意選択で置換されているC₁～6アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-L'-に置き換えられ；

L'は、共有結合、任意選択で置換されている二価のC₁～3アルキレン、-C(R³)(R⁴)-、-C(R³)(R⁴)-C(R³)(R⁴)-、-Cy-又は-C(R³)[C(R⁴)₃]-であり；

R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵の各々は、独立に、-H、-LS-R、ハロゲン、-CN、-NO₂、-LS-Si(R)₃、-OR、-SR又は-N(R)₂であり；

各LSは、独立に、共有結合であるか、又はC₁～30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ

50

脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R_3)]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy に置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環と、 $C_6 \sim 20$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環と、 $C_6 \sim 20$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基であり；

L は、 $-O-$ 、又は $-S-$ 、又は LS であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の少なくとも1つは、 $-H$ でなく；

BA は、 $C_3 \sim 30$ 脂環族と、 $C_6 \sim 30$ アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_5 \sim 30$ ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim 30$ ヘテロシクリルと、天然核酸塩基部分と、修飾核酸塩基部分とから選択される任意選択で置換されている基であり；

SU は、 $-LS-O-$ 又は

【化164】



であり、ここで、 SU は、酸素原子を介してリン原子に連結し；

各 R_5 は、独立に、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-R'$ 、 $-LS-Si(R)_3$ 、 $-LS-OR'$ 、 $-LS-SR'$ 、 $-LS-N(R')_2$ 、 $-O-L-S-R'$ 、 $-O-L-S-Si(R)_3$ 、 $-O-L-S-OR'$ 、 $-O-L-S-SR'$ 又は $-O-L-S-N(R')_2$ であり；

t は、0～20であり；

環 AS は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環であり；

R_5 は、 R_5 であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及び

ケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族と、C₆～30アリールと、C₆～30アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0346】

一部の実施形態において、P^Lは、P(=W)である。一部の実施形態において、P^Lは、Pである。一部の実施形態において、P^Lは、P→B(R')₃である。一部の実施形態において、P^LのPは、キラルである。一部の実施形態において、P^LのPは、R_pである。一部の実施形態において、P^LのPは、S_pである。

【0347】

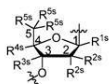
一部の実施形態において、S_Uは、-L_S-O-である。一部の実施形態において、S_Uは、

【化165】



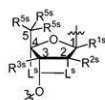
であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、S_Uは、

【化166】



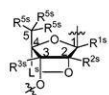
であり、R^{1s}、R^{2s}、R^{3s}、R^{4s}及びR^{5s}の各々は、独立に、R^sである。一部の実施形態において、S_Uは、

【化167】



であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、S_Uは、

【化168】



であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態

において、S Uは、
【化 1 6 9】



であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、S Uは、
【化 1 7 0】

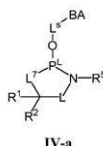


であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、S Uは、
【化 1 7 1】



であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。
【0 3 4 8】

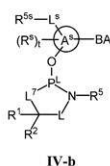
一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 I V の化合物は、式 I V - a :
【化 1 7 2】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 I V の化合物は、式 I V - a の構造を有する。一部の実施形態において、L S は、- C y - である。一部の実施形態において、L S は、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式の 3 ~ 20 員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、L S は、1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式の 5 ~ 20 員環ヘテロシクリル環であり、ここで、少なくとも 1 つのヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、L S は、任意選択で置換されている二価のテトラヒドロフラン環である。一部の実施形態において、L S は、任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、式 I V - a における B A は、フラノース部分の C 1 に結合し、式 I V - a における - O - は、C 3 に結合する。

【0 3 4 9】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば、式 I V の化合物は、式 I V - b :
【化 1 7 3】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである

。

【0354】

一部の実施形態において、式IV、式IV-a、式IV-b、式IV-c-1、式IV-c-2、式IV-d、又は式IV-eの化合物は、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、式III-b等の化合物から調製することができる。一部の

【化178】



10

は、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、式III-b等について記載されるとおりである。一部の実施形態において、式IV、式IV-a、式IV-b、式IV-c-1、式IV-c-2、式IV-d、又は式IV-eの化合物は、

【化179】



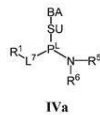
が、I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d若しくはI-eの構造又はその塩を有する化合物であるような構造を有する。

20

【0355】

一部の実施形態において、本開示は、式IVa：

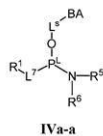
【化180】



の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、式IVa-a：

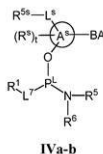
30

【化181】



の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、式IVaの化合物は、式IVa-aの化合物である。一部の実施形態において、本開示は、式IVa-b：

【化182】

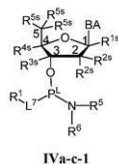


40

の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、式IVaの化合物は、式IVa-bの化合物である。一部の実施形態において、本開示は、式IVa-c-1：

50

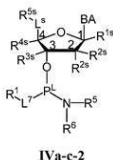
【化 1 8 3】



の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、式 I V a の化合物は、式 I V a - c - 1 の化合物である。一部の実施形態において、本開示は、式 I V a - c - 2 :

10

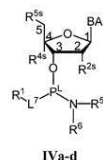
【化 1 8 4】



の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、式 I V a の化合物は、式 I V a - c - 2 の化合物である。一部の実施形態において、本開示は、式 I V a - d :

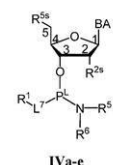
20

【化 1 8 5】



の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、式 I V a の化合物は、式 I V a - d の化合物である。一部の実施形態において、本開示は、式 I V a - e :

【化 1 8 6】



30

の構造又はその塩（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を有する化合物を提供する。一部の実施形態において、式 I V a の化合物は、式 I V a - e の化合物である。一部の実施形態において、L 7 は、-O-である。一部の実施形態において、R 1、R 5 及び R 6 の各々は、独立に、任意選択で置換されている C 1 ~ 6 アルキルである。一部の実施形態において、R 5 及び R 6 は、同じである。一部の実施形態において、P L は、P である。一部の実施形態において、-L 7 - R 1 は、キラル要素を含有しない。一部の実施形態において、-N (R 5) (R 6) は、キラル要素を含有しない。一部の実施形態において、-L 7 - R 1 及び -N (R 5) (R 6) は、キラル要素を含有しない。一部の実施形態において、-L 7 - R 1 は、-O-CH 2 CH 2 -CN である。一部の実施形態において、-N (R 5) (R 6) は、-N (i -Pr) 2 である。一部の実施形態において、式 I V a、I V a - a、I V a - b、I V a - c - 1、I V a - c - 2、I V a - d 又は I V a - e の化合物又はその塩は、キラル制御されていないオリゴヌクレオチド合成、例えば従来のホスホロアミダイト化学を用いたオリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、R 1 及び R 5 は、R であり、それらの介在原子と一緒に、本開示に記載されるとおりの環を形成する。一部の

40

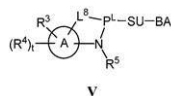
50

実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有し、式 I V a、I V a-a、I V a-b、I V a-c-1、I V a-c-2、I V a-d 又は I V a-e の化合物又はその塩は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に利用することができる。

【0356】

一部の実施形態において、本開示は、式 V：

【化187】



の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、

P^Lは、P (=W)、P 又は P → B (R')₃ であり；

Wは、O、S 又は Se であり；

環 A は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環であり；

R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ の各々は、独立に、-H、-LS-R、ハロゲン、-CN、-NO₂、-LS-Si(R)₃、-OR、-SR 又は -N(R)₂ であり；

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は C₁～30 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁～6 アルキレン、C₁～6 アルケニレン、-C≡C-、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される 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で置換されている基によって置き換えられ、及び 1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、Cy^L に置き換えられ；

各 -Cy- は、独立に、C₃～20 脂環族環と、C₆～20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、C₃～20 脂環族環と、C₆～20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基であり；

t は、0～20 であり；

L⁸ は、-L-O-、-L-C(R¹)(R²)-O- 又は -LS-O- であり；

L は、共有結合又は任意選択で置換されている C₁～6 アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-L'- に置き換えられ；

10

20

30

40

50

L' は、共有結合、任意選択で置換されている二価の $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-Cy-$ 又は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり；

BA は、 $C_3 \sim 30$ 脂環族と、 $C_6 \sim 30$ アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_5 \sim 30$ ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim 30$ ヘテロシクリルと、天然核酸塩基部分と、修飾核酸塩基部分とから選択される任意選択で置換されている基であり；

SU は、 $-LS-O-$ 又は

【化 188】



であり、ここで、SU は、酸素原子を介してリン原子に連結し；

R5 は、RS であり；

各 RS は、独立に、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-R'$ 、 $-LS-Si(R)_3$ 、 $-LS-OR'$ 、 $-LS-SR'$ 、 $-LS-N(R')_2$ 、 $-O-L-S-R'$ 、 $-O-LS-Si(R)_3$ 、 $-O-LS-OR'$ 、 $-O-LS-SR'$ 又は $-O-LS-N(R')_2$ であり；

環 AS は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている $3 \sim 20$ 員環の単環式、二環式又は多環式の環であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族と、 $C_6 \sim 30$ アリールと、 $C_6 \sim 30$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 30$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 30$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 30$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている $3 \sim 30$ 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている $3 \sim 30$ 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0357】

一部の実施形態において、PL は、 $P(=W)$ である。一部の実施形態において、PL は、P である。一部の実施形態において、PL は、 $P \rightarrow B(R')_3$ である。一部の実施形態において、PL の P は、キラルである。一部の実施形態において、PL の P は、Rp である。一部の実施形態において、PL の P は、Sp である。

【0358】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば、式 V の化合物は、式 V-a：

10

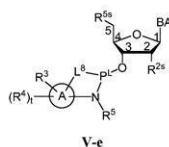
20

30

40

50

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 V の化合物は、式 V - e :
【化 1 9 4】

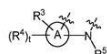


の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 V の化合物は、式 V - e の構造を有する。

【0 3 6 4】

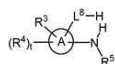
一部の実施形態において、式 V、V - a、V - b、V - c - 1、V - c - 2、V - d 又は V - e の化合物は、式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、II、II - a、II - b、III、III - a、III - b 等の化合物から調製することができる。一部の実施形態において、

【化 1 9 5】



は、式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、II、II - a、II - b、III、III - a、III - b 等について記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 IV、IV - a、IV - b、IV - c - 1、IV - c - 2、IV - d 又は IV - e の化合物は、

【化 1 9 6】

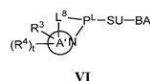


が II、II - a 又は II - b の構造を有する化合物となるような構造を有する。

【0 3 6 5】

一部の実施形態において、本開示は、式 VI :

【化 1 9 7】

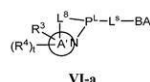


の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0 3 6 6】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 VI の化合物は、式 VI - a :

【化 1 9 8】



の構造又はその塩を有し、式中、環 A' は、PL の P に結合する環窒素原子を含む環 A であり、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 VI の化合物は、式 VI - a の構造を有する。

【0 3 6 7】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば、式 VI の化合物は、式 VI - b :

10

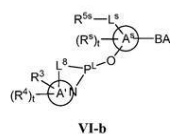
20

30

40

50

【化 1 9 9】



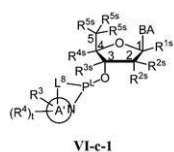
の構造又はその塩を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 V I の提供される化合物は、式 V I - b の構造を有する。

【 0 3 6 8】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 V I の化合物は、式 V I - c - 1

10

【化 2 0 0】



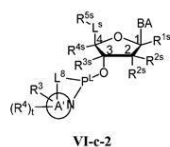
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 V I の化合物は、式 V I - c - 1 の構造を有する。

20

【 0 3 6 9】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 V I の化合物は、式 V I - c - 2

【化 2 0 1】



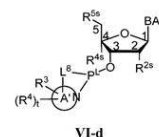
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 V I の化合物は、式 V I - c - 2 の構造を有する。

30

【 0 3 7 0】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 V I の化合物は、式 V I - d :

【化 2 0 2】



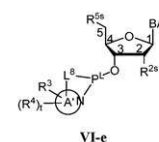
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 V I の化合物は、式 V I - d の構造を有する。

40

【 0 3 7 1】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 V I の化合物は、式 V I - e :

【化 2 0 3】



50

の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式 V I の化合物は、式 V I - e の構造を有する。

【0372】

一部の実施形態において、式 V I、V I - a、V I - b、V I - c - 1、V I - c - 2、V I - d 又は V I - e の化合物は、式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、I I、I I - a、I I - b、I I I、I I I - a、I I I - b 等の化合物から調製することができる。一部の実施形態において、

【化204】



10

は、式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、I I、I I - a、I I - b、I I I、I I I - a、I I I - b 等について記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 V I、V I - a、V I - b、V I - c - 1、V I - c - 2、V I - d 又は V I - e の化合物は、

【化205】



20

が I I I、I I I - a 又は I I I - b の構造を有する化合物となるような構造を有する。

【0373】

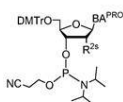
一部の実施形態において、ホスホロアミダイトについて、式 I V、I V - a、I V - b、I V - c - 1、I V - c - 2、I V - d、I V - e、I V a、I V a - a、I V a - b、I V a - c - 1、I V a - c - 2、I V a - d、I V a - e、V、V - a、V - b、V - c - 1、V - c - 2、V - d、V - e、V I、V I - a、V I - b、V I - c - 1、V I - c - 2、V I - d 又は V I - e の構造又はその塩を有し、P L は、P である。

【0374】

一部の実施形態において、立体制御されないカップリング用のホスホロアミダイトは、構造

30

【化206】

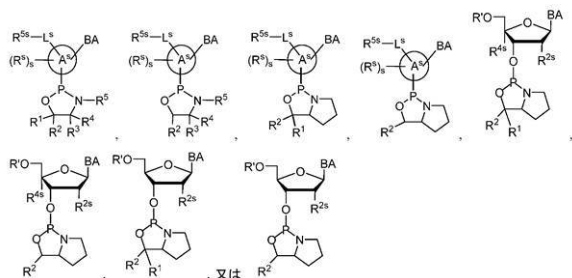


であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0375】

一部の実施形態において、化合物、例えば、ホスホロアミダイトは、

【化207】



40

の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、化合物、例えば、ホスホロアミダイトは、

50

本開示に記載されるとおりの任意選択により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、Rは、フェニルである。一部の実施形態において、Rは、本開示に記載されるとおりの任意選択により置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、本開示に記載されるとおりの任意選択により置換されているC₁～6アルキルである。例えば、一部の実施形態において、Rはメチルである；一部の実施形態において、Rはイソプロピルである；一部の実施形態において、Rはt-ブチルである等である。

【0376】

一部の実施形態において、R⁵S-L-S-は、R'-O-である。一部の実施形態において、R'-O-は、DMTrO-である。一部の実施形態において、R⁴Sは、-Hである。一部の実施形態において、R⁴S及びR²Sは、一緒になって、本開示に記載されるとおりの架橋-L-O-を形成する。一部の実施形態において、-O-は2'位の炭素に連結される。一部の実施形態において、Lは、-CH₂-である。一部の実施形態において、Lは、-CH(Me)-である。一部の実施形態において、Lは、-(R)-CH(Me)-である。一部の実施形態において、Lは、-(S)-CH(Me)-である。一部の実施形態において、R²Sは、-Hである。一部の実施形態において、R²Sは、-Fである。一部の実施形態において、R²Sは、-OR'である。一部の実施形態において、R²Sは、-OMeである。一部の実施形態において、R²Sは、-MOEである。当業者が理解するとおり、BAは、合成中、好適に保護され得る。

【0377】

核酸塩基

本開示では、様々な核酸塩基を利用することができる。一部の実施形態において、核酸塩基、例えばBAは、最もよく見られるものがA、T、C、G及びUである天然核酸塩基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、それがA、T、C、G又はUでない点で修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているA、T、C、G又はUであるか、又はT、C、G若しくはUの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているA、T、C、G又はU、例えば、5mC、5-ヒドロキシメチルC等である。一部の実施形態において、核酸塩基は、アルキル置換A、T、C、G又はUである。一部の実施形態において、核酸塩基はAである。一部の実施形態において、核酸塩基はTである。一部の実施形態において、核酸塩基はCである。一部の実施形態において、核酸塩基はGである。一部の実施形態において、核酸塩基はUである。一部の実施形態において、核酸塩基は5mCである。一部の実施形態において、核酸塩基は、置換されているA、T、C、G又はUである。一部の実施形態において、核酸塩基は、A、T、C、G又はUの置換されている互変異性体である。一部の実施形態において、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抑える。オリゴヌクレオチド合成における好適な核酸塩基保護技術については、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用し得る。一部の実施形態において、BAPROは、例えばオリゴヌクレオチド合成に好適な核酸塩基又は保護されている核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、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、多くの場合、ある種の望ましくない生物学的効果、例えば免疫応答を調節するため、Cの代わりに5mCが利用され得る。一部の実施形態において、配列同一性を決定するとき、同じ水素結合パターンを有する置換されている核酸塩基は、置換されていない核酸塩基と同じものとして扱われ、例えば、5mCはCと同じように扱われ得る〔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1つ又は複数の位置にCを有するオリゴヌクレオチド（例えば、ATCG）と同じ塩基配列を有すると見なされる〕。

【0378】

一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1つ以上の任意選択により置換さ

10

20

30

40

50

れている A、T、C、G 又は U を含む。一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択により置換されている A、T、C、G 及び U 並びに A、T、C、G 及び U の任意選択により置換されている互変異性体からなる群から選択される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択で保護されている A、T、C、G 又は U、又は A、T、C、G 若しくは U の任意選択で保護されている互変異性体である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択により置換されている A、T、C、G 又は U である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、A、T、C、G、U、及び 5 mC からなる群から選択される。

10

【0379】

一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されている 2AP 又は DAP である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されている 2AP である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されている DAP である。一部の実施形態において、核酸塩基は、2AP である。一部の実施形態において、核酸塩基は、DAP である。

【0380】

当業者が理解するとおり、様々な核酸塩基、例えば、米国特許第 9394333 号、米国特許第 9744183 号、米国特許第 9605019 号、米国特許第 9982257 号、米国特許出願公開第 20170037399 号、米国特許出願公開第 20180216108 号、米国特許出願公開第 20180216107 号、米国特許第 9598458 号、国際公開第 2017/062862 号、国際公開第 2018/067973 号、国際公開第 2017/160741 号、国際公開第 2017/192679 号、国際公開第 2017/210647 号、国際公開第 2018/098264 号、国際公開第 2018/223056 号、国際公開第 2018/223073 号、国際公開第 2018/223081 号、国際公開第 2018/237194 号、国際公開第 2019/032607 号、国際公開第 2019/032612 号、国際公開第 2019/032607 号、国際公開第 2019/055951 号、国際公開第 2019/075357 号、国際公開第 2019/200185 号、又は国際公開第 2019/217784 号（これらの各々の糖、塩基、及びインターヌクレオチド結合修飾は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載されるものが当技術分野において公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、核酸塩基は保護されており、オリゴヌクレオチド合成に有用である。

20

30

【0381】

一部の実施形態において、核酸塩基は、天然核酸塩基又は天然核酸塩基に由来する修飾核酸塩基である。例としては、任意選択でそのそれぞれのアミノ基がアシル保護基によって保護されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、及びグアニン、2-フルオロウラシル、2-フルオロシトシン、5-ブロモウラシル、5-ヨードウラシル、2,6-ジアミノプリン、アザシトシン、プソイドイソシトシン及びプソイドウラシルなどのピリミジン類似体並びに他の修飾核酸塩基、例えば、8-置換プリン、キサントシン、又はヒポキサントシンなど（後者 2 つは天然分解産物である）が挙げられる。修飾核酸塩基の特定の例が、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。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、又はグアニンである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、又はグアニンの、例えば水素結合及び／又は塩基対合の点での機能的な置き換えである。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されている

40

50

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。一部の実施形態において、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、5-メチルシトシン、又はグアニンである。

【0382】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の5-メチルシトシンを含む。一部の実施形態において、本開示は、その塩基配列が本明細書において例えば表1に開示されるオリゴヌクレオチド（但し、各シトシンが、任意選択により且つ独立に、5-メチルシトシンで置き換えられる場合、又はその逆の場合を除く）を提供する。当業者が理解するとおり、一部の実施形態において、5mCは、オリゴヌクレオチドの塩基配列の点ではCとして扱われ得る一かかるオリゴヌクレオチドは、C位置に核酸塩基修飾を含む（例えば、表1の様々なオリゴヌクレオチドを参照のこと）。オリゴヌクレオチドの説明中、典型的には、特に注記しない限り、核酸塩基、糖及びインターヌクレオチド結合は非修飾である。例えば、例示的なオリゴヌクレオチドAeo5mCeo*ST*RGにおいて、Aeo及びm5Ceoは、指示されるとおり修飾されている—A及びCは、各々2'-MOE修飾され、Cも5-メチル修飾されている；T及びGは、それぞれ核酸塩基T及びGを含む非修飾デオキシリボヌクレオシドであり（例えば、天然DNAによく見られるとおりのもの；糖又は塩基修飾なし）；及び各インターヌクレオチド結合は、特に指示されない限り（例えば、*Sによって指示されるとおりのヌクレオシド5mCeoとTとの間のSpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、*Rによって指示されるとおりのヌクレオシドTとGとの間のRpホスホロチオエートインターヌクレオチド結合）、独立に、天然リン酸結合（例えば、ヌクレオシドAeoと5mCeoとの間の天然リン酸結合）である。

【0383】

一部の実施形態において、修飾塩基は、任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアニン、チミン若しくはウラシル又はその互変異性体である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、

(1) 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、置換シリル及びこれらの組み合わせから独立に選択される1つ以上の任意選択で置換されている基によって修飾される；

(2) 核酸塩基の1つ以上の原子が、独立に、炭素、窒素及び硫黄から選択される別の原子に置き換えられる；

(3) 核酸塩基中の1つ以上の二重結合が独立に水素化される；又は

(4) 1つ以上のアリール又はヘテロアリール環が独立に核酸塩基に挿入されることとなるような1つ以上の修飾によって修飾された修飾アデニン、シトシン、グアニン、チミン又はウラシルである。

【0384】

一部の実施形態において、塩基は、任意選択により置換されているA、T、C、G又はUであり、ここで、1つ以上の—NH₂は、独立に、且つ任意選択により、—C(—L—R¹)₃で置き換えられ、1つ以上の—NH—は、独立に、且つ任意選択により、—C(—L—R¹)₂—で置き換えられ、1つ以上の=N—は、独立に、且つ任意選択により、—C(—L—R¹)—で置き換えられ、1つ以上の=CH—は、独立に、且つ任意選択により、=N—で置き換えられ、及び1つ以上の=Oは、独立に、且つ任意選択により、=S、=N(—L—R¹)、又は=C(—L—R¹)₂で置き換えられ、ここで2つ以上の—L—R¹は、任意選択により、それらの介在原子と一緒に、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。一部の実施形態において、修飾塩基は、任意選択により置換されているA、T、C、G又はUであり、ここで、1つ以上の—NH₂は、独立に、且つ任意選択により、—C(—L—R¹)₃で置き換えられ、1つ以上の—NH—は、独立に、且つ任意選択により、—C(—L—R¹)₂—で置き

換えられ、1つ以上の=N-は、独立に、且つ任意選択により、-C(-L-R¹)-で置き換えられ、1つ以上の=CH-は、独立に、且つ任意選択により、=N-で置き換えられ、及び1つ以上の=Oは、独立に、且つ任意選択により、=S、=N(-L-R¹)、又は=C(-L-R¹)₂で置き換えられ、ここで2つ以上の-L-R¹は、任意選択により、それらの介在原子と一緒にあって、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し、ここで修飾塩基は、天然A、T、C、G及びUとは異なる。一部の実施形態において、塩基は、任意選択により置換されているA、T、C、G又はUである。一部の実施形態において、修飾塩基は、置換されているA、T、C、G又はUであり、ここで修飾塩基は、天然A、T、C、G及びUとは異なる。

【0385】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、当技術分野において、例えば、国際公開第2017/210647号で公知の修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、1つ以上のアリール環及び／又はヘテロアリール環、例えばフェニル環などが付加された、拡大したサイズの核酸塩基である。修飾核酸塩基の特定の例については、核酸塩基の置き換えを含め、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に記載されている。一部の実施形態において、拡大したサイズの核酸塩基は、例えば、国際公開第2017/210647号に記載される拡大したサイズの核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、コリン誘導体又はポルフィリン誘導体環などの部分である。特定のポルフィリン誘導体塩基の置き換えについては、例えば、Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380に記載されている。一部の実施形態において、ポルフィリン誘導体環は、例えば、国際公開第2017/219647号に記載されるポルフィリン誘導体環である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、例えば、国際公開第2017/219647号に記載される修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は蛍光性である。かかる蛍光修飾核酸塩基の例としては、フェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサントイン、イソキサントプテリン、テルフェニル、テルチオフエン、ベンゾテルチオフエン、クマリン、ルマジン、テザー型スチルベン、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号に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基は、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。

【0386】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、5-置換ピリミジン類、6-アザピリミジン類、アルキル又はアルキニル置換ピリミジン類、アルキル置換プリン類、及びN-2、N-6及びO-6置換プリン類から選択される。特定の実施形態において、修飾核酸塩基は、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-CH₃)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（プソイドウラシル）、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-置換プリン類、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、

10

20

30

40

50

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、サイズ拡大塩基、及びフッ素化塩基から選択される。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、1,3-ジアザフェノキサジン-2-オン、1,3-ジアザフェノチアジン-2-オン又は9-(2-アミノエトキシ)-1,3-ジアザフェノキサジン-2-オン(Gクランプ)など、三環式ピリミジン類である。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、プリン又はピリミジン塩基が他のヘテロ環によって置き換えられているもの、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-ピリドンである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、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in Chapters 6 and 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443に開示されるものである。

10

【0387】

一部の実施形態において、修飾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、米国特許第4845205号、米国特許第5130302号、米国特許第5134066号、米国特許第5175273号、米国特許第5367066号、米国特許第5432272号、米国特許第5434257号、米国特許第5457187号、米国特許第5459255号、米国特許第5484908号、米国特許第5502177号、米国特許第5525711号、米国特許第5552540号、米国特許第5587469号、米国特許第5594121号、米国特許第5596091号、米国特許第5614617号、米国特許第5645985号、米国特許第5681941号、米国特許第5750692号、米国特許第5763588号、米国特許第5830653号、又は米国特許第6005096号に記載されるものである。

20

【0388】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されていない。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、それが、例えば、ヘテロ原子、アルキル基又は結合部分であって、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する部分を含有するように置換されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、最も古典的な意味では核酸塩基でないが、核酸塩基と同じように機能する「ユニバーサル塩基」である。ユニバーサル塩基の1つの例は、3-ニトロピロールである。

30

【0389】

一部の実施形態において、提供される技術に利用することのできるヌクレオシドは、修飾核酸塩基及び／又は修飾糖、例えば、4-アセチルシチジン；5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウリジン；2'-O-メチルシチジン；5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン；5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン；ジヒドロウリジン；2'-O-メチルプソイドウリジン；β, D-ガラクトシルキューオシン；2'-O-メチルグアノシン；N⁶-イソペンテニルアデノシン；1-メチルアデノシン；1-メチルプソイドウリジン；1-メチルグアノシン；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；N⁷-メチルグアノシン；3-メチルシチジン；5-メチルシチジン；5-ヒドロキシメチルシチジン；5-ホルミルシトシン；5-カルボキシルシトシン；N⁶-メチルアデノシン；7-メチルグアノシン；5-メチルアミノエチルウリジン；5-メトキシアミノメチル-2-チオウリジン；β, 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-N⁶-イソペンテニルアデノシン；N-(9-β, 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-β, 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；

40

50

ウリジン-5-オキシ酢酸メチルエステル；ウリジン-5-オキシ酢酸（v）；プソイドウリジン；キューオシン；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。

【0390】

一部の実施形態において、核酸塩基、例えば、修飾核酸塩基は、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、又はキレート部分など、1つ以上の生体分子結合部分を含む。他の実施形態において、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。一部の実施形態において、核酸塩基は、蛍光又は生体分子結合部分による置換を含む。一部の実施形態において、置換基は蛍光部分である。一部の実施形態において、置換基はビオチン又はアビジンである。

10

【0391】

核酸塩基及び関連する方法の特定例については、米国特許第3687808号、米国特許第4845205号、米国特許第513030号、米国特許第5134066号、米国特許第5175273号、米国特許第5367066号、米国特許第5432272号、米国特許第5457187号、米国特許第5457191号、米国特許第5459255号、米国特許第5484908号、米国特許第5502177号、米国特許第5525711号、米国特許第5552540号、米国特許第5587469号、米国特許第5594121号、米国特許第5596091号、米国特許第5614617号、米国特許第5681941号、米国特許第5750692号、米国特許第6015886号、米国特許第6147200号、米国特許第6166197号、米国特許第6222025号、米国特許第6235887号、米国特許第6380368号、米国特許第6528640号、米国特許第6639062号、米国特許第6617438号、米国特許第7045610号、米国特許第7427672号、米国又は米国特許第7495088号に記載されている。

20

【0392】

一部の実施形態において、核酸塩基、糖、ヌクレオシド、及び／又はインターヌクレオチド結合は、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 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 Chem. Commun. 5: 530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13: 253-256; Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Suppl. 1: 241-242; Morita et al. 2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 73-76; Morita et al. 2003 Bioorg. 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. Commun. 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 Bioorg. 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 Nucle

30

40

50

ic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; 国際公開第2007090071号; 又は国際公開第2016/079181号のいずれかに記載される。

【0393】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基、ヌクレオシド又はヌクレオチドは、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のいずれかに記載され、例えば、d3FB、d2Py類似体、d2Py、d3MPy、d4MPy、d5MPy、d34DMPy、d35DMPy、d45DMPy、d5FM、d5PrM、d5SICS、dFEMO、dMMO2、dNaM、dNM01、dTPT3、ヌクレオチドであって、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もの、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体及び誘導体及び機能化されたバージョン、例えば糖が2'-修飾及び／又は他の修飾を含むもの並びにメタ塩素、メタ臭素、メタヨウ素、メタメチル又はメタプロピニル置換基を含むdMMO2誘導体である。

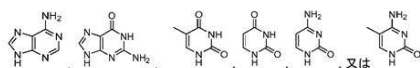
【0394】

一部の実施形態において、核酸塩基は、ヘテロ原子環原子を含む少なくとも1つの任意選択により置換されている環を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、窒素環原子を含む少なくとも1つの任意選択により置換されている環を含む。一部の実施形態において、かかる環は芳香族である。一部の実施形態において、核酸塩基は、ヘテロ原子を介して糖に結合する。一部の実施形態において、核酸塩基は、窒素原子を介して糖に結合する。一部の実施形態において、核酸塩基は、環窒素原子を介して糖に結合する。

【0395】

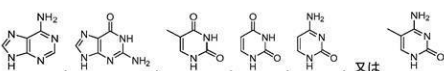
一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、任意選択により置換されている基であって

【化211】



から-Hを除去することによって形成される基、又はその互変異性体である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、任意選択により置換されている基であって、

【化212】



から-Hを除去することによって形成される基である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、任意選択により置換されている基であって、

10

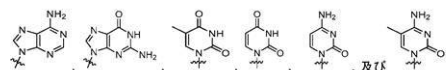
20

30

40

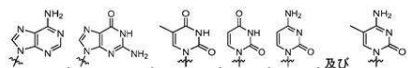
50

【化 2 1 3】



から選択される基、及びその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている基であって、

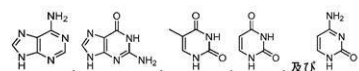
【化 2 1 4】



10

から選択される基である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている基であって、

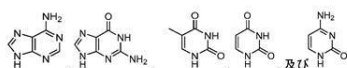
【化 2 1 5】



から-Hを除去することによって形成される基、及びその互変異性体である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている基であって、

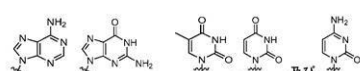
20

【化 2 1 6】



から-Hを除去することによって形成される基である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている基であって、

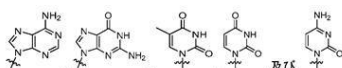
【化 2 1 7】



30

から選択される基、及びその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている基であって、

【化 2 1 8】



から選択される基である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

40

【化 2 1 9】



又はその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 0】



50

である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 1】



又はその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 2】



10

である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 3】



又はその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 4】



20

である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 5】



30

又はその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 6】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 7】



40

又はその互変異性形態である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、任意選択により置換されている

【化 2 2 8】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B Aは、

50

【化 2 2 9】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B A は、

【化 2 3 0】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B A は、

【化 2 3 1】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B A は、

【化 2 3 2】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、B A は、

【化 2 3 3】

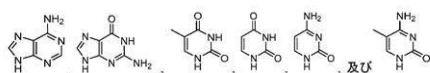


である。

【0 3 9 6】

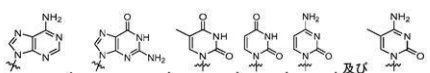
一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの 5' 末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている基であって、

【化 2 3 4】



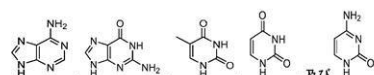
から -H を除去することによって形成される基である。一部の実施形態において、5' 末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている基であって、

【化 2 3 5】



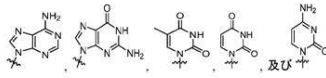
から選択される基である。一部の実施形態において、5' 末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている基であって、

【化 2 3 6】



から -H を除去することによって形成される基である。一部の実施形態において、5' 末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている基であって、

【化 2 3 7】



から選択される基である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている

【化 2 3 8】



10

である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている

【化 2 3 9】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている

【化 2 4 0】



20

である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている

【化 2 4 1】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、任意選択により置換されている

30

【化 2 4 2】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、

【化 2 4 3】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、

40

【化 2 4 4】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、

【化 2 4 5】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、

50

【化 2 4 6】



である。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基は、

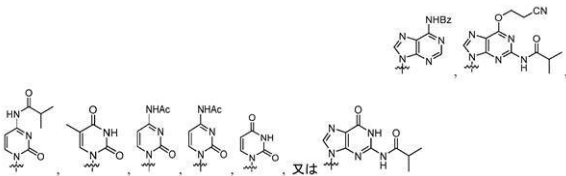
【化 2 4 7】



である。一部の実施形態において、BAは、本明細書に記載される5'末端ヌクレオシド単位の核酸塩基である。 10

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基は、

【化 2 4 8】



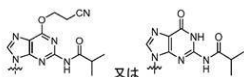
である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、 20

【化 2 4 9】



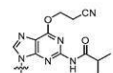
である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、

【化 2 5 0】



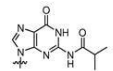
である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、

【化 2 5 1】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、

【化 2 5 2】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、BAは、

【化 2 5 3】



10

20

30

40

50

である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、**B A**は、

【化 2 5 4】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、**B A**は、

【化 2 5 5】



10

である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、**B A**は、

【化 2 5 6】



である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば、**B A**は、

【化 2 5 7】



20

である。一部の実施形態において、保護基は **- A c** である。一部の実施形態において、保護基は **- B z** である。一部の実施形態において、保護基は、核酸塩基についての **- i B u** である。

【0 3 9 7】

一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているプリン塩基残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているプリン塩基残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているアデニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているアデニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているグアニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているグアニン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているシトシン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているシトシン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているチミン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているチミン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されているウラシル残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されているウラシル残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択により置換されている5-メチルシトシン残基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、保護されている5-メチルシトシン残基である。

30

40

【0 3 9 8】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、例えば、米国特許第 5 5 5 2 5 4 0 号、米国特許第 6 2 2 2 0 2 5 号、米国特許第 6 5 2 8 6 4 0 号、米国特許第 4 8 4 5 2 0 5 号、米国特許第 5 6 8 1 9 4 1 号、米国特許第 5 7 5 0 6 9 2 号、米国特許第 6 0 1 5 8 8 6 号、米国特許第 5 6 1 4 6 1 7 号、米国特許第 6 1 4 7 2 0 0 号、米国特許第 5 4 5 7 1 8 7 号、米国特許第 6 6 3 9 0 6 2 号、米国特許第 7 4 2 7 6 7 2 号、米国特許第 5 4 5 9 2 5 5 号、米国特許第 5 4 8 4 9 0 8 号、米国特許第 7 0 4 5 6 1 0 号、米国特許第 3 6 8 7 8 0 8 号、米国特許第 5 5 0 2 1 7 7 号、米国特許第 5 5 2 5 7

50

11号、米国特許第6235887号、米国特許第5175273号、米国特許第6617438号、米国特許第5594121号、米国特許第6380368号、米国特許第5367066号、米国特許第5587469号、米国特許第6166197号、米国特許第5432272号、米国特許第7495088号、米国特許第5134066号、又は米国特許第5596091号に記載される修飾核酸塩基を含む。

【0399】

糖

本開示では、修飾糖を含め、様々な糖を利用することができる。一部の実施形態において、本開示には、オリゴヌクレオチドに取り入れたとき特性及び／又は活性の向上をもたらす得る他の構造要素（例えば、インターヌクレオチド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）と任意選択で組み合わせた糖修飾及びそのパターンが含まれる。

10

【0400】

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）に結合したリボース糖（例えば、RNA中）又はデオキシリボース糖（例えば、DNA中）を含む。一部の実施形態において、糖、例えば、多くのオリゴヌクレオチド中の様々な糖は（特に注記しない限り）、天然DNA糖である（DNA核酸又はオリゴヌクレオチド中にあるもの、以下の構造を有する

20

【化258】



式中、核酸塩基は1'位に付加され、3'及び5'位はインターヌクレオチド結合に連結される（当業者が理解するとおり、オリゴヌクレオチドの5'末端であれば、5'位が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'末端であれば、3'位が3'-末端基（例えば、-OH、オリゴヌクレオチド合成中の（任意選択でリンカーを介した）支持体等）に連結され得る）。一部の実施形態において、糖は、天然RNA糖である（RNA核酸又はオリゴヌクレオチド中にあるもの、以下の構造を有する

30

【化259】



式中、核酸塩基は1'位に付加され、3'及び5'位はインターヌクレオチド結合に連結される（当業者が理解するとおり、オリゴヌクレオチドの5'末端であれば、5'位が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'末端であれば、3'位が3'-末端基（例えば、-OH、オリゴヌクレオチド合成中の（任意選択でリンカーを介した）支持体等）に連結され得る）。一部の実施形態において、糖は、天然DNA糖又は天然RNA糖でないという点で修飾糖である。とりわけ、修飾糖は、安定性の向上をもたらす得る。一部の実施形態において、修飾糖は、1つ以上のハイブリダイゼーション特性を改変及び／又は最適化するために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は、標的認識を改変及び／又は最適化するために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は、Tmを最適化するために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は、オリゴヌクレオチド活性を向上させるために利用され得る。一部の実施形態において、修飾糖は2'-修飾を含む。一部の実施形態において、2'-修飾は、天然RNA糖中の2'-OHを置き換える。例示的な2'-修飾、例えば、2'-F、2'-OMe、2'-MOE等については、本明細書に記載される。

40

【0401】

糖は、様々な位置でインターヌクレオチド結合に結合することができる。非限定的な例として、インターヌクレオチド結合は、糖の2'、3'、4'又は5'位に結合することができる。

50

る。一部の実施形態において、最も一般的には天然核酸にあるように、インターヌクレオチド結合は5'位で1つの糖、及び3'位でもう1つの糖とつながる。

【0402】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾糖を含む。一部の実施形態において、糖は、

【化260】



であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

【化261】



であり、ここでL⁵は-C(R⁵)₂-であり、式中、各R⁵は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されている天然DNA又はRNA糖である。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されている

【化262】



である。一部の実施形態において、糖は、

【化263】



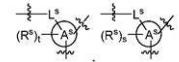
であり、ここで2'位は、任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、

【化264】



である。一部の実施形態において、糖、例えば、

【化265】



等は、

10

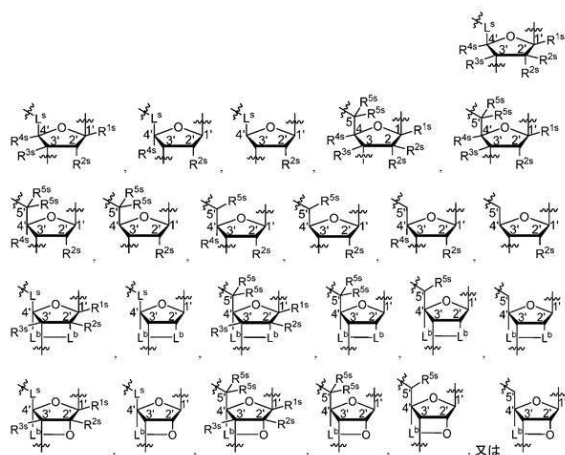
20

30

40

50

【化 2 6 6】



10

の構造を有し、式中、各 L^b は、独立に、 L^s であり、及び他の各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $C1$ は核酸塩基に結合し、 $C3$ 及び $C5$ はインターヌクレオチド結合に結合している。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 6 7】



20

の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 6 8】



の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $R2s$ は、本開示に記載されるとおりの 2'-修飾である。一部の実施形態において、糖は、二環式糖、例えば、 $R2s$ 及び $R4s$ が一緒になって本開示に記載されるとおりの任意選択により置換されている環を形成している糖、その構造が L^b を含む糖、 LNA 糖、 BNA 糖、 cEt 糖等である。一部の実施形態において、1つ又は複数の糖炭素原子上の 2つの置換基が一緒になって二環式糖を形成する。一部の実施形態において、2つの置換基、例えば、 $R2s$ 及び $R4s$ は、2つの異なる糖炭素原子上にある。一部の実施形態において、 $-L^b-L^b-$ は $-O-L^b-$ である。一部の実施形態において、 $-L^b-L^b-$ は 2'- $O-L^b-4'$ である。一部の実施形態において、 $-L^b-L^b-$ は $-S-L^b-$ である。一部の実施形態において、 $-L^b-L^b-$ は 2'- $S-L^b-4'$ である。一部の実施形態において、 $-L^b-L^b-$ は $-NR'-L^b-$ であり、式中、 R' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-L^b-L^b-$ は 2'- $NR'-L^b-4'$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $-H$ 又は任意選択により置換されている $C1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、糖は、

30

40

【化 2 6 9】



の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

50

【化 2 7 0】



の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 7 1】



10

の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 7 2】



の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

20

【化 2 7 3】



の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 7 4】



30

の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L^b は $-CH(R)-$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R は $-H$ でなく、且つ L^b は $-(R)-CH(R)-$ である。一部の実施形態において、 R は $-H$ でなく、且つ L^b は $-(S)-CH(R)-$ である。一部の実施形態において、 L^b は、任意選択により置換されている $-CH_2-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 R は $-H$ である。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されている

【化 2 7 5】

40



である。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 7 6】



の構造を有する。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されている

50

【化 2 7 7】



である。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 7 8】



の構造を有する。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されている

10

【化 2 7 9】



である。一部の実施形態において、糖は、

【化 2 8 0】



の構造を有する。一部の実施形態において、Rは、本開示に記載されるとき、任意選択により置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rはメチルである。

20

【0 4 0 3】

各種の糖修飾が公知であり、本開示に利用することができる。一部の実施形態において、糖修飾は、2'-修飾である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、Rは、水素でない。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-MOEである。一部の実施形態において、2'-修飾は、LNA糖修飾(C₂-O-C₂H₂-C₄)である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-C(R)₂-C₄)であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(R)-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(S)-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、非置換C₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、メチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(R)-CH₂R-C₄)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(R)-CH₂R-C₄)であ

40

50

り、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(R)-CHR-C₄)であり、式中、Rは、メチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(R)-CHR-C₄)であり、式中、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(S)-CHR-C₄)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～C₆脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(S)-CHR-C₄)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～C₆アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(S)-CHR-C₄)であり、式中、Rは、メチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C₂-O-(S)-CHR-C₄)であり、式中、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、C₂-O-(R)-CH(CH₂CH₃)-C₄である。一部の実施形態において、2'-修飾は、C₂-O-(S)-CH(CH₂CH₃)-C₄である。一部の実施形態において、糖は、天然DNA糖である。一部の実施形態において、糖は、2'で修飾されている(2'-修飾)天然DNA糖である。一部の実施形態において、糖は、任意選択で置換されている天然DNA糖である。一部の実施形態において、糖は、2'置換天然DNA糖である。

【0404】

一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているリボース又はデオキシリボースである。一部の実施形態において、糖は、任意選択で修飾されているリボース又はデオキシリボースであり、ここで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、任意選択により且つ独立に、ハロゲン、R'、-N(R')₂、-OR'又は-SR'（式中、各R'は、独立に、本開示に記載される）によって置き換えられている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、ハロゲン、R'、-N(R')₂、-OR'又は-SR'（式中、各R'は、独立に、本開示に記載される）で任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、ハロゲンで任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、1つ以上の-Fで任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、-OR'（式中、各R'は、独立に、本開示に記載される）で任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、-OR'（式中、各R'は、独立に、任意選択により置換されているC₁～C₆脂肪族である）で任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、-OR'（式中、各R'は、独立に、任意選択により置換されているC₁～C₆アルキルである）で任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここでデオキシリボースの2'位は、-OMeで任意選択により置換されている。一部の実施形態において、糖は、任意選択により置換されているデオキシリボースであり、ここで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により置換されている。

【0405】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾糖を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾糖と1つ以上の天然糖とを含む。

【0406】

一部の実施形態において、ヌクレオチドにおける結合リンは、糖又は修飾糖の様々な位置

に結合することができる。例えば、一部の実施形態において、結合リンは、糖又は修飾糖の2'、3'、4'又は5'ヒドロキシル部分に結合することができる。これに関連して、本明細書に記載されるとおりの修飾核酸塩基を取り込むヌクレオチドも企図される。一部の実施形態において、本開示では保護されていない-OH部分を含むヌクレオチド又は修飾ヌクレオチドが使用される。

【0407】

二環式糖の例としては、 α -L-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNA、 β -D-メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNA、エチレンオキシ(4'-(CH₂)₂-O-2') LNA、アミノオキシ(4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA、及びオキシアミノ(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNAが挙げられる。一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、ヌクレオシド中の二環式糖は、 α -L-リボフラノース又は β -D-リボフラノースの立体化学配置を有し得る。一部の実施形態において、糖は、国際公開第1999014226号に記載される糖である。一部の実施形態において、4'-2'二環式糖又は4'→2'二環式糖は、糖環の2'炭素原子と4'炭素原子とを連結する架橋を含むフラノース環を含む二環式糖である。一部の実施形態において、二環式糖、例えば、LNA又はBNA糖は、2つのペントフラノシル糖炭素の間に少なくとも1つの架橋を含む。一部の実施形態において、LNA又はBNA糖は、2つのペントフラノシル糖炭素の4'と2'との間に少なくとも1つの架橋を含む。一部の実施形態において、各架橋は、独立に、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$ 、 $-C(R_1)=C(R_2)-$ 、 $-C(R_1)=N-$ 、 $-C(=NR_1)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-Si(R_1)_2-$ 、 $-S(=O)_x-$ 及び $-N(R_1)-$ (式中、xは、0、1、又は2であり、nは、1、2、3、又は4であり、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-R$ 、保護基、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-OJ_1$ 、 $-NJ_1J_2$ 、 $-SJ_1$ 、 $-N_3$ 、 $-COOJ_1$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2-J_1$ 、 $-S(=O)-J_1$ 、保護基、又は任意選択により置換されている基であって、C₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₅~C₂₀アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アシル(C(=O)-H)及びC₅~C₇脂環(式中、各J₁及びJ₂は、独立に、 $-H$ 又はC₁~C₁₂アルキル、C₂~C₁₂アルケニル、C₂~C₁₂アルキニル、C₅~C₂₀アリール、アシル(C(=O)-H)、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びC₁~C₁₂アミノアルキルから選択される、任意選択により置換されている基であり、及びRは、本開示に記載されるとおりである)から選択される基である)から独立に選択される1つ又は2~4つの結合した基を含むか、又はそれである。一部の実施形態において、架橋、例えば、4'-2'架橋は、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$ 、 $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$ 、 $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ 又は $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$ である。一部の実施形態において、4'-2'架橋は、4'-CH₂、4'-(CH₂)₂、4'-(CH₂)₃、4'-CH₂-O-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'、4'-CH₂-O-N(R₁)-2'又は4'-CH₂-N(R₁)-O-2'であり、式中、R₁及びR₂の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-H$ 、保護基又は任意選択により置換されているC₁~C₁₂アルキルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-H$ である。一部の実施形態において、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-R$ である。一部の実施形態において、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-H$ 又は任意選択により置換されているC₁~C₁₂アルキルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-H$ 又はC₁~C₆アルキルである。一部の実施形態では、LNAにおいて、リボシル糖環の2'-ヒドロキシル基は糖環の4'炭素原子に連結され、それによってメチレンオキシ(4'-CH₂-O-2')架橋を形成して二環式糖部分を形成する。一部の実施形態において、架橋は、2'酸素原子と4'炭素原子とを連結するメチレン(-CH₂-)基でもあり得、これには用語メチレンオキシ(4'-CH₂-O-2') LNAが用いられる。一部の実施形態において、この位置にエチレン架橋基を有する二

環式糖部分の場合、用語エチレンオキシ ($4' - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{O} - 2'$) LNA が用いられる。一部の実施形態において、二環式糖は、メチレンオキシ ($4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$) LNA の異性体である $\alpha - \text{L} - \text{メチレンオキシ}$ ($4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$) LNA にある糖である。

【0408】

一部の実施形態において、二環式糖は、更に、異性体の立体配置によって定義され得る。例えば、 $4' - (\text{CH}_2) - \text{O} - 2'$ 架橋を含む糖は、 $\alpha - \text{L}$ の立体配置又は $\beta - \text{D}$ の立体配置であり得る。一部の実施形態において、 $4' \rightarrow 2'$ 架橋は、 $\alpha - \text{L} - 4' - (\text{OH} - \text{O} - 2', \text{b} - \text{D} - 4' - \text{CH} - \text{O} - 2', 4' - (\text{CH})_2 - \text{O} - 2', 4' - \text{CH} - \text{O} - \text{N}(\text{R}') - 2', 4' - \text{OHN}(\text{R}') - \text{O} - 2', 4' - \text{CH}(\text{R}') - \text{O} - 2', 4' - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{O} - 2', 4' - \text{CH} - \text{S} - 2', 4' - \text{CH} - \text{N}(\text{R}') - 2', 4' - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{R}') - 2', 4' - \text{OHCH}(\text{CH}_3) - 2', \text{及び} 4' - (\text{CH}_2)_3 - 2'$ (式中、各 R' は、本開示に記載されるとおりである) である。一部の実施形態において、 R' は、 $-\text{H}$ 、保護基又は任意選択により置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R' は、 $-\text{H}$ 又は任意選択により置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキルである。

【0409】

特定の修飾糖 (例えば、 $4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$ 及び $4' - \text{CH} - \text{S} - 2'$ などの $4' \rightarrow 2'$ 架橋基を有する二環式糖)、その調製及び／又は使用について、Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; 国際公開第 1999014226 号等に記載されている。配座上の制限及び高親和性を場合によってはもたらし得る $2' - \text{アミノ} - \text{BNA}$ について、例えば、Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039 に記載されている。加えて、 $2' - \text{アミノ} -$ 及び $2' - \text{メチルアミノ} - \text{BNA}$ 糖並びに相補的 RNA 及び DNA 鎖とのその二重鎖の熱的安定性について、以前報告されている。

【0410】

一部の実施形態において、糖は、炭化水素架橋、例えば、 $4' - (\text{CH}_2)_3 - 2'$ 架橋、 $4' - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - 2'$ 架橋等を有する二環式糖である (例えば、Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443; Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740 等)。かかる二環式糖及びヌクレオシドの例示的な調製については、そのオリゴマー形成及び生化学的研究と併せて、例えば、Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(26), 8362-8379 に報告された。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、核酸塩基原子と糖原子との間に形成される架橋、例えば、 $-\text{L}-$ の構造を有する架橋を含む。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、核酸塩基原子及び糖原子に結合している架橋、例えば、 $-\text{L}-$ の構造を有する架橋を含み、この架橋は、核酸塩基を糖に連結する結合以外のものである。一部の実施形態において、修飾ヌクレオチドは、核酸塩基原子及び糖原子に結合していて、且つ核酸塩基を糖に連結する結合以外のものである架橋 (例えば、 $-\text{L}-$ の構造を有する)、核酸塩基原子及びインターヌクレオチド結合に結合している架橋 (例えば、 $-\text{L}-$ の構造を有する)、及び／又は糖原子及びインターヌクレオチド結合原子に結合していて、且つ糖をインターヌクレオチド結合に連結する結合以外のものである架橋 (例えば、 $-\text{L}-$ の構造を有する) を含む。

【0411】

一部の実施形態において、二環式糖は、 $\alpha - \text{L} - \text{メチレンオキシ}$ ($4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$) BNA、 $\beta - \text{D} - \text{メチレンオキシ}$ ($4' - \text{CH}_2 - \text{O} - 2'$) BNA、エチレンオキシ ($4' - (\text{CH}_2)_2 - \text{O} - 2'$) BNA、アミノオキシ ($4' - \text{CH} - \text{O} - \text{N}(\text{R}) - 2'$) BNA、オキシアミノ ($4' - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}) - \text{O} - 2'$) BNA、メチル (メチレンオキシ) ($4' - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{O} - 2'$) BNA (拘束エチル又は cEt と称される)、メチレンチオ ($4' - \text{CH}_2 - \text{S} - 2'$) BNA、メチレンアミノ ($4' - \text{CH} - \text{N}(\text{R}) - 2'$) BNA、メチル炭素環式 ($4' - \text{CH} - \text{CH}(\text{CH}_3) - 2'$) BNA、

プロピレン炭素環式（４'－（ＣＨ₂）₃－２'）ＢＮＡ、又はビニルＢＮＡの糖である。
【０４１２】

一部の実施形態において、糖修飾は、米国特許第９００６１９８号に記載される修飾である。一部の実施形態において、修飾糖は、米国特許第９００６１９８号に記載される。一部の実施形態において、糖修飾は、米国特許第９３９４３３３号、米国特許第９７４４１８３号、米国特許第９６０５０１９号、米国特許第９９８２２５７号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０７号、米国特許第９５９８４５８号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１７／１６０７４１号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国際公開第２０１７／２１０６４７号、又は国際公開第２０１８／０９８２６４号（これらの各々の糖修飾及び修飾糖は、独立に、参照により本明細書に援用される）に記載される修飾である。

【０４１３】
一部の実施形態において、糖修飾は、２'－ＯＭｅ、２'－ＭＯＥ、２'－ＬＮＡ、２'－Ｆ、５'－ビニル、又はＳ－ｃＥｔである。一部の実施形態において、修飾糖は、ＦＲＮＡ、ＦＡＮＡ、又はモルホリノの糖である。一部の実施形態において、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）、又はモルホリノ、又はこれらの一部分を含む。一部の実施形態において、糖修飾は、天然糖を別の環式又は非環式部分に置き換える。かかる部分の例は、例えば、モルホリノ、グリコール核酸等に用いられるものなど、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用され得る。当業者が理解するとおり、修飾糖と利用されるとき、一部の実施形態では、例えばモルホリノ、ＰＮＡ等にあるように、インターヌクレオチド結合が修飾され得る。

【０４１４】
一部の実施形態において、糖は、６位に（Ｒ）又は（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する６'－修飾二環式糖、例えば、米国特許第７３９９８４５号に記載されるものである。一部の実施形態において、糖は、５位に（Ｒ）又は（Ｓ）のいずれかのキラリティーを有する５'－修飾二環式糖、例えば、米国特許出願公開第２００７０２８７８３１号に記載されるものである。

【０４１５】
一部の実施形態において、糖は、
【化２８１】



の構造を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、各糖は、独立に、

【化２８２】



の構造を有する。一部の実施形態において、糖は、

【化２８３】



の構造を有する。一部の実施形態において、各糖は、独立に、

10

20

30

40

50

【化 2 8 4】



の構造を有する。一部の実施形態において、 R^{2s} は、本開示に記載されるとおりの2' -修飾である。一部の実施形態において、 R^{2s} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-OMe$ 又は MOE である。

【0 4 1 6】

一部の実施形態において、修飾糖は、 $-F$ ； $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 又は $-N(R_2)$ (式中、各 R' は、独立に、本開示に記載される)； $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-S-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、又は $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})_2$ ； $-O-(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})$ 、 $-NH-(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})$ 、又は $-N(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})_2$ ； $-O-(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})$ 、 $-NH-(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})$ 、又は $-N(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})_2$ ；又は $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-NH-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 又は $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})_2$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、又は $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ (ここでアルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルの各々は、独立に、且つ任意選択により置換されている)から独立に選択される2'位にある1つ以上の置換基(典型的には1つの置換基、及び多くの場合にアキシアル位にある)を含む。一部の実施形態において、置換基は、 $-O(CH_2)_nOCH_3$ 、 $-O(CH_2)_nNH_2$ 、 MOE 、 $DMAOE$ 、又は $DMAEOE$ (式中、 n は、1～約10である)である。一部の実施形態において、修飾糖は、国際公開第2001/088198号；及びMartin et al., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504に記載されるものである。一部の実施形態において、修飾糖は、置換シリル基、RNA切断基、レポーター基、蛍光標識、インターカレーター、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基、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。一部の実施形態において、修飾は、3'末端ヌクレオシド上の糖の3'位又は5'末端ヌクレオシドの5'位を含め、2'、3'、4'、又は5'位のうちの1つ以上に作られる。

【0 4 1 7】

一部の実施形態において、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、独立に、本開示に記載される)； $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-S-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、又は $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})_2$ ； $-O-(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})$ 、 $-NH-(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})$ 、又は $-N(C_2 \sim C_{10} \text{アルケニル})_2$ ； $-O-(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})$ 、 $-S-(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})$ 、 $-NH-(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})$ 、又は $-N(C_2 \sim C_{10} \text{アルキニル})_2$ ；又は $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-NH-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 又は $-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-NH(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})_2$ 、 $-NH-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ 、又は $-N(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_{10} \text{アルキル})$ (ここでアルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルの各々は、独立に、且つ任意選択により置換されている)から選択される基で置き換えられる。一部の実施形態において、2' - OH は $-H$ で置き換えられる(デオキシリボース)。一部の実施形態において、2' - OH は $-F$ で置き換えられる。一部の実施形態において、2' - OH は $-OR'$ で置き換えられる。一部の実施形態において、2' - OH は $-OMe$ で置き換えられる。一

部の実施形態において、 $2' - \text{OH}$ は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ で置き換えられる。

【0418】

一部の実施形態において、糖修飾は $2' -$ 修飾である。一般的に用いられる $2' -$ 修飾としては、限定はされないが、 $2' - \text{OR}^1$ （式中、 R^1 は水素でなく、本開示に記載されるとおりである）が挙げられる。一部の実施形態において、修飾は $2' - \text{OR}$ であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、修飾は $2' - \text{OR}$ であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルである。一部の実施形態において、修飾は $2' - \text{OMe}$ である。一部の実施形態において、修飾は $2' - \text{MOE}$ である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は S-cEt である。一部の実施形態において、修飾糖は LNA 糖である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は $-\text{F}$ である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は FANA である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は FRNA である。一部の実施形態において、糖修飾は $5' -$ 修飾、例えば、 $5' - \text{Me}$ である。一部の実施形態において、糖修飾は糖環のサイズを変化させる。一部の実施形態において、糖修飾は、 FHNA における糖部分である。

10

【0419】

一部の実施形態において、糖修飾は糖部分を別の環式又は非環式部分に置き換える。かかる部分の例は、限定はされないが、モルホリノ（任意選択で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用いられるものを含め、当技術分野において広く公知である。

【0420】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 5% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 10% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 15% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 20% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 25% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 30% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 35% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 40% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 45% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 50% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 55% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 60% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 65% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 70% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 75% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 80% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 85% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 90% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの糖の 95% 以上が修飾されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの各糖が、独立に、修飾されている。一部の実施形態において、修飾糖は $2' -$ 修飾を含む。一部の実施形態において、各修飾糖が、独立に、 $2' -$ 修飾を含む。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は $2' - \text{OR}$ である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は $2' - \text{OMe}$ である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は $2' - \text{MOE}$ である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は LNA 糖修飾である。一部の実施形態において、 $2' -$ 修飾は $2' - \text{F}$ である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' -$ 修飾である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - \text{OR}^1$ 又は $2' - \text{F}$ である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - \text{OR}^1$ 又は $2' - \text{F}$ であり、式中、 R^1 は、任意選択により置換されている $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルである。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - \text{OR}^1$ 又は $2' - \text{F}$ であり、ここで少なくとも1つは $2' - \text{F}$ である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - \text{OR}^1$ 又は $2' - \text{F}$ であり、式中、 R^1 は、任意選択により置換されてい

20

30

40

50

る $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、及び少なくとも1つは $2' - OR^1$ である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - OR^1$ 又は $2' - F$ であり、ここで少なくとも1つは $2' - F$ であり、及び少なくとも1つは $2' - OR^1$ である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - OR^1$ 又は $2' - F$ であり、式中、 R^1 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで少なくとも1つは $2' - F$ であり、及び少なくとも1つは $2' - OR^1$ である。一部の実施形態において、各糖修飾は、独立に、 $2' - OR^1$ であり、式中、 R^1 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態において、各糖修飾が $2' - OMe$ である。一部の実施形態において、各糖修飾が $2' - MOE$ である。一部の実施形態において、各糖修飾が、独立に、 $2' - OMe$ 又は $2' - MOE$ 10 又は LNA 糖である。

【0421】

一部の実施形態において、修飾糖は、任意選択により置換されている ENA 糖である。一部の実施形態において、糖は、例えば、Seth et al., J Am Chem Soc. 2010 October 27; 132(42): 14942-14950に記載されるものである。一部の実施形態において、修飾糖は、 XNA (ゼノ核酸) にある糖、例えば、アラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、 $2'$ フルオロアラビノース、又はシクロヘキセンである。

【0422】

修飾糖は、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。かかる修飾糖の代表的な例としては、米国特許第4,981,957号、米国特許第5,118,800号、米国特許第5,319,080号、又は米国特許第5,359,044号に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、リボース環中の酸素原子は、窒素、硫黄、セレン、又は炭素によって置き換えられる。一部の実施形態において、 $-O-$ は、 $-N(R')$ 、 $-S-$ 、 $-Se-$ 又は $-C(R')_2-$ で置き換えられる。一部の実施形態において、修飾糖は、リボース環中の酸素原子が窒素で置き換えられ、且つその窒素が、任意選択によりアルキル基 (例えば、メチル、エチル、イソプロピル等) で置換されている修飾リボースである。

【0423】

修飾糖の非限定的な例は、例えば、Zhang, R et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5846-5847; Zhang L, et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4174-4175及びTsai CH et al., PNAS, 2007, 14598-14603に記載されるとおりの、グリセロール核酸 (GNA) の一部であるグリセロールである。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、

【化285】



(式中、 BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である) の構造を有する。

【0424】

フレキシブル核酸 (FNA) は、例えば、Joyce GF et al., PNAS, 1987, 84, 4398-4402及びHeuberger BD and Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413に記載されるとおり、ホルミルグリセロールの混合アセタールアミナールをベースとする。一部の実施形態において、ヌクレオシドは、

【化286】



(式中、 BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である) の構造を有する。

【0425】

20

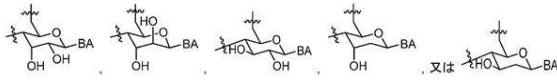
30

40

50

一部の実施形態において、糖は、ヘキソピラノシル（ $6' \rightarrow 4'$ ）、ペントピラノシル（ $4' \rightarrow 2'$ ）、ペントピラノシル（ $4' \rightarrow 3'$ ）、 $5'$ －デオキシ－ $5'$ －C－マロニル、スクア
リルジアミド、又はテトロフラノシル（ $3' \rightarrow 2'$ ）糖である。一部の実施形態において、
インターヌクレオチド結合は、スクアリルジアミド中のインターヌクレオチド結合である
。一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドはヘキソピラノシル（ $6' \rightarrow 4'$ ）糖を含み

【化 2 8 7】

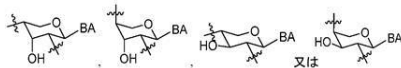


10

（式中、BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である）の構造を有する。一部の
実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。

【0 4 2 6】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドはペントピラノシル（ $4' \rightarrow 2'$ ）糖を含み、
【化 2 8 8】

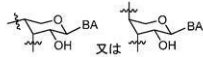


20

（式中、BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である）の構造を有する。一部の
実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。

【0 4 2 7】

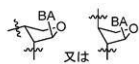
一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドはペントピラノシル（ $4' \rightarrow 3'$ ）糖を含み、
【化 2 8 9】



（式中、BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である）の構造を有する。一部の
実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。

【0 4 2 8】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドはテトロフラノシル（ $3' \rightarrow 2'$ ）糖を含み、 30
【化 2 9 0】

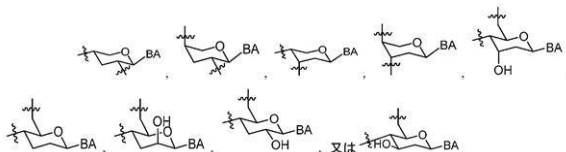


（式中、BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である）の構造を有する。一部の
実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。

【0 4 2 9】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは修飾糖を含み、
【化 2 9 1】

40



（式中、BA は、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である）の構造を有する。一部の
実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。

【0 4 3 0】

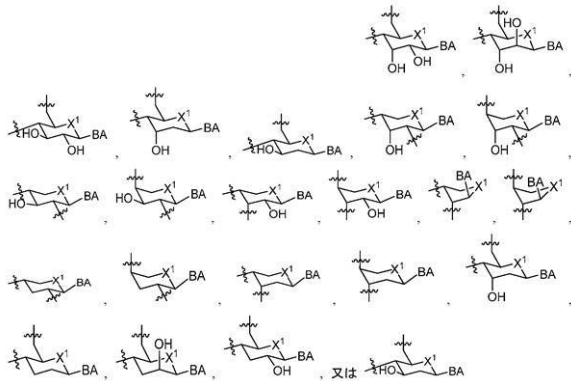
一部の実施形態において、糖中の1つ以上のヒドロキシル基は、任意選択により且つ独立
に、ハロゲン、 $R'-N(R')_2$ 、 $-OR'$ 又は $-SR'$ （式中、各 R' は、独立に、本開示
に記載される）で置き換えられる。

50

【0431】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは、

【化292】



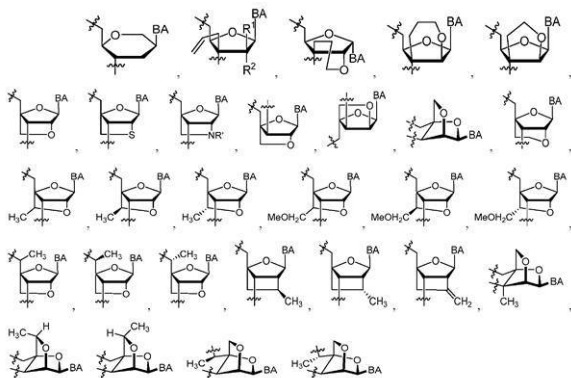
10

であり、ここでBAは、本開示に記載されるとおりの核酸塩基であり、X¹は、 $-S-$ 、 $-Se-$ 、 $-C(R')_2-$ 又は $-N(R')-$ から選択され、及び各R'は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。一部の実施形態において、 $-N(R')$ は、 $-NMe-$ 、 $-NEt-$ 又は $-Nipr-$ である。

【0432】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオシドは修飾糖を含み、

【化293】



30

の構造を有し、式中、R₁及びR₂の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OMe$ 、 $-MOE$ 、又は任意選択により置換されているC₁~C₆アルキルであり、R'は、本開示に記載されるとおりであり、及びBAは、本開示に記載されるとおりの核酸塩基である。一部の実施形態において、糖は、かかるヌクレオシドの糖である。一部の実施形態において、糖は、2'-チオ-LNA、HNA、 β -D-オキシ-LNA、 β -D-チオ-LNA、 β -D-アミノ-LNA、キシロ-LNA、 α -L-LNA、ENA、 β -D-ENA、メチルホスホネート-LNA、(R, S)-cEt、(R)-cEt、(S)-cEt、(R, S)-cMOE、(R)-cMOE、(S)-cMOE、(R, S)-5'-Me-LNA、(R)-5'-Me-LNA、(S)-5'-Me-LNA、(S)-Me cLNA、メチレン-cLNA、3'-メチル- α -L-LNA、(R)-6'-メチル- α -L-LNA、(S)-5'-メチル- α -L-LNA、又は(R)-5'-Me- α -L-LNAの糖である。例示的修飾糖については、加えて、国際公開第2008/101157号、国際公開第2007/134181号、国際公開第2016/167780号又は米国特許出願公開第20050130923号に記載されている。

40

【0433】

一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド中の糖の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、1

50

6 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、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 %以上（例えば、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %以上）（それらの間を含む）が独立に修飾される。一部の実施形態では、プリン残基のみが修飾される（例えば、プリン残基の約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %以上 [例えば、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %以上] が修飾される）。一部の実施形態では、ピリミジン残基のみが修飾される（例えば、ピリミジン残基の約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %以上 [例えば、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %以上] が修飾される）。一部の実施形態では、プリンとピリミジンの両方が修飾される。一部の実施形態において、各糖は、独立に、修飾されている。一部の実施形態において、各糖は、独立に、2' -修飾を含む。

10

20

30

40

50

【0434】

インターヌクレオチド結合

提供される技術を用いると、様々なインターヌクレオチド結合、例えば、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、又は国際公開第2019/217784号のものを効率的に、一部の実施形態では、インターヌクレオチド結合がキラルインターヌクレオチド結合である場合に高い立体選択性（キラル制御）で形成することができる。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である（酸性形態は $-O-P(O)(OH)-O-$ である；様々な塩形態として存在し得る）。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合はホスホロチオエート結合である（酸性形態は $-O-P(O)(SH)-O-$ である；様々な塩形態として存在し得る）。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は中性インターヌクレオチド結合である。

【0435】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の天然リン酸結合と、1個以上の修飾キラルインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、修飾キラルインターヌクレオチド結合はホスホロチオエートインターヌクレオチド結合

である。一部の実施形態において、修飾キラルインターヌクレオチド結合は非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、修飾キラルインターヌクレオチド結合は中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の天然リン酸結合と、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の天然リン酸結合と、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、1個以上の修飾インターヌクレオチド結合はキラルであり、それぞれ独立に、キラル制御されている。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、キラル結合リンを含むキラルインターヌクレオチド結合である。

【0436】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1～30、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも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個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。

【0437】

一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0438】

一部の実施形態において、結合、例えば、インターヌクレオチド結合は、式VII：

【化294】

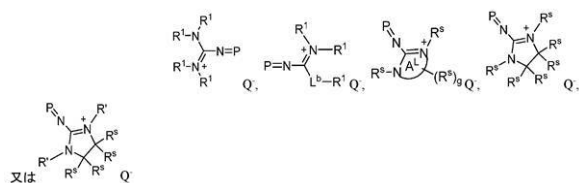


(式中、

P^L は、 $P (=W)$ 、 P 、 $P \rightarrow B(R')$ ₃、又は P^N であり；

P^N は、 $P (=N-L-R^5)$ 、

【化295】



であり；

Q^- は、アニオンであり；

各 R^S は、独立に、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-R'$ 、 $-LS-Si(R')_3$ 、 $-LS-OR'$ 、 $-LS-SR'$ 、 $-LS-N(R')_2$ 、 $-O-L^S-R'$ 、 $-O-L^S-Si(R')_3$ 、 $-O-L^S-OR'$ 、 $-O-L^S-SR'$ 又は $-O-L^S-N(R')_2$ であり；

g は、0～20であり；

環 A^L は、本明細書に記載されるとおりの環 A であり；

W は、 O 、 $N(-L-R^5)$ 、 S 又は Se であり；

R^1 及び R^5 の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-LS-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-Si(R')_3$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 又は $-N(R')_2$ であり；

X 、 Y 及び Z の各々は、独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-LS-R^1)-$ 、又は LS であり；

10

20

30

40

50

L 及び L^b の各々は、独立に、L^s であり；

各 L^s は、独立に、共有結合又は C₁～30 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択により置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁～6 アルキレン、C₁～6 アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、二価の C₁～C₆ ヘテロ脂肪族基であって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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 $-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ $-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ $-$ 、 $-C(O)N(R')$ $-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ $-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ $-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ $-$ 、 $-P(O)(SR')$ $-$ 、 $-P(O)(R')$ $-$ 、 $-P(O)(NR')$ $-$ 、 $-P(S)(OR')$ $-$ 、 $-P(S)(SR')$ $-$ 、 $-P(S)(R')$ $-$ 、 $-P(S)(NR')$ $-$ 、 $-P(R')$ $-$ 、 $-P(OR')$ $-$ 、 $-P(SR')$ $-$ 、 $-P(NR')$ $-$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ から選択される、任意選択により置換されている基によって置き換えられ、及び 1 個以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、Cy^Lで置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、C₃～20 脂環族環と、C₆～20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、C₃～20 脂環族環と、C₆～20 アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員ヘテロシクリル環とから選択される、任意選択により置換されている四価の基であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ 又は C₁～30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 ヘテロ脂肪族と、C₆～30 アリールと、C₆～30 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～30 員ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～30 員ヘテロシクリルとから選択される、任意選択により置換されている基であるか、又は

2 個の R 基が、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は；同じ原子上の 2 個以上の R 基が、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子をその原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3～30 員単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

2 個以上の原子上の 2 個以上の R 基が、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子を介在原子に加えて有する、任意選択により置換されている 3～30 員単環式、二環式又は多環式環を形成するか；又は

$-X-L^s-R^5$ は、 $H-X-L^s-R^5$ が、本明細書に記載されるとおりの式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、式 III-b の構造又はその塩を

20

30

40

50

有するような構造のものである)
の構造又はその塩形態を有する。

【0439】

一部の実施形態において、式VIIのインターヌクレオチド結合は、キラルインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 P^L 中のPは、キラル結合リンである。一部の実施形態において、キラル結合リンは R^p である。一部の実施形態において、キラル結合リンは S^p である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P (=W)$ である。一部の実施形態において、 P^L はPである。一部の実施形態において、 P^L は、 $P \rightarrow B (R')$ である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P = N - L - R^5$ である。

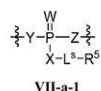
【0440】

一部の実施形態において、WはOである。一部の実施形態において、WはSである。一部の実施形態において、Wは $N - L - R^5$ である。一部の実施形態において、Xは-O-である。一部の実施形態において、Yは-O-である。一部の実施形態において、Zは-O-である。一部の実施形態において、X及びYは-O-である。一部の実施形態において、X、Y及びZは-O-である。一部の実施形態において、X及びYは-O-であり、及びZは-S-である。一部の実施形態において、X、Y及びZは-O-であり、及びWはOである。一部の実施形態において、X、Y及びZは-O-であり、及びWはSである。一部の実施形態において、X、Y及びZは-O-であり、及びWは $N - L - R^5$ である。

【0441】

一部の実施形態において、式VII-a-1：

【化296】

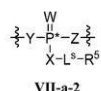


の構造又はその塩形態を有する式VIIのインターヌクレオチド結合であり、式中、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりである。

【0442】

一部の実施形態において、式VII-a-2：

【化297】

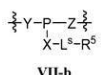


の構造又はその塩形態を有する式VII又はVII-a-1のインターヌクレオチド結合であり、式中、 P^* は、不斉リン原子であり、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりである。

【0443】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式VII-b：

【化298】



の構造又はその塩形態を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、式VIIのインターヌクレオチド結合は、式VII-bの構造を有する。

【0444】

一部の実施形態において、式VII-c：

10

20

30

40

50

【化 2 9 9】



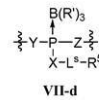
の構造又はその塩形態を有する式 V I I のインターヌクレオチド結合であり、式中、P * は、不斉リン原子であり、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0 4 4 5】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式 V I I - d :

10

【化 3 0 0】



の構造又はその塩形態を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0 4 4 6】

一部の実施形態において、

20

【化 3 0 1】



の構造又はその塩形態を有する式 V I I - e のインターヌクレオチド結合であり、式中、P * は、不斉リン原子であり、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0 4 4 7】

一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、正電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、本開示は、1つ以上の中性インターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、式 N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、又は式 N L - d - 2 の構造を有する。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、又は式 N L - d - 2 の構造を有する。

30

40

【0 4 4 8】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、オリゴヌクレオチドの送達及び／又は活性（例えば、標的遺伝子又はその遺伝子産物のレベル、活性及び／又は発現を低下させる能力）を改善することができる。

【0 4 4 9】

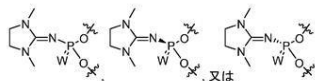
一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合（例えば、非負電荷インターヌ

50

クレオチド結合)は、任意選択により置換されているトリアゾリルを含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合(例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合)は、任意選択により置換されているアルキニルを含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含む。一部の実施形態において、トリアゾール部分、例えばトリアゾリル基は、任意選択により置換されている。一部の実施形態において、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。一部の実施形態において、トリアゾール部分は置換されていない。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されている環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されている環状グアニジン部分を含み、

10

【化302】



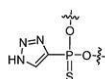
の構造を有し、式中、Wは、O又はSである。一部の実施形態において、WはOである。一部の実施形態において、WはSである。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は立体化学的に制御されている。

【0450】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合は、トリアゾール部分を含むインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合又は非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されているトリアゾリル基を含む。一部の実施形態において、トリアゾール部分(例えば、任意選択により置換されているトリアゾリル基)を含むインターヌクレオチド結合は、

20

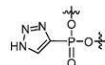
【化303】



の構造を有する。一部の実施形態において、トリアゾール部分を含むインターヌクレオチド結合は、

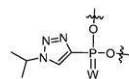
30

【化304】



の構造を有する。一部の実施形態において、トリアゾール部分を含むインターヌクレオチド結合は、

【化305】



40

の式を有し、式中、Wは、O又はSである。一部の実施形態において、アルキン部分(例えば、任意選択により置換されているアルキニル基)を含むインターヌクレオチド結合は、

【化306】

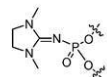


の式を有し、式中、Wは、O又はSである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合、中性インターヌクレオチド結合

50

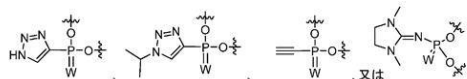
は、環状グアニジン部分を含む。一部の実施形態において、環状グアニジン部分を含むインターヌクレオチド結合は、

【化 3 0 7】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、又は中性インターヌクレオチド結合は、

【化 3 0 8】



10

(式中、Wは、O又はSである)から選択される構造であるか、又はそれを含むものである。

【0 4 5 1】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、T m g 基

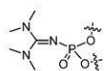
【化 3 0 9】



20

を含む。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合はT m g 基を含み、

【化 3 1 0】



の構造を有する(「T m g インターヌクレオチド結合」)。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合には、PNA及びPMOのインターヌクレオチド結合と、T m g インターヌクレオチド結合とが含まれる。

【0 4 5 2】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式V I I、式N L - n - 1、式N L - n - 2、式N L - n - 3、式N L - n - 4、式N L、式N L - a - 1、式N L - a - 2、式N L - b - 1、式N L - b - 2、式N L - c - 1、式N L - c - 2、式N L - d - 1、式N L - d - 2等の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1~10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3~20員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1~10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3~20員ヘテロシクリル又はヘテロアリール基を含み、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、かかるヘテロシクリル又はヘテロアリール基は5員環である。一部の実施形態において、かかるヘテロシクリル又はヘテロアリール基は6員環である。

30

40

【0 4 5 3】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1~10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5~20員ヘテロアリール基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1~10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5~20員ヘテロアリール基を含み、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1~4個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5~6員ヘテロアリール基を含み、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1~4個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5員ヘテロアリール基を含み、ここで少なくとも1個のヘ

50

テロ原子は窒素である。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、結合リンに直接結合する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されているトリアゾリル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、非置換トリアゾリル基、例えば、

【化 3 1 1】



を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、置換トリアゾリル基、例えば、

【化 3 1 2】



を含む。

【0 4 5 4】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5～20員ヘテロシクリル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5～20員ヘテロシクリル基を含み、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5～6員ヘテロシクリル基を含み、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5員ヘテロシクリル基を含み、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、結合リンに直接結合する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル基は、=N-を介して結合リンに直接結合するグアニジン部分の一部であるヘテロシクリル基のとき、リンカー、例えば=N-を介して結合リンに結合する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されている

【化 3 1 3】



基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、置換

【化 3 1 4】



基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化 3 1 5】



基を含む。一部の実施形態において、各 R¹ は、独立に、任意選択により置換されている C₁～6 アルキルである。一部の実施形態において、各 R¹ は、独立に、メチルである。

【0 4 5 5】

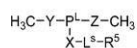
一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、トリアゾール又はアルキン部分を含み、その各々は、任意選択により置

換されている。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、非置換トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、置換トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、アルキル部分を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されているアルキニル基を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、非置換アルキニル基を含む。一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、置換アルキニル基を含む。一部の実施形態において、アルキニル基は、結合リンに直接結合する。

【0456】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、異なる種類のインターヌクレオチドリン結合を含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの天然リン酸結合と、少なくとも1つの修飾された（非天然の）インターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの天然リン酸結合と、少なくとも1つのホスホロチオエートとを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つの天然リン酸結合と、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのホスホロチオエートインターヌクレオチド結合と、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのホスホロチオエートインターヌクレオチド結合と、少なくとも1つの天然リン酸結合と、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1つ以上、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個又はそれを超える非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、水溶液中所与のpHにおいて負電荷塩形態で存在するインターヌクレオチド結合が50%、40%、40%、30%、20%、10%、5%、又は1%未満である点で、非負電荷である。一部の実施形態において、pHは約pH7.4である。一部の実施形態において、pHは約4～9である。一部の実施形態において、このパーセンテージは10%未満である。一部の実施形態において、このパーセンテージは5%未満である。一部の実施形態において、このパーセンテージは1%未満である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、中性形態のインターヌクレオチド結合が水中で約1、2、3、4、5、6、又は7以下であるpKaを有しない点で、非負電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、7以下のpKaはない。一部の実施形態において、6以下のpKaはない。一部の実施形態において、5以下のpKaはない。一部の実施形態において、4以下のpKaはない。一部の実施形態において、3以下のpKaはない。一部の実施形態において、2以下のpKaはない。一部の実施形態において、1以下のpKaはない。一部の実施形態において、中性形態のインターヌクレオチド結合のpKaは、CH₃-インターヌクレオチド結合-CH₃の構造を有する中性形態の化合物のpKaによって表すことができる。例えば、式VIIの構造を有する中性形態のインターヌクレオチド結合のpKaは、

【化316】



の構造を有する中性形態の化合物のpKaによって表され得、

10

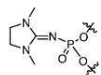
20

30

40

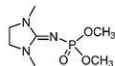
50

【化 3 1 7】



の pK_a は、 pK_a

【化 3 1 8】



によって表すことができる。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、中性インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、正電荷インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、グアニジン部分を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、ヘテロアリール塩基部分を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、アルキニル部分を含む。

10

【0 4 5 7】

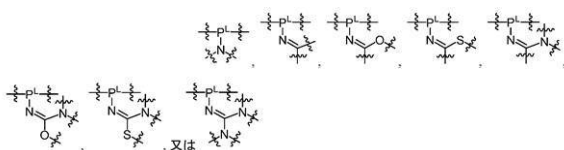
一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、 $-P^L(-N=)-$ を含み、式中、 P^L は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、 $-P(-N=)-$ を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、 $-P(=)(-N=)-$ を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、 $-P(=O)(-N=)-$ を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、 $-P(=S)(-N=)-$ を含む。

20

【0 4 5 8】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、

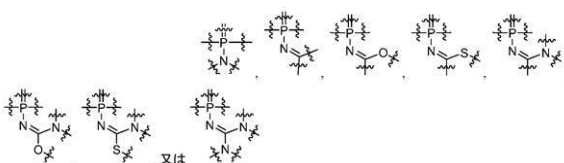
【化 3 1 9】



30

を含み、ここで P^L は、本開示に記載されるとおりである。例えば、一部の実施形態において、 P^L は P である；一部の実施形態において、 P^L は $P(O)$ である；一部の実施形態において、 P^L は $P(S)$ である等である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、

【化 3 2 0】



40

を含む。

【0 4 5 9】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 VII、式 NL-n-1、式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式 NL-c-1、式 NL-c-2、式

50

N L - d - 1、式 N L - d - 2、又はその塩形態（非負電荷）の構造を有する。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 V I I、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、又は式 N L - d - 2 の構造を有する。一部の実施形態において、式 V I I の構造を有するインターヌクレオチド結合は、N L - n - 1、N L - n - 2、N L - n - 3、N L - n - 4、N L、N L - a - 1、N L - a - 2、N L - b - 1、N L - b - 2、N L - c - 1、N L - c - 2、N L - d - 1 若しくは N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有するインターヌクレオチド結合である。

【0460】

一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、任意選択により置換されているアルキニルである。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-C \equiv C-H$ である。一部の実施形態において、アルキニル基、例えば $-C \equiv C-H$ は、様々な反応を通じて幾つもの試薬と反応することにより、更なる修飾を付与することができる。例えば、一部の実施形態において、アルキニル基は、クリック化学を通じてアジドと反応することができる。一部の実施形態において、アジドは R^1-N_3 の構造を有する。

【0461】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 N L - n - 1 又はその塩形態：

【化321】



の構造を有する。

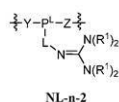
【0462】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 N L - n - 1 の構造を有する。一部の実施形態において、X は共有結合であり、及び $-X-Cy-R^1$ は $-Cy-R^1$ である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリル環から選択される、任意選択により置換されている二価の基である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、1～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている二価の5～20員ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-Cy-R^1$ は、1～10個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5～20員ヘテロアリール環であり、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、 $-Cy-R^1$ は、1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5員ヘテロアリール環であり、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、 $-Cy-R^1$ は、1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている6員ヘテロアリール環であり、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は窒素である。一部の実施形態において、 $-Cy-R^1$ は、任意選択により置換されているトリアゾリルである。

【0463】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 N L - n - 2 又はその塩形態：

【化322】



の構造を有する。

【0464】

10

20

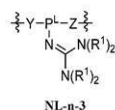
30

40

50

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 $NL-n-2$ の構造を有する。一部の実施形態において、 R^1 は R' である。一部の実施形態において、 L は共有結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 $NL-n-3$ 又はその塩形態：

【化 3 2 3】



の構造を有する。

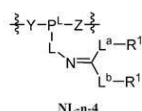
【0 4 6 5】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 $NL-n-3$ の構造を有する。一部の実施形態において、異なる窒素原子上にある 2 個の R' は、一緒になって、記載されるとおりの環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は 5 員環である。一部の実施形態において、形成される環は 6 員環である。一部の実施形態において、形成される環は置換されている。一部の実施形態において、一緒になって環を形成しない 2 個の R' 基は、それぞれ独立に、 R である。一部の実施形態において、一緒になって環を形成しない 2 個の R' 基は、それぞれ独立に、水素又は任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、一緒になって環を形成しない 2 個の R' 基は、それぞれ独立に、水素又は任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、一緒になって環を形成しない 2 個の R' 基は、同じである。一部の実施形態において、一緒になって環を形成しない 2 個の R' 基は、異なる。一部の実施形態において、これらの両方が $-CH_3$ である。

【0 4 6 6】

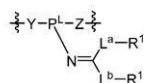
一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 $NL-n-4$ 又はその塩形態：

【化 3 2 4】



の構造を有し、式中、 L^a 及び L^b の各々は、独立に、 L 又は $-N(R^1)-$ であり、及び他の各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L は共有結合であり、及び式 $NL-n-4$ のインターヌクレオチド結合は、

【化 3 2 5】



の構造又はその塩形態を有し、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0 4 6 7】

一部の実施形態において、 L^a は、 $-N(R^1)-$ である。一部の実施形態において、 L^a は、本開示に記載されるとおりの L である。一部の実施形態において、 L^a は、共有結合である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-N(R')$ である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-N(R)-$ である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-S-$ である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-S(O)-$ である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態において、 L^a は、 $-S(O)_2N(R')$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-N(R^1)-$ である。一部の実施形態において、 L^b は、本開示に記載されるとおりの L である。一部の実施形態において、 L^b は、共有結合である。一部の実施形

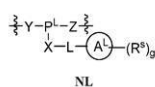
態において、 L^b は、 $-N(R')$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-N(R)$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-S-$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-S(O)-$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-S(O)_2-$ である。一部の実施形態において、 L^b は、 $-S(O)_2N(R')$ である。一部の実施形態において、 L^a と L^b とは同じである。一部の実施形態において、 L^a と L^b とは異なる。一部の実施形態において、 L^a 及び L^b の少なくとも一方は、 $-N(R^1)-$ である。一部の実施形態において、 L^a 及び L^b の少なくとも一方は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^a 及び L^b の少なくとも一方は、 $-S-$ である。一部の実施形態において、 L^a 及び L^b の少なくとも一方は、共有結合である。一部の実施形態において、本明細書に記載されたとおり、 R^1 は、 R である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、任意選択により置換されている $C_{1\sim 10}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 は、任意選択により置換されている $C_{1\sim 10}$ アルキルである。一部の実施形態において、式 $NL-n-4$ の構造は、式 $NL-n-2$ の構造である。一部の実施形態において、式 $NL-n-4$ の構造は、式 $NL-n-3$ の構造である。

10

【0468】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 NL 又はその塩形態：

【化326】



20

の構造又はその塩形態を有し、式中、

環 A^L は、本明細書に記載されたとおりの環 A であり；

g は、 $0\sim 20$ であり；及び

他の各可変基は、独立に、本明細書に記載されたとおりである。

【0469】

一部の実施形態において、 g は 0 である。一部の実施形態において、 g は $1\sim 20$ である。一部の実施形態において、 g は $1\sim 10$ である。一部の実施形態において、 g は $1\sim 5$ である。一部の実施形態において、 g は $2\sim 10$ である。一部の実施形態において、 g は $2\sim 5$ である。一部の実施形態において、 g 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 である。一部の実施形態において、 g は 1 である。一部の実施形態において、 g は 2 である。一部の実施形態において、 g は 3 である。一部の実施形態において、 g は 4 である。一部の実施形態において、 g は 5 である。一部の実施形態において、 g は 6 である。一部の実施形態において、 g は 7 である。一部の実施形態において、 g は 8 である。一部の実施形態において、 g は 9 である。一部の実施形態において、 g は 10 である。

30

【0470】

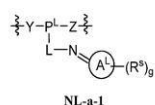
一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 NL の構造を有する。

40

【0471】

一部の実施形態において、式 NL のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 $NL-a-1$ 又はその塩形態：

【化327】



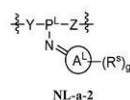
の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 $NL-a-1$ の構造を有する。

50

【0472】

一部の実施形態において、式NLのインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式NL-a-2又はその塩形態：

【化328】



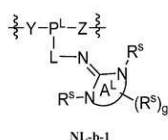
の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式NL-a-2の構造を有する。

10

【0473】

一部の実施形態において、A^Lは、炭素原子で-N=又はLに結合する。一部の実施形態において、式NL又は式NL-a-1、式NL-a-2のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式NL-b-1又はその塩形態：

【化329】



20

の構造を有する。

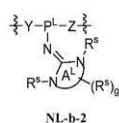
【0474】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式NL-b-1の構造を有する。

【0475】

一部の実施形態において、環A^Lは、炭素原子で-N=又はLに結合する。一部の実施形態において、式NL又は式NL-a-1、式NL-a-2のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式NL-b-2又はその塩形態：

【化330】



30

の構造を有する。

【0476】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式NL-b-2の構造を有する。一部の実施形態において、環A^Lは、0～10個のヘテロ原子を（式NL-bについては2個の窒素原子に加えて）有する、任意選択により置換されている3～20員単環式環である。一部の実施形態において、環A^Lは、任意選択により置換されている5員単環式飽和環である。

40

【0477】

本明細書に記載されるとおり、環A^Lは、一価、二価又は多価のいずれでもあり得る。一部の実施形態において、環A^Lは一価である（例えば、gが0であり、且つ置換がないとき）。一部の実施形態において、環A^Lは二価である。一部の実施形態において、環A^Lは多価である。一部の実施形態において、環A^Lは二価であり、-Cy-である。一部の実施形態において、環A^Lは、任意選択により置換されている二価のトリアゾール環である。一部の実施形態において、環A^Lは三価であり、Cy^Lである。一部の実施形態において、環A^Lは四価であり、Cy^Lである。一部の実施形態において、環A^Lは、任意選択により置換されている

50

【化 3 3 1】

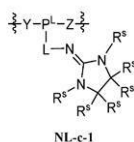


である。

【 0 4 7 8】

一部の実施形態において、式 NL、式 NL-a、又は式 NL-b のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 NL-c-1 又はその塩形態：

【化 3 3 2】



10

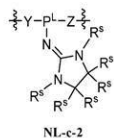
の構造を有する。

【 0 4 7 9】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 NL-c-1 の構造を有する。一部の実施形態において、式 NL、式 NL-a、又は式 NL-b のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 NL-c-2 又はその塩形態：

20

【化 3 3 3】



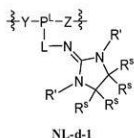
の構造を有する。

【 0 4 8 0】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 NL-c-c 2 の構造を有する。一部の実施形態において、式 NL、式 NL-a、式 NL-b、又は式 NL-c のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 NL-d-1 又はその塩形態：

30

【化 3 3 4】



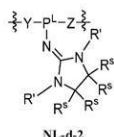
の構造を有する。

【 0 4 8 1】

一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式 NL-d-1 の構造を有する。一部の実施形態において、式 NL、式 NL-a、式 NL-b、又は式 NL-c のインターヌクレオチド結合、例えば非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 NL-d-2 又はその塩形態：

40

【化 3 3 5】



50

の構造を有する。

【0482】

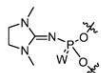
一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、式NL-d-2の構造を有する。一部の実施形態において、各R'は、独立に、任意選択により置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、各R'は、独立に、任意選択により置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、各R'は、独立に、-CH₃である。一部の実施形態において、各R^sは、-Hである。

【0483】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

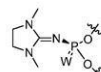
【化336】

10



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

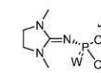
【化337】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

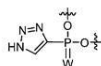
【化338】

20



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

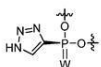
【化339】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

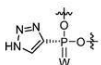
【化340】

30



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

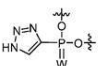
【化341】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

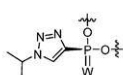
【化342】

40



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

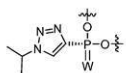
【化343】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

50

【化 3 4 4】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化 3 4 5】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化 3 4 6】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化 3 4 7】



の構造を有する。一部の実施形態において、WはOである。一部の実施形態において、WはSである。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合は、上記に記載される非負電荷インターヌクレオチド結合である。

【0 4 8 4】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、式NL-d-2、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合を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個又はそれを超えて含む。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、式NL-d-2の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、式NL-d-2又はその塩形態のキラルインターヌクレオチド結合を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個又はそれを超えて含み、ここでPはキラルである。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、式NL-d-2、又はその塩形態のキラル制御されたキラルインターヌクレオチド結合を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個又はそれを超えて含み、ここでPはキラルであり、キラル制御され

10

20

30

40

50

ている。一部の実施形態において、各キラルインターヌクレオチド結合は、独立に、式 V I I、式 V I I - a - 1、式 V I I - a - 2、式 V I I - b、式 V I I - c、式 V I I - d、式 V I I - e、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、式 N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有し、ここで P はキラルである。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、独立に、式 V I I、式 V I I - a - 1、式 V I I - a - 2、式 V I I - b、式 V I I - c、式 V I I - d、式 V I I - e、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、式 N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有し、ここで P はキラルであり、キラル制御されている。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合及び中性骨格から選択される。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合及びグアニジン部分を含む中性骨格から選択される。

10

【0485】

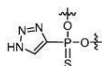
一部の実施形態において、各 L P は、独立に、式 V I I、式 V I I - a - 1、式 V I I - a - 2、式 V I I - b、式 V I I - c、式 V I I - d、式 V I I - e、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1、式 N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有する。

20

【0486】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、トリアゾール部分を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されているトリアゾリル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

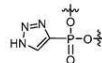
【化348】



30

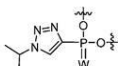
の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化349】



の構造を有する。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、置換トリアゾリル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化350】



40

の構造を有し、式中、W は、O 又は S である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、任意選択により置換されているアルキニル基を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、

【化351】



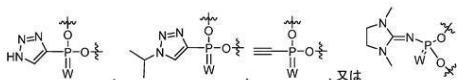
50

の構造を有し、式中、Wは、O又はSである。

【0487】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、又は中性インターヌクレオチド結合は、

【化352】



から選択される構造であるか、又はそれを含むものであり、式中、Wは、O又はSである。

10

【0488】

一部の実施形態において、特定の非負電荷インターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合は、好適な条件下でP(III)亜リン酸トリエステルインターヌクレオチド結合をアジドイミダゾリニウム塩（例えば、

【化353】



を含む化合物)と反応させることにより調製され得る。一部の実施形態において、アジドイミダゾリニウム塩は、PF₆⁻の塩である。一部の実施形態において、アジドイミダゾリニウム塩は、

20

【化354】



の塩である。一部の実施形態において、アジドイミダゾリニウム塩は、2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェートである。

【0489】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、中性インターヌクレオチド結合と、キラル制御されたインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、中性インターヌクレオチド結合と、中性インターヌクレオチド結合でないキラル制御されたインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、中性インターヌクレオチド結合と、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、本開示は、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合と、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含むオリゴヌクレオチドを提供し、ここでオリゴヌクレオチド中の各ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、本開示は、1つ以上の中性インターヌクレオチド結合と、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含むオリゴヌクレオチドを提供し、ここでオリゴヌクレオチド中の各ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個又はそれを超えるキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合はキラル制御されている。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合はキラル制御されていない。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合はキラル制御されている。一部の実施形態において、中性インターヌクレオチド結合はキラル制御されていない。

30

40

【0490】

いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、中性イ

50

ンターヌクレオチド結合がホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（PS）よりも高い疎水性であり得、PSが天然リン酸結合（PO）よりも高い疎水性であり得ることに注目する。典型的には、PS又はPOと異なり、中性インターヌクレオチド結合は担持する電荷が少ない。いかなる特定の理論によっても拘束さ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に1つ以上の中性インターヌクレオチド結合を組み込むと、オリゴヌクレオチドが細胞によって取り込まれる能力及び／又はエンドソームから逃れる能力が増加し得ることに注目する。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、1つ以上の中性インターヌクレオチド結合の組込みを利用して、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し得ることに注目する。

10

【0491】

いかなる特定の理論によっても拘束さ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に1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば、中性インターヌクレオチド結合を組み込むと、オリゴヌクレオチドが遺伝子ノックダウンなどの機能を媒介する能力を増加させることが可能となり得ることに注目する。一部の実施形態において、核酸又はそれによってコードされる産物のレベルのノックダウンを媒介する能力を有するオリゴヌクレオチドは、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、標的遺伝子の発現のノックダウンを媒介する能力を有するオリゴヌクレオチドは、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、標的遺伝子の発現のノックダウンを媒介する能力を有するオリゴヌクレオチドは、1つ以上の中性インターヌクレオチド結合を含む。

20

【0492】

一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合、例えば中性インターヌクレオチド結合は、キラル制御されていない。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、キラル制御されている。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合はキラル制御されており、その結合リンはR_pである。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合はキラル制御されており、その結合リンはS_pである。

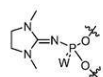
【0493】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、1つ以上、例えば、1～20、1～15、1～10、1～5、又は1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個又はそれを超える非負電荷インターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合及び／又は中性インターヌクレオチド結合の各々は、任意選択により且つ独立に、キラル制御されている。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各非負電荷インターヌクレオチド結合が、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド中の各中性インターヌクレオチド結合が、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、

30

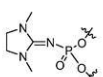
【化355】

40



の構造を有し、式中、Wは、O又はSである。一部の実施形態において、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、

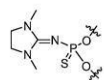
【化356】



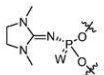
の構造を有する。一部の実施形態において、少なくとも1つの非負電荷インターヌクレオ

50

チド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 5 7】

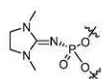


の構造を有する。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 5 8】



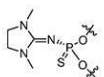
10

の構造を有し、式中、W は、O 又は S である。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 5 9】

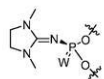


の構造を有する。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 6 0】

20

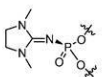


の構造を有する。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 6 1】

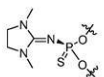


の構造を有し、式中、W は、O 又は S である。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 6 2】

30



の構造を有する。一部の実施形態において、少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合／中性インターヌクレオチド結合は、
【化 3 6 3】



40

の構造を有する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、その結合リンが R_p 配置である少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合と、その結合リンが S_p 配置である少なくとも 1 つの非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む。

【0 4 9 4】

一部の実施形態において、本開示は、式 V I I、式 V I I - a - 1、式 V I I - a - 2、式 V I I - b、式 V I I - c、式 V I I - d、式 V I I - e、式 N L - n - 1、式 N L - n - 2、式 N L - n - 3、式 N L - n - 4、式 N L、式 N L - a - 1、式 N L - a - 2、式 N L - b - 1、式 N L - b - 2、式 N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1 若しくは式 N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有する 1 個以上のインターヌクレオチド結

50

合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 、 $VII-e$ 、 $NL-n-1$ 、 $NL-n-2$ 、 $NL-n-3$ 、 $NL-n-4$ 、 NL 、 $NL-a-1$ 、 $NL-a-2$ 、 $NL-b-1$ 、 $NL-b-2$ 、 $NL-c-1$ 、 $NL-c-2$ 、 $NL-d-1$ 又は $NL-d-2$ の構造又はその塩形態を有する 1~100、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、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100 個又はそれを超えるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、21 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、25 個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合は、キラルである。一部の実施形態において、本開示に記載されるとおり、各 $-X-L-S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L-S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の構造又はその塩を有するような構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 $O-I$ の構造又はその塩を有する。

【0495】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 、 $VII-e$ 、 $NL-n-1$ 、 $NL-n-2$ 、 $NL-n-3$ 、 $NL-n-4$ 、 NL 、 $NL-a-1$ 、 $NL-a-2$ 、 $NL-b-1$ 、 $NL-b-2$ 、 $NL-c-1$ 、 $NL-c-2$ 、 $NL-d-1$ 又は $NL-d-2$ の構造又はその塩形態を各々独立に有する少なくとも 2 つのタイプのインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 VII 、

VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2の構造又はその塩形態を各々独立に有する少なくとも2つのタイプのキラリなインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、2つのタイプは、同じ又は異なるリン立体配置(R_p又はS_p)を有し得るか、又は一方若しくは両方がステレオランダムであり得る(例えば、キラリ制御された合成によって形成されない)。一部の実施形態において、ステレオランダムな結合は、85%、80%、75%、70%、65%、60%又は55%未満のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、P*は、ステレオランダムでなく、R_p又はS_pのいずれかである。一部の実施形態において、一方のタイプにおいてWがSであり、他方のタイプにおいてWがOである。一部の実施形態において、一方のタイプにおいてWがSであり、他方のタイプにおいてWがOであり、両方のタイプについて、-X-L_S-R⁵は、独立に、H-X-L_S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有するような構造である。一部の実施形態において、一方のタイプは天然リン酸結合(-O-P(O)(OH)-O-)、これは、例えば、特定のpHにおいて及び／又は塩として提供されるとき、-O-P(O)(O-)-O-として存在し得る)であり、他方は、ホスホロチオエート結合である(-O-P(O)(SH)-O-)、これは、例えば、特定のpHにおいて及び／又は塩として提供されるとき、-O-P(O)(S-)-O-として存在し得る)である。

10

20

【0496】

一部の実施形態において、各L_Pは、独立に、VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1若しくはNL-d-2の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各L_Pは、独立に、VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、又はVII-eの構造を有し、各L_Pにおいて、-X-L_S-R⁵は、独立に、H-X-L_S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物、又はその塩となるような構造を有する。

30

【0497】

一部の実施形態において、少なくとも1つのL_Pは、Wを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個のL_PはWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、少なくとも1つのL_PはWであり、式中、Wは、Oである。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個のL_Pは、Wを含み、式中、Wは、Oである。一部の実施形態において、L_Pは、独立に、-X-L_S-R⁵を含み、式中、H-X-L_S-R⁵は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有する。

40

【0498】

サイクル

当業者が容易に理解するとおり、一部の実施形態において、例えば、提供されるオリゴヌクレオチド合成の方法は、1つ以上のサイクルを含む。典型的には、オリゴヌクレオチド合成では、所望のオリゴヌクレオチド長さが実現するまで合成サイクルが繰り返される。

【0499】

一部の実施形態において、提供される方法のサイクルは、各々独立に、以下を含む：

50

- (1) カップリングステップ；
- (2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップ；及び
- (5) 脱ブロック化ステップ。

ここで、各ステップは、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0500】

一部の実施形態において、サイクルは、修飾前キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、修飾後キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとを含む。一部の実施形態において、サイクルのステップは、その所与のステップがそのサイクルにおけるものである場合、それらの掲載順序、例えば1～5の順序で実施される。一部の実施形態において、サイクルは脱ブロック化から始まり、その後にカップリングステップが続き、その後に、サイクル中にある場合、任意選択の修飾前キャッピングステップが続き、その後に修飾ステップが続き、その後に、サイクル中にある場合、任意選択の修飾後キャッピングステップが続く。一部の実施形態において、サイクルは修飾ステップで終了する。一部の実施形態において、サイクルは修飾後キャッピングステップで終了する。

10

【0501】

一部の実施形態において、本開示は、以下のステップを含むサイクルを含む、例えばオリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する：

20

- (1) カップリングステップ；
- (2) 第1のキャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 第2のキャッピングステップ；
- (5) 脱ブロック化ステップ；

サイクルは、ステップを(2)－(3)－(4)の順序で含み；

サイクルは、オリゴヌクレオチドの長さが実現するまで繰り返される。

【0502】

一部の実施形態において、本開示は、以下のステップを含むサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する：

30

- (1) カップリングステップ；
- (2) 第1のキャッピングステップ；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 第2のキャッピングステップ；
- (5) 脱ブロック化ステップ；

サイクルは、ステップを(2)－(4)－(3)の順序で含み；

サイクルは、オリゴヌクレオチドの長さが実現するまで繰り返される。

【0503】

一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾前キャッピングステップである。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、修飾後キャッピングステップであるが、本開示に記載されるとおりの修飾前キャッピングステップの条件を用いる。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾後キャッピングステップである。一部の実施形態において、第2のキャッピングは、修飾前キャッピングステップであるが、本開示に記載されるとおりの修飾後キャッピングステップの条件を用いる。

40

【0504】

一部の実施形態において、提供される方法のサイクルは、異なるステップ数を含む。一部の実施形態において、提供される方法のサイクルは、同じステップを含むが、1つのサイクル中の1つ以上又は全てのステップが別のサイクルと異なる。当業者は、本開示において条件が調整され得ることを理解する。

50

【0505】

一部の実施形態において、サイクルは、挙げられるステップを1回のみ含み、例えば一部の実施形態において、サイクルは、1回のカップリングステップのみを含み、1回の修飾前カップリングステップのみを含み、1回の修飾ステップのみを含み、1回の修飾後カップリングステップのみを含み、及び1回の脱ブロック化ステップのみを含む。一部の実施形態において、提供されるステップ、例えばサイクルに関して記載される任意のステップは、独立に、試薬系に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接触させることを2回以上含み得る。例えば、一部の実施形態において、カップリングステップは、脱ブロック化された組成物にカップリング試薬系を2回以上接触させることを含み得る。一部の実施形態において、各接触のカップリング試薬系は、独立に、別の接触のカップリング試薬系と同じであるか又は異なり得る。一部の実施形態において、カップリングステップは、組成物にカップリング試薬系を2回以上接触させることを含み得、ここで、各接触のカップリング試薬系は、独立に、別の接触のカップリング試薬系と同じであるか又は異なり得；例えば、一部の実施形態において、第1のカップリング試薬系は、ヒドロキシル基よりもアミノ基に選択的であり（例えば、Ac₂O及び2,6-フルチジンを含む試薬系）、第2のカップリング試薬系は選択性が低く、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にカップリングする（例えば、Ac₂O、2,6-フルチジン及びNMIを含む試薬系）。同様に、一部の実施形態において、修飾ステップ及び／又は脱ブロック化ステップは、2回以上接触させることを含み得る。サイクルの例示的なステップは、本開示に記載されるとおりである。

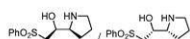
10

20

【0506】

とりわけ、本開示は、無水条件下で塩基によって容易に除去することのできるキラル補助基を使用したサイクルが、各種の修飾インターヌクレオチド結合を有するオリゴヌクレオチドを高い効率、高い粗純度及び収率でもたらし得ることを実証する。一部の実施形態において、かかるキラル補助基は電子求引基を含む。一部の実施形態において、かかるキラル補助基は、-CH-電子求引基であるR²を含む。一部の実施形態において、かかるキラル補助基は、-CH-SO₂RであるR²を有する。一部の実施形態において、かかるキラル補助基は、PSM（対応するキラル補助基化合物

【化364】



30

）である。一部の実施形態において、かかるサイクル、例えばPSMサイクルは、P（III）結合リンに=Sを導入し、これは、キラル補助基の除去後に高い効率、高い粗純度及び高い収率でキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合に変換され得る。一部の実施形態において、サイクル、例えばPSMサイクルは、P（III）結合リンに=N（-L-R⁵）を導入するか、又はP（III）からPNを形成し、これはキラル補助基の除去後に高い効率、高い粗純度及び高い収率でキラル制御された中性インターヌクレオチド結合（例えば、キラル制御されたn001）に変換され得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はそのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の調製に利用される各キラル補助基は、独立に、本明細書に記載されるとおりの電子求引基を含むR²（例えば、-CH₂SO₂R'などの-CH-電子求引基）を含む。一部の実施形態において、キラル補助基を含む各ホスホロアミダイト、又はそのヌクレオシド基の中にないキラル炭素中心を含む各ホスホロアミダイトは、独立に、本明細書に記載されるとおりの電子求引基を含むR²（例えば、-CH₂SO₂R'などの-CH-電子求引基）を含む。本明細書において実証されるとおり、かかるキラル補助基を利用すると、高い収率、高い純度、単一のタイプのキラル補助基、穏和条件（例えば、キラル補助基の除去について）、安全性の向上（例えば、F含有試薬などの特定の試薬の削減又は除去）、適合性の向上（例えば、各種のキラルインターヌクレオチド結合（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、非負電荷インターヌクレオチド結合等）及び／又は糖（天然DNA及びRNA糖、様々な修飾糖等）に対して極めて効率的、プロセスの単純

40

50

化（例えば、塩の量の削減による精製及び／又は製剤化プロセスの単純化）、コストの削減等、様々な製造上の利点がもたらされ得る。

【0507】

カップリング

一部の実施形態において、カップリングステップは、

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む点で脱ブロック化されている複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む脱ブロック化された組成物（脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物）を、ヌクレオシド単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び

パートナー化合物を複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基とカップリングすること

10

を含み；

カップリングステップは、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位に連結するインターヌクレオチド結合を各々が独立に含む複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供する。

【0508】

一部の実施形態において、脱ブロック化組成物は、その各々が独立に－OH基を含む複数の脱ブロック化されたヌクレオシドを含む脱ブロック化オリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、ヌクレオシドの各々は、独立に、オリゴヌクレオチドに取り込まれる「最初の」ヌクレオシドである。典型的には、これは、例えば固体支持体に任意選択でリンカー部分を介してつなが合わされる最初のヌクレオシドである。一部の実施形態において、－OH基は5'－OH基である。

20

【0509】

一部の実施形態において、脱ブロック化組成物は、その各々が独立に－OH基を含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化オリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化された各オリゴヌクレオチドは－OH基を1つ含み、且つ1つのみ含む。一部の実施形態において、－OH基は5'－OH基である。一部の実施形態において、脱ブロック化組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化組成物は、その各々が独立に式O－I又はその塩である複数の脱ブロック化された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。一部の実施形態において、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドは、式O－I又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、脱ブロック化された各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O－I又はその塩のオリゴヌクレオチドである。

30

【0510】

一部の実施形態において、式O－I又はその塩の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドについて、 R^5S は－OHであり、且つただ1つの遊離ヒドロキシルである。一部の実施形態において、 R^5S は5'－OHである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式VIIの構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各LPについて、 P^L はPでない。一部の実施形態において、各LPについて、 P^L は、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 、 $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は $-L^7-R^1$ であり、ここで L^7 は、－O－であるか； $-S-L^5-R^5$ であるか；又は $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、ここで L^7 は、－O－であるか； $-S-L^5-R^5$ であるか；又は $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I－a、式I

40

50

－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は－C(O)R'である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合について、－X－L^S－R⁵は、独立に、H－X－L^S－R⁵が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は－C(O)R'である）となるような構造のものである。

【0511】

一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合、例えばL^Pは、式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合であり、式中、

各P^Lは、独立に、P(=O)、P(=S)又はP(=N(－L－R⁵))、又はPNであり；

そのP^LがP(=O)である各インターヌクレオチド結合について、その－X－L^S－R⁵は、独立に、－L⁷－R¹（式中、L⁷は－O－である）であるか、又はその－X－L^S－R⁵は、独立に、－S－L^S－R⁵であるか；又はその－X－L^S－R⁵は、独立に、H－X－L^S－R⁵が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は－C(O)R'である）となるような構造のものであり；及び

そのP^Lが、P(=S)又はP(=N(－L－R⁵))又はPNである各インターヌクレオチド結合について、その－X－L^S－R⁵は、独立に、H－X－L^S－R⁵が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は－C(O)R'である）となるような構造のものである。

【0512】

一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合、例えばL^Pは、式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合であり、式中、

各P^Lは、独立に、P(=O)又はP(=S)であり；

そのP^LがP(=O)である各インターヌクレオチド結合について、その－X－L^S－R⁵は、独立に、－L⁷－R¹（式中、L⁷は－O－である）であるか、又はその－X－L^S－R⁵は、独立に、－S－L^S－R⁵であるか；又はその－X－L^S－R⁵は、独立に、H－X－L^S－R⁵が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は－C(O)R'である）となるような構造のものであり；及び

そのP^LがP(=S)である各インターヌクレオチド結合について、その－X－L^S－R⁵は、独立に、H－X－L^S－R⁵が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I－c、式I－d、式I－e、式II、式II－a、式II－b、式III、式III－a、又は式III－bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は－C(O)R'である）となるような構造のものである。

【0513】

一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合、例えばL^Pは、式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合であり、式中、

各P^Lは、独立に、P(=O)、P(=S)又はP(=N(－L－R⁵))、又はPNであり；

そのP^LがP(=O)である各インターヌクレオチド結合について、その－X－L^S－R⁵は、独立に、－L⁷－R¹（式中、L⁷は－O－である）であるか、又はその－X－L^S－R⁵は、独立に、－S－L^S－R⁵であるか；又はその－X－L^S－R⁵は、独立に、H－X－L^S－R⁵が式I、式I－a、式I－a－1、式I－a－2、式I－b、式I

10

20

30

40

50

—c、式I—d、式I—e、式II、式II—a、式II—b、式III、式III—a、又は式III—bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は—C(O)R'である）となるような構造のものであり；及び

そのP^Lが、P(=S)又はP(=N(L—R⁵))又はP^Nである各インターヌクレオチド結合について、その—X—L^S—R⁵は、独立に、H—X—L^S—R⁵が式I、式I—a、式I—a—1、式I—a—2、式I—b、式I—c、式I—d、式I—e、式II、式II—a、式II—b、式III、式III—a、又は式III—bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は—C(O)R'である）となるような構造のものであり；及び

—X—L^S—R⁵が—S—L^S—R⁵であるとき、又はP^LがP(=S)又はP(=N(L—R⁵))又はP^Nであるとき、各L^Pは、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

【0514】

一部の実施形態において、R⁵又はR⁶は—C(O)R'である。一部の実施形態において、R⁶は—C(O)R'である。一部の実施形態において、R'は—C(=O)Rである。

【0515】

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドは、脱ブロック化されたヒドロキシル基を除き、他は適切にブロック化されており、例えば、キラル補助基、核酸塩基等のアミノ基は、必要に応じて適切にブロック化されている。

【0516】

一部の実施形態において、カップリング試薬系は、パートナー化合物を含む。一部の実施形態において、カップリング試薬系は、パートナー化合物と活性化剤とを含む。

【0517】

一部の実施形態において、パートナー化合物は、本明細書に記載されるとおりのホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、パートナー化合物は、式IV、IV—a、IV—b、IV—c—1、IV—c—2、IV—d、IV—e、IVa、IVa—a、IVa—b、IVa—c—1、IVa—c—2、IVa—d、IVa—e、V、V—a、V—b、V—c—1、V—c—2、V—d、V—e、VI、VI—a、VI—b、VI—c—1、VI—c—2、VI—d又はVI—eの構造を有するヌクレオシドホスホロアミダイト又はその塩である。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成には、キラル補助剤部分を含むキラル的に純粋なパートナー化合物、例えば式IV、IV—a、IV—b、IV—c—1、IV—c—2、IV—d、IV—e、IVa、IVa—a、IVa—b、IVa—c—1、IVa—c—2、IVa—d、IVa—e、V、V—a、V—b、V—c—1、V—c—2、V—d、V—e、VI、VI—a、VI—b、VI—c—1、VI—c—2、VI—d又はVI—eのキラル的に純粋なホスホロアミダイト又はその塩が使用される。一部の実施形態において、天然リン酸結合又はキラル制御されていない修飾インターヌクレオチド結合（例えば、ステレオランダムなホスホロチオエート結合）を形成するため、キラル的に純粋でないパートナー化合物、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトを使用することができる。一部の実施形態において、パートナー化合物のヒドロキシル基は、存在する場合、ブロック化されている。一部の実施形態において、R⁵sは、—ODMT^rである。

【0518】

一部の実施形態において、RNA糖の2'—OHは、オリゴヌクレオチド合成のために適切に保護される。様々な好適な保護技術が当技術分野で利用可能であり、本開示において利用することができる。例えば、一部の実施形態において、2'—OHは—Si(R)₃によって保護され、式中、各Rは、独立に、本明細書に記載されるとおりであり、且つ—Hではない。一部の実施形態において、各Rは、独立に、C₁~6脂肪族及びC₆~10アリールから選択される、任意選択により置換されている基である。一部の実施形態において、各Rは、C₁~6脂肪族及びフェニルから選択される、任意選択により置換されている基である。一部の実施形態において、保護基はTBSである。一部の実施形態におい

10

20

30

40

50

て、R²Sは-O-PGであり、式中、PGは、好適な保護基である。一部の実施形態において、R²Sは-O Si(R)₃である。一部の実施形態において、R²Sは-OTBSである。一部の実施形態において、2'-OHの保護基は、切断及び脱保護中に除去される。一部の実施形態において、シリル保護基、例えばTBSは、F源、例えば、TEA-3HF、TBAF、HF-ピリジン等との接触により除去される。

【0519】

様々なホスホロアミダイト、例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものを本開示において利用することができる。

10

20

【0520】

本開示では、ホスホロアミダイトとヒドロキシル基とのカップリングを促進する各種の活性化剤、例えば米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものを利用することができる。一部の実施形態において、活性化剤は、1つ以上の窒素ヘテロ原子を含有する任意選択で置換されているヘテロアリール化合物又はその塩であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、ヘテロアリール化合物は、任意選択で置換されているテトラゾール又はその塩である。

30

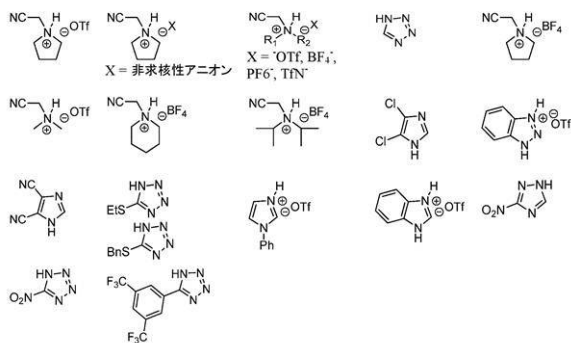
40

【0521】

一部の実施形態において、活性化剤は、

50

【化 3 6 5】

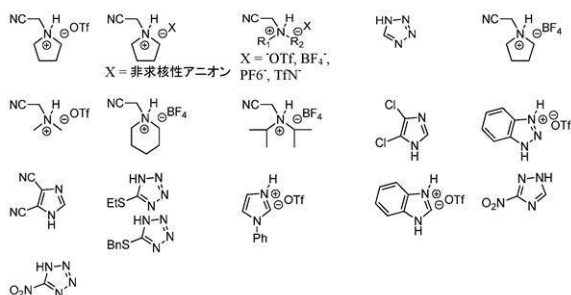


10

から選択される。

一部の実施形態において、活性化剤は、

【化 3 6 6】



20

から選択される。

【0 5 2 2】

一部の実施形態において、活性化剤は、シアノメチルイミダゾールトリフレート、シアノメチルピロリジントリフレート、ETT、フェニル（2H-テトラゾール-5-イル）メタノン、2-（ジメチルアミノ）アセトニトリル／トリフルオロスルホン酸（2／1）、2-（1H-イミダゾール-1-イル）アセトニトリル／トリフルオロスルホン酸（2／1）及び2-（ピロリジン-1-イル）アセトニトリル／トリフルオロスルホン酸（2／1）から選択される。

30

【0 5 2 3】

一部の実施形態において、活性化剤は、CMIMTである。一部の実施形態において、活性化剤は、CMP Tである。一部の実施形態において、活性化剤は、ETTである。一部の実施形態において、ETTは、従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトなど、キラル的に純粋でないパートナー化合物と共に利用される。

【0 5 2 4】

一部の実施形態において、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iのもの又はその塩である。一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基（例えば、5'-OH）をパートナー化合物のヌクレオチド単位（例えば、3'-OH）に連結するインターヌクレオチド結合は、式VIE-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、各形成されるインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、ここで、各キラル制御された結合リン（キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リン）は、独立に、カップリング生成物組成物中で少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度を有する。

40

【0 5 2 5】

50

一部の実施形態において、カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、式 O-I 又はその塩である。一部の実施形態において、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I 又はその塩である。一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、本明細書に記載されるとおりの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、ここで複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。

【0526】

一部の実施形態において、カップリング生成物オリゴヌクレオチド、例えば、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチド中、新しく付加されたヌクレオシド単位、例えば、
【化367】



に結合するインターヌクレオチド結合、例えば L P は、その結合リンが P (III) であるインターヌクレオチド結合、例えば、式 V I I - b、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) である。一部の実施形態において、その $X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択により、式中、 R^5 又は R^6 は $-H$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、 R^6 は H である。一部の実施形態において、新しく付加されたヌクレオシド単位 (例えば、式 O-I 中の

【化368】



) に結合されない各インターヌクレオチド結合、例えば L P は、独立に、その結合リンが P (V) であるインターヌクレオチド結合、例えば、式 V I I 又はその塩形態 (式中、各 P L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N である) のインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、新しく付加されたヌクレオシド単位 (例えば、式 O-I 中の

【化369】



) に結合されない各インターヌクレオチド結合、例えば L P は、式 V I I 又はその塩形態 (式中、各 P L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N である) のインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか； $-S-L^S-R^5$ であるか；又は $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか； $-S-L^S-R^5$ であるか；又は $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合について、 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$

R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、そのP^LがP(=O)である各インターヌクレオチド結合について、その-X-L^S-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹（式中、L⁷は-O-である）であるか、又はその-X-L^S-R⁵は、独立に、-S-L^S-R⁵であるか；又はその-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である）となるような構造のものであり；及びそのP^Lが、P(=S)又はP(=N(-L-R⁵))又はPNである各インターヌクレオチド結合について、その-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である。一部の実施形態において、R'は-C₃H₇である。

10

【0527】

一部の実施形態において、カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、式O-I又はその塩であり、式中、

20

【化370】



に結合しているL^Pは、式VII-b、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合であり；

式O-I中の

【化371】



30

に結合していない各L^Pは、独立に、式VII又はその塩形態であり、式中、

各P^Lは、独立に、P(=O)、P(=S)又はP(=N(-L-R⁵))又はPNであり；

そのP^LがP(=O)である各インターヌクレオチド結合について、その-X-L^S-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹（式中、L⁷は-O-である）であるか、又はその-X-L^S-R⁵は、独立に、-S-L^S-R⁵であるか；又はその-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である）となるような構造のものであり；及び

40

そのP^Lが、P(=S)又はP(=N(-L-R⁵))又はPNである各インターヌクレオチド結合について、その-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶は-C(O)R'である）となるような構造のものである。

【0528】

一部の実施形態において、

50

【化 3 7 2】



に結合している $L P$ の $-X-L S-R 5$ は、 $-L 7-R 1$ (式中、 $L 7$ は $-O-$ である) であるか、又は独立に、 $-S-L S-R 5$ であるか；又は独立に、 $H-X-L S-R 5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択により、式中、 $R 5$ 又は $R 6$ は $-H$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、

10

【化 3 7 3】



に結合している $L P$ の $-X-L S-R 5$ は、 $H-X-L S-R 5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択により、式中、 $R 5$ 又は $R 6$ は $-H$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、 $R 6$ は $-H$ である。一部の実施形態において、その $P L$ が、 $P (=S)$ 又は $P (=N (-L-R 5))$ 又は $P N$ である各インターヌクレオチド結合について、その $-X-L S-R 5$ は、独立に、 $H-X-L S-R 5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (式中、 $R 5$ 又は $R 6$ は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、 $R 6$ は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R' は $-CH_3$ である。一部の実施形態において、 $-X-L S-R 5$ が $-S-L S-R 5$ であるとき、又は $P L$ が $P (=S)$ 又は $P (=N (-L-R 5))$ 又は $P N$ であるとき、 $L P$ は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 $-X-L S-R 5$ が $-S-L S-R 5$ であるとき、又は $P L$ が $P (=S)$ 又は $P (=N (-L-R 5))$ 又は $P N$ であるとき、各 $L P$ は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

20

30

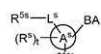
【0 5 2 9】

一部の実施形態において、カップリング生成物オリゴヌクレオチドの $R 5 S$ は、典型的なブロック化された $-OH$ 、例えば $-ODMT r$ である。

【0 5 3 0】

一部の実施形態において、例えばキラル補助剤部分を含むホスホロアミダイトが使用されるとき、

【化 3 7 4】



に結合する $L P$ は、式 V I I - b のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 $-X-L S-R 5$ は、独立に、 $H-X-L S-R 5$ が式 I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a 又は III-b の化合物となるような構造であり、式中、 $R 5$ 又は $R 6$ は、 $-H$ である。一部の実施形態では、 $R 6$ は、 $-H$ である。従って、かかる $L P$ 基は、カップリング生成物組成物中に残る脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド及び／又はヌクレオシドのカップリングされていない遊離ヒドロキシル基に加えて、キャッピングすることが好ましい第一級又は第二級アミノ基を含有し得る。加えて及び／又は代わりに、カップリングステップ中、例えば 1 つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの脱トリチル化中に遊離ヒドロキシル基が形成され得る。

40

50

【0531】

従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトをパートナー化合物として使用するとき、典型的には遊離アミノ酸基が生じないであろうことが注記される。

【0532】

当業者が理解するとおり、カップリングステップは、典型的には成長中のオリゴヌクレオチド鎖に少なくとも1つのヌクレオシド単位を付加する。

【0533】

一部の実施形態において、接触は、必要に応じて繰り返され得る。一部の実施形態において、濃度、接触時間等の反応条件は、本開示において結果を改善するため調整することができる。

10

【0534】

一部の実施形態において、カップリングステップは、生成物オリゴヌクレオチド中に、キラル制御のないインターヌクレオチド結合、例えば、対応するキラル制御されていないキラル修飾されたインターヌクレオチド結合（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合）又はその結合リンがアキラルであるインターヌクレオチド結合（例えば、天然リン酸結合）を形成する。かかるカップリングステップには、キラル補助基を含まないホスホロアミダイト、例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成に使用されるホスホロアミダイト（例えば、N, N-ジイソプロピル基及び2-シアノエチル基を含むもの）が利用され得る。それに代えて又は加えて、本明細書に記載されるとおりのキラル補助基を含むホスホロアミダイトが、例えば、その結合リンがアキラルであるインターヌクレオチド結合（例えば、天然リン酸結合）に利用され得る。

20

【0535】

修飾前キャッピング

本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、キャッピングすることが好ましいアミノ基及びヒドロキシル基の両方を含有し得る。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させることを含み、この接触では、カップリング生成物組成物のヒドロキシル基よりもアミノ基が選択的にキャッピングされる。代わりに又は加えて、一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させることを含み、この接触では、カップリング生成物組成物のアミノ基及びヒドロキシル基の両方がキャッピングされる。一部の実施形態において、2回の接触があるとき、典型的には初回の接触がアミノ選択的である。

30

【0536】

接触イベントの選択性及び活性は、修飾前キャッピング試薬系によって調整し得る。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、エステル化、例えばヒドロキシル基のキャッピングよりもアミド化、例えばアミノ基のキャッピングに選択的である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、アミド化及びエステル化の両方に効率的であり、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングすることができ、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成のキャッピング試薬系である（しかし、従来のオリゴヌクレオチド合成では、キャッピングステップ中にアミノ基のキャッピングが不要であり得る）。

40

【0537】

エステル化よりもアミド化に選択的な条件及び試薬系並びにアミド化及びエステル化の両方に効率的な条件及び試薬系については、周知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、選択的な試薬系は、エステル化触媒及び／又は強求核剤を全く含まないか又は大幅に低減されたレベルのみを含む。一部の実施形態において、アミド化及びエステル化の両方に効率的な試薬系は、好適なレベルのエステル化触媒及び／又は強求核剤を含む。一部の実施形態において、エステル化触媒及び／又は強求核剤は、従来のキャッピング系でヒドロキシル基のキャッピングを促進するために利用されるもの、例えばDMA P、NMI等である。

50

【0538】

一部の実施形態において、カップリング生成物オリゴヌクレオチド中、新しく付加されたヌクレオシド、例えば、

【化375】



に結合するインターヌクレオチド結合、例えば L^P は、アミノ基を含むインターヌクレオチド結合、例えば、式 $VII-b$ 、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物（式中、 R^5 又は R^6 は $-H$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、修飾前カップリングステップは、例えば、 $-H$ である R^5 又は R^6 を $-C(O)R'$ に変換することによる、かかるアミノ基のカッピングを含む。一部の実施形態において、 R' は $-CH_3$ である。

10

【0539】

一部の実施形態において、修飾前カップリング試薬系は、アミノ基及び／又はヒドロキシル基をアシル化するアシル化剤を含む。本開示では、様々なアシル化剤を利用することができる。一部の実施形態において、アシル化剤は、無水物である。一部の実施形態において、アシル化剤は、 Ac_2O である。一部の実施形態において、アシル化剤は、ハロゲン置換無水酢酸である。一部の実施形態において、アシル化剤は、 $(Pac)_2O$ である。一部の実施形態において、修飾前カップリング試薬系は、塩基を更に含み、これは、とりわけ、カップリング中に発生する酸を中和し得る。一部の実施形態において、ヒドロキシル基のカッピングには、エステル化触媒、例えば NMI 、 $DMA P$ 等が使用される。

20

【0540】

一部の実施形態において、修飾前カップリング試薬系は、

ピリジン／ $DMA P$ ／ Ac_2O ；

2，6-ルチジン／ NMI ／ Ac_2O ；

2，4，6-コリジン／ Ac_2O ；

トリエチルアミン／ Ac_2O ；

DEA ／ Ac_2O ；

N -メチルモルホリン／ Ac_2O ；

2，6-ルチジン、次に所定の時間後に NMI ／ Ac_2O ；

2，6-ルチジン／ Ac_2O ；

$PhNCO$ ／2，6-ルチジン；

POS ；

POS 、次に NMI ／2，6-ルチジン／ Ac_2O ；又は

2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル／ Ac_2O

の溶液を含むか又はその溶液である。

30

40

【0541】

一部の実施形態において、修飾前カップリング試薬系は、

ピリジン（2当量）／ $DMA P$ （触媒量）／ Ac_2O （4当量）；

2，6-ルチジン（2当量）／ NMI （0.25当量）／ Ac_2O （4当量）；

2，4，6-コリジン／ Ac_2O （4当量）；

トリエチルアミン／ Ac_2O （4当量）；

DEA ／ Ac_2O （4当量）；

N -メチルモルホリン／ Ac_2O （4当量）；

2，6-ルチジン（2当量）、次に5分後、 NMI （1当量）／ Ac_2O （4当量）；

2，6-ルチジン／ Ac_2O （4当量）；

50

P h N C O / 2 , 6 - ルチジン ;

P O S (酸化及びプレキャッピングの両方) ;

P O S (酸化及びプレキャッピングの両方) 、次に N M I / 2 , 6 - ルチジン / A c 2 O ; 又は

2 - (ジメチルアミノ) アセトニトリル / A c 2 O

の溶液を含むか又はその溶液である。

【 0 5 4 2 】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物組成物は、本明細書に記載されるとおりの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、ここで複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O - I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式 O - I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、各修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O - I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチド中のインターヌクレオチド結合は、式 V I I 又はその塩形態である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、式 V I I 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか ; $-S-L^5-R^5$ であるか ; 又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 I - a 、式 I - a - 1 、式 I - a - 2 、式 I - b 、式 I - c 、式 I - d 、式 I - e 、式 I I 、式 I I - a 、式 I I - b 、式 I I I 、式 I I I - a 、又は式 I I I - b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか ; $-S-L^5-R^5$ であるか ; 又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 I - a 、式 I - a - 1 、式 I - a - 2 、式 I - b 、式 I - c 、式 I - d 、式 I - e 、式 I I 、式 I I - a 、式 I I - b 、式 I I I 、式 I I I - a 、又は式 I I I - b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合について、 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 I - a 、式 I - a - 1 、式 I - a - 2 、式 I - b 、式 I - c 、式 I - d 、式 I - e 、式 I I 、式 I I - a 、式 I I - b 、式 I I I 、式 I I I - a 、又は式 I I I - b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。

【 0 5 4 3 】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチド中、インターヌクレオチド結合のアミノ基は、 $-C(O)R'$ によってキャッピングされている。

【 0 5 4 4 】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式 O - I 又はその塩であり、式中、

【 化 3 7 6 】



に結合している L^P は、式 V I I - b 、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合であり、式中、 $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 I - a 、式 I - a - 1 、式 I - a - 2 、式 I - b 、式 I - c 、式 I - d 、式 I - e 、式 I I 、式 I I - a 、式 I I - b 、式 I I I 、式 I I I - a 、又は式 I I I - b の化合物 (式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものであり ;

式 O - I 中、

10

20

30

40

50

【化 3 7 7】



に結合していない各 L^P は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、
各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N であり

；
各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか、
又はその $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であるか；又はその $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、その P^L が $P(=O)$ である各インターヌクレオチド結合について、その $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか、又はその $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であるか；又はその $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものであり；及びその P^L が、 $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N である各インターヌクレオチド結合について、その $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。

【0 5 4 5】

一部の実施形態において、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ が $-S-L^S-R^5$ であるとき、又は P^L が $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N であるとき、 L^P は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ が $-S-L^S-R^5$ であるとき、又は P^L が $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N であるとき、各 L^P は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

【0 5 4 6】

一部の実施形態において、サイクルに修飾前キャッピングステップは含まれない。一部の実施形態において、かかるサイクル中の修飾ステップは、キラル制御なしに $P(III)$ インターヌクレオチド結合を修飾する (例えば、それを $P(V)$ インターヌクレオチド結合に変換する)。一部の実施形態において、 $P(III)$ インターヌクレオチド結合はキラル補助基を含まない (例えば、それがキラルである場合の結合リンを除いて、キラル中心を含まない)。一部の実施形態において、 $P(III)$ インターヌクレオチド結合は、従来のオリゴヌクレオチド合成にあるように、 $-CH_2CH_2CN$ を含む。一部の実施形態において、かかるサイクル中の修飾は、サイクル中のカップリングステップで形成された $P(III)$ インターヌクレオチド結合に $=O$ を導入する酸化である。一部の実施形態において、かかるサイクルの修飾は、サイクル中のカップリングステップでキラル制御なしに形成された $P(III)$ インターヌクレオチド結合に $=S$ を導入する硫化 (チオール化) である。一部の実施形態において、かかるサイクルの修飾は、サイクル中のカップリングステップでキラル制御なしに形成された $P(III)$ インターヌクレオチド結合に $=N(-L-R^5)$ を導入するか、又はインターヌクレオチド結合の $P(III)$ 結合リンから P^N を形成する。

【0 5 4 7】

修飾

一部の実施形態において、修飾ステップは、P（III）結合リンを修飾し、それをP（V）結合リンに変換する。当業者が理解するとおり、本開示では、幾つものP修飾、例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものを利用することができる。

10

【0548】

一部の実施形態において、修飾は、PにSを導入する硫化である。一部の実施形態において、修飾は、Pに=Sを導入する硫化である。本開示では、多くの好適な試薬、例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものを利用し得る。

20

30

【0549】

一部の実施形態において、修飾ステップは、例えば、生成物中にキラル制御されていないキラルインターヌクレオチド結合（例えば、キラル制御されていないホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、キラル制御されていないn001インターヌクレオチド結合等）又はその結合リンがアキラルであるインターヌクレオチド結合（例えば、天然リン酸結合）を提供するため、キラル制御されていないキラルインターヌクレオチド結合又はその結合リンがアキラルであるインターヌクレオチド結合を提供する。一部の実施形態において、カップリングステップは、修飾される（例えば、修飾ステップ中にP（V）インターヌクレオチド結合に変換される）P（III）インターヌクレオチド結合を形成するため、本明細書に記載されるとおりのキラル補助基を含まない「従来の」ホスホロアミダイト、例えば、従来のオリゴヌクレオチド合成にあるようなN，N-ジイソプロピル基及び2-シアノエチル基を含むホスホロアミダイトを利用する。一部の実施形態において、修

40

50

飾ステップで修飾されることになる P (III) インターヌクレオチド結合は、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合、又はその結合リンがアキラルであるインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、その修飾生成物がキラル制御されないサイクルは、「従来の」オリゴヌクレオチド合成サイクルである。一部の実施形態において、サイクルは、その修飾が酸化であるとき、修飾前キャッピングステップを有するが、修飾後キャッピングステップは有しない。一部の実施形態において、サイクルは、その修飾が酸化であるとき、修飾後キャッピングステップを有するが、修飾前キャッピングステップは有しない。一部の実施形態において、サイクルは、その修飾が酸化であるとき、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとを有する。本明細書に記載されるとおり、その生成物がキラル制御されない修飾ステップは、P (III) インターヌクレオチド結合に、とりわけ、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-$ を（例えば、 $=N(-L-R^5)$ 、 P^N 等にあるように）導入することができる。一部の実施形態において、それは $=O$ を導入する。一部の実施形態において、それは $=S$ を導入する。一部の実施形態において、それは $=N-$ を（例えば、 $=N(-L-R^5)$ 、 P^N 等にあるように）導入する。それに代えて又は加えて、一部の実施形態では、本明細書に記載されるとおりのキラル補助基を含むホスホロアミダイトが、生成物中の、その結合リンがアキラルであるインターヌクレオチド結合、例えば天然リン酸結合に利用され得る。そのような場合、本明細書に記載されるとおりのサイクルが、酸化前に修飾前キャッピングステップを含み且つ酸化後に修飾後キャッピングステップを含むものを含め、利用され得る。

10

【0550】

一部の実施形態において、修飾は、結合リンに O を導入する酸化である。一部の実施形態において、酸化試薬はTBHP (tert-ブチルヒドロペルオキシド) である。一部の実施形態において、酸化試薬は I_2 / 水 / ピリジンである。一部の実施形態において、 I_2 の濃度は約 0.05 M である。一部の実施形態において、サイクルは、その修飾が酸化であるとき、修飾前キャッピングステップを有するが、修飾後キャッピングステップは有しない。一部の実施形態において、サイクルは、その修飾が酸化であるとき、修飾後キャッピングステップを有するが、修飾前キャッピングステップは有しない。一部の実施形態において、サイクルは、本明細書に記載されるとおりのキラル補助基を含まない「従来の」ホスホロアミダイト、例えば、 N ， N -ジイソプロピル基及び2-シアノエチル基を含むホスホロアミダイトを利用する。一部の実施形態において、サイクルは、「従来の」オリゴヌクレオチド合成サイクルである。それに代えて又は加えて、修飾ステップが結合リンに $=O$ を導入する酸化であるサイクル中に、本明細書に記載されるとおりのキラル補助基を含むホスホロアミダイトを（典型的には $=O$ のキラル制御された導入と共に）利用することができる。そのような場合、酸化前の修飾前キャッピングステップ及び酸化後の修飾後キャッピングステップを含むものを含め、本明細書に記載されるとおりのサイクルを利用し得る。

20

30

【0551】

一部の実施形態において、修飾ステップは、例えば、P (III) インターヌクレオチド結合を P (V) インターヌクレオチド結合に変換した後に、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。

40

【0552】

一部の実施形態において、硫化試薬は、3H-1, 2-ベンゾジチオール-3-オン-1, 1-ジオキシド又はボカージュ試薬、テトラエチルチウラムジスルフィド、フェニルアセチルジスルフィド、ジベンゾイルテトラスルフィド、ビス-(O ， O -ジイソプロポキシシホスフィノチオイル) ジスルフィド、テトラチオモリブデン酸ベンジルトリエチルアンモニウム、ビス-(p-トルエンスルホニル) ジスルフィド、3-エトキシ-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン (EDITH)、1, 2, 4-ジチアゾリジン-3, 5-ジオン、3-アミノ-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン、3-メチル-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン又は3-フェニル-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オンである。一部の実施形態において、硫化試薬は、例えば、Guzaev, Tetrahedron Letters 52

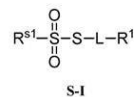
50

(2011) 434-437に記載される3H-1, 2, 4-ジチアゾール-3-チオン類及び3H-1, 2-ジチオール-3-チオン類である。一部の実施形態において、硫化試薬は、POS(3-フェニル-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン)、DDTT((ジメチルアミノ-メチリデン)アミノ)-3H-1, 2, 4-ジチアゾリン-3-チオン)、DTD(ジメチルチアルムジスルフィド)、キサントンヒドリド(XH)、S-(2-シアノエチル)メタンスルホノチオエート(MTS-CNE)又はフェニルアセチルジスルフィドである。一部の実施形態において、硫化試薬は、POSである。一部の実施形態において、硫化試薬は、DDTTである。一部の実施形態において、硫化試薬は、DTDである。一部の実施形態において、硫化試薬は、キサントンヒドリドである。

【0553】

一部の実施形態において、チオ硫酸塩試薬は、式S-I:

【化378】



の構造を有し、式中、

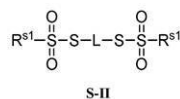
R^{S1}は、Rであり；及び

R、L及びR¹の各々は、独立に、上記及び本明細書に定義及び記載されたとおりである。

【0554】

一部の実施形態において、硫化試薬は、ビス(チオ硫酸塩)試薬である。一部の実施形態において、ビス(チオ硫酸塩)試薬は、式S-II:

【化379】



の構造を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりである。

【0555】

上記に概して定義されたとおり、R^{S1}は、Rであり、式中、Rは、上記及び本明細書に定義及び記載されたとおりである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されている脂肪族、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、メチルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、シアノメチルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、ニトロメチルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されているアリールである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、フェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、p-ニトロフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、p-メチルフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、p-クロロフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、o-クロロフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、2, 4, 6-トリクロロフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、ペンタフルオロフェニルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R^{S1}は、任意選択で置換されているヘテロアリールである。

【0556】

一部の実施形態において、R^{S1}-S(O)₂S-は、

10

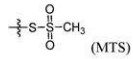
20

30

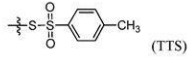
40

50

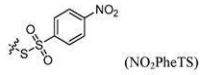
【化 3 8 0】



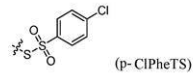
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 1】



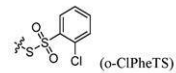
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 2】



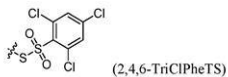
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 3】



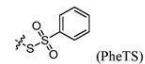
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 4】



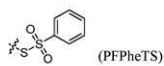
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 5】



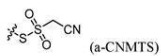
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 6】



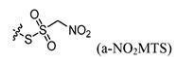
である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 7】



である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 8】



である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、
【化 3 8 9】



である。一部の実施形態において、 $R^s 1 - S(O)_2 S -$ は、

10

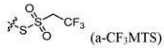
20

30

40

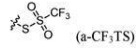
50

【化 3 9 0】



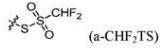
である。一部の実施形態において、 $R-S(=O)_2-S-$ は、

【化 3 9 1】



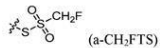
である。一部の実施形態において、 $R-S(=O)_2-S-$ は、

【化 3 9 2】



である。一部の実施形態において、 $R-S(=O)_2-S-$ は、

【化 3 9 3】



である。

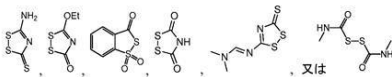
【0 5 5 7】

一部の実施形態において、硫化試薬は、S-I又はS-IIの構造を有し、式中、Lは、任意選択で置換されているアルキレン、アルケニレン、アリーレン又はヘテロアリーレンである。

【0 5 5 8】

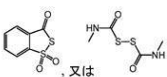
一部の実施形態において、硫化試薬は、S-8、

【化 3 9 4】



である。一部の実施形態において、硫化試薬は、S-8、

【化 3 9 5】



である。一部の実施形態において、硫化試薬は、

【化 3 9 6】



である。一部の実施形態において、硫化試薬は、

【化 3 9 7】



である。

【0 5 5 9】

例示的な硫化試薬を以下に示す。

10

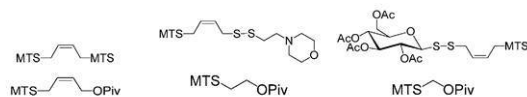
20

30

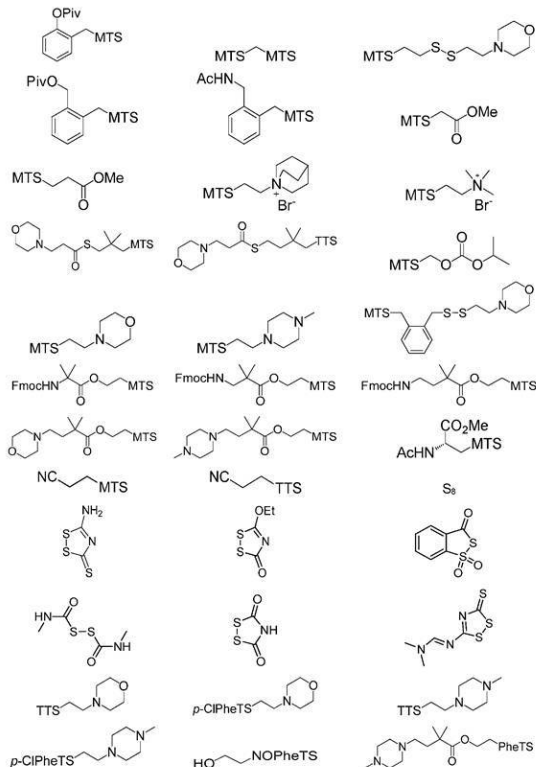
40

50

【化 3 9 8】



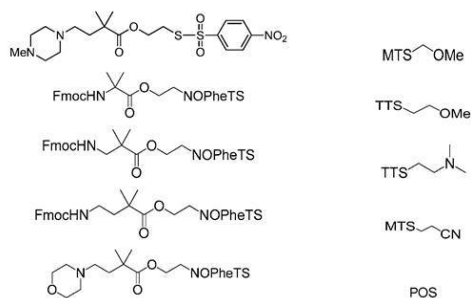
【化 3 9 9】



10

20

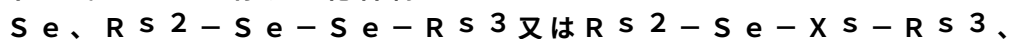
【化 4 0 0】



30

【0 5 6 0】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合に修飾を導入するため、硫化試薬の代わりにセレン求電子剤が使用される。一部の実施形態において、セレン求電子剤は、以下の式の1つを有する化合物である：



式中、

$\text{R}^{\text{S}2}$ 及び $\text{R}^{\text{S}3}$ の各々は、独立に、脂肪族、アミノアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド又はチオカルボニルから選択される任意選択で置換されている基であるか；又は

$\text{R}^{\text{S}2}$ 及び $\text{R}^{\text{S}3}$ は、それらが結合する原子と一緒に、任意選択で置換されている

40

50

複素環又はヘテロアリール環を形成し；

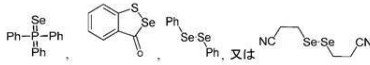
X S は、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R')$ であり；及び

R' は、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【0561】

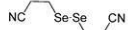
他の実施形態において、セレン求電子剤は、Se、KSeCN、

【化401】



の化合物である。一部の実施形態において、セレン求電子剤は、Se又は

【化402】



である。

【0562】

一部の実施形態において、修飾ステップは、結合リン原子をボロン酸化することであるか又はそれを含む。一部の実施形態において、ボロン酸化試薬は、ボランーアミン（例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（ $BH_3 \cdot DIPEA$ ）、ボランーピリジン（ $BH_3 \cdot Py$ ）、ボランー2-クロロピリジン（ $BH_3 \cdot CPy$ ）、ボランーアニリン（ $BH_3 \cdot An$ ）、ボランーエーテル試薬（例えば、ボランーテトラヒドロフラン（ $BH_3 \cdot THF$ ）、ボランージアルキルスルフィド試薬（例えば、 $BH_3 \cdot Me_2S$ ）、アニリン-シアノボラン又はトリフェニルホスフィン-カルボアルコキシボランである。一部の実施形態において、アジド試薬は、続く還元を受けてアミン基を提供する能力を有するアジド基を含む。

【0563】

一部の実施形態において、実施例で例示されるとおり、本開示は、中性インターヌクレオチド結合を含めた非負電荷インターヌクレオチド結合を導入するための修飾試薬、例えば、P(III)インターヌクレオチド結合に $=N-$ （例えば、 $=N(-L-R^5)$ 、PN等にあるようなもの）を導入することができるものを提供する。

【0564】

多くの実施形態において、修飾ステップは、典型的にはサイクル内にある。一部の実施形態において、修飾は、サイクル外にあり得る。例えば、一部の実施形態では、オリゴヌクレオチド鎖がある長さ達した後に1つ以上の修飾ステップを実施して、1個以上のインターヌクレオチド結合及び／又は他の位置に同時に修飾を導入することができる。

【0565】

一部の実施形態において、修飾ステップは、クリック化学の使用を含み、例えば、ここではオリゴヌクレオチド、例えばインターヌクレオチド結合のアルキン基が、アジドと反応する。本開示では、クリック化学の様々な試薬及び条件を利用することができる。一部の実施形態において、アジドは R^1-N_3 の構造を有し、式中、 R^1 は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 はイソプロピルである。

【0566】

一部の実施形態において、修飾ステップは、例えば、 $=N(-L-R^5)$ 、PN等にあるような $=N-$ を結合リンに導入する。一部の実施形態において、実施例で実証されるとおり、インターヌクレオチド結合、例えば、P(III)インターヌクレオチド結合は、例えば、好適な条件下でアジド又はアジドイミダゾリニウム塩（例えば、

10

20

30

40

50

【化 4 0 3】



を含む化合物；一部の実施形態では、アジド反応と称される）と反応させることにより、生成物中で（任意選択で他のステップの後、例えば、キラル補助基の除去後等に）非負電荷インターヌクレオチド結合に修飾、例えば変換することができる。一部の実施形態において、アジドイミダゾリニウム塩は、 PF_6^- の塩である。一部の実施形態において、アジドイミダゾリニウム塩は、

【化 4 0 4】



の塩である。一部の実施形態において、有用な試薬、例えば、アジドイミダゾリニウム塩は、

【化 4 0 5】



の塩である。一部の実施形態において、有用な試薬は、

【化 4 0 6】



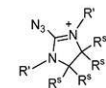
の塩である。一部の実施形態において、有用な試薬は、

【化 4 0 7】



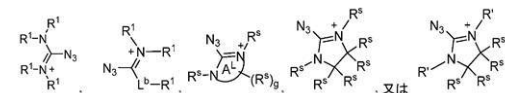
の塩である。一部の実施形態において、有用な試薬は、

【化 4 0 8】



の塩である。窒素カチオンを含むかかる試薬は、対アニオン（例えば、本開示に記載されるとおりの Q^- ）も含み、これは当技術分野において広く公知であり、様々な化学的試薬中に含まれる。一部の実施形態において、有用な試薬は $\text{Q}^+ \text{Q}^-$ であり、ここで Q^+ は、

【化 4 0 9】



であり、及び Q^- はアニオンである。一部の実施形態において、 Q^+ は、

【化 4 1 0】



である。一部の実施形態において、 Q^+ は、

10

20

30

40

50

【化 4 1 1】



である。一部の実施形態において、 Q^+ は、

【化 4 1 2】



である。一部の実施形態において、 Q^+ は、

【化 4 1 3】



である。一部の実施形態において、 Q^+ は、

【化 4 1 4】



である。当業者が理解するとおり、 Q^+Q^- の構造を有する化合物において、典型的には Q^+ 中の正電荷の数は Q^- 中の負電荷の数に等しい。一部の実施形態において、 Q^+ は一価カチオンであり、 Q^- は一価アニオンである。一部の実施形態において、 Q^- は非求核アニオンである。一部の実施形態において、 Q^- は、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 TfO^- 、 Tf_2N^- 、 AsF_6^- 、 ClO_4^- 、又は SbF_6^- である。一部の実施形態において、 Q^- は PF_6^- である。当業者は、他の多くのタイプの対アニオンが利用可能であり、本開示において利用し得ることを容易に理解する。一部の実施形態において、アジドイミダゾリニウム塩は、2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェートである。

【0 5 6 7】

一部の実施形態において、 $P(III)$ 結合は、 $R-GZ$ の構造を有する求電子剤（式中、 R は、本開示に記載されるとおりであり、及び GZ は脱離基、例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTf$ 、 $-OMs$ 、 $-OTs$ 等である）と反応させる。一部の実施形態において、 R は $-CH_3$ である。一部の実施形態において、 R は $-CH_2CH_3$ である。一部の実施形態において、 R は $-CH_2CH_2CH_3$ である。一部の実施形態において、 R は $-CH_2OCH_3$ である。一部の実施形態において、 R は $CH_3CH_2OCH_2-$ である。一部の実施形態において、 R は $PhCH_2OCH_2-$ である。一部の実施形態において、 R は $H-C\equiv C-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 R は $CH_3-C\equiv C-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 R は $CH_2=CHCH_2-$ である。一部の実施形態において、 R は CH_3SCH_2- である。一部の実施形態において、 R は $-CH_2COOCH_3$ である。一部の実施形態において、 R は $-CH_2COOCH_2CH_3$ である。一部の実施形態において、 R は $-CH_2CONHCH_3$ である。

【0 5 6 8】

一部の実施形態において、修飾ステップ後、 $P(III)$ 結合リンは $P(V)$ インターヌクレオチド結合に変換される。一部の実施形態において、 $P(III)$ 結合リンは $P(V)$ インターヌクレオチド結合に変換され、結合リンに結合している既存の基は全て、変化しないままである。一部の実施形態において、結合リンは P から $P(=O)$ に（修飾後の $=O$ の導入によって）変換される。一部の実施形態において、結合リンは P から $P(=S)$ に（修飾後の $=S$ の導入によって）変換される。一部の実施形態において、結合リンは P から P^N に（例えば、修飾後の $=N(-L-R^5)$ の導入によって $P(=N-L-R^5)$

10

20

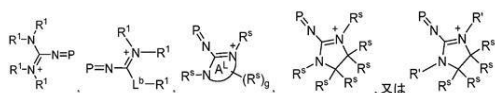
30

40

50

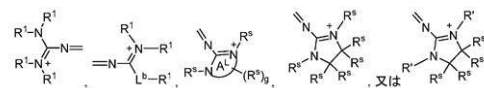
）に）変換される。一部の実施形態において、結合リンは、Pから

【化 4 1 5】



に（それぞれ、

【化 4 1 6】



10

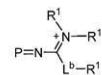
の導入によって）変換される（式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである）。一部の実施形態において、Pは、

【化 4 1 7】



に変換される。一部の実施形態において、Pは、

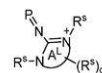
【化 4 1 8】



20

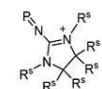
に変換される。一部の実施形態において、Pは、

【化 4 1 9】



に変換される。一部の実施形態において、Pは、

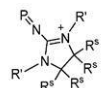
【化 4 2 0】



30

に変換される。一部の実施形態において、Pは、

【化 4 2 1】



40

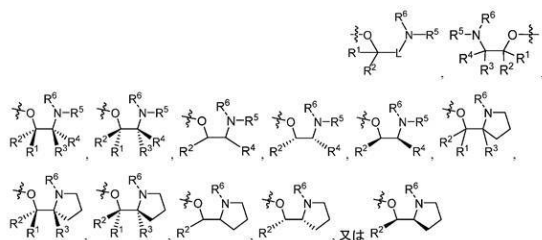
に変換される。当業者が理解するとおり、各カチオンについて、典型的には、ある系内（例えば、化合物、組成物等）の総正電荷数が総負電荷数と等しくなるように対アニオンが存在する。一部の実施形態において、対アニオンは、本開示に記載されるとおりのQ⁻（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、TfO⁻、Tf₂N⁻、AsF₆⁻、ClO₄⁻、SbF₆⁻等）である。一部の実施形態では、式VII、式VII-b、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態を有するインターヌクレオチド結合中のPLである結合リンPが、P（=W）又はP→B（R'）₃であるPLに変換される。一部の実施形態では、式中、PLがPである式VII、式VII-b

50

【 0 5 7 2 】

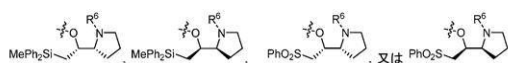
一部の実施形態において、Y、Z、及び-X-L^S-R⁵（及び／又はY、Z、及びX-L^S-R¹）は、変換中、同じままである。一部の実施形態において、X、Y及びZの各々は、独立に、-O-である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、-X-L^S-R⁵及び／又は-X-L^S-R¹は、独立に、H-X-L^S-R⁵及び／又はH-X-L^S-R¹が、独立に、本明細書に記載されるキラル試薬（例えば、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物）、又は本明細書に記載されるキャッピングされたキラル試薬であって、キラル試薬のアミノ基（例えば、これらの式中のN）が例えば-C(O)R'でキャッピングされている（水素（例えば、R⁶）を-C(O)R'に置き換える；例えば、-N[-C(O)R']⁵）キラル試薬であるような構造である。一部の実施形態において、-X-L^S-R¹及び／又は-X-L^S-R⁵は、独立に、

【化 4 3 2】



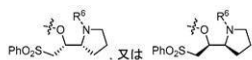
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^1$ 及び／又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、

【化 4 3 3】



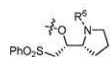
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^1$ 及び／又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、

【化 4 3 4】



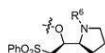
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^1$ 及び／又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、

【化 4 3 5】



である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^1$ 及び/又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、

【化 4 3 6】



である。一部の実施形態において、式中、 R^6 は $-C(O)R$ である。一部の実施形態において、 R^c は $CH_3C(O)-$ である。

【 0 5 7 3 】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合（例えば、修飾インターヌクレオチド結合、キラルインターヌクレオチド結合、キラル制御されたインターヌクレオチド結合

等)は、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2、又はその塩形態(式中、 P^L は、 $P(=N-L-R^5)$ 又は P^N である)、又は式NL-IIIの構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合は、キラル制御されている。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合は全て、キラル制御されている。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも1つの結合リンは、 R_p である。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも1つの結合リンは、 S_p である。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも1つの結合リンは R_p であり、かかるインターヌクレオチド結合のうちの少なくとも1つの結合リンは S_p である。一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチドは、1つ以上(例えば、1~5、1~10、1~15、1~20、1~25、1~30、1~40、1~50、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個等)のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の他のタイプのインターヌクレオチド結合、例えば、1つ以上の天然リン酸結合、及び/又は1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を更に含む(例えば、一部の実施形態において、そのうちの1つ以上は、独立に、キラル制御されている;一部の実施形態において、その各々が、独立に、キラル制御されている;一部の実施形態において、少なくとも1つは R_p である;一部の実施形態において、少なくとも1つは S_p である;一部の実施形態において、少なくとも1つは R_p であり、及び少なくとも1つは S_p である等である)。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチドは、立体的に純粋である(他の立体異性体を実質的に含まない)。一部の実施形態において、本開示は、かかる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。一部の実施形態において、本開示は、かかる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する。

10

20

30

40

50

【0574】

一部の実施形態において、修飾は、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれを超える立体選択性で進む。一部の実施形態において、立体選択性は85%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は85%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は90%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は91%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は92%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は93%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は94%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は95%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は96%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は97%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は98%以上である。一部の実施形態において、立体選択性は99%以上である。一部の実施形態において、修飾は立体特異的である。

【0575】

一部の実施形態において、修飾生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、修飾生成物組成物は、本明細書に記載されるとおりの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、ここで複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式OI又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、修飾生成物オリゴヌクレオチドは、式OI又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、各修飾生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式OI又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式VIIの構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、式VIIの構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ (

式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか; $-S-L^5-R^5$ であるか; 又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか; $-S-L^5-R^5$ であるか; 又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合について、 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。

10

【0576】

一部の実施形態において、修飾生成物オリゴヌクレオチド中の各結合リンは、 $P(III)$ でない。一部の実施形態では、修飾生成物オリゴヌクレオチド、例えば、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドにおいて、

各 L^P は、独立に、式 V II、 NL 又は $NL-III$ 、又はその塩形態であり、式中、 P^L は P でなく; 及び

20

任意選択で各 L^P は、遊離第一級及び遊離第二級アミノ基を含まない。

【0577】

一部の実施形態において、各 L^P は、遊離第一級及び遊離第二級アミノ基を含まない。

【0578】

一部の実施形態では、修飾生成物オリゴヌクレオチド、例えば、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドにおいて、

各 L^P は、独立に、式 V II 又はその塩形態であり、式中、

各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ 又は P^N であり; 及び

各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか; $-S-L^5-R^5$ であるか; 又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。

30

一部の実施形態において、各 P^L が $P(=O)$ であるものについて、各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ (式中、 L^7 は $-O-$ である) であるか、又は $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-S-L^5-R^5$ であるか、又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものであり; 及び各 P^L が $P(=S)$ であるものについて、各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a、又は式 III-b の化合物 (任意選択により、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である) となるような構造のものである。

40

【0579】

一部の実施形態において、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ が $-S-L^5-R^5$ であるとき、又は P^L が $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ であるとき、 L^P は、キラル制御されたインターヌ

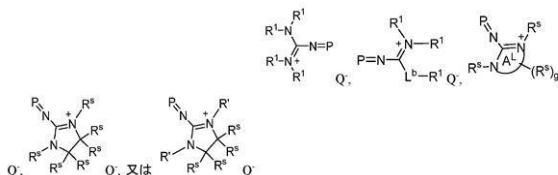
50

クレオチド結合である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ が $-S-L^5-R^5$ であるとき、又は P^L が $P(=S)$ 又は $P(=N(-L-R^5))$ であるとき、各 L^P は、独立に、キラル制御されているインターヌクレオチド結合である。

【0580】

一部の実施形態において、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ である。一部の実施形態において、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 、 $P=N(-L-R^5)$ 、

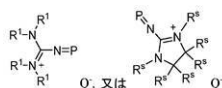
【化437】



10

である。一部の実施形態において、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ 、

【化438】



である。一部の実施形態において、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ 、又は

20

【化439】



である。一部の実施形態において、 P^N を含むインターヌクレオチド結合は、例えば $-X-L^5-R^5$ の除去後に、非負電荷インターヌクレオチド結合に変換されることができる；例えば、一部の実施形態において、式 N^L-III のインターヌクレオチド結合（式中、 P^N

【化440】



30

且つ X 及び Y 及び Z が O である）は、 $n001$ に変換されることができる。

【0581】

一部の実施形態において、各 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ （式中、 L^7 は $-O-$ である）であるか； $-S-L^5-R^5$ であるか；又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、 $-L^7-R^1$ は、 $-O-CH_2CH_2CN$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、又は式 $I-d$ の化合物、又はその塩（式中、 R^2 は $-L-Si(R')_3$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-Si(R')_3$ （式中、各 R' は $-H$ でない）である。一部の実施形態において、化合物は、

40

【化441】

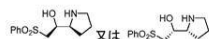


であり、ここで $-NH-$ は、任意選択で（例えば、 $-C(O)R'$ ）によって）キャッピ

50

ングされている。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、I-c、又は式 I-d の化合物、又はその塩となるような構造のものであり、ここで対応するキラル補助基は、塩基性条件下で、好ましくは水の非存在下で容易に除去することができる。一部の実施形態において、 R^2 は電子求引基を含む。一部の実施形態において、 R^2 は $-L-SO_2R'$ である。一部の実施形態において、 R^2 は $-CH_2SO_2R'$ であり、式中、 R' は、任意選択により置換されている $C_{1\sim10}$ 脂肪族又はアリール基である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が

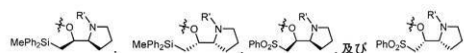
【化 4 4 2】



10

となるような構造のものであり、ここで $-NH-$ は、任意選択で（例えば、 $-C(O)R'$ ）によって）カップリングされている。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ は、 $-O-CH_2CH_2CN$ 、

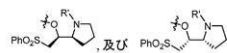
【化 4 4 3】



（式中、 R' は $-H$ 又は $-C(O)R$ である）から独立に選択される。一部の実施形態において、各 $-X-L^S-R^5$ は、 $-O-CH_2CH_2CN$ 、

20

【化 4 4 4】



（式中、 R' は $-H$ 又は $-C(O)R$ である）から独立に選択される。一部の実施形態において、 R' は $-C(O)R$ である。一部の実施形態において、各 R' は、独立に、 $-C(O)R$ である。一部の実施形態において、 R は $-CH_3$ である。

【0 5 8 2】

修飾後カップリング

修飾前カップリングステップ、従来のカップリングステップ等について記載されるものを含め、様々なカップリング条件、例えば、米国特許第 9 5 9 8 4 5 8 号、米国特許第 9 7 4 4 1 8 3 号、米国特許第 9 6 0 5 0 1 9 号、米国特許第 9 3 9 4 3 3 3 号、米国特許第 8 8 5 9 7 5 5 号、米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 1 7 8 6 1 2 号、米国特許第 8 4 7 0 9 8 7 号、米国特許第 8 8 2 2 6 7 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 2 1 1 0 0 6 号、米国特許出願公開第 2 0 1 7 0 0 3 7 3 9 9 号、米国特許出願公開第 2 0 1 8 0 2 1 6 1 0 7 号、米国特許出願公開第 2 0 1 8 0 2 1 6 1 0 8 号、米国特許出願公開第 2 0 1 9 0 0 0 8 9 8 6 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 5 5 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 7 5 号、国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 2 8 6 2 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 6 0 7 4 1 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 6 4 号、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 7 9 号、国際公開第 2 0 1 7 / 2 1 0 6 4 7 号、国際公開第 2 0 1 8 / 0 2 2 4 7 3 号、国際公開第 2 0 1 8 / 0 6 7 9 7 3 号、国際公開第 2 0 1 8 / 0 9 8 2 6 4 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 3 0 5 6 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 3 0 7 3 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 3 0 8 1 号、国際公開第 2 0 1 8 / 2 3 7 1 9 4 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 2 6 0 7 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 2 6 1 2 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 2 6 0 7 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 5 5 9 5 1 号、国際公開第 2 0 1 9 / 0 7 5 3 5 7 号、国際公開第 2 0 1 9 / 2 0 0 1 8 5 号、国際公開第 2 0 1 9 / 2 1 7 7 8 4 号等に記載されるものを本開示において利用することができる。

30

40

【0 5 8 3】

一部の実施形態において、修飾後カップリングは、エステル化よりもアミド化に選択的で

50

ある。多くの実施形態において、修飾後キャッピングは、アミド化及びエステル化の両方に効率的であり、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングする。一部の実施形態において、修飾後キャッピング試薬系は、強求核剤及び／又はエステル化触媒、例えばDMA P、NMI等を有意な量で含む。

【0584】

一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、カップリング、修飾前キャッピング及び／又は修飾ステップ後に残るか又はその最中に形成される様々な官能基、例えばヒドロキシル基、アミノ基をキャッピングする。

【0585】

一部の実施形態において、例えば修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させるとき、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドと修飾後キャッピング試薬系の1つ以上の試薬とを含む組成物を提供し、この試薬は、複数のオリゴヌクレオチドと接触するものである。

10

【0586】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドと、修飾後キャッピング試薬系の1つ以上の試薬であって、複数のオリゴヌクレオチドと接触する試薬とを含む組成物を提供し、ここで複数のオリゴヌクレオチドは、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドである。

【0587】

一部の実施形態において、本組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、試薬は、アシル化試薬、例えばAc₂Oである。一部の実施形態において、試薬は、エステル化触媒、例えばDMA P、NMI等である。一部の実施形態において、1つの試薬は、無水物であり、1つの試薬は、エステル化触媒である。

20

【0588】

脱ブロック化

一部の実施形態において、カップリングステップは、脱ブロック化ステップ後にある。例えば、一部の実施形態において、成長中のオリゴヌクレオチドの5'ヒドロキシル基がブロック化され（即ち保護され）、続くヌクレオシドカップリングパートナーとの反応のために又はサイクルの終了前に脱ブロック化される。

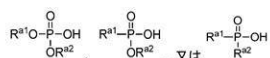
【0589】

一部の実施形態では、酸性化を用いてブロック基が除去される。一部の実施形態において、酸は、ブレンステッド酸又はルイス酸である。有用なブレンステッド酸は、有機溶媒中又は水中（80%酢酸の場合）におけるpK_a（水中25℃）値が-0.6（トリフルオロ酢酸）～4.76（酢酸）のカルボン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、リン酸及びその誘導体、ホスホン酸及びその誘導体、アルキルホスホン酸及びその誘導体、アリールホスホン酸及びその誘導体、ホスフィン酸、ジアルキルホスフィン酸及びジアリールホスフィン酸である。酸性化ステップに使用される酸の濃度（1～80%）は酸の酸性度に依存する。強酸条件では脱プリン／脱ピリミジンが起こり、リボース環及び／又は他の糖環からプリニル又はピリミジニル塩基が切断されることになるため、酸強度について考慮しなければならない。一部の実施形態において、酸は、R^{a1}COOH、R^{a1}SO₃H、R^{a3}SO₃H、

30

40

【化445】



から選択され、式中、R^{a1}及びR^{a2}の各々は、独立に、水素又は任意選択で置換されているアルキル若しくはアリールであり、及びR^{a3}は、任意選択で置換されているアルキル又はアリールである。

【0590】

一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中のルイス酸によって達成される。かかる

50

有用なルイス酸の例は $Zn(Xa)_2$ であり、式中、 Xa は、 Cl 、 Br 、 I 又は CF_3SO_3 である。

【0591】

一部の実施形態において、酸性化ステップは、縮合中間体からプリン部分を除去することなくブロック基を除去するのに有効な量のプレnstエッド酸又はルイス酸を加えることを含む。

【0592】

酸性化ステップにおいて有用な酸としては、限定はされないが、有機溶媒中10%リン酸、有機溶媒中10%塩酸、有機溶媒中1%トリフルオロ酢酸、有機溶媒中3%ジクロロ酢酸若しくはトリクロロ酢酸又は水中80%酢酸も挙げられる。このステップで使用される任意のプレnstエッド酸又はルイス酸の濃度は、糖部分からの核酸塩基の切断を引き起こす濃度を超える酸濃度とならないように選択される。

【0593】

一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中1%トリフルオロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中約0.1%～約8%トリフルオロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中3%ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中約0.1%～約10%ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中3%トリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中約0.1%～約10%トリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、水中80%酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、水中約50%～約90%又は約50%～約80%、約50%～約70%、約50%～約60%、約70%～約90%酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、酸性溶媒にカチオンスカベンジャーを更に加えることを含む。特定の実施形態において、カチオンスカベンジャーはトリエチルシラン又はトリイソプロピルシランであり得る。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、有機溶媒中1%トリフルオロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、有機溶媒中3%ジクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、有機溶媒中3%トリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、ジクロロメタン中3%トリクロロ酢酸を加えることを含む。

【0594】

特定の実施形態において、本開示の方法は、合成機で完了され、成長中のオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基を脱ブロック化するステップは、ある量の溶媒を合成機カラムに供給することを含み、このカラムは、オリゴヌクレオチドを取り付ける固体支持体を含む。一部の実施形態において、溶媒は、ハロゲン化溶媒（例えば、ジクロロメタン）である。特定の実施形態において、溶媒は、ある量の酸を含む。一部の実施形態において、溶媒は、ある量の有機酸、例えばトリクロロ酢酸などを含む。特定の実施形態において、酸は、約1%～約20% w/v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約1%～約10% w/v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約1%～約5% w/v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約1%～約3% w/v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約3% w/v の量で存在する。ヒドロキシル基の脱ブロック化方法については、本明細書に更に記載される。一部の実施形態において、酸は、ジクロロメタン中に3% w/v で存在する。

【0595】

一部の実施形態において、キラル補助剤は、脱ブロック化ステップ前に除去される。一部の実施形態において、キラル補助剤は、脱ブロック化ステップ中に除去される。

【0596】

一部の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化ステップ前に実施される。一部の

の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化ステップ後に実施される。

【0597】

切断／脱保護

1つ以上のサイクル後、例えば、オリゴヌクレオチドが所望の長さに達したとき、サイクル後修飾、キラル補助基の除去、保護されている基（例えば、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合等にあるもの）の脱保護、支持体からのオリゴヌクレオチドの切断等のため、1つ以上の反応が実施される。一部の実施形態において、サイクル後修飾ステップは、1つ以上のキラル補助基を除去する。

【0598】

一部の実施形態において、支持体からの切断／脱保護前、それと同時又はその後、キラル補助基がインターヌクレオチドリン原子になおも結合している場合、それを除去するステップが実施される。一部の実施形態において、例えば、オリゴヌクレオチド合成サイクル中に1つ以上のDPSE及び／又はPSMタイプのキラル補助基がインターヌクレオチドリン原子に結合したまま残っている。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、修飾ステップ中に除去され得る。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、酸性条件下で除去され得る。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、塩基性条件下で除去され得る。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、F⁻条件下で除去され得る。残留するキラル補助基の除去に好適な条件は、当技術分野において広く公知であり、例えば米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に例えば記載されるものなど、本開示において利用することができる。

【0599】

一部の実施形態において、DPSEタイプのキラル補助剤の除去条件は、TBAF又はHF-Et₃N、例えばMeCN中0.1M TBAF、THF又はMeCN中0.5M HF-Et₃N等である。一部の実施形態において、本開示は、キラル補助基の除去過程ではリンカーが切断され得ることを認識する。更なる例示的条件は、本開示に記載される。

【0600】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの特定のキラル補助基は、塩基性条件下で除去される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドを塩基、例えば、N(R)₃の構造を有するアミンと接触させることにより、特定のキラル補助基（例えば、電子求引基及び／又は本開示に記載されるとおりのR²中の塩基に不安定な-Hを含むもの）が除去される。一部の実施形態において、アミンはDEAである。一部の実施形態において、アミンはTEAである。一部の実施形態において、アミンは、溶液、例えばアセ

トニトリル溶液として提供される。一部の実施形態において、かかる接触は、無水条件下で実施される。当業者は、様々な無水試薬、例えば、塩基、溶媒等が、例えば商業的供給元、一般的な実験室手順等を通じて容易に入手可能であることを理解する。一部の実施形態において、かかる接触は、多量の水を含む塩基（例えば、第一級、第二級、又は第三級 $\text{sp}^3\text{-N}$ アミン）の溶液（例えば、 NH_4OH を含む切断及び／又は脱保護試薬系）にオリゴヌクレオチドを曝露する前に実施される。一部の実施形態において、かかる接触は、所望のオリゴヌクレオチド長さに達した直後に（例えば、合成サイクル後最初のステップで）実施される。一部の実施形態において、かかる接触は、キラル補助基及び／又は保護基の除去前及び／又は固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断前に実施される。一部の実施形態において、塩基との接触により、標準的なオリゴヌクレオチド合成で利用されるシアノエチル基が除去され、塩形態（カチオンが例えばアンモニウム塩であるもの）で存在し得る天然リン酸結合が提供され得る。

10

【0601】

本明細書において実証されたとおり、提供される技術は、天然リン酸結合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、及び非負電荷インターヌクレオチド結合を含めた様々なインターヌクレオチド結合を提供するためのキラル補助基の除去に極めて効率的且つ有効であり得る。例えば、一部の実施形態では、塩基に不安定なキラル補助基（例えば、本明細書に記載されたとおりの特定の R^2 基を持つもの（例えば、 PSM ））を利用して、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $\text{n}001$ ）を含めた種々のインターヌクレオチド結合を高い立体選択性、高い粗純度及び／又は高い収率で効率的に合成することができる。一部の実施形態において、提供される補助基除去技術は、高温を用いずに、例えば、およそ 80 、 75 、 70 、 65 、 60 、 55 、 50 、 45 、 40 、又は 35°C 又はおよそそれを下回る温度下でキラル補助基を効率的且つ有効に除去することができる。一部の実施形態において、除去は室温で実施される。一部の実施形態において、提供される技術は、（オリゴヌクレオチドと除去試薬系との間の）除去接触時間を大幅に短縮する。一部の実施形態において、除去接触時間は、 5 、 10 、 15 、 20 、 25 、 30 、 35 、 40 、 45 、 50 、 55 、 60 、 70 、 80 、 90 、 100 、 110 又は 120 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は、 20 、 25 、 30 、 35 、 40 、 45 、 50 、 55 、 60 、 70 、 80 、 90 、 100 、 110 又は 120 分以下である。一部の実施形態において、除去接触時間は 5 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 10 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 15 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 20 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 30 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 40 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 50 分である。一部の実施形態において、除去接触時間は 60 分である。一部の実施形態において、例示的な除去試薬系は、アセトニトリル中のジエチルアミン（例えば、 20% ）である。一部の実施形態において、例示的な除去条件は、 20 分の接触時間にわたるアセトニトリル中 20% ジエチルアミンである。当業者は、他の試薬系及び／又は接触時間が利用され得ることを理解する。とりわけ、かかる除去技術は、例えば、理論によって制限されることは意図しないが、短い接触時間及び穏和な条件（例えば、利用される試薬、温度等）の結果として、製造の単純化（例えば、少ない及び／又は短い補助基除去作業）、高い粗純度及び／又は高い収率をもたらす。

20

30

40

【0602】

一部の実施形態において、塩基との接触により、式 VII 、式 VII-a-1 、式 VII-a-2 、式 VII-b 、式 VII-c 、式 VII-d 、式 VII-e 、式 NL-n-1 、式 NL-n-2 、式 NL-n-3 、式 NL-n-4 、式 NL 、式 NL-a-1 、式 NL-a-2 、式 NL-b-1 、式 NL-b-2 、式 NL-c-1 、式 NL-c-2 、式 NL-d-1 、又は式 NL-d-2 、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合が提供される。一部の実施形態において、塩基との接触により、式 VII 、式 VII-a-1 、式 VII-a-2 、式 VII-b 、式 VII-c 、式 VII-d 、式 VII-e 、式 NL-n

50

式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式 NL-c-1、式 NL-c-2、式 NL-d-1、又は式 NL-d-2、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合からキラル補助基が除去される。一部の実施形態において、塩基との接触により、式 VII 又はその塩形態 [例えば、式中、PL は P (=N-L-R⁵) である] のインターヌクレオチド結合からキラル補助基 (例えば、-X-L-S-R⁵) が除去される。一部の実施形態において、塩基との接触により、式 NL-III 又はその塩形態のインターヌクレオチド結合からキラル補助基 (例えば、-X-L-S-R⁵) が除去される。一部の実施形態において、一部の実施形態において、塩基との接触により、式 VII 又はその塩形態 [例えば、式中、PL は P (=N-L-R⁵) である]、又は式 NL-III 又はその塩形態のインターヌクレオチド結合が、任意選択でキラル制御されている式 NL-n-1、式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式 NL-c-1、式 NL-c-2、式 NL-d-1、又は式 NL-d-2、又はその塩形態のインターヌクレオチド結合に変換される。一部の実施形態において、塩基との接触により、式 VII 又はその塩形態 [例えば、PL は P (=S) である] のインターヌクレオチド結合からキラル補助基が除去され、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合が形成される。一部の実施形態において、キラル補助基の除去により、キラル制御されたインターヌクレオチド結合が形成される。一部の実施形態において、形成される各キラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されているインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、アミンとの接触により、実質的に全てのキラル補助基が除去される。一部の実施形態において、キラル補助基を除去するために追加のステップは不要であり、及び／又は実施されない。

10

20

30

40

50

【0603】

一部の実施形態において、キラル補助基の除去により、補助基除去生成物組成物が提供される。一部の実施形態において、補助基除去生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、補助基除去生成物組成物は、本明細書に記載されるとおりの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、ここで複数のうちの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、補助基除去生成物オリゴヌクレオチドは、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、各補助基除去生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式 VII、式 VII-a-1、式 VII-a-2、式 VII-b、式 VII-c、式 VII-d、式 VII-e、式 NL-n-1、式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式 NL-c-1、式 NL-c-2、式 NL-d-1 若しくは式 NL-d-2 の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、式 VII、式 VII-a-1、式 VII-a-2、式 VII-b、式 VII-c、式 VII-d、式 VII-e、式 NL-n-1、式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式 NL-c-1、式 NL-c-2、式 NL-d-1 若しくは式 NL-d-2 の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、式 VII、式 VII-a-1、式 VII-a-2、式 VII-b、式 VII-c、式 VII-d、式 VII-e、式 NL-n-1、式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式 NL-c-1、式 NL-c-2、式 NL-d-1 若しくは式 NL-d-2 の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、PL は、P (=O) 又は P (=S) である。一部の実施形態において、各 PL は、独立に、P (=O) 又は P (=S) である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態

において、インターヌクレオチド結合は、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、キラル制御されていないホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1、又はNL-d-2の構造を有する中性インターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、キラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1、又はNL-d-2の構造を有する中性インターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、キラル制御されていない非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1、又はNL-d-2の構造を有する中性インターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、任意選択によりキラル制御されているホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、又は任意選択によりキラル制御されている非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1、又はNL-d-2の構造を有する中性インターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、又は任意選択によりキラル制御されているホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、非負電荷インターヌクレオチド結合は、n001である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、任意選択によりキラル制御されているホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、又は任意選択によりキラル制御されているn001である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、又は任意選択によりキラル制御されているn001である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、又は任意選択によりキラル制御されているホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されている。一部の実施形態において、1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されていない。一部の実施形態において、1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されており、且つ1つ以上のキラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されていない。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、n001などの中性インターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、n001などの中性インターヌクレオチド結合）である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合、又はキラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、キラル制御されていない。一部の実施形態において、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、キラル制御されておらず、且つ1つ以上は、独立に

10

20

30

40

50

、キラル制御されている。一部の実施形態において、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ などの中性インターヌクレオチド結合）は、キラル制御されていない。一部の実施形態において、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ などの中性インターヌクレオチド結合）は、キラル制御されおらず、且つ1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ などの中性インターヌクレオチド結合）は、キラル制御されている。一部の実施形態において、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、キラル制御されており、且つ1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ などの中性インターヌクレオチド結合）は、キラル制御されていない。

【0604】

一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンは、 Sp 配置を有する。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンが、 Sp 配置を有する。一部の実施形態において、各キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合の結合リンが、 Sp 配置を有する。一部の実施形態において、各キラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ などの中性インターヌクレオチド結合）の結合リンが、 Sp 配置を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンは、 Rp 配置を有する。一部の実施形態において、各キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンが、 Rp 配置を有する。一部の実施形態において、各キラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合（例えば、 $n001$ などの中性インターヌクレオチド結合）の結合リンが、 Rp 配置を有する。一部の実施形態において、1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合各々の結合リンが Sp 配置を有し、且つ1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合各々の結合リンが Rp 配置を有する。

【0605】

一部の実施形態では、補助基除去生成物オリゴヌクレオチド、例えば、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドにおいて、

各 LP は、独立に、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2、その塩形態のものであり、式中、

各 PL は、独立に、 $P(=O)$ であり；及び

各 $-Y-$ 及び $-Z-$ は、独立に、 $-O-$ である。

一部の実施形態において、その $-X-$ が $-O-$ である各インターヌクレオチド結合は、独立に、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、その $-X-$ が $-S-$ である各インターヌクレオチド結合は、独立に、任意選択によりキラル制御されているホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、その $-X-$ が $-S-$ である各インターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合である。

【0606】

核酸塩基又は糖部分に位置するヒドロキシル又はアミノ部分などの官能基は、ルーチンで合成中にブロック基（部分）（保護基（部分））でブロック化され、続いて脱ブロック化される。一般に、ブロック基は分子の化学官能基を特定の反応条件に対して不活性にするものであり、後に分子の残りの部分を実質的に損なうことなく分子中のかかる官能基から除去することができる（例えば、Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい）。

例えば、アミノ基は、フタルイミド、9-フルオレニルメトキシカルボニル（FMOC）、トリフェニルメチルスルフェニル、 t -BOC、4,4'-ジメトキシトリチル（DMTr）、4-メトキシトリチル（MMTr）、9-フェニルキサンチン-9-イル（Pxylyl）、トリチル（Tr）又は9-（ p -メトキシフェニル）キサンチン-9-イル

(MOX) など、窒素ブロック基でブロック化することができる。カルボキシル基はアセチル基として保護することができる。ヒドロキシ基は、テトラヒドロピラニル (THP)、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMs)、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (Ctmp)、1-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イル (Fpmp)、1-(2-クロロエトキシ)エチル、3-メトキシ-1,5-ジカルボメトキシペンタン-3-イル (MDP)、ビス(2-アセトキシエトキシ)メチル (ACE)、トリイソプロピルシリルオキシメチル (TOM)、1-(2-シアノエトキシ)エチル (CEE)、2-シアノエトキシメチル (CEM)、[4-(*N*-ジクロロアセチル-*N*-メチルアミノ)ベンジルオキシ]メチル、2-シアノエチル (CN)、ピバロイルオキシメチル (PivOM)、レブニルオキシメチル (ALE) など、保護することができる。他の代表的なヒドロキシブロック基についても記載されている (例えば、Beaucage et al., Tetrahedron, 1992, 46, 2223を参照されたい)。一部の実施形態において、ヒドロキシブロック基は、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、9-フェニルキサンチン-9-イル (Pixyl) 及び9-(*p*-メトキシフェニル)キサンチン-9-イル (MOX) など、酸に不安定な基である。化学官能基は、それを前駆体形態で含むことによってもブロック化することができる。従ってアジド基は、それが容易にアミンに変換されることに伴い、アミンのブロック化された形態と見なすことができる。核酸合成に利用される更なる代表的な保護基は、公知である (例えば、Agrawal et al., Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds., Humana Press, New Jersey, 1994, Vol. 26, pp. 1-72を参照されたい)。

10

20

【0607】

様々な方法が公知であり、核酸からのブロック基の除去に用いられる。一部の実施形態では、全てのブロック基が除去される。一部の実施形態において、一部のブロック基が除去される。一部の実施形態において、反応条件は、特定のブロック基を選択的に除去するように調整することができる。

【0608】

一部の実施形態において、核酸塩基ブロック基は、存在する場合、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル後に酸性試薬で切断可能である。一部の実施形態において、核酸塩基ブロック基は、存在する場合、酸性でも塩基性でもない条件下で切断可能であり、例えばフッ化物塩又はフッ化水素酸錯体で切断可能である。一部の実施形態において、核酸塩基ブロック基は、存在する場合、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル後に塩基又は塩基性溶媒の存在下で切断可能である。特定の実施形態において、核酸塩基ブロック基の1つ以上は、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル後に塩基又は塩基性溶媒の存在下で切断可能であるが、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル中に現れる1つ以上の先行する脱保護ステップの特定の条件に対しては安定していることを特徴とする。

30

【0609】

一部の実施形態において、核酸塩基のブロック基は、不要である。一部の実施形態において、核酸塩基のブロック基は、必要である。一部の実施形態において、特定の核酸塩基が1つ以上のブロック基を必要とする一方、他の核酸塩基は、1つ以上のブロック基が不要である。

40

【0610】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、合成後に固体支持体から切断される。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、無水ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、無水ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、アセトニトリル、NMP、DMSO、スルホン及び／又はルチジンなど

50

の極性非プロトン性溶媒の使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒及び1つ以上の第一級アミン（例えば、C₁～C₁₀アミン）及び／又はメトキシルアミンとヒドラジンと純無水アンモニアとの1つ以上の使用を含む。

【0611】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態においてオリゴヌクレオチドの脱保護は、無水ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、無水ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。

10

【0612】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは切断中に脱保護される。一部の実施形態において、有用な試薬は濃NH₄OH（例えば、28～30%）である。一部の実施形態において、有用な温度は約30～40℃である。一部の実施形態において、有用な温度は約37℃である。一部の実施形態において、有用な切断／脱保護時間は約24時間である。一部の実施形態において、切断／脱保護条件は、濃NH₄OH（例えば、28～30%）、約37℃の反応温度、及び約24時間の反応時間である。

【0613】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、ほぼ室温で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃又は100℃より高温で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃又は100℃で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約40～80℃で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約50～70℃で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断、又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約60℃で実施される。

20

30

【0614】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、0.1時間、1時間、2時間、5時間、10時間、15時間、20時間、24時間、30時間若しくは40時間又はそれを超えて実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約0.1～5時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約3～10時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約5～15時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約10～20時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約15～25時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約20～40時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約2時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約5時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約10時間実施される。一部の実施形態において、固

40

50

体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 15 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 18 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 24 時間実施される。

【0615】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で 0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間又は 40 時間より長く実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で約 5 ~ 48 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で約 10 ~ 24 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で約 18 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で 0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間又は 40 時間より長く実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で約 0.5 ~ 5 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 60 °C で約 0.5 ~ 5 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 60 °C で約 2 時間実施される。

【0616】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含み、室温又は高温で 0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間又は 40 時間より長く実施される。例示的条件は、ピリジン中 20 % プロピルアミン、室温で約 18 時間及びピリジン中 20 % プロピルアミン、60 °C で約 18 時間である。更なる例示的条件は、本開示に記載される。

【0617】

一部の実施形態において、切断／脱保護では金属キレーターが利用される。一部の実施形態において、金属キレーターは、EDTA である。一部の実施形態において、

【0618】

キラル補助剤の切断／脱保護及び除去後、提供される粗オリゴヌクレオチドは、典型的には、例えば当技術分野で利用可能な様々な分析及び精製技術によって更に分析及び精製される。一部の実施形態において、分析及び／又は精製技術は、クロマトグラフィーである。一部の実施形態において、分析及び／又は精製技術は、HPLC 及び／又は UPLC である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、UF 及び／又は DF で処理される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、濃縮溶液として、任意選択で薬学的に許容可能な溶媒系（例えば、実施例に記載されるとおりのもの）の中に保存及び／又は製剤化される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、固体として、一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩（例えば、ナトリウム塩）として保存及び／又は製剤化される。多くの場合、オリゴヌクレオチドは、低温で、例えば、約 10、4、0、-5、-10、-15、-20、-30、-40、-50、-60、-70、-80、-90、-100 °C 以下で保存される。

【0619】

支持体及びリンカー

本開示では、オリゴヌクレオチドの調製に各種の支持体及びリンカー、例えば米国特許第 9598458 号、米国特許第 9744183 号、米国特許第 9605019 号、米国特許第 9394333 号、米国特許第 8859755 号、米国特許出願公開第 201301

10

20

30

40

50

78612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものを利用し得る。一部の実施形態において、支持体は、固体支持体である。一部の実施形態において、支持体は、固体支持体でない。

10

【0620】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの合成は、固体支持体上で実施される。一部の実施形態において、固体支持体上に存在する反応基は、保護されている。一部の実施形態において、固体支持体上に存在する反応基は、保護されていない。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成中、固体支持体は幾つかの合成サイクルにおいて様々な試薬で処理され、個々のヌクレオチド単位による成長中のオリゴヌクレオチド鎖の段階的伸長を実現する。固体支持体に直接結合しているオリゴヌクレオチド鎖の末端にあるヌクレオシド単位は、典型的には固体支持体に結合する第1のヌクレオシドと称される。一部の実施形態において、固体支持体に結合する第1のヌクレオシドは、リンカー部分、一端で固体支持体、例えばCPG、ポリマー又は他の固体支持体及び他端でヌクレオシドとの結合を形成するジラジカルを介して固体支持体に結合される。一部の実施形態において、リンカーは、オリゴヌクレオチド鎖をアセンブルするために実施される合成サイクル中はインタクトなままであり、鎖のアセンブル後に切断されて、支持体からオリゴヌクレオチドを遊離させる。

20

【0621】

本明細書において実証されるとおり、CPGは、一部の実施形態において、粗純度の改善をもたらす。一部の実施形態において、ポリスチレン支持体は、高い単位負荷容量を提供し得る。

30

【0622】

一部の実施形態において、固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成中にその容積が大きく変化しない固体支持体、例えばCPGである。一部の実施形態において、かかる固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成のための試薬濃度のより容易且つより正確な制御をもたらし得る。

【0623】

一部の実施形態において、固相核酸合成のための固体支持体は、例えば、米国特許第4,659,774号、同第5,141,813号、同第4,458,066号；Caruthersの米国特許第4,415,732号、同第4,458,066号、同第4,500,707号、同第4,668,777号、同第4,973,679号及び同第5,132,418号；Andrus et al.の米国特許第5,047,524号、同第5,262,530号；及びKosterの米国特許第4,725,677号（RE34,069として再発行）に記載される支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は、有機ポリマー支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は、無機ポリマー支持体である。一部の実施形態において、有機ポリマー支持体は、ポリスチレン、アミノメチルポリスチレン、ポリエチレングリコール-ポリスチレングラフト共重合体、ポリアクリルアミド、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、高度架橋ポリマー（HCP）又は他の合成ポリマ

40

50

一、セルロース及びデンプンなどの糖質又は他の糖質ポリマー又は他の有機ポリマー及び任意の共重合体、複合材料又は上記の無機若しくは有機材料の組み合わせである。一部の実施形態において、無機ポリマー支持体は、シリカ、アルミナ、コントロールド・ポア・ガラス（CPG）で（これはシリカゲル支持体である）又はアミノプロピルCPGである。一部の実施形態において、固体支持体は、フルオラス固体支持体（例えば、国際公開第2005/070859号を参照されたい）及び長鎖アルキルアミン（LCAA）コントロールド・ポア・ガラス（CPG）固体支持体（例えば、S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder and G. R. Galluppi, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 661-663; G. R. Gough, M. J. Bruden and P. T. Gilham, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 4177-4180を参照されたい）から選択される。膜支持体及びポリマー膜（例えば、Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids, ch 21 pp 157-162, 1994, Ed. Roger Epton及び米国特許第4,923,901号を参照されたい）も核酸の合成に有用である。形成されると、膜は、核酸合成における使用のため化学的に官能化することができる。膜に官能基を取り付けることに加えて、膜と合成される鎖との間の立体障害を最小限に抑えるため、一部の実施形態では膜に取り付けられたリンカー又はスペーサー基の使用も用いられる。

10

【0624】

例示的な好適な固体支持体としては、例えば、Primer（商標）200支持体として販売されるガラス、コントロールド・ポア・ガラス（CPG）、オキサリルコントロールド・ポア・ガラス（例えば、Alul, et al., Nucleic Acids Research, 1991, 19, 1527を参照されたい）、TENTAGEL（登録商標）支持体－アミノポリエチレングリコール誘導体化支持体（例えば、Wright, et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3373を参照されたい）及びPOROS（登録商標）－ポリスチレン／ジビニルベンゼン共重合体を含め、概して当技術分野において固相方法における使用に好適であることが公知のものも挙げられる。

20

【0625】

界面活性ポリマーは、幾つかの固体支持体媒体上での天然及び修飾核酸及びタンパク質の合成における使用が実証されている。一部の実施形態において、固体支持体材料は、完全性を失うことなく任意の付随する操作を行うのに好適に孔隙率が一樣な、十分なアミン含量及び十分な柔軟性を有する任意のポリマーである。好適な選択材料の例としては、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート及びニトロセルロースが挙げられる。一部の実施形態では、本開示における設計に応じて他の材料が固体支持体として役立ち得る。一部の実施形態では、一部の設計を考慮して、例えばコーティングされた金属、詳細には金又は白金を選択することができる（例えば、米国特許出願公開第20010055761号を参照されたい）。一部の実施形態において、例えば、ヌクレオシドは、ヒドロキシル又はアミノ残基で官能化される固体支持体にアンカリングされる。一部の実施形態において、固体支持体は、トリメトキシトリチル基（TMT）などの酸に不安定なトリアルコキシトリチル基を提供するように誘導体化される。理論によって拘束されるものではないが、トリアルコキシトリチル保護基が存在すると、DNA合成機でよく用いられる条件下での初期脱トリチル化が可能となり得ることが予想される。一部の実施形態において、アンモニア水を含む溶液中でオリゴヌクレオチド材料をより速く放出させるため、任意選択で支持体にジグリコエートリンカーが導入される。

30

40

【0626】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3'から5'方向に合成される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'から3'方向に合成される。一部の実施形態において、核酸は、固体支持体に成長中の核酸のその5'末端を介して取り付けられ、従って反応にはその3'基を提示し、即ち5'－ヌクレオシドホスホアミダイトを使用して又は酵素反応において（例えば、ヌクレオシド5'－三リン酸を

50

使用したライゲーション及び重合) 取り付けられる。一部の実施形態において、5' から 3' への合成では、本開示の反復ステップは変化しないままである (例えば、キラルリンに対するキャッピング及び修飾)。

【0627】

一部の実施形態において、固体支持体を固体支持体に結合する第1のヌクレオシド又は遊離求核部分を含む化合物に連結するため、結合部分又はリンカーが任意選択で使用される。一部の実施形態において、好適なリンカーは、固体支持体を固相合成技法における初期ヌクレオシド分子の官能基 (例えば、ヒドロキシル基) に連結する役割を果たす短い部分など、公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、結合部分は、スクシンアミド酸リンカー、又はコハク酸リンカー ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$)、又はオキサリルリンカー ($-\text{CO}-\text{CO}-$) である。一部の実施形態において、リンカーは、スクシンアミド酸リンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、コハク酸リンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、オキサリルリンカーである。一部の実施形態において、結合部分とヌクレオシドとは、エステル結合によって一体に結合する。一部の実施形態において、結合部分とヌクレオシドとは、アミド結合によって一体に結合する。一部の実施形態において、結合部分は、ヌクレオシドを別のヌクレオチド又は核酸に連結する。好適な例示的リンカーは、例えば、*Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach*, Ekstein, F. Ed., IRL Press, N.Y., 1991, Chapter 1及び*Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis*, Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, 2000, 3.1.1-3.1.28に開示される。

10

20

【0628】

一部の実施形態において、結合部分は、ホスホジエステル結合である。一部の実施形態において、結合部分は、H-ホスホン酸部分である。一部の実施形態において、結合部分は、本明細書に記載されるとおりの修飾リン結合である。一部の実施形態において、ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸を固体支持体に取り付けるためにユニバーサルリンカーが使用される (Ravikumar et al., *Org. Process Res. Dev.*, 2008, 12 (3), 399-410)。一部の実施形態において、他のユニバーサルリンカーが使用される (Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, 2000, 3.1.1-3.1.28)。一部の実施形態において、様々な直交性リンカー (ジスルフィドリンカーなど) が使用される (Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, 2000, 3.1.1-3.1.28)。

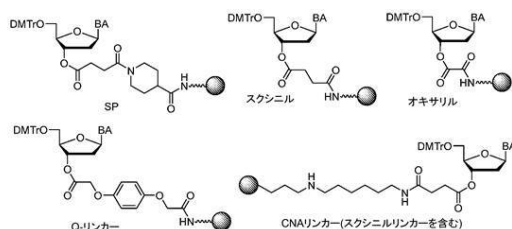
30

【0629】

とりわけ、本開示は、合成に用いられる一連の反応条件と適合性があるようにリンカーを選択又は設計することができるものと認識する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの崩壊を回避するため、及び／又は特定のインターヌクレオチド結合の分解 (例えば脱硫) を回避するため、脱保護前に補助基が選択的に除去される。一部の実施形態において、DPSE補助基はF-によって選択的に除去することができる。一部の実施形態において、本開示は、DPSE脱保護条件下、例えば、MeCN中0.1M TBAF、THF又はMeCN中0.5M HF-Et₃N等で安定しているリンカーを提供する。一部の実施形態において、PSM補助基は塩基によって容易に除去することができる。一部の実施形態において、リンカーはSPリンカーである。一部の実施形態において、リンカーはスクシニルリンカーである。一部の実施形態において、リンカーはQ-リンカーである。一部の実施形態において、リンカーはオキサリルリンカーである。特定のリンカーの例を以下に示す。当業者は理解し得るとおり、糖環は、例えば、2'-F、2'-MOE、2'-OMe、又はR²s及び／又はR⁴s等、本明細書に記載されるとおりの修飾を有し得る。一部の実施形態において、BAは、任意選択により置換されている保護核酸塩基、例えば、Abz、Cac、Gibu、U又はT等である。

40

【化 4 4 6】



【0630】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成に有用な支持体及びリンカーを提供する（ある場合にはオリゴヌクレオチド合成のための第1のヌクレオシドが負荷される）。一部の実施形態において、支持体は、アミノ基で官能化される。一部の実施形態において、支持体は、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ で官能化され、ここで、 $-\text{CH}_2-$ 末端が支持体、例えばCPGに連結される。一部の実施形態において、第1のリンカーが $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、ここで、 $-\text{CH}_2-$ 末端が支持体、例えばCPGに連結され、及び $-\text{NH}-$ が第2のリンカー、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を介してヌクレオシド、例えば $3'-\text{OH}$ に連結され、式中、 n は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 n は、1である。一部の実施形態において、 n は、7である。

【0631】

一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$ であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-\text{CH}_2-$ 末端は、支持体、例えばCPGに連結され、 $-\text{NH}-$ は、ヌクレオシド、例えば $3'-\text{OH}$ に、第2のリンカー、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を介して連結される。一部の実施形態において、第2のリンカーは $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{C}(\text{O})-$ であり、ここで L は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第2のリンカーは $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{C}(\text{O})-$ であり、ここで L は、任意選択により置換されている $\text{C}_{1\sim 20}$ 脂肪族又はヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、第2のリンカーは $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{C}(\text{O})-$ であり、ここで L は、二価の任意選択により置換されている直鎖 $\text{C}_{1\sim 20}$ 脂肪族又はヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、第2のリンカーは $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{C}(\text{O})-$ であり、ここで L は、二価の非置換直鎖 $\text{C}_{1\sim 20}$ 脂肪族又はヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、第2のリンカーは $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{C}(\text{O})-$ であり、ここで L は、二価の非置換直鎖 $\text{C}_{1\sim 20}$ 脂肪族又はヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、第2のリンカーは、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$

ーである。一部の実施形態において、第2のリンカーは、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ である。一部の実施形態において、一方の $-C(O)-$ が第1のリンカーのアミノ基、例えば第1のリンカーの末端 $-NH_2$ に結合し、他方の $-C(O)-$ がヌクレオシドの糖部分の $-OH$ 、例えば、3'- OH 基に結合する。一部の実施形態において、 $-CH_2-$ 末端は支持体、例えばCPGに連結され、 $-NH-$ はヌクレオシド、例えば3'- OH に、第2のリンカー、例えば $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$ を介して連結される。

【0632】

一部の実施形態では、必ずしも利用可能なアミノ部分の全てについて、例えば第2のリンカー $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$ を介してヌクレオシドが負荷されるわけではない。一部の実施形態では、一部の利用可能なアミノ部分がアシル基、例えば $-C(O)-R$ でキャッピングされ、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-X-(CH_2)_p-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)_m-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$ 、 $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-R$ 又は $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-CH_2-O)_m-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$ （式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されることができ、それにより支持体の単位負荷容量を調整することができる。一部の実施形態において、Rは、 $-(CH_2)_o-$ であり、式中、oは、0~20である。

【0633】

一部の実施形態において、Xは共有結合である。一部の実施形態において、Xは $-CH_2-$ である。一部の実施形態において、Xは $-N(R')$ である。一部の実施形態において、Xは $-NMe-$ である。一部の実施形態において、Xは $-NH-$ である。一部の実施形態において、Xは $-O-$ である。

【0634】

一部の実施形態において、nは1~20である。一部の実施形態において、nは1である。一部の実施形態において、nは2である。一部の実施形態において、nは3である。一部の実施形態において、nは4である。一部の実施形態において、nは5である。一部の実施形態において、nは6である。一部の実施形態において、nは7である。一部の実施形態において、nは8である。一部の実施形態において、nは9である。一部の実施形態において、nは10である。一部の実施形態において、nは11である。一部の実施形態において、nは12である。一部の実施形態において、nは13である。一部の実施形態において、nは14である。一部の実施形態において、nは15である。一部の実施形態において、mは1~20である。一部の実施形態において、mは1である。一部の実施形態において、mは2である。一部の実施形態において、mは3である。一部の実施形態において、mは4である。一部の実施形態において、mは5である。一部の実施形態において、mは6である。一部の実施形態において、mは7である。一部の実施形態において、mは8である。一部の実施形態において、mは9である。一部の実施形態において、mは10である。一部の実施形態において、mは11である。一部の実施形態において、mは12である。一部の実施形態において、mは13である。一部の実施形態において、mは14である。一部の実施形態において、mは15である。一部の実施形態において、oは0~12である。一部の実施形態において、oは0である。一部の実施形態において、oは1である。一部の実施形態において、oは2である。一部の実施形態において、oは3

である。一部の実施形態において、 α は4である。一部の実施形態において、 α は5である。一部の実施形態において、 α は6である。一部の実施形態において、 α は7である。一部の実施形態において、 α は8である。一部の実施形態において、 α は9である。一部の実施形態において、 α は10である。一部の実施形態において、 α は11である。一部の実施形態において、 α は12である。一部の実施形態において、 α は13である。一部の実施形態において、 α は14である。一部の実施形態において、 α は15である。

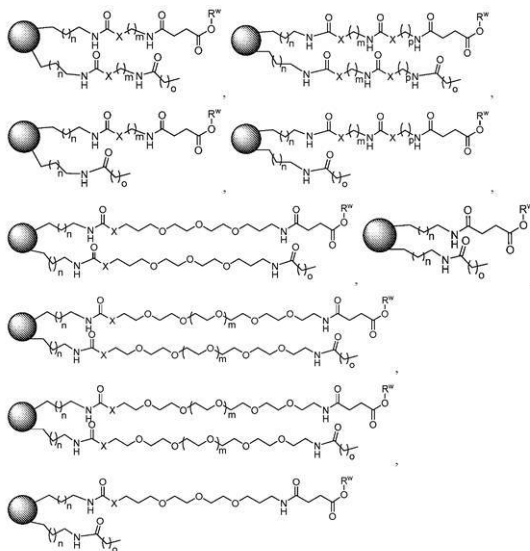
【0635】

一部の実施形態において、固体支持体は、負荷のため「官能化」されている。一部の実施形態において、固体支持体は、第1のリンカー-Hを含む。一部の実施形態において、固体支持体は、CPG-第1のリンカー-Hである。一部の実施形態において、固体支持体は、例えば、CPG（例えば、CPGの-Si-OH）をH-第1のリンカー-Si(OR)₃（例えば、NH₂-(CH₂)₆-NH-(CH₂)₃-Si(OMe)₃）と反応させて、-Si-第1のリンカー-H（例えば、NH₂-(CH₂)₆-NH-(CH₂)₃-Si）を形成することにより調製される。一部の実施形態において、負荷は、CPG-第1のリンカー-H（例えば、NH₂-(CH₂)₆-NH-(CH₂)₃-CPG、反応部位としての-NH₂基（-NH-基は、例えば、-C(O)R（例えば、-C(O)CH₃）によってキャッピングすることができる）と、好適な、任意選択で活性化されている第2のリンカー-ヌクレオシド試薬、例えば、HO-C(O)-CH₂-CH₂-C(O)-任意選択で保護されているヌクレオシド（例えば、3'-OHを介して）（ここで第2のリンカーは、-C(O)-CH₂-CH₂-C(O)-である）との反応によって実施される。

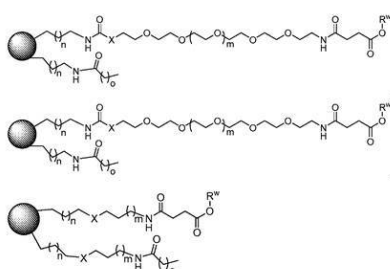
【0636】

一部の実施形態において、第1のヌクレオシドの負荷後に提供される支持体は、

【化447】



【化448】



(式中、 $-O-R^W$ は、本開示に記載されるとおりのヌクレオシド部分であり、
【化 4 4 9】

は、本開示に記載されるとおりの支持体であり、及び他の各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである)の構造を有する。一部の実施形態において。

【0 6 3 7】

一部の実施形態において、 m は0～10である。一部の実施形態において、 n は1～7である。一部の実施形態において、 X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ であり、 m は3～15であり、 n は1又は7であり、 o は0～12であり、及び p は3～15である。一部の実施形態において、 X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ であり、 m は0～10であり、 n は1又は7であり、 o は0～12であり、及び p は3～15である。

10

【0 6 3 8】

一部の実施形態において、 $-O-R^W$ は、式IV、式IV-a、式IV-b、式IV-c-1、式IV-c-2、式IV-d、式IV-e、式IVa、式IVa-a、式IVa-b、式IVa-c-1、式IVa-c-2、式IVa-d、式IVa-e、式V、式V-a、式V-b、式V-c-1、式V-c-2、式V-d、式V-e、式VI、式VI-a、式VI-b、式VI-c-1、式VI-c-2、式VI-d、又は式VI-eのヌクレオシド部分である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、 R^W は、

20

【化 4 5 0】



であり、式中、 R^{2s} 及び R^{4s} の各々は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、一部の実施形態において、 R^W は、

【化 4 5 1】



30

であり、式中、 R^{2s} は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^W は、

【化 4 5 2】



であり、式中、各可変基は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 BA は、 A 、 T 、 C 、 U 、 G 及び5mCから選択される保護核酸塩基である。一部の実施形態において、 BA は、 $C(N-4-Ac)$ 又は Bz 、 $5-Me-C(N-4-Ac)$ 又は Bz 、 U 、 T 、 $A(N-6-Bz)$ 、又は $G(N-2-iBu)$ であり、 R^{2s} は、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCH_2CH_2OCH_3$ であり、 Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ であり、及び R^s は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-CH_2CH_3$ である。

40

【0 6 3 9】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成のため、支持体及び／又はリンカーの特性、例えば化学的適合性、安定性、単位負荷容量、固体コアまでの距離等を調整する技術を提供する。

【0 6 4 0】

更なる例示的な支持体及びリンカーについては、実施例に記載する。

【0 6 4 1】

50

結果の改善

提供される技術は幾つもの利点を提供する。とりわけ、本開示で実証されたとおり、提供される技術は、特に治療目的に決定的に重要な幾つもの特性及び活性を提供する修飾された及び／又はキラル的に純粋なオリゴヌクレオチドについて、オリゴヌクレオチド合成粗純度及び収率を大幅に改善することができる。治療上重要なオリゴヌクレオチドについて予想外に高い粗純度及び収率をもたらす能力があることに伴い、提供される技術は製造コストを（例えば、簡易化された精製、大幅に改善された全収率等により）大きく削減することができる。一部の実施形態において、提供される技術は、容易にスケールアップすることができる、オリゴヌクレオチドを臨床目的に十分な量及び品質で生産することができる。一部の実施形態において、提供される技術は、容易に除去することのできる同じ又は同じタイプのキラル補助基（例えば、P S Mキラル補助基）を利用して各種のキラル制御されたインターヌクレオチド結合（例えば、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合、非負電荷インターヌクレオチド結合等）を提供し、大幅に製造作業を単純化し、コストを削減し、及び／又は下流形成を促進することができる。一部の実施形態において、その穏和条件（例えば、穏やかな塩基条件下でのキラル補助基の除去）を伴う提供される技術は、2'-OH基を含む糖（例えば、RNA糖）を含むオリゴヌクレオチドの調製に特に有用であり；一部の実施形態において、かかる糖は、キラル制御を伴い調製することのできるキラル修飾されたインターヌクレオチド結合に結合している。

10

【0642】

一部の実施形態において、提供される技術は、試薬適合性の向上をもたらす。例えば、本開示において実証されたとおり、提供される技術は、酸化、硫化及び／又はアジド反応に、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に、異なる試薬系を使用する柔軟性をもたらす。

20

【0643】

とりわけ、本開示は、高い粗純度のオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高い粗純度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。一部の実施形態において、本開示は、高い粗純度のキラル制御されたオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、高い粗純度及び／又は高い立体純度のオリゴヌクレオチドを提供する。

30

【0644】

一部の実施形態において、本開示は、

- 1) 共通の塩基配列；
- 2) 共通の骨格結合パターン；
- 3) 独立に1個以上（例えば、約1～50、約5～50、約10～50、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個等の）キラルなインターヌクレオチド結合における共通の立体化学（「キラル制御されたインターヌクレオチド結合」）

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、例えばキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し；

40

この組成物は、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが所定である点でキラル制御されている。

【0645】

一部の実施形態において、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、例えばキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、複数のオリゴヌクレオチドは、

- 1) 塩基配列；
- 2) 骨格結合パターン；
- 3) 骨格キラル中心パターン；及び
- 4) 骨格リン修飾パターン

50

によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプであり；

この組成物は、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが所定である点でキラル制御されている。

【0646】

一部の実施形態において、本開示は、

- 1) 共通の塩基配列；
- 2) 共通の骨格結合パターン；及び
- 3) 共通の骨格キラル中心パターン

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、例えばキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、この組成物は、組成物中の所定のレベルのオリゴヌクレオチドが共通の塩基配列及び長さ、共通の骨格結合パターン並びに共通の骨格キラル中心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製剤である。

10

【0647】

一部の実施形態において、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、例えばキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

20

粗組成物中の同じ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((DS) $N_c \times 100$)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%~100%、85%~100%、90%~100%又は80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又はそれを超え、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数(例えば、1-100、5-50、10-50、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等)である。

30

【0648】

一部の実施形態において、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、例えばキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

40

粗組成物中の同じ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((DS) $N_c \times 100$)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である。

【0649】

一部の実施形態において、提供されるキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、約35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%若しくは75%又はそれを超える粗純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から且つ任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態

50

において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から脱塩後及び任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は任意のクロマトグラフ又はゲル精製前である。一部の実施形態において、粗純度は、%完全長生成物である。一部の実施形態において、粗純度は、UV 260 nmで観察されるLC-UVによって評価したときの%完全長生成物である。

【0650】

一部の実施形態において、本開示の技術は、極めて効率的なオリゴヌクレオチド合成を提供する。一部の実施形態において、提供される技術は、ロバストで、用途が広く、及び（例えば、収率、純度、反応条件等の点で）柔軟性があり、様々な規模で及び／又は並行して（例えば、複数のオリゴヌクレオチドを同時に合成する（例えば、複数のカラム、プレートフォーマット、マイクロアレイ等）実施されることにより、任意選択で各オリゴヌクレオチドの全ての構造要素（例えば、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合等の化学修飾；結合リンの立体化学等）の制御を伴う、複数のオリゴヌクレオチドの極めて効率的な合成を提供することができる。一部の実施形態において、本開示は、その各々の化学及び／又は立体化学を各核酸塩基、糖、及び／又はインターヌクレオチド結合において個々に且つ独立に設計し、制御することのできる（例えば、本開示に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物にあるように）、オリゴヌクレオチド集合の極めて効率的な調製技術を提供する。当業者が理解するとおり、有用なオリゴヌクレオチド、例えば、治療目的のオリゴヌクレオチドの開発は、多くの場合に幾つものオリゴヌクレオチドの評価を含む。本開示は、とりわけ、オリゴヌクレオチド、一部の実施形態ではキラル制御されたオリゴヌクレオチドの集合、及びかかる集合の調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えば、オリゴヌクレオチド集合のものは、例えば、保存、スクリーニング等のため、プレートフォーマットで調製される。一部の実施形態において、本開示は、様々なフォーマットのプレート（例えば、6、12、24、48、60、72、96、又は384ウェルプレート）用の規模を含め、様々な規模でのオリゴヌクレオチドの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドはマイクロアレイ上に提供される。一部の実施形態において、本開示は、その各々が任意選択により且つ独立にキラル制御されているオリゴヌクレオチドのマイクロアレイを提供する。一部の実施形態において、本開示は、必要に応じて各オリゴヌクレオチドの化学及び／又は立体化学の独立した制御を伴う、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを提供するためのチップ上でのオリゴヌクレオチド合成技術を提供する。様々なマイクロアレイ技術（例えば、チップ、フォーマット、プロセス等）、例えば、Twist、Affymetrix、Agilent等のものを本開示において利用することができる。とりわけ、本開示の化学的技術（例えば、プロセス、試薬、条件等）は、ロバストで、用途が広く、且つ柔軟性がある；様々なマイクロアレイ／チップ技術と組み合わせると、それは、オリゴヌクレオチド、例えば、本開示に記載される化学修飾及び／又は立体化学制御を伴うオリゴヌクレオチドのマイクロアレイの調製に特に強力となる。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、且つ任意選択により、キラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を少なくとも1つ含む（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個又はそれを超えるもの；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%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルインターヌクレオチド結合が、独立に、キラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%が、独立に、本明細書に記載されるとおりの

10

20

30

40

50

キラル制御されたインターヌクレオチド結合を少なくとも1つ含む（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個又はそれを超えるもの；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%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルインターヌクレオチド結合が、独立に、キラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を少なくとも1つ含む。マイクロアレイは、多くの適用に強力なツールである。とりわけ、提供されるマイクロアレイは、各種の薬剤、例えば、タンパク質、核酸、小分子に対するスクリーニングに利用することができる。一部の実施形態において、スクリーニングされる薬剤の立体化学的なモチーフ及び／又はパターンへの結合の違いが評価される。当業者が理解するとおり、特定の規模で調製されるオリゴヌクレオチド組成物が、任意選択により、且つ代替的に、所望のと通りの多くのフォーマットで提供され得る。一部の実施形態において、本開示は、例えば、様々なプレート及び／又はマイクロアレイフォーマット用の規模でオリゴヌクレオチド集合を調製するのに特に有用な技術を提供する。

10

【0651】

一部の実施形態において、本開示の技術は、高度に効率的なオリゴヌクレオチド合成を提供する。一部の実施形態において、提供される技術は、ロバストで多用途、且つ柔軟性があり（例えば、収率、純度、反応条件等の点で）、様々な規模で及び／又は並行して実施することにより（例えば、複数のオリゴヌクレオチドを同時に合成（例えば、複数のカラム、プレートフォーマット、マイクロアレイ等）、任意選択で各オリゴヌクレオチドの全ての構造要素（例えば、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合等の化学修飾；結合リンの立体化学等）を制御しつつ、複数のオリゴヌクレオチドの高度に効率的な合成をもたらすことができる。一部の実施形態において、本開示は、各々の化学及び／又は立体化学を（例えば、本開示に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物にあるとおり）核酸塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合毎に個別且つ独立に設計及び制御することのできる、オリゴヌクレオチドのコレクションの高度に効率的な調製技術を提供する。当業者が理解するとおり、有用なオリゴヌクレオチド、例えば治療目的のオリゴヌクレオチドの開発は、多くの場合に幾つものオリゴヌクレオチドの評価を含む。本開示は、とりわけ、オリゴヌクレオチド、一部の実施形態ではキラル制御されたもののコレクション及びかかるコレクションの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばオリゴヌクレオチドのコレクションのものは、例えば、貯蔵、スクリーニング等のため、プレートフォーマットで調製される。一部の実施形態において、本開示は、様々なフォーマットのプレート（例えば、6、12、24、48、60、72、96又は384ウェルプレート）のための規模を含め、様々な規模でのオリゴヌクレオチドの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、マイクロアレイ上に提供される。一部の実施形態において、本開示は、各々が任意選択により且つ独立にキラル制御されているオリゴヌクレオチドのマイクロアレイを提供する。一部の実施形態において、本開示は、必要に応じて各オリゴヌクレオチドの化学及び／又は立体化学の独立した制御を伴う、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを提供するためのチップ上でのオリゴヌクレオチドの合成技術を提供する。本開示では様々なマイクロアレイ技術（例えば、チップ、フォーマット、プロセス等）、例えばTwist、Affymetrix、Agilent等のものを利用することができる。とりわけ、本開示の化学的技術（例えば、プロセス、試薬、条件等）は、ロバストで多用途、且つ柔軟性があり；様々なマイクロアレイ／チップ技術と組み合わせると、オリゴヌクレオチド、例えば本開示に記載される化学修飾及び／又は立体化学制御を伴うオリゴヌクレオチドのマイクロアレイ調製に特に強力となる。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、且つ任意選択により、キラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの少な

20

30

40

50

くとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（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個又はそれを超える；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%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルなインターヌクレオチド結合が独立にキラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%は、独立に、本明細書に記載されるとおりの少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（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個又はそれを超える；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%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルなインターヌクレオチド結合が独立にキラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。マイクロアレイは、多くの適用に強力なツールである。とりわけ、提供されるマイクロアレイは、各種の薬剤、例えばタンパク質、核酸、小分子に対するスクリーニングに利用することができる。一部の実施形態において、スクリーニングされる薬剤の立体化学的モチーフ及び／又はパターンへの差次的結合が評価される。当業者が理解するとおり、特定の規模で調製したオリゴヌクレオチド組成物は、任意選択により、且つ代替的に、所望のと通りの多くのフォーマットで提供することができる。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドのコレクションを例えば様々なプレート及び／又はマイクロアレイフォーマットのための規模で調製するのに特に有用な技術を提供する。

10

20

30

40

50

【0652】

一部の実施形態において、提供される技術は、大規模で実施される（例えば、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、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、450、500mmol等）。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約10mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約20mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約30mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約40mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約50mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約75mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約100mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約125mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約150mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約200mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約250mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約300mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約350mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約400mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約450mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約500mmolである。一部の実施形態において、本開示は、大規模合成に特に有用な技術を提供する。例えば、一部の実施形態において、本開示は、従来のオリゴヌクレオチド合成において典型的にはオフカ

ラムで実施される特定の手順、例えばキラル補助剤除去、生成物切断等をオンカラムで実施するための技術を提供し、これにより作業を大幅に簡略化し、及び／又はコストを下げるができる。

【0653】

合成技術（例えば、方法、試薬、条件等）及びオリゴヌクレオチド組成物は、精製、製剤化、濃縮等の様々な技術と適合性があり、それと組み合わせて利用することができる。かかる技術は、オリゴヌクレオチドの処理に（例えば、精製に、濃縮に、希釈に、その溶媒／緩衝液の交換に）ルーチンで（例えば、切断／脱保護後；特定の精製前又はその後等に）用いられている。一部の実施形態では、限外ろ過を利用して生成物、例えばオリゴヌクレオチドの濃度を所望の濃度、例えば少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90又は100 mg/mLに増加させる。一部の実施形態では、ダイアフィルトレーションを利用して溶液、例えばオリゴヌクレオチド生成物溶液の塩を除去し及び／又は溶媒を交換する。一部の実施形態において、ダイアフィルトレーションは、ダイアフィルトレーションに供された溶液の生成物濃度（例えば、オリゴヌクレオチド濃度）を維持するか又は生成物濃度を大きく変化させない（例えば、100%、90%、80%、75%、70%、60%、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%未満の低下；100%、90%、80%、75%、70%、60%、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%未満の増加等）。一部の実施形態では、限外ろ過及び／又はダイアフィルトレーションを利用して、例えばクロマトグラフィー又は他の精製ステップ後、生成物をその最終形態に製剤化する。一部の実施形態において、限外ろ過及び／又はダイアフィルトレーションは、粗生成物が得られた後及び特定の精製後に実施される。一部の実施形態において、粗生成物中の1つ以上の成分（例えば、フッ化物、塩基等）を除去して1つ以上の機器／装置を保護することにより寿命を延ばし、結果を改善し（例えば、収率、純度等）、試薬を節約し、及び／又はコストを下げる事が望ましい場合もある。

10

20

【0654】

本開示では、様々な精製技術、例えば各種のHPLC、UPLC等のクロマトグラフィー技術を任意選択でUV、MS等の様々な他の技術と共に利用することができる。一部の実施形態において、提供される技術は、1つ以上のHPLCプロセスを含む。一部の実施形態において、提供される技術は、カートリッジ精製を含む。本開示では、様々なカートリッジ精製技術を利用することができる。例えば、一部の実施形態において、カートリッジ精製は、逆相精製である。一部の実施形態において、カートリッジは、C18カートリッジである。一部の実施形態において、例えばC18カートリッジ精製を使用するとき、オリゴヌクレオチドのカートリッジ精製の実施時はDMTなどの5'-保護基は、付いたままにされる。とりわけ、本開示は、様々な精製技術と適合性のある合成技術を提供する。例えば、一部の実施形態において、C18カートリッジ精製について5'-DMT保護基が付いたままにするため、切断条件のpHを調整する、ある場合には増加させることができる。当業者は、本開示における所望の結果を実現するため提供される技術の1つ以上のパラメータ（例えば、試薬、条件、反応時間等）を調整し得ることを理解するであろう。プレートフォーマットに有用な規模でオリゴヌクレオチドを調製する例示的手順を実施例5に記載する。

30

40

【0655】

提供される生成物、例えば本開示に記載されるとおりの様々なオリゴヌクレオチドは、本開示に記載されるとおりの様々なフォーマットで製剤化することができる。例えば、一部の実施形態において、提供される生成物は、（低い温度及び／又は圧力で）凍結乾燥し、乾燥させる。一部の実施形態において、生成物は、例えば、オリゴヌクレオチド又はその塩（例えば、ナトリウム塩又は他の薬学的に許容可能な塩）の固体として、粉末、錠剤等として提供される。一部の実施形態において、固体形態の生成物は、対象への投与前に所望の溶媒、例えば水、塩溶液、緩衝液等で溶解される。一部の実施形態において、生成物は、高濃度溶液として、例えば水、塩溶液、緩衝液（例えば、PBS、DPBS等）の中

50

に提供される。当業者が理解するとおり、かかる高濃度溶液は、対象への投与前に好適な溶媒、例えば水、塩溶液、緩衝液等によって好適な濃度に容易に希釈することができる。典型的には、生成物は、低温で貯蔵される。例えば、溶液は、貯蔵のため低温で凍結され得る。一部の実施形態において、ある形態の製剤化及び／又は貯蔵プロセス（例えば、限外ろ過及び／又はダイアフィльтраーション及び高濃度溶液）は、別の形態の製剤化及び／又は貯蔵プロセス（例えば、凍結乾燥及び固体形態）よりも良好な結果（例えば、より高い純度、投与前のより短い調製時間等）を提供し得る。

【0656】

当業者は理解するとおり、本開示の技術を利用して、当技術分野において公知の多くの生物学的に活性なオリゴヌクレオチドを含めた様々なオリゴヌクレオチドを効率的に調製し得る。とりわけ、本開示の技術は、それが、例えば特異的な立体異性体のオリゴヌクレオチドの（例えば、ミボメルセン、ヌシネルセン、RG6042、BIIB067、BIIB078、BIIB080、イノテルセン、ボラネソルセン、AKCEA-ANGPTL3-LRX、IONIS-GHR-LRX、AKCEA-TTR-LRX、IONIS-PKKRX、IONIS-PKK-LRX、IONIS-TMPRSS6-LRX、IONIS-ENAC-2.5RX、AKCEA-APO(a)-LRX、AKCEA-APOCIII-LRX、IONIS-GCGRRX、IONIS-FXIRX、IONIS-DGAT2RX、IONIS-AGT-LRX、IONIS-AZ4-2.5-LRX、IONIS-FXI-LRX、IONIS-AR-2.5RX、IONIS-STAT3-2.5RX、IONIS-HBVRX、IONIS-HBV-LRX、IONIS-FB-LRX、IONIS-JBI1-2.5RX、スポディルセン等の）キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を有効に調製することができる点で、特に強力である。

【0657】

一部の実施形態において、本明細書の技術によって調製することのできるオリゴヌクレオチド及び／又は組成物としては、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものが挙げられる。生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物は、例えば、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものな

10

20

30

40

50

ど、多くの目的に有用である。一部の実施形態において、生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物は、核酸配列の様々な生成物のレベル及び／又は機能を調節することができる。一部の実施形態において、生成物オリゴヌクレオチド及び組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド及び組成物は、種々の疾患の治療に有用である。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は医薬組成物である。

【0658】

一部の実施形態において、最終生成物オリゴヌクレオチドは、WV-937、WV-1077、WV-1078、WV-1079、WV-1085、WV-1086、WV-1090、WV-1091、WV-1092、WV-1497、WV-1508、WV-1510、WV-2076、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2595、WV-2601、WV-2602、WV-2603、WV-2618、WV-2619、WV-2671、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545、WV-3546、WV-9517、WV-12555、WV-12556、WV-12558、WV-12876、WV-12877、WV-12878、WV-12880、WV-13826、WV-13835、WV-13864、又はWV-14344である。一部の実施形態において、最終生成物オリゴヌクレオチドは、WV-3473である。一部の実施形態において、最終生成物組成物は、WV-937、WV-1077、WV-1078、WV-1079、WV-1085、WV-1086、WV-1090、WV-1091、WV-1092、WV-1508、WV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2595、WV-2601、WV-2602、WV-2603、WV-2671、WV-887、WV-892、WV-896、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545、WV-3546、WV-9517、WV-12555、WV-12556、WV-12558、WV-12876、WV-12877、WV-12878、WV-12880、WV-13826、WV-13835、WV-13864、又はWV-14344のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、最終生成物組成物は、WV-3473のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0659】

以下の表O-1に特定のオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、本開示は、表O-1のオリゴヌクレオチド（又はその立体異性体）のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0660】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

ID	説明	ネイキオン塩基配列	結合立体化学
937	G * S G * S C * S A * S C * S A * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G	GGCACAAGGGCA	SSSS SSSSS SSSRS
977	* S G * S C * S T * S T * S C	CACAGCTTC	SSSS
1077	mA * S nU * S nC * S nA * S nA * S nU * S A * S A * S A * S T * S T * S G * S T	ATUAAUAAATGTC	SSSS SSSSS SSSRS
1077	* S C * R A * S T * S nC * S nA * S nC * S nC	ATCAC	SSSS SSSSS SSSRS
1078	mA * S nU * S nU * R nA * R nA * R nU * S A * S A * S A * S T * S G * S T	ATUAAUAAATGTC	RRRR SSSSS SSSRS
1078	* S C * R A * S T * S nC * R nA * R nC * R nC	ATCAC	RRRR SSSSS SSSRS
1079	mA * S nU * S nU * S nA * S nA * S nU * S nA * S nA * S A * S T * S T * S G * S T	ATUAAUAAATGTC	SSSS SSSSS SSSRS
1079	S T * S C * R A * S T * S C * S A * S C * S C	ATCAC	SSSS SSSSS SSSRS
1085	mG * S nC * S nC * S nA * S nA * S nU * S A * S A * S G * S G * S C * S A * S C * S	GGCACAAGGGCA	SSSS SSSSS SSSRS
1085	R A * S G * S nA * S nC * S nU * S nU * S nC	CACAGUUC	SSSS
1086	mG * R nC * R nC * R nA * R nC * S nU * S A * S A * S G * S G * S C * S A * S C * S	GGCACAAGGGCA	RRRR SSSSS SSSRS
1086	R A * S G * S nA * R nC * R nU * R nU * R nC	CACAGUUC	RRRR SSSSS SSSRS
1090	mG nC mG mC mG mC mA mG mG * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S A * S C	GGCACAAGGGCA	00000 00SSS SSSRS
1090	* S T * S T * S C	CACAGCTTC	SSSS
1091	mG * R nC mG mC mC * S A * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S	GGCACAAGGGCA	00000 00SSS SSSRS
1091	S nA mC mC mU * R nC	CACAGUUC	000R
1092	mG * S nC mG mC mC * S A * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S	GGCACAAGGGCA	00000 00SSS SSSRS
1092	mG mC mU * S nC	CACAGUUC	000R
1497	mG * nG mC mG mC * A * A * G * G * G * C * A * C * A * G * mC mC mU mU	GGCACAAGGGCA	000S
1497	* nG	CACAGUUC	000S
1508	A * S nU mU mC mA mU * S A * S A * S A * S T * S T * S G * S T * S C * R A * S T * S	GGCACAAGGGCA	X00X XXXX
1508	S nC mC * S	CACAGUUC	XXXX XXXX
1510	G * S nC mC mC mC * S A * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S	GGCACAAGGGCA	S000 SSSSS SSSRS
2076	mU * mC mA mU mU * A * A * T * T * G * T * C * A * T * C * mC mC mG mA * mG	UUAUAAATGTCAT	000S SSSSS SSSRS
2076	* mG	CACAG	XXXX XXXX
2378	mG * S nC mC mC mC * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S A * S	CACAG	XXXX XXXX
2378	S nC mU mU * S nC	GGCACAAGGGCA	000S SSSSS SSSRS
2380	mC * S nA mC mC mA * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S A * S C * S	CACAGGGCACA	000S SSSSS SSSRS
2380	mU * S nC mU mC mC * S nA	CULCA	000S
417	mG * S nU mC mA mA * S T * S T * S G * S T * S C * R A * S T * S C * S A * S C * S	AUAATGTGTCATCA	S000S SSSSR SSSSS
417	S nC mC mG mA * S nA	CCAGA	000S

表O-1. 例示的オリゴヌクレオチド。

10

20

【 0 6 6 1 】

【表 50】

WV-2418	mA * S mA nLnLn mA * S A * ST * S * SG * ST * SC * RA * ST * SC * SA * mC * S mA nLnLn mA * S mA	AUA AAA TTTGTCATC ACACA	SOODS SSSSS RSSSS OODS
WV-2595	mG * S mA nLnLn mA * SC * ST * SC * SC * SC * SC * SA * SC * RA * SG * mC * S mA nLnLn mA * S mA	GGG GCTTCCCCACA GAGGA	SOODS SSSSS SSSSS OODS
WV-2601	mG * S mA nLnLn mA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * SA * mC * S mA nLnLn mA * S nG	GCACAGTAGATG AGEGAG	SOODS SSSSS RSSSS OODS
WV-2602	mU * S mA nLnLn mA * C * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * SG * mC * S mA nLnLn mA * S mA	UGCACAACAGTAG GAGGA	SOODS SSSSS SSSSS OODS
WV-2603	mG * S mA nLnLn mA * SC * SA * SC * SA * SG * ST * SA * SG * RA * ST * mC * S mA nLnLn mA * S nG	GUCCACACAGTAGA TGAGG	SOODS SSSSS SSSSS OODS
WV-2618	mU * m nG nLnLn mA * C * A * G * T * A * G * A * T * G * mAnG nLnLn mA mC	UGCACAACAGTAG GAGGA	XOODX XXXXX XOXXX OODX
WV-2619	mG * S mA nLnLn mA * C * A * C * A * G * T * A * G * A * T * mAnG nLnLn mA mC	GUCCACACAGTAGA TGAGG	XOODX XXXXX XOXXX OODX
WV-2671	mG * S mA nLnLn mA * SC * ST * SC * SC * SC * SC * SA * SC * RA * SG * mC * S mA nLnLn mA * S mA	GGG GCTTCCCCACA GAGGA	SOODS SSSSS SSSSS OODS
WV-887	mU * S mC mA * R mA * R mA * R mG * R mG * R mA * R mA * R mG * R mC * S mU * R mG * R mG * R mC * R mA * R mU * R mU * R mU * R	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSRRRRRRRRRRR RSSS
WV-892	mU * S mC * R mA * R mA * R mG * R mG * R mA * R mA * R mG * R mC * S mU * R mG * R mG * R mC * R mA * R mU * R mU * R mU * R	AUAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSRRRRRRRRRRR RRRS
WV-896	mU * S mC * S mA * R mA * R mG * R mG * S mA * R mA * R mA * R mG * R mC * S mU * R mG * R mC * R mA * R mU * S mU * S mU * S mC * S mU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSRRRRRRRRRRR SSS
WV-1714	fl * C * fA * fA * fG * fG * mA * mG * mA * mG * mA * mG * mG * mG * mC * fA * fU * fU * fC * fU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	XXXXX XXXXX XXXXX XXXX
WV-2444	fl * StC * S fA * S fA * StG * StG * S mA * R mA * R mG * R mA * R mU * R mG * R mG * R mC * S fA * S fU * S fU * S fC * S fU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSSRRRRRRRRSSS SSS
WV-2445	fl * StC * S fA * S fA * StG * StG * S mA * R mA * R mG * R mA * R mU * mU * R mG * R mC * R mA * S fA * S fU * S fU * S fC * S fU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSSRRRRRRRRRRSS SSS
WV-2526	fl * StC * S fA * S fA * StG * StG * S mA * R mA * R mG * R mA * R mU * R mG * R mC * S fA * S fU * S fU * S fC * S fU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSSSSRRRRRRSSSSS SS
WV-2527	fl * StC * S fA * S fA * StG * StG * S mA * R mA * R mG * R mA * R mU * R mG * S fC * S fA * S fU * S fU * S fC * S fU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSSSSSSRRRRSSSSS SS
WV-2528	fl * StC * S fA * S fA * StG * StG * S mA * R mA * R mG * R mA * R mU * StG * mG * S fC * S fA * S fU * S fU * S fC * S fU	UCAAGGAAGAGGC AUUUC	SSSSSSSSSSSSRRSSSSS SS

30

40

【 0 6 6 2 】

50

【表 5 1】

[illegible]

【 0 6 6 3 】

【表 5 2】

[illegible]

【 0 6 6 4 】

表〇－１中のスペースは、形式化及び読み易さのために利用され、例えば、**O X X X X X
X X X X X X X X X X X X X X**は、**O X X X X X X X X X X X X X X X X X X**と同

じ立体化学を示し；* S 及び * S は、両方とも、結合リンが S p 配置を有するホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を示す等である。特に指定されない限り、表 A 1 に挙げられるオリゴヌクレオチドは一本鎖である；これらは一本鎖として使用され得るか、又は 1 つ以上の他の鎖と複合体を形成する鎖として使用され得る。一部の配列は、その長さに起因して複数行に分割している。当業者が理解するとおり、ヌクレオシド単位は非修飾であり、修飾を伴う（例えば、f、m、m 5 等で修飾される）ことが特に指示されない限り、非修飾核酸塩基及び 2' -デオキシ糖を含む；結合は、特に指示されない限り、天然リン酸結合である；及び酸性基／塩基性基は、独立に、その塩形態で存在し得る。オリゴヌクレオチド（又は他の化合物、例えば、そうした部分又は修飾を含む提供されるオリゴヌクレオチドの調製に有用な化合物）にある部分及び修飾：

10

f：続くヌクレオシド上の 2' -F 修飾（例えば、f A（
【化 4 5 3】



、式中、B A は核酸塩基 A である））；

L 0 0 1：C 6 アミノリンカー（C 6、-NH-（CH₂）₆-）式中、-NH-は M o d に（例えば、M o d の -C（O）- で）又は -H に連結され、及び -（CH₂）₆- は、例えば、リン酸ジエステル（-O-P（O）（OH）-O-。塩形態として存在し得る。表中では O 又は P O として示されることもある）、ホスホロチオエート（-O-P（O）（SH）-O-。塩形態として存在し得る。ホスホロチオエートがキラル制御されていない場合、表中では * として示されることもある；キラル制御されていて、且つ S p 配置を有する場合、* S、S、又は S p、キラル制御されていて、且つ R p 配置を有する場合、* R、R、又は R p）、又はホスホロジチオエート（-O-P（S）（SH）-O-。塩形態として存在し得る。表中では P S 2 又は：又は D として示されることもある）結合によってオリゴヌクレオチド鎖の 5' 末端（又は指示がある場合には 3' 末端）に連結される。C 6 リンカー又は C 6 アミンリンカーと称されることもある）；

20

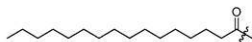
m：続くヌクレオシド上の 2' -O M e 修飾（例えば、m A（
【化 4 5 4】



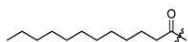
30

、式中、B A は核酸塩基 A である））；
【化 4 5 5】

Mod005(その -C(O)- が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されるとおりの L001 などのリンカーの -NH- に連結し得る)：



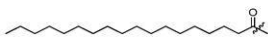
Mod013(その -C(O)- が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されるとおりの L001 などのリンカーの -NH- に連結し得る)：



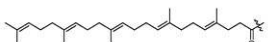
40

【化 4 5 6】

Mod015(その -C(O)- が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されるとおりの L001 などのリンカーの -NH- に連結し得る)：



Mod020(その -C(O)- が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されるとおりの L001 などのリンカーの -NH- に連結し得る)：



n 0 0 1：非負電荷結合

50

【化 4 5 7】



（これは、特に（例えば、 $n001R$ 、又は $n001S$ のように）指示されない限り、立体的にランダムである）；

$n001R$ ：キラル制御されていて、且つ Rp 配置を有する $n001$ ；

$n001S$ ：キラル制御されていて、且つ Sp 配置を有する $n001$ ；

nX ：結合／立体化学の中では、 nX は立体的にランダムな $n001$ を指示する；

nR ：結合／立体化学の中では、 nR は、キラル制御されていて、且つ Rp 配置を有する $n001$ （ $n001R$ ）を指示する；

nS ：結合／立体化学の中では、 nS は、キラル制御されていて、且つ Sp 配置を有する $n001$ （ $n001S$ ）を指示する；

O 、 PO ：リン酸ジエステル（リン酸）。2つのヌクレオシド単位間のインターヌクレオチド結合が指定されないとき、そのインターヌクレオチド結合は、特に指定されない限り、リン酸ジエステル結合（天然リン酸結合）である。 O は、リンカー、例えば $L001$ と、オリゴヌクレオチド鎖の5'末端糖の5'炭素とを連結するリン酸ジエステル結合も表し得る（例えば、 $WV-3545$ について

【化 4 5 8】

QSSSSSSOSOSSOSSSSSS

の下線が引かれた O ）；

*、 PS ：ホスホロチオエート。 $*$ は、リンカー、例えば $L001$ と、オリゴヌクレオチド鎖の5'末端糖の5'炭素とを連結するホスホロチオエート結合も表し得る（例えば、

【化 4 5 9】

Mod013L001 $\underline{mU^* mC^* mA^* mA^* mG^* mG^* mA^* mA^* mG^* mA^* mU^* mG^* mG^*}$
 $mC^* mA^* mU^* mU^* mU^* mC^* mU$

の下線が引かれた $*$ ）；

* R 、 R （結合／立体化学の中で）、 Rp ： Rp 配座のホスホロチオエート；

* S 、 S （結合／立体化学の中で）、 Sp ： Sp 配座ホスホロチオエート；

X ：結合／立体化学の中では、 X は立体的にランダムなホスホロチオエートを指示する。

【0 6 6 5】

一部の実施形態において、本開示のオリゴヌクレオチド中、各塩基は任意選択で保護され（例えば、オリゴヌクレオチド合成で一般的に実施されるとおり）、各インターヌクレオチド結合は、独立に、式 VII の構造又はその塩形態を有し、式中、

5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合であるインターヌクレオチド結合について、 PL は、 P 、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は PN であり、及びその $-X-L^5-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ であるか；又はその $-X-L^5-R^5$ は、 $-S-L^5-R^5$ であるか；又はその $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-H$ 又は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものであり；及び

5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合でない各インターヌクレオチド結合について、その PL は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は PN であり、及びその $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか；又は $-S-L^5-R^5$ であるか；又は $H-X-L^5-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 、又は式 $III-b$ の化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。

【0666】

一部の実施形態において、5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合であるインターヌクレオチド結合について、 P^L は、 P 、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は P^N であり、及びその $-X-L^5-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ （式中、 L^7 は $-O-$ である）であるか；又はその $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-H$ 又は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものであり；及び5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合でない各インターヌクレオチド結合について、その P^L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は P^N であり、及びその $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ （式中、 L^7 は $-O-$ である）であるか；又は $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。

10

【0667】

一部の実施形態において、5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合であるインターヌクレオチド結合について、 P^L は P である。一部の実施形態において、5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合であるインターヌクレオチド結合について、 P^L は P であり、及びその $-X-L^5-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ （式中、 L^7 は $-O-$ である）であるか；又はその $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（式中、 R^6 は $-H$ である）となるような構造のもの（例えば、カップリング生成物オリゴヌクレオチドにある）である。一部の実施形態において、5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合であるインターヌクレオチド結合について、 P^L は P であり、及び各インターヌクレオチド結合中、 $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ （式中、 L^7 は $-O-$ である）であるか；又はその $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（式中、 R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のもの（例えば、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドにある）である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合中、 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は P^N であり、及び $-X-L^5-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか；又は $-S-L^5-R^5$ であるか；又は $H-X-L^5-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a、又は式III-bの化合物（式中、 R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のもの（例えば、修飾生成物オリゴヌクレオチド、修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチド、脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチド等にある）である。

20

30

【0668】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、 $-L^7-R^1$ は $-O-CH_2R^2$ である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、 $-L^7-R^1$ は $-OCH_2CH_2CN$ である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、 $-L^7-R^1$ は $-OCH_2CH_2CN$ である。一部の実施形態において、 R^6 中の R' は $-CH_3$ である。当業者は、例えば、キャッピングステップにどの酸（又はその活性化誘導体）が利用されるかに応じて、 R' が他の基であり得ることを理解する。

40

【0669】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、 O^5P 、 OP 、 $*P$ 、 $*PS$ 、 $*PDS$ 、 $*PR$ 、 $*PDR$ 、 $*N$ 、 $*PD$ 、 $*NS$ 及び $*NR$ （ここで O^5P 、 OP 、 $*P$ 、 $*PS$ 、 $*PDS$ 、 $*PR$ 、 $*PDR$ 、 $*N$ 、 $*PD$ 、 $*NS$ 及び $*NR$ の各々は、独立

50

に、式ⅤⅠⅠ又はその塩形態である）からそれぞれ独立に選択される１個以上のインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、*P S、*P D S、*P R、*P D R、*N S又は*N Rを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、*P S、*P R、*N S又は*N Rを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、*P S又は*N Rを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、*N S又は*N Rを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、*P S又は*N Rのインターヌクレオチド結合、及び*N S又は*N Rのインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド（「第１のオリゴヌクレオチド」）であって、例えば、米国特許出願公開第２０１５０２１１００
 ６号、米国特許出願公開第２０１７００３７３９９号、米国特許出願公開第２０１８０２
 １６１０７号、米国特許出願公開第２０１８０２１６１０８号、米国特許出願公開第２０
 １９０００８９８６号、国際公開第２０１７／０１５５５５号、国際公開第２０１７／０
 １５５７５号、国際公開第２０１７／０６２８６２号、国際公開第２０１７／１６０７４
 １号、国際公開第２０１７／１９２６６４号、国際公開第２０１７／１９２６７９号、国
 際公開第２０１７／２１０６４７号、国際公開第２０１８／０２２４７３号、国際公開第
 ２０１８／０６７９７３号、国際公開第２０１８／０９８２６４号、国際公開第２０１８
 ／２２３０５６号、国際公開第２０１８／２２３０７３号、国際公開第２０１８／２２３
 ０８１号、国際公開第２０１８／２３７１９４号、国際公開第２０１９／０３２６０７号
 、国際公開第２０１９／０３２６１２号、国際公開第２０１９／０３２６０７号、国際公
 開第２０１９／０５５９５１号、国際公開第２０１９／０７５３５７号、国際公開第２０
 １９／２００１８５号、国際公開第２０１９／２１７７８４号等、当技術分野において記
 載されるオリゴヌクレオチド（「第２のオリゴヌクレオチド」）と同一の構造を有するが
 、但し、第２のオリゴヌクレオチドと比較して、第１のオリゴヌクレオチドでは、以下の
 ことが異なるオリゴヌクレオチドを提供する：

５'末端から１番目のインターヌクレオチド結合は、 ϕ Pのインターヌクレオチド結合
 であり；及び残りの結合について、
 第２のオリゴヌクレオチド中、リン酸結合がある各位置に、独立に、第１のオリゴヌクレ
 オチド中ではOPの結合があり；
 第２のオリゴヌクレオチド中、立体的にランダムなホスホロチオエート結合がある各位置
 に、独立に、第１のオリゴヌクレオチド中では*P又は*PDの結合があり；
 第２のオリゴヌクレオチド中、Spホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第
 １のオリゴヌクレオチド中では*PS又は*PDSの結合があり；
 第２のオリゴヌクレオチド中、Rpホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第
 １のオリゴヌクレオチド中では*PR又は*PDRの結合があり；
 第２のオリゴヌクレオチド中、立体的にランダムな非負電荷インターヌクレオチド結合が
 ある各位置に、独立に、第１のオリゴヌクレオチド中では*Nの結合があり；
 第２のオリゴヌクレオチド中、Sp非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、
 独立に、第１のオリゴヌクレオチド中では*NSの結合があり；
 第２のオリゴヌクレオチド中、Rp非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、
 独立に、第１のオリゴヌクレオチド中では*NRの結合があり、及び
 第１のオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択により且つ独立に、保護されてお
 り（例えば、オリゴヌクレオチド合成の場合のように）、及び第１のオリゴヌクレオチド
 中の各追加の化学的部分は、存在する場合、任意選択により且つ独立に、保護されている
 （例えば、-OAcとして保護される炭水化物部分中の-OH）；
 式中、O5P、OP、*P、*PS、*PDS、*PR、*PDR、*N、*PD、*NS
 S及び*NRの各々は、独立に、式ⅤⅠⅠ又はその塩形態である。

【０６７０】

一部の実施形態において、第２のオリゴヌクレオチド中、リン酸結合がある各位置に、独
 立に、第１のオリゴヌクレオチド中ではOPの結合があり；第２のオリゴヌクレオチド中
 、立体的にランダムなホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第１のオリゴヌ

クレオチド中では* P 又は* P D の結合があり；第 2 のオリゴヌクレオチド中、S p ホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第 1 のオリゴヌクレオチド中では* P S 又は* P D S の結合があり；第 2 のオリゴヌクレオチド中、R p ホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第 1 のオリゴヌクレオチド中では* P R 又は* P D R の結合があり；第 2 のオリゴヌクレオチド中、立体的にランダムな非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、独立に、第 1 のオリゴヌクレオチド中では* N の結合があり；第 2 のオリゴヌクレオチド中、S p 非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、独立に、第 1 のオリゴヌクレオチド中では* N S の結合があり；第 2 のオリゴヌクレオチド中、R p 非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、独立に、第 1 のオリゴヌクレオチド中では* N R の結合があり、及び第 1 のオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択により且つ独立に、保護されており（例えば、オリゴヌクレオチド合成の場合のように）、及び第 1 のオリゴヌクレオチド中の各追加の化学的部分は、存在する場合、任意選択により且つ独立に、保護されている（例えば、 $-OAc$ として保護される炭水化物部分中の $-OH$ ）；式中、 $O5P$ 、 OP 、* P、* P S、* P D S、* P R、* P D R、* N、* N S 及び* N R の各々は、独立に、式 V I I 又はその塩形態である。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチドは支持体に、任意選択でリンカー、例えば、C N A リンカーを介してC P G に結合される。当業者が理解するとおり、 $-X-Ls-R5$ の除去プロセスの後、結合は、典型的には、それを置き換える結合になる。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチド（例えば、W V-937）は、その対応するオリゴヌクレオチド（例えば、W V-937）の調製に有用な中間体である。一部の実施形態において、本開示は、提供される第 1 のオリゴヌクレオチド又はその立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

10

20

30

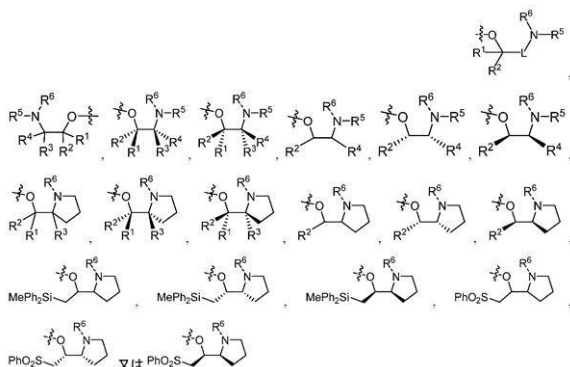
40

50

【0671】

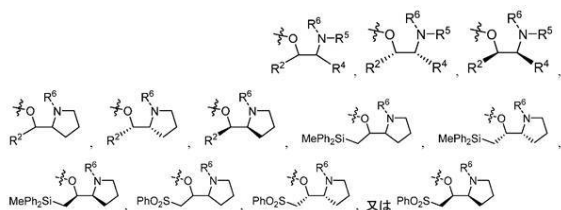
一部の実施形態において、 $O5P$ は、本明細書に記載されるとおりの式 V I I 又はその塩形態である。一部の実施形態では、各 OP が、独立に、本明細書に記載されるとおりの式 V I I 又はその塩形態であり、式中、 PL は $P(=O)$ である。一部の実施形態において、 $O5P$ 又は OP について、 $-X-Ls-R5$ は、 $-L7-R1$ であるか； $-S-Ls-R5$ であるか；又は $H-X-Ls-R5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 I I、式 I I-a、式 I I-b、式 I I I、式 I I I-a、又は式 I I I-b の化合物（任意選択で、式中、 $R5$ 又は $R6$ は $-H$ 又は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、 $O5P$ について、 $R6$ は、 $-H$ （例えば、カップリング生成物オリゴヌクレオチドのように）又は $-C(O)R'$ （例えば、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドのように）である。一部の実施形態において、 OP について、 $R6$ は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R5$ は、 $-L7-R1$ であるか；又は $H-X-Ls-R5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、又は式 I-d の化合物（式中、 $R6$ は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R5$ は、 $-L7-R1$ 、-

【化 460】



である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は $-O-CH_2-R^2$ であり、式中、 R^2 は、電子求引基、

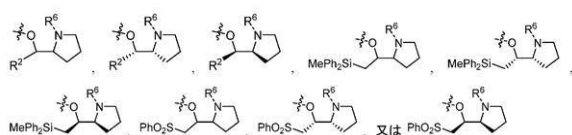
【化 4 6 1】



10

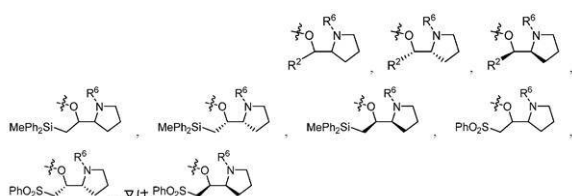
を含む。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は $-O-CH_2-R^2$ であり、式中、 R^2 は、電子求引基、

【化 4 6 2】



を含む。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ 、

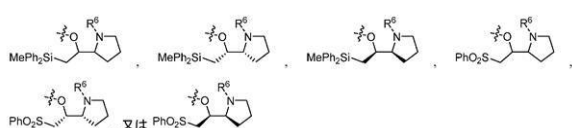
【化 4 6 3】



20

である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ 、

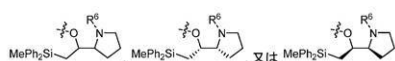
【化 4 6 4】



30

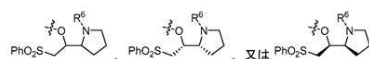
である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ 、

【化 4 6 5】



である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ 、

【化 4 6 6】



40

である。一部の実施形態において、 $-X-L^5-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ である。

【0 6 7 2】

一部の実施形態において、 $*P$ 及び $*PD$ の各々は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、 PL は $P (=S)$ であり、及び $-X-L^5-R^5$ は $-L^7-R^1$ である。一部の実施形態において、各 $*N$ は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、 PL は PN であり、及び $-X-L^5-R^5$ は $-L^7-R^1$ である。一部の実施形態において、当業者が理解するとおり、 PN は、それが置き換える非負電荷インターヌクレオチド結合

50

の N ー部分と（単結合、二重結合、又は三重結合等は考慮せずに）同じ非水素原子及び非水素原子の連結をその N ー部分が有するような構造である。例えば、一部の実施形態において、* N 中の P N は、

【化 4 6 7】



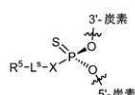
であり（かかる * N は n 0 0 1 P である）、その対応する非負電荷インターヌクレオチド結合は、n 0 0 1 である。一部の実施形態において、- X - L S - R 5 は、- O - C H 2 - R 2 であり、式中、R 2 は、電子求引基を含む。一部の実施形態において、- X - L S - R 5 は - O C H 2 C H 2 C N である。

10

【0 6 7 3】

一部の実施形態において、各 * P S 又は * P D S は、独立に、式

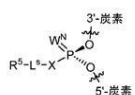
【化 4 6 8】



又はその塩形態であり、式中、- X - L S - R 5 は、H - X - L S - R 5 が式 I、式 I - a、式 I - a - 1、式 I - a - 2、式 I - b、式 I - c、式 I - d、式 I - e、式 I I、式 I I - a、式 I I - b、式 I I I、式 I I I - a、又は式 I I I - b の化合物（任意選択で、式中、R 5 又は R 6 は - C (O) R ' である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、各 * N R は、式

20

【化 4 6 9】



又はその塩形態であり、式中、P = W N は P N であり、- X - L S - R 5 は、H - X - L S - R 5 が式 I、式 I - a、式 I - a - 1、式 I - a - 2、式 I - b、式 I - c、式 I - d、式 I - e、式 I I、式 I I - a、式 I I - b、式 I I I、式 I I I - a、又は式 I I I - b の化合物（任意選択で、式中、R 5 又は R 6 は - C (O) R ' である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、当業者が理解するとおり、P N は、それが置き換える非負電荷インターヌクレオチド結合の N ー部分と（単結合、二重結合、又は三重結合等は考慮せずに）同じ非水素原子及び非水素原子の連結をその N ー部分が有するような構造である。例えば、一部の実施形態において、* N R 中の P N は、

30

【化 4 7 0】

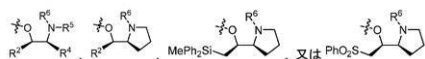


であり（かかる * N R は、n 0 0 1 P R である）、及びその対応する非負電荷インターヌクレオチド結合は、n 0 0 1 R である。一部の実施形態において、R 6 は - C (O) R ' である。一部の実施形態において、当業者が理解するとおり、P N は、それが置き換える非負電荷インターヌクレオチド結合の N ー部分と（単結合、二重結合、又は三重結合等は考慮せずに）同じ非水素原子及び非水素原子の連結をその N ー部分が有するような構造である。一部の実施形態において、R 6 は - C (O) R ' である。一部の実施形態において、- X - L S - R 5 は、H - X - L S - R 5 が式 I、式 I - a、式 I - a - 1、式 I - a - 2、式 I - b、式 I - c、又は式 I - d の化合物（式中、R 6 は - C (O) R ' である）となるような構造である。一部の実施形態において、- X - L S - R 5 は、

40

50

【化 4 7 1】



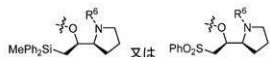
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 2】



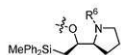
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 3】



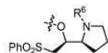
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 4】



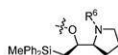
である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 5】



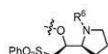
である。一部の実施形態において、*PDSについて、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 6】



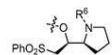
である。一部の実施形態において、*PSについて、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 7】



である。一部の実施形態において、*NRについて、 $-X-L^S-R^5$ は、

【化 4 7 8】

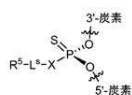


である。一部の実施形態において、 R^6 は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R^6 は $-Ac$ である。

【0 6 7 4】

一部の実施形態において、各*PR又は*PDRは、独立に、式

【化 4 7 9】



又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、

10

20

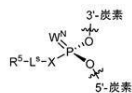
30

40

50

式ⅠⅠ-a、式ⅠⅠ-b、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ-a、又は式ⅠⅠⅠ-bの化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、各*NSは、式

【化480】



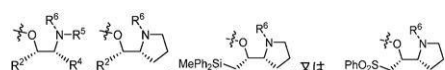
又はその塩形態であり、式中、 $P=WN$ は PN であり、 $-X-L^4-S-R^5$ は、 $H-X-L^4-S-R^5$ が式Ⅰ、式Ⅰ-a、式Ⅰ-a-1、式Ⅰ-a-2、式Ⅰ-b、式Ⅰ-c、式Ⅰ-d、式Ⅰ-e、式ⅠⅠ、式ⅠⅠ-a、式ⅠⅠ-b、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ-a、又は式ⅠⅠⅠ-bの化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、当業者が理解するとおり、 PN は、それが置き換える非負電荷インターヌクレオチド結合の N -部分と（単結合、二重結合、又は三重結合等は考慮せずに）同じ非水素原子及び非水素原子の連結をその N -部分が有するような構造である。例えば、一部の実施形態において、*NS中の PN は、

【化481】

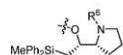


であり（かかる*NSは、 $n001PS$ である）、及びその対応する非負電荷インターヌクレオチド結合は、 $n001S$ である。一部の実施形態において、 R^6 は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^4-S-R^5$ は、 $H-X-L^4-S-R^5$ が式Ⅰ、式Ⅰ-a、式Ⅰ-a-1、式Ⅰ-a-2、式Ⅰ-b、式Ⅰ-c、又は式Ⅰ-dの化合物（式中、 R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである。一部の実施形態において、 $-X-L^4-S-R^5$ は、

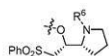
【化482】



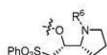
である。一部の実施形態において、*PDSについて、 $-X-L^5-R^5$ は、
【化487】



である。一部の実施形態において、*PSについて、 $-X-L^5-R^5$ は、
【化488】



である。一部の実施形態において、*NRについて、 $-X-L^5-R^5$ は、
【化489】

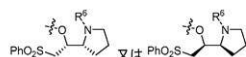


である。一部の実施形態において、 R^6 は $-C(O)R'$ である。一部の実施形態において、 R^6 は $-Ac$ である。

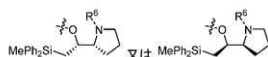
【0675】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、*N、*NS及び*NRのうちの少なくとも1つを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、

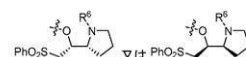
【化490】



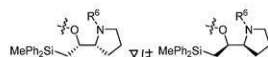
を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、
【化491】



を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、
【化492】



を含み、及び
【化493】



を含む。

【0676】

一部の実施形態において、本開示は、*PS、*PDS、*PR及び*PDRのうちの少なくとも1つを含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのOPと、*PS、*PDS、*PR及び*PDRのうちの少なくとも1つとを含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのOPと、*PS、*PDS、*PR及び*PDRのうちの少なくとも1つと、*N、*NS及び*NRのうちの少なくとも1つとを含む。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、*PS、*PDS、*PR又は*PDRである。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、OP、*PS、*PDS、*PR又は*PDRである。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合

10

20

30

40

50

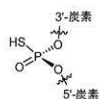
は、独立に、 OP 、 $*PS$ 又は $*PDS$ である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、 OP 、 $*PS$ 、 $*PDS$ 、 $*PR$ 、 $*PDR$ 、 $*N$ 、 $*NS$ 又は $*NR$ である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、 OP 、 $*PS$ 、 $*PDS$ 、 $*PR$ 、 $*PDR$ 、 $*NS$ 又は $*NR$ である。一部の実施形態において、各インターヌクレオチド結合は、独立に、 OP 、 $*PS$ 、 $*PDS$ 又は $*NR$ である。

【0677】

当業者が理解するとおり、多くの実施形態において、インターヌクレオチド結合は3'-炭素原子を介して5'-糖に結合し、5'-炭素原子を介して3'-糖に結合する。一部の実施形態において、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、

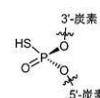
10

【化494】



の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合は、

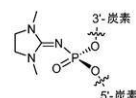
【化495】



20

の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、キラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合は、

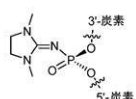
【化496】



の構造を有する。一部の実施形態において、キラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合は、

30

【化497】



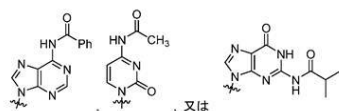
の構造を有する。

【0678】

一部の実施形態において、AはBzで保護されている。一部の実施形態において、CはAcで保護されている。一部の実施形態において、GはiBuで保護されている。一部の実施形態において、Uは保護されていない。一部の実施形態において、AはBzで保護されており、CはAcで保護されており、GはiBuで保護されており、U及びTは保護されていない。一部の実施形態において、保護されている核酸塩基は、

40

【化498】



である。

【0679】

50

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは以下の表〇－２から選択される。一部の実施形態において、本開示は、表〇－２のオリゴヌクレオチド（又はその立体異性体）のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、かかるオリゴヌクレオチドは支持体（例えば、ＣＰＧなどのオリゴヌクレオチド合成用のもの）に、任意選択によりリンカー（例えば、実施例において利用されるとおりのＣＮＡリンカー）を介して結合する。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド又はその立体異性体のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【 〇 ６ ８ 〇 】

【 表 ５ ３ 】

ID	説明	ネオキキの塩基配列
WV-O-937	G ¹ SG ² SC ³ SA ⁴ SC ⁵ SA ⁶ SA ⁷ SG ⁸ SG ⁹ SC ¹⁰ SC ¹¹ SA ¹² SC ¹³ SA ¹⁴ SC ¹⁵ RA ¹⁶ SG ¹⁷ SA ¹⁸ SC ¹⁹ ST ²⁰ ST ²¹ SC ²²	GGCACAAGGCA CAGACTTC AUAUAAATTTGTC ATCACC
WV-O-1077	mA ¹ Smln ² Smln ³ SmaA ⁴ SmaA ⁵ SmaA ⁶ SmaA ⁷ SmaA ⁸ SmaA ⁹ SmaA ¹⁰ SmaA ¹¹ SmaA ¹² SmaA ¹³ SmaA ¹⁴ SmaA ¹⁵ SmaA ¹⁶ SmaA ¹⁷ SmaA ¹⁸ SmaA ¹⁹ SmaA ²⁰ SmaA ²¹ SmaA ²² SmaA ²³ SmaA ²⁴ SmaA ²⁵ SmaA ²⁶ SmaA ²⁷ SmaA ²⁸ SmaA ²⁹ SmaA ³⁰ SmaA ³¹ SmaA ³² SmaA ³³ SmaA ³⁴ SmaA ³⁵ SmaA ³⁶ SmaA ³⁷ SmaA ³⁸ SmaA ³⁹ SmaA ⁴⁰ SmaA ⁴¹ SmaA ⁴² SmaA ⁴³ SmaA ⁴⁴ SmaA ⁴⁵ SmaA ⁴⁶ SmaA ⁴⁷ SmaA ⁴⁸ SmaA ⁴⁹ SmaA ⁵⁰ SmaA ⁵¹ SmaA ⁵² SmaA ⁵³ SmaA ⁵⁴ SmaA ⁵⁵ SmaA ⁵⁶ SmaA ⁵⁷ SmaA ⁵⁸ SmaA ⁵⁹ SmaA ⁶⁰ SmaA ⁶¹ SmaA ⁶² SmaA ⁶³ SmaA ⁶⁴ SmaA ⁶⁵ SmaA ⁶⁶ SmaA ⁶⁷ SmaA ⁶⁸ SmaA ⁶⁹ SmaA ⁷⁰ SmaA ⁷¹ SmaA ⁷² SmaA ⁷³ SmaA ⁷⁴ SmaA ⁷⁵ SmaA ⁷⁶ SmaA ⁷⁷ SmaA ⁷⁸ SmaA ⁷⁹ SmaA ⁸⁰ SmaA ⁸¹ SmaA ⁸² SmaA ⁸³ SmaA ⁸⁴ SmaA ⁸⁵ SmaA ⁸⁶ SmaA ⁸⁷ SmaA ⁸⁸ SmaA ⁸⁹ SmaA ⁹⁰ SmaA ⁹¹ SmaA ⁹² SmaA ⁹³ SmaA ⁹⁴ SmaA ⁹⁵ SmaA ⁹⁶ SmaA ⁹⁷ SmaA ⁹⁸ SmaA ⁹⁹ SmaA ¹⁰⁰ SmaA ¹⁰¹ SmaA ¹⁰² SmaA ¹⁰³ SmaA ¹⁰⁴ SmaA ¹⁰⁵ SmaA ¹⁰⁶ SmaA ¹⁰⁷ SmaA ¹⁰⁸ SmaA ¹⁰⁹ SmaA ¹¹⁰ SmaA ¹¹¹ SmaA ¹¹² SmaA ¹¹³ SmaA ¹¹⁴ SmaA ¹¹⁵ SmaA ¹¹⁶ SmaA ¹¹⁷ SmaA ¹¹⁸ SmaA ¹¹⁹ SmaA ¹²⁰ SmaA ¹²¹ SmaA ¹²² SmaA ¹²³ SmaA ¹²⁴ SmaA ¹²⁵ SmaA ¹²⁶ SmaA ¹²⁷ SmaA ¹²⁸ SmaA ¹²⁹ SmaA ¹³⁰ SmaA ¹³¹ SmaA ¹³² SmaA ¹³³ SmaA ¹³⁴ SmaA ¹³⁵ SmaA ¹³⁶ SmaA ¹³⁷ SmaA ¹³⁸ SmaA ¹³⁹ SmaA ¹⁴⁰ SmaA ¹⁴¹ SmaA ¹⁴² SmaA ¹⁴³ SmaA ¹⁴⁴ SmaA ¹⁴⁵ SmaA ¹⁴⁶ SmaA ¹⁴⁷ SmaA ¹⁴⁸ SmaA ¹⁴⁹ SmaA ¹⁵⁰ SmaA ¹⁵¹ SmaA ¹⁵² SmaA ¹⁵³ SmaA ¹⁵⁴ SmaA ¹⁵⁵ SmaA ¹⁵⁶ SmaA ¹⁵⁷ SmaA ¹⁵⁸ SmaA ¹⁵⁹ SmaA ¹⁶⁰ SmaA ¹⁶¹ SmaA ¹⁶² SmaA ¹⁶³ SmaA ¹⁶⁴ SmaA ¹⁶⁵ SmaA ¹⁶⁶ SmaA ¹⁶⁷ SmaA ¹⁶⁸ SmaA ¹⁶⁹ SmaA ¹⁷⁰ SmaA ¹⁷¹ SmaA ¹⁷² SmaA ¹⁷³ SmaA ¹⁷⁴ SmaA ¹⁷⁵ SmaA ¹⁷⁶ SmaA ¹⁷⁷ SmaA ¹⁷⁸ SmaA ¹⁷⁹ SmaA ¹⁸⁰ SmaA ¹⁸¹ SmaA ¹⁸² SmaA ¹⁸³ SmaA ¹⁸⁴ SmaA ¹⁸⁵ SmaA ¹⁸⁶ SmaA ¹⁸⁷ SmaA ¹⁸⁸ SmaA ¹⁸⁹ SmaA ¹⁹⁰ SmaA ¹⁹¹ SmaA ¹⁹² SmaA ¹⁹³ SmaA ¹⁹⁴ SmaA ¹⁹⁵ SmaA ¹⁹⁶ SmaA ¹⁹⁷ SmaA ¹⁹⁸ SmaA ¹⁹⁹ SmaA ²⁰⁰ SmaA ²⁰¹ SmaA ²⁰² SmaA ²⁰³ SmaA ²⁰⁴ SmaA ²⁰⁵ SmaA ²⁰⁶ SmaA ²⁰⁷ SmaA ²⁰⁸ SmaA ²⁰⁹ SmaA ²¹⁰ SmaA ²¹¹ SmaA ²¹² SmaA ²¹³ SmaA ²¹⁴ SmaA ²¹⁵ SmaA ²¹⁶ SmaA ²¹⁷ SmaA ²¹⁸ SmaA ²¹⁹ SmaA ²²⁰ SmaA ²²¹ SmaA ²²² SmaA ²²³ SmaA ²²⁴ SmaA ²²⁵ SmaA ²²⁶ SmaA ²²⁷ SmaA ²²⁸ SmaA ²²⁹ SmaA ²³⁰ SmaA ²³¹ SmaA ²³² SmaA ²³³ SmaA ²³⁴ SmaA ²³⁵ SmaA ²³⁶ SmaA ²³⁷ SmaA ²³⁸ SmaA ²³⁹ SmaA ²⁴⁰ SmaA ²⁴¹ SmaA ²⁴² SmaA ²⁴³ SmaA ²⁴⁴ SmaA ²⁴⁵ SmaA ²⁴⁶ SmaA ²⁴⁷ SmaA ²⁴⁸ SmaA ²⁴⁹ SmaA ²⁵⁰ SmaA ²⁵¹ SmaA ²⁵² SmaA ²⁵³ SmaA ²⁵⁴ SmaA ²⁵⁵ SmaA ²⁵⁶ SmaA ²⁵⁷ SmaA ²⁵⁸ SmaA ²⁵⁹ SmaA ²⁶⁰ SmaA ²⁶¹ SmaA ²⁶² SmaA ²⁶³ SmaA ²⁶⁴ SmaA ²⁶⁵ SmaA ²⁶⁶ SmaA ²⁶⁷ SmaA ²⁶⁸ SmaA ²⁶⁹ SmaA ²⁷⁰ SmaA ²⁷¹ SmaA ²⁷² SmaA ²⁷³ SmaA ²⁷⁴ SmaA ²⁷⁵ SmaA ²⁷⁶ SmaA ²⁷⁷ SmaA ²⁷⁸ SmaA ²⁷⁹ SmaA ²⁸⁰ SmaA ²⁸¹ SmaA ²⁸² SmaA ²⁸³ SmaA ²⁸⁴ SmaA ²⁸⁵ SmaA ²⁸⁶ SmaA ²⁸⁷ SmaA ²⁸⁸ SmaA ²⁸⁹ SmaA ²⁹⁰ SmaA ²⁹¹ SmaA ²⁹² SmaA ²⁹³ SmaA ²⁹⁴ SmaA ²⁹⁵ SmaA ²⁹⁶ SmaA ²⁹⁷ SmaA ²⁹⁸ SmaA ²⁹⁹ SmaA ³⁰⁰ SmaA ³⁰¹ SmaA ³⁰² SmaA ³⁰³ SmaA ³⁰⁴ SmaA ³⁰⁵ SmaA ³⁰⁶ SmaA ³⁰⁷ SmaA ³⁰⁸ SmaA ³⁰⁹ SmaA ³¹⁰ SmaA ³¹¹ SmaA ³¹² SmaA ³¹³ SmaA ³¹⁴ SmaA ³¹⁵ SmaA ³¹⁶ SmaA ³¹⁷ SmaA ³¹⁸ SmaA ³¹⁹ SmaA ³²⁰ SmaA ³²¹ SmaA ³²² SmaA ³²³ SmaA ³²⁴ SmaA ³²⁵ SmaA ³²⁶ SmaA ³²⁷ SmaA ³²⁸ SmaA ³²⁹ SmaA ³³⁰ SmaA ³³¹ SmaA ³³² SmaA ³³³ SmaA ³³⁴ SmaA ³³⁵ SmaA ³³⁶ SmaA ³³⁷ SmaA ³³⁸ SmaA ³³⁹ SmaA ³⁴⁰ SmaA ³⁴¹ SmaA ³⁴² SmaA ³⁴³ SmaA ³⁴⁴ SmaA ³⁴⁵ SmaA ³⁴⁶ SmaA ³⁴⁷ SmaA ³⁴⁸ SmaA ³⁴⁹ SmaA ³⁵⁰ SmaA ³⁵¹ SmaA ³⁵² SmaA ³⁵³ SmaA ³⁵⁴ SmaA ³⁵⁵ SmaA ³⁵⁶ SmaA ³⁵⁷ SmaA ³⁵⁸ SmaA ³⁵⁹ SmaA ³⁶⁰ SmaA ³⁶¹ SmaA ³⁶² SmaA ³⁶³ SmaA ³⁶⁴ SmaA ³⁶⁵ SmaA ³⁶⁶ SmaA ³⁶⁷ SmaA ³⁶⁸ SmaA ³⁶⁹ SmaA ³⁷⁰ SmaA ³⁷¹ SmaA ³⁷² SmaA ³⁷³ SmaA ³⁷⁴ SmaA ³⁷⁵ SmaA ³⁷⁶ SmaA ³⁷⁷ SmaA ³⁷⁸ SmaA ³⁷⁹ SmaA ³⁸⁰ SmaA ³⁸¹ SmaA ³⁸² SmaA ³⁸³ SmaA ³⁸⁴ SmaA ³⁸⁵ SmaA ³⁸⁶ SmaA ³⁸⁷ SmaA ³⁸⁸ SmaA ³⁸⁹ SmaA ³⁹⁰ SmaA ³⁹¹ SmaA ³⁹² SmaA ³⁹³ SmaA ³⁹⁴ SmaA ³⁹⁵ SmaA ³⁹⁶ SmaA ³⁹⁷ SmaA ³⁹⁸ SmaA ³⁹⁹ SmaA ⁴⁰⁰ SmaA ⁴⁰¹ SmaA ⁴⁰² SmaA ⁴⁰³ SmaA ⁴⁰⁴ SmaA ⁴⁰⁵ SmaA ⁴⁰⁶ SmaA ⁴⁰⁷ SmaA ⁴⁰⁸ SmaA ⁴⁰⁹ SmaA ⁴¹⁰ SmaA ⁴¹¹ SmaA ⁴¹² SmaA ⁴¹³ SmaA ⁴¹⁴ SmaA ⁴¹⁵ SmaA ⁴¹⁶ SmaA ⁴¹⁷ SmaA ⁴¹⁸ SmaA ⁴¹⁹ SmaA ⁴²⁰ SmaA ⁴²¹ SmaA ⁴²² SmaA ⁴²³ SmaA ⁴²⁴ SmaA ⁴²⁵ SmaA ⁴²⁶ SmaA ⁴²⁷ SmaA ⁴²⁸ SmaA ⁴²⁹ SmaA ⁴³⁰ SmaA ⁴³¹ SmaA ⁴³² SmaA ⁴³³ SmaA ⁴³⁴ SmaA ⁴³⁵ SmaA ⁴³⁶ SmaA ⁴³⁷ SmaA ⁴³⁸ SmaA ⁴³⁹ SmaA ⁴⁴⁰ SmaA ⁴⁴¹ SmaA ⁴⁴² SmaA ⁴⁴³ SmaA ⁴⁴⁴ SmaA ⁴⁴⁵ SmaA ⁴⁴⁶ SmaA ⁴⁴⁷ SmaA ⁴⁴⁸ SmaA ⁴⁴⁹ SmaA ⁴⁵⁰ SmaA ⁴⁵¹ SmaA ⁴⁵² SmaA ⁴⁵³ SmaA ⁴⁵⁴ SmaA ⁴⁵⁵ SmaA ⁴⁵⁶ SmaA ⁴⁵⁷ SmaA ⁴⁵⁸ SmaA ⁴⁵⁹ SmaA ⁴⁶⁰ SmaA ⁴⁶¹ SmaA ⁴⁶² SmaA ⁴⁶³ SmaA ⁴⁶⁴ SmaA ⁴⁶⁵ SmaA ⁴⁶⁶ SmaA ⁴⁶⁷ SmaA ⁴⁶⁸ SmaA ⁴⁶⁹ SmaA ⁴⁷⁰ SmaA ⁴⁷¹ SmaA ⁴⁷² SmaA ⁴⁷³ SmaA ⁴⁷⁴ SmaA ⁴⁷⁵ SmaA ⁴⁷⁶ SmaA ⁴⁷⁷ SmaA ⁴⁷⁸ SmaA ⁴⁷⁹ SmaA ⁴⁸⁰ SmaA ⁴⁸¹ SmaA ⁴⁸² SmaA ⁴⁸³ SmaA ⁴⁸⁴ SmaA ⁴⁸⁵ SmaA ⁴⁸⁶ SmaA ⁴⁸⁷ SmaA ⁴⁸⁸ SmaA ⁴⁸⁹ SmaA ⁴⁹⁰ SmaA ⁴⁹¹ SmaA ⁴⁹² SmaA ⁴⁹³ SmaA ⁴⁹⁴ SmaA ⁴⁹⁵ SmaA ⁴⁹⁶ SmaA ⁴⁹⁷ SmaA ⁴⁹⁸ SmaA ⁴⁹⁹ SmaA ⁵⁰⁰ SmaA ⁵⁰¹ SmaA ⁵⁰² SmaA ⁵⁰³ SmaA ⁵⁰⁴ SmaA ⁵⁰⁵ SmaA ⁵⁰⁶ SmaA ⁵⁰⁷ SmaA ⁵⁰⁸ SmaA ⁵⁰⁹ SmaA ⁵¹⁰ SmaA ⁵¹¹ SmaA ⁵¹² SmaA ⁵¹³ SmaA ⁵¹⁴ SmaA ⁵¹⁵ SmaA ⁵¹⁶ SmaA ⁵¹⁷ SmaA ⁵¹⁸ SmaA ⁵¹⁹ SmaA ⁵²⁰ SmaA ⁵²¹ SmaA ⁵²² SmaA ⁵²³ SmaA ⁵²⁴ SmaA ⁵²⁵ SmaA ⁵²⁶ SmaA ⁵²⁷ SmaA ⁵²⁸ SmaA ⁵²⁹ SmaA ⁵³⁰ SmaA ⁵³¹ SmaA ⁵³² SmaA ⁵³³ SmaA ⁵³⁴ SmaA ⁵³⁵ SmaA ⁵³⁶ SmaA ⁵³⁷ SmaA ⁵³⁸ SmaA ⁵³⁹ SmaA ⁵⁴⁰ SmaA ⁵⁴¹ SmaA ⁵⁴² SmaA ⁵⁴³ SmaA ⁵⁴⁴ SmaA ⁵⁴⁵ SmaA ⁵⁴⁶ SmaA ⁵⁴⁷ SmaA ⁵⁴⁸ SmaA ⁵⁴⁹ SmaA ⁵⁵⁰ SmaA ⁵⁵¹ SmaA ⁵⁵² SmaA ⁵⁵³ SmaA ⁵⁵⁴ SmaA ⁵⁵⁵ SmaA ⁵⁵⁶ SmaA ⁵⁵⁷ SmaA ⁵⁵⁸ SmaA ⁵⁵⁹ SmaA ⁵⁶⁰ SmaA ⁵⁶¹ SmaA ⁵⁶² SmaA ⁵⁶³ SmaA ⁵⁶⁴ SmaA ⁵⁶⁵ SmaA ⁵⁶⁶ SmaA ⁵⁶⁷ SmaA ⁵⁶⁸ SmaA ⁵⁶⁹ SmaA ⁵⁷⁰ SmaA ⁵⁷¹ SmaA ⁵⁷² SmaA ⁵⁷³ SmaA ⁵⁷⁴ SmaA ⁵⁷⁵ SmaA ⁵⁷⁶ SmaA ⁵⁷⁷ SmaA ⁵⁷⁸ SmaA ⁵⁷⁹ SmaA ⁵⁸⁰ SmaA ⁵⁸¹ SmaA ⁵⁸² SmaA ⁵⁸³ SmaA ⁵⁸⁴ SmaA ⁵⁸⁵ SmaA ⁵⁸⁶ SmaA ⁵⁸⁷ SmaA ⁵⁸⁸ SmaA ⁵⁸⁹ SmaA ⁵⁹⁰ SmaA ⁵⁹¹ SmaA ⁵⁹² SmaA ⁵⁹³ SmaA ⁵⁹⁴ SmaA ⁵⁹⁵ SmaA ⁵⁹⁶ SmaA ⁵⁹⁷ SmaA ⁵⁹⁸ SmaA ⁵⁹⁹ SmaA ⁶⁰⁰ SmaA ⁶⁰¹ SmaA ⁶⁰² SmaA ⁶⁰³ SmaA ⁶⁰⁴ SmaA ⁶⁰⁵ SmaA ⁶⁰⁶ SmaA ⁶⁰⁷ SmaA ⁶⁰⁸ SmaA ⁶⁰⁹ SmaA ⁶¹⁰ SmaA ⁶¹¹ SmaA ⁶¹² SmaA ⁶¹³ SmaA ⁶¹⁴ SmaA ⁶¹⁵ SmaA ⁶¹⁶ SmaA ⁶¹⁷ SmaA ⁶¹⁸ SmaA ⁶¹⁹ SmaA ⁶²⁰ SmaA ⁶²¹ SmaA ⁶²² SmaA ⁶²³ SmaA ⁶²⁴ SmaA ⁶²⁵ SmaA ⁶²⁶ SmaA ⁶²⁷ SmaA ⁶²⁸ SmaA ⁶²⁹ SmaA ⁶³⁰ SmaA ⁶³¹ SmaA ⁶³² SmaA ⁶³³ SmaA ⁶³⁴ SmaA ⁶³⁵ SmaA ⁶³⁶ SmaA ⁶³⁷ SmaA ⁶³⁸ SmaA ⁶³⁹ SmaA ⁶⁴⁰ SmaA ⁶⁴¹ SmaA ⁶⁴² SmaA ⁶⁴³ SmaA ⁶⁴⁴ SmaA ⁶⁴⁵ SmaA ⁶⁴⁶ SmaA ⁶⁴⁷ SmaA ⁶⁴⁸ SmaA ⁶⁴⁹ SmaA ⁶⁵⁰ SmaA ⁶⁵¹ SmaA ⁶⁵² SmaA ⁶⁵³ SmaA ⁶⁵⁴ SmaA ⁶⁵⁵ SmaA ⁶⁵⁶ SmaA ⁶⁵⁷ SmaA ⁶⁵⁸ SmaA ⁶⁵⁹ SmaA ⁶⁶⁰ SmaA ⁶⁶¹ SmaA ⁶⁶² SmaA ⁶⁶³ SmaA ⁶⁶⁴ SmaA ⁶⁶⁵ SmaA ⁶⁶⁶ SmaA ⁶⁶⁷ SmaA ⁶⁶⁸ SmaA ⁶⁶⁹ SmaA ⁶⁷⁰ SmaA ⁶⁷¹ SmaA ⁶⁷² SmaA ⁶⁷³ SmaA ⁶⁷⁴ SmaA ⁶⁷⁵ SmaA ⁶⁷⁶ SmaA ⁶⁷⁷ SmaA ⁶⁷⁸ SmaA ⁶⁷⁹ SmaA ⁶⁸⁰ SmaA ⁶⁸¹ SmaA ⁶⁸² SmaA ⁶⁸³ SmaA ⁶⁸⁴ SmaA ⁶⁸⁵ SmaA ⁶⁸⁶ SmaA ⁶⁸⁷ SmaA ⁶⁸⁸ SmaA ⁶⁸⁹ SmaA ⁶⁹⁰ SmaA ⁶⁹¹ SmaA ⁶⁹² SmaA ⁶⁹³ SmaA ⁶⁹⁴ SmaA ⁶⁹⁵ SmaA ⁶⁹⁶ SmaA ⁶⁹⁷ SmaA ⁶⁹⁸ SmaA ⁶⁹⁹ SmaA ⁷⁰⁰ SmaA ⁷⁰¹ SmaA ⁷⁰² SmaA ⁷⁰³ SmaA ⁷⁰⁴ SmaA ⁷⁰⁵ SmaA ⁷⁰⁶ SmaA ⁷⁰⁷ SmaA ⁷⁰⁸ SmaA ⁷⁰⁹ SmaA ⁷¹⁰ SmaA ⁷¹¹ SmaA ⁷¹² SmaA ⁷¹³ SmaA ⁷¹⁴ SmaA ⁷¹⁵ SmaA ⁷¹⁶ SmaA ⁷¹⁷ SmaA ⁷¹⁸ SmaA ⁷¹⁹ SmaA ⁷²⁰ SmaA ⁷²¹ SmaA ⁷²² SmaA ⁷²³ SmaA ⁷²⁴ SmaA ⁷²⁵ SmaA ⁷²⁶ SmaA ⁷²⁷ SmaA ⁷²⁸ SmaA ⁷²⁹ SmaA ⁷³⁰ SmaA ⁷³¹ SmaA ⁷³² SmaA ⁷³³ SmaA ⁷³⁴ SmaA ⁷³⁵ SmaA ⁷³⁶ SmaA ⁷³⁷ SmaA ⁷³⁸ SmaA ⁷³⁹ SmaA ⁷⁴⁰ SmaA ⁷⁴¹ SmaA ⁷⁴² SmaA ⁷⁴³ SmaA ⁷⁴⁴ SmaA ⁷⁴⁵ SmaA ⁷⁴⁶ SmaA ⁷⁴⁷ SmaA ⁷⁴⁸ SmaA ⁷⁴⁹ SmaA ⁷⁵⁰ SmaA ⁷⁵¹ SmaA ⁷⁵² SmaA ⁷⁵³ SmaA ⁷⁵⁴ SmaA ⁷⁵⁵ SmaA ⁷⁵⁶ SmaA ⁷⁵⁷ SmaA ⁷⁵⁸ SmaA ⁷⁵⁹ SmaA ⁷⁶⁰ SmaA ⁷⁶¹ SmaA ⁷⁶² SmaA ⁷⁶³ SmaA ⁷⁶⁴ SmaA ⁷⁶⁵ SmaA ⁷⁶⁶ SmaA ⁷⁶⁷ SmaA ⁷⁶⁸ SmaA ⁷⁶⁹ SmaA ⁷⁷⁰ SmaA ⁷⁷¹ SmaA ⁷⁷² SmaA ⁷⁷³ SmaA ⁷⁷⁴ SmaA ⁷⁷⁵ SmaA ⁷⁷⁶ SmaA ⁷⁷⁷ SmaA ⁷⁷⁸ SmaA ⁷⁷⁹ SmaA ⁷⁸⁰ SmaA ⁷⁸¹ SmaA ⁷⁸² SmaA ⁷⁸³ SmaA ⁷⁸⁴ SmaA ⁷⁸⁵ SmaA ⁷⁸⁶ SmaA ⁷⁸⁷ SmaA ⁷⁸⁸ SmaA ⁷⁸⁹ SmaA ⁷⁹⁰ SmaA ⁷⁹¹ SmaA ⁷⁹² SmaA ⁷⁹³ SmaA ⁷⁹⁴ SmaA ⁷⁹⁵ SmaA ⁷⁹⁶ SmaA ⁷⁹⁷ SmaA ⁷⁹⁸ SmaA ⁷⁹⁹ SmaA ⁸⁰⁰ SmaA ⁸⁰¹ SmaA ⁸⁰² SmaA ⁸⁰³ SmaA ⁸⁰⁴ SmaA ⁸⁰⁵ SmaA ⁸⁰⁶ SmaA ⁸⁰⁷ SmaA ⁸⁰⁸ SmaA ⁸⁰⁹ SmaA ⁸¹⁰ SmaA ⁸¹¹ SmaA ⁸¹² SmaA ⁸¹³ SmaA ⁸¹⁴ SmaA ⁸¹⁵ SmaA ⁸¹⁶ SmaA ⁸¹⁷ SmaA ⁸¹⁸ SmaA ⁸¹⁹ SmaA ⁸²⁰ SmaA ⁸²¹ SmaA ⁸²² SmaA ⁸²³ SmaA ⁸²⁴ SmaA ⁸²⁵ SmaA ⁸²⁶ SmaA ⁸²⁷ SmaA ⁸²⁸ SmaA ⁸²⁹ SmaA ⁸³⁰ SmaA ⁸³¹ SmaA ⁸³² SmaA ⁸³³ SmaA ⁸³⁴ SmaA ⁸³⁵ SmaA ⁸³⁶ SmaA ⁸³⁷ SmaA ⁸³⁸ SmaA ⁸³⁹ SmaA ⁸⁴⁰ SmaA ⁸⁴¹ SmaA ⁸⁴² SmaA ⁸⁴³ SmaA ⁸⁴⁴ SmaA ⁸⁴⁵ SmaA ⁸⁴⁶ SmaA ⁸⁴⁷ SmaA ⁸⁴⁸ SmaA ⁸⁴⁹ SmaA ⁸⁵⁰ SmaA ⁸⁵¹ SmaA ⁸⁵² SmaA ⁸⁵³ SmaA ⁸⁵⁴ SmaA ⁸⁵⁵ SmaA ⁸⁵⁶ SmaA ⁸⁵⁷ SmaA ⁸⁵⁸ SmaA ⁸⁵⁹ SmaA ⁸⁶⁰ SmaA ⁸⁶¹ SmaA ⁸⁶² SmaA ⁸⁶³ SmaA ⁸⁶⁴ SmaA ⁸⁶⁵ SmaA ⁸⁶⁶ SmaA ⁸⁶⁷ SmaA ⁸⁶⁸ SmaA ⁸⁶⁹ SmaA ⁸⁷⁰ SmaA ⁸⁷¹ SmaA ⁸⁷² SmaA ⁸⁷³ SmaA ⁸⁷⁴ SmaA ⁸⁷⁵ SmaA ⁸⁷⁶ SmaA ⁸⁷⁷ SmaA ⁸⁷⁸ SmaA ⁸⁷⁹ SmaA ⁸⁸⁰ SmaA ⁸⁸¹ SmaA ⁸⁸² SmaA ⁸⁸³ SmaA ⁸⁸⁴ SmaA ⁸⁸⁵ SmaA ⁸⁸⁶ SmaA ⁸⁸⁷ SmaA ⁸⁸⁸ SmaA ⁸⁸⁹ SmaA ⁸⁹⁰ SmaA ⁸⁹¹ SmaA ⁸⁹² SmaA ⁸⁹³ SmaA ⁸⁹⁴ SmaA ⁸⁹⁵ SmaA ⁸⁹⁶ SmaA ⁸⁹⁷ SmaA ⁸⁹⁸ SmaA ⁸⁹⁹ SmaA ⁹⁰⁰ SmaA ⁹⁰¹ SmaA ⁹⁰² SmaA ⁹⁰³ SmaA ⁹⁰⁴ SmaA ⁹⁰⁵ SmaA ⁹⁰⁶ SmaA ⁹⁰⁷ SmaA ⁹⁰⁸ SmaA ⁹⁰⁹ SmaA ⁹¹⁰ SmaA ⁹¹¹ SmaA ⁹¹² SmaA ⁹¹³ SmaA ⁹¹⁴ SmaA ⁹¹⁵ SmaA ⁹¹⁶ SmaA ⁹¹⁷ SmaA ⁹¹⁸ SmaA ⁹¹⁹ SmaA ⁹²⁰ SmaA ⁹²¹ SmaA ⁹²² SmaA ⁹²³ SmaA ⁹²⁴ SmaA ⁹²⁵ SmaA ⁹²⁶ SmaA ⁹²⁷ SmaA ⁹²⁸ SmaA ⁹²⁹ SmaA ⁹³⁰ SmaA ⁹³¹ SmaA ⁹³² SmaA ⁹³³ SmaA ⁹³⁴ SmaA ⁹³⁵ SmaA ⁹³⁶ SmaA ⁹³⁷ SmaA ⁹³⁸ SmaA ⁹³⁹ SmaA ⁹⁴⁰ SmaA ⁹⁴¹ SmaA ⁹⁴² SmaA ⁹⁴³ SmaA ⁹⁴⁴ SmaA ⁹⁴⁵ SmaA ⁹⁴⁶ SmaA ⁹⁴⁷ SmaA ⁹⁴⁸ SmaA ⁹⁴⁹ SmaA ⁹⁵⁰ SmaA ⁹⁵¹ SmaA ⁹⁵² SmaA ⁹⁵³ SmaA ⁹⁵⁴ SmaA ⁹⁵⁵ SmaA ⁹⁵⁶ SmaA ⁹⁵⁷ SmaA ⁹⁵⁸ SmaA ⁹⁵⁹ SmaA ⁹⁶⁰ SmaA ⁹⁶¹ SmaA ⁹⁶² SmaA ⁹⁶³ SmaA ⁹⁶⁴ SmaA ⁹⁶⁵ SmaA ⁹⁶⁶ SmaA ⁹⁶⁷ SmaA ⁹⁶⁸ SmaA ⁹⁶⁹ SmaA ⁹⁷⁰ SmaA ⁹⁷¹ SmaA ⁹⁷² SmaA ⁹⁷³ SmaA ⁹⁷⁴ SmaA ⁹⁷⁵ SmaA ⁹⁷⁶ SmaA ⁹⁷⁷ SmaA ⁹⁷⁸ SmaA ⁹⁷⁹ SmaA ⁹⁸⁰ SmaA ⁹⁸¹ SmaA ⁹⁸² SmaA ⁹⁸³ SmaA ⁹⁸⁴ SmaA ⁹⁸⁵ SmaA ⁹⁸⁶ SmaA ⁹⁸⁷ SmaA ⁹⁸⁸ SmaA ⁹⁸⁹ SmaA ⁹⁹⁰ SmaA ⁹⁹¹	

【表 5 4】

[illegible]

【 0 6 8 2 】

【表 5 5】

[illegible]

【 0 6 8 3 】

【表 5 6】

[illegible]

【 0 6 8 4 】

【表 5 7】

1086	SG ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ Sma ¹⁰ Rnc ¹⁰ Rnl ¹⁰ RmC ¹⁰	CGACUUC
WW-02	SG ¹⁰ CnGmCnAmG ¹⁰ Sg ¹⁰ SG ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ SA ¹⁰ SC ¹⁰	CGACAAAGGGCA
WW-02	ST ¹⁰ ST ¹⁰ ST ¹⁰ SC ¹⁰	CAGACTIC
WW-02	SG ¹⁰ CnGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰	GGCAAAAGGGCA
1091	Rnc ¹⁰	CGACUUC
WW-01	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ SG ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰	GGCAAAAGGGCA
1092	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ SntC ¹⁰	CGACUUC
WW-02	mG ¹⁰ mGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ A ¹⁰ S ¹⁰ G ¹⁰ G ¹⁰ C ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ G ¹⁰ G ¹⁰	GGCAAAAGGGCA
1497	A ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ mC ¹⁰	CGACUUC
WW-02	A ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰ ST ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ RA ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰	AUAUAAATTTGTC
1508	mG ¹⁰ SntCnAmC ¹⁰ SC ¹⁰	ATACCC
WW-02	G ¹⁰ SntCnGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰	GGCAAAAGGGCA
1510	mG ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ SC ¹⁰	CGACUUC
WW-02	mG ¹⁰ mAmCnUlnAmC ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ T ¹⁰ T ¹⁰ G ¹⁰ T ¹⁰ A ¹⁰ T ¹⁰ C ¹⁰ A ¹⁰ T ¹⁰ C ¹⁰ A ¹⁰	UAUAAATTTGTCAT
2076	mAmCnCnAmC ¹⁰ mG ¹⁰	CACGAG
WW-02	mG ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ SA ¹⁰	GGCAAAAGGGCA
2378	mG ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ SntC ¹⁰	CGACUUC
2380	mC ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ A ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ SA ¹⁰ SC ¹⁰	CACAGGGGACAGA
2380	SntCnUlnAmC ¹⁰ Sma ¹⁰	CUUCCA
2417	mA ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ A ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰ S ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰ SA ¹⁰ SC ¹⁰	AUAAAATTTGTCATCA
WW-02	mG ¹⁰ SntCnAmCnAmG ¹⁰ Sma ¹⁰	CCGAG
2418	mA ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰ S ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ SC ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰ SA ¹⁰ SC ¹⁰	AUAAAATTTGTCATC
WW-02	mG ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ Sma ¹⁰	ACCGAG
2595	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ ST ¹⁰ S ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SC ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰	GGGTCCTCCCA
WW-02	mG ¹⁰ SntCnUlnAmC ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SA ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ S ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ SA ¹⁰	GAGGGA
2601	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ Sma ¹⁰	AGGGAG
WW-02	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ S ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰ SG ¹⁰	GGGGA
2602	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ SntC ¹⁰	GGGGA
WW-02	mG ¹⁰ SntGnGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SA ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ S ¹⁰ SA ¹⁰ SG ¹⁰ RA ¹⁰ S ¹⁰ ST ¹⁰	GGGCAACAGTAGAT
2603	mG ¹⁰ SntGnUlnAmC ¹⁰ Sma ¹⁰	GGGCAACAGTAGAT
WW-02	mG ¹⁰ mGmCnAmC ¹⁰ A ¹⁰ C ¹⁰ C ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ G ¹⁰ T ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ G ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ T ¹⁰ G ¹⁰ A ¹⁰	GGGGA
2618	mAmGnGmCnAmC ¹⁰ mA ¹⁰	GGGCAACAGTAGAT
WW-02	mG ¹⁰ mGmCnAmC ¹⁰ CnAmC ¹⁰ A ¹⁰ C ¹⁰ C ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ G ¹⁰ T ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ G ¹⁰ A ¹⁰ A ¹⁰ T ¹⁰ G ¹⁰ A ¹⁰	GGGCAACAGTAGAT
2619	mGmCnAmC ¹⁰ SntGmCnAmC ¹⁰ Sg ¹⁰ SG ¹⁰ ST ¹⁰ ST ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SC ¹⁰ SA ¹⁰ S ¹⁰ SC ¹⁰ RA ¹⁰ SG ¹⁰	GGGTCCTCCCA

【 0 6 8 5 】

【表 5 8】

[illegible]

【 0 6 8 6 】

【表 5 9】

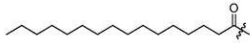
[illegible]

【 0 6 8 7 】

、式中、BAは、任意選択で保護されている核酸塩基Aである））；

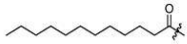
Mod 005（その-C（O）-が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されたとおりのL 001などのリンカーの-NH-に連結し得る）；

【化501】



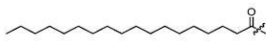
Mod 013（その-C（O）-が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されたとおりのL 001などのリンカーの-NH-に連結し得る）；

【化502】



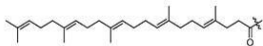
Mod 015（その-C（O）-が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されたとおりのL 001などのリンカーの-NH-に連結し得る）；

【化503】



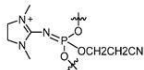
Mod 020（その-C（O）-が、例えば、オリゴヌクレオチドの説明に指定されたとおりのL 001などのリンカーの-NH-に連結し得る）；

【化504】



及び式中、各オリゴヌクレオチドにおいて、
n 001 Pは、

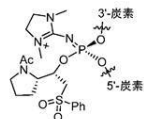
【化505】



である（当業者が理解するとおり、これはアニオン（例えば、PF₆⁻などのQ⁻（これは修飾ステップにおけるアニオンであり得る）と結び付いている））；

n 001 P Rは、

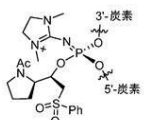
【化506】



である（当業者が理解するとおり、これはアニオン（例えば、PF₆⁻などのQ⁻（これは修飾ステップにおけるアニオンであり得る）と結び付いている））；

n 001 P Sは、

【化507】



である（当業者が理解するとおり、これはアニオン（例えば、PF₆⁻などのQ⁻（これは修飾ステップにおけるアニオンであり得る）と結び付いている））；

OPは、

10

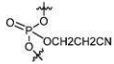
20

30

40

50

【化 5 0 8】



である（O^Pは、リンカー、例えばL 0 0 1と、その結合について他の結合が指定されない場合にはオリゴヌクレオチド鎖の5'末端糖の5'-炭素と（例えば、

【化 5 0 9】

Mod015L001fU *^PSfC *^PSfA *^PSfA *^PSfG *^PSfG *^PS mAFA

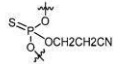
*^PS mG mA *^PSfU *^PS mG mGfC *^PSfA *^PSfU *^PSfU *^PSfU *^PSfC *^PSfU

10

のMod 0 1 5 L 0 0 1と5' f Uとの間）を連結する結合も表し得る）；

^P又は^PDは、

【化 5 1 0】



である（*^P／*^PDは、リンカー、例えばL 0 0 1と、オリゴヌクレオチド鎖の5'末端糖の5'-炭素と（例えば、

【化 5 1 1】

Mod013L001 *^PmU *^PmC *^PmA *^PmA *^PmG *^PmG *^PmA *^PmA *^PmG *^P

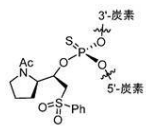
mA *^PmU *^PmG *^PmG *^PmC *^PmA *^PmU *^PmU *^PmU *^PmC *^PmU

20

の下線が引かれた*^P）を連結するホスホロチオエート結合も表し得る）；

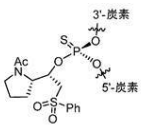
*^PRは、

【化 5 1 2】



であり；*^PSは、

【化 5 1 3】

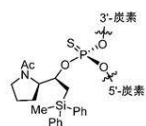


30

である；

*^PD Rは、

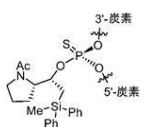
【化 5 1 4】



40

であり；及び*^PD Sは、

【化 5 1 5】



である。

【0 6 8 9】

とりわけ、本開示は、例えば、構造、式等について幾つもの可変要素を含む。特記しない

50

限り、可変要素に関する実施形態は、任意選択で任意の他の可変要素の実施形態と組み合わせられ得る。

【0690】

一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ 、 $-LS-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-LS-R$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 R 、例えば本開示に記載されるとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^1 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-LS-Si(R)_3$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の少なくとも1つの R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び $-Si(R)_3$ の少なくとも1つの R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の2つの R は、独立に、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び $-Si(R)_3$ の1つの R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-SR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

10

20

30

【0691】

一部の実施形態において、 R^2 は、 $-H$ 、 $-LS-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-LS-R$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R 、例えば本開示に記載されるとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^2 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-LS-Si(R)_3$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-OR$ であり、

40

50

式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R²は、-SRであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R²は、-N(R)₂であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R²は、R¹と同じであるか又は異なり、本開示にR¹に関して記載される任意の基から選択される基である。

【0692】

一部の実施形態において、R¹及びR²の少なくとも一方は、水素でない。一部の実施形態において、R¹は、水素であり、且つR²は、水素でない。一部の実施形態において、R¹は、水素でなく、且つR²は、水素である。一部の実施形態において、R¹及びR²のいずれも水素でない。

10

【0693】

一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～4脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～3脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～2脂肪族である。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルケニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-H、他方は、Rであり、式中、Rは、ビニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、エチニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、ベンジルであり、ここで、ベンジルのフェニル基は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、R¹は、-Hであり、R²は、ベンジルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

30

【化516】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化517】



40

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化518】



のエナンチオマー又はその塩である。

【0694】

一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、環部分を含む。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族、C₆～20アリール、1～5個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール及び

50

1～5個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり、ここで、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族、C₆～20アリール、1～5個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール及び1～5個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり、ここで、各ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～20脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～10脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₄～10シクロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆～20アリールである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、Rは、フェニルである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の他方は、Rであり、式中、Rは、水素でない。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、置換メチルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、Rは、置換エチルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、本開示に記載されたとおりの環式部分を含むRであり、他方は、本開示に記載されたとおりのアルキル基である。

10

20

30

40

50

【0695】

一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルケニルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、任意選択で置換されているメチル又はエチルであり、他方は、ビニルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、メチルであり、他方は、ビニルである。

【0696】

一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルであり、他方は、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルケニルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、任意選択で置換されているメチル又はエチルであり、他方は、エチニルである。一部の実施形態において、R₁及びR₂の一方は、メチルであり、他方は、エチニルである。

【0697】

一部の実施形態において、R₁及びR₂の各々は、独立に、Rであり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁～20脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、置換されていないC₁～20脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換さ

れている C₁ ~ 20 アルキルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルである。一部の実施形態において、R は、直鎖 C₁ ~ 6 アルキルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルである。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じである。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、異なる。

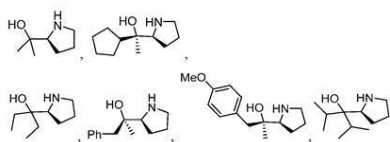
【0698】

一部の実施形態において、R¹ 及び R² の各々は、独立に、R であり、式中、R は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルである。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じである。とりわけ、本開示は、R¹ と R² とが同じである化合物又はそれらから調製されるホスホロアミダイトが、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製で利用されるとき、高い立体選択性、収率及び／又は純度をもたらすことを実証する。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じ任意選択で置換されている C₁ ~ 2 アルキルであり、R¹ 及び R² は、炭素原子を 2 個以下のみを含む。一部の実施形態において、R¹ 及び R¹ は、両方ともメチルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R¹ は、両方ともエチルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R¹ は、両方ともイソプロピルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 3 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている C₃ ~ 10 シクロアルキルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 3 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている C₅ ~ 6 シクロアルキルである。一部の実施形態において、R¹ は、メチルである。一部の実施形態において、R² は、シクロペンチルである。一部の実施形態において、R² は、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方は、任意選択で置換されている C₁ ~ 3 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、R¹ は、メチルであり、R² は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、R² は、ベンジルである。一部の実施形態において、R² は、p-CH₃O-C₆H₄-CH₂-である。一部の実施形態において、R¹ は、メチル、エチル、シクロヘキシル及びベンジル（これは、任意選択でフェニルにおいて置換されている）から選択される。一部の実施形態において、R² は、メチル、エチル、シクロヘキシル及びベンジル（これは、任意選択でフェニルにおいて置換されている）から選択される。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の各々は、メチル、エチル、シクロヘキシル及びベンジル（これは、任意選択でフェニルにおいて置換されている）から独立に選択される。

【0699】

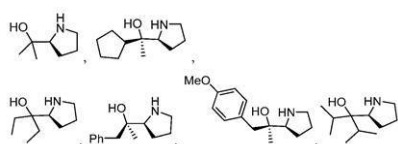
一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化519】



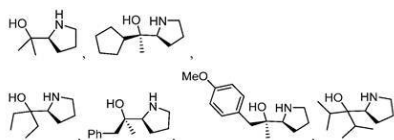
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化520】



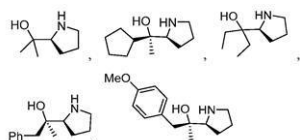
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2 1】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

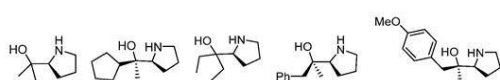
【化 5 2 2】



10

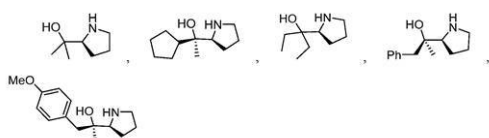
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2 3】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2 4】



20

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2 5】



30

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2 6】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 2 7】



40

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

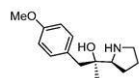
【化 5 2 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

【化 5 2 9】



【化 5 3 0】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

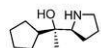
10

【化 5 3 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 3 2】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

【化 5 3 3】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

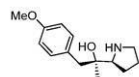
【化 5 3 4】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30

【化 5 3 5】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 3 6】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40

【化 5 3 7】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 3 8】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

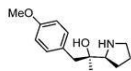
【化 5 3 9】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 4 0】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 4 1】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 4 2】



のエナンチオマー又はその塩である。

【0 7 0 0】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族と、 $C_6 \sim 20$ アリールと、 $C_6 \sim 20$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 20$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、 $C_3 \sim 20$ 脂環族と、 $C_6 \sim 20$ アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、 $C_3 \sim 20$ 脂環族と、 $C_6 \sim 20$ アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、 $C_6 \sim 20$ アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_6 \sim 20$ アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、任意選択で置換されている

10

20

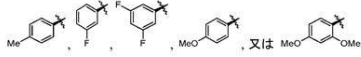
30

40

50

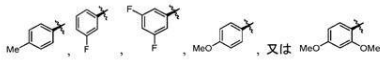
C 1 ～ 6 アルキルとしての R は、メチルである。一部の実施形態において、任意選択で置換されているフェニルとしての R は、

【化 5 4 3】



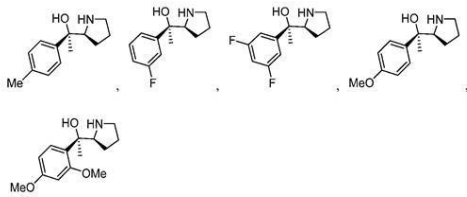
である。一部の実施形態において、R 1 は、メチルであり、R 2 は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R 1 は、メチルであり、R 2 は、フェニルである。一部の実施形態において、R 1 は、メチルであり、R 2 は、

【化 5 4 4】



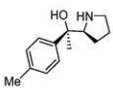
である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 4 5】



又はその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 4 6】



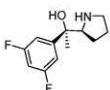
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 4 7】



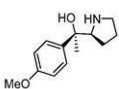
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 4 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 4 9】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

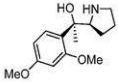
20

30

40

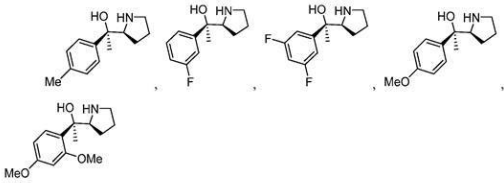
50

【化 5 5 0】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

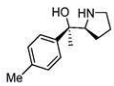
【化 5 5 1】



10

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 5 2】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

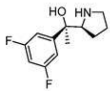
【化 5 5 3】



20

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

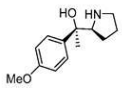
【化 5 5 4】



30

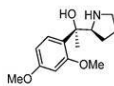
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 5 5】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

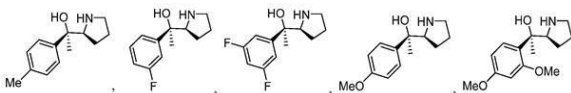
【化 5 5 6】



40

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

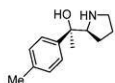
【化 5 5 7】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

【化 5 5 8】

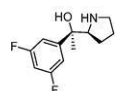


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 5 9】



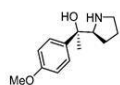
10

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 6 0】

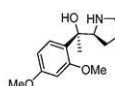


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 6 1】

20



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 6 2】



のエナンチオマー又はその塩である。

30

【0 7 0 1】

一部の実施形態において、R¹及びR²は、独立に、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族と、C₆～20アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族と、C₆～20アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、C₆～20アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、C₃～20脂環族とC₆～20アリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実

40

50

施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～20脂環族である。一部の施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃～20シクロアルキルである。一部の施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₁～20ヘテロ脂肪族である。一部の施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆～20アリールである。一部の施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリールである。一部の施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環ヘテロシクリルである。一部の施形態において、Rは、任意選択で置換されているフェニルである。一部の施形態において、R₁及びR₂は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の施形態において、R₁及びR₂は、フェニルである。一部の施形態において、提供される化合物は、

10

【化563】



又はその塩である。一部の施形態において、提供される化合物は、

【化564】



20

のジアステレオマー又はその塩である。一部の施形態において、提供される化合物は、

【化565】



のエナンチオマー又はその塩である。

【0702】

一部の施形態において、R₁及びR₂が結合している炭素原子は、キラルでない。一部の施形態において、R₁とR₂とは、同じである。一部の施形態において、R₁とR₂とは、同じであり、いずれも水素でない。一部の施形態において、R₁及びR₂は、メチルである。一部の施形態において、R₁及びR₂は、エチルである。一部の施形態において、R₁及びR₂は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の施形態において、R₁及びR₂は、フェニルである。一部の施形態において、R₁及びR₂は、Rであり、式中、2つのR基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の施形態において、形成される環は、いかなるキラル要素も含まない。一部の施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環の脂環族環である。一部の施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

30

【化566】



である。一部の施形態において、形成される環は、

【化567】



40

である。一部の施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

50

【化 5 6 8】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

【化 5 6 9】



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 6 員環の脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

10

【化 5 7 0】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

【化 5 7 1】



である。とりわけ、本開示は、 R^1 及び R^2 が結合している炭素原子がキラルでない提供される化合物は、それをキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に使用したとき、意外にも高い立体選択性をもたらすことを実証した。一部の実施形態において、かかる化合物は、高収率をもたらす。

20

【0 7 0 3】

一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ 、 $-L^S-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^S-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-L^S-R$ であり、式中、 L^S 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 R 、例えば本開示に記載されるとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^3 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-L^S-Si(R)_3$ であり、式中、 L^S 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-SR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

30

40

【0 7 0 4】

50

一部の実施形態において、 R^4 は、 $-H$ 、 $-LS-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-LS-R$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 R 、例えば本開示に記載されたとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^4 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-LS-Si(R)_3$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-SR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

10

20

【0705】

一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、 $-H$ でない。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d又はI-eの提供される化合物は1つ以上のキラル要素を含む。一部の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、 $-H$ でなく、それらが結合する炭素はキラル中心である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、水素でなく、 R^1 と R^2 とは、異なり、及びそれらが結合する炭素は、キラル中心である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、水素でなく、 R^1 と R^2 とは、同じであり、及びそれらが結合する炭素は、キラル中心でない。とりわけ、本開示は、提供される化合物であって、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子がキラルでないものが、オリゴヌクレオチド合成においてキラル補助剤として使用したとき、意外にも高い立体選択性をもたらすことを実証する。

30

【0706】

一部の実施形態において、 R^5 は、 $-H$ 、 $-LS-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-LS-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-LS-R$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 R 、例えば本開示に記載されたとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^5 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-LS-Si(R)_3$ であり、式中、 LS 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-CH_2-Si(R)$

40

50

） 3 であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-OR$ であり、式中、R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-SR$ であり、式中、R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

10

【0707】

一部の実施形態において、 R^5 と、 R^1 及び R^2 の一方又は両方とは、R であり、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^5 及び R^1 は、R であり、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方及び R^5 は、R であり、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。本開示に広範囲にわたって記載されるとおり、一緒になった 2 つの R 基により形成される環は、様々なサイズの単環、二環又は多環であり得、様々な数のヘテロ原子を含み得る。一部の実施形態において、環は、3 員環である。一部の実施形態において、環は、4 員環である。一部の実施形態において、環は、5 員環である。一部の実施形態において、環は、6 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、 R^5 が結合する窒素の他に環ヘテロ原子を含有しない。一部の実施形態において、環は、飽和環である。一部の実施形態において、環は、単環である。一部の実施形態において、環は、介在ヘテロ原子以外の追加的な環ヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、環は、1 個の環ヘテロ原子を含有する 3 員環である。一部の実施形態において、環は、2 個の環ヘテロ原子を含有する 3 員環である。一部の実施形態において、環は、1 個の炭素、1 個の窒素及び 1 個の酸素環原子を含有する 3 員環である。

20

30

【0708】

一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の 2 つ以上は、独立に、R であり、これらの R 基は、任意選択で且つ独立に一緒になって、本開示に記載されるとおりの環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、R であり、2 つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、R であり、2 つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 及び R^4 の一方及び R^5 が R であり、2 つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0709】

一部の実施形態において、例えば R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方によって形成される環は、0～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、脂肪族である。一部の実施形態において、形成される環は、不飽和を含まない。一部の実施形態において、形成される環は、部分不飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、1 つ以上の飽和単環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1 つ以上の単環式の部分不飽和環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1 つ以上の単環式芳香環部分を含む。一部の実施形態において、形成される

40

50

環は、1つ以上の飽和、部分不飽和及び／又は芳香族環部分、例えば縮合飽和、部分不飽和及び／又は芳香族単環式部分を含む二環式又は多環式の環を含む。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含まない。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上のキラル要素を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上のキラル要素を含み、キラルである。一部の実施形態において、キラル要素は、キラル中心である。一部の実施形態において、形成される環は、ヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている3～10員環の単環式の環である。一部の実施形態において、形成される単環式の環は、3員環；一部の実施形態において4員環；一部の実施形態において5員環；一部の実施形態において6員環；一部の実施形態において7員環；一部の実施形態において8員環；一部の実施形態において9員環；及び一部の実施形態において10員環である。一部の実施形態において、形成される環は、3員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない任意選択で置換されている5員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない非置換5員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、飽和、部分不飽和又はアリールであり得る別の任意選択で置換されている環に縮合している。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、任意選択で置換されているアリール環に縮合している。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、任意選択で置換されているフェニル環に縮合している。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、フェニル環に縮合している。一部の実施形態において、縮合は、C3及びC4においてである（C1は、R1及びR2が結合している炭素原子である）。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

10

20

【化572】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

30

【化573】



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

【化574】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

40

【化575】



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

【化576】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

50

【化 5 7 7】



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

【化 5 7 8】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

【化 5 7 9】



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている 6 員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない任意選択で置換されている 6 員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない非置換 6 員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、1 つ以上の環部分は、例えば、上記に 5 員環に関して記載したとおり、6 員環に縮合し得る。本明細書に記載される環の実施形態は、そのうちの 2 つが R であることができ、且つ一緒になって任意選択で置換されている環を形成することのできる他の可変要素に適用可能である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

【化 5 8 0】



である。一部の実施形態において、形成される環は、

【化 5 8 1】

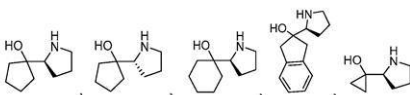


である。

【0 7 1 0】

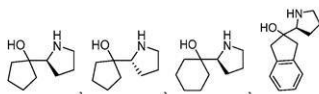
一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 2】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 3】



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

20

30

40

50

【化 5 8 4】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 5】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 6】



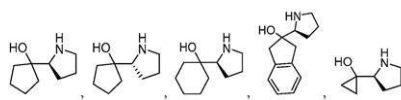
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 7】



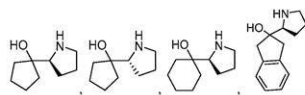
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 8】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 8 9】



及びその塩から選択されるもののジアステレオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 9 0】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 9 1】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 5 9 2】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

20

30

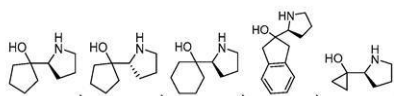
40

50

【化 5 9 3】

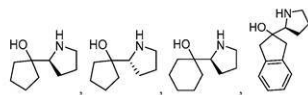


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 9 4】



10

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 9 5】



及びその塩から選択されるもののエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 9 6】

20



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 9 7】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 9 8】

30



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 5 9 9】



のエナンチオマー又はその塩である。

40

【0 7 1 1】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、 R であり（例えば、式 I - a の R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方）、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^3 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^4 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^2 及び R^3 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^2 及び R^4 は、 R であり、2つの R 基が一緒

50

になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I - e の構造又はその塩を有する。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₃ ~ 20 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₃ ~ 10 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₅ ~ 7 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₅ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₆ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₇ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₈ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₉ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₁₀ 脂環族環である。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、形成される環は、単環、二環又は多環であり得、1つ以上の飽和、部分飽和及び／又は芳香族単環式部分を含み得る。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₃ ~ 20 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₃ ~ 10 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₅ ~ 7 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₅ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₆ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₇ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₈ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₉ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C₁₀ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方並びに R³ 及び R⁴ の一方は、R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し；R⁵ は、R であり、式中、R は、C₁ ~ 20 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 20 ヘテロ脂肪族と、C₆ ~ 20 アリールと、C₆ ~ 20 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₆ ~ 20 アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であり；R⁶ は、-H であり；及び R⁷ は、-OH である。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方並びに R³ 及び R⁴ の一方は、R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し；R⁵ は、R であり、式中、R は、任意選択で置換されている C₁ ~ 20 脂肪族であり；R⁶ は、-H であり；及び R⁷ は、-OH である。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方並びに R³ 及び R⁴ の一方は、R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し；R⁵ は、R であり、式中、R は、任意選択で置換されている C₁ ~ 6 アルキルであり；R⁶ は、-H であり；及び R⁷ は、-OH である。一部の実施形態において、R¹ 及び R² の一方並びに R³ 及び R⁴ の一方は、R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し；R⁵ は、R であり、式中、R は、メチルであり；R⁶ は、-H であり；及び R⁷ は、-OH である。とりわけ、本開示は、R⁵ 及び R⁶ が結合する N 原子が環内にならない場合の提供される化合物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製に使用されるとき、意外にも高い立体選択性及び／又は収率をもたらすことを実証した。

【0712】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 I - e の化合物は、

10

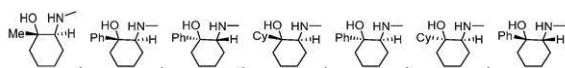
20

30

40

50

【化 6 0 0】



及びそのものである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 0 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

【化 6 0 2】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 0 3】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

【化 6 0 4】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 0 5】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30

【化 6 0 6】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

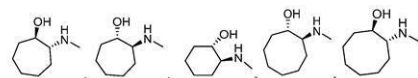
【化 6 0 7】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40

【化 6 0 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 0 9】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50

【化 6 1 0】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 2】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 3】

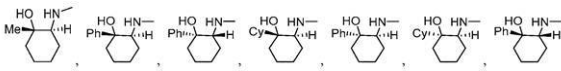


又はその塩である。

【 0 7 1 3】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 I - e の化合物は、

【化 6 1 4】



及びそのものである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 5】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 6】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 7】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 1 8】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

20

30

40

50

【化 6 1 9】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 0】



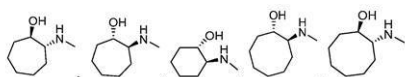
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 1】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 2】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 3】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 4】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 5】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 6】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 7】



のジアステレオマー又はその塩である。

【0 7 1 4】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 I - e の化合物は、

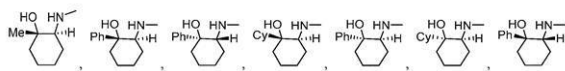
10

20

30

40

【化 6 2 8】



及びそのものである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 2 9】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 0】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 1】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 2】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 3】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 4】



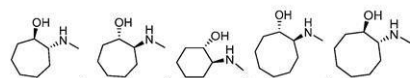
のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 5】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 6】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 7】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

20

30

40

50

【化 6 3 8】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 3 9】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 4 0】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 4 1】



のエナンチオマー又はその塩である。

【0 7 1 5】

一部の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0 7 1 6】

一部の実施形態において、 R^3 及び R^5 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し； R^6 は、 $-H$ であり；及び R^7 は、 $-OH$ である。

【0 7 1 7】

一部の実施形態において、形成される環は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、形成される環は、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている4～6員環の単環式の環である。一部の実施形態において、形成される環は、1個の環ヘテロ原子のみを有する任意選択で置換されている4～6員環の飽和した単環式の環であり、この唯一の環ヘテロ原子は、 R^5 が結合する窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。一部の実施形態において、形成される環は、8員環である。一部の実施形態において、形成される環は、9員環である。一部の実施形態において、形成される環は、10員環である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子 (R^5 が付いているもの) を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子 (R^5 が付いているもの) を有する任意選択で置換されている4～7員環の単環

10

20

30

40

50

式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている4員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている5員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている6員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている7員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている8員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている9員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている10員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子の他に追加のヘテロ原子を有しない。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子に加えて追加の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式4員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式5員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式6員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式7員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式8員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式9員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式10員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、

【化642】



（ R^6 は、 $-H$ である）が、一部の実施形態において、

【化643】



；一部の実施形態において、

【化 6 4 4】



；一部の実施形態において、

【化 6 4 5】



；一部の実施形態において、

【化 6 4 6】



10

；一部の実施形態において、

【化 6 4 7】



；一部の実施形態において、

【化 6 4 8】



20

；一部の実施形態において、

【化 6 4 9】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 0】



30

；一部の実施形態において、

【化 6 5 1】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 2】



40

；一部の実施形態において、

【化 6 5 3】



；一部の実施形態において、

50

【化 6 5 4】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 5】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 6】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 7】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 8】



；一部の実施形態において、

【化 6 5 9】



；一部の実施形態において、

【化 6 6 0】

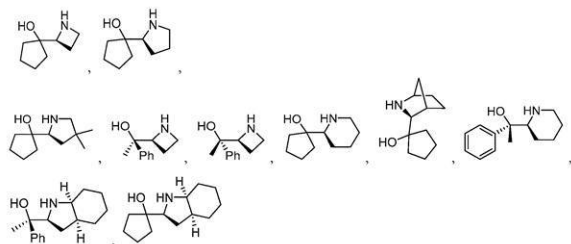


であるような構造である。

【0 7 1 8】

一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

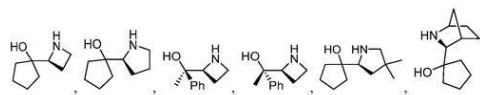
20

30

40

50

【化 6 6 2】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 3】



10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 4】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 5】



20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 6】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 7】



30

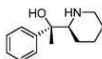
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 8】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 6 9】



40

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

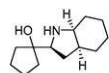
【化 6 7 0】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

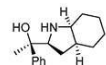
50

【化 6 7 1】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 2】

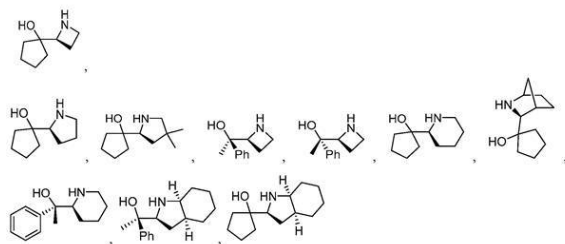


又はその塩である。

【0 7 1 9】

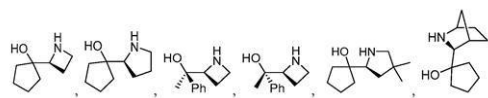
一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 3】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 4】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 5】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 6】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 7】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 7 8】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

20

30

40

50

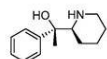
【化 6 7 9】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 6 8 0】



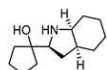
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 6 8 1】



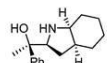
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 6 8 2】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 6 8 3】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 6 8 4】

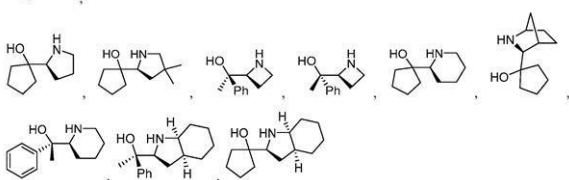


のジアステレオマー又はその塩である。

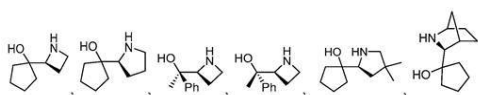
【0 7 2 0】

一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 8 5】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、
【化 6 8 6】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 8 7】



のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 8 8】



のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 8 9】



のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 0】



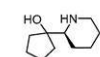
のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 1】



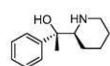
のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 2】



のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 3】



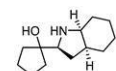
のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 4】



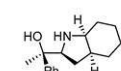
のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 5】



のエンナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化 6 9 6】



のエンナンチオマー又はその塩である。

10

20

30

40

50

のエナンチオマー又はその塩である。

【0721】

一部の実施形態において、R⁵と、R¹及びR²の一方又は両方とは、Rであり、これらは、それらの介在原子と一緒にあって、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方及びR⁵は、Rであり、これらのR基は、それらの介在原子と一緒にあって、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。本開示に広範囲にわたって記載されるとおり、形成される環は、様々なサイズ、単環式、二環式又は多環式であり得、及び様々な数及び／又はタイプのヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態において、環は、3員環である。一部の実施形態において、環は、4員環である。一部の実施形態において、環は、5員環である。一部の実施形態において、環は、6員環である。一部の実施形態において、環は、単環である。一部の実施形態において、環は、介在ヘテロ原子以外の追加的な環ヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、環は、1個の環ヘテロ原子を含有する3員環である。一部の実施形態において、環は、2個の環ヘテロ原子を含有する3員環である。一部の実施形態において、環は、1個の炭素、1個の窒素及び1個の酸素環原子を含有する3員環である。

10

【0722】

一部の実施形態において、R⁶は、R'であり、式中、R'は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁶は、例えば、提供される化合物がI、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有するとき、-Hである。一部の実施形態において、R⁶は、オリゴヌクレオチド合成で使用される好適なキャップ基であり、その多くが広く公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、R⁶は、-C(O)Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成における提供される構造、例えば式VII又はO-Iの構造又はその塩にあるとき、R⁶は、キャップ基である。一部の実施形態において、キャップ基は、-C(O)Rの構造を有し、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁶は、-C(O)Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、-CF₃である。

20

30

【0723】

一部の実施形態において、R⁶は、-Hである。一部の実施形態において、R⁶は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、Rであり、これらのR基は、それらの介在原子と一緒にあって、本開示に記載されるとおりの1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、R⁶は、-Hであり、R⁴及びR⁵は、Rであり、これらのR基は、それらの介在原子と一緒にあって、本開示に記載されるとおりの1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている4～6員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。

40

【0724】

一部の実施形態において、R⁷は、-OHである。一部の実施形態において、R⁷は、-SHである。一部の実施形態において、本開示は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩を提供し、式中、R⁷は、-OHである。一部の実施形態において、本開示は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩を提供し、式中、R⁷は、-SHである。

50

【0725】

一部の実施形態において、R⁸は、-L-R⁷、-L-C(R¹)(R²)-R⁷又は-L-S-R⁷であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、本開示に記載されるとおりのR⁷である。一部の実施形態において、R⁸は、-OHである。一部の実施形態において、R⁸は、-SHである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-R⁷であり、式中、L及びR⁷の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-OHであり、式中、L-Sは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-SHであり、式中、L-Sは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-C(R¹)(R²)-R⁷であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-C(R¹)(R²)-R⁷であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-CH₂-R⁷であり、式中、R⁷は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-CH₂OHである。一部の実施形態において、R⁸は、-CH₂SHである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-S-R⁷であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-S-OHであり、式中、L-Sは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R⁸は、-L-S-SHであり、式中、L-Sは、本開示に記載されるとおりである。

10

【0726】

一部の実施形態において、R⁴及びR⁵は、Rであり、これらは、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子としてその介在窒素原子を含む任意選択で置換されている4～10員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、R⁴及びR⁵は、Rであり、これらは、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子として介在窒素原子を有する任意選択で置換されている4～10員環の飽和単環式ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、R⁴及びR⁵は、Rであり、これらは、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子として介在窒素原子を有する任意選択で置換されている4～10員環の飽和二環式ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されているピロリジン部分である。一部の実施形態において、R⁷は、-OHである。一部の実施形態において、R⁷は、-SHである。

20

30

【0727】

一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物は、キラル要素を1つのみ含む。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物は、キラル要素を1つのみ含み、ここで、唯一の1つのキラル要素は、キラル炭素原子である。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物は、キラル要素を1つのみ含み、ここで、唯一の1つのキラル要素は、R³及びR⁴が結合するキラル炭素原子である。一部の実施形態において、R¹とR²とは、同じである。一部の実施形態において、R¹とR²とは、同じであり、任意選択で置換されている直鎖C₁～3アルキルである。一部の実施形態において、R¹とR²とは、同じであり、炭素原子を含む置換基がない任意選択で置換されている直鎖C₁～3アルキルである。一部の実施形態において、R¹とR²とは、同じであり、任意選択で置換されている直鎖C₁～2アルキルである。一部の実施形態において、R¹及びR²とは、同じであり、炭素原子を含む置換基が

40

50

ない任意選択で置換されている直鎖 C₁～2 アルキルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、メチルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、エチルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、n-プロピルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² が一緒になって、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、R¹ 及び R² が一緒になって、任意選択で置換されている環を形成し、ここで、環は、キラル要素を含有しない。

【0728】

一部の実施形態において、L は、共有結合であるか、又は任意選択により置換されている C₁～6 アルキレンであり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-L'-で置き換えられ、式中、L' は、本開示に記載されたとおりである。一部の 10
実施形態において、L は共有結合である。一部の実施形態において、L は、任意選択により置換されている C₁～6 アルキレンであり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-L'-で置き換えられ、式中、L' は、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、L は、任意選択により置換されている C₁～6 アルキレンであり、ここで、1 個以上のメチレン単位は、独立に、-L'-で置き換えられ、式中、各 L' は、独立に、本開示に記載されたとおりである。

【0729】

一部の実施形態において、L は、共有結合である。一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 I の化合物は、

【化697】

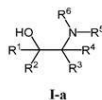


の構造又はその塩を有する。

【0730】

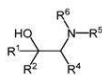
一部の実施形態において、L は、-C(R³)(R⁴)-である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-a :

【化698】



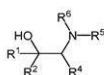
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、式 I の化合物は、式 I-a の構造を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化699】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりであり、式中、R⁴ 及び R⁵ は、水素でない。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化700】



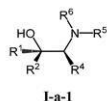
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されたとおりであり、式中、R⁴ 及び R⁵ は、R であり、一緒になって、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、異なる。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じである。一部の実施形態において、R 50

1 と R 2 とは、同じであり、水素である。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、水素でない。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、任意選択で置換されている C 1 ～ 6 脂肪族である。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、任意選択で置換されている C 1 ～ 6 アルキルである。

【 0 7 3 1 】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I - a - 1) :

【 化 7 0 1 】



10

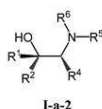
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、R 4 及び R 5 は、水素でなく、且つ R 2 は、R 1 よりも大きいサイズを有する。一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、式 I - a - 1 の構造を有する。一部の実施形態において、R 4 及び R 5 は、R であり、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、異なる。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じである。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、水素である。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、水素でない。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、任意選択で置換されている C 1 ～ 6 脂肪族である。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、任意選択で置換されている C 1 ～ 6 アルキルである。

20

【 0 7 3 2 】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I - a - 2) :

【 化 7 0 2 】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、R 4 及び R 5 は、水素でなく、且つ R 2 は、R 1 よりも大きいサイズを有する。一部の実施形態において、式 I - a の化合物は、式 I - a - 2 の構造を有する。一部の実施形態において、R 4 及び R 5 は、R であり、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、異なる。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じである。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、水素である。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、水素でない。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、任意選択で置換されている C 1 ～ 6 脂肪族である。一部の実施形態において、R 1 と R 2 とは、同じであり、任意選択で置換されている C 1 ～ 6 アルキルである。

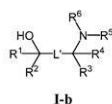
30

【 0 7 3 3 】

一部の実施形態において、L は、- L ' - C (R 3) (R 4) - であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I - b :

40

【 化 7 0 3 】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 I の化合物は、式 I - b の構造を有する。

【 0 7 3 4 】

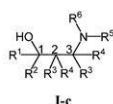
50

一部の実施形態において、 L' は共有結合である。一部の実施形態において、 L' は、任意選択により置換されている二価の $C_1 \sim 3$ アルキレンである。一部の実施形態において、 L' は $-C(R^3)(R^4)-$ であり、式中、 R^3 及び R^4 の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L' は $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ であり、式中、 R^3 及び R^4 の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L' は、本開示に記載されるとおりの $-Cy-$ である。一部の実施形態において、 L' は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり、式中、 R^3 及び R^4 の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0735】

一部の実施形態において、 L' は、共有結合である。一部の実施形態において、 L' は、任意選択で置換されている二価の $C_1 \sim 3$ アルキレンである。一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^3)(R^4)-$ である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-c :

【化704】



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 I の化合物は、式 I-c の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、式 I-b の化合物は、式 I-c の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、独立に、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりであり、且つ $-H$ でない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、独立に、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりであり、且つ $-H$ でない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、独立に、 R であり、ここで、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、フェニルである。一部の実施形態において、式 I-c で C_2 に結合する R^3 及び R^4 の各々は、独立に、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 C_2 に結合する R^3 及び R^4 の各々は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 C_3 に結合する R^3 及び R^4 の各々は、独立に、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 C_3 に結合する R^3 及び R^4 の一方は、水素である。一部の実施形態において、 C_3 に結合する R^3 及び R^4 の一方、 R 、 R^5 は、 R であり、これらの2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0736】

一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているヘテロシクリル部分である。一部の実施形態において、形成される環は、1個の窒素環原子を有し且つ本開示に記載されるとおりのヘテロ原子を1個のみ有する、任意選択で置換されている単環式且つ飽和の4、5又は6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている三価アゼチジニル部分である。一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている三価ピロリジニル部分である。一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている三価ピペリジニル部分である。一部の実施形態において、 C_2 に結合する R^3 及び R^4 の一方は、 R であり、 C_3 に結合する R^3 及び R^4 の一方は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の

の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、3、4、5、6、7、8、9又は10員環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環の飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化705】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

【化706】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化707】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20

【化708】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化709】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30

【化710】



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化711】



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40

【化712】



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

【化713】



のエナンチオマー又はその塩である。

50

【0737】

一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L' は、 $-Cy-$ である。一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^4)_3-$ である。

【0738】

一部の実施形態において、各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環と、 $C_6 \sim 20$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、本開示に例えば R 及び Cy^L に関して記載されるとおりの任意選択で置換されている環であり、但し二価である。

10

【0739】

一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、単環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、二環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、多環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、飽和である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、部分不飽和である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、芳香族である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、飽和環式部分を含む。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、部分不飽和環式部分を含む。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、芳香族環式部分を含む。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、飽和、部分不飽和及び／又は芳香族環式部分の組み合わせを含む。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 3 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 4 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 5 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 6 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 7 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 8 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 9 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 10 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 11 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 12 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 13 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 14 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 15 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 16 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 17 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 18 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 19 員環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、 20 員環である。

20

30

【0740】

一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている二価の $C_3 \sim 20$ 脂環族環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている二価の飽和 $C_3 \sim 20$ 脂環族環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている二価の部分不飽和 $C_3 \sim 20$ 脂環族環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、芳香族部分を含む。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている

40

【化714】



である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている

【化715】



である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている

50

【化 7 1 6】



である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている

【化 7 1 7】



である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている

10

【化 7 1 8】



である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている

【化 7 1 9】



である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている脂環族、例えば R についての脂環族の実施形態である。

20

【0 7 4 1】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている $C_6 \sim 20$ アリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されているフェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている 1, 2-フェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている 1, 3-フェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている 1, 4-フェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている二価ナフタレン環である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているアリール、例えば R についてのアリールの実施形態である。

30

【0 7 4 2】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の 5 ～ 20 員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の 5 ～ 20 員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の 5 ～ 6 員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の 5 ～ 6 員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の 5 ～ 6 員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているヘテロアリール、例えば R についてのヘテロアリールの実施形態である。

40

【0 7 4 3】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の 3 ～ 20 員環

50

ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている飽和二価ヘテロシクリル基である。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている部分不飽和二価ヘテロシクリル基である。一部の実施形態において、 $-Cy-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているヘテロシクリル、例えばRについてのヘテロシクリルの実施形態である。

10

【0744】

一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている二価の3～30員環カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている二価の6～30員環アリーレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～30員環ヘテロシクリレンである。

20

30

【0745】

一部の実施形態において、各L^sは、独立に、共有結合であるか、又はC₁～30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、C₁～6アルキレン、C₁～6アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される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 $-$ 、 $-S(O)$ 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で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、Cy^Lに置き換えられる。

40

【0746】

50

一部の実施形態において、 LS は、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R_3)']$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy に置き換えられる。一部の実施形態において、 LS は、共有結合であるか、又は二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状 $C_1 \sim 30$ 脂肪族基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R_3)']$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy に置き換えられる。一部の実施形態において、 LS は、共有結合であるか、又は酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状 $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R_3)']$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy に置き換えられる。

20

30

40

50

より且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 LS は、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 又は $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 LS は、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 10$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 10$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 及び $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択により且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 LS は、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 10$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 10$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 及び $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられる。

【0747】

一部の実施形態において、 LS は、共有結合である。一部の実施形態において、 LS は、任意選択で置換されている二価の $C_1 \sim 30$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 LS は、ホウ素、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族である。

【0748】

一部の実施形態において、脂肪族部分、例えば LS 、 R 等のものは、一価又は二価又は多価のいずれかであり、例えば 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} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 等、(任意選択の置換前に)任意の数の炭素原子をその範囲内で含有することができる。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分、例えば LS 、 R 等のものは、一価又は二価又は多価のいずれかであり、例えば 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} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 等、任意の数の炭素原子を(任意選択の置換前に)その範囲内で含有することができる。

【0749】

一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-Cy-$ に置き換えられ、式中、 $-Cy-$ は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、1つ以上のメチレン単位

は、任意選択により且つ独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 又は $-P(S)(OR')$ で置換される。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-O-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-S-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-N(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-C(O)-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-S(O)-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-S(O)_2-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(OR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(SR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(NR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(OR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(SR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(NR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(OR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(SR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(NR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(OR')[B(R'_3)]$ に置き換えられる。一部の実施形態において、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 又は $-P(S)(OR')$ で置換される。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R_3)]O-$ （これらの各々は、独立に、インターヌクレオチド結合であり得る）に置き換えられる。

10

20

30

40

50

【0750】

一部の実施形態において、 LS は、例えば、 RS に連結しているとき、 $-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 LS は、 $-C(R)_2-$ であり、式中、少なくとも1つの R は、水素でない。一部の実施形態において、 LS は、 $-CH_2R-$ である。一部の実施形態において、 R は、水素である。一部の実施形態において、 LS は、 $-CH_2R-$ であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 $-CH_2R-$ の C は、キラルである。一部の実施形態において、 LS は、 $-(R)-CH_2R-$ であり、式中、 $-CH_2R-$ の C は、キラルである。一部の実施形態において、 LS は、 $-(S)-CH_2R-$ であり、式中、 $-CH_2R-$ の C は、キラルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 5$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 5$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている C_2 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態において、 R は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、 $C_1 \sim 5$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、 $C_1 \sim 5$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪

族である。一部の実施形態において、Rは、C₁～4アルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～3脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、C₁～3アルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₂脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～6ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、C₁～6ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～5ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、C₁～5ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～4ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、C₁～4ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁～3ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、C₁～3ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₂ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、1つ以上のハロゲンで置換されているメチルである。一部の実施形態において、Rは、-CF₃である。一部の実施形態において、L^Sは、任意選択で置換されている-CH=CH-である。一部の実施形態において、L^Sは、任意選択で置換されている(E)-CH=CH-である。一部の実施形態において、L^Sは、任意選択で置換されている(Z)-CH=CH-である。一部の実施形態において、L^Sは、-C≡C-である。

10

【0751】

一部の実施形態において、L^Sは、少なくとも1つのリン原子を含む。一部の実施形態において、L^Sの少なくとも1つのメチレン単位は、-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')]-、-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-に置き換えられる。

20

【0752】

一部の実施形態において、L^Sは、-Cy-である。一部の実施形態において、-Cy-は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、-Cy-は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式5～20員環ヘテロシクリル環であり、ここで、少なくとも1つのヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、-Cy-は、任意選択で置換されている二価のテトラヒドロフラン環である。一部の実施形態において、-Cy-は、任意選択で置換されているフラノース部分である。

30

【0753】

一部の実施形態において、Cy^Lは、C₃～20脂環族環と、C₆～20アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基である。

【0754】

一部の実施形態において、Cy^Lは、単環である。一部の実施形態において、Cy^Lは、二環である。一部の実施形態において、Cy^Lは、多環である。

40

【0755】

一部の実施形態において、Cy^Lは、飽和である。一部の実施形態において、Cy^Lは、部分不飽和である。一部の実施形態において、Cy^Lは、芳香族である。一部の実施形態において、Cy^Lは、飽和環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Cy^Lは、部分不飽和環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Cy^Lは、芳香環部分であるか又はそれを含む。

【0756】

一部の実施形態において、Cy^Lは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されて

50

いるC₃～20脂環族環（例えば、Rに関して記載されるもの、但し四価）である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されている飽和C₃～20脂環族環である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されている部分不飽和C₃～20脂環族環である。脂環族環は、本開示に記載されるとおりの様々なサイズであり得る。一部の実施形態において、環は、3、4、5、6、7、8、9又は10員環である。一部の実施形態において、環は、3員環である。一部の実施形態において、環は、4員環である。一部の実施形態において、環は、5員環である。一部の実施形態において、環は、6員環である。一部の実施形態において、環は、7員環である。一部の実施形態において、環は、8員環である。一部の実施形態において、環は、9員環である。一部の実施形態において、環は、10員環である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロプロピル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロブチル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロペンチル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロヘキシル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロヘプチル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロオクタニル部分である。一部の実施形態において、脂環族環は、シクロアルキル環である。一部の実施形態において、脂環族環は、単環である。一部の実施形態において、脂環族環は、二環である。一部の実施形態において、脂環族環は、多環である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して記載されるとおりの脂環族部分である。

10

20

30

40

50

【0757】

一部の実施形態において、C_yLは、任意選択で置換されている6～20員環アリール環である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されている四価フェニル部分である。一部の実施形態において、環は四価フェニル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているナフタレン部分である。環は、本開示に記載されるとおりの種々のサイズであり得る。一部の実施形態において、アリール環は、6員環である。一部の実施形態において、アリール環は、10員環である。一部の実施形態において、アリール環は、14員環である。一部の実施形態において、アリール環は、単環である。一部の実施形態において、アリール環は、二環である。一部の実施形態において、アリール環は、多環である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して記載されるとおりのアリール部分である。

【0758】

一部の実施形態において、C_yLは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、C_yLは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、本開示に記載されるとおり、ヘテロアリール環は、様々なサイズであり得、様々な数及び／又はタイプのヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、ヘテロ原子を1個のみ含有する。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、2個以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、1タイプのヘテロ原子のみ含有する。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、2タイプ以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、5員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、6員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、8員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、9員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、10員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、単環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、二環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、多環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、核酸塩基部分、例えばA、T、C、G、U等である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して記載されるとおりのヘテロアリール部分である。

【0759】

一部の実施形態において、C_yLは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、C_yLは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、飽和である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、部分不飽和である。ヘテロシクリル環は、本開示に記載されるとおりの様々なサイズであり得る。一部の実施形態において、環は、3、4、5、6、7、8、9又は10員環である。一部の実施形態において、環は、3員環である。一部の実施形態において、環は、4員環である。一部の実施形態において、環は、5員環である。一部の実施形態において、環は、6員環である。一部の実施形態において、環は、7員環である。一部の実施形態において、環は、8員環である。一部の実施形態において、環は、9員環である。一部の実施形態において、環は、10員環である。ヘテロシクリル環は、様々な数及び／又はタイプのヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、ヘテロ原子を1個のみ含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、2個以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、1タイプのヘテロ原子のみ含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、2タイプ以上のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、単環である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、二環である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、多環である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して記載されるとおりのヘテロシクリル部分である。

10

20

【0760】

当業者が容易に理解するとおり、多くの好適な環部分、例えばR（これは、C_yLに関してより高い価数を有し得る）に関して記載されるものが広範囲にわたって記載され、本開示において使用することができる。

【0761】

一部の実施形態において、C_yLは、核酸中の糖部分である。一部の実施形態において、C_yLは、任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、C_yLは、ピラノース部分である。一部の実施形態において、C_yLは、DNAに見られる任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、C_yLは、RNAに見られる任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、C_yLは、任意選択で置換されている2'-デオキシリボフラノース部分である。一部の実施形態において、C_yLは、任意選択で置換されているリボフラノース部分である。一部の実施形態において、置換は、本開示に記載されるとおりの糖修飾を提供する。一部の実施形態において、任意選択で置換されている2'-デオキシリボフラノース部分及び／又は任意選択で置換されているリボフラノース部分は、2'-位に置換を含む。一部の実施形態において、2'-位は、本開示に記載されるとおりの2'-修飾である。一部の実施形態において、2'-修飾は、-Fである。一部の実施形態において、2'-修飾は、-ORであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Rは、水素でない。一部の実施形態において、C_yLは、LNAにおける糖部分など、修飾糖部分である。一部の実施形態において、C_yLは、ENAにおける糖部分など、修飾糖部分である。一部の実施形態において、C_yLは、インターヌクレオチド結合と核酸塩基とを連結するオリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態において、C_yLは、例えば、その末端が任意選択でリンカーを介して固体支持体に連結しているとき、オリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態において、C_yLは、2個のインターヌクレオチド結合と核酸塩基とを連結する糖部分である。例示的な糖及び糖部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

30

40

【0762】

一部の実施形態において、C_yLは、核酸塩基部分である。一部の実施形態において、核酸塩基は、A、T、C、G、U等の天然核酸塩基である。一部の実施形態において、核酸

50

塩基は、修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、C y Lは、A、T、C、G、U及び5 m Cから選択される任意選択で置換されている核酸塩基部分である。例示的な核酸塩基及び核酸塩基部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0763】

一部の実施形態において、2個のC y L部分が互いに結合し、ここで、一方のC y Lは、糖部分であり、他方は、核酸塩基部分である。一部の実施形態において、かかる糖部分及び核酸塩基部分がヌクレオシド部分を形成する。一部の実施形態において、ヌクレオシド部分は、天然である。一部の実施形態において、ヌクレオシド部分は、修飾されている。一部の実施形態において、C y Lは、アデノシン、5-メチルウリジン、シチジン、グアノシン、ウリジン、5-メチルシチジン、2'-デオキシアデノシン、チミジン、2'-デオキシシチジン、2'-デオキシグアノシン、2'-デオキシウリジン及び5-メチル-2'-デオキシシチジンから選択される任意選択で置換されている天然ヌクレオシド部分である。例示的なヌクレオシド及びヌクレオシド部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0764】

一部の実施形態において、例えばL Sにおいて、C y Lは、例えば、-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(R₃)]O-等、インターヌクレオチド結合に結合した任意選択で置換されているヌクレオシド部分であり、これらは、任意選択で置換されているヌクレオチド単位を形成し得る。例示的なヌクレオチド及びヌクレオシド部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0765】

一部の実施形態において、R'は、-R、-C(O)R、-C(O)OR又は-S(O)₂Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、R'は、-C(O)Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、R'は、-C(O)ORであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、R'は、-S(O)₂Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、R'は、水素である。一部の実施形態において、R'は、水素でない。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されているC₁~20脂肪族である。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されているC₁~20ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されているC₆~20アリールである。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されているC₆~20アリール脂肪族である。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されているC₆~20アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されている5~20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R'は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されている3~20員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、2つ以上のR'がRであり、任意選択により且つ独立に、一緒になって、本開示に記載されたとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0766】

一部の実施形態において、各Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁~30脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族と、C₆~30アリールと、C₆~30アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

10

【0767】

一部の実施形態において、各Rは、独立に、-Hであるか、又はC1～30脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC1～30ヘテロ脂肪族と、C6～30アリールと、C6～30アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

20

2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成し、

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

30

【0768】

一部の実施形態において、各Rは、独立に、-Hであるか、又はC1～20脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC1～20ヘテロ脂肪族と、C6～20アリールと、C6～20アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC6～20アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

40

2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成し、

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0769】

50

一部の実施形態において、各 R は、独立に、-H であるか、又は C₁～30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 ヘテロ脂肪族と、C₆～30 アリールと、C₆～30 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 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と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～30 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～30 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。

【0770】

一部の実施形態において、各 R は、独立に、-H であるか、又は C₁～20 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～20 ヘテロ脂肪族と、C₆～20 アリールと、C₆～20 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₆～20 アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。

【0771】

一部の実施形態において、R は、水素である。一部の実施形態において、R は、水素でない。一部の実施形態において、R は、C₁～30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する C₁～30 ヘテロ脂肪族と、C₆～30 アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～30 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～30 員環複素環とから選択される任意選択で置換されている基である。

【0772】

一部の実施形態において、R は、水素であるか、又は C₁～20 脂肪族、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、8～10 員環の二環式飽和、部分不飽和又はアリール環、窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環単環式ヘテロアリール環、窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 4～7 員環飽和又は部分不飽和複素環、窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員環二環式飽和又は部分不飽和複素環又は窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている基である。

【0773】

一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁～30 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁～20 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁～15 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁～10 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁～6 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₁～6 アルキルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル又はメチルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているヘキシルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているペンチルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているブチルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているプロピルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているエチルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態において、R は、ヘキシルである。一部の実施形態において、R は、ペンチルである。一部の実施形態において、R は、ブチルである。一部の実施形態において、R は、プロピルである。一部の実施形態において

10

20

30

40

50

、Rは、エチルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、イソプロピルである。一部の実施形態において、Rは、n-プロピルである。一部の実施形態において、Rは、tert-ブチルである。一部の実施形態において、Rは、sec-ブチルである。一部の実施形態において、Rは、n-ブチルである。一部の実施形態において、Rは、 $-(CH_2)_2CN$ である。

【0774】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_3 \sim 30$ 脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_3 \sim 20$ 脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ 脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロプロピルである。

10

【0775】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3～30員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3～7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている4員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている5員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている6員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロプロピルである。

20

30

【0776】

一部の実施形態において、Rが環構造、例えば脂環族、シクロヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール等であるか又はそれを含むとき、環構造は単環、二環又は多環であり得る。一部の実施形態において、Rは、単環構造であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Rは、二環構造であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Rは、多環構造であるか又はそれを含む。

40

【0777】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で1つ以上の酸化型の窒素、硫黄、リン又はセレンを含む、酸素、窒素、硫黄、リン又はケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、

50

れる。

【0784】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Rは、1個の窒素原子及び硫黄又は酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル又はイソオキサゾリルが挙げられる。

【0785】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているトリアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリルが挙げられる。

10

【0786】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているテトラゾリル、オキサトリアゾリル及びチアトリアゾリルが挙げられる。

【0787】

一部の実施形態において、Rは、1～4個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、1～3個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。他の実施形態において、Rは、1～2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、4個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、3個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Rは、1個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル又はテトラジニルが挙げられる。

20

30

【0788】

幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された8～10員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたインドリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたアザインドリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたベンズイミダゾリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたベンゾキサゾリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたインダゾリルである。幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。

40

50

【0789】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。

10

【0790】

特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾフラニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾ[b]チエニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズオキサゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインダゾリルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。

20

30

【0791】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている1，4－ジヒドロピロロ[3，2－b]ピロリル、4H－フロ[3，2－b]ピロリル、4H－チエノ[3，2－b]ピロリル、フロ[3，2－b]フラニル、チエノ[3，2－b]フラニル、チエノ[3，2－b]チエニル、1H－ピロロ[1，2－a]イミダゾリル、ピロロ[2，1－b]オキサゾリル又はピロロ[2，1－b]チアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているジヒドロピロロイミダゾリル、1H－フロイミダゾリル、1H－チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H－ピロロオキサゾリル、4H－ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H－ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H－イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ[5，1－b]チアゾリルである。

40

【0792】

50

幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6，6－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6，6－融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6，6－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたキノリニルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたイソキノリニルである。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6，6－融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたキナゾリン又はキノキサリンである。

10

【0793】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～30員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～30員環複素環である。

【0794】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換3～7員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換された3～7員飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換3～7員環飽和又は部分不飽和複素環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～7員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～6員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている7員環部分不飽和単環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素又は硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている4員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている7員環複素環である。

20

30

40

【0795】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている4員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ

50

10

20

30

40

50

50

テロ原子を有する任意選択で置換されている 6 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 2 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、R は、ヘテロ原子を 1 個のみ有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、R は、ヘテロ原子を 1 個のみ有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、R は、ヘテロ原子を 1 個のみ有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、R は、ヘテロ原子を 1 個のみ有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、R は、2 個の酸素原子を有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、R は、2 個の窒素原子を有する任意選択で置換されている 6 員環部分不飽和複素環である。

10

【0799】

幾つかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する、3～7 員環飽和又は部分不飽和複素環である。幾つかの実施形態では、R は、任意選択で置換されたオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパネイル、アジリジネイル、アゼチジネイル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキサラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキサラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキサランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル又はテトラヒドロチオピラニルである。

20

30

【0800】

特定の実施形態において、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 5～6 員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、R は、任意選択で置換されているテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル又はオキサゾリニル基である。

【0801】

一部の実施形態において、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 7～10 員環二環式飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているインドリニルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているイソインドリニルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているアザビシクロ [3.2.1] オクタニルである。

40

【0802】

一部の実施形態において、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 8～10 員環二環式ヘテロアリアル環である

50

。

【0803】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている1，4－ジヒドロピロロ[3，2－b]ピロリル、4H－フロ[3，2－b]ピロリル、4H－チエノ[3，2－b]ピロリル、フロ[3，2－b]フラニル、チエノ[3，2－b]フラニル、チエノ[3，2－b]チエニル、1H－ピロロ[1，2－a]イミダゾリル、ピロロ[2，1－b]オキサゾリル又はピロロ[2，1－b]チアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているジヒドロピロロイミダゾリル、1H－フロイミダゾリル、1H－チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H－ピロロオキサゾリル、4H－ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H－ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H－イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ[5，1－b]チアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。

10

20

【0804】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾフラニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾ[b]チエニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズオキサゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインダゾリルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾ

30

40

50

ロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。

【0805】

特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているキノリニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているイソキノリニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているキナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル又はナフチリジニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているピリドピリミジニル、ピリドピリダジニル、ピリドピラジニル又はベンゾトリアジニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているピリドトリアジニル、プテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリダジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル又はピリミドピリミジニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6, 6-縮合ヘテロアリール環である。

10

20

【0806】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~30アリール脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~20アリール脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~10アリール脂肪族である。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は、6、10又は14個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は、6個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は、10個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は14個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール部分は、任意選択で置換されているフェニルである。

30

【0807】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~30アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~30アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~20アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~20アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~10アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~10アリールヘテロ脂肪族である。

40

【0808】

50

一部の実施形態において、2つのR基は、任意選択により且つ独立に、一緒になって共有結合を形成する。一部の実施形態では、 $-C=O$ が形成される。一部の実施形態では、 $-C=C-$ が形成される。一部の実施形態では、 $-C\equiv C-$ が形成される。

【0809】

一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～5個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～10員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～3個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～6員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～3個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～5員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

10

20

【0810】

一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～10員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～5個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～10員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～3個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～6員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択により且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～3個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～5員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

30

40

【0811】

一部の実施形態において、R基中又は2つ以上のR基が一緒になって形成される構造中のヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。一部の実施形態において、形成される環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、1

50

7、18、19又は20員環である。一部の実施形態において、形成される環は、飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、部分飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、芳香族である。一部の実施形態において、形成される環は、飽和、部分飽和又は芳香環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の芳香環原子を含む。一部の実施形態において、形成されるものは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個以下の芳香環原子を含有する。一部の実施形態において、芳香環原子は、炭素、窒素、酸素及び硫黄から選択される。

【0812】

一部の実施形態において、2つ以上のR基（又はR及びRであり得る可変要素から選択される2つ以上の基）が一緒になって形成される環は、C₃～30脂環族、C₆～30アリール、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリール又は酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリル、Rに関して記載されるとおりの、但し二価又は多価の環である。

【0813】

一部の実施形態において、P^Lは、P（=W）である。一部の実施形態において、P^Lは、Pである。一部の実施形態において、P^Lは、P→B（R'）₃である。一部の実施形態において、P^LのPは、キラルである。一部の実施形態において、P^LのPは、R_pである。一部の実施形態において、P^LのPは、S_pである。一部の実施形態において、式V I Iの結合は、リン酸結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、式V I Iの結合は、ホスホロチオエート結合又はその塩形態である。

【0814】

一部の実施形態において、L⁷は-O-又は-S-である。一部の実施形態において、L⁷は-O-である。一部の実施形態において、L⁷は-S-である。一部の実施形態において、-L⁷-R¹は-O-CH₂R²であり、式中、R²は、本明細書に記載されるとおりであり、及び-CH₂-は、任意選択により置換されている。一部の実施形態において、-CH₂-は非置換であるか、又はたった1つの置換基によって置換されている。一部の実施形態において、-L⁷-R¹は-O-CH₂R²である。一部の実施形態において、R²は、-O-L⁷-R¹が塩基に不安定となるような（例えば、電子求引基を含む）構造のものである。一部の実施形態において、-L⁷-R¹は-O-CH₂CH（電子求引基）₂であり、ここで電子求引基は、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態において、-L⁷-R¹は-O-CH₂CH₂-電子求引基であり、ここで電子求引基は、本明細書に記載されるとおりである。一部の実施形態において、-L⁷-R¹は-O-CH₂CH₂-CNである。

【0815】

一部の実施形態において、L⁸は、-L-O-、-L-C（R¹）（R²）-O-又は-L^S-O-であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、L⁸は、-L-O-であり、式中、Lは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、L⁸は、-L-C（R¹）（R²）-O-であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、L⁸は、-L^S-O-であり、式中、L^Sは、本開示に記載されるとおりである。

【0816】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、そのキラル要素を取り込む他の化合物の調製に利用し得る。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物又はその塩は、他の化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b

10

20

30

40

50

、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの化合物又はその塩にキラル補助剤として取り込まれ、それにより、例えば式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2の構造又はその塩形態を有するインターヌクレオチド結合を含む（例えば、式O-Iの）オリゴヌクレオチドの立体選択的合成に、かかる他の化合物を更に利用することができるようになる。一部の実施形態において、任意選択で活性化された提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はII-bの化合物又はその塩は、ヌクレオシド又はその誘導体と反応してオリゴヌクレオチド調製のためのホスホロアミダイトを提供する。一部の実施形態において、提供されるホスホロアミダイトは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IV-a、IV-a-a、IV-a-b、IV-a-c-1、IV-a-c-2、IV-a-d、IV-a-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、提供されるホスホロアミダイトは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IV-a、IV-a-a、IV-a-b、IV-a-c-1、IV-a-c-2、IV-a-d、IV-a-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩は、本開示に記載されたとおりの純度、ジアステレオ純度及び／又はエナンチオ純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩は、本開示に記載されたとおりの純度、ジアステレオ純度及び／又はエナンチオ純度を有する。

10

20

30

40

50

【0817】

一部の実施形態では、BAは、C₃～C₃₀脂環式、C₆～C₃₀アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₅～C₃₀ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₃～C₃₀ヘテロシクリル、天然の核酸塩基部分並びに修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₅～C₃₀ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₃～C₃₀ヘテロシクリル、天然の核酸塩基部分並びに修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₅～C₃₀ヘテロアリール、天然の核酸塩基部分並びに修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されたC₅～C₃₀ヘテロアリールである。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された天然の核酸塩基及びその互変異性体である。一部の実施形態では、BAは、保護された天然の核酸塩基及びその互変異性体である。オリゴヌクレオチド合成のための様々な核酸塩基保護基が知られており、それらを本開示に従って使用することができる。一部の実施形態では、B

A は、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン及びウラシル並びにそれらの互変異性体から選択される、任意選択で置換された核酸塩基である。一部の実施形態では、B A は、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン及びウラシル並びにそれらの互変異性体から選択される、任意選択で保護された核酸塩基である。

【0818】

一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたC₃～C₃₀脂環式基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたC₆～C₃₀アリールである。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたC₃～C₃₀ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたC₅～C₃₀ヘテロアリールである。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された天然の塩基部分である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された修飾塩基部分である。B A は、C₃～C₃₀脂環式基、C₆～C₃₀アリール、C₃～C₃₀ヘテロシクリル及びC₅～C₃₀ヘテロアリールから選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B A は、C₃～C₃₀脂環式基、C₆～C₃₀アリール、C₃～C₃₀ヘテロシクリル、C₅～C₃₀ヘテロアリール及び天然の核酸塩基部分から選択される、任意選択で置換された基である。

10

【0819】

一部の実施形態において、B A は、芳香環を介してS U に連結される。一部の実施形態では、B A は、ヘテロ原子を介してS U に連結される。一部の実施形態では、B A は、芳香環の環ヘテロ原子を介してS U に連結される。一部の実施形態では、B A は、芳香環の環窒素原子を介してS U に連結される。

20

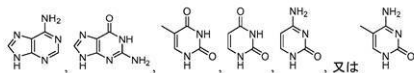
【0820】

一部の実施形態では、B A は、天然の核酸塩基部分である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された天然の核酸塩基部分である。一部の実施形態では、B A は、置換された天然の核酸塩基部分である。一部の実施形態では、B A は、天然の核酸塩基A、T、C、U又はGである。一部の実施形態では、B A は、天然の核酸塩基A、T、C、U及びGから選択される、任意選択で置換された基である。

【0821】

一部の実施形態では、B A は、

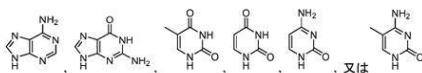
【化721】



30

から-Hを除去することにより形成される、任意選択で置換された基又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された基であり、この基は、

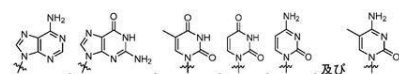
【化722】



から-Hを除去することにより形成される。一部の実施形態では、B A は、

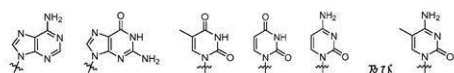
40

【化723】



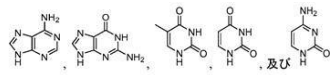
から選択される任意選択で置換された基並びにその互変異性体である。一部の実施形態では、B A は、

【化724】

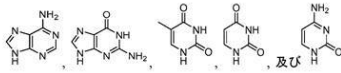


50

から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B Aは、
【化725】

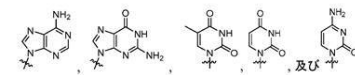


から-Hを除去することにより形成される、任意選択で置換された基並びにその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、
【化726】

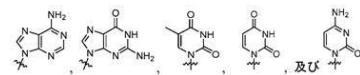


10

から-Hを除去することにより形成される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B Aは、
【化727】



から選択される、任意選択で置換された基並びにその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、
【化728】



20

から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された
【化729】



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された
【化730】

30



である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された
【化731】



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された
【化732】

40



である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された
【化733】



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された

50

【化 7 3 4】



である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された

【化 7 3 5】



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された

10

【化 7 3 6】



である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された

【化 7 3 7】



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された

20

【化 7 3 8】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 3 9】



である。一部の実施形態では、B A は、

30

【化 7 4 0】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 4 1】



である。一部の実施形態では、B A は、

40

【化 7 4 2】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 4 3】

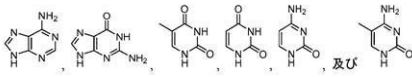


である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、例えば式 O-I のオリゴ

50

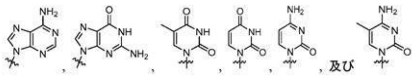
ヌクレオチドの 5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された基であり、この基は、

【化 7 4 4】



から -H を除去することにより形成される。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

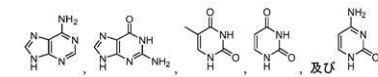
【化 7 4 5】



10

から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された基であり、この基は、

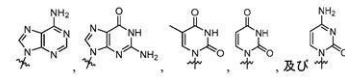
【化 7 4 6】



から -H を除去することにより形成される。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

20

【化 7 4 7】



から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された

【化 7 4 8】



30

である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された

【化 7 4 9】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された

【化 7 5 0】



40

である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された

【化 7 5 1】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、任意選択で置換された

50

【化 7 5 2】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

【化 7 5 3】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

【化 7 5 4】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

【化 7 5 5】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

【化 7 5 6】



である。一部の実施形態では、5' -末端ヌクレオシド単位の B A は、

【化 7 5 7】

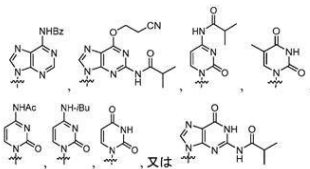


である。

【0 8 2 2】

一部の実施形態では、B A は、

【化 7 5 8】



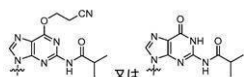
である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 5 9】



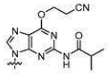
である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 0】



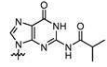
である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 1】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 2】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 3】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 4】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 5】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 6】



である。一部の実施形態では、B A は、

【化 7 6 7】



である。一部の実施形態では、保護基は、- A c である。一部の実施形態では、保護基は、- B z である。一部の実施形態では、保護基は、核酸塩基に対する - i B u である。

【0 8 2 3】

一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたプリン塩基残基である。一部の実施形態では、B A は、保護プリン塩基残基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたアデニン残基である。一部の実施形態では、B A は、保護アデニン残基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたグアニン残基である。一部の実施形態では、B A は、保護グアニン残基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたシトシン残基である。一部の実施形態では、B A は、保護シトシン残基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたチミン残基である。一部の実施形態では、B A は、保護チミン残基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換されたウラシル残基である。一部の実施形態では、B A は、保護ウラシル残基である。一部の実施形態では、B A は、任意選択で置換された 5-メチルシトシン残基である。一部の実施形態では、B A は、保護 5-メチルシトシン残基である。

【0 8 2 4】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、BAは、オリゴヌクレオチド調製に用いられるような保護残基である。一部の実施形態では、BAは、米国特許第2011/0294124号、米国特許第2015/0211006号、米国特許第2015/0197540号及び国際公開第2015/107425号に示される塩基残基であり、それらの各々は、参照により本明細書に援用される。

【0825】

当業者は、本開示における使用に例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d、VI-e又はO-Iの化合物又はその塩における種々の修飾核酸塩基が好適であることを理解する。例示的修飾塩基としては、限定はされないが、国際公開第2011/005761号、国際公開第2013/012758号、国際公開第2014/012081号、国際公開第2015/107425号、国際公開第2010/064146号、国際公開第2014/010250号、国際公開第2011/108682号、国際公開第2012/039448号及び国際公開第2012/073857号（これらの各々の修飾核酸塩基は、本明細書によって参照により援用される）に限定されるものが挙げられる。

【0826】

一部の実施形態において、BAは、置換／保護されている核酸塩基であり、従ってホスホロアミダイトが1つ以上の保護基で適切に保護されており、オリゴヌクレオチド合成に使用することができる。核酸塩基に好適な保護基は、オリゴヌクレオチド合成に有用なものを含めて広く公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、保護基は、アセチル（Ac）、フェニルアセチル、ベンゾイル（Bz）、イソブチリル（iBu）、フェノキシアセチル（Pac）、イソプロピル-Pac、tertブチル-Pac、アルキル-Pac、ジメチルホルムアミジン（DMF）又はジアルキルホルムアミジンである。一部の実施形態において、保護基は、フタルイミド、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、トリフェニルメチルスルフェニル、t-BOC、4,4'-ジメトキシトリチル（DMTr）、4-メトキシトリチル（MMTr）、9-フェニルキサンチン-9-イル（Pixyl）、トリチル（Tr）又は9-(p-メトキシフェニル)キサンチン-9-イル（MOX）である。更なる好適な保護基については、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991並びに国際公開第2011/005761号、国際公開第2013/012758号、国際公開第2014/012081号、国際公開第2015/107425号、国際公開第2010/064146号、国際公開第2014/010250号、国際公開第2011/108682号、国際公開第2012/039448号及び国際公開第2012/073857号を参照されたい。

【0827】

一部の実施形態において、SUは、-LS-O-又は

【化768】



であり、ここで、SUは、酸素原子を介してリン原子に連結する。一部の実施形態において、SUは、糖部分である。一部の実施形態において、SUは、オリゴヌクレオチドに使用されるとおりの糖部分である。一部の実施形態において、SUは、オリゴヌクレオチドに使用されるとおりの修飾糖部分である。

【0828】

一部の実施形態において、SUは、天然又は非天然ヌクレオシド、ヌクレオチド及び／又はオリゴヌクレオチドにおける糖部分又は修飾糖部分である。

【0829】

一部の実施形態において、SUは、 $-LS-O-$ であり、ここで、SUは、酸素原子を介してリン原子に連結する。

【0830】

一部の実施形態において、SUは、 $-LS-O-$ である。一部の実施形態において、LSは、 $-Cy-$ である。一部の実施形態において、LSは、任意選択で置換されている3～30員環カルボシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、任意選択で置換されている6～30員環アリーレンである。一部の実施形態において、LSは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、LSは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、LSは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、1個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5～10員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、1個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、1個の酸素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、1又は2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5～10員環二環式ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、1又は2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている7～10員環二環式ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている7～10員環二環式ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、LSは、2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている7員環二環式ヘテロシクリレンである。

10

20

30

【0831】

一部の実施形態において、SUは、オリゴヌクレオチド合成に使用される糖部分である。当業者は、種々の糖部分を有するホスホロアミダイトが、その調製に提供の技術が利用されるとき、収率及び／又は純度の改善から利益を受け得ることを理解する。一部の実施形態において、SUは、任意選択で置換されている飽和単環式、二環式又は多環式飽和脂肪族環であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、 $-O-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、SUは、天然DNA又はRNA分子に見られるリボース又はデオキシリボース部分である。

【0832】

一部の実施形態において、SUは、

40

【化769】



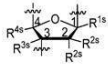
であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、及びSUは、酸素原子を介してリン原子に連結する。

【0833】

一部の実施形態において、環ASは、

50

【化 7 7 0】



であり、BAは、C1に連結され、R1s、R2s、R3s、R4s及びR5sの各々は、独立に、R^sである。一部の実施形態において、環Asは、

【化 7 7 1】



10

である。一部の実施形態において、環Asは、

【化 7 7 2】



であり、式中、R2sは、-OHでない。一部の実施形態において、環Asは、

【化 7 7 3】



20

であり、式中、R2s及びR4sは、Rであり、2つのR基は、それらの介在原子と一緒に、任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、環Asは、任意選択で置換されている

【化 7 7 4】



である。一部の実施形態において、環Asは、

【化 7 7 5】



30

である。一部の実施形態において、環Asは、

【化 7 7 6】



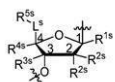
である。

【0 8 3 4】

一部の実施形態において、SUは、

40

【化 7 7 7】



であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、SUは、

50

【化 7 7 8】



である。一部の実施形態において、SUは、

【化 7 7 9】



10

であり、式中、R^{4s}及びR^{2s}は、一緒になって、任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、SUは、

【化 7 8 0】



である。一部の実施形態において、SUは、

【化 7 8 1】

20



である。一部の実施形態において、SUは、

【化 7 8 2】



30

である。一部の実施形態において、SUは、

【化 7 8 3】



である。一部の実施形態において、L^sは、任意選択で置換されている-O-CH₂-である。一部の実施形態において、L^sは、任意選択で置換されている-O-CH₂-であり、ここで、酸素原子は、R^{5s}に連結する。一部の実施形態において、L^sは、任意選択で置換されている-O-C(R)₂-であり、ここで、酸素原子は、R^{5s}に連結する。一部の実施形態において、L^sは、任意選択で置換されている-O-CH(R)-であり、ここで、酸素原子は、R^{5s}に連結する。一部の実施形態において、SUは、

40

【化 7 8 4】



である。一部の実施形態において、SUは、

【化 7 8 5】



50

の構造を有する修飾糖であり、式中、 R^5S は、 $-OR'$ であり；及び R^2S は、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R'_2)-O-L-OR'$ 、 $-O-L-SR'$ 又は $-O-L-N(R'_2)$ である。一部の実施形態において、 R^2S 及び R^4S は、一緒になって、任意選択で置換されている環を形成し、 $-LS-$ は、 $C2$ を $C1$ 、 $C2$ 、 $C3$ 、 $C4$ 又は $C5$ と連結する。一部の実施形態において、 R^2S は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^2S は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^2S は、 $-OMe$ である。一部の実施形態において、 R^2S は、 $-OCH_2CH_2OMe$ である。

【0835】

一部の実施形態において、 SU は、

【化786】



10

である。一部の実施形態において、 SU は、

【化787】



である。一部の実施形態において、 SU は、

【化788】



20

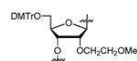
である。一部の実施形態において、 SU は、

【化789】



である。一部の実施形態において、 SU は、

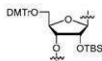
【化790】



30

である。一部の実施形態において、 SU は、

【化791】



である。

40

【0836】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩における糖部分は、本開示に記載されるとおりの修飾糖部分である。

【0837】

一部の実施形態において、糖部分の1つ以上のヒドロキシル基は、任意選択により且つ独立に、ハロゲン、 $-R'-N(R'_2)$ 、 $-OR'$ 又は $-SR'$ に置き換えられ、式中、各 R'

50

は、独立に、上記に定義し及び本明細書に記載するとおりである。

【0838】

一部の実施形態では、各RSは、独立に、-H、ハロゲン、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-LS-R'、-LS-Si(R)₃、-LS-OR'、-LS-SR'、-LS-N(R')₂、-O-LS-R'、-O-LS-Si(R)₃、-O-LS-OR'、-O-LS-SR'又は-O-LS-N(R')₂である。

【0839】

一部の実施形態では、RSは、R'である。一部の実施形態では、RSは、Rである。一部の実施形態では、RSは、任意選択で置換されたC₁~30ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、RSは、1つ又は複数のケイ素原子である。一部の実施形態では、RSは、-CH₂Si(Ph)₂CH₃である。

10

【0840】

一部の実施形態では、RSは、-LS-R'である。一部の実施形態では、RSは、-LS-R'であり、ここで、-LS-は、二価であり、任意選択で置換されたC₁~30ヘテロ脂肪族基である。一部の実施形態では、RSは、-CH₂Si(Ph)₂CH₃である。

【0841】

一部の実施形態では、RSは、-Fである。一部の実施形態では、RSは、-Clである。一部の実施形態では、RSは、-Brである。一部の実施形態では、RSは、-Iである。一部の実施形態では、RSは、-CNである。一部の実施形態では、RSは、-N₃である。一部の実施形態では、RSは、-NOである。一部の実施形態では、RSは、-NO₂である。一部の実施形態では、RSは、-LS-Si(R)₃である。一部の実施形態では、RSは、-Si(R)₃である。一部の実施形態では、RSは、-LS-R'である。一部の実施形態では、RSは、-R'である。一部の実施形態では、RSは、-LS-OR'である。一部の実施形態では、RSは、-OR'である。一部の実施形態では、RSは、-LS-SR'である。一部の実施形態では、RSは、-SR'である。一部の実施形態では、RSは、-LS-N(R')₂である。一部の実施形態では、RSは、-N(R')₂である。一部の実施形態では、RSは、-O-LS-R'である。一部の実施形態では、RSは、-O-LS-Si(R)₃である。一部の実施形態では、RSは、-O-LS-OR'である。一部の実施形態では、RSは、-O-LS-SR'である。一部の実施形態では、RSは、-O-LS-N(R')₂である。一部の実施形態では、RSは、本開示に記載されるとおりの2'-修飾である。一部の実施形態では、RSは、-ORであり、ここで、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、RSは、-ORであり、ここで、Rは、任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である。一部の実施形態では、RSは、-OMeである。一部の実施形態では、RSは、-OCH₂CH₂OMeである。

20

30

【0842】

一部の実施形態では、tは、0~20である。一部の実施形態では、tは、1~20である。一部の実施形態では、tは、1~5である。一部の実施形態では、tは、1である。一部の実施形態では、tは、2である。一部の実施形態では、tは、3である。一部の実施形態では、tは、4である。一部の実施形態では、tは、5である。一部の実施形態では、tは、6である。一部の実施形態では、tは、7である。一部の実施形態では、tは、8である。一部の実施形態では、tは、9である。一部の実施形態では、tは、10である。一部の実施形態では、tは、11である。一部の実施形態では、tは、12である。一部の実施形態では、tは、13である。一部の実施形態では、tは、14である。一部の実施形態では、tは、15である。一部の実施形態では、tは、16である。一部の実施形態では、tは、17である。一部の実施形態では、tは、18である。一部の実施形態では、tは、19である。一部の実施形態では、tは、20である。

40

【0843】

一部の実施形態において、R₁S、R₂S、R₃S、R₄S及びR₅Sの各々は、独立に

50

、 R^1S であり、式中、 R^1S は、本開示に記載されるとおりである。

【0844】

一部の実施形態において、 R^1S は、 $1'$ 一位において RS である（ BA は $1'$ 一位にある）。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-N_3$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-NO$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-L-R'$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-R'$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-L-OR'$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-OR'$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-L-SR'$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-SR'$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $L-L-N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-OMe$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、 $-MOE$ である。一部の実施形態において、 $1'$ 一位における RS は、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の $1'$ 一位における RS は、水素であり、他方の $1'$ 一位における RS は、水素でない。一部の実施形態において、両方の $1'$ 一位における RS が水素である。一部の実施形態において、一方の $1'$ 一位における RS は、水素であり、他方の $1'$ 一位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-F$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-Cl$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-I$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-N_3$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-NO$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-L-R'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-L-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-L-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-L-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-MOE$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、水素である。一部の実施形態では、一方の $1'$ 一位の R^1S は、水素であり、他方の $1'$ 一位の R^1S は、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の $1'$ 一位の R^1S が、水素である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-O-L-S-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-O-L-S-OR'$ であり、ここで、 LS は、任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキレンであり、 R' は、任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-O-(任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン)- OR' である。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-O-(任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン)- OR' であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^1S は、 $-OCH_2CH_2OMe$ である。$$

【0845】

一部の実施形態において、 R^2S は、 $2'$ 一位において RS である（ BA は、 $1'$ 一位にあ

る)。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-Fである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-Clである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-Brである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-Iである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-CNである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-N₃である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-NO₂である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-L-R'である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-R'である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-L-OR'である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-OR'である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-L-SR'である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-SR'である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-N(R')₂である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-OMeである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、-MOEである。一部の実施形態において、2' - 位におけるRSは、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の2' - 位におけるRSは、水素であり、他方の2' - 位におけるRSは、水素でない。一部の実施形態において、両方の2' - 位におけるRSが水素である。一部の実施形態において、一方の2' - 位におけるRSは、水素であり、他方の2' - 位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、R²Sは、-Fである。一部の実施形態では、R²Sは、-Clである。一部の実施形態では、R²Sは、-Brである。一部の実施形態では、R²Sは、-Iである。一部の実施形態では、R²Sは、-CNである。一部の実施形態では、R²Sは、-N₃である。一部の実施形態では、R²Sは、-NO₂である。一部の実施形態では、R²Sは、-L-R'である。一部の実施形態では、R²Sは、-R'である。一部の実施形態では、R²Sは、-L-OR'である。一部の実施形態では、R²Sは、-OR'である。一部の実施形態では、R²Sは、-L-SR'である。一部の実施形態では、R²Sは、-SR'である。一部の実施形態では、R²Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態では、R²Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である。一部の実施形態では、R²Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6アルキルである。一部の実施形態では、R²Sは、-OHである。一部の実施形態では、R²Sは、-OMeである。一部の実施形態では、R²Sは、-MOEである。一部の実施形態では、R²Sは、水素である。一部の実施形態では、一方の2' - 位のR²Sは、水素であり、他方の2' - 位のR²Sは、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の2' - 位のR²Sが、水素である。一部の実施形態では、R²Sは、-O-L-S-OR'である。一部の実施形態では、R²Sは、-O-L-S-OR'であり、ここで、LSは、任意選択で置換されたC₁~6アルキレンであり、R'は、任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である。一部の実施形態では、R²Sは、-O-(任意選択で置換されたC₁~6アルキレン)-OR'である。一部の実施形態では、R²Sは、-O-(任意選択で置換されたC₁~6アルキレン)-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6アルキルである。一部の実施形態では、R²Sは、-OCH₂CH₂OMeである。

【0846】

一部の実施形態において、R³Sは、3' - 位においてRSである(BAは、1' - 位にある)。一部の実施形態において、3' - 位におけるRS(BAは、1' - 位にある)は、-Fである。一部の実施形態において、3' - 位におけるRSは、-Clである。一部の実施形態において、3' - 位におけるRSは、-Brである。一部の実施形態において、3' -

一位におけるRSは、-Iである。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-CNである。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-N₃である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-NO₂である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-L-R'である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-R'である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-L-OR'である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-OR'である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-L-SR'である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-SR'である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-L-N(R')₂である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-N(R')₂である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-OMeである。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、-MOEである。一部の実施形態において、3'一位におけるRSは、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の3'一位におけるRSは、水素であり、他方の3'一位におけるRSは、水素でない。一部の実施形態において、両方の3'一位におけるRSが水素である。一部の実施形態において、一方の3'一位におけるRSは、水素であり、他方の3'一位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、R³Sは、-Fである。一部の実施形態では、R³Sは、-Clである。一部の実施形態では、R³Sは、-Brである。一部の実施形態では、R³Sは、-Iである。一部の実施形態では、R³Sは、-CNである。一部の実施形態では、R³Sは、-N₃である。一部の実施形態では、R³Sは、-NO₂である。一部の実施形態では、R³Sは、-L-R'である。一部の実施形態では、R³Sは、-R'である。一部の実施形態では、R³Sは、-L-OR'である。一部の実施形態では、R³Sは、-O R'である。一部の実施形態では、R³Sは、-L-SR'である。一部の実施形態では、R³Sは、-SR'である。一部の実施形態では、R³Sは、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態では、R³Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態では、R³Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である。一部の実施形態では、R³Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6アルキルである。一部の実施形態では、R³Sは、-OHである。一部の実施形態では、R³Sは、-OMeである。一部の実施形態では、R³Sは、-MOEである。一部の実施形態では、R³Sは、水素である。

【0847】

一部の実施形態において、R⁴Sは、4'一位においてRSである(BAは、1'一位にある)。一部の実施形態において、4'一位におけるRS(BAは、1'一位にある)は、-Fである。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-Clである。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-Brである。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-Iである。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-CNである。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-N₃である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-NO₂である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-L-R'である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-R'である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-L-OR'である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-OR'である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-L-SR'である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-SR'である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-L-N(R')₂である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-N(R')₂である。一部の実施形態において、4'一位におけるRSは、-OR'であり、式中、R'は、任

意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、4'位におけるR⁵は、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、4'位におけるR⁵は、-OMeである。一部の実施形態において、4'位におけるR⁵は、-MOEである。一部の実施形態において、4'位におけるR⁵は、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の4'位におけるR⁵は、水素であり、他方の4'位におけるR⁵は、水素でない。一部の実施形態において、両方の4'位におけるR⁵が水素である。一部の実施形態において、一方の4'位におけるR⁵は、水素であり、他方の4'位は、インタヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、R⁴Sは、-Fである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-Clである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-Brである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-Iである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-CNである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-N₃である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-NOである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-NO₂である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-L-R'である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-R'である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-L-OR'である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-OR'である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-L-SR'である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-SR'である。一部の実施形態では、R⁴Sは、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁～6脂肪族である。一部の実施形態では、R⁴Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁～6アルキルである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-OHである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-OMeである。一部の実施形態では、R⁴Sは、-MOEである。一部の実施形態では、R⁴Sは、水素である。

10

20

30

40

【0848】

一部の実施形態において、R⁵Sは、R'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-Fである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-Clである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-Brである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-Iである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-CNである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-N₃である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-NOである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-NO₂である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-L-R'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-R'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-L-OR'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-OR'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-L-SR'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-SR'である。一部の実施形態では、R⁵Sは、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁～6脂肪族である。一部の実施形態では、R⁵Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁～6アルキルである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-OHである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-OMeである。一部の実施形態では、R⁵Sは、-MOEである。一部の実施形態では、R⁵Sは、水素である。

【0849】

一部の実施形態において、R⁵Sは、任意選択で置換されている

【化792】



である。一部の実施形態において、R⁵Sは、任意選択で置換されている

【化793】



50

である。

【0850】

一部の実施形態では、 R^5S は、オリゴヌクレオチド合成に好適な保護ヒドロキシル基である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $DMTrO-$ である。本開示に従い使用される保護基の例は、広く知られている。更に別の例については、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991並びに国際公開第2011/005761号、国際公開第2013/012758号、国際公開第2014/012081号、国際公開第2015/107425号、国際公開第2010/064146号、国際公開第2014/010250号、国際公開第2011/108682号、国際公開第2012/039448号及び国際公開第2012/073857号（それらの各々の保護基は、参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

10

【0851】

一部の実施形態において、 $-Ls-R^5s$ は、 RE である。一部の実施形態において、 $-C(R^5s)_3$ は、 RE である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、例えば各々独立に式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2の1つ以上のインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチド又はその塩形態、式OIのオリゴヌクレオチド又はその塩等は、 RE を含む。一部の実施形態において、5'末端ヌクレオシドは、 RE を含む。一部の実施形態において、本開示は、 RE を取り込むと、例えばRNAiにおけるオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性が有意に改善され得るという認識を包含する。

20

【0852】

一部の実施形態において、 RE は、 R である。一部の実施形態において、 RE は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-OR'$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 RE は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R' は、メチルである。一部の実施形態において、 R' は、エチルである。一部の実施形態において、 R' は、 n -プロピルである。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2OCH_3$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2F$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2OH$ である。

30

【0853】

一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2OP(O)(OR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2OP(O)(OR)(SR)$ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH_2OP(O)(SH)(OH)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 RE は、 $-CH=CHP(O)(OR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 RE は、 $-(E)-CH=CHP(O)(OR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されたとおりである。一部の実施形態において、 RE は、 $-(E)-CH=CHP(O)(OH)_2$ である。

40

【0854】

一部の実施形態において、 RE は、 $-CH(R)-OR'$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-(R)-CH(R)-OR'$ である。一部の実施形態において、 RE は、 $-(S)-CH(R)-OR'$ である。一部の実施形態において、 R は、水素でない。一

50

部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～3脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～3アルキルである。一部の実施形態において、Rは、直鎖である。一部の実施形態において、Rは、置換されていない。一部の実施形態において、Rは、置換されている。一部の実施形態において、Rは、非置換直鎖C₁～3アルキルである。一部の実施形態において、Rは、直鎖C₁～3ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、R'は、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態において、R'は、-C(O)Rである。一部の実施形態において、R'は、DM 10 Trである。

【0855】

一部の実施形態において、R^Eは、-CH(R')-OH、式中であり、R'は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-CH(R')-OP(O)(R)₂又はその塩形態であり、式中、各R'及びRは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-CH(R')-OP(O)(OR)₂又はその塩形態であり、式中、各R'及びRは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-CH(R')-OP(O)(OH)₂又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-(R)-CH(R')-OHであり、式中、R'は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-(R)-CH(R')-OP(O)(R)₂又はその塩形態であり、式中、各R'及びRは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-(R)-CH(R')-OP(O)(OR)₂又はその塩形態であり、式中、各R'及びRは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-(R)-CH(R')-OP(O)(OH)₂又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-(R)-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-(R)-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-(S)-CH(R')-OHであり、式中、R'は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-(S)-CH(R')-OP(O)(R)₂又はその塩形態であり、式中、各R'及びRは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-(S)-CH(R')-OP(O)(OR)₂又はその塩形態であり、式中、各R'及びRは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R^Eは、-(S)-CH(R')-OP(O)(OH)₂又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-(S)-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-(S)-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R'は、任意選択で置換されているC₁、C₂、C₃又はC₄脂肪族である。一部の実施形態において、R'は、C₁、C₂、C₃又はC₄脂肪族又はハロ脂肪族である。一部の実施形態において、R'は、任意選択で置換されている-CH₃である。一部の実施形態において、R'は、-CH₃である。

【0856】

一部の実施形態において、R^Eは、-LS-P(O)(XR)₂又はその塩形態であり、式中、各Xは、独立に、-O-、-S-又は-N(R')-である。一部の実施形態において、R^Eは、-LS-P(O)(XR)₂又はその塩形態であり、式中、各Xは、独立に、-O-、-S-又は共有結合である。一部の実施形態において、R^Eは、-LS-P(O)(OR)₂又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-LS-P(O)(OR)(SR)又はその塩形態である。一部の実施形態において、R^Eは、-L 50

S-P(O)(OR)(R)又はその塩形態である。一部の実施形態において、LSは、共有結合であるか、又は二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状C₁～6脂肪族であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択により且つ独立に、-O-、-S-又は-N(R')-に置き換えられる。一部の実施形態において、REは、-X-LS-Rである。一部の実施形態において、REは、-X-LS-R⁵である。一部の実施形態において、R⁵は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R⁵は、1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、REは、任意選択で置換されている

【化794】



10

である。一部の実施形態において、REは、

【化795】



である。一部の実施形態において、REは、

【化796】



20

又はその塩形態である。一部の実施形態において、REは、

【化797】



である。一部の実施形態において、REのXは、-C(R)₂-である。一部の実施形態において、Xは、-O-である。一部の実施形態において、Xは、-S-である。一部の実施形態において、Xは、-N(R)-である。一部の実施形態において、LSは、任意選択で置換されている二価又は多価の

30

【化798】



基を含む。一部の実施形態において、LSは、任意選択で置換されている

【化799】



40

基を含む。一部の実施形態において、LSは、

【化800】



基を含む。一部の実施形態において、Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁～10アルキル、C₁～10アリル及びC₆～14アリールから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、Rは、-Hである。一部の実施形態において、REは、任意選択で置換されている

50

【化 8 0 1】



である。一部の実施形態において、 R^E は、

【化 8 0 2】



である。

10

【0 8 5 7】

一部の実施形態において、 R^E は、 $-CHR-O-R^S$ であり、式中、 R は、 $-H$ 又は任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 R^S は、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態において、 R は、メチルであり、 R^S は、 $DMTr$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(Me)-ODMT r$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(Me)-ODMT r$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)_2$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-(E)-CH=CH-$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(E)-CH=CH-P(O)(OR)_2$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(E)-CH=CH-P(O)(OR)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(E)-CH=CH-P(O)(OMe)_2$ である。

20

【0 8 5 8】

一部の実施形態において、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 、 $VII-e$ 、 $NL-n-1$ 、 $NL-n-2$ 、 $NL-n-3$ 、 $NL-n-4$ 、 NL 、 $NL-a-1$ 、 $NL-a-2$ 、 $NL-b-1$ 、 $NL-b-2$ 、 $NL-c-1$ 、 $NL-c-2$ 、 $NL-d-1$ 又は $NL-d-2$ のインターヌクレオチド結合又はその塩形態は、キラルなインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 PL における P は、キラルな結合リンである。一部の実施形態において、キラルな結合リンは、 R_p である。一部の実施形態において、キラルな結合リンは、 S_p である。一部の実施形態において、 PL は、 $P(=W)$ である。一部の実施形態において、 PL は、 $P(=O)$ である。一部の実施形態において、 PL は、 $P(=S)$ である。一部の実施形態において、 PL は、 P である。一部の実施形態において、 PL は、 $P \rightarrow B(R')$ である。

30

【0 8 5 9】

一部の実施形態において、 Y は、 $-O-$ であり、 Z は、 $-O-$ であり、 X は、 $-O-$ 又は $-S-$ である。一部の実施形態において、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 X は、 $-S-$ であり、 Y 及び Z は、 $-O-$ である。

【0 8 6 0】

一部の実施形態において、 W は、 O である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 X は、 $-S-$ であり、 Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 W は、 S である。一部の実施形態において、 W は、 S であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 W は、 S であり、 X は、 $-S-$ であり、 Y 及び Z は、 $-O-$ である。

40

【0 8 6 1】

一部の実施形態において、本開示に記載されるとおり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 、 $III-b$ の構造又はその塩を有するような構造である。

【0 8 6 2】

50

一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-OR$ である。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-OR$ であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-OR$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-OR$ であり、式中、 R は、水素でない。

【0863】

一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-SR$ である。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-SH$ である。一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-SR$ であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-SR$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-SH$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-Ls-R^5$ は、 $-SR$ であり、式中、 R は、水素でない。

【0864】

一部の実施形態において、 $-X-Ls-R^5$ は、 $H-X-Ls-R^5$ が、本明細書に記載されるとおりの式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a若しくは式III-bの構造又はその塩を有するような構造のものである。一部の実施形態において、 R^7 は $-OH$ であり、及び R^6 は $-H$ 又は $-R$ である。一部の実施形態において、 R^6 は $-H$ である。一部の実施形態において、 R^6 は $-R$ であり、式中、 R は水素でない。一部の実施形態において、 R はキャッピング基である。オリゴヌクレオチド合成に好適なキャッピング基については、例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、又は国際公開第2019/217784号（この各々のキャッピング技術は参照により本明細書に援用される）に記載されるものなど、当業者に周知である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-C(O)R'$ である。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、カップリング直後、 $-X-Ls-R^5$ は、 $H-X-Ls-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有するような構造であり、式中、 R^6 は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bにおいて $-H$ であり、結合は、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し得る。一部の実施形態において、キャッピング後、 $-X-Ls-R^5$ は、 $H-X-Ls-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有するような構造であり、式中、 R^6 は、キャップ基、例えば $-C(O)R$ の構造を有する基であり、結合は、式VII、VI

10

20

30

40

50

I-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し得る。一部の実施形態において、R⁵が結合する窒素原子は、R-C(O)-基でキャッピングされ、-N(R⁵)(-C(O)-R)の基を形成する。一部の実施形態において、キャップ基は、-C(O)-CH₃である。一部の実施形態において、キャップ基は、-C(O)-CF₃である。一部の実施形態において、追加的な化学修飾ステップ後、結合は、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し得る。

【0865】

一部の実施形態において、各LPは、独立に、インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII、式VII-a-1、式VII-a-2、式VII-b、式VII-c、式VII-d、式VII-e、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩である構造である。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII、VII-a-1又はVII-a-2の構造又はその塩形態を有し、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩である構造であり、Wは、O又はSである。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII、VII-a-1又はVII-a-2の構造又はその塩形態を有し、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩である構造であり、Wは、O又はSであり、Xは、Oである。一部の実施形態において、各LPは、独立に、式VII、VII-a-1又はVII-a-2の構造又はその塩形態を有し、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩である構造であり、Wは、O又はSであり、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VIIの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VIIの構造又はその塩を有し、式中、Wは、O又はSであり、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VII-a-1の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VII-a-1の構造又はその塩を有し、式中、Wは、O又はSであり、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VII-a-2の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VII-a-2の構造又はその塩を有し、式中、Wは、O又はSであり、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VII-bの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VII-bの構造又はその塩を有し、式中、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VII-cの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VII-cの構造又はその塩を有し、式中、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VII-dの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VII-dの構造又はその塩を有し、式中、X及びY及びZは、-O-である。一部の実施形態において、LPは、式VII-eの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、LPは、式VII-eの構造又はそ

10

20

30

40

50

の塩を有し、式中、X及びY及びZは、 $-O-$ である。一部の実施形態において、Lは、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、Lは、ホスホロチオエート結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、各Lは、独立に、天然リン酸結合又はホスホロチオエート結合又はその塩である。一部の実施形態において、1つ以上のLPは、独立に、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2の構造を有する。一部の実施形態において、1つ以上のLPは、独立に、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2の構造を有し、式中、WはOであり、Y及びZは $-O-$ である。一部の実施形態において、1つ以上のLPは、独立に、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2の構造を有する。一部の実施形態において、1つ以上のLPは、独立に、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1、又は式NL-d-2の構造を有し、式中、WはOであり、Y及びZは $-O-$ である。一部の実施形態において、1個以上のインターヌクレオチド結合は、独立に、

10

【化803】



20

(n001)である。一部の実施形態において、1個以上のインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されているn001である。一部の実施形態において、1個以上のインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されているn001であり、Rp配置を有する。一部の実施形態において、1個以上のインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されているn001であり、Sp配置を有する。

【0866】

一部の実施形態において、少なくとも1つのLPがWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、約1~20個のLPがWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個のLPがWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、少なくとも1つのLPがWを含み、式中、Wは、Oである。一部の実施形態において、約1~20個のLPがWを含み、式中、Wは、Oである。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個のLPがWを含み、式中、Wは、Oである。

30

【0867】

一部の実施形態において、zは、1である。一部の実施形態において、zは、2である。一部の実施形態において、zは、3である。一部の実施形態において、zは、4である。一部の実施形態において、zは、5である。一部の実施形態において、zは、6である。一部の実施形態において、zは、7である。一部の実施形態において、zは、8である。一部の実施形態において、zは、9である。一部の実施形態において、zは、10である。一部の実施形態において、zは、11である。一部の実施形態において、zは、12である。一部の実施形態において、zは、13である。一部の実施形態において、zは、14である。一部の実施形態において、zは、15である。一部の実施形態において、zは、16である。一部の実施形態において、zは、17である。一部の実施形態において、zは、18である。一部の実施形態において、zは、19である。一部の実施形態において、zは、20である。一部の実施形態において、zは、21である。一部の実施形態において、zは、22である。一部の実施形態において、zは、23である。一部の実施形

40

50

態において、 z は、24である。一部の実施形態において、 z は、25である。一部の
 実施形態において、 z は、26である。一部の実施形態において、 z は、27である。一部
 の実施形態において、 z は、28である。一部の実施形態において、 z は、29である。
 一部の実施形態において、 z は、30である。一部の実施形態において、 z は、少なく
 とも2である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも3である。一部の実施形態にお
 いて、 z は、少なくとも4である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも5である
 。一部の実施形態において、 z は、少なくとも6である。一部の実施形態において、 z は
 、少なくとも7である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも8である。一部の実
 施形態において、 z は、少なくとも9である。一部の実施形態において、 z は、少なく
 とも10である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも11である。一部の実施形態
 において、 z は、少なくとも12である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも1
 3である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも14である。一部の実施形態にお
 いて、 z は、少なくとも15である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも16で
 ある。一部の実施形態において、 z は、少なくとも17である。一部の実施形態において
 、 z は、少なくとも18である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも19である
 。一部の実施形態において、 z は、少なくとも20である。一部の実施形態において、 z
 は、少なくとも21である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも22である。一
 部の実施形態において、 z は、少なくとも23である。一部の実施形態において、 z は、
 少なくとも24である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも25である。一部の
 実施形態において、 z は、少なくとも26である。一部の実施形態において、 z は、少な
 くとも27である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも28である。一部の実施
 形態において、 z は、少なくとも29である。一部の実施形態において、 z は、少なく
 とも30である。

10

20

30

40

50

【0868】

一部の実施形態において、 L^3E は、 $-LS-$ 又は $-LS-LS-$ である。一部の実施形
 態において、 L^3E は、 $-LS-$ である。一部の実施形態において、 L^3E は、 $-LS-$
 $LS-$ である。一部の実施形態において、 L^3E は、共有結合である。一部の実施形態に
 おいて、 L^3E は、オリゴヌクレオチド合成において使用されるリンカーである。一部の
 実施形態において、 L^3E は、固相オリゴヌクレオチド合成において使用されるリンカー
 である。各種のリンカーが公知であり、本開示において利用することができる。一部の
 実施形態において、リンカーは、コハク酸リンカー($-O-C(O)-CH_2-CH_2-C$
 $(O)-$)である。一部の実施形態において、リンカーは、オキサリルリンカー($-O-$
 $C(O)-C(O)-$)である。一部の実施形態において、 L^3E は、スクシニル-ピペ
 リジンリンカー(SP)リンカーである。一部の実施形態において、 L^3E は、スクシニ
 ルリンカーである。一部の実施形態において、 L^3E は、Q-リンカーである。

【0869】

一部の実施形態において、 R^3E は、 $-R'$ 、 $-LS-R'$ 、 $-OR'$ 又は固体支持体であ
 る。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-R'$ である。一部の実施形態において、 R^3
 E は、 $-LS-R'$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ である。一部の
 実施形態において、 R^3E は、固体支持体である。一部の実施形態において、 R^3E は、
 $-H$ である。一部の実施形態において、 $-L^3-R^3E$ は、 $-H$ である。一部の実施形態
 において、 R^3E は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 $-L^3-R^3E$ は、 $-O$
 H である。一部の実施形態において、 R^3E は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪
 族である。一部の実施形態において、 R^3E は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アル
 キルである。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ である。一部の実施形態にお
 いて、 R^3E は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ であり、
 式中、 R' は、水素でない。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ であり、式中、
 R' は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、
 R^3E は、3'末端キャップ(例えば、RNAi技術において使用されるもの)である。

【0870】

一部の実施形態において、R³Eは、固体支持体である。一部の実施形態において、R³Eは、オリゴヌクレオチド合成のための固体支持体である。各種の固体支持体が公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、固体支持体は、HCPである。一部の実施形態において、固体支持体は、CPGである。

【0871】

一部の実施形態において、sは、0～20である。一部の実施形態において、sは、1～20である。一部の実施形態において、sは、1である。一部の実施形態において、sは、2である。一部の実施形態において、sは、3である。一部の実施形態において、sは、4である。一部の実施形態において、sは、5である。一部の実施形態において、sは、6である。一部の実施形態において、sは、7である。一部の実施形態において、sは、8である。一部の実施形態において、sは、9である。一部の実施形態において、sは、10である。一部の実施形態において、sは、11である。一部の実施形態において、sは、12である。一部の実施形態において、sは、13である。一部の実施形態において、sは、14である。一部の実施形態において、sは、15である。一部の実施形態において、sは、16である。一部の実施形態において、sは、17である。一部の実施形態において、sは、18である。一部の実施形態において、sは、19である。一部の実施形態において、sは、20である。

10

【0872】

一部の実施形態において、各環A^s又は環Aは、独立に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、環A^s又は環Aは、任意選択で置換されている環であり、この環は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、環は、

20

【化804】



である。一部の実施形態において、環は、

【化805】



30

である。一部の実施形態において、環A^s又は環Aは糖部分の環であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、環A^s又は環Aは修飾糖部分の環であるか又はそれを含む。

【0873】

一部の実施形態では、提供される化合物は、1つ若しくは複数の二価又は多価の、任意選択で置換された環、例えば環A、環A^s、環A'、-Cy-、Cy^L、一緒になった2つ以上のR基（R及びRであり得る変数（の組み合わせ））により形成されるものを含む。一部の実施形態では、環は、脂環式、アリール、ヘテロアリール又は二価若しくは多価を除くRについて記載したヘテロシクリル基である。当業者には理解されるように、他の変数の要件、例えばヘテロ原子、原子価などの数が満たされれば、1つの変数、例えば環Aについて記載される環部分は、他の変数、例えば環A'、-Cy-、Cy^Lなどにも適用可能であり得る。環の例を本開示に詳細に記載する。

40

【0874】

一部の実施形態では、例えば、環A、環A^s、Rなどにおける環は、任意選択で置換されており、これは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する、3～20員単環、二環若しくは多環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環であり、ここで、環は、-N(R⁶)-部分を含む。

【0875】

50

一部の実施形態では、環は、その範囲内の任意のサイズ、例えば 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 若しくは 20 員であり得る。

【0876】

一部の実施形態では、環は、単環式である。一部の実施形態では、環は、飽和単環式である。一部の実施形態では、環は、単環式且つ部分不飽和である。一部の実施形態では、環は、単環式且つ芳香族である。

【0877】

一部の実施形態では、環は、二環式である。一部の実施形態では、環は、多環式である。一部の実施形態では、二環又は多環は、2 つ以上の単環部分を含み、それらの各々は、飽和、部分不飽和又は芳香族であり得、それらの各々は、ヘテロ原子を全く含まないか又は 1 ～ 10 個のヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態では、二環又は多環は、飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、二環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は 1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、二環は、芳香環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は 1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は 1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環と飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は 1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環、飽和環及び部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は 1 つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも 1 個の窒素原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも 1 個の酸素原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも 1 個の硫黄原子を含む。

【0878】

本開示により当業者には理解されるように、環は、典型的に、任意選択で置換されている。一部の実施形態では、環は、非置換である。一部の実施形態では、環は、置換されている。一部の実施形態では、環は、その炭素原子の 1 つ又は複数の置換されている。一部の実施形態では、環は、そのヘテロ原子の 1 つ又は複数の置換されている。一部の実施形態では、環は、その炭素原子の 1 つ又は複数の置換及びそのヘテロ原子の 1 つ又は複数の置換されている。一部の実施形態では、2 つ以上の置換基を同じ環原子に配置することができる。一部の実施形態では、全ての利用可能な原子が置換される。一部の実施形態では、利用可能な環原子の全てが置換されているわけではない。一部の実施形態において、環が他の構造に連結していると指示される提供される構造（例えば、

【化 806】



にあるとおりの環 A⁵) において、「任意選択で置換されている」とは、既に連結されて

いる構造に加え、存在する場合には残りの置換可能な環位置が任意選択で置換されることを意味する（例えば、

【化 807】



では、環 A_s は、R^{5s} - L^s -、t 個の R^s、-O- 及び - に加えて、任意選択で 1 つ以上の置換基を有し得る）。

【0879】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₃ ~ 30 脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₃ ~ 20 脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₃ ~ 10 脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 3 ~ 30 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 3 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 4 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 5 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 6 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 7 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロヘキシル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロペンチル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロブチル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロプロピル環である。

10

20

【0880】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₆ ~ 30 アリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価フェニル環である。

【0881】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価 8 ~ 10 員二環式飽和、部分不飽和若しくはアリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 8 ~ 10 員二環式飽和環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 8 ~ 10 員二環式部分不飽和環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 8 ~ 10 員二環式アリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価ナフチル環である。

30

【0882】

一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 ~ 30 員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 ~ 30 員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 ~ 30 員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 ~ 30 員ヘテロアリール環である。

40

【0883】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0884】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 6 員単環式ヘテロアリール環である。

50

【0885】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピロリル、フラニル又はチエニル環である。

【0886】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、1個の窒素原子及び硫黄又は酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル又はイソオキサゾリル環である。

10

【0887】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のトリアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリル環である。

【0888】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のテトラゾリル、オキサトリアゾリル及びチアトリアゾリル環である。

20

【0889】

一部の実施形態において、環は、1～4個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、1～3個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、1～2個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、4個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、3個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、2個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、1個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル又はテトラジニル環である。

30

【0890】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の8～10員環二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザビシクロ[3.2.1]オクタニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズイミダゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾチアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズオキサゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインダゾリル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール

40

50

環である。

【0891】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。

10

【0892】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾフラニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾ[b]チエニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズイミダゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾチアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズオキサゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインダゾリル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。

20

30

【0893】

一部の実施形態において、環は、二価又は多価の1，4－ジヒドロピロロ[3，2－b]ピロリル、4H－フロ[3，2－b]ピロリル、4H－チエノ[3，2－b]ピロリル、フロ[3，2－b]フラニル、チエノ[3，2－b]フラニル、チエノ[3，2－b]チエニル、1H－ピロロ[1，2－a]イミダゾリル、ピロロ[2，1－b]オキサゾリル又はピロロ[2，1－b]チアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のジヒドロピロロイミダゾリル、1H－フロイミダゾリル、1H－チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H－ピロロオキサゾリル、4H－ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H－ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H－イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ[5，1－b]チアゾリル環である。

40

【0894】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘ

50

テロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のイソキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキナゾリン又はキノキサリンである。

【0895】

一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 3~30 員複素環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3~30 員環複素環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3~30 員環複素環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3~30 員環複素環である。

【0896】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 3~7 員飽和若しくは部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の置換 3~7 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の非置換 3~7 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5~7 員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5~6 員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 6 員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 7 員部分不飽和単環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 3 員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 4 員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5 員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 6 員複素環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 7 員複素環である。

【0897】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 4 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6 員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を

1 個のみ有する二価又は多価の 6 員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を 1 個のみ有する二価又は多価の 6 員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、環は、2 個の酸素原子を有する二価又は多価の 6 員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、2 個の窒素原子を有する二価又は多価の 6 員環部分不飽和複素環である。

【0901】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3～7 員環飽和又は部分不飽和複素環である。特定の実施形態において、環は、二価又は多価のオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキソラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキソランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル又はテトラヒドロチオピラニル環である。

【0902】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5～6 員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、環は、二価又は多価のテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル又はオキサゾリニル基である。

【0903】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 7～10 員二環式飽和若しくは部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のイソインドリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル環である。

【0904】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 8～10 員二環式ヘテロアリール環である。

【0905】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 5, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄か

10

20

30

40

50

ら独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の1, 4-ジヒドロピロロ[3, 2-b]ピロリル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、4H-チエノ[3, 2-b]ピロリル、フロ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]チエニル、1H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾリル、ピロロ[2, 1-b]オキサゾリル又はピロロ[2, 1-b]チアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のジヒドロピロロイミダゾリル、1H-フロイミダゾリル、1H-チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H-ピロロオキサゾリル、4H-ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H-ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H-イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ[5, 1-b]チアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。

【0906】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾフラニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾ[b]チエニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズイミダゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾチアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズオキサゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインダゾリル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。

【0907】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のイソキノリニル環である。一

10

20

30

40

50

部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル又はナフチリジニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピリドピリミジニル、ピリドピリダジニル、ピリドピラジニル又はベンゾトリアジニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピリドトリアジニル、プテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリダジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル又はピリミドピリミジニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6, 6-縮合ヘテロアリール環である。

10

【0908】

一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、典型的に、任意選択で置換されており、これは、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和5~7員環である。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和5員環である。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和6員環である。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和7員環である。

20

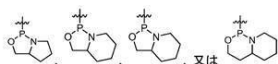
【0909】

一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~10個のヘテロ原子を有する二環式飽和、部分不飽和、又はアリール5~30員環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される0~10個のヘテロ原子を有する二環式飽和、部分不飽和、又はアリール5~30員環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて追加のヘテロ原子を有しない二環式飽和8~10員二環式環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて追加のヘテロ原子を有しない二環式飽和8員二環式環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて追加のヘテロ原子を有しない二環式飽和9員二環式環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて追加のヘテロ原子を有しない二環式飽和10員二環式環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は二環式であり、5員環と縮合した5員環を含む。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は二環式であり、6員環と縮合した5員環を含む。一部の実施形態において、5員環は、1つ以上の介在する窒素、リン及び酸素原子を環原子として含む。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、

30

40

【化808】



の骨格構造を有する環系を含む。

【0910】

一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在

50

する場合に介在ヘテロ原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子を有する多環式飽和、部分不飽和、又はアリール3～30員環である。一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になることによって形成される環は、存在する場合に介在ヘテロ原子に加えて、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される0～10個のヘテロ原子を有する多環式飽和、部分不飽和、又はアリール3～30員環である。

【0911】

一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む5～10員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む5～9員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む5～8員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む5～7員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む5～6員単環を含む。

10

【0912】

一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む5員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む6員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む7員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む8員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む9員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／又は酸素原子を含む10員単環を含む。

20

30

【0913】

一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される5員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される6員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される7員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される8員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される9員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される10員環を含む。

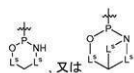
40

【0914】

50

一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になって形成される環は、

【化809】



の骨格構造を有する環系を含む。

【0915】

一部の実施形態では、本明細書に記載の環は、非置換である。一部の実施形態では、本明細書に記載の環は、置換されている。一部の実施形態では、置換基は、本開示に提供される化合物の例に記載されるものから選択される。

【0916】

一部の実施形態において、提供される特徴、例えば純度（例えば、全体的な純度、ジアステレオマー純度、エナンチオマー純度等）、選択性（例えば、全体的な選択性、領域選択性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性等）、レベル（例えば、所定のレベル（オリゴヌクレオチド、キラル補助剤等の）、活性のレベル等）等は、パーセンテージ又はパーセンテージの範囲として記載される。パーセンテージは、提供される範囲内の任意のパーセンテージであり得る。例えば、一部の実施形態において、存在する場合には範囲に応じて、パーセンテージは、約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、存在する場合には範囲に応じて、パーセンテージは、少なくとも1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも1%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも2%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも3%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも4%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも5%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも10%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも15%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも20%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも25%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも30%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも35%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも40%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも45%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも50%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも55%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも60%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも65%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも70%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも75%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも80%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも85%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも90%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも91%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも92%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも93%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも94%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも95%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも96%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも97%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも98%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも99%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、

10

20

30

40

50

40

50

度など、低温の使用を含む。一部の実施形態において、例えばホスホロアミダイトを形成する反応における提供される方法は、約25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140又は150℃以上など、高温の使用を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、低温から別の低温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、低温から室温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、室温から高温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、低温から高温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、高温から別の高温への温度低下を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、高温から室温への温度低下を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、室温から低温への温度低下を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、高温から低温への温度低下を含む。

10

【0918】

提供される方法では、様々な溶媒が使用に好適である。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトを形成するための反応は、エーテルを含む溶媒中で実施される。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトを形成するための反応は、THFを含む溶媒中で実施される。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトを形成するための反応は、THF中で実施される。好適な溶媒は、広く公知であり（例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号（これらの各々の溶媒は、参照により本明細書に援用される）にあるもの）、本開示において利用することができる。

20

30

【0919】

一部の実施形態において、1つ以上のステップは、不活性ガス下で実施される。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトの形成は、不活性ガス下で実施される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成サイクルの1つ以上のステップは、不活性ガス下で実施される。一部の実施形態において、不活性ガスは、アルゴンである。一部の実施形態において、不活性ガスは、窒素である。

40

【0920】

一部の実施形態において、1つ以上のステップは、昇圧下で実施される。一部の実施形態において、1つ以上のステップは、真空下で実施される。一部の実施形態において、ろ過は、真空下で実施される。

【0921】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IV-a、IV-a-a、IV-a-b、IV-a-c-1、

50

IV a-c-2、IV a-d、IV a-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c、VI-c-1、VI-c-2、VI-d若しくはVI-eの化合物若しくはその塩又は式O-Iのオリゴヌクレオチド若しくはその塩等は、約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%又はそれより高い純度を有する。一部の実施形態において、純度は、約50%以上である。一部の実施形態において、純度は、約55%以上である。一部の実施形態において、純度は、約60%以上である。一部の実施形態において、純度は、約65%以上である。一部の実施形態において、純度は、約70%以上である。一部の実施形態において、純度は、約75%以上である。一部の実施形態において、純度は、約80%以上である。一部の実施形態において、純度は、約85%以上である。一部の実施形態において、純度は、約90%以上である。一部の実施形態において、純度は、約91%以上である。一部の実施形態において、純度は、約92%以上である。一部の実施形態において、純度は、約93%以上である。一部の実施形態において、純度は、約94%以上である。一部の実施形態において、純度は、約95%以上である。一部の実施形態において、純度は、約96%以上である。一部の実施形態において、純度は、約97%以上である。一部の実施形態において、純度は、約98%以上である。一部の実施形態において、純度は、約99%以上である。一部の実施形態において、純度は、約99.5%以上である。

10

【0922】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えばキラル補助剤、ホスホロアミダイト、オリゴヌクレオチド等は、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも60%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも70%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも80%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも85%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも90%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも91%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも92%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも93%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも94%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも95%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも96%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも97%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも98%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも99%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも99.5%のジアステレオマー純度を有する。

20

30

40

【0923】

一部の実施形態において、提供される化合物のキラル要素、例えばキラル中心（炭素、リン等）は、60%～100%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物のキラル要素、例えばキラル中心（炭素、リン等）は、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル要素は、キラル炭素である。一部の実施形態において、キラル要素は、キラルリン（例えば、キラルなインターヌクレオチド結合における結合リン原子）である。一部の実施形態において、キラル要素は、少なくとも60%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも70%のジア

50

ステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 80 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 85 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 90 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 91 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 92 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 93 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 94 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 95 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 96 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 97 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 98 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 99 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 99.5 % のジアステレオマー純度を有する。

10

【0924】

一部の実施形態において、本開示は、高い立体選択性を伴う方法、例えばキラル補助剤、ホスホロアミダイト、オリゴヌクレオチド等を調製する方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高いジアステレオ選択性を伴う方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高いエナンチオ選択性を伴う方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高いジアステレオ選択性及び高いエナンチオ選択性の両方を伴う方法を提供する。一部の実施形態において、選択性は、約 60 % ~ 100 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、ジアステレオ選択性は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、エナンチオ選択性は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、ジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性の両方は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 60 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 70 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 80 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 85 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 90 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 91 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 92 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 93 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 94 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 95 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 96 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 97 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 98 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 99 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 99.5 % である。

20

30

40

【0925】

本明細書において実証されたとおり、提供される技術は、意外にも、収率及び／又は純度を改善することができる。一部の実施形態において、絶対的改善は、約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 % 又はそれを超える。一部の実施形態において、絶対的改善は、約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85

50

%、90%、95%又はそれを超えてより高い。一部の実施形態において、提供される技術による収率は、約80%より高い一方、対応する技術による収率は、約60%より低い(20%より高い絶対的改善に対応する)。一部の実施形態において、対応する技術との相対的な改善は、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%又はそれを超えてより高い。

【0926】

一部の実施形態において、当業者が容易に理解するとおり、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中でオリゴヌクレオチドは、塩として存在し得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、医薬組成物である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、薬学的に許容可能な塩として存在する。

【0927】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドには、1つ以上の脂質部分、1つ以上のターゲティング部分及び／又は1つ以上の炭水化物部分が、独立に、且つ任意選択で取り込まれ得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の脂質部分、1つ以上のターゲティング部分及び／又は1つ以上の炭水化物部分を含む。例示的な脂質部分、ターゲティング部分及び炭水化物部分は、広く公知であり(例えば、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号(これらの各々の脂質部分、ターゲティング部分及び炭水化物部分は参照により本明細書に援用される)にあるもの)、本開示において利用することができる。

【0928】

一部の実施形態において、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチドのマルチマーを提供する。一部の実施形態において、本開示は、各々が独立に式V-O-Iの構造又はその塩を有する提供されるオリゴヌクレオチドのマルチマーを提供する。一部の実施形態において、提供されるマルチマーは、同じ構造のオリゴヌクレオチドのものである。一部の実施形態において、提供されるマルチマーは、異なる構造のオリゴヌクレオチドのものである。

【0929】

特に指定されない限り、本明細書に示される構造には、あらゆる異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何(又は配座))形態の構造が含まれることも意図される。特に指定されない限り、本開示の化合物のあらゆる互変異性形態が含まれる。加えて、特に指定されない限り、本明細書に示される構造には、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意図される。例えば、水素が重水素及び／又はトリチウムに置き換えられていること又は炭素が ^{11}C 、 ^{13}C 及び／又は ^{14}C によって置き換えられていることを除けば本構造を有する化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツール又は生物学的アッセイのプロープとして有用である。特記しない限り

、化合物、例えばオリゴヌクレオチド等には、その塩が含まれる。

【0930】

一部の実施形態において、提供される化合物は、同位体標識される。一部の実施形態において、標識された化合物は、1つ以上の特性の診断、検出、調節、活性の調節等に有用である。一部の実施形態において、同位体標識は、 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 18O 、 32P 、 35S 等から選択される。一部の実施形態において、同位体標識は、 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 18O 、 32P 及び 35S から選択される。一部の実施形態において、同位体は、安定同位体である。一部の実施形態において、同位体は、 2H 、 13C 、 15N 及び 18O から選択される。一部の実施形態において、同位体は、放射性である。一部の実施形態において、同位体は、 3H 、 32P 及び 35S から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、 2H 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 3H 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 11C 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 13C 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 14C 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 15N 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 18O 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 32P 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 35S 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、同位体標識を1つ含み、且つ1つのみ含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、2種以上の同位体標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、1種以上の同位体標識を含み、その各々は、独立に、天然レベルの少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50、100、1,000、5,000、10,000倍又はそれを超えて濃縮される。一部の実施形態において、標識は、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の原子%である。一部の実施形態において、標識は、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の原子%である。一部の実施形態において、1つ以上の位置における本質的に全ての原子が標識される（99%より高い原子%）。

10

20

30

【0931】

オリゴヌクレオチドの骨格の立体化学パターン及び／又は特定のインターヌクレオチド結合の立体化学の確認又は同定及び／又は1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合のジアステレオ選択性の決定には、本明細書に記載される又は当技術分野において公知の様々な方法を利用することができる。有用な技術には、非限定的な例として：NMR（例えば、 1D （一次元）及び／又は 2D （二次元） $1\text{H}-31\text{P}$ HETCOR（異核相関分光法））、HPLC、RP-HPLC、質量分析法、LC-MS及び／又は立体特異的ヌクレアーゼが含まれる。一部の実施形態において、立体特異的ヌクレアーゼには、Rp配置のインターヌクレオチド結合（例えば、Rp配置のPS）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）；及びSp配置のインターヌクレオチド結合（例えば、Sp配置のPS）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が含まれる。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくとも一部の場合、特定のヌクレアーゼの立体特異性を、糖の修飾（例えば2'-修飾）によるか、塩基配列によるか、又は立体化学的コンテクストによって変化させ得ることを指摘しておく。例えば、少なくとも一部の場合、Rpインターヌクレオチド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、両方ともPS Spインターヌクレオチド結合に隣接するPS Rpインターヌクレオチド結合を切断することができなかった。

40

50

【0932】

一部の実施形態において、本開示の化合物又は構造中、ヘテロ原子は、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（その酸化形態、塩形態等を含む）である。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素である。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、又はリンである。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、又はケイ素である。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、又は窒素である。一部の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立に、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（その酸化形態、塩形態等を含む）である。一部の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素である。一部の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄、窒素、又はリンである。一部の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄、窒素、又はケイ素である。一部の実施形態において、各ヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄、又は窒素である。

10

【0933】

とりわけ、本開示は、以下の例示的实施形態を提供する。

【0934】

1. (1) カップリングステップ；
 - (2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップ；
 - (3) 修飾ステップ；
 - (4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップ；及び
 - (5) 任意選択により、脱ブロック化ステップ
- を含む、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法。

20

【0935】

2. 複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法であって、

- (1) カップリングステップであって、

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む点で脱ブロック化されている複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む脱ブロック化された組成物（脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物）を、ヌクレオシド単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び

パートナー化合物を複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基とカップリングすること；

30

を含み、

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位に連結するインターヌクレオチド結合を各々が独立に含む複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供する、カップリングステップ；

- (2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供する、修飾前キャッピングステップ；

40

- (3) 修飾ステップであって、

カップリング生成物組成物を、修飾試薬を含む修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾すること；又は

修飾前キャッピング生成物組成物を修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上の結合を修飾すること

を含み；

複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、修飾ステップ

50

;

(4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップであって、
修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び
修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドの1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、修飾後キャッピングステップ；及び

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップであって、
修飾生成物組成物又は修飾後キャッピング生成物組成物を脱ブロック化試薬系と接触させること

を含み；

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、脱ブロック化ステップ
を含む方法。

【0936】

3. 修飾前キャッピングステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【0937】

4. 修飾後キャッピングステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【0938】

5. 脱ブロック化ステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【0939】

6. (1)～(5)を何回も繰り返すことを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【0940】

7. 1つ以上のサイクルを含む、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法であって、各サイクルは、独立に、

(1) カップリングステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップ；

(3) 修飾ステップ；

(4) 任意選択により、修飾後キャッピングステップ；及び

(5) 任意選択により、脱ブロック化ステップ

を含む、方法。

【0941】

8. 1つ以上のサイクルを含む、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法であって、各サイクルは、独立に、

(1) カップリングステップであって、

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む点で脱ブロック化されている複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む脱ブロック化された組成物（脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物）を、ヌクレオシド単位を含むパートナー化合物を含むカップリング試薬系と接触させること；及び

パートナー化合物を複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基とカップリングすること

を含み；

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位に連結するインターヌクレオチド結合を各々が独立に含む複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供する、カップリングステップ；

(2) 任意選択により、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

10

20

30

40

50

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をカップリングすること
を含み；

複数の修飾前カップリング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前カップリング生成物組成物を提供する、修飾前カップリングステップ；

（3）修飾ステップであって、

カップリング生成物組成物を、修飾試薬を含む修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾すること；又は

修飾前カップリング生成物組成物を修飾試薬系と接触させ、且つ1つ以上の修飾前カップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上の結合を修飾すること

を含み；

複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、修飾ステップ；

（4）任意選択により、修飾後カップリングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後カップリング試薬系と接触させること；及び

修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドの1つ以上の官能基をカップリングすること

を含み；

複数の修飾後カップリング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後カップリング生成物組成物を提供する、修飾後カップリングステップ；

（5）任意選択により、脱ブロック化ステップであって、

修飾生成物組成物又は修飾後カップリング生成物組成物を脱ブロック化試薬系と接触させること

を含み；

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、脱ブロック化ステップ

を含む、方法。

【0942】

9．オリゴヌクレオチド長さが実現するまでサイクルを1回以上繰り返すことを含む、実施形態7～8のいずれか1つの方法。

【0943】

10．1つ以上のサイクルは、修飾前カップリングステップを含む、実施形態7～9のいずれか1つの方法。

【0944】

11．1つ以上のサイクルは、修飾後カップリングステップを含む、実施形態7～10のいずれか1つの方法。

【0945】

12．1つ以上のサイクルは、脱ブロック化ステップを含む、実施形態7～11のいずれか1つの方法。

【0946】

13．1つ以上のサイクルは、修飾前カップリングステップを含まない、実施形態7～12のいずれか1つの方法。

【0947】

14．1つ以上のサイクルは、修飾後カップリングステップを含まない、実施形態7～13のいずれか1つの方法。

【0948】

15．サイクルのうちの1つ以上は、独立に、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合を形成するカップリングステップを含む、実施形態13～14のいずれか1つの方法。

【0949】

10

20

30

40

50

16. キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、式VII-b又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^5-S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ である、実施形態15の方法。

【0950】

17. キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、式VII-b又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^5-S-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ である、実施形態16の方法。

【0951】

18. サイクルのうちの1つ以上は、独立に、糖及びリンにあるもの以外のキラル要素を含まないホスホロアミダイトがカップリングパートナーであるカップリングステップを含む、実施形態13～17のいずれか1つの方法。

【0952】

19. サイクルのうちの1つ以上は、独立に、キラル補助基を含まないホスホロアミダイトがカップリングパートナーであるカップリングステップを含む、実施形態13～18のいずれか1つの方法。

【0953】

20. サイクルのうちの1つ以上は、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合を形成する修飾ステップを含む、実施形態13～19のいずれか1つの方法。

【0954】

21. キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、式VII又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^5-S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ である、実施形態20の方法。

【0955】

22. キラル制御されていないインターヌクレオチド結合は、式VII又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^5-S-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ である、実施形態21の方法。

【0956】

23. サイクルのうちの1つ以上は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成するカップリングステップを含む、実施形態13～22のいずれか1つの方法。

【0957】

24. サイクルのうちの1つ以上は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成する修飾ステップを含む、実施形態13～23のいずれか1つの方法。

【0958】

25. 1つ以上のサイクルは、修飾前キャッピングステップ及び修飾後キャッピングステップを含む、実施形態7～23のいずれか1つの方法。

【0959】

26. 1つ以上のサイクルは、修飾前キャッピングステップを含み、その直後に修飾ステップが続く、その直後に修飾後キャッピングステップが続く、実施形態7～25のいずれか1つの方法。

【0960】

27. サイクルのうちの1つ以上は、それぞれ独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成するカップリングステップを含む、実施形態25～26のいずれか1つの方法。

【0961】

28. サイクルの各々は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成するカップリングステップを含む、実施形態25～26のいずれか1つの方法。

【0962】

29. キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、式VII又はNL-IIIであり、式中、 P^L は、Pであり、及び $-X-L^5-S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^5-S-R^5$ は、式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（任意選択により、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方はHである）となるような構造のものである、実施形態23、27又は28の方法。

10

20

30

40

50

【0963】

30. R⁶は、-Hである、実施形態29の方法。

【0964】

31. サイクルのうちの1つ以上は、それぞれ独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成する修飾ステップを含む、実施形態25～30のいずれか1つの方法。

【0965】

32. サイクルの各々は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成する修飾ステップを含む、実施形態25～30のいずれか1つの方法。

【0966】

33. キラル制御されたインターヌクレオチド結合は、式VII又はNL-IIIであり、式中、P^Lは、P(=O)、P(=S)又はPNであり、及び-X-L^S-R⁵は、H-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物(任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である)となるような構造のものである、実施形態24、31又は32の方法。

10

【0967】

34. R⁶は、-C(O)R'である、実施形態33の方法。

【0968】

35. R'は、-CH₃である、実施形態34の方法。

【0969】

36. 修飾前キャッピングステップ及び修飾後キャッピングステップの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがないか；又は

20

修飾前キャッピングステップ及び修飾後キャッピングステップの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾前キャッピング試薬系が修飾後試薬系と異なるか；又は

修飾前キャッピングステップと修飾ステップとを含むか；又は

修飾後キャッピングステップを含むか；又は

修飾後キャッピングステップを含むか；又は

カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、ここで、カップリングステップと修飾ステップとの間の少なくとも1つの修飾前キャッピングステップについて、その修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒を含まず、キャッピングしようとする複数のオリゴヌクレオチドと修飾前キャッピング試薬系とが接触したときにエステル化触媒に変換される薬剤を含まないか；又は

30

カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、ここで、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、修飾前キャッピングステップは、ヒドロキシル基と比べてアミノ基を選択的にキャッピングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

40

【0970】

37. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、

修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾後キャッピングステップは、酸素でない原子に結合した結合リンを各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、方法；又は

修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾前キャッピング試薬系は、修飾後試薬系と異なる、方法；又は

50

修飾前キャッピング試薬系が複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの複数の非ヒドロキシル基をキャッピングする修飾前キャッピングステップと、硫化を含む修飾ステップとを含み、この硫化は、 $P=S$ 部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法；又は

キラル中心を含み、且つ同じ組成を有する修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%のオリゴマー化合物がキラル中心において同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御された少なくとも1つのキラル中心を含む結合を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、修飾後キャッピングステップを含む、方法；又は

修飾後キャッピングステップと、オリゴマー化合物の単量体単位を含むキラルなパートナー化合物を含むカップリング試薬系であって、キラルなパートナー化合物が単量体単位内

10

にないキラル原子を含むカップリング試薬系とを含む、方法；又は
カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、その修飾前キャッピング試薬系がエステル化触媒を含まず、且つキャッピングしようとする複数のオリゴヌクレオチドに修飾前キャッピング試薬系が接触したときにエステル化触媒に変換される薬剤を含まない、方法；
又は

カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、修飾前キャッピングステップは、ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする、方法。

20

【0971】

38. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾後キャッピングステップは、酸素でない原子に結合した結合リンを各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、方法。

【0972】

39. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾前キャッピング試薬系は、修飾後試薬系と異なる、方法。

30

【0973】

40. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系が複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの複数の非ヒドロキシル基をキャッピングする修飾前キャッピングステップと、硫化を含む修飾ステップとを含み、この硫化は、 $P=S$ 部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法。

【0974】

41. 修飾前キャッピングステップを含み、修飾前キャッピング試薬系は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの複数の非ヒドロキシル基をキャッピングし、修飾ステップは、 P^N 部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

40

【0975】

42. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、キラル中心を含み、且つ同じ組成を有する修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%のオリゴマー化合物がキラル中心において同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御された少なくとも1つのキラル中心を含む結合を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、

50

修飾後キャッピングステップを含む、方法。

【0976】

43. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップと、オリゴマー化合物の単量体単位を含むキラルなパートナー化合物を含むカップリング試薬系であって、キラルなパートナー化合物は、単量体単位内にはないキラル原子を含む、カップリング試薬系とを含む、方法。

【0977】

44. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、その修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒を含まず、且つキャッピングしようとする複数のオリゴヌクレオチドに修飾前キャッピング試薬系が接触したときにエステル化触媒に変換される薬剤を含まない、方法。

10

【0978】

45. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、修飾前キャッピングステップは、ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする、方法。

20

【0979】

46. オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、リン原子又は糖炭素原子でないキラル原子を含むキラルヌクレオシドホスホロアミダイトを提供すること；及び修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化ステップ又は次のカップリングステップ前の修飾後キャッピングステップを含む、方法。

【0980】

47. 1つ以上のサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、サイクルの各々は、独立に、硫化又は酸化を含む修飾ステップの直前の修飾前キャッピングステップ及び修飾ステップの直後の修飾後キャッピングステップを含む、方法。

30

【0981】

48. オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、ヌクレオシド単位内にはないキラル中心に結合するキラルな結合リン原子を含むオリゴヌクレオチド中間体を提供すること；及び修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化ステップ又は次のカップリングステップ前の修飾後キャッピングステップを含む、方法。

【0982】

49. 実施形態46～48のいずれか1つの実施形態であって、修飾後キャッピングステップは、実施形態2の修飾後キャッピングステップである、実施形態。

40

【0983】

50. 実施形態46～49のいずれか1つの実施形態であって、カップリングステップを含む、実施形態。

【0984】

51. 実施形態46～49のいずれか1つの実施形態であって、実施形態2のカップリングステップを含む、実施形態。

【0985】

52. 実施形態46～51のいずれか1つの実施形態であって、修飾前キャッピングステ

50

ップを含む、実施形態。

【0986】

53. 実施形態46～51のいずれか1つの実施形態であって、実施形態2の修飾前キャッピングステップを含む、実施形態。

【0987】

54. 実施形態46～53のいずれか1つの実施形態であって、修飾ステップを含む、実施形態。

【0988】

55. 実施形態46～53のいずれか1つの実施形態であって、実施形態2の修飾ステップを含む、実施形態。

【0989】

56. 実施形態46～55のいずれか1つの実施形態であって、脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【0990】

57. 実施形態46～55のいずれか1つの実施形態であって、実施形態2の脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【0991】

58. 1つ以上のサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、サイクルの各々は、独立に、以下のステップ：

- (1) カップリング；
- (2) 任意選択で修飾前キャッピング；
- (3) 修飾ステップ；
- (4) 任意選択で修飾後キャッピング；及び
- (5) 脱ブロック化

を含む、方法。

【0992】

59. 実施形態58の方法であって、カップリングステップは、実施形態2のカップリングステップである、方法。

【0993】

60. 実施形態58～59のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップを含み、修飾前キャッピングステップは、実施形態2の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0994】

61. 実施形態58～60のいずれか1つの方法であって、修飾ステップを含み、修飾ステップは、実施形態2の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0995】

62. 実施形態58～59のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップを含み、修飾後キャッピングステップは、実施形態2の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0996】

63. 実施形態58～59のいずれか1つの方法であって、修飾後脱ブロック化ステップを含み、脱ブロック化ステップは、実施形態2の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0997】

64. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップのキャッピング条件は、独立に、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的である、方法。

【0998】

10

20

30

40

50

65. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前である1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、強求核剤を含まないか、又はそれが1つ以上の強求核剤を含む場合、1つ以上の強求核剤の各々のレベルは、独立に、適切な参照キャッピング条件と比較して低減される、方法。

【0999】

66. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、強求核剤を含まないか、又はそれが1つ以上の強求核剤を含む場合、1つ以上の強求核剤の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドに対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である、方法。

【1000】

67. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、エステル化触媒を含まないか、又はそれが1つ以上のエステル化触媒を含む場合、1つ以上のエステル化触媒の各々のレベルは、独立に、適切な参照キャッピング条件と比較して低減される、方法。

【1001】

68. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、エステル化触媒を含まないか、又はそれが1つ以上のエステル化触媒を含む場合、1つ以上のエステル化触媒の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドに対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である、方法。

【1002】

69. 実施形態64～68のいずれか1つの実施形態であって、修飾前キャッピングステップは、実施形態2の修飾前キャッピングステップである、実施形態。

【1003】

70. 実施形態64～69のいずれか1つの実施形態であって、カップリングステップは、実施形態2のカップリングステップである、実施形態。

【1004】

71. 実施形態64～70のいずれか1つの実施形態であって、修飾ステップは、実施形態2の修飾ステップである、実施形態。

【1005】

72. 実施形態64～71のいずれか1つの実施形態であって、修飾後キャッピングステップを含む、実施形態。

【1006】

73. 実施形態64～72のいずれか1つの実施形態であって、実施形態2の修飾後キャッピングステップを含む、実施形態。

【1007】

74. 実施形態64～73のいずれか1つの実施形態であって、脱ブロック化ステップを

10

20

30

40

50

含む、実施形態。

【1008】

75. 実施形態64～74のいずれか1つの実施形態であって、実施形態2の脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【1009】

76. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドが支持体に負荷されるカップリングステップを含む、方法。

【1010】

77. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各カップリングステップについて、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドは、支持体に負荷される、方法。

【1011】

78. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造又はその塩を有する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1012】

79. 各カップリングステップについて、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造を有する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1013】

80. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造又はその塩を有し、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、各P^Lは、Pでない、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1014】

81. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造又はその塩を有し、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、各P^Lは、独立に、P(=O)、P(=S)又はP^Nである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1015】

82. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造又はその塩を有し、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、遊離アミノ基を含まない、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1016】

83. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造又はその塩を有し、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹(式中、L⁷は-O-である)であるか；-S-L^S-R⁵であるか；又はH-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式I I、式I I-a、式I I-b、式I I I、式I I I-a又は式I I I-bの化合物(任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である)となるような構造のものである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1017】

84. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-Iの構造又はその塩を有し、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹(式中、L⁷は-O-である)であるか；又はH-X-L^S-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式I I、式I I-a、式I I-b、式I I I、式I I I-a又は式I I I-bの化合物(任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である)となるような構造のものである、前出の実施形態のい

10

20

30

40

50

いずれか 1 つの方法。

【1018】

85. R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)CH_3$ である、実施形態 83 又は 84 の方法。

【1019】

86. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I の構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式 V-I のもの又はその塩形態であり、式中、各 X は、独立に、 $-O-$ 又は $-S-$ である、方法。

【1020】

87. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I の構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式 V-I のもの又はその塩形態であり、式中、 Y 及び Z の各々は、独立に、 $-O-$ である、方法。

【1021】

88. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I の構造又はその塩を有し、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、遊離アミノ基を含まない、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1022】

89. 複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I の構造又はその塩を有し、式中、各 R^5S は、 $-OH$ である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1023】

90. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化された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、方法。

【1024】

91. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化された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り、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

脱ブロック化された生成物組成物中の同じ塩基配列を共有する全てのオリゴヌクレオチドの $((DS)N_c \times 100)\%$ 以上は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、 DS は、少なくとも 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 又は 99% であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1025】

92. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基は、 $5'-OH$ である、方法。

【1026】

93. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、パートナー化合物は、ヌクレオシドホスホロアミダイトであり、ここで、糖単位の各 $-OH$ は、独立に、ブロック化されている、方法。

【1027】

94. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、パートナー化合物は、

10

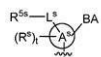
20

30

40

50

【化 8 1 0】



の構造を有するヌクレオシド単位を含み、式中、 R^5s は、 $-OR$ であり、式中、 R は、 $-H$ でない、方法。

【1 0 2 8】

95. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、パートナー化合物は、

【化 8 1 1】



10

の構造を有するヌクレオシド単位を含み、式中、 R^5s は、 $-OR$ であり、式中、 R は D M T r である、方法。

【1 0 2 9】

96. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、パートナー化合物は、式 IV 、 $IV-a$ 、 $IV-b$ 、 $IV-c-1$ 、 $IV-c-2$ 、 $IV-d$ 、 $IV-e$ 、 IVa 、 $IVa-a$ 、 $IVa-b$ 、 $IVa-c-1$ 、 $IVa-c-2$ 、 $IVa-d$ 、 $IVa-e$ 、 V 、 $V-a$ 、 $V-b$ 、 $V-c-1$ 、 $V-c-2$ 、 $V-d$ 、 $V-e$ 、 VI 、 $VI-a$ 、 $VI-b$ 、 $VI-c-1$ 、 $VI-c-2$ 、 $VI-d$ 又は $VI-e$ のもの又はその塩である、方法。

20

【1 0 3 0】

97. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、パートナー化合物は、式 IV 、 $IV-a$ 、 $IV-b$ 、 $IV-c-1$ 、 $IV-c-2$ 、 $IV-d$ 、 $IV-e$ 、 IVa 、 $IVa-a$ 、 $IVa-b$ 、 $IVa-c-1$ 、 $IVa-c-2$ 、 $IVa-d$ 、 $IVa-e$ 、 V 、 $V-a$ 、 $V-b$ 、 $V-c-1$ 、 $V-c-2$ 、 $V-d$ 、 $V-e$ 、 VI 、 $VI-a$ 、 $VI-b$ 、 $VI-c-1$ 、 $VI-c-2$ 、 $VI-d$ 又は $VI-e$ のホスホロアミダイト又はその塩であり、式中、 PL は、 P である、方法。

【1 0 3 1】

98. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各カップリングステップについて、パートナー化合物は、式 IV 、 $IV-a$ 、 $IV-b$ 、 $IV-c-1$ 、 $IV-c-2$ 、 $IV-d$ 、 $IV-e$ 、 IVa 、 $IVa-a$ 、 $IVa-b$ 、 $IVa-c-1$ 、 $IVa-c-2$ 、 $IVa-d$ 、 $IVa-e$ 、 V 、 $V-a$ 、 $V-b$ 、 $V-c-1$ 、 $V-c-2$ 、 $V-d$ 、 $V-e$ 、 VI 、 $VI-a$ 、 $VI-b$ 、 $VI-c-1$ 、 $VI-c-2$ 、 $VI-d$ 又は $VI-e$ のホスホロアミダイト又はその塩であり、式中、 PL は、 P である、方法。

30

【1 0 3 2】

99. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリング試薬系は、パートナー化合物と活性化剤とを含む、方法。

【1 0 3 3】

100. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、任意選択で置換されているテトラゾールである、方法。

40

【1 0 3 4】

101. 実施形態1～97のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、シアノメチルイミダゾールトリフレート、シアノメチルピロリジントリフレート、 ETT 、フェニル(2H-テトラゾール-5-イル)メタノン、2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル/トリフルオロスルホン酸(2/1)、2-(1H-イミダゾール-1-イル)アセトニトリル/トリフルオロスルホン酸(2/1)及び2-(ピロリジン-1-イル)アセトニトリル/トリフルオロスルホン酸(2/1)から選択される、方法。

【1 0 3 5】

102. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、 $CMIMT$ である、方法。

50

【1036】

103. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、CMIMTであり、及びパートナーは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

【1037】

104. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、CMIMTであり、及びパートナー化合物は、ジアステレオマー的に純粋であるカップリングステップを含む、方法。

10

【1038】

105. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、パートナー化合物は、ジアステレオマー的に純粋である各カップリングステップについて、活性化剤は、CMIMTである、方法。

【1039】

106. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、CMP Tである、方法。

【1040】

107. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、CMP Tであり、及びパートナーは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

20

【1041】

108. 実施形態1～107のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、CMP Tであり、及びパートナー化合物は、ジアステレオマー的に純粋であるカップリングステップを含む、方法。

【1042】

109. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、ETTである、方法。

30

【1043】

110. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、ETTであり、及びパートナーは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

【1044】

111. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、活性化剤は、ETTであり、及びパートナー化合物は、式IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d又はIVa-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

40

【1045】

112. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各カップリングステップは、独立に、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態を形成する、方法。

【1046】

113. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、1つ以上のカップリングステップは、各々独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成する、方法。

【1047】

114. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、1つ以上のカップリングステップは、各々独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成し、各キラル制御

50

された結合リン（キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リン）は、独立に、カップリング生成物組成物内で少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % のジアステレオマー純度を有する、方法。

【1048】

115. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、1 つ以上のカップリングステップは、各々独立に、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合を形成する、方法。

【1049】

116. 前出のステップのいずれか 1 つの方法であって、カップリングステップは、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

10

【1050】

117. 前出のステップのいずれか 1 つの方法であって、各カップリングステップは、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

【1051】

118. 実施形態 116 ~ 117 のいずれか 1 つの方法であって、カップリングステップについて、カップリング生成物オリゴヌクレオチドの式 O-I の z (z^{CP}) は、対応する脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの式 O-I の z (z^{DB}) より大きい、方法。

20

【1052】

119. 実施形態 116 ~ 117 のいずれか 1 つの方法であって、カップリングステップについて、 $z^{CP} = z^{DB} + 1$ である、方法。

【1053】

120. 前出のステップのいずれか 1 つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 O-I のもの又はその塩であり、式 O-I 中、

【化 812】

30



に結合している各 L^P は、独立に、式 V I I - b のインターヌクレオチド結合又はその塩形態である、方法。

【1054】

121. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 O-I 又はその塩であり、式 O-I 中の

【化 813】

40



に結合していない各 L^P は、独立に、式 V I I 又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、P でない、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1055】

122. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 O-I 又はその塩であり、式 O-I 中の

【化 814】

50



に結合していない各 L^P は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、各 L^P は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は PN である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1056】

123. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $O-I$ 又はその塩であり、式 $O-I$ 中の

【化815】



10

に結合している各 L^P は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 又は式 $III-b$ の化合物（式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は $-H$ である）となるような構造のものである、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1057】

124. 少なくとも 1 つのカップリングステップについて、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドは、式 $O-I$ 又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式 $O-I$ 中の

【化816】



20

に結合している L^P は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1058】

125. 少なくとも 1 つのカップリングステップについて、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドは、式 $O-I$ 又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式 $O-I$ 中の

【化817】



30

に結合している L^P は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 又は式 $III-b$ の化合物（式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は $-H$ である）となるような構造のものである、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1059】

126. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $O-I$ 又はその塩であり、式 $O-I$ 中の

【化818】



40

に結合していない各 L^P は、独立に、式 VII 又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、式 $I-a$ 、式 $I-a-1$ 、式 $I-a-2$ 、式 $I-b$ 、式 $I-c$ 、式 $I-d$ 、式 $I-e$ 、式 II 、式 $II-a$ 、式 $II-b$ 、式 III 、式 $III-a$ 又は式 $III-b$ の化合物（式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である）となるような構造のものである、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

50

【1060】

127. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式O-I中の

【化819】



に結合していない各L Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、且つ遊離第一級又は第二級アミノ基を含まない、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1061】

128. R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、-C(O)CH₃である、実施形態126の方法。

【1062】

129. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、各L Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、各Xは、独立に、-O-又は-S-である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1063】

130. カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、各L Pは、独立に、式V I I又はその塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、-O-である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1064】

131. カップリングステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリングステップは、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、カップリング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、方法。

【1065】

132. 各カップリングステップは、独立に、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、カップリング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1066】

133. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1067】

134. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドを含むこのカップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

カップリング生成物組成物中の同じ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((DS)Nc×100)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1068】

10

20

30

40

50

135. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1069】

136. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各カップリング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1070】

137. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【1071】

138. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各カップリング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【1072】

139. 実施形態135～138のいずれか1つの方法であって、遊離-OHは、遊離5'-OHである、方法。

【1073】

140. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、1つのカップリングステップのカップリング試薬系を脱ブロック化された組成物と接触させる時間は、他と異なる、方法。

【1074】

141. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、カップリングステップは、毎回独立に同じ又は異なるカップリング試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

【1075】

142. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含む、方法。

【1076】

143. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - LS - R^S$ のものである、方法。

【1077】

144. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - LS - R^S$ のものであり、式中、 $R' - C(O) -$ は、 $-LS - R^S$ のヘテロ原子に結合する、方法。

【1078】

145. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - LS - R^S$ のものであり、式中、 $R' - C(O) -$ は、 $-LS - R^S$ の酸素、窒素、ハロゲン又は硫黄に結合する、方法。

【1079】

146. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、無水物である、方法。

【1080】

147. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、 $R - NCO$ である、方法。

【1081】

148. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、 $Ph - NCO$ である、方法。

【1082】

149. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、POSを含み、これは、任意選択でインターヌクレオチド結合を修飾し及びキャッピングする、方法。

10

20

30

40

50

【1083】

150. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、塩基を含む、方法。

【1084】

151. 実施形態147の方法であって、塩基は、式 $N(R^3)$ のものであり、式中、窒素原子は、 α -置換を有しない、方法。

【1085】

152. 実施形態147の方法であって、塩基は、任意選択で置換されているピリジンである、方法。

【1086】

153. 実施形態147の方法であって、塩基は、2'-位及び6'-位に置換基を含む置換ピリジンである、方法。

【1087】

154. 実施形態147の方法であって、塩基は、ピリジンである、方法。

【1088】

155. 実施形態147の方法であって、塩基は、2,6-ルチジンである、方法。

【1089】

156. 実施形態147の方法であって、塩基は、2,6-ルチジンである、方法。

【1090】

157. 実施形態147の方法であって、塩基は、トリエチルアミンである、方法。

【1091】

158. 実施形態147の方法であって、塩基は、DIEAである、方法。

【1092】

159. 実施形態147の方法であって、塩基は、N-メチルモルホリンである、方法。

【1093】

160. 実施形態147の方法であって、塩基は、2-(ジメチルアミノ)アセトニトリルである、方法。

【1094】

161. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、強求核剤を含まず、且つカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含まない、方法。

【1095】

162. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒を含まず、且つカップリング生成物組成物と接触したときにエステル化触媒を提供することのできる試薬を含まない、方法。

【1096】

163. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMA P又はNMIである、方法。

【1097】

164. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、NMIである、方法。

【1098】

165. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMA Pである、方法。

【1099】

166. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、強求核剤又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。

【1100】

167. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、

10

20

30

40

50

エステル化触媒又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。

【1101】

168. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMA P又はNMIである、方法。

【1102】

169. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、NMIである、方法。

【1103】

170. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMA Pである、方法。

【1104】

171. 実施形態166～170のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、低減されたレベルの各強求核剤、カップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる各試薬、各エステル化触媒及びカップリング生成物組成物と接触したときにエステル化触媒を提供することのできる各試薬を含み、この低減されたレベルは、独立に、アシル化剤、塩基又はカップリング生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量以下である、方法。

【1105】

172. 実施形態171の方法であって、低減されたレベルは、独立に、修飾前キャッピング試薬系の全てのアシル化剤に対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2又は0.5当量以下である、方法。

【1106】

173. 実施形態171の方法であって、低減されたレベルは、独立に、修飾前キャッピング試薬系の全ての塩基に対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2又は0.5当量以下である、方法。

【1107】

174. 実施形態171の方法であって、低減されたレベルは、独立に、カップリング生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2又は0.5当量以下である、方法。

【1108】

175. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、エステル化よりもアミド化に選択的である、方法。

【1109】

176. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、遊離ヒドロキシル基のエステル化キャッピングよりも第一級及び第二級アミノ基のキャッピングに選択的である、方法。

【1110】

177. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各カップリング生成物は、独立に、式V I I（式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-H$ である）の1つ以上のインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドである、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチド；及び遊離 $5'-OH$ 基を各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む系であって、

式V I Iのインターヌクレオチド結合中の少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の $-X-L^S-R^5$ 基（式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I

10

20

30

40

50

— a — 2、I — b、I — c、I — d、I — e、II、II — a、II — b、III、III — a又はIII — bの化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、— Hである）が、対応する— X — L^s — R⁵基（式中、— X — L^s — R⁵は、H — X — L^s — R⁵が式I、I — a、I — a — 1、I — a — 2、I — b、I — c、I — d、I — e、II、II — a、II — b、III、III — a又はIII — bの化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、— C (O) Rである）にアミド化によって変換されるとき、遊離ヒドロキシル基の1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%以下が— O — C (O) Rに変換される点で、修飾前カップリングステップは、遊離ヒドロキシル基のカッピングよりも第一級及び第二級アミノ基のカッピングに選択的である、方法。

10

【1111】

178. 実施形態177の方法であって、遊離ヒドロキシル基の1%、5%、10%、20%、30%、40%又は50%以下は、— O — C (O) Rに変換される、方法。

【1112】

179. 実施形態1～174のいずれか1つの方法であって、修飾前カップリングステップは、カップリング生成物組成物の遊離ヒドロキシル基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をカップリングする、方法。

20

【1113】

180. 修飾前カップリングステップは、カップリング生成物組成物のオリゴヌクレオチドの遊離5 — OHの少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をカップリングする、実施形態1～174のいずれか1つの方法。

【1114】

181. 修飾前カップリングステップは、1つ以上のアミノ基をカップリングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1115】

182. 修飾前カップリングステップは、カップリング生成物組成物の遊離第一級及び第二級アミノ基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をカップリングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

30

【1116】

183. 修飾前カップリングステップは、各々が独立にカップリング生成物組成物のオリゴヌクレオチドである複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のアミノ基をカップリングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1117】

184. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前カップリングステップは、
、
カップリング生成物組成物を第1の修飾前カップリング系と接触させること；及び
カップリング生成物組成物を第2の修飾前カップリング系と接触させること
を含む、方法。

40

【1118】

185. 実施形態184の方法であって、第1及び第2の修飾前カップリング系は、異なる、方法。

【1119】

186. 実施形態184の方法であって、第1の修飾前カップリング試薬系は、ヒドロキシル基よりもアミノ基のカッピングに選択的であり、第2の修飾前カップリング試薬系は、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にカップリングする、方法。

【1120】

187. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前カップリング試薬系は、

50

ピリジン／DMAP／Ac₂O；
 2，6－ルチジン／NMI／Ac₂O；
 2，4，6－コリジン／Ac₂O；
 トリエチルアミン／Ac₂O；
 DIEA／Ac₂O；
 N－メチルモルホリン／Ac₂O；
 2，6－ルチジン、次に所定の時間後にNMI／Ac₂O；
 2，6－ルチジン／Ac₂O；
 PhNCO／2，6－ルチジン；
 POS；
 POS、次にNMI／2，6－ルチジン／Ac₂O；又は
 2－（ジメチルアミノ）アセトニトリル／Ac₂O
 の溶液である、方法。

10

【1121】

188．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、
 ピリジン（2当量）／DMAP（触媒量）／Ac₂O（4当量）；
 2，6－ルチジン（2当量）／NMI（0.25当量）／Ac₂O（4当量）；
 2，4，6－コリジン／Ac₂O（4当量）；
 トリエチルアミン／Ac₂O（4当量）；
 DIEA／Ac₂O（4当量）；
 N－メチルモルホリン／Ac₂O（4当量）；
 2，6－ルチジン（2当量）、次に5分後にNMI（1当量）／Ac₂O（4当量）；
 2，6－ルチジン／Ac₂O（4当量）；
 PhNCO／2，6－ルチジン；
 POS（酸化及びプレキャッピングの両方）；
 POS（酸化及びプレキャッピングの両方）、次にNMI／2，6－ルチジン／Ac₂O
 ；又は
 2－（ジメチルアミノ）アセトニトリル／Ac₂O
 の溶液である、方法。

20

【1122】

189．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、
 2，6－ルチジン／Ac₂Oの溶液である、方法。

30

【1123】

190．実施形態187～189のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アセトニトリル中の溶液である、方法。

【1124】

191．前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、
 複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング組成物を提供し、
 各修飾前キャッピング生成物は、独立に、式O－Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

40

【1125】

192．前出のステップのいずれか1つの方法であって、各修飾前キャッピングステップは、
 複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供し、
 各修飾前キャッピング生成物は、独立に、式O－Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

【1126】

193．実施形態191～192のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップについて、
 修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの式O－Iのz（z^{PR}）は、対応するカップリング生成物オリゴヌクレオチドの式O－Iのz（z^{CP}）と同じである、方法。

50

【1127】

194. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、各々が独立に式O-Iのもの又はその塩である（式O-I中、

【化820】

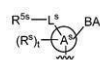


に結合している各LPは、独立に、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態である）複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1128】

195. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩である（式O-I中、

【化821】

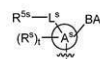


に結合していない各LPは、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各PLは、独立に、Pでない）、方法。

【1129】

196. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩である（式O-I中、

【化822】

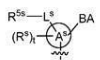


に結合していない各LPは、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各PLは、独立に、P(=O)、P(=S)又はPNである）、方法。

【1130】

197. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩である（式O-I中、

【化823】

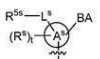


に結合している各LPは、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各-X-L5-R5は、独立に、-L7-R1であるか、又はH-X-L5-R5が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、R5又はR6の少なくとも一方は、-C(O)R'である）、方法。

【1131】

198. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、少なくとも1つの修飾前キャッピングステップについて、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式O-I中、

【化824】



10

20

30

40

50

に結合している L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 $X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【1132】

199. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、少なくとも1つの修飾前キャッピングステップについて、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式 $O-I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式 $O-I$ 中、

【化825】



10

に結合している L^P は、独立に、式 $VII-b$ のもの又はその塩形態であり、式中、各 $X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

【1133】

200. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $O-I$ のもの又はその塩である（式 $O-I$ 中、

【化826】



20

に結合していない各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 $X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である）、方法。

【1134】

201. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $O-I$ のもの又はその塩である（式 $O-I$ 中、

【化827】



30

に結合していない各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、且つ遊離第一級又は第二級アミノ基を含有しない）、方法。

【1135】

202. 実施形態126の方法であって、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)CH_3$ である、方法。

40

【1136】

203. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $O-I$ のもの又はその塩である（式中、各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 X は、独立に、 $-O-$ 又は $-S-$ である）、方法。

【1137】

204. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $O-I$ のもの又はその塩である（式中、各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその

50

塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、－O－である）、方法。

【1138】

205．修飾前キャッピングステップは、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供し、修飾前キャッピング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1139】

206．各修飾前キャッピングステップは、独立に、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供し、修飾前キャッピング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1140】

207．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1141】

208．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

修飾前キャッピング生成物組成物中の同じ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 $((DS)N_c \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1142】

209．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離－OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1143】

210．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離－OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1144】

211．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離－OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【1145】

212．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離－OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【1146】

213．実施形態209～212のいずれか1つの方法であって、遊離－OHは、遊離5'－OHである、方法。

【1147】

214．前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、毎回独立に同じ又は異なる修飾前キャッピング試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

10

20

30

40

50

【1148】

215. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、カップリング生成物組成物を接触させること、及び1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾することにより、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供することを含む、方法。

【1149】

216. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、カップリング生成物組成物を接触させること、及び1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾することにより、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供することを含む、方法。

10

【1150】

217. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、直前のカップリングステップにおいて形成されたインターヌクレオチド結合を修飾することを含む、方法。

【1151】

218. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、5'末端インターヌクレオチド結合を修飾することを含む、方法。

【1152】

219. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、 $-P(-)-$ である結合リンを持つインターヌクレオチド結合を修飾することを含む、方法。

20

【1153】

220. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、 P である）を修飾することを含む、方法。

【1154】

221. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、 P^L は、 P である）を修飾して式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、 P でない）を形成することを含む、方法。

【1155】

222. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、 P^L は、 P である）を修飾して式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、 $P(=O)$ 、又は $(P=S)$ 、又は P^N である）を形成することを含む、方法。

30

【1156】

223. 修飾ステップは、式VII又はその塩（式中、 P^L は P である）のインターヌクレオチド結合を修飾することにより、式VII又はその塩形態（式中、 P^L は $P(=O)$ 又は $(P=S)$ である）のインターヌクレオチド結合を形成することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1157】

224. 修飾ステップは、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチド中の式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合を修飾することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

40

【1158】

225. 修飾ステップは、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチド中の式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合を修飾することを含み、式VII又はその塩形態のインターヌクレオチド結合は、

【化828】



50

に結合している L P である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1159】

226. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾ステップは、各々が独立に式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩（式中、

【化829】



に結合している L P は、式 V I I のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、P L は、P である）である複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物又は複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を修飾すること；及び

各々が独立に式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩（式中、

【化830】



に結合している L P は、式 V I I のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、P L は、P でない）である複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供すること

を含む、方法。

【1160】

227. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾ステップは、酸化を含む、方法。

【1161】

228. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾ステップは、酸化を含み、この酸化は、-P(-)-結合リン原子を-P(=O)(-)-結合リン原子に変換する、方法。

【1162】

229. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、1 つ以上の酸化試薬を含む酸化試薬系である、方法。

【1163】

230. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、T B H P を含む、方法。

【1164】

231. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、T B H P / デカン / D C M を含む、方法。

【1165】

232. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、T B H P / デカン / D C M を含み、ここで、T B H P の濃度は、約 1.1 M である、方法。

【1166】

233. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、I₂ を含む、方法。

【1167】

234. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、I₂ / 水 / ピリジンを含む、方法。

【1168】

235. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾試薬系は、I₂ / 水 / ピリジンを含み、ここで、I₂ の濃度は、約 0.05 M である、方法。

【1169】

10

20

30

40

50

236. 修飾ステップは、硫化を含み、硫化は、 $-P(-)-$ 結合リン原子を $-P(=S)(-)-$ 結合リン原子に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1170】

237. 修飾ステップは、硫化を含み、硫化は、式VII-b又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は $-O-$ である）のインターヌクレオチド結合を、式VII又はその塩（式中、PLは $P(=S)$ であり、X、Y及びZの各々は $-O-$ である）のインターヌクレオチド結合に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1171】

238. 修飾ステップは、硫化を含み、硫化は、 $-P(-)-$ 結合リン原子を $-P(=O)(-X-Ls-R^5)-$ 結合リン原子（式中、Xは $-S-$ である）に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

10

【1172】

239. 修飾ステップは、硫化を含み、硫化は、式VII-b又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は $-O-$ である）のインターヌクレオチド結合を、式VII又はその塩（式中、PLは $P(=O)$ であり、Xは $-S-$ であり、Yは $-O-$ であり、及びZは $-O-$ である）のインターヌクレオチド結合に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1173】

240. 修飾ステップは、硫化を含み、硫化は、式VII-b又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は $-O-$ であり、及び $-X-Ls-R^5$ は $-Si(R)_3$ 基を含む）のインターヌクレオチド結合を、式VII又はその塩（式中、PLは $P(=O)$ であり、Xは $-S-$ であり、Yは $-O-$ であり、及びZは $-O-$ である）のインターヌクレオチド結合に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

20

【1174】

241. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾試薬系は、1つ以上の硫化試薬を含む硫化試薬系である、方法。

【1175】

242. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、硫化試薬系は、POS（3-フェニル-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン）、DDTT（（ジメチルアミノ-メチリデン）アミノ）-3H-1, 2, 4-ジチアゾリン-3-チオン）、DTD（ジメチルチアルムジスルフィド）、キサントヒドリド（XH）、S-（2-シアノエチル）メタンシルホノチオエート（MTS-CNE）又はフェニルアセチルジスルフィドから選択される硫化試薬を含む、方法。

30

【1176】

243. 実施形態242の方法であって、硫化試薬は、POSである、方法。

【1177】

244. 実施形態242の方法であって、硫化試薬は、DDTTである、方法。

【1178】

245. 実施形態242の方法であって、硫化試薬は、DTDである、方法。

【1179】

40

246. 実施形態242の方法であって、硫化試薬は、キサントヒドリドである、方法。

【1180】

247. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾試薬系は、アセトニトリル中のPOSであるか又はそれを含む、方法。

【1181】

248. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾試薬系は、アセトニトリル中のPOSであるか又はそれを含み、ここで、POSの濃度は、約0.1Mである、方法。

【1182】

50

249. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾試薬系は、ピリジン中のキサンタンヒドリドであるか又はそれを含む、方法。

【1183】

250. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾試薬系は、ピリジン中のキサンタンヒドリドであるか又はそれを含み、ここで、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.2 Mである、方法。

【1184】

251. 実施形態246の方法であって、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.05～0.5 Mである、方法。

【1185】

252. 実施形態246の方法であって、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.1 Mである、方法。

【1186】

253. 実施形態246の方法であって、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.15 Mである、方法。

【1187】

254. 実施形態246の方法であって、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.2 Mである、方法。

【1188】

255. 実施形態246の方法であって、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.25 Mである、方法。

【1189】

256. 実施形態251～255のいずれか1つの方法であって、溶媒は、ピリジンであるか又はそれを含む、方法。

【1190】

257. 実施形態251～256のいずれか1つの方法であって、溶媒は、アセトニトリルであるか又はそれを含む、方法。

【1191】

258. 実施形態251～257のいずれか1つの方法であって、溶媒は、ピリジン及びアセトニトリルを含み、且つピリジン：アセトニトリル比は、約5：1～1：5 v/vであるか、又は約5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4又は1：5である、方法。

【1192】

259. 実施形態258の方法であって、ピリジン：アセトニトリル比は、約1：1 v/vである、方法。

【1193】

260. 修飾ステップは、 $-P(-)-$ 結合リン原子を $-P(=N-)(-)-$ 結合リン原子に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

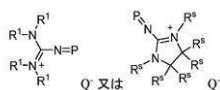
【1194】

261. 修飾ステップは、Pである P^L を、PNである P^L に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1195】

262. 修飾ステップは、Pである P^L を、

【化831】



に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1196】

10

20

30

40

50

263. 修飾ステップは、PであるPLを、
【化832】



に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1197】

264. 修飾ステップは、式VII-b又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は-O-である）のインターヌクレオチド結合を、式NL-III又はその塩（式中、X、Y及びZの各々は-O-である）のインターヌクレオチド結合に変換することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

10

【1198】

265. -X-LS-R⁵は、H-X-LS-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である）となるような構造のものである、実施形態261～264のいずれか1つの方法。

【1199】

266. R⁶は、-C(O)R'である、実施形態265の方法。

【1200】

20

267. R⁶は、-C(O)CH₃である、実施形態265の方法。

【1201】

268. 修飾試薬系は、アジドイミダゾリニウム塩を含む、実施形態260～267のいずれか1つの方法。

【1202】

269. アジドイミダゾリニウム塩は、2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェートである、実施形態268の方法。

【1203】

270. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、各々独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾組成物を提供する、方法。

30

【1204】

271. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、各修飾ステップは、各々独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法。

【1205】

272. 実施形態255～271のいずれか1つの方法であって、修飾ステップについて、修飾生成物オリゴヌクレオチドの式O-Iのz（z^{MD}）は、対応するカップリング生成物オリゴヌクレオチド（z^{CP}）又は修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチド（z^{PR}）の式O-Iのzと同じである、方法。

40

【1206】

273. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、

【化833】



に結合している各LPは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、PLは、Pでない、方法。

50

【1207】

274. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、

【化834】



に結合している各LPは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各PLは、独立に、P(=O)、P(=S)又はPNである、方法。

10

【1208】

275. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、

【化835】



に結合している各LPは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各PLは、独立に、P(=O)、P(=S)又はPNであり、式中、各-X-Ls-R5は、独立に、-L7-R1であるか、又はH-X-Ls-R5が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、R5又はR6の少なくとも一方は、-C(O)R'である、方法。

20

【1209】

276. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、

【化836】



に結合している各LPは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各PLは、独立に、P(=O)、P(=S)又はPNであり、式中、各-X-Ls-R5は、H-X-Ls-R5が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、R5又はR6の少なくとも一方は、-C(O)R'である、方法。

30

【1210】

277. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、

【化837】



に結合している各LPは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各PLは、独立に、P(=O)であり、式中、各-X-Ls-R5は、-S-Ls-R5である、方法。

40

【1211】

50

278. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、

【化838】



に結合している各L⁵Pは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各P^Lは、独立に、P(=O)であり、式中、各-X-L⁵-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹である、方法。

10

【1212】

279. 修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、各L⁵Pは、独立に、式VII又はその塩形態であり、且つ遊離第一級又は第二級アミノ基を含まない、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1213】

280. 修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、各L⁵Pは、独立に、式VII又はその塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、-O-である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

20

【1214】

281. 修飾ステップは、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1215】

282. 各修飾ステップは、独立に、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1216】

283. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

30

【1217】

284. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

40

修飾生成物組成物中の同じ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((DS)Nc×100)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1218】

285. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1219】

50

286. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1220】

287. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【1221】

288. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【1222】

289. 実施形態285～288のいずれか1つの方法であって、遊離-OHは、遊離5'-OHである、方法。

【1223】

290. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾ステップは、毎回独立に同じ又は異なる修飾試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

【1224】

291. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、複数のヒドロキシル基をキャッピングする、方法。

【1225】

292. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、複数の5'-OH基をキャッピングする、方法。

【1226】

293. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含む、方法。

【1227】

294. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、式 $R'-C(O)-LS-R^S$ のものである、方法。

【1228】

295. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、式 $R'-C(O)-LS-R^S$ のものであり、式中、 $R'-C(O)-$ は、 $-LS-R^S$ のヘテロ原子に結合する、方法。

【1229】

296. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、式 $R'-C(O)-LS-R^S$ のものであり、式中、 $R'-C(O)-$ は、 $-LS-R^S$ の酸素、窒素、ハロゲン又は硫黄に結合する、方法。

【1230】

297. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、無水物である、方法。

【1231】

298. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、 $R-NCO$ である、方法。

【1232】

299. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、 $Ph-NCO$ である、方法。

【1233】

300. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、塩基を含む、方法。

10

20

30

40

50

【1234】

301. 実施形態300の方法であって、塩基は、式N(R³)のものであり、式中、窒素原子は、 α -置換を有しない、方法。

【1235】

302. 実施形態300の方法であって、塩基は、任意選択で置換されているピリジンである、方法。

【1236】

303. 実施形態300の方法であって、塩基は、2'-位及び6'-位に置換基を含む置換ピリジンである、方法。

【1237】

304. 実施形態300の方法であって、塩基は、ピリジンである、方法。

【1238】

305. 実施形態300の方法であって、塩基は、2,6-フルチジンである、方法。

【1239】

306. 実施形態300の方法であって、塩基は、2,6-フルチジンである、方法。

【1240】

307. 実施形態300の方法であって、塩基は、トリエチルアミンである、方法。

【1241】

308. 実施形態300の方法であって、塩基は、DIEAである、方法。

【1242】

309. 実施形態300の方法であって、塩基は、N-メチルモルホリンである、方法。

【1243】

310. 実施形態300の方法であって、塩基は、2-(ジメチルアミノ)アセトニトリルである、方法。

【1244】

311. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、強求核剤又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。

【1245】

312. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、エステル化触媒又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。

【1246】

313. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMA P又はNMIである、方法。

【1247】

314. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、NMIである、方法。

【1248】

315. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMA Pである、方法。

【1249】

316. 実施形態166~170のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、強求核剤、カップリング生成物組成物と接触したときに1つ以上の強求核剤を提供することのできる1つ以上の試薬、1つ以上のエステル化触媒及びカップリング生成物組成物と接触したときに1つ以上のエステル化触媒を提供することのできる1つ以上の試薬から選択される1つ以上の試薬を含み、ここで、併用されるかかる1つ以上の試薬のレベルは、アシル化剤、塩基又は修飾生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して少なくとも0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量である、方法。

【1250】

10

20

30

40

50

317. 実施形態316の方法であって、レベルは、修飾後キャッピング試薬系の全てのアシル化剤に対して少なくとも0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量である、方法。

【1251】

318. 実施形態316の方法であって、レベルは、修飾生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して少なくとも1、1.1、1.2、1.5又は2当量である、方法。

【1252】

319. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、アミド化及びエステル化に効率的である、方法。

【1253】

320. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップが、修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の第一級及び第二級アミノ基並びに少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の遊離ヒドロキシル基をキャッピングする点で、修飾後キャッピングステップは、第一級及び第二級アミノ基のキャッピング並びに遊離ヒドロキシル基のキャッピングに効率的である、方法。

【1254】

321. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、修飾生成物組成物の遊離ヒドロキシル基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

【1255】

322. 修飾後キャッピングステップは、修飾生成物組成物の遊離5'-OH基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1256】

323. 修飾後キャッピングステップは、1つ以上のアミノ基をキャッピングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1257】

324. 修飾後キャッピングステップは、カップリング生成物組成物の遊離第一級及び第二級アミノ基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1258】

325. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、
カップリング生成物組成物を第1の修飾後キャッピング系と接触させること；及び
カップリング生成物組成物を第2の修飾後キャッピング系と接触させること
を含む、方法。

【1259】

326. 実施形態184の方法であって、第1及び第2の修飾後キャッピング系は、異なる、方法。

【1260】

327. 実施形態326の方法であって、第1の修飾後キャッピング試薬系は、ヒドロキシル基よりもアミノ基のキャッピングに選択的であり、第2の修飾後キャッピング試薬系は、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングする、方法。

【1261】

328. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、
ピリジン／DMAP／Ac₂O；

2，6-ルチジン／NMI／Ac₂O；

10

20

30

40

50

2, 4, 6-コリジン / Ac_2O ;
 トリエチルアミン / Ac_2O ;
 DIEA / Ac_2O ;
 N-メチルモルホリン / Ac_2O ;
 2, 6-ルチジン、次に所定の時間後に NMI / Ac_2O ;
 2, 6-ルチジン / Ac_2O ;
 PhNCO / 2, 6-ルチジン ; 又は
 2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル / Ac_2O
 を含む、方法。

【1262】

329. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、
 ピリジン (2当量) / DMAP (触媒量) / Ac_2O (4当量) ;
 2, 6-ルチジン (2当量) / NMI (0.25当量) / Ac_2O (4当量) ;
 2, 4, 6-コリジン / Ac_2O (4当量) ;
 トリエチルアミン / Ac_2O (4当量) ;
 DIEA / Ac_2O (4当量) ;
 N-メチルモルホリン / Ac_2O (4当量) ;
 2, 6-ルチジン (2当量)、次に5分後 NMI (1当量) / Ac_2O (4当量) ;
 2, 6-ルチジン / Ac_2O (4当量) ;
 PhNCO / 2, 6-ルチジン ; 又は
 2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル / Ac_2O
 を含む、方法。

【1263】

330. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、
 2, 6-ルチジン / NMI / Ac_2O の溶液である、方法。

【1264】

331. 実施形態328~330のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アセトニトリル中の溶液である、方法。

【1265】

332. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、
 各々独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング組成物を提供する、方法。

【1266】

333. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、各修飾後キャッピングステップは、
 各々独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、方法。

【1267】

334. 実施形態332~333のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップについて、
 修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの式O-Iのz (z^{PT}) は、対応する修飾生成物オリゴヌクレオチドの式O-Iのz (z^{MD}) と同じである、方法。

【1268】

335. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、
 複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、
 式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、各LPは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、PLは、Pでない、方法。

【1269】

336. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、
 複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に

10

20

30

40

50

、式 O-I のもの又はその塩であり、式 O-I 中、各 L^P は、独立に、式 V I I のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、P (=O)、P (=S) 又は P^N である、方法。

【1270】

337. 修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 O-I 又はその塩であり、式中、式 O-I 中の各 L^P は、独立に、式 V I I 又はその塩形態（式中、各 P^L は、独立に、P (=O) 又は P (=S) である）のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか 1 つの方法。

【1271】

338. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 O-I のもの又はその塩であり、式 O-I 中、各 L^P は、独立に、式 V I I のもの又はその塩形態であり、式中、各 -X-L^S-R⁵ は、独立に、-L⁷-R¹ であるか、又は H-X-L^S-R⁵ が式 I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、I I、I I-a、I I-b、I I I、I I I-a 又は I I I-b の化合物となるような構造であり、式中、R⁵ 又は R⁶ の少なくとも一方は、-C(O)R' である、方法。

10

【1272】

339. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1 つ以上の L^P を含む式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、P^L は、P (=O) であり、及び -X-L^S-R⁵ は、-L⁷-R¹ である、方法。

20

【1273】

340. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1 つ以上の L^P を含む式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、P^L は、P (=O) であり、及び -X-L^S-R⁵ は、-S-L^S-R⁵ である、方法。

【1274】

341. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1 つ以上の L^P を含む式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、P^L は、P (=S) であり、及び H-X-L^S-R⁵ が式 I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、I I、I I-a、I I-b、I I I、I I I-a 又は I I I-b の化合物となるような構造であり、式中、R⁵ 又は R⁶ の少なくとも一方は、-C(O)R' である、方法。

30

【1275】

342. 修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1 つ以上の L^P（式中、P^L は P^N であり、及び H-X-L^S-R⁵ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 I I、式 I I-a、式 I I-b、式 I I I、式 I I I-a 又は式 I I I-b の化合物（式中、R⁵ 又は R⁶ の少なくとも一方は -C(O)R' である）となるような構造のものである）を含む式 O-I 又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

40

【1276】

343. 修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 O-I 又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式 V I I 又はその塩形態（Y 及び Z の各々は -O- である）である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法。

【1277】

50

344. 修飾後キャッピングステップは、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1278】

345. 各修飾後キャッピングステップは、独立に、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1279】

346. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

10

【1280】

347. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

20

修飾後キャッピング生成物組成物中の同じ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 $((DS)Nc \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1281】

348. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、毎回独立に同じ又は異なる修飾後キャッピング試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

【1282】

349. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、強求核剤及び／又はエステル化触媒は、キャッピング試薬系中3～10%（液体化合物について体積／体積；固体化合物について重量／体積）濃度で、溶媒としてのACN又はTHF中5～10% Ac_2O (v/v)、5～15% 2, 6-フルチジン (v/v) と共に、且つキャッピング試薬系と0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10分間接触する全てのオリゴヌクレオチドと比べて10当量超で使用したとき、複数のオリゴヌクレオチドの5'-OHのエステル化の少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の完了を提供する化合物である、方法。

30

【1283】

350. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、キャッピングしようとするヒドロキシル基のキャッピング効率に関してホスホロアミダイト化学に基づく従来のオリゴヌクレオチド合成のキャッピング条件と同等又は同一である、方法。

40

【1284】

351. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化ステップを含み、脱ブロック化試薬系は、脱ブロック化試薬を含み、脱ブロック化試薬は、酸である、方法。

【1285】

352. 実施形態348の方法であって、酸は、DCA（ジクロロ酢酸）である、方法。

50

【1286】

353. 実施形態348の方法であって、脱ブロック化試薬系は、トルエン中3% DCAである、方法。

【1287】

354. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化ステップを含み、ここで、

接触させる修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立にオリゴヌクレオチドであるか；又は

接触させる修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立にオリゴヌクレオチドであり；及び

脱ブロック化基は、修飾又は修飾後キャッピング複数のオリゴヌクレオチドの複数のブロック化されたヒドロキシル基を複数の遊離ヒドロキシル基に変換する、方法。

【1288】

355. 実施形態354の方法であって、脱ブロック化基は、修飾又は修飾後キャッピング複数のオリゴヌクレオチドの複数の5'-ブロック化されたヒドロキシル基を複数の5'-遊離ヒドロキシル基に変換する、方法。

【1289】

356. 実施形態354の方法であって、脱ブロック化ステップは、修飾又は修飾後キャッピング複数のオリゴヌクレオチドの複数のDMTrブロック化された5'-ブロック化ヒドロキシル基を複数の5'-遊離ヒドロキシル基に変換する、方法。

【1290】

357. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化ステップを含み、ここで、

接触させる修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、R⁵Sは、-ORであり、式中、Rは、-Hでなく、及び各LPは、式O-Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、PLは、Pでなく；又は

接触させる修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、R⁵Sは、-ORであり、式中、Rは、-Hでなく、及び各LPは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、PLは、Pでなく；及び脱ブロック化ステップは、-OR（式中、Rは、-Hでない）からのR⁵Sを-OHに変換する、方法。

【1291】

358. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化基は、直前のカップリングステップのカップリングされたパートナー化合物のヌクレオシド単位に対応するヌクレオシド単位中のブロック化されたヒドロキシル基のみを脱ブロック化する、方法。

【1292】

359. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、脱ブロック化ステップは、各々独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング組成物を提供する、方法。

【1293】

360. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、各脱ブロック化ステップは、各々独立に、式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、方法。

【1294】

361. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化ステップについて、脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドの式O-Iのz（z^{DB}）は、対応する修飾生成物オリゴヌクレオチド（z^{MD}）又は修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチド（z^{PT}）の式O-Iのzと同じである、方法。

【1295】

362. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式中、 R^5 は、 $-OH$ である、方法。

【1296】

363. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式中、 R^5 は、 $5'-OH$ である、方法。

【1297】

364. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、各 L^P は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^L は、 P でない、方法。

10

【1298】

365. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、各 L^P は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は P^N である、方法。

【1299】

366. 脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、式O-I中の各 L^P は、独立に、式VII又はその塩形態（式中、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ である）のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。

20

【1300】

367. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R'$ である、方法。

30

【1301】

368. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 $P(=O)$ であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【1302】

369. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 O であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-S-L^S-R^5$ である、方法。

40

【1303】

370. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 $P(=S)$ であり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R'$ である、方法。

50

【1304】

371. 脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P （式中、 P^L は P^N であり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである）を含む式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1305】

372. 脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式VII又はその塩形態（式中、Y及びZの各々は $-O-$ である）である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

10

【1306】

373. 脱ブロック化ステップは、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1307】

374. 各脱ブロック化ステップは、独立に、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

20

【1308】

375. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1309】

376. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

30

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

脱ブロック化生成物組成物中の同じ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 $((DS)^{Nc} \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び Nc は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1310】

377. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、脱ブロック化ステップは、毎回独立に同じ又は異なる脱ブロック化試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

40

【1311】

378. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のオリゴヌクレオチドの所望の長さが実現して複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物が提供されるまでステップ(1)～(5)を複数回繰り返すことを含む、方法。

【1312】

379. 所望の長さは、複数のオリゴヌクレオチドの共通の長さである、実施形態278の方法。

【1313】

50

380. 各サイクル後生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1314】

381. 各サイクル後生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1315】

382. 各サイクル後生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態（式中、P^LはPでない）である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

10

【1316】

383. 前出のステップのいずれか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、各L^Pは、独立に、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各P^Lは、独立に、P(=O)、P(=S)又はP^Nである、方法。

【1317】

384. サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩であり、式中、式O-I中の各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態（式中、各P^Lは、独立に、P(=O)又はP(=S)である）のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。

20

【1318】

385. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式O-I中、各L^Pは、独立に、式V I Iのもの又はその塩形態であり、式中、各-X-L^S-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹であるか、又はH-X-L^S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、I I、I I-a、I I-b、I I I、I I I-a又はI I I-bの化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、-C(O)R'である、方法。

【1319】

386. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上のL^Pを含む式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、P^Lは、P(=O)であり、及び-X-L^S-R⁵は、-L⁷-R¹である、方法。

30

【1320】

387. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上のL^Pを含む式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、P^Lは、P(=S)であり、及び-X-L^S-R⁵は、-L⁷-R¹である、方法。

【1321】

388. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上のL^Pを含む式O-Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、P^Lは、P^Nであり、及び-X-L^S-R⁵は、-L⁷-R¹である、方法。

40

【1322】

389. サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上のL^P（式中、P^LはP(=O)であり、及び-X-L^S-R⁵は-S-L^S-R⁵である）を含む式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1323】

50

390. サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P （式中、 P^L は、 $P (=S)$ であり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである）を含む式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1324】

391. サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P （式中、 P^L は P^N であり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである）を含む式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

10

【1325】

392. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-Iのもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、 $-O-$ である、方法。

20

【1326】

393. サイクル後ステップは、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1327】

394. 各サイクル後ステップは、独立に、各々が独立に支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物を提供する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1328】

395. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

30

【1329】

396. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

40

サイクル後生成物組成物中の同じ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 $((DS)^{Nc} \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び Nc は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

【1330】

397. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを更に修飾することを含む、方法。

【1331】

50

398. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを脂質部分とコンジュゲートすることを含む、方法。

【1332】

399. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドをターゲティング部分とコンジュゲートすることを含む、方法。

【1333】

400. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドをターゲティング部分とコンジュゲートすることを含み、このターゲティング部分は、細胞受容体リガンドである、方法。

【1334】

401. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドをターゲティング部分とコンジュゲートすることを含み、このターゲティング部分は、炭水化物部分である、方法。

【1335】

402. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを炭水化物部分とコンジュゲートすることを含む、方法。

【1336】

403. 複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物にサイクル後修飾試薬系を提供すること；

複数のオリゴヌクレオチドから1つ以上のキラル補助基部分を除去することを含むサイクル後修飾ステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1337】

404. サイクル後修飾ステップは、1つ以上のキラル補助基を除去する、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1338】

405. サイクル後修飾ステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物にサイクル後修飾試薬系を提供すること；

式VII又はその塩形態（式中、 P^L は $P(=S)$ である）の1個以上のインターヌクレオチド結合をホスホロチオエートインターヌクレオチド結合 $[-O-P(=O)(-SH)-O-]$ 又はその塩形態に変換することを含む、方法。

【1339】

406. サイクル後修飾ステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物にサイクル後修飾試薬系を提供すること；

式VII又はその塩形態（式中、 P^L は P^N である）の1個以上のインターヌクレオチド結合を、それぞれ独立に、式 N^L-n-1 、式 N^L-n-2 、式 N^L-n-3 、式 N^L-n-4 、式 N^L 、式 N^L-a-1 、式 N^L-a-2 、式 N^L-b-1 、式 N^L-b-2 、式 N^L-c-1 、式 N^L-c-2 、式 N^L-d-1 又は式 N^L-d-2 の1個以上のインターヌクレオチド結合に変換すること

を含む、方法。

【1340】

407. サイクル後修飾ステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物にサイクル後修飾試薬系を提供すること；

式VII又はその塩形態（式中、 P^L は $P(=S)$ であり、及び $-X-L^S-R^5$ は $-Si(R)_3$ 部分を含む）の1個以上のインターヌクレオチド結合をホスホロチオエートインターヌクレオチド結合 $[-O-P(=O)(-SH)-O-]$ 又はその塩形態に変換すること

10

20

30

40

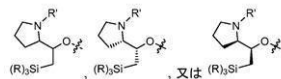
50

を含む、方法。

【1341】

408. $X-L-S-R^5$ は、

【化839】



である $-Si(R)_3$ 部分を含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1342】

409. R' は、 $-H$ である、実施形態408の方法。

【1343】

410. R' は、 $-C(O)R$ である、実施形態408の方法。

【1344】

411. R' は、 $-C(O)CH_3$ である、実施形態408の方法。

【1345】

412. $-Si(R)_3$ は、 $-SiPh_2Me$ である、実施形態408～411のいずれか1つの方法。

【1346】

413. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、 F^- を含む、方法。

【1347】

414. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、 $HFPiR$ を含む、方法。

【1348】

415. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、 $3HFTEA$ を含む、方法。

【1349】

416. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、フッ化テトラブチルアンモニウムを含む、方法。

【1350】

417. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケートを含む、方法。

【1351】

418. サイクル後修飾ステップを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物にサイクル後修飾試薬系を提供すること；

式VII又はその塩形態（式中、各 PL は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は PN であり、及び各 $-X-L-S-R^5$ は、独立に、塩基に不安定なキラル補助基を含む）の1個以上のインターヌクレオチド結合を、天然リン酸結合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合及び式 $NL-n-1$ 、式 $NL-n-2$ 、式 $NL-n-3$ 、式 $NL-n-4$ 、式 NL 、式 $NL-a-1$ 、式 $NL-a-2$ 、式 $NL-b-1$ 、式 $NL-b-2$ 、式 $NL-c-1$ 、式 $NL-c-2$ 、式 $NL-d-1$ 又は式 $NL-d-2$ のインターヌクレオチド結合から独立に選択される1個以上のインターヌクレオチド結合に変換すること

を含む、方法。

【1352】

419. サイクル後修飾ステップを含む、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法であって、サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物にサイクル後修飾試薬系を提供すること；

式VII又はその塩形態（式中、各 PL は、独立に、 $P(=O)$ 、 $P(=S)$ 又は PN であり、及び各 $-X-L-S-R^5$ は、独立に、塩基に不安定なキラル補助基を含む）の1個

10

20

30

40

50

以上のインターヌクレオチド結合を、天然リン酸結合、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合及び式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1又は式NL-d-2のインターヌクレオチド結合から独立に選択される1個以上のインターヌクレオチド結合に変換することを含む、方法。

【1353】

420. 複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物は、実施形態378~402のいずれか1つのサイクル後生成物組成物である、実施形態418~419のいずれか1つの方法。

【1354】

421. 式VII又はその塩形態（式中、PLはP(=O)である）の1個以上のインターヌクレオチド結合は、1つ以上の天然リン酸結合に変換される、実施形態418~420のいずれか1つの方法。

【1355】

422. 式VII又はその塩形態（式中、PLはPNである）の1個以上のインターヌクレオチド結合は、独立に、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1又は式NL-d-2の1個以上のインターヌクレオチド結合に変換される、実施形態418~421のいずれか1つの方法。

【1356】

423. 式VII又はその塩形態（式中、PLはPNである）の1個以上のインターヌクレオチド結合は、独立に、n001に変換される、実施形態418~422のいずれか1つの方法。

【1357】

424. 式VII又はその塩形態（式中、PLはP(=S)である）の1個以上のインターヌクレオチド結合は、1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合に変換される、実施形態418~423のいずれか1つの方法。

【1358】

425. 塩基に不安定なキラル補助基を含む各-X-LS-R⁵は、独立に、H-X-LS-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である）となるような構造のものである、実施形態418~424のいずれか1つの方法。

【1359】

426. 塩基に不安定なキラル補助基を含む各-X-LS-R⁵は、独立に、H-X-LS-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c又は式I-dの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である）となるような構造のものである、実施形態418~425のいずれか1つの方法。

【1360】

427. キラル補助基を含む各-X-LS-R⁵は、独立に、H-X-LS-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物となるような構造のものであり、任意選択により、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1361】

428. キラル補助基を含む各-X-LS-R⁵は、独立に、H-X-LS-R⁵が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c又は式I-dの化合物（任意選択で、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は-C(O)R'である）となるような構造のものである、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1362】

10

20

30

40

50

429. R^2 は、1つ以上の電子求引基を含む、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1363】

430. R^2 は、 $-CH_2-CH$ （電子求引基）₂ 又は $-CH_2-CH_2$ （電子求引基）である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1364】

431. R^2 は、 $-L'-L''-R'$ である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1365】

432. R^2 は、 $-CH_2SO_2R'$ である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。 10

【1366】

433. R^2 は、 $-CH_2SO_2R'$ であり、式中、 R' は、任意選択により置換されているフェニルである、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1367】

434. R^2 は、 $-CH_2SO_2Ph$ である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1368】

435. R^2 は、任意選択により置換されている

【化840】

20



である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1369】

436. R^2 は、任意選択により置換されている

【化841】



である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。 30

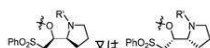
【1370】

437. 各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が表5～表17から選択される化合物又はそのエナンチオマー若しくはジアステレオマーとなるような構造のものである塩基に不安定なキラル補助基を含む、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1371】

438. 各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、

【化842】



40

である、実施形態425～428のいずれか1つの方法。

【1372】

439. R' は、 $-H$ である、実施形態438の方法。

【1373】

440. R' は、 $-C(O)R$ である、実施形態438の方法。

【1374】

441. R' は、 $-C(O)CH_3$ である、実施形態438の方法。

【1375】

442. サイクル後修飾試薬系は、塩基を含む、実施形態418～441のいずれか1つ 50

の方法。

【1376】

443. 塩基は、NR₃の構造を有する、実施形態442の方法。

【1377】

444. 塩基は、DEAである、実施形態443の方法。

【1378】

445. サイクル後修飾試薬系は、塩基と溶媒とを含む、実施形態442～444のいずれか1つの方法。

【1379】

446. サイクル後修飾試薬系は、塩基と溶媒とを含む、実施形態442～445のいずれか1つの方法。 10

【1380】

447. 溶媒は、アセトニトリルである、実施形態446の方法。

【1381】

448. サイクル後修飾試薬系は、アセトニトリル中20% DEAである、実施形態446の方法。

【1382】

449. サイクル後修飾ステップは、水を含む塩基性条件にサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを接触させる前に実施される、実施形態418～448のいずれか1つの方法。

【1383】

450. サイクル後修飾ステップは、脱保護及び／又は切断前に実施される、実施形態418～449のいずれか1つの方法。 20

【1384】

451. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数のオリゴヌクレオチドを1つ以上の切断／脱保護試薬系と接触させること
を含む切断／脱保護ステップを含み；
切断／脱保護ステップは、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物を提供する、方法。

【1385】

452. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、各々が独立に支持体に負荷されている複数のオリゴヌクレオチドを1つ以上の切断／脱保護試薬系と接触させること
を含む切断／脱保護ステップを含み；
切断／脱保護ステップは、各々固体支持体から切断される複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物を提供する、方法。 30

【1386】

453. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護ステップは、各々が独立に支持体に負荷されている複数のオリゴヌクレオチドを1つ以上の切断／脱保護試薬系と接触させること；
オリゴヌクレオチドの1つ以上のブロック基を脱保護すること；
支持体からオリゴヌクレオチドを切断すること 40

を含み；及び
切断／脱保護ステップは、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物を提供する、方法。

【1387】

454. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、塩基を含む、方法。

【1388】

455. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、濃NH₄OHを含む、方法。

【1389】

456. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、金属キレーターを含む、方法。

【1390】

457. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、メルカプトエタノール、1-ドデカンチオール、ジチオスレイトール(DTT)、チオフェノール、1,2-ジアミノエタン、1,3-ジアミノプロパン、2,3-メルカプト1-プロパンスルホン酸、2,3-メルカプトプロパン-1-オール又はメソ2,3-ジメルカプトコハク酸を含む、方法。

【1391】

458. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、EDTAを含む、方法。 10

【1392】

459. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、切断／脱保護ステップは、高温を含む、方法。

【1393】

460. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドである、前出のステップのいずれか1つの方法。

【1394】

461. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各L^Pは、独立に、式V I I、式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1若しくは式NL-d-2又はその塩形態(式中、L^PはPでない)のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。 20

【1395】

462. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態(式中、各L^Pは、独立に、P(=O)である)のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。 30

【1396】

463. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態(式中、各Xは、独立に、-O-又は-S-である)のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。

【1397】

464. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各L^Pは、独立に、式V I I又はその塩形態(式中、Y及びZの各々は-O-である)のインターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。 40

【1398】

465. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各L^Pは、独立に、天然リン酸結合(-O-P(=O)(-OH)-O-又はその塩形態)、ホスホロチオエート結合(-O-P(=O)(-SH)-O-又はその塩形態)又は式NL-n-1、式NL-n-2、式NL-n-3、式NL-n-4、式NL、式NL-a-1、式NL-a-2、式NL-b-1、式NL-b-2、式NL-c-1、式NL-c-2、式NL-d-1又は式NL-d-2の非負電荷インターヌクレオチド結合である、前出のステップのいずれか1つの方法。 50

【1399】

466. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各LPは、独立に、天然リン酸結合($-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})-\text{O}-$ 又はその塩形態)、ホスホロチオエート結合($-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{SH})-\text{O}-$ 又はその塩形態)又はn001である、前出のステップのいずれか1つの方法。

【1400】

467. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式O-I又はその塩のオリゴヌクレオチドであり、式中、式O-I中の各LPは、独立に、天然リン酸結合[$-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})-\text{O}-$ 又はその塩形態]又はホスホロチオエート結合[$-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{SH})-\text{O}-$ 又はその塩形態]である、前出のステップのいずれか1つの方法。

10

【1401】

468. 最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、支持体に負荷されていない、前出のステップのいずれか1つの方法。

【1402】

469. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1403】

470. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

20

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

最終生成物組成物中の同じ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($(\text{DS})\text{Nc} \times 100$)%は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、方法。

30

【1404】

471. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、少なくとも約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%又は75%の粗純度の最終生成物組成物を提供する、方法。

【1405】

472. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、粗純度は、%完全長生成物である、方法。

40

【1406】

473. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、粗純度は、UV260nmで観察されるLC-UVによって評価したときの%完全長生成物である、方法。

【1407】

474. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、クロマトグラフィー又は電気泳動法を用いて最終生成物組成物を精製することを含む、方法。

【1408】

475. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、HPLCを用いて最終生成物組成物を精製することを含む、方法。

【1409】

50

476. 複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗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は、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

粗組成物中の同じ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 $((DS) N_c \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物。

10

【1410】

477. 複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗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は、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

20

粗組成物中の同じ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 $((DS) N_c \times 100)\%$ は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%であり、及び N_c は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数であり；

少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%又は75%の粗純度を有する、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物。

【1411】

478. 実施形態475～477のいずれか1つの組成物であって、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から且つ任意の更なる精製前に切断される、組成物。

30

【1412】

479. 実施形態475～477のいずれか1つの組成物であって、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から脱塩後及び任意の更なる精製前に切断される、組成物。

【1413】

480. 前出の実施形態のいずれか1つの組成物であって、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、任意のクロマトグラフ又はゲル精製前である、組成物。

【1414】

40

481. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、粗純度は、%完全長生成物である、方法又は組成物。

【1415】

482. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、粗純度は、UV260nmで観察されるLC-UVによって評価したときの%完全長生成物である、方法又は組成物。

【1416】

483. 組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドと試薬系の試薬とを含み、複数のオリゴヌクレオチドは、前出の実施形態のいずれか1つの修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドであり；

50

試薬系は、前出の実施形態のいずれか1つの修飾前又は修飾後キャッピング試薬系であり；及び

修飾後キャッピング試薬系は、複数のオリゴヌクレオチドに接触する、組成物。

【1417】

484. 実施形態483の組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、支持体に負荷される、組成物。

【1418】

485. 実施形態483～484のいずれか1つの組成物であって、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

粗組成物中の同じ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((DS) Nc × 100) %は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %又は99 %であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、組成物。

【1419】

486. 実施形態483～484のいずれか1つの組成物であって、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数の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インターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

粗組成物中の同じ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((DS) Nc × 100) %は、複数のオリゴヌクレオチドであり、式中、DSは、少なくとも80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %又は99 %であり、及びNcは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の数である、組成物。

【1420】

487. DSは、少なくとも85 %である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1421】

488. DSは、少なくとも87 %である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1422】

489. DSは、少なくとも88 %である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1423】

490. DSは、少なくとも89 %である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1424】

491. DSは、少なくとも90 %である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1425】

492. DSは、少なくとも92 %である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1426】

10

20

30

40

50

493. DSは、少なくとも95%である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1427】

494. DSは、少なくとも97%である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1428】

495. DSは、少なくとも98%である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1429】

496. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、支持体は、固体支持体である、方法又は組成物。 10

【1430】

497. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、支持体は、ポリスチレン支持体である、方法又は組成物。

【1431】

498. 実施形態1～487のいずれか1つの方法又は組成物であって、支持体は、CPG支持体である、方法又は組成物。

【1432】

499. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、支持体は、約50～300 $\mu\text{mol/g}$ の単位負荷容量を有する、方法又は組成物。 20

【1433】

500. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、支持体は、約50～80、80～100、100～120、120～140、140～160、160～180、180～210又は210～250 $\mu\text{mol/g}$ の単位負荷容量を有する、方法又は組成物。

【1434】

501. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドは、リンカーを介して固体支持体に連結される、方法又は組成物。

【1435】

502. リンカーは、CNAリンカーである、実施形態501の方法又は組成物。 30

【1436】

503. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25核酸塩基の長さを有する、方法又は組成物。

【1437】

504. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、各核酸塩基又はBAは、独立に、A、T、C、G及びUから選択される任意選択で置換又は保護されている核酸塩基である、方法又は組成物。

【1438】

505. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、1つ以上の修飾糖部分を含む、方法又は組成物。 40

【1439】

506. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

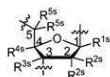
【化843】



の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1440】

507. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、
【化844】

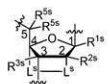


の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【 1 4 4 1 】

508. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

【化 8 4 5】



の構造を有する 1 つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【 1 4 4 2 】

509. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

【化 8 4 6】



の構造を有する 1 つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【 1 4 4 3 】

510. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

【化 8 4 7】



の構造を有する1つ以上の糖部分を含み、式中、 $-L S-$ は、 $-CH_2-$ である、方法又は組成物。

【 1 4 4 4 】

511. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

【化 8 4 8】



の構造を有する1つ以上の糖部分を含み、式中、 $-LS-$ は、 $-(S)-CHR-$ であり、式中、Rは、 $-H$ でない、方法又は組成物。

【 1 4 4 5 】

512. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

【化 8 4 9】



の構造を有する 1 つ以上の糖部分を含み、式中、 $-LS-$ は、 $-(R)-CH_2R-$ であり、式中、R は、 $-H$ でない、方法又は組成物。

【1 4 4 6】

5 1 3. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

10

【化 8 5 0】



の構造を有する 1 つ以上の糖部分を含み、式中、 $-LS-$ は、 $-CH_2R-$ である、方法又は組成物。

【1 4 4 7】

5 1 4. 前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

20

【化 8 5 1】



の構造を有する 1 つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1 4 4 8】

5 1 5. 複数のうちのオリゴヌクレオチドは、独立に、

【化 8 5 2】



30

の構造を有する 1 つ以上の糖部分を含む、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物。

【1 4 4 9】

5 1 6. C 1 は、核酸塩基又は B A に連結される、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物。

【1 4 5 0】

5 1 7. 少なくとも 1 つの糖部分について、 R^2 は、 $-H$ である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物。

【1 4 5 1】

40

5 1 8. 1 つ以上又は少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 個の糖部分について、 R^2 は、 $-H$ である、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物。

【1 4 5 2】

5 1 9. 少なくとも 1 つの糖部分について、 R^2 は、 $-H$ でない、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物。

【1 4 5 3】

5 2 0. 1 つ以上又は少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 個の糖部分について、 R^2 は、 $-H$ でない、前出の実施形態のいずれか 1 つの方法又は組成物。

50

【1454】

521. 少なくとも1つの糖部分について、 R^2s は、 $-F$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1455】

522. 1つ以上又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^2s は、 $-F$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1456】

523. 1つ以上又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^2s は、 $-OR$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。 10

【1457】

524. 少なくとも1つの糖部分について、 R^2s は、 $-OH$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1458】

525. 少なくとも1つの糖部分について、 R^2s は、 $-O-PG$ であり、式中、 PG は、オリゴヌクレオチドが所望の長さに達した後に除去される保護基である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1459】

526. 少なくとも1つの糖部分について、 R^2s は、 $-OSi(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、 H でない、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。 20

【1460】

527. 少なくとも1つの糖部分について、 R^2s は、 $-OTBS$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1461】

528. R^2s を含むオリゴヌクレオチドを、フッ化物を含む試薬系と接触させることを含む、実施形態525～527のいずれか1つの方法又は組成物。

【1462】

529. 試薬系は、 HF -ピリジンを含む、実施形態528の方法又は組成物。

【1463】

530. 試薬系は、 $3HF$ -TEAを含む、実施形態528の方法又は組成物。 30

【1464】

531. 試薬系は、フッ化テトラブチルアンモニウムを含む、実施形態528の方法又は組成物。

【1465】

532. 試薬系は、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケートを含む、実施形態528の方法又は組成物。

【1466】

533. 1つ以上又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^2s は、 $-OMe$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。 40

【1467】

534. 1つ以上又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^2s は、 $-MOE$ である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1468】

535. 1つ以上又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分は、連続している、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1469】

536. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、1～50個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（Ncは、50以上又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20である）、方法又は組成物。

【1470】

537. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、1～50個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたホスホロチオエート結合を含む（Ncは、50以上又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20である）、方法又は組成物。

10

【1471】

538. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、1～50個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の天然リン酸結合を含む、方法又は組成物。

【1472】

539. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合は、連続している、方法又は組成物。

20

【1473】

540. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の天然リン酸結合は、連続している、方法又は組成物。

【1474】

541. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Rp)_n(Sp)_p$ （式中、nは、1～10であり、p及びmの各々は、独立に、1～50である）を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

30

【1475】

542. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)_m(Rp)_n(Sp)_p$ （式中、nは、1～10であり、p及びmの各々は、独立に、1～50である）を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1476】

543. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Rp)_n(Sp)_p$ （式中、nは、1であり、mは、2～50であり、及びpは、2～50である）を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

40

【1477】

544. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)_m(Rp)_n(Sp)_p$ （式中、nは、1であり、mは、2～50であり、及びpは、2～50である）を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1478】

545. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Op)_n(Sp)_p$ （式中、nは、1～10であり、pは、1～50である）を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1479】

50

546. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)p(Op)n$ (式中、 n は、1～10であり、 p は、1～50である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1480】

547. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、1～10であり、 p 及び m の各々は、独立に、1～50である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1481】

548. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、1であり、 m は、2～50であり、及び p は、2～50である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

10

【1482】

549. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Rp)n(Sp)p$ 又は $(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、1であり、各 p は、独立に、2～50である)から独立に選択される2つ以上の単位を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1483】

550. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、2つ以上の $(Rp)n(Sp)p$ (式中、 n は、1であり、各 p は、独立に、2～50である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

20

【1484】

551. 生成物オリゴヌクレオチドは、それぞれ独立に、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合と非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1485】

552. 生成物オリゴヌクレオチドは、それぞれ独立に、キラル制御されたホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とキラル制御された非負電荷インターヌクレオチド結合とを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

30

【1486】

553. 生成物オリゴヌクレオチド中の各キラルインターヌクレオチド結合は、独立に、ホスホロチオエートインターヌクレオチド結合又は非負電荷インターヌクレオチド結合である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1487】

554. 非負電荷インターヌクレオチド結合は、 $n001$ である、実施形態551～553のいずれか1つの方法又は組成物。

【1488】

555. 各キラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されている、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

40

【1489】

556. 複数のうちのオリゴヌクレオチドは、それぞれ骨格キラル中心パターンを含む領域を含む、実施形態541～555のいずれか1つの方法又は組成物。

【1490】

557. 実施形態556の方法又は組成物であって、領域の各糖部分は、独立に、2個の2'-Hを有する、方法。

【1491】

558. 実施形態556～557のいずれか1つの方法又は組成物であって、領域に、1つ以上の糖修飾を含む5'-領域が隣接する、方法。

【1492】

50

559. 実施形態558の方法又は組成物であって、5' - 領域の各糖部分は、独立に、糖修飾を含む、方法。

【1493】

560. 実施形態556～559のいずれか1つの方法又は組成物であって、領域に、1つ以上の糖修飾を含む3' - 領域が隣接する、方法。

【1494】

561. 実施形態560の方法又は組成物であって、3' - 領域の各糖部分は、独立に、糖修飾を含む、方法。

【1495】

562. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、DMD配列の一部と同一の又は相補的な塩基配列を共有する、方法又は組成物。

10

【1496】

563. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、HTT配列の一部と同一の又は相補的な塩基配列を共有する、方法又は組成物。

【1497】

564. 前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、SNPを含有するHTT配列の一部と同一の又は相補的な塩基配列を共有する、方法又は組成物。

20

【1498】

565. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、最終オリゴヌクレオチド生成物は、固体である、方法。

【1499】

566. 前出の実施形態のいずれか1つの方法であって、最終オリゴヌクレオチド生成物は、オリゴヌクレオチド溶液である、方法。

【1500】

567. 複数のうちのオリゴヌクレオチドが共有する塩基配列又はオリゴヌクレオチドの塩基配列は、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号の塩基配列であるか又はそれを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

30

40

【1501】

568. 複数のうちのオリゴヌクレオチドが共有する骨格キラル中心パターン又はオリゴヌクレオチドの骨格キラル中心パターンは、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第847

50

0987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号の骨格キラル中心パターンであるか又はそれを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

10

【1502】

569. オリゴヌクレオチドは、複数のうちのオリゴヌクレオチドが同じであり、それらは、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号のオリゴヌクレオチドである、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

20

30

【1503】

570. 生成物オリゴヌクレオチドは、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号のオリゴヌクレオチドであるか

40

50

、又は生成物組成物は、そうし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である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1504】

571. 最終生成物オリゴヌクレオチドは、米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号のオリゴヌクレオチドであるか、又は最終生成物組成物は、そうし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である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

10

20

【1505】

572. 最終生成物オリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号のオリゴヌクレオチドであるか、又は最終生成物組成物は、そうし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である、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

30

【1506】

573. 最終生成物オリゴヌクレオチドは、WV-937、WV-1077、WV-1078、WV-1079、WV-1085、WV-1086、WV-1090、WV-1091、WV-1092、WV-1497、WV-1508、WV-1510、WV-2076、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2595、WV-2601、WV-2602、WV-2603、WV-2618、WV-2619又はWV-2671である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

40

【1507】

574. 最終生成物組成物は、WV-937、WV-1077、WV-1078、WV-1079、WV-1085、WV-1086、WV-1090、WV-1091、WV-1092、WV-1508、WV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2595、WV-2601、WV-2602、WV-2603又はWV-2671のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

50

【1508】

575. 最終生成物オリゴヌクレオチドは、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545又はWV-3546である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1509】

576. 最終生成物組成物は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545又はWV-3546のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1510】

577. 最終生成物オリゴヌクレオチドは、WV-9517、WV-12555、WV-12556、WV-12558、WV-12876、WV-12877、WV-12878、WV-13826、WV-12880、WV-14344、WV-13835又はWV-13864である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1511】

578. 最終生成物組成物は、WV-9517、WV-12555、WV-12556、WV-12558、WV-12876、WV-12877、WV-12878、WV-13826、WV-12880、WV-14344、WV-13835又はWV-13864のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1512】

579. 最終生成物オリゴヌクレオチドは、WV-3473である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1513】

580. 最終生成物オリゴヌクレオチド組成物は、WV-3472のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1514】

581. 最終生成物オリゴヌクレオチド組成物は、WV-3473のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1515】

582. 最終生成物オリゴヌクレオチド組成物は、WV-3545のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1516】

583. 最終生成物オリゴヌクレオチド組成物は、WV-3546のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1517】

584. 最終生成物オリゴヌクレオチド組成物は、ミボメルセン、ヌシネルセン、RG6042、BIIB067、BIIB078、BIIB080、イノテルセン、ボラネソルセン、AKCEA-ANGPTL3-LRX、IONIS-GHR-LRX、AKCEA-TTR-LRX、IONIS-PKKRX、IONIS-PKK-LRX、IONIS-TMPRSS6-LRX、IONIS-ENAC-2.5RX、AKCEA-APO(a)-LRX、AKCEA-APOCIII-LRX、IONIS-GCGRRX、IONIS-FXIRX、IONIS-DGAT2RX、IONIS-AGT-LRX、IO

10

20

30

40

50

NIS-AZ4-2.5-LRX、IONIS-FXI-LRX、IONIS-AR-2.5RX、IONIS-STAT3-2.5RX、IONIS-HBVRX、IONIS-HBV-LRX、IONIS-FB-LRX及びIONIS-JBI1-2.5RXを含むオリゴヌクレオチド組成物である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

【1518】

585. 最終生成物オリゴヌクレオチド組成物は、ミボメルセン、ヌシネルセン、RG6042、BIIB067、BIIB078、BIIB080、イノテルセン、ボラネソルセン、AKCEA-ANGPTL3-LRX、IONIS-GHR-LRX、AKCEA-TTR-LRX、IONIS-PKKRX、IONIS-PKK-LRX、IONIS-TMPRSS6-LRX、IONIS-ENAC-2.5RX、AKCEA-APO(a)-LRX、AKCEA-APOCIII-LRX、IONIS-GCGRRX、IONIS-FXIRX、IONIS-DGAT2RX、IONIS-AGT-LRX、IONIS-AZ4-2.5-LRX、IONIS-FXI-LRX、IONIS-AR-2.5RX、IONIS-STAT3-2.5RX、IONIS-HBVRX、IONIS-HBV-LRX、IONIS-FB-LRX又はIONIS-JBI1-2.5RXの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である、いずれか1つの実施形態1～566の方法。

10

【1519】

586. 前出の実施形態のいずれか1つにおけるステップの生成物オリゴヌクレオチドであるオリゴヌクレオチド。

20

【1520】

587. 前出の実施形態のいずれか1つにおけるステップの生成物オリゴヌクレオチド組成物であるオリゴヌクレオチド組成物。

【1521】

588. オリゴヌクレオチドは、それぞれ独立に、*PS又は*PRの構造を有するインターヌクレオチド結合を含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物。

【1522】

589. *PS又は*PRの構造を有するインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチド。

【1523】

590. 各オリゴヌクレオチドは、独立に、*NS又は*NRの構造を有するインターヌクレオチド結合を含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物又はオリゴヌクレオチド。

30

【1524】

591. 各オリゴヌクレオチドは、独立に、*PSの構造を有するインターヌクレオチド結合及び*NRの構造を有するインターヌクレオチド結合を含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物又はオリゴヌクレオチド。

【1525】

592. *PS、*PR、*NS及び*NRの各々は、独立に、キラル制御されている、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物又はオリゴヌクレオチド。

40

【1526】

593. それぞれ独立に、O5P、OP、*P又は*Nを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法又は組成物又はオリゴヌクレオチド。

【1527】

594. 式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a若しくは式III-bの化合物又はその塩。

【1528】

595. 式IV、式IV-a、式IV-b、式IV-c-1、式IV-c-2、式IV-d、式IV-e、式IVa、式IVa-a、式IVa-b、式IVa-c-1、式IVa

50

－c－2、式IVa－d、式IVa－e、式V、式V－a、式V－b、式V－c－1、式V－c－2、式V－d、式V－e、式VI、式VI－a、式VI－b、式VI－c－1、式VI－c－2、式VI－d若しくは式VI－eの化合物又はその塩。

【1529】

596. R²Sは、－O－PGであり、式中、PGは、オリゴヌクレオチド合成に好適な保護基である、実施形態595の化合物。

【1530】

597. R²Sは、－O－Si(R)₃であり、式中、各Rは、独立に、－Hでない、実施形態595の化合物。

【1531】

598. R²Sは、－OTBSである、実施形態595の化合物。

【1532】

599. 立体的に純粋である、実施形態594の化合物。

【1533】

600. 実施形態594～599のいずれか1つの化合物を提供することを含む、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1534】

601. パートナー化合物は、実施形態594～599のいずれか1つの化合物である、前出の実施形態のいずれか1つの方法。

【1535】

602. オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、実施形態594～599のいずれか1つの化合物を提供することを含む方法。

【1536】

603. オリゴヌクレオチドは、前出の実施形態のいずれか1つにあるオリゴヌクレオチドである、実施形態602の方法。

【1537】

604. 方法であって、実施形態594～599のいずれか1つの化合物を使用することを含む方法。

【1538】

605. 方法であって、反応にキラル補助基を使用することを含み、このキラル補助基は、H－キラル補助基（一価）又はH－キラル補助基－H（二価）又は（H）_n－キラル補助基（nは、キラル補助基の価数である）が実施形態594～599のいずれか1つの化合物となるような構造を有する、方法。

【1539】

606. オリゴヌクレオチド合成方法である、実施形態604～605のいずれか1つの方法。

【1540】

607. キラル補助基は、塩基によって除去される、いずれか1つの実施形態604～606の方法。

【1541】

608. キラル補助基は、無水条件下で除去される、いずれか1つの実施形態604～607の方法。

【1542】

609. 塩基は、N(R)₃である、いずれか1つの実施形態607～608の方法。

【1543】

610. 塩基は、DEAである、いずれか1つの実施形態607～609の方法。

【1544】

611. 除去は、40、45、50、55又は60℃より低い温度で実施される、いずれか1つの実施形態607～610の方法。

【1545】

10

20

30

40

50

612. 除去は、15、20、25、30、35、40、50又は60分以下の時間で実施される、いずれか1つの実施形態607～611の方法。

【1546】

613. キラル補助基除去率は、少なくとも85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%である、実施形態611～612のいずれか1つの方法。

【1547】

614. 前出の実施形態のいずれか1つの化合物、組成物又はオリゴヌクレオチド。

【1548】

615. オリゴヌクレオチド（「第1のオリゴヌクレオチド」）であって、既存のオリゴヌクレオチド（「第2のオリゴヌクレオチド」）と同一の構造を有するが、但し、第2のオリゴヌクレオチドと比較して、第1のオリゴヌクレオチドでは、以下が異なる：

5'末端から1番目のインターヌクレオチド結合は、 O^5P のインターヌクレオチド結合であり；及び残りの結合について、

第2のオリゴヌクレオチド中、リン酸結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチド中では O^5P の結合があり；

第2のオリゴヌクレオチド中、立体的にランダムなホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチド中では $*P$ 又は $*PD$ の結合があり；

第2のオリゴヌクレオチド中、 Sp ホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチド中では $*PS$ 又は $*PDS$ の結合があり；

第2のオリゴヌクレオチド中 Rp ホスホロチオエート結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチドでは $*PR$ 又は $*PDR$ の結合があり；

第2のオリゴヌクレオチド中、立体的にランダムな非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチドでは $*N$ の結合があり；

第2のオリゴヌクレオチド中、 Sp 非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチドでは $*NS$ の結合があり；

第2のオリゴヌクレオチド中、 Rp 非負電荷インターヌクレオチド結合がある各位置に、独立に、第1のオリゴヌクレオチドでは $*NR$ の結合があり、及び

第1のオリゴヌクレオチド中の各核酸塩基は、任意選択により且つ独立に、保護されており、及び第1のオリゴヌクレオチド中の各追加の化学的部分は、存在する場合、任意選択により且つ独立に、保護されている；

式中、 O^5P 、 OP 、 $*P$ 、 $*PS$ 、 $*PDS$ 、 $*PR$ 、 $*PDR$ 、 $*N$ 、 $*NS$ 及び $*NR$ の各々は、独立に、式VII又はその塩形態である、オリゴヌクレオチド。

【1549】

616. O^5P について、 PL は、 P であり、及び $-X-LS-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ であるか； $-S-LS-R^5$ であるか；又は $H-X-LS-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（式中、 R^6 は $-H$ である）となるような構造のものである、実施形態593～615のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1550】

617. O^5P について、 $-X-LS-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ であるか； $-S-LS-R^5$ であるか；又は $H-X-LS-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（式中、 R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである、実施形態593～615のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1551】

618. OP について、 PL は、 $P(=O)$ であり、及び $-X-LS-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ であるか； $-S-LS-R^5$ であるか；又は $H-X-LS-R^5$ が式I、式I-a、式I-a-1、式I-a-2、式I-b、式I-c、式I-d、式I-e、式II、式II-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物（式中、 R^6 は $-H$ である）となるような構造のものである、実施形態593～615のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

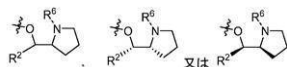
50

I-a、式II-b、式III、式III-a又は式III-bの化合物となるような構造のものである、実施形態593～615のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1552】

619. $-X-L^S-R^5$ は、 $-O-CH_2-R^2$ (式中、 R^2 は、電子求引基、

【化853】

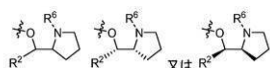


を含む)である、実施形態615～618のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1553】

620. $-X-L^S-R^5$ は、 $-O-CH_2-R^2$ 、

【化854】



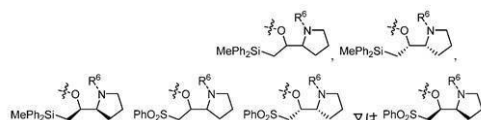
(式中、各 R^2 は、独立に、電子求引基を含む)

である、実施形態615～619のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1554】

621. $-X-L^S-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ 、

【化855】

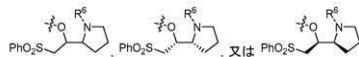


である、実施形態615～620のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1555】

622. $-X-L^S-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ 、

【化856】



である、実施形態615～620のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1556】

623. $-X-L^S-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ である、実施形態615～620のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1557】

624. *P及び*PDの各々は、独立に、式VII又はその塩形態(式中、 P^L は $P(=S)$ であり、及び $-X-L^S-R^5$ は $-L^7-R^1$ である)である、実施形態593～623のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1558】

625. 各*Nは、独立に、式VII又はその塩形態(式中、 P^L は P^N であり、及び $-X-L^S-R^5$ は $-L^7-R^1$ である)である、実施形態593～624のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1559】

626. *Nは、 $n001P$ である、実施形態625の化合物、組成物、方法又はオリゴ

10

20

30

40

50

ヌクレオチド。

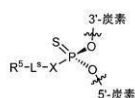
【1560】

627. $-X-L^S-R^5$ は、 $-OCH_2CH_2CN$ である、実施形態 624～626 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1561】

628. 各 $*P^S$ 又は $*P^D^S$ は、独立に、式

【化857】



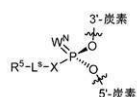
10

のもの又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a 又は式 III-b の化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである、実施形態 589～627 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1562】

629. 各 $*N^R$ は、式

【化858】



20

のもの又はその塩形態であり、式中、 $P=WN$ は、 PN であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a 又は式 III-b の化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである、実施形態 589～628 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

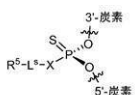
【1563】

630. $*N^R$ は、 $n001PR$ である、実施形態 629 の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1564】

631. 各 $*P^R$ 又は $*P^D^R$ は、独立に、式

【化859】



40

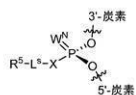
のもの又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a 又は式 III-b の化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである、実施形態 589～652 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1565】

632. 各 $*N^S$ は、式

50

【化 8 6 0】



のもの又はその塩形態であり、式中、 $P = WN$ は、 PN であり、 $-X-L^5-R^5$ は、 $H-X-L^5-R^5$ が式 I、式 I-a、式 I-a-1、式 I-a-2、式 I-b、式 I-c、式 I-d、式 I-e、式 II、式 II-a、式 II-b、式 III、式 III-a又は式 III-bの化合物（任意選択で、式中、 R^5 又は R^6 は $-C(O)R'$ である）となるような構造のものである、実施形態 615～652のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

10

【1566】

633. *NSは、 $n001PS$ である、実施形態 632の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1567】

634. $-X-L^5-R^5$ は、

【化 8 6 1】



20

である、実施形態 628～630のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1568】

635. R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～5個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～20員単環式、二環式又は多環式環を形成する、実施形態 594～634のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1569】

636. R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～2個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～10員単環式環を形成する、実施形態 635の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

30

【1570】

637. R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5員単環式環を形成する、実施形態 635の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1571】

638. $-X-L^5-R^5$ は、

【化 8 6 2】



40

である、実施形態 635の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1572】

639. $-X-L^5-R^5$ は、

【化 8 6 3】



である、実施形態 631～633のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

50

【1573】

640. R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～5個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～20員単環式、二環式又は多環式環を形成する、実施形態639の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1574】

641. R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～2個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている3～10員単環式環を形成する、実施形態640の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1575】

642. R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1個のヘテロ原子を有する、任意選択により置換されている5員単環式環を形成する、実施形態640の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

10

【1576】

643. $-X-L^S-R^5$ は、

【化864】



である、実施形態640の化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1577】

644. R^2 は、電子求引基を含む、実施形態594～643のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

20

【1578】

645. R^2 は、 $-L'-L''-R'$ である、実施形態594～643のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1579】

646. R^2 は、 $-CH_2SO_2R'$ であり、式中、 R' は、 $C_{12} \sim C_{30}$ 脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する $C_{12} \sim C_{30}$ ヘテロ脂肪族、 $C_{6} \sim C_{30}$ アリール、 $C_{6} \sim C_{30}$ アリール脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する $C_{6} \sim C_{30}$ 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、任意選択により置換されている基である、実施形態594～644のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

30

【1580】

647. R^2 は、 $-CH_2SO_2R'$ であり、式中、 R' は、任意選択により置換されているフェニルである、実施形態594～644のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1581】

648. R^2 は、 $-CH_2SO_2R'$ であり、式中、 R' は、任意選択により置換されている $C_{12} \sim C_{60}$ 脂肪族である、実施形態594～644のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

40

【1582】

649. R^2 は、 $-CH_2SO_2Ph$ である、実施形態594～644のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1583】

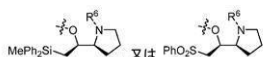
650. R^2 は、 $-CH_2SO_2(t-Bu)$ である、実施形態594～644のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1584】

651. $-X-L^S-R^5$ は、

50

【化 8 6 5】

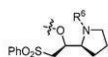


である、実施形態 6 2 8 ~ 6 3 0 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 8 5】

6 5 2 . - X - L S - R ⁵ は、

【化 8 6 6】



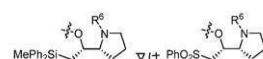
10

である、実施形態 6 2 8 ~ 6 3 0 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 8 6】

6 5 3 . - X - L S - R ⁵ は、

【化 8 6 7】



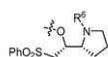
20

である、実施形態 6 3 1 ~ 6 3 3 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 8 7】

6 5 4 . - X - L S - R ⁵ は、

【化 8 6 8】



である、実施形態 6 3 1 ~ 6 3 3 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

30

【1 5 8 8】

6 5 5 . A は、任意選択により B z で、保護されている、実施形態 6 1 5 ~ 6 5 4 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 8 9】

6 5 6 . C は、任意選択により A c で、保護されている、実施形態 6 1 5 ~ 6 5 5 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 9 0】

6 5 7 . G は、任意選択により i B u で、保護されている、実施形態 6 1 5 ~ 6 5 6 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 9 1】

6 5 8 . オリゴヌクレオチドは、支持体に結合されている、実施形態 6 1 5 ~ 6 5 7 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

40

【1 5 9 2】

6 5 9 . オリゴヌクレオチドは、C N A リンカーを介して C P G に結合されている、実施形態 6 1 5 ~ 6 5 8 のいずれか 1 つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【1 5 9 3】

6 6 0 . 第 2 のオリゴヌクレオチドは、ミボメルセン、ヌシネルセン、R G 6 0 4 2 、 B I I B 0 6 7 、 B I I B 0 7 8 、 B I I B 0 8 0 、 イノテルセン、ボラネソルセン、A K C E A - A N G P T L 3 - L R X 、 I O N I S - G H R - L R X 、 A K C E A - T T R - L R X 、 I O N I S - P K K R X 、 I O N I S - P K K - L R X 、 I O N I S - T M P R

50

SS6-LRX、IONIS-ENAC-2.5RX、AKCEA-APO(a)-LRX、AKCEA-APOCIII-LRX、IONIS-GCGRRX、IONIS-FXIRX、IONIS-DGAT2RX、IONIS-AGT-LRX、IONIS-AZ4-2.5-LRX、IONIS-FXI-LRX、IONIS-AR-2.5RX、IONIS-STAT3-2.5RX、IONIS-HBVRX、IONIS-HBV-LRX、IONIS-FB-LRX、IONIS-JBI1-2.5RX又はスボディルセンである、実施形態615～659のいずれか1つのオリゴヌクレオチド。

【1594】

661. 第2のオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第20180216108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号又は国際公開第2019/217784号に記載されるオリゴヌクレオチドである、実施形態615～659のいずれか1つのオリゴヌクレオチド。

【1595】

662. 第2のオリゴヌクレオチドは、WV-937、WV-1077、WV-1078、WV-1079、WV-1085、WV-1086、WV-1090、WV-1091、WV-1092、WV-1497、WV-1508、WV-1510、WV-2076、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2595、WV-2601、WV-2602、WV-2603、WV-2618、WV-2619、WV-2671、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545、WV-3546、WV-9517、WV-12555、WV-12556、WV-12558、WV-12876、WV-12877、WV-12878、WV-12880、WV-13826、WV-13835、WV-13864又はWV-14344である、実施形態615～659のいずれか1つのオリゴヌクレオチド。

【1596】

663. オリゴヌクレオチドは、表O-2のオリゴヌクレオチドである、実施形態615～659のいずれか1つのオリゴヌクレオチド。

【1597】

664. 実施形態615～663のいずれか1つ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。

【1598】

665. 各オリゴヌクレオチドは、独立に、式O-I又はその塩である、前出の実施形態のいずれか1つの化合物、組成物、方法又はオリゴヌクレオチド。

【実施例】

【1599】

実施例

10

20

30

40

50

以下に非限定的な例を提供した。当業者は、他の化合物及び組成物、例えば式 I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bのキラル補助剤又はその塩、式 IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩、式 O-I のオリゴヌクレオチド又はその塩、各々独立に式 VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e、NL-n-1、NL-n-2、NL-n-3、NL-n-4、NL、NL-a-1、NL-a-2、NL-b-1、NL-b-2、NL-c-1、NL-c-2、NL-d-1又はNL-d-2のインターヌクレオチド結合又はその塩形態を1つ以上含むオリゴヌクレオチド、提供される化合物の組成物、例えば提供されるオリゴヌクレオチドの組成物（様々なキラル制御された組成物を含む）等も同様に調製し、本開示において利用し得ることを理解する。

10

【1600】

実施例 1．例示的試薬及び／又はオリゴヌクレオチド

当業者が理解するとおり、本開示では、多くの支持体、キラル補助剤、ホスホロアミダイト、カップリング試薬、キャッピング試薬（修飾前キャッピング及び修飾後キャッピングの両方）、修飾試薬（例えば、酸化試薬、硫化試薬等）、脱ブロック化試薬、サイクル後修飾試薬、切断試薬、脱保護試薬等を利用して種々のオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供することができる。例示的な試薬及び／又は生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物としては、米国特許第 9598458 号、米国特許第 9744183 号、米国特許第 9605019 号、米国特許第 9394333 号、米国特許第 8859755 号、米国特許出願公開第 20130178612 号、米国特許第 8470987 号、米国特許第 8822671 号、米国特許出願公開第 20150211006 号、米国特許出願公開第 20170037399 号、米国特許出願公開第 20180216107 号、米国特許出願公開第 20180216108 号、米国特許出願公開第 20190008986 号、国際公開第 2017/015555 号、国際公開第 2017/015575 号、国際公開第 2017/062862 号、国際公開第 2017/160741 号、国際公開第 2017/192664 号、国際公開第 2017/192679 号、国際公開第 2017/210647 号、国際公開第 2018/022473 号、国際公開第 2018/067973 号、国際公開第 2018/098264 号、国際公開第 2018/223056 号、国際公開第 2018/223073 号、国際公開第 2018/223081 号、国際公開第 2018/237194 号、国際公開第 2019/032607 号、国際公開第 2019/032612 号、国際公開第 2019/032607 号、国際公開第 2019/055951 号、国際公開第 2019/075357 号、国際公開第 2019/200185 号、国際公開第 2019/217784 号等に記載されるものが挙げられ、本例で実証されたとおり、本開示の技術において利用し得る。当業者が容易に理解するとおり、本明細書に記載される例示的条件は、本開示において調整され得る。一部の実施形態において、提供される方法のステップは、本明細書に記載される条件又はその変法を用いる。

20

30

40

【1601】

実施例 2．例示的支持体及びリンカー

本開示では、多くの支持体及び／又はリンカーを利用することができる。一部の実施形態において、ある種の支持体及び／又はリンカーは、様々な販売業者、例えば Prime Synthese、GE 等から市販されている。とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド／ヌクレオチドを固体支持体に負荷するための修飾された支持体及びリンカーを提供する。当業者が容易に理解するとおり、本明細書に記載される支持体及び／又はリンカーが、加えて及び／又は代わりに、他の支持体及び／又はリンカーと共に利用され得る。

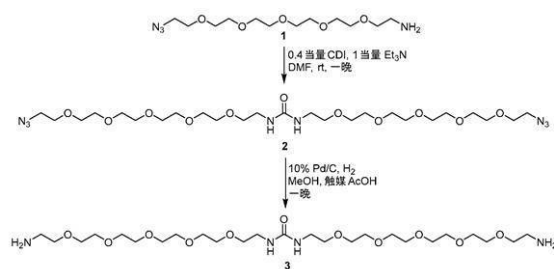
【1602】

スキーム 1：1，3-ビス（17-アミノ-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプ

50

タデシル) 尿素 (3) の調製

【化 8 6 9】



10

【1 6 0 3】

1, 3-ビス (17-アジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル) 尿素 (2) の調製: DMF (100 mL) 中の 17-アジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1-アミニウム (1) (30 g、97.73 mmol) の溶液に、アルゴン下、室温でトリエチルアミン (TEA) (9.89 g、97.73 mmol) 及び 1, 1-カルボニルジイミダゾール (7.80 g、0.22 mmol) を順次加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させると 2 がやや黄色の油として得られ (24 g、75% 収率)、これを更なる精製なしに使用した。C₂₅H₅₀N₈O₁₁ の MS (ESI⁺) 計算値: 638.4; 実測値: 639.3 (M+H⁺)

20

【1 6 0 4】

1, 3-ビス (17-アジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル) 尿素 (3) の調製: MeOH (80 mL) 中の 1, 3-ビス (17-アミノ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル) 尿素 (24 g、37.57 mmol) の溶液に、10% 湿潤 Pd/C (2 g) 及び酢酸 (約 2 当量) を加えた。この反応混合物を真空の助けを借りて脱気し、1 気圧 H₂ ガスバルーンでパージし (この手順は 3 回繰り返した)、H₂ ガス下で一晩攪拌した。TLC により出発物質の消失が示され、次にセライトパッドでろ過した。ろ液を濃縮し、トルエン (3 × 80 mL) と共蒸発させると 3 が黄色いシロップとして得られ (21.5 g、98% 収率)、これを精製なしに次のステップに使用した。C₂₅H₅₄N₄O₁₁ の MS (ESI⁺) 計算値: 586.4 実測値: 587.3 (M+H⁺)。

30

【1 6 0 5】

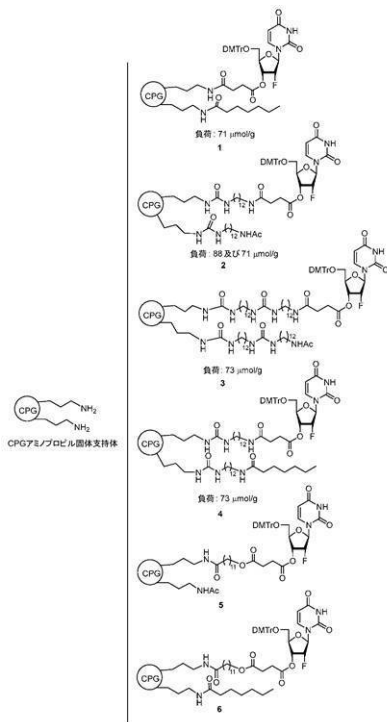
例示的 CPG 固体支持体の調製

スキーム 2: 例示的 アミノプロピル-CPG 固体支持体

40

50

【化 8 7 0】



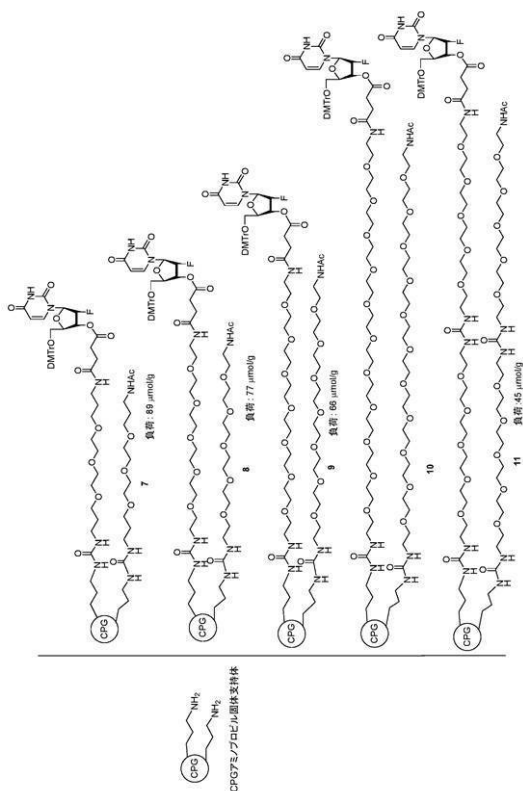
10

20

【 1 6 0 6】

スキーム 3 : 例示的アミノプロピル-CPG 固体支持体

【化 8 7 1】



30

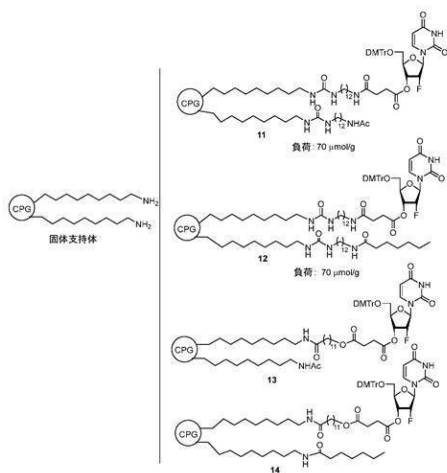
40

【 1 6 0 7】

スキーム 4 : アミノ-ノニル-CPG 固体支持体

50

【化 8 7 2】

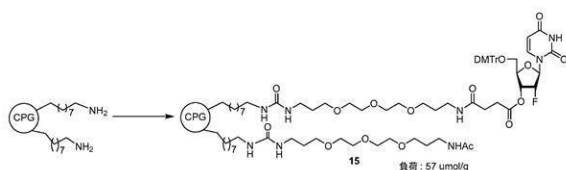


10

【1 6 0 8】

スキーム 5 : アミノノニル-CPG 固体支持体

【化 8 7 3】



20

【1 6 0 9】

CPG-p-ニトロフェニルカルバメートの一般的手順 I : 乾燥した 2 L RB フラスコを真空下で冷却し、次にアルゴンを充填した。次に DCM (375 mL、7.5 mL/g の CPG) 及び p-ニトロフェニルクロロホルメート (12 g、0.24 g/g の CPG) をアルゴン下に加え、フラスコを 3 分間振盪し、p-ニトロフェニルクロロホルメートが溶解したら、次にピリジン (50 mL、1 mL/g の CPG) を加え、この段階で、僅かな発熱反応を伴い白色固体が形成された。次に直ちにアミノ官能化した支持体 (アミノプロピル-CPG 又はアミノノニル-CNA-CPG) を加え、この反応混合物を 5 分間振盪し、機械式リストシェーカーに一晩かけた。ろ過し、DCM (3×350 mL) 及び続いて THF (3×350 mL) で洗浄し、及び固体 (アミノプロピル-CPG-又は CNA-p-ニトロフェニルカルバメート) を 1 L RB フラスコに取り、約 4 時間真空下で乾燥させた。この乾燥アミノプロピル-CPG-又は CNA-p-ニトロフェニルカルバメートにピリジン (200 mL) 及び Ac₂O (50 mL) を加え、オーバヘッドシェーカーに 1 時間かけた。CPG をろ過し、THF (350 mL×3) 及び CH₃CN (350 mL×3) で洗浄し、真空下で一晩乾燥させると、アミノプロピル-CPG-又はアミノノニル-CPG-p-ニトロフェニルカルバメートが得られた。負荷: 130~201 $\mu\text{mol/g}$ 。

30

40

【1 6 1 0】

CPG 尿素誘導体の一般的手順 II : 真空下で冷却し、アルゴンでパージした過乾燥 1 L RB フラスコに対して、NH₂-(CH₂)_n-NH₂ 又は NH₂-(PEG)_n-NH₂ (20 当量) を DCM (10 mL/g の CPG) に溶解し、続いてピリジン (1 mL/g の CPG) を加えた。次に直ちにこの反応混合物に CPG-p-ニトロフェニルカルバメートを加え、オーバヘッドシェーカーに一晩かけた。ろ過し、MeOH (3×300 mL)、続いて DCM (3×300 mL) で洗浄し、固体 (CPG-NH₂-CO-NH₂-(CH₂)_n-NH₂ 又は CPG-NH₂-CO-NH₂-(PEG)_n-NH₂) を 1 L RB フラスコに取り、真空下で一晩乾燥させた。

【1 6 1 1】

50

ヌクレオシド負荷の一般的手順ⅠⅠⅠ：真空下で冷却し、アルゴンでパージした過乾燥 500 mL RB フラスコに対して。次にこのフラスコに 5'-DMTr-2'-F-dU-3'-トリエチルアンモニウム-コハク酸塩（1 当量）及び HBTU（2.5 当量）、続いて CH₃CN（10 mL / g の CPG）を加えた。この懸濁液に、DIPEA（5.0 当量）を加え、直ちに CPG-NH₂-CO-NH₂-NH₂-(CH₂)_n-NH₂又は CPG-NH₂-CO-NH₂-(PEG)_n-NH₂又は適切なアミノリンカーを加え、機械式リストシェーカーに一晩かけた。この段階で、少量の CPG を DCM / MeOH で洗浄し、乾燥させて、CPG 負荷を確認すると、負荷は 60 ~ 90 μmol / g であった。次に CPG をろ過し、MeOH 及び DCM で洗浄し、固体を 500 mL RB フラスコに取り、真空下で約 4 時間乾燥させて、ピリジン / Ac₂O（3 : 1）又はヘプタン酸 / Ac₂O（3 : 1）でキャッピングし、続いてオーバヘッドシェーカーに 1 ~ 4 時間かけた。CPG をろ過し、MeOH 及び DCM で洗浄し、真空下で一晩乾燥させると、CPG-リンカー-スクシニル-尿素-2'-F-dU が得られた（負荷：60 ~ 90 μmol / g）。

10

【1612】

CPG 固体支持体（3、スキーム 2）の手順：CPG 支持体 3（スキーム 2）を作製するため、以下のステップに順次従ったとおり：CPG-p-ニトロフェニルカルバメートの一般的手順Ⅰ、次に CPG 尿素誘導体の一般的手順ⅠⅠ、及び再び CPG-p-ニトロフェニルカルバメートの一般的手順Ⅰ、及び CPG 尿素誘導体の一般的手順ⅠⅠ、及び最後にヌクレオシド負荷の一般的手順ⅠⅠⅠ。

20

【1613】

CPG 固体支持体（5、6、13、14）の手順：アミノ官能化支持体（アミノプロピル-CPG 又はアミノ-ノニル-CPG）（2 g）、12-ジメトキシトリチルヒドロキシドデカン酸（0.8 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.4 mmol）、HBTU（2.4 mmol）、トリエチルアミン（0.4 mL）及びピリジン（30 mL）を室温で振盪した（16 時間）。支持体をろ過して取り出し、洗浄し、乾燥させた。トリチル分析によってリンカー負荷を決定した。トリチル基の脱保護後、上記のヌクレオシド負荷の一般的手順ⅠⅠⅠに従いヌクレオシドスクシネートを負荷した。

【1614】

例示的支持体及び／又はリンカーは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含め、様々な、例えば塩基配列、修飾、骨格キラル中心パターン等のオリゴヌクレオチドの組成物の調製に利用することができる。例えば、例示的支持体及び／又はリンカーを利用して、50% 超及び多くの場合 60% 又は 65% 超の粗純度でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が調製された。

30

【1615】

実施例 3．例示的サイクル後修飾及び切断／脱保護条件

一部の実施形態において、本開示は、提供される技術において、例えばキラル補助剤の除去、ブロック化された核酸塩基の脱保護及び支持体からのオリゴヌクレオチドの切断等に用いられる種々の条件を提供する。本明細書には例示的条件が記載される。当業者は、本開示において他の条件が利用され得ることを理解する。

40

【1616】

AMA 条件（例えば、1 μmol 規模）：合成後、樹脂を AMA（濃 NH₃-40% MeNH₂（1 : 1、v / v））（1 mL）によって 50℃ で 45 分間処理した（オリゴヌクレオチドが 2'-F-ヌクレオシドを含有する場合、35℃ で 2 時間が有益であり得ると共に、典型的にはこれを用いた）。その後、一部の実施形態では、混合物を室温に冷却し、膜ろ過によって樹脂を除去した（2 mL について H₂O で洗浄した）。一部の実施形態では、ろ液を約 1 mL になるまで減圧下で濃縮した。一部の実施形態では、残渣を 1 mL の H₂O で希釈し、RP-UPLC-MS によって分析した。

【1617】

TBAF 条件（例えば、SP-リンカー、1 μmol 規模）：合成後、樹脂を MeCN（

50

1 mL) 中 0.1 TBAF によって室温で 2 時間 (概して、30 分で十分である) 処理し、MeCN で洗浄し、乾燥させて、濃 NH₃ (1 mL) を 55 °C で 12 時間加えた (これにより、とりわけ、ブロック化された核酸塩基が脱保護され、支持体からオリゴヌクレオチドが切断され得る)。その後、一部の実施形態では、混合物を室温に冷却し、膜ろ過によって樹脂を除去した。一部の実施形態では、ろ液を約 1 mL になるまで減圧下で濃縮した。一部の実施形態では、残渣を 1 mL の H₂O で希釈した。一部の実施形態では、任意選択により、分析前に粗生成物を脱塩した。一部の実施形態では、粗生成物を RP-UPLC-MS によって分析した。

【1618】

TEA-HF 条件 (suc. リンカー、1 μmol 規模) : 合成後、樹脂を DMF-H₂O (3 : 1、v/v ; 1 mL) 中の 1 M TEA-HF によって 50 °C で 2 時間処理した。支持体、例えば PS5G、CPG 等を MeCN 及び H₂O で洗浄し、AMA (濃 NH₃-40% MeNH₂ (1 : 1、v/v)) (1 mL) (これにより、とりわけ、ブロック化された核酸塩基が脱保護され、支持体からオリゴヌクレオチドが切断され得る) を 50 °C で 45 分間加えた (オリゴヌクレオチドが 2' F-ヌクレオチドを含有する場合、35 °C で 2 時間が有益であり得る)。その後、一部の実施形態では、混合物を室温に冷却し、膜ろ過によって樹脂を除去した (2 mL について H₂O で洗浄した)。一部の実施形態では、ろ液を約 1 mL になるまで減圧下で濃縮した。一部の実施形態では、残渣を 1 mL の H₂O で希釈した。一部の実施形態では、任意選択により、分析前に粗生成物を脱塩した。一部の実施形態では、粗生成物を RP-UPLC-MS によって分析した。一部の実施形態では、特定のキラル補助剤を使用したとき、他の条件と比較して TEA-HF がより良好な収率及び／又は純度をもたらした。

【1619】

一部の実施形態において、例示的サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件は、以下に記載するとおりである。

【1620】

【表 61】

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
1	Aq. MA, 40°C, 45 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
2	Aq. MA, 室温, 5 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	Aq. MA, pH>10, 室温, 2 時間
3	DMF/H ₂ O 中 TEA.HF, pH 6.7, 50°C, 1 時間	a. ろ過, AMA, pH>10, 室温, 2 時間 b. CPG, AMA, 室温, 2 時間	N/A
4	H ₂ O 中 1M KF, 50°C, 1.5 時間	CPG, AMA, 室温, 2 時間	N/A
5	濃 NH ₄ OH, 室温, 10 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	AMA, pH>10, 室温, 2.5 時間, 一晚

【1621】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
6	a. 濃 NH ₄ OH, 室温, 10 分, b. ろ過のため, Aq. MA を加える	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	AMA, pH>10, 室温, 2 時間, 一晩
7	AMA, 室温, 2 時間	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 1 時間, 1.5 時間	N/A
8	AMA, 室温, 15 分	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	AMA, pH>10, 室温, 2 時間, 一晩
9	濃 NH ₄ OH, 室温, 一晩	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
10	AMA(Aq. NH ₃ /MA=9/1, v/v), 室温, 一晩	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
11	AMA(Aq. NH ₃ /MA=3/1, v/v), 室温, 一晩	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
12	Aq. NH ₃ /EtOH = 3/1, v/v, 40°C, 一晩	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
13	濃 NH ₄ OH, 40°C, 一晩	TEA, 3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
14	1 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
15	2.5 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
16	5 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
17	1 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	AMA, 室温, 3~10 時間	N/A
18	1 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	Aq. MeNH ₂ , 室温, 3~10 時間	N/A
19	1 倍濃度の TEA, HF/金属キレート剤, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
20	2.5 倍濃度の TEA, HF/-金属キレート剤, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A

10

【1 6 2 2】

20

【表 6 3】

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
21	5 倍濃度の TEA, HF/金属キレート剤, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
22	1 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	AMA/金属キレート剤, 室温, 3~10 時間	N/A
23	2.5 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	Aq. MeNH ₂ /金属キレート剤, 室温, 2~3 時間	N/A
24	5 倍濃度の TEA, HF, 3~12 時間, 室温	濃 NH ₄ OH/-チオール, 9/1, v/v, 35°C, 24 時間	N/A
25	1 倍濃度の TEA, HF/EDTA, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
26	2.5 倍濃度の TEA, HF/EDTA, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
27	5 倍濃度の TEA, HF/EDTA, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
28	1 倍濃度の TEA, HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH/EDTA, 35°C, 24 時間	N/A
24	2.5 倍濃度の TEA, HF, 3~12 時間, 室温	濃 NH ₄ OH/EDTA, 35°C, 24 時間	N/A
25	5 倍濃度の TEA, HF, 3~5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH/EDTA, 35°C, 24 時間	N/A
26	TBAF, DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間 又は AMA, 室温, 3~8 時間	N/A
27	テトラブチルアンモニウム ジフルオロトリフェニル シリケート, DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間 又は AMA, 室温, 3~8 時間	N/A
28	テトラブチルアンモニウム ジフルオロトリフェニル シリケート/酢酸(1/1), DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間 又は AMA, 室温, 3~8 時間	N/A
29	テトラブチルアンモニウム ジフルオロトリフェニル シリケート/酢酸(1/1), DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間 又は AMA, 室温, 3~8 時間	N/A

30

40

【1 6 2 3】

【表 6 4】

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
30	ピリジン, HF, DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間 又は AMA, 室温, 3~8 時間	N/A
31	DMF/水中 1M TEA, HF, 50°C, 1~2.5 時間	濃 NH ₄ OH, 40~55°C, 16~24 時間	N/A

【1 6 2 4】

50

一部の実施形態において、金属キレート剤（金属キレーター）は、メルカプトエタノール、1-ドデカンチオール、ジチオスレイトール（DTT）、チオフェノール、1,2-ジアミノエタン、1,3-ジアミノプロパン、2,3-メルカプト1-プロパンスルホン酸、2,3-メルカプトプロパン-1-オール又はメソ2,3-ジメルカプトコハク酸である。

【1625】

一部の実施形態において、サイクル後修飾（例えば、TBAF又はTEA-HF条件及び切断／脱保護ステップはワンポットで実施した。一部の実施形態において、ワンポット反応で多量の塩が生じた。一部の実施形態では、粗オリゴヌクレオチド純度の分析前にワンポットプロセスの粗生成物をまず脱塩した。

10

【1626】

一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件はAMA条件であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件はTBAF条件であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件はTEA-HF条件であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件は、AMA条件、TBAF条件及び／又はTEA-HF条件の組み合わせであるか又はそれを含む。当業者が理解するとおり、様々なステップ、例えばカップリング、修飾前キャッピング、修飾、修飾後キャッピング、脱ブロック化、サイクル後修飾、切断／脱保護等の条件は、本開示において、本開示に提供される例示的条件を調整することを含め、各々個別に最適化することができる。

20

【1627】

とりわけ、本開示は、キラル補助剤として用いられる多様な特性を備えた化合物及び全体的なオリゴヌクレオチド調製スキームと適合性がありながらも特定の種類のキラル補助剤をその特性に応じて有効に除去することのできる様々な脱保護条件を提供し、それにより非常に大きい柔軟性及び選択肢をもたらしものであり、そのためオリゴヌクレオチドを所望の収率、純度及び／又は選択性で調製することができるようになる。

【1628】

一部の実施形態では、TBAF又はTEA-HFを使用する代わりに、塩基に不安定なキラル補助基、例えばPSMは、塩基処理により、例えば、無水塩基溶液と接触させることによって除去され得る。特定の例を本明細書の実施例に記載する。

30

【1629】

実施例4．提供される技術は大幅に改善された結果を生み出す

とりわけ、本開示は、適切な参照技術、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成にあるとおりのホスホロアミダイト化学に基づくキャッピングステップを用いるものと比較して、大幅に改善された結果、例えば予想外に高い粗純度及び収率を実現することのできる技術を提供する。提供される技術を利用して、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含め、様々な配列長さ、塩基配列、塩基修飾、糖修飾、インターヌクレオチド結合（天然リン酸結合及びキラル制御されたキラル修飾インターヌクレオチド結合を含めた修飾インターヌクレオチド結合を含む）、修飾パターン、骨格キラル中心パターン等を含むオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を調製した。提供される技術は、塩基配列、化学修飾、立体化学等とは無関係に、オリゴヌクレオチド組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を高効率で提供することができる。本例は、特定の手順及びWV-3473の調製の結果について記載する。

40

【1630】

分子量6732.82（遊離酸）及び消衰係数（ $M-1\text{ cm}^{-1}$ ）204,500のWV-3473、5'-fU* $SfC^*SfA^*SfA^*SfG^*SfG^*SmA^*SfA^*SfU^*SmGmGfC^*SfA^*SfU^*SfU^*SfU^*SfC^*SfU-3'$ （m:2'-OMe、f:2'- β ；ホスホロチオエート結合；*S:Sp ホスホロチオエート結合；当業者によって理解されるように、塩基間に*がないのは、天然リン

50

酸結合を表す)を調製するための、D P S Eをキラル補助剤として使用した例示的ランを以下に記載し、提供される技術の様々な利点、例えば予想外に高い粗純度及び収率、反応条件の柔軟性の増加等が実証された。

【1631】

【表65】

例示的合成サイクル。

パッチ	B6	B19	B56	B110
プロセスステップ	脱トリチル化	脱トリチル化	脱トリチル化	脱トリチル化
	カップリング	カップリング	カップリング	カップリング
	Pre-Cap B	Pre-Cap B	Pre-Cap B	Pre-Cap B
	Cap	N/A	N/A	N/A
	チオール化	チオール化	チオール化	チオール化
	N/A	Post-Thio-Cap	Post-Thio-Cap	Post-Thio-Cap

10

【1632】

一部の実施形態において、脱トリチル化は脱ブロック化ステップである。一部の実施形態において、カップリングはカップリングステップである。一部の実施形態において、pre-Cap Bは修飾前キャッピングステップであるか、又は修飾前キャッピングステップの条件を用いる。一部の実施形態において、Capは修飾後キャッピングステップであるか、又は修飾後キャッピングステップの条件を用いる。一部の実施形態において、チオール化は、硫化(チオール化)を含む修飾ステップである。一部の実施形態において、Post-Thio-Capは修飾後キャッピングステップである。

20

【1633】

【表66】

例示的条件。

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
合成カラム及び合成機	規模	0.315mMol	0.315mMol	0.430mMol	0.396mMol
	固体支持体	PS 5G	PS 5G	NittoPhase HL	CPG
	支持体負荷	149µmol/g	149µmol/g	205µmol/g	73µmol/g
	支持体密度	0.11 g/mL	0.11 g/mL	0.109 g/mL	0.24 g/mL
	カラム直径	3.5cm	3.5cm	3.5cm	2.0cm
	カラム容積	19.2mL	19.2mL	19.2mL	22.0mL
	カラム高さ	2.0cm	2.0cm	2.0cm	7.0cm
	合成機	Akta100	Akta100	Akta100	Akta100
合成前洗浄	ループ容積	8mL	8mL	8mL	8mL
	合成前洗浄溶媒	アセトニトリル	アセトニトリル	アセトニトリル	アセトニトリル
	合成前洗浄流量	(424cm/時間)	(424cm/時間)	(424cm/時間)	(424cm/時間)
	合成前洗浄容積	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV
UV Watch コマンド 脱トリチル化	試薬	3% DCA トルエン	3% DCA トルエン	3% DCA トルエン	3% DCA トルエン
	制御モード	UV Watch コマンド	UV Watch コマンド	UV Watch コマンド	UV Watch コマンド
	Watch コマンド波長	436nm	436nm	436nm	436nm
	UV オートゼロ	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン
	Watch コマンド設定	250mAU	250mAU	250mAU	500mAU
	Watch コマンド開始	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV
	脱トリチル化流量	220 及び 260cm/時間 (212cm/時間)	220 及び 260cm/時間 (212cm/時間)	300cm/時間 (212cm/時間)	424cm/時間 (212cm/時間)
	脱トリチル化後 ACN 洗浄	2 CV (424cm/時間)	2 CV (424cm/時間)	2 CV (424cm/時間)	2 CV (424cm/時間)
		2 CV	2 CV	2 CV	2 CV

30

【1634】

40

50

【表 6 7】

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
カップリング	立体アミダイト当量	4 当量	4 当量	4 当量	2.5 当量
	立体DPSE	2'-F-A-L, 2'-F-C-L, 2'-F-G-L にアセトニトリル			
	アミダイトの希釈剤	2'-F-U-L, 2'-OMe-A-L に 20%tBN/80%ACN			
	立体DPSE				
	アミダイトの濃度	0.175M	0.2M	0.2M	0.2M
	立体DNA				
	活性化因子	CMIMT			
	CMIMT 濃度	0.6 M			
	CMIMT 溶媒	アセトニトリル			
	CMIMT 当量 / 支持体	20.60	28.00	28.00	15.25
	CMIMT/DPSE アミダイトモル比	5.2:1	7.0:1	7.0:1	6.1:1
	CMIMT 活性化因子の %容積	60%	70%	70%	67%
	標準アミダイト当量	3.5 当量	3.5 当量	3.5 当量	2.5 当量
	標準アミダイト溶媒	アセトニトリル			
	標準アミダイト濃度	0.175M	0.2M	0.2M	0.2M
	標準アミダイト 活性化因子	ETT			
	ETT 濃度	0.6M			
	ETT 溶媒	アセトニトリル			
	ETT 当量/支持体	18.0 当量	15.75	15.75	11.25
	ETT: 標準 アミダイトモル比	5.1:1	4.5:1	4.5:1	4.5:1
	%容積 ETT 活性化因子	60%			
	押出し容積	アミダイト/活性化因子ポート依存でカップリングチャージを再循環ループに完全に送達する			
	再循環流量	300cm/時間	300cm/時間	300cm/時間	212cm/時間
	立体DPSE アミダイト 再生処理時間	10 分	15 分	15 分	10 分
	標準アミダイト 再生処理時間	8 分			
	カップリング ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間
	カップリング ACN 洗浄容積	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV

10

【 1 6 3 5】

20

【表 6 8】

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
Pre-Cap B	モード	フロースルー			
	試薬	20%; 30%; 50% = Ac ₂ O:2,6-ルチジン: ACN(v/v/v)			
	チャージ容積	1 CV	2 CV	2 CV	1 CV
	接触時間	1.2 分	2 分	2 分	4 分
	ACN 洗浄容積	1.2 CV	1.2 CV	1 CV	2 CV
Cap	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間			
	モード	フロースルー			
	試薬	Cap A = 20%; 80% = NMI:ACN(v/v) Cap B = 20%; 30%; 50% = Ac ₂ O: 2,6-ルチジン:ACN(v/v/v)			
	チャージ容積 (Cap A と Cap B との 1:1 混合物)	1.2 CV	N/A	N/A	N/A
	接触時間	1.5 分	N/A	N/A	N/A
	ACN 押出し流量	キャッピング チャージ流量と同じ	N/A	N/A	N/A
	CV: CT _{contacttime}	1.3 CV	N/A	N/A	N/A
	ACN 押出し流量	424cm/時間	N/A	N/A	N/A
	ACN 洗浄容積	1.2 CV	N/A	N/A	N/A
チオール化	モード	フロースルー			
	試薬	アセトニトリル中 POS	アセトニトリル中 POS	アセトニトリル中 POS	ヒリジン中 XH
	濃度	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.2 M
	当量チオール / 支持体	12.2 当量	12.2 当量	12.2 当量	6.7 当量
	チャージ容積	2 CV	2 CV	2 CV	0.6 CV
	接触時間	6 分	6 分	6 分	6 分
	CV: CT _{contacttime}	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間			424cm/時間
	ACN 洗浄容積	2.0 CV			2.0 CV

30

【 1 6 3 6】

40

50

【表 6 9】

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
酸化	モード	フロースルー			
	酸化試薬	TBHP/ デカン/DCM	TBHP/ デカン/DCM	TBHP/ デカン/DCM	ヨウ素/水/ ピリジン
	酸化溶液の濃度	1.1 M	1.1 M	1.1 M	0.05 M
	当量酸化/支持体	77当量	77当量	77当量	3.5当量
	接触時間	2 分	2 分	2 分	2 分
	ACN 押し出し容積	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間
チオール化/酸化 後 Cap	モード	フロースルー			
		Cap A = 20%; 80% =NMI; ACN(v/v) Cap B = 20%; 30%; 50% = Ac ₂ O; 2,6-ルチジン : ACN(v/v/v)			
	チャージ容積 (Cap A と Cap B との 1:1 混合物)	N/A	0.5 CV	0.5 CV	0.4 CV
	接触時間	N/A	0.5 分	0.5 分	0.8 分
	ACN 押し出し流量	N/A	キャッピング チャージ流量と 同じ	キャッピング チャージ流量と 同じ	キャッピング チャージ流量と 同じ
	CV, CT, contactime	N/A	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	N/A	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間
ACN による最終 カラム洗浄	モード	フロースルー			
	ACN 洗浄容積	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間

10

【1 6 3 7】

【表 7 0】

例示的サイクル後修飾、切断及び脱保護条件。本節には例示的二段階切断及び脱保護プロセス
パラメータを記載した。

プロセスステップ	パラメータ	例
窒素で 固体支持体を 乾燥させる	温度	室温
	アルゴン圧	LT 30psi
	乾燥時間	NLT 30 分
1M TEA-HF 処理	反応ベッセル	高圧定格ボトル
	試薬	DMF/H ₂ O, 3/1, v/v 中 1.0 M TEA-HF
	容積	80 ±5mL/mmol
	反応温度	50 ± 2.5°C
	反応時間	2.0~2.5 時間
	固体支持体洗浄溶液	WFI 及び ACN
	洗浄容積	WFI: 200~250mL/mmol ACN: 200~250mL/mmol
切断及び 脱保護	ベッセル	高圧定格ボトル
	試薬	濃 NH ₄ OH(28~30%): エタノール = 3/1, v/v
	試薬容積	80 ±5mL/mmol
	反応時間	16~18 時間
	反応温度	55 ± 2.5°C
	ろ過	Bio-automation 又は Nalgene フィルタ
	支持体洗浄溶液	WFI
	支持体洗浄容積	200~350mL/mmol

20

30

【1 6 3 8】

DMF / 水中 1 M TEA-HF (フッ化水素トリエチルアミン) は、立体的に定義され
たオリゴヌクレオチド (1つ以上の立体的に定義されたインターヌクレオチド結合を含む
) のインターヌクレオチド結合から DPSE 補助基を除去する。加熱条件下で濃水酸化ア
ンモニウム / エタノール水溶液によって固体支持体から粗材料を遊離させた。

【1 6 3 9】

CPG 支持体を使用した B 1 1 0 については、ワンポット法を利用した。

【1 6 4 0】

40

50

【表 7 1】

例示的サイクル後修飾、切断及び脱保護条件。

プロセスステップ	パラメータ	例
窒素で 固体支持体を 乾燥させる	温度	室温
	アルゴン圧	LT 30psi
	乾燥時間	NLT 30 分
C&D 1	反応ベッセル	高压定格ボトル
	試薬	DMSO/H ₂ O, 5/1, v/v 中(5×) TEA-HF
	容積	100 ±5mL/mmol
	反応温度	27 ± 2.5℃
	反応時間	3.0~4.0 時間
	C&D 1 後の 反応混合物冷却	水浴
	冷却時間	NLT 30 分
C&D 2	ベッセル	高压定格ボトル
	モード	ワンボット反応
	試薬	濃 NH ₄ OH(28~30%)
	試薬容積	200 ±10mL/mmol
	反応時間	24 ±0.5 時間
	反応温度	35 ± 2.5℃
	ろ過	Bio-automation 又は Nalgene フィルタ, 0.2µm
	支持体洗浄溶液	WFI
	支持体洗浄容積	200~350mL/mmol

10

【1 6 4 1】

【表 7 2】

DMF/水, 3/1, v/v 中 1M TEA.HF 溶液の例示的レシピ。

試薬	溶媒/試薬	容積(mL)	総容積(mL)
DMF/水, 3/1, v/v 中 1M TEA.HF	DMF	64.3	100
	水	21.4	
	トリエチルアミン (TEA)	9.0	
	フッ化水素酸 トリエチルアミン (TEA.3HF)	5.3	

20

【1 6 4 2】

【表 7 3】

DMSO/水, 5/1, v/v 中 TEA.HF の 5×溶液のレシピ。

試薬	溶媒/試薬	容積(mL)	総容積(mL)
DMSO/水, 5/1, v/v 中(5×) TEA.HF	DMSO	55.0	100
	水	11.0	
	トリエチルアミン(TEA)	9.0	
	フッ化水素酸 トリエチルアミン (TEA.3HF)	25.0	

30

【1 6 4 3】

【表 7 4】

例示的結果。

バッチ番号	固体支持体	粗純度(% FLP)
B6	PS 5G	34.0
B19	PS 5G	47.6
B56	NittoPhaseHL	44.3
B110	CPG	75.2(59.0)

【1 6 4 4】

() は、UPLC への注入時点での粗試料の純度を示す。75.2% は、脱塩後、任意の他の精製方法（例えば、NAP）前である。例示的結果を図 1～図 4 に示した。使用した例示的 NAP-10 は、以下のとおりであった：

40

カラムに過剰量の貯蔵溶液を流した；

カラムを MILLIQ（登録商標）水（3 mL × 2）で平衡化した；

カラムに 1 mL 水中 250D（約 1 mg）を適用した；

脱塩したオリゴヌクレオチドを 1.5 mL の水でカラムから溶出させた；

溶出したオリゴヌクレオチドを UPLC に注入して粗純度を評価した。

【1 6 4 5】

例示的 UPLC 分析的方法は、以下のとおりであった。本出願人は、実行条件、例えば緩衝液のバッチ、グラジエント、試料組成等に起因して滞留時間が変わり得ることを指摘し

50

ておく。

A：水中100mM HFIP、10mM TEA

B：100%アセトニトリル

流量：0.8mL/分

温度：55℃

カラム：Waters Acquity BEH C18 1.7μm 2.1×50mm

グラジエント：10分で3～13%

【1646】

実証されるとおり、提供される技術は、とりわけ、予想外に高い粗純度及び／又は収率を生じさせることができる（例えば、B6の34%と比較して、B19について47.6%、B56について44.3%及びB110について75.2%（59%））。提供される技術を用いて数百グラムの治療用オリゴヌクレオチド薬剤が作製された。

10

【1647】

当業者は、改善された結果（例えば、収率、純度等）を実現するため、記載される技術（例えば、試薬、濃度、条件、溶媒等）を調整し得ることを理解する。例えば、一部の実施形態において、XHは、上記に記載されるよりも低い濃度（例えば、0.2M未満）で利用され得る。一部の実施形態において、XHは約0.1Mで利用した。一部の実施形態において、XHは、塩基を含む溶液中、例えばピリジン-アセトニトリル溶液中約0.1Mで利用した（例えば、ピリジン及びアセトニトリル中1:1v/v 0.2M XH）。一部の実施形態において、より低い濃度は生成物収率及び／又は純度の改善（例えば、特定の望ましくない生成物（例えば、所望のホスホロチオエート結合の代わりにリン酸結合を有する副生成物）の点で、1.5、2、3、4、5倍又はそれを超える改善）をもたらす。一部の実施形態において、硫化試薬組成物は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%未満又はおよそその割合の塩基、例えばピリジンを含む（v/v）。一部の実施形態において、チオール化方法は極めてロバストである；例えば、新鮮な無水アセトニトリル及びピリジンを新しいボトルから直接使用した場合、追加的な乾燥ステップは不要であった。一部の実施形態において、接触時間は同じ長さ、例えば6分に保った。一部の実施形態において、試薬、例えばXHの当量を低濃度に維持するため、溶液の総量を増加させ得る。一部の実施形態において、酸化は、より安全で且つ純度及び／又は収率の増加をもたらすピリジン/水中のヨウ素を使用して実施した。一部の実施形態において、固体支持体、例えばCPGは、最適化され得；例えば、一部の実施形態において、例えば約50～90、60～70、60～80、60～90、70～80、70～90μmol/g等の第1の塩基の負荷及び／又は例えば0.1～0.3、0.1～0.15、0.1～0.2、0.1～0.25、0.15～0.2、0.15～0.25、0.15～0.3、0.20～0.21、0.20～0.22、0.20～0.23、0.20～0.24、0.20～0.25、0.20～0.26、0.20～0.27、0.20～0.28、0.20～0.29、0.20～0.30、0.22～0.23、0.22～0.24、0.22～0.25、0.22～0.26、0.22～0.27、0.22～0.28、0.22～0.29、0.22～0.30、0.25～0.26、0.25～0.27、0.25～0.28、0.25～0.29、0.25～0.30、0.26～0.27、0.26～0.28、0.26～0.29、0.27～0.28、0.27～0.29、0.27～0.3、0.28～0.29、0.28～0.3、0.29～0.3cc/g等のかさ密度を有するCPG。

20

30

40

【1648】

粗オリゴヌクレオチドは、ある場合において、様々なクロマトグラフィー技術、例えば米国特許第9598458号、米国特許第9744183号、米国特許第9605019号、米国特許第9394333号、米国特許第8859755号、米国特許出願公開第20130178612号、米国特許第8470987号、米国特許第8822671号、米国特許出願公開第20150211006号、米国特許出願公開第20170037399号、米国特許出願公開第20180216107号、米国特許出願公開第201802

50

16108号、米国特許出願公開第20190008986号、国際公開第2017/015555号、国際公開第2017/015575号、国際公開第2017/062862号、国際公開第2017/160741号、国際公開第2017/192664号、国際公開第2017/192679号、国際公開第2017/210647号、国際公開第2018/022473号、国際公開第2018/067973号、国際公開第2018/098264号、国際公開第2018/223056号、国際公開第2018/223073号、国際公開第2018/223081号、国際公開第2018/237194号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/032612号、国際公開第2019/032607号、国際公開第2019/055951号、国際公開第2019/075357号、国際公開第2019/200185号、国際公開第2019/217784号等に記載されるものを用いて精製した。

10

【1649】

実施例5. 提供される技術はオリゴヌクレオチドを高効率で提供することができる。とりわけ、提供される技術は、高収率及び／又は純度での、任意選択で各オリゴヌクレオチドの化学及び立体化学を精密に制御した、高度に効率的なオリゴヌクレオチド合成に特に有用である。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドのコレクションをプレートフォーマットで調製する方法を提供する。以下には、プレートフォーマットに有用な規模での並列でのオリゴヌクレオチド合成の例示的手順を記載する。一部の実施形態において、本開示は、任意選択で各オリゴヌクレオチドの化学修飾及び立体化学を独立して制御したハイスループットオリゴヌクレオチド調製技術を提供する。当業者は、正確な条件、例えば溶媒、濃度、反応時間等が更に調整され得ることを理解する。

20

【1650】

D P S E (キラル制御されたインターヌクレオチド結合用) 及びシアノエチルアミダイト (ステレオランダムな又はリン酸インターヌクレオチド結合用) をイソブチロニトリル、アセトニトリル又はこれらの組み合わせ中に0.1Mで調製した。典型的にはイソブチロニトリルを使用した。一部の実施形態では、イソブチロニトリルとアセトニトリルとの組み合わせを利用した。一部の実施形態では、特定のアミダイトについて、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランを例えば約10%、15%、20%等で利用した。1 μ molの標準C P Gカラムを使用した。他の支持体、例えばNittophase (例えば、NITTOPHASE (登録商標) 固体支持体、NITTOPHASE (登録商標) H L 固体支持体等)、ユニバーサル支持体等も利用することができる。一部の実施形態では、合成には96個の1 μ molカラムのプレートを使用した。ここで、各カラムは、独立に、且つ任意選択により、所望に応じてその構造要素を制御した設計オリゴヌクレオチドの調製に利用することができる。一部の実施形態では、精製にC18カートリッジ精製を使用すべき場合、合成は、DMT付きで実施した。使用した例示的試薬は、以下であった：

30

脱ブロック化溶液—ジクロロメタン中3%トリクロロ酢酸

活性化剤1—アセトニトリル中0.25M E T T

活性化剤2—アセトニトリル中0.5M C M I M T

キャップA—テトラヒドロフラン／2, 6—ルチジン／無水酢酸 (80／10／10)

酸化—T H F／ピリジン／H₂O (70／20／10) 中0.02Mヨウ素

40

チオール化試薬—ピリジン中0.2Mキサンタンヒドリド

キャップB—T H F 中16% n—メチルイミダゾール

【1651】

典型的なサイクルは、以下のとおりであった：

脱ブロック化；次に二重カップリング；次にキャップAのみ；次に酸化又はチオール化；次にキャップA及びB (典型的には1：1)

アミダイトは全て、典型的には二重カップリングした。各カップリングにつき成長鎖に対して9.5当量のアミダイトであった。活性化剤1は、典型的にはシアノエチルアミダイトと使用した。活性化剤2は、典型的にはD P S E アミダイトと使用した。活性化剤1／シアノエチルアミダイト比は、典型的には2.9であった。活性化剤2／D P S E アミダ

50

イト比は、典型的には、5.8であった。カップリング時間は、アミダイトに応じて約2～6分の範囲であった。

【1652】

オリゴヌクレオチド鎖の合成後、第1の脱保護ステップは、典型的にはジエチルアミン洗浄であった：各カラムに400 uLの20% DEAを加え、5分かけて流下させて、次に完全に引き抜いた。この洗浄を合計1200 uL及び15分にわたって更に2回繰り返した。次にオリゴヌクレオチド／固体支持体を5×200 uLのアセトニトリルで洗浄し、真空をかけることにより乾燥させた。一部の実施形態において、ステップは、5'－保護基を付けたままの試薬及び／又は条件を利用する；例えば、一部の実施形態において、第2のステップはDMTを付けたままである。一部の実施形態において、提供される技術は追加的な塩基を含む。当業者は、本開示における支持体の種類、2'－修飾、5'－保護（例えば、DMT）の有無等を考慮して条件及び／又は試薬が調整され得ることを理解する。一部の実施形態において、第2の脱保護ステップは、DMF／水／TEA／TEA・3HF、続いて水酸化アンモニウムによる処理であった：ジメチルホルムアミド／水／トリエチルアミン／トリエチルアミン三フッ化水素酸塩溶液を比：TEA・3HF 0.5 mL；TEA 0.877 mL；DMF 7.77 mL；及び水1.55 mLで調製した。250 uLのこのフッ化物溶液を固体支持体、例えばCPGに加え、好適な時間、例えば5時間にわたって室温でインキュベートした。次に375 uLのNH₄OHを直接加え、35℃で24時間インキュベートした。96ウェルプレートフィルタ（PTFE 0.45 uM）を使用して試料をろ過した。次にそれらを4×250 uLの水で洗浄した。次に任意選択で生成物をカートリッジ精製及び／又は他の精製方法によって精製した。一部の実施形態において、DMTは1つ以上の精製過程で除去することができる。代わりに、5'－保護基、例えばDMTは、精製（例えば、HPLC、UPLC等）前に除去することができる。

10

20

【1653】

実施例6．提供される技術は作業を大幅に簡略化することができる。

とりわけ、提供される技術は、特に大規模オリゴヌクレオチド合成について、作業を大幅に改善することができる。当業者が理解するとおり、異なるステップのため固体支持体を容器間で移すことは、著しく効率を下げ、コストを増加させ得る。一部の実施形態において、本開示は、典型的には従来のオリゴヌクレオチド合成においてオフカラムで実施される特定のプロセスをオンカラムで実施するための技術を提供し、それにより効率を改善し、及び／又はコストを削減する。一部の実施形態において、本開示は、オンカラム脱保護及び／又は切断技術を提供する。一部の実施形態において、提供される技術は規模拡張性を改善する。一例を以下に記載した。

30

【1654】

キラル補助剤のオンカラム除去

一部の実施形態において、本開示は、キラル補助剤をオンカラムで除去するための技術を提供する。例えば、一部の実施形態では、DPSE補助剤をオンカラムで除去した。一部の実施形態において、TEA－HFカクテルを反応ベッセルに入れた（100 mL／mmol）。反応ベッセルを上向き流でカラムに接続した。好適なポンプを使用してTEA－HFカクテルを好適な温度（一部の実施形態では、室温）で6±0.5時間循環させることにより、DPSEキラル補助剤の除去を完了した。このステップの間に例えば約80%で支持体から切断された幾らかの生成物があり得る。キラル補助剤の脱保護は、典型的には6±0.5時間後に完了した。カラムから好適な量、例えば1 cvのDMSO：水（5：1）溶液でTEA－HFカクテルをフラッシュしてカラムからTEA－HFカクテルを除去した。このステップは、次のステップで水酸化アンモニウムを加えたときの沈殿を防ぎ得る。一部の実施形態において、反応及び／又はベッセルは、例えば、0℃に冷却した。

40

【1655】

支持体からの生成物のオンカラム切断

50

一部の実施形態において、水酸化アンモニウム（200 mL / mmol）によって室温で30分間処理することにより、残った生成物を支持体から切断する。カラムを1 cvの新鮮水酸化アンモニウムでフラッシュしてカラムからの生成物の回収を完了する。一部の実施形態において、切断ステップからの生成物溶液は、キラル補助剤のオンカラム除去の生成物溶液が入ったベッセルと異なる別のベッセルに収集した。

【1656】

脱保護

TEA-HF生成物ベッセルに水酸化アンモニウム生成物溶液を攪拌しながら移した。温度を上昇させて、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ に24時間維持した。一部の実施形態において、上昇させた温度の維持は、特定の保護基、例えばグアノシン塩基の環外の環上のiBuの除去の完了に決定的に重要であった。本出願人は、この温度が高過ぎてはならないことを注記する。一部の実施形態において、反応温度が高い場合（例えば、 45°C ）、粗試料中のリン酸含有量が（所望のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合の代わりに）増加し得ることが観察された。

【1657】

ろ過

粗脱保護材料を10 μM フィルタ、続いて0.45 μM フィルタでろ過した。一部の実施形態において、2回目のろ過は精製器具（例えば、ポンプ、カラム等）を保護し、及び／又は精製プロセスを促進する。

【1658】

【表75】

1×TEA.HF 溶液(1 L)の例示的調製レシピ

溶媒/試薬	所要容積(mL)	総調製容積(mL)
DMSO	777 ± 39	1000
水	155 ± 7.8	
トリエチルアミン(TEA)	18 ± 0.9	
フッ化水素酸トリエチルアミン(TEA.3HF)	50 ± 2.5	

【1659】

【表76】

例示的 WV-3473 切断及び脱保護パラメータ

プロセスステップ	パラメータ	PD キャンペーン
窒素で固体支持体を乾燥させる	温度	室温
	窒素又はアルゴン圧	LT 30psi
	乾燥時間	NLT 30 分
1×TEA-HF 処理 (1 回目の C&D)	反応ベッセル	TEA-HF 溶液用に適宜
	試薬	DMSO/H ₂ O, 5/1, v/v 中 1.0×TEA-HF
	容積	100 ± 5mL / mmol
	反応温度	27 ± 2.5°C
	流量	400cm / 時間
	反応時間	6 ± 0.5 時間
	カラムフラッシュ	DMSO:水 5:1
	カラムフラッシュ容積	1cv
オンカラムでの 支持体からの切断	ベッセル	TEA-HF/水酸化アンモニウム 溶液用に適宜
	試薬	濃 NH ₄ OH(28~30%)
	試薬容積	200 ± 5mL / mmol
	反応時間	24 ± 1 時間
	反応温度	37 ± 2°C
	カラムフラッシュ	水酸化アンモニウム
保護基の除去	ベッセル	TEA-HF/水酸化アンモニウム 溶液用に適宜
	試薬	濃 NH ₄ OH(28~30%)
	試薬容積	200 ± 5mL / mmol
	反応時間	24 ± 1 時間
	反応温度	37 ± 2°C
	カラムフラッシュ	水酸化アンモニウム
ろ過	粗ろ過	10~40 μm フィルタ
	精密ろ過	0.45~0.2 μm フィルタ
	支持体洗浄溶液	WFI
	支持体洗浄容積	200~350mL / mmol

【1660】

実施例7. 固体又は溶液としてのオリゴヌクレオチド生成物

本開示は、様々な形態のオリゴヌクレオチド生成物を提供することができる。一部の実施形態において、生成物は固体として提供した。一部の実施形態において、生成物は溶液として、例えば水、塩溶液又は緩衝液中に提供した。

【1661】

一部の実施形態において、例えば生成物、例えば上記の実施例からのWV-3473を凍結乾燥し、例えばHDPEボトルに包装した。投与のための薬物生成物は、凍結乾燥固体を好適な目標濃度となるように適切な媒体（例えば、水、塩溶液、生理食塩水等）に再構成することにより作製し得る。

【1662】

一部の実施形態において、生成物、例えば上記の実施例からのWV-3473は、対象への投与に用いられる濃度と比較して典型的には高い濃度の溶液として提供した。本開示では、様々な溶媒を利用することができる。例えば、一部の実施形態において、溶媒は水（例えば、注射グレードの水）である。一部の実施形態において、溶媒は塩溶液、例えば薬物製剤、注射等に使用される生理食塩水である。一部の実施形態において、溶媒は緩衝液、例えばPBS、DPBS等である。対象への投与前、生成物は、好適な目標濃度となるように適切な媒体（例えば、水、塩溶液、生理食塩水等）を使用して再構成することができる。一部の実施形態において、液体製剤は特定の有益をもたらし、例えば一部の実施形態では、凍結乾燥処理及び関連する作業の削減により、高い純度及び／又は収率をもたらす。一部の実施形態において、液体製剤（液体薬物物質）が薬物生成物のバイアル化ステップを簡略化し、効率を改善し、及び／又はコストを下げる。

【1663】

以下には、最終DFステップにおいてダイアフィルトレーション（DF）緩衝液としてDPBSを使用する手順を記載した。当業者が理解するとおり、様々な他の溶液、例えば塩溶液、緩衝液（例えば、PBS）等が利用され得る。オリゴヌクレオチドは、様々なプロセス化学技術の試験オリゴヌクレオチドであるWV-3473であった。

【1664】

【表77】

特定の機器、原材料及びプロセス助剤

機器/材料	説明/量	アセットID/ロット番号	販売業者
機器	SARTOFLOW® Smart TFFシステム (クロスフロー過システム)	100368-703-TFF-001	Sartorius
カセット	2K SARTOCON® CELL(slice 精密ろ過セット)	71146123	Sartorius
試料	WV-3473 精製後プール	PD_1821020101_プール	N/A
注射用水(WFI)	20L	1959059	Gibco
DPBS 1×	6L	1967621	Gibco
500mL Corning 貯蔵ボトル	1	430282	Corning
150mL Corning 貯蔵ボトル	3	431175	Corning
pH/導電率計	Mettler-Toledo	100317-204-PCM-001	Mettler-Toledo

【1665】

【表78】

DPBS 1×(カルシウム不含、マグネシウム不含)培地製剤

成分	分子量	濃度(mg/L)	mM
塩化カリウム(KCl)	75.0	200.0	2.6666667
リン酸二水素カリウム(KH ₂ PO ₄)	136.0	200.0	1.4705882
塩化ナトリウム(NaCl)	58.0	8000.0	137.93103
リン酸水素二ナトリウム(Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O)	268.0	2160.0	8.059702

【1666】

例示的限外ろ過（UF）／DFユニット作業フロー：初期濃度（UF）（目標20mg/mL）、次に1回目のダイアフィルトレーション（DF）（透過液導電率：≤1mS/cm）、次に2回目のダイアフィルトレーション（DF）（DPBS、≥10DV、pH7）、次に最終濃縮及びリンス（DPBS）（目標≥36mg/mL）。

【1667】

WV-3473の初期濃度（UF）

2×0.1M²2K SARTOCON（登録商標）Sliceセルロース膜をSARTOFLOW（登録商標）Smart TFFシステムに装着し、ユニットを0.5N NaOH及びWFIでクリーニングした。次に20L LDPEボトル中の精製ステップからのプール試料（13.8L

、362,112 OD) を、このシステムに接続した外部蠕動ポンプに取り付けた。

【1668】

600 OD/mL の濃度を目標として、WIRC2100 ロードセルモジュールを「自動」モードで使用して再循環供給タンク重量を600 g (600 mL) に設定した。次にノブを反時計回りに回すことにより透過液制御バルブを全開にした。循環ポンプ設定を30%とし、且つTMP 2.5~3.0 バールを目標として、PIR2600 が2.5~3.0 バールの値を記録するまで濃縮液圧制御バルブを慎重に時計回りに回した。これらの設定で、最高77 g/分の初期透過液流量が記録された。次に初期限外ろ過を以下に要約するとおり実施した。

【1669】

【表79】

初期 UF:

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
試料容積	13,800 mL
目標 UF 容積	600 mL
目標 UF 濃度	600 OD/mL
循環ポンプ設定	30%
TMP	2.5~3.0 バール
初期透過液流速	77 mL/分
最終透過液流速	60 mL/分
濃縮液 pH	9.75
初期透過液導電率	103.1 mS/cm

10

20

【1670】

水による1回目のダイアフィルトレーション (DF) : 供給タンク内の試料を600 mL、600 OD/mL に濃縮した後、20 L LDPE ボトルをWFI の20 L バッグに交換し、外部蠕動ポンプに取り付けた。上記設定と同じ条件を用いて、透過液導電率が $\leq 1000 \mu\text{S/cm}$ になるまで以下に要約するとおりダイアフィルトレーション (DF) を実施した。

【1671】

【表80】

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
供給タンク容積	600 mL
供給タンク濃度	600 OD/mL
循環ポンプ設定	30%
TMP	2.5~3.0 バール
透過液流速	60~77 mL/分
初期濃縮液 pH	9.75
最終濃縮液 pH	8.65
初期透過液導電率	103.1 mS/cm
最終透過液導電率	866 $\mu\text{S/cm}$

30

【1672】

DPBS による2回目のダイアフィルトレーション (DF) : 上記に記載したとおりのDF後、WFI バッグを6 L のDPBS に交換し、外部蠕動ポンプに取り付けた。上記設定と同じ条件を用いて、10 DV が入れ替わるまでDPBS を使用して最終ダイアフィルトレーション (DF) を実施した。このステップの間、pH が8.65 から7.03 に降下した。最終透過液導電率の計測値は $\geq 13 \text{ mS/cm}$ であった。例示的な一組のパラメータを以下に要約した。

40

【1673】

50

【表 8 1】

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
供給タンク容積	600mL
供給タンク濃度	600 OD/mL
循環ポンプ設定	30%
TMP	2.5~3.0 バール
透過液流速	60~77mL/分
初期濃縮液 pH	8.65
最終濃縮液 pH	7.03
初期透過液導電率	866 mS/cm
最終透過液導電率	13.65 µS/cm

【1 6 7 4】

最終濃度及びリンス：DPBS DFステップの完了後、WIRC2100ロードセルモジュールを「オフ」モードに設定することにより外部蠕動ポンプを停止させた。他のパラメータは全て上記に記載したとおりのままとして、供給タンク重量が100g（100mL）になるまで試料を濃縮した。次にノブを反時計回りに回すことにより濃縮液圧制御バルブを全開にした。次にノブを時計回りに回すことにより透過液制御バルブを全開にした。循環ポンプ設定を70%として、次に生成物を500mL滅菌Corningボトルに排出させた。供給タンクを2×50mLのDPBSでリンスし、リンス液を2つの別個の150mL滅菌Corningボトルに排出させた。次にこれらの3つのボトルのODを測定して収率及び回収率を決定した。次にバルク生成物及び2回のリンスを組み合わせで1523OD/mLの濃度の生成物を得た。例示的結果を以下に要約した。

【1 6 7 5】

【表 8 2】

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
初期供給タンク容積	600mL
最終供給タンク容積	100mL
循環ポンプ設定	70%
TMP	0.0~3.5 バール
バルク容積	140mL
バルクOD	273,700
リンス1容積	50
リンス1OD	55,050
リンス2容積	50mL
リンス2OD	36,750
最終生成物濃度	1523 OD/mL
回収率	365,500
%回収率	100.9%

【1 6 7 6】

実施例 8．粗生成物のUF／DF

一部の実施形態において、提供される技術は、1回以上の精製ステップ前の試薬、副生成物、塩等の除去を含む。一部の実施形態において、かかる化学物質の除去は、機器の保護、作業の促進、効率及び結果の改善及び／又はコスト低下の助けとなる。UF／DFを用いる例を以下に記載した。

【1 6 7 7】

粗WV-3473をろ過し（0.22µM）、2℃で保存した。一部の実施形態では、例えば、いかなる理論による限定も意図することなく、粗溶液中にあった塩、有機溶媒等に起因して保存時に沈殿が起こり、溶液が不透明な混濁した混合物になり得る。典型的には、混合物の試料を水で希釈すると（例えば、5倍）、澄明な溶液が形成された。混濁した材料は、ろ過（0.22µM）によっても澄明な溶液となり得る。

【1 6 7 8】

1つの例示的な手順において、ろ過した粗材料（600mL、61,200OD）を5L培地ボトル中に水で5倍希釈した。SARTOFLOW（登録商標）Smart TFFシステムを0.1M² 2K SARTOCON（登録商標）Sliceセルローズ膜と共に使用して、例示的試料UF／DFパラメータ及びデータを以下に要約した。

【1 6 7 9】

【表 8 3】

パラメータ	PD 設定値
カセット	2K SARTOCON® Slice カセットセルロース膜
試料量	61,200 OD
カセット面積	1 x 0.1 M ²
試料容積	600mL
希釈後試料容積	3000mL
目標 UF 容積	200mL
目標 UF 濃度	300 OD/mL
DF 容積	NLT 7 DV
循環ポンプ設定	30%
TMP	3.0 バール
透過液流速	45mL/分
初期濃縮液 pH	11.5
最終濃縮液 pH	9.4
初期濃縮液導電率	3.1 mS/cm
最終濃縮液導電率	1.037 mS/cm
回収率	58,000 OD
%回収率	95%
UF/DF 前粗純度	60.1%
UF/DF 後粗純度	62.6%

10

【1 6 8 0】

実施例 9．例示的合成後プロセス

オリゴヌクレオチドの精製、製剤化等には、様々な技術を利用することができる。以下には、精製、UF / DF、凍結乾燥等を含めた、オリゴヌクレオチドの合成後処理に有用な特定の例示のプロセスを記載する。一部の実施形態において、提供される技術は陰イオン交換樹脂精製を含む。一部の実施形態において、提供される技術は AEX 精製を含む。一部の実施形態において、AEX 精製は、LEWA 精製スキッドを使用して 20 mg / mL の負荷を目標として TSKgel SuperQ 5PW (20 μm) で実施される。一部の実施形態において、陰イオン交換樹脂は精製純度及び収率の改善をもたらす。一部の実施形態において、SARTOFLOW (登録商標) Advanced システムで UF / DF を実施した一方、Vir Tis Lyo システムで凍結乾燥を実施した。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えば WV-3473 は、CPG 固体支持体上に例えば 1.26 mmol で調製した。例として、一部の実施形態では、調製は、固相合成 (1.26 mmol)、次に脱シリル化 (1 × 溶液) (DPSE 補助剤の除去)、次に切断及び脱保護 (濃 NH₄OH)、次に精製 (TSKgel SuperQ 5PW)、次に UF / DF (SARTOCON (登録商標) 2K)、次に凍結乾燥 (これは、任意選択により、例えば上記の実施例に記載されるとおり、生成物オリゴヌクレオチドを高濃度溶液として提供しようとする場合には UF / DF に置き換えることができる) を含む。

20

30

【1 6 8 1】

【表 8 4】

特定の略称:

ACN	アセトニトリル
AEX	陰イオン交換クロマトグラフィー
C&D	切断及び脱保護
cGMP	現行適正製造基準
DNA	デオキシリボ核酸
DPSE	(S)-2-(メチルジェニルシリル)-1-((S)-ヒロリジン-2-イル)-エタン-1-オール
HDPE	高密度ポリエチレン
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量スペクトル
MP	モックプール
MWCO	分子量カットオフ
NA	非該当
NLT	以上
NMT	以下
OD	光学濃度
OP 400	Oligo Pilot 400 合成機
TFF	タンジェンシャルフローろ過
UF/DF	限外ろ過/ダイアフィルトレーション
UPLC	超高压液体クロマトグラフィー
UV	紫外

40

【1 6 8 2】

例示的クロマトグラフィー

例示的 TSKgel SuperQ 5PW (20 μm) カラム充填条件

圧縮係数: 1.20

カラム充填目標 ≥ 10 バール (150 psi)

充填前に 2 ~ 3 回脱微細化

充填前スラリー濃度: 65 ~ 70 %

50

充填緩衝液：２０％エタノール

流動床を落ち着かせるためカラムを一晩圧力下（ＤＡＣモード）に置く

２０mg／mL 負荷では、２～８℃で保存したときに中和画分中に沈殿が観察される
【１６８３】

【表８５】

例示のカラム効率試験

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
平衡化	流量	60cm/時間	60cm/時間
	温度	周囲	周囲
	平衡化溶液	0.4 M NaCl/水	0.4 M NaCl/水 又は 0.4 M NaCl/15% EtOH
	平衡化容積	NLT 3 CV	NLT 3 CV
注入	注入溶液	0.8 M NaCl/水	0.8 M NaCl/水 又は 0.8 M NaCl/15% EtOH/7%アセトン
	注入容積	1～3% CV	1～3% CV
溶出	溶出溶液	0.4 M NaCl/水	0.4 M NaCl/水 又は 0.4M NaCl/15% EtOH
	溶出容積	NLT 1.5 CV	NLT 1.5 CV
リンス	リンス溶液	水	水
	リンス容積	NLT 2 CV	NLT 2 CV
保存	保存溶液	20% EtOH/水	20% EtOH/水
	保存容積	NLT 2 CV	NLT 2 CV
判定基準	非対称性	0.8～3.5	0.8～3.5

10

【１６８４】

【表８６】

例示的クロマトグラフィープロセスパラメータ

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
粗調製	温度	周囲	周囲
	ろ過	0.2～1.2μm フィルタユニット	0.2～1.2μm フィルタユニット
	WF1 による粗希釈	必要に応じて 導電率≦ 12 mScm ⁻¹ に 希釈	必要に応じて 導電率≦ 12 mScm ⁻¹ に 希釈
	規模	0.4～1mmol	10mmol
クロマトグラフィー カラム	媒体	TSKgel SuperQ 5PW	TSKgel SuperQ 5PW
	直径	2.5cm	10cm
	床高さ	30 ± 2cm	30 ± 2cm
	CV	目標 147.3mL	目標 2.4 L
	ローディング範囲 (mg/mL)	10～20mg/mL	10～20mg/mL
	ローディング範囲 (OD/mL)	300～600 OD/mL	300～600 OD/mL
	カラム温度	周囲	周囲
	溶出液 A	20mM NaOH	20mM NaOH
移動相	溶出液 B	20mM NaOH + 2.5 M NaCl	20mM NaOH + 2.5 M NaCl
	溶出液 B 目標導電率	168 ± 5 mScm ⁻¹	168 ± 5 mScm ⁻¹
	CIP A 溶液	20mM NaOH	20mM NaOH
	CIP B 溶液	20mM NaOH, 2.5M NaCl, 7% ACN 含有	20mM NaOH, 2.5M NaCl, 7% ACN 含有
	SIP 溶液	0.5 M NaOH	0.5 M NaOH
	リンス溶液	WF1	WF1
	組成	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
	容積	1 CV	1 CV
カラム CIP/消毒	高 pH 洗浄 I (カラム洗浄)	200cm/時間	200cm/時間

20

30

【１６８５】

【表８７】

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
溶出液 B 平衡化 (カラム洗浄)	組成	100% CIP B 溶液	100% CIP B 溶液
	容積	2 CV	2 CV
	流量	200cm/時間	200cm/時間
溶出液 A 平衡化 (カラム洗浄)	組成	100%溶出液 A	100%溶出液 A
	容積	1 CV	1 CV
	流量	200cm/r	200cm/r
A/B グラジエント CIP	流量	200cm/時間	200cm/時間
	組成	100% A ↔ 0% A; 0% B → 100% B	100% A ↔ 0% A; 0% B → 100% B
	容積 CV	0.5	0.5
	組成	0% A; 100% B (イソクラティック保持)	0% A; 100% B (イソクラティック保持)
	容積 CV	0.4	0.4
	組成	0% A → 100% A; 100% B → 0% B	0% A → 100% A; 100% B → 0% B
	容積 CV	0.1	0.1
	組成	100% A; 0% B (イソクラティック保持)	100% A; 0% B (イソクラティック保持)
	容積 CV	0.5	0.5
	組成	100% A ↔ 0% A; 0% B → 100% B	100% A ↔ 0% A; 0% B → 100% B
	容積 CV	0.5	0.5
	組成	0% A; 100% B (イソクラティック保持)	0% A; 100% B (イソクラティック保持)
	容積 CV	0.4	0.4
	組成	0% A ↔ 100% A; 100% B → 0% B	0% A ↔ 100% A; 100% B → 0% B
	容積 CV	0.1	0.1
	組成	100% A; 0% B (イソクラティック保持)	100% A; 0% B (イソクラティック保持)
	容積 CV	0.5	0.5
	組成	100% A ↔ 0% A; 0% B → 100% B	100% A ↔ 0% A; 0% B → 100% B
	容積 CV	0.5	0.5

40

50

【 1 6 8 6 】

【 表 8 8 】

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	
カラム CIP/消毒	組成	0% A; 100% B (イソクラティック保持)	0% A; 100% B (イソクラティック保持)
		0.4	0.4
		0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		0.1	0.1
		100% A; 0% B (イソクラティック保持)	100% A; 0% B (イソクラティック保持)
		0.5	0.5
		100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		0.5	0.5
		0% A; 100% B (イソクラティック保持)	0% A; 100% B (イソクラティック保持)
		0.4	0.4
	高 pH 洗浄 (カラム消毒)	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
		0.6 CV	0.6 CV
		115cm/時間	115cm/時間
	高 pH 洗浄 (カラム消毒)	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
		0.4 CV	0.4 CV
		200cm/時間	200cm/時間
	高 pH 洗浄 (カラム消毒)	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
		0.5 CV	0.5 CV
		200cm/時間	200cm/時間
	高 pH 保持	保持時間	NLT 60 分
		NLT 60 分	NLT 60 分
	水洗浄 (カラム消毒)	100%水	100%水
		NLT 4.5 CV 又は pH ≤ 9 まで	NLT 4.5 CV 又は pH ≤ 9 まで
		200cm/時間	200cm/時間
	水サンプリング (カラム消毒)	100%水	100%水
		1.3 CV	1.3 CV
		NLT 40cm/時間	NLT 40cm/時間
	QC 検査	エンドトキシン	<0.25 EU/mL
		UV	<0.05 AU

10

【 1 6 8 7 】

【 表 8 9 】

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	
プレローディング/ 平衡化	A 洗浄 1	組成	200cm/時間
		容積	NLT 2 CV
		流量	200cm/時間
	B 洗浄	組成	N/A
		容積	N/A
		流量	N/A
	A 洗浄 2	組成	N/A
		容積	N/A
		流量	N/A
ローディング/ ローディング後 洗浄	試料 ローディング	組成	N/A
		温度	周囲
		流量	200cm/時間
	ローディング後 洗浄	組成	100%溶出液 A
		容積	NLT 2 CV
グラジエント溶出	再平衡化	流量	200cm/時間
		組成	N/A
		流量	N/A
	バイパスを避けた 混合ループ平衡化	組成	N/A
		流量	N/A
		流量	N/A
	イソクラティックスステップ	組成	N/A
		流量	N/A
		流量	N/A
	グラジエント出発点	組成	0% B
		流量	TBA
		流量	TBA
	グラジエント 1 終点	組成	25% B
		流量	TBA
		流量	TBA
	グラジエント 1 持続時間	組成	5 CV(0~25%)
		流量	5 CV(0~25%)
		流量	25% B
	イソクラティックス保持	組成	1 CV
		流量	1 CV
		流量	25% B
	イソクラティックス保持容積	組成	25%
		流量	TBA
		流量	TBA
	グラジエント 2 出発点	組成	90% B
		流量	90% B
		流量	TBA
	グラジエント 2 終点	組成	15 CV(25~90%)
		流量	15 CV(25~90%)
		流量	200cm/時間
	分画 UV watch 280nm	組成	200cm/時間
		流量	≥1000 mAU
		流量	≥1000 mAU
	分画サイズ	組成	目標 20% CV
		流量	目標 20% CV
		流量	500mL
	画分中和及び 保存	試薬	2 M 第一リン酸 ナトリウム緩衝液
		組成	2 M 第一リン酸 ナトリウム緩衝液
		容積	1mL 画分当たり NLT 10 μL
		目標 pH	7.0~8.0
		推定画分濃度	7.0~8.0
	推定画分濃度	組成	N/A
		流量	N/A
	推定画分保存条件	組成	2~8°C
		流量	2~8°C

20

30

40

【 1 6 8 8 】

【 表 9 0 】

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	
溶出後洗浄及び カラム平衡化	洗浄 B 組成	100%溶液 B	100%溶液 B
	洗浄 B 容積	NLT 3 CV	NLT 3 CV
	流量	200cm/時間	200cm/時間
	洗浄 A 組成	100%溶液 A	100%溶液 A
	洗浄 A 容積	NLT 3 CV	NLT 3 CV
予想回収率	F.L.P. 回収率	≥ 80%	≥ 80%
予想ブール純度	%F.L.P.	≥ 85%	≥ 85%

【 1 6 8 9 】

限外ろ過 (UF) / ダイアフィルトレーション (DF)

50

【 1 6 9 0 】
【 表 9 1 】

UF/DF プロセスパラメータ。一部の実施形態において、膜は、再使用検査に合格した場合、再使用する
ことができる。

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
セットアップ	カセット	SARTOCON® Slice カセットセルロース膜	SARTOCON® Slice カセットセルロース膜
	規模	0.5~2.0mmol	10mmol
	カセット面積	2 x 0.1 M ²	1 x 0.6 M ²
	CIP 溶液	100% HPW 又は WFI	100% HPW 又は WFI
	CIP 循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	CIP 溶液	100% WFI	100% WFI
	CIP 容積	NLT 2 L	NLT 4
	SIP 溶液	0.5 N NaOH	0.5 N NaOH
	SIP 循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	SIP 溶液	0.5 N NaOH	0.5 N NaOH
	SIP 容積	NLT 2 L	NLT 4 L
	SIP 保持時間	NLT 60 分	NLT 60 分
	膜リンス溶液	100% HPW 又は WFI	100% HPW 又は WFI
	膜リンスエンドポイント	透過液導電率 ≤ 1.0 mS/cm	透過液導電率 ≤ 1.0 mS/cm
判定基準	膜リンスエンドポイント	透過液 pH 5~7	透過液 pH 5~7
	エンドトキシシン	<0.25 EU/mL	<0.25 EU/mL
	UV	<0.050 AU	<0.050 AU
膜コンディショニング	膜コンディショニング溶液	25mM HCl	25mM HCl
	膜コンディショニング エンドポイント	透過液 pH 2~4	透過液 pH 2~4
膜洗浄	膜洗浄溶液	100% HPW 又は WFI	100% HPW 又は WFI
	膜洗浄容積	NLT 2 L	NLT 10 L
ブール 中和	試薬	0.1M HCl 及び 0.1N NaOH	0.1M HCl 及び 0.1N NaOH
	pH	6.7~7.3	6.7~7.3

10

【 1 6 9 1 】
【 表 9 2 】

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
初期濃縮	目標濃度	NMT 600 OD/mL	NMT 600 OD/mL
	目標容積	200~100mL	MBR で計算
	循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	目標 TMP	目標 1.5~3.5 バール	目標 1.5~3.5 バール
塩交換	ダイアフィルトレーション 溶液		
	交換回数		
	ダイアフィルトレーション後 透過液導電率		
ダイアフィルトレーシ ョン	ダイアフィルトレーション 溶液	WFI	WFI
	交換回数	NLT 7	NLT 7
	目標 TMP	1.5~3.5 バール	1.5~3.5 バール
	循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	目標 TMP	1.5~3.5 バール	1.5~3.5 バール
	最終 pH 確認前の導電率	NMT 1000µS/cm ¹	NMT 1000µS/cm-1
	最終 pH 確認 (濃縮液)	必要に応じて 0.1M HCl pH ≤ 6.7 の場合 0.1 N NaOH のみ	必要に応じて 0.1M HCl pH ≤ 6.7 の場合 0.1 N NaOH のみ
	ダイアフィルトレーション後 透過液導電率	NMT 50µS/cm	NMT 50µS/cm
最終濃縮	目標濃度	システム容量に 制限されない限り NLT 1500 OD/mL	システム容量に制限されない 限り NLT 1500 OD/mL (接触管理)
	目標容積	収率に基づき計算	MBR で計算
	最終濃縮液 pH	6.7~7.3	6.7~7.3
	循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	目標 TMP	1.5~3.5 バール	1.5~3.5 バール
濃縮液回収率	リンス用水	25~30mL	250~500mL
	目標水リンス3~6	5 分毎に再循環	5 分毎に再循環
カセット保存	保存洗浄	精製水で NMT 0.050 OD/mL に する	精製水で NMT 0.050 OD/mL にする
	保存洗浄	0.1 N NaOH	0.1 N NaOH
保存条件	保存温度	2~8℃	2~8℃
	OD 回収率	>95%	>95%

20

30

【 1 6 9 2 】
【 表 9 3 】

凍結乾燥

例示的凍結乾燥パラメータ

番号	作業		PD 設定値		
			温度(℃)	圧力(mTorr)	時間(分)
1	ローディング	ローディング棚温度	室温	atm	
2	凍結	棚温度	-40		120
3	排気	棚温度	-40	400	30
4	一次乾燥	棚温度	-10	300	480
5	一次乾燥	棚温度	-5	300	480
6	一次乾燥	棚温度	0	300	480
7	一次乾燥	棚温度	10	300	480
8	一次乾燥	棚温度	20	300	480
9	一次乾燥	棚温度	25	300	480
10	二次乾燥	棚温度	25	100	480
11	曝気	ガス種 乾燥 N ₂	25	atm	-
12	アンローディング	棚温度	室温	atm	-

40

50

2 H), 1.59–1.48 (m, 1 H), 1.38–1.23 (m, 1 H), 1.19–1.01 (m, 1 H), 0.31–0.12 (m, 1 H).

【1695】

化合物 WV-CA-108 の調製

【化875】



THF (1 L) 中の化合物 2 (248 g、498.35 mmol、1 当量) の溶液に HCl (5 M、996.69 mL、10 当量) を加えた。この混合物を 15 °C で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル＝3：1、 R_f ＝0.03) により、化合物 2 が完全に消費されたことが示され、より極性の高い 1 つの新規主スポットが検出された。得られた混合物を MTBE (500 mL×3) で洗浄した。合わせた有機層を水 (100 mL) で逆抽出した。合わせた水層を 5 M NaOH 水溶液で pH 12 に調整し、DCM (500 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、白色の固体がもたらされた。WV-CA-108 (122.6 g、粗製) が白色の固体として入手された。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ＝7.95 (d, J ＝7.5 Hz, 2 H), 7.66 (t, J ＝7.5 Hz, 1 H), 7.57 (t, J ＝7.7 Hz, 2 H), 4.03 (ddd, J ＝2.6, 5.3, 8.3 Hz, 1 H), 3.37–3.23 (m, 2 H), 3.20–3.14 (m, 1 H), 2.91–2.75 (m, 3 H), 2.69 (br s, 1 H), 1.79–1.54 (m, 5 H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム- d) δ ＝139.58, 133.83, 129.28, 127.98, 67.90, 61.71, 59.99, 46.88, 25.98, 25.84; LCMS [M+H] $^+$ ：256.1. LCMS 純度：100%. SFC 100% 純度。

【1696】

とりわけ、本開示は、反応（例えば、化合物 1 から化合物 2 への）に利用される塩基が、かかる反応の立体選択性に影響を与え得るという認識を包含する。特定の例示的結果を以下に記載する。

【1697】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

連番	アルデヒド	求核剤	塩基	キラル補助基 (ジアステレオ選択性, シス/トランス)
1	1		n-BuLi	WV-CA-108 (87:13)
2	1		LiHMDS	WV-CA-108 (1.85:1)
3	1		LDA	WV-CA-108 (1.85:1)
4	1		KHMDS	WV-CA-108 (10:1)
5	1		t-BuOK	WV-CA-108 (10:1)
6	4		n-BuLi	WV-CA-242 (2:1)
7	4		KHMDS	WV-CA-242 (8:1)
8	4		n-BuLi	WV-CA-243 (2:1)
9	4		KHMDS	WV-CA-243 (8:1)
10	4		n-BuLi	WV-CA-347 (5.5:1)
11	4		KHMDS	WV-CA-347 (10:1)
12	4		KHMDS	WV-CA-247 (43:57)
13	4		n-BuLi	WV-CA-247 (約1:1)
14	4		LiHMDS	WV-CA-247 (約39:51)
15	4		NaHMDS	WV-CA-247 (約40:66)

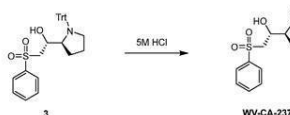
10

20

【1 6 9 8】

化合物 WV-CA-237 の調製

【化 8 7 6】



THF (1.5 L) 中の化合物 3 (400.00 g、803.78 mmol) の溶液に HCl (5 M、1.61 L) を加えた。この混合物を 15 °C で 2 時間攪拌した。TLC により、化合物 3 が完全に消費されたことが示され、より極性の高い 1 つの新規主スポットが検出された。得られた混合物を MTBE (500 mL × 3) で洗浄した。合わせた水層を 5 M NaOH 水溶液で pH 12 に調整した。そして DCM (500 mL × 1) 及び EtOAc (1000 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、褐色の固体がもたらされた。WV-CA-237 (100 g、粗製) が褐色の固体として入手された。

30

【1 6 9 9】

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 = 3 / 1 から酢酸エチル：メタノール = 1 : 2) によって精製して、24 g の粗製物を得た。次に 4 g の残渣を分取 HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm ; 移動相：[水 (0.05 % HCl) - ACN] ; B% : 2 % → 20 %、15 分) によって精製して、所望の化合物 (2.68 g、収率 65 %) を白色の固体として得た。WV-CA-237 (2.68 g) が白色の固体として入手された。WV-CA-237 : ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 4.04 (dt, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 3.1, 5.6, 8.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.09 (m, 3H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 1.89 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.39 (m, 1H) ; ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 139.89, 133.81, 133.70, 129.26

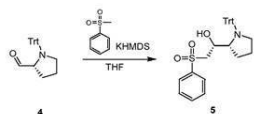
40

50

, 129.16, 128.05, 127.96, 68.20, 61.77, 61.61, 61.01, 60.05, 46.67, 28.02, 26.24, 25.93; LCMS [M+H]⁺: 256.1. LCMS 純度: 80.0%. SFC *d r* = 77.3:22.7.

【 1 7 0 0 】

【化 8 7 7】



10

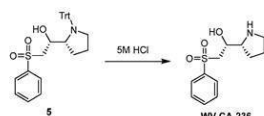
THF (1400 mL) 中の化合物 4 (140 g、410.02 mmol) の溶液にメチルスルホニルベンゼン (96.07 g、615.03 mmol) を加え、次に KHMDS (1 M、615.03 mL) を 0.5 時間で加えた。この混合物を $-70 \sim -40^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。TLC により、化合物 4 が消費され、1 つの新規スポットが形成されたことが示された。 0°C で飽和 NH_4Cl 水溶液 3000 mL を加えることにより反応混合物をクエンチし、次に EtOAc (3000 mL) で希釈し、EtOAc (2000 mL $\times$ 3) で抽出した。 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この粗製物に THF (1000 mL) 及び MeOH (1500 mL) を加え、約 1000 mL の残渣が残るまで 45°C において減圧下で濃縮し、その固体をろ過した。3 回繰り返す。化合物 5 (590 g、72.29% 収率) が黄色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.75–7.65 (m, 1H), 7.62–7.53 (m, 2H), 7.48 (br d, J = 7.2 Hz, 6H), 7.25–7.11 (m, 9H), 4.50–4.37 (m, 1H), 3.31–3.11 (m, 3H), 3.04–2.87 (m, 2H), 1.60–1.48 (m, 1H), 1.39–1.24 (m, 1H), 1.11 (dtd, J = 4.5, 8.8, 12.8 Hz, 1H), 0.32–0.12 (m, 1H)。

20

【 1 7 0 1 】

化合物WV-CA-236の調製

【化 8 7 8】



30

THF (1100 mL) 中の化合物 5 (283 g、568.68 mmol) の溶液に HCl (5 M、1.14 L) を加えた。この混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。TLC により、化合物 5 が消費され、2 つの新規スポットが形成されたことが示された。反応混合物を MTBE (1000 mL × 3) で洗浄し、次に 0℃で pH = 12 になるよう NaOH (5 M) を加えることにより水相を塩基性化し、次に DCM (1000 mL × 3) で抽出して残渣を得て、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物 WV-CA-236 (280 g、1.10 mol、96.42% 収率) が黄色の固体として入手された。

40

【 1 7 0 2 】

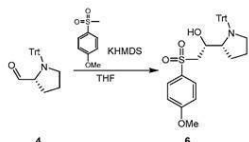
この粗生成物を0℃でHCl/EtOAc(1400mL、4M)と加え合わせ、2時間後、白色の固体をろ過し、その固体をMeOH(1000mL×3)で洗浄した。LCMSにより、この固体が別のピーク(MS=297)を含むことが示された。次に白色の固体をH₂O(600mL)と加え合わせ、DCM(300mL×3)で洗浄した。水相をpH=12になるようNaOH(5M)と加え合わせた。次にDCM(800mL)で希釈し、DCM(800mL×4)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。化合物WV-CA-236(280g)が黄色の固体として入手された。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ =

50

8.01–7.89 (m, 2H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.61–7.51 (m, 2H), 4.05 (ddd, $J=2.8, 5.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.38–3.22 (m, 2H), 3.21–3.08 (m, 1H), 2.95–2.72 (m, 4H), 1.85–1.51 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) $\delta=139.75, 133.76, 129.25, 127.94, 67.57, 61.90, 60.16, 46.86, 25.86$. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256. LCMS 純度: 95.94. SFC 純度: 99.86%.

【1703】

【化879】



10

THF (500 mL) 中の 1-メトキシ-4-メチルスルホニルベンゼン (36.82 g、197.69 mmol) の溶液に -70°C で KHMDS (1 M、197.69 mL) を加え、0.5 時間後、 -70°C で THF (400 mL) 中の化合物 4 (45 g、131.79 mmol) を加えた。この混合物を $-70 \rightarrow -30^\circ\text{C}$ で 4 時間攪拌し、次に混合物を -70°C で KHMDS (1 M、131.79 mL) と共に加え合わせた。この混合物を -70°C で 1 時間攪拌した。TLC により、化合物 4 が残っていることが示され、2つの新規スポットが検出された。反応混合物を飽和 NH_4Cl (300 mL 水溶液) によってクエンチし、次に EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を THF (800 mL) 及び MeOH (500 mL) に溶解させて、次に 200 mL の溶媒が残るまで減圧下で濃縮した。この混合物を MeOH (500 mL) と加え合わせ、残りが 200 mL の溶媒となるまで減圧下で濃縮すると、固体が出現した。この固体をろ過して生成物を得た。粉碎を 2 回繰り返した。化合物 6 (49.8 g、71.61% 収率) が褐色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta=7.73-7.66$ (m, 2H), 7.46 (d, $J=7.5$ Hz, 6H), 7.24–7.11 (m, 9H), 7.04–6.96 (m, 2H), 4.37 (td, $J=3.1, 8.3$ Hz, 1H), 3.94–3.88 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.26–3.10 (m, 3H), 3.00–2.89 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.37–1.23 (m, 1H), 1.15–1.00 (m, 1H), 0.26–0.10 (m, 1H).

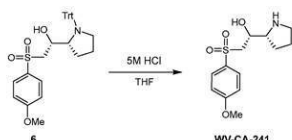
20

30

【1704】

化合物 WV-CA-241 の調製

【化880】



40

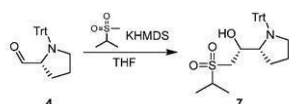
THF (250 mL) 中の化合物 6 (50 g、94.76 mmol) の溶液に HCl (5 M、189.51 mL) を加えた。この混合物を 20°C で 3 時間攪拌した。TLC により、化合物 6 が消費され、2つの新規スポットが形成されたことが示された。反応混合物を MTBE (200 mL $\times$ 3) で抽出し、MTBE 相を廃棄した。そして次に水相を pH=9 になるように 5 M NaOH (水溶液) と加え合わせ、DCM (200 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。WV-CA-241 (27 g、98.10% 収率、LCMS 純度: 98.24% 純度) が無色の油として入手された。 ^1H NMR

50

(400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.83–7.76 (m, 2H), 6.98–6.91 (m, 2H), 4.00 (ddd, J = 2.9, 5.0, 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.33–3.07 (m, 5H), 2.87–2.75 (m, 2H), 1.74–1.49 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 163.79, 131.10, 130.21, 114.44, 67.66, 61.88, 60.25, 55.69, 46.85, 25.84, 25.81. LCMS [M+H]⁺: 286.1. LCMS 純度: 98.24%. SFC: dr = 0.18:99.82. LCMS 純度: 99.9%. SFC 純度: 99.82%.

【1705】

【化881】



10

THF (1200 mL) 中の 2-メチルスルホニルプロパン (32.21 g、263.59 mmol) の溶液に -60°C で KHMDS (1 M、263.59 mL) を滴下して加え、 -30°C になるまで、ゆっくりと 30 分かけて加温した。次にこの混合物を -70°C に冷却した。THF (300 mL) 中の化合物 4 (60 g、175.72 mmol) の溶液を $-70^{\circ}\text{C} \rightarrow 60^{\circ}\text{C}$ で 30 分かけて滴下して加えた。この混合物を $-70^{\circ}\text{C} \rightarrow 60^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。TLC により、化合物 4 が消費されたことが示され、新規スポットが検出された。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (800 mL) でクエンチし、次に EtOAc (1 L $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。化合物 7 (95 g、粗製) が黄色の油として入手された。

20

【1706】

化合物 WV-CA-242 の調製

【化882】



THF (400 mL) 中の化合物 7 (95 g、204.90 mmol) の溶液に HCl (5 M、409.81 mL) を加えた。この混合物を $0 \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。TLC により、化合物 7 が消費され、1 つの新規スポットが形成されたことが示された。反応混合物を MTBE (300 mL $\times$ 3) で洗浄し、次に 0°C で $\text{pH} = 12$ になるよう NaOH (5 M) を加えることにより水相を塩基性化し、次に DCM (300 mL $\times$ 3) で抽出して、残渣を得て、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物 WV-CA-242 (45 g、99.23% 収率) が黄色の油として入手された。LCMS [M+H]⁺: 222.0.

30

【1707】

化合物 WV-CA-242 の精製

【化883】



40

EtOH (450 mL) 中の WV-CA-242 (45 g、203.33 mmol)、(E)-3-フェニルプロパー-2-エン酸 (30.12 g、203.33 mmol) の溶液を 80°C で 1 時間攪拌した。反応物を真空濃縮した。残渣を TBME (400 mL) に溶解させて、次に 80°C で 15 分間攪拌し、次にこの混合物に EtOH (20 mL) 及び MeCN (30 mL) を加え、次に混合物をろ過し、ろ過ケーキを TBME (30 mL $\times$ 2) で洗浄し、次にこれを 8 回行った。塩 (35 g、粗製) が赤色の固体として入手された。

50

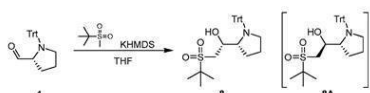
【1708】

H₂O (20 mL) 中の塩 (34 g、92.02 mmol) の溶液に 5 N NaOH 水溶液 (5 M、36.81 mL) を加えた。この混合物を 25 °C で 10 分間攪拌した。反応物を DCM (100 mL × 8) で抽出し、次に有機相を真空濃縮した。化合物 WV-CA-242 (18.9 g、91.09 % 収率、LCMS 純度: 98.16 %) がオフホワイト色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 4.13 (ddd, J = 2.1, 4.6, 9.5 Hz, 1H), 3.38 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 3.23–3.14 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 2.1, 14.4 Hz, 1H), 2.95–2.91 (m, 2H), 1.83–1.60 (m, 4H), 1.40 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 67.45, 61.71, 53.93, 53.42, 46.80, 25.86, 5.43, 16.03, 14.17. LCMS [M+H]⁺: 222.1. LCMS 純度: 98.17 %.

10

【1709】

【化884】



THF (150 mL) 中の溶液 2-メチル-2-(メチルスルホニル)プロパン (14.96 g、109.83 mmol) に KHMDS (1 M、109.83 mL) を -70 °C で滴下して加え、-30 °C にゆっくりと 30 分かけて加温した。次にこの混合物を -70 °C に冷却した。THF (100 mL) 中の化合物 4 (25.00 g、73.22 mmol) の溶液を -70 °C で滴下して加えた。この混合物を -70 °C で 4 時間攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1 R_f = 0.3) により、化合物 4 が少し残っていることが示され、より極性の高い 1 つの新規主スポットが検出された。飽和 NH₄Cl (水溶液、100 mL) に加えることにより反応混合物をクエンチし、次に EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して 30 mL 溶液を得た。次に MeOH (30 mL) を加え、減圧下で濃縮して 30 mL 溶液を得て、次に残渣をろ過し、MeOH (10 mL) で洗浄した; 残渣を THF (30 mL) 及び MeOH (30 mL) で溶解させて、次に減圧下で濃縮して 30 mL 溶液を得た。次にろ過して残渣を得て、MeOH (10 mL) で洗浄した。そして更に 1 回繰り返して、21 g の白色の固体及び 20 g の褐色の油を得た。化合物 8 (21 g、粗製) が白色の固体として入手され、化合物 8A (20 g、粗製) が褐色の油として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.32–7.23 (m, 6H), 7.21–7.14 (m, 3H), 4.85–4.68 (m, 1H), 3.52–3.43 (m, 4H), 3.41 (td, J = 3.8, 8.1 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 8.5, 11.9 Hz, 1H), 3.09–2.91 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 2.6, 13.6 Hz, 1H), 1.65–1.50 (m, 1H), 1.37 (s, 10H), 1.16–0.98 (m, 2H), 0.39–0.21 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺: 235.9.

20

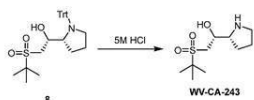
30

40

【1710】

化合物 WV-CA-243 の調製

【化885】



THF (200 mL) 中の化合物 8 (20 g、41.87 mmol) の溶液に HCl (5 M、83.74 mL) を加えた。この混合物を 15 °C で 3 時間攪拌した。TLC により、

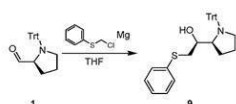
50

化合物 8 が完全に消費されたことが示され、より極性の高い 1 つの新規主スポットが検出された。得られた混合物を M T B E (1 0 0 m L × 3) で洗浄した。合わせた水層を 5 M N a O H 水溶液で p H 1 2 に調整し、D C M (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、白色の固体がもたらされた。W V - C A - 2 4 3 (9 g 、 9 0 . 4 2 % 収率、9 9 % 純度) が白色の固体として入手された。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 4 . 1 8 (d d d , J = 2 . 8 , 5 . 8 , 8 . 2 H z , 1 H) , 3 . 2 9 - 3 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 1 9 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 3 . 1 6 - 3 . 0 8 (m , 1 H) , 2 . 9 2 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 7 4 (b r s , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 6 1 (m , 3 H) , 1 . 4 2 (s , 1 0 H) ; ¹³ C N M R (1 0 1 M H z , クロロホルム - d) δ = 6 8 . 0 1 , 6 2 . 0 0 , 5 9 . 7 3 , 4 9 . 7 9 , 4 6 . 9 6 , 2 6 . 7 7 , 2 5 . 8 0 , 2 3 . 2 2 . L C M S [M + H] ⁺ : 2 3 6 . 1 . L C M S 純度 : 9 9 . 4 6 % .

10

【 1 7 1 1 】

【 化 8 8 6 】



T H F (1 0 0 m L) 中の M g (1 7 . 0 8 g 、 7 0 2 . 9 0 m m o l 、 4 当量) 及び I 2 (0 . 5 0 g 、 1 . 9 7 m m o l 、 3 9 6 . 8 3 μ L 、 1 . 1 2 ~ 2 当量) の溶液 (クロロメチル) (フェニル) スルファンに、1 , 2 - ジブromoエタン (1 . 2 5 g 、 6 . 6 3 m m o l 、 0 . 5 m L 、 3 . 7 7 ~ 2 当量) と加え合わせた。混合物が無色に変わったところで、T H F (1 0 0 m L) 中のクロロメチルスルファニルベンゼン (1 1 1 . 5 1 g 、 7 0 2 . 9 0 m m o l 、 4 当量) を 1 0 ~ 2 0 ° C で 1 時間、滴下して加えた。加えた後、混合物を 1 0 ~ 2 0 ° C で 1 時間攪拌すると、M g の大部分が消費された。そして次にこの混合物を - 7 8 ° C で T H F (6 0 0 m L) 中の化合物 1 (6 0 g 、 1 7 5 . 7 2 m m o l 、 1 当量) の混合物に加え、この混合物を - 7 8 ° C ~ 2 0 ° C で 4 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 9 : 1 、 R _f = 0 . 2 6) により、化合物 1 が残っており、2 つの新規スポットが形成されたことが指示された。0 ° C で水 (1 0 0 m L) を加えることにより反応混合物をクエンチし、次に E t O A c (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、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 (S i O ₂ 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 0 / 1 から 1 0 : 1) によって 2 回精製した。化合物 9 (8 0 g 、 1 7 1 . 8 0 m m o l 、 9 7 . 7 7 % 収率) が白色の固体として入手された。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ = 7 . 5 2 (d , J = 7 . 5 H z , 6 H) , 7 . 3 1 - 7 . 0 9 (m , 1 4 H) , 4 . 2 4 - 4 . 1 4 (m , 1 H) , 3 . 5 4 - 3 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 0 8 - 2 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 9 1 (s , 1 H) , 2 . 8 0 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 1 . 6 9 - 1 . 5 3 (m , 1 H) , 1 . 3 9 - 1 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 1 5 - 1 . 0 1 (m , 1 H) , 0 . 3 0 - 0 . 1 2 (m , 1 H) .

20

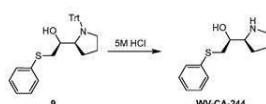
30

40

【 1 7 1 2 】

化合物 W V - C A - 2 4 4 の調製

【 化 8 8 7 】



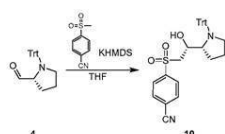
E t O A c (3 5 0 m L) 中の化合物 9 (8 0 g 、 1 7 1 . 8 0 m m o l 、 1 当量) の溶液に H C l (5 M 、 2 6 6 . 3 0 m L 、 7 . 7 5 当量) を加えた。この混合物を 1 5 ° C で 1 8 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 9 : 1 、 R _f = 0 . 0 1) によ

50

り、化合物 9 が消費され、新規スポットが形成されたことが示された。反応混合物を M T B E (2 0 0 m L × 3) で抽出し、M T B E 相を廃棄した。そして次に p H = 9 になるように水相を 2 M N a O H (水溶液) と加え合わせ、E t O A c (2 0 0 m L × 5) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物に 7 0 ° C で E t O A c (1 0 0 m L) を加えた。混合物を 7 0 ° C → 2 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを乾燥させて生成物を得た。W V - C A - 2 4 4 (3 1 . 9 g 、 1 4 2 . 8 4 m m o l 、 9 4 . 6 6 % 収率) が白色の固体として入手された。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ = 7 . 3 7 (d , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 2 6 (t , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 1 3 - 3 . 0 0 (m , 2 H) , 3 . 0 0 - 2 . 2 1 (m , 4 H) , 1 . 7 7 - 1 . 5 9 (m , 4 H) ; ¹³ C N M R (1 0 1 M H z , クロロホルム - d) δ = 1 3 6 . 0 4 , 1 2 9 . 3 5 , 1 2 8 . 9 5 , 1 2 6 . 1 5 , 7 0 . 7 5 , 6 1 . 6 4 , 4 6 . 8 6 , 3 8 . 5 4 , 2 5 . 8 6 , 2 5 . 1 7 . L C M S [M + H] ⁺ : 2 2 4 . 1 . L C M S 純度 : 9 9 . 5 7 % .

【 1 7 1 3 】

【 化 8 8 8 】

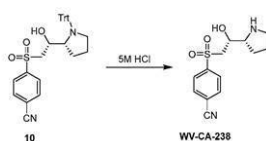


T H F (8 0 0 m L) 中の 4 - メチルスルホニルベンゾニトリル (4 7 . 7 6 g 、 2 6 3 . 5 9 m m o l 、 1 . 5 当量) の溶液に - 7 0 ° C → - 4 0 ° C で K H M D S (1 M , 2 6 3 . 5 9 m L 、 1 . 5 当量) を加え、0 . 5 時間後、- 7 0 ° C で T H F (4 0 0 m L) 中の化合物 4 (6 0 . 0 0 g 、 1 7 5 . 7 2 m m o l 、 1 当量) を加えた。この混合物を - 7 0 ° C で 2 . 5 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1 、 R _f = 0 . 4) により、化合物 4 が消費され、1 つの新規スポットが形成されたことが示された。0 ° C で飽和 N H ₄ C l (2 0 m L) を加えることにより反応混合物をクエンチし、D C M (6 0 0 m L × 3) で抽出した。N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を M e O H (5 0 0 m L × 5) で洗浄して、化合物 1 0 (2 8 g 、 5 3 . 5 7 m m o l 、 3 0 . 4 9 % 収率) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ = 7 . 8 4 - 7 . 7 4 (m , 2 H) , 7 . 7 3 - 7 . 6 5 (m , 2 H) , 7 . 3 2 (d , J = 7 . 2 H z , 6 H) , 7 . 1 5 - 6 . 9 9 (m , 9 H) , 4 . 2 0 (t d , J = 2 . 9 , 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 2 2 (d d d , J = 3 . 1 , 5 . 7 , 8 . 3 H z , 1 H) , 3 . 1 2 - 3 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 0 2 - 2 . 9 2 (m , 1 H) , 2 . 9 0 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 1 . 3 9 - 1 . 2 6 (m , 1 H) , 1 . 2 0 - 0 . 9 3 (m , 2 H) , 0 . 1 3 - 0 . 1 1 (m , 1 H) .

【 1 7 1 4 】

化合物 W V - C A - 2 3 8 の調製

【 化 8 8 9 】

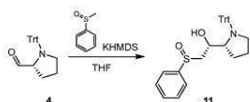


D C M (1 9 6 m L) 中の化合物 1 0 (2 8 g 、 5 3 . 5 7 m m o l 、 1 当量) の溶液に T F A (1 2 . 2 2 g 、 1 0 7 . 1 5 m m o l 、 7 . 9 3 m L 、 2 当量) を加えた。この混合物を 0 ° C で 3 時間攪拌した。T L C 及び L C M S により、化合物 1 0 が消費され、2 つの新規スポットが形成されたことが示された。この反応混合物を M T B E (1 0 0 m L

× 3) で洗浄し、次に 0 °C で $pH = 12$ になるよう $NaOH$ (5 M) を加えることにより水相を塩基性化し、次に DCM (50 mL × 3) で抽出して残渣を得て、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物 $WV-CA-238$ (9.5 g、33.42 mmol、62.38 % 収率、98.62 % 純度) が黄色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.06 (ddd, $J = 2.9, 4.9, 8.3$ Hz, 1H), 3.38–3.16 (m, 3H), 2.96–2.79 (m, 2H), 1.81–1.64 (m, 3H), 1.61–1.45 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 144.05, 132.88, 128.93, 117.48, 117.15, 67.63, 61.50, 60.09, 46.83, 25.88, 25.55$. LCMS $[M+H]^+$: 281.1. LCMS 純度: 98.62 %. SFC: $dr = 99.75:0.25$.

【1715】

【化890】



THF (400 mL) 中のメチルスルフィニルベンゼン (25 g、178.31 mmol、1.5 当量) の溶液に KHMDS (1 M、178.31 mL、1.5 当量) を $-60^\circ C$ で滴下して加え、 $-30^\circ C$ にゆっくりと 30 分かけて加温した。次にこの混合物を $-70^\circ C$ に冷却した。THF (100 mL) 中の化合物 4 (40.59 g、118.88 mmol、1 当量) の溶液を $-70^\circ C$ で滴下して加えた。この混合物を $-70^\circ C \rightarrow -50^\circ C$ で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) により、化合物 4 が残っていることが示された。この反応混合物を $-70^\circ C$ に冷却し、KHMDS (1 M、40 mL) を更に加え、 $-70^\circ C \rightarrow$ 約 $-40^\circ C$ で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1) により、化合物 4 がほとんど残っていないことが示された。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (300 mL 水溶液) でクエンチし、分離した水層を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、残渣が黄色のゴムとしてもたらされ、これを MeOH (100 mL) 中で結晶化させて、ろ過し、MeOH (50 mL) でリンスしてオフホワイト色の固体 (17 g) を得て、ろ液を濃縮すると、黄色のゴム (50 g) がもたらされた。白色の固体生成物 (17 g) を THF (150 mL) に再溶解させて、MeOH (80 mL) を加え、混合物を濃縮して THF を除去し、ろ過し、乾燥させてオフホワイト色の固体を得て、それを THF (150 mL) に再溶解させて、MeOH (80 mL) を加え、この混合物を濃縮して THF を除去し、ろ過し、乾燥させて、生成物をオフホワイト色の固体として得た (13 g)。ろ液を濃縮して 4 g の粗製物を得た。更なる精製なし。生成物化合物 11 (13 g、26.99 mmol、22.70 % 収率) がオフホワイト色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 7.62-7.56$ (m, 2H), 7.55–7.52 (m, 3H), 7.51–7.45 (m, 6H), 7.25–7.12 (m, 9H), 4.60 (td, $J = 2.4, 10.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.27–3.13 (m, 2H), 3.04–2.84 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 2.2, 13.5$ Hz, 1H), 1.71–1.53 (m, 1H), 1.42–1.28 (m, 1H), 1.07–0.90 (m, 1H), 0.37–0.21 (m, 1H).

【1716】

化合物 $WV-CA-247$ の調製

10

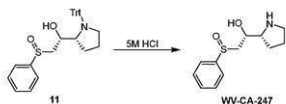
20

30

40

50

【化 8 9 1】



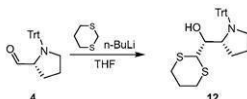
THF (45 mL) 中の化合物 11 (13 g、26.99 mmol、1 当量) の溶液に HCl (5 M、52.00 mL、9.63 当量) 水溶液を加えた。この混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) により、反応が完了したことが示された。得られた混合物を MTBE (60 mL × 3) で洗浄した。合わせた水層を 5 M NaOH 水溶液で pH 12 に調整し、DCM (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、白色の固体がもたらされた (5.8 g)。更なる精製なし。化合物 WV-CA-247 (5.8 g、24.17 mmol、89.55% 収率、99.74% 純度) が白色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.67–7.60 (m, 2H), 7.55–7.42 (m, 3H), 4.17 (ddd, J = 2.6, 4.2, 9.9 Hz, 1H), 3.74–3.23 (brs, 2H), 3.13 (dt, J = 4.3, 7.3 Hz, 1H), 2.96–2.74 (m, 4H), 1.81–1.52 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 143.99, 130.93, 129.32, 123.92, 66.97, 62.23, 61.58, 46.86, 25.88, 25.3. LCMS [M+H]⁺: 240. LCMS 純度: 99.74%. SFC: dr = 99.48:0.52.

10

20

【 1 7 1 7 】

【化 8 9 2】



THF (250 mL) 中の 1, 3-ジチアン(13.21 g、109.83 mmol) の溶液に -20℃ で n-BuLi (2.5 M、29.29 mL) を加え、0.5 時間後、-70℃ で THF (250 mL) 中の化合物 1 (25 g、73.22 mmol) を加えた。この混合物を -70→20℃ で 16 時間攪拌した。TLC により、化合物 4 が残っていることが示され、1つの新規スポットが検出された。反応混合物を飽和 NH₄Cl (200 mL) によってクエンチし、次に EtOAc (200 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を MPLC (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=50／1 から 10／1、5% TEA) によって 2 回精製した。化合物 12 (16 g、47.33% 収率) が黄色の油として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 5H), 7.29–7.25 (m, 6H), 7.20–7.14 (m, 3H), 4.39 (dd, J = 2.4, 10.3 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J = 2.4, 5.6, 8.2 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.28 (ddd, J = 7.0, 10.1, 12.3 Hz, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.93–2.85 (m, 1H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.34–2.18 (m, 2H), 1.97–1.82 (m, 2H), 1.59–1.45 (m, 1H), 1.22–1.11 (m, 1H), 0.22–0.06 (m, 1H)。

30

40

【 1 7 1 8 】

化合物WV-CA-246の調製

【化 8 9 3】



50

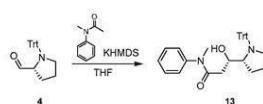
EtOAc (80 mL) 中の化合物 12 (16 g、34.66 mmol) の溶液に HCl (5 M、69.31 mL) を加えた。この混合物を 15 °C で 16 時間攪拌した。TLC により、化合物 12 が完全に消費され、新規スポットが形成されたことが示された。反応混合物を TBME (100 mL × 3) で抽出し、TBME 相を廃棄した。そして次に水相を pH = 9 になるように 5 M NaOH (水溶液) と加え合わせ、DCM (100 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 0% - 15%, 20 分及びカラム: Phenomenex luna(2) C18 250 × 50 × 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 0% - 12%, 20 分) によって精製した。WV-CA-246 (4.2 g、55.25% 収率) が白色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 5.1, 7.2 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 5.1, 7.3 Hz, 1H), 3.13 - 2.76 (m, 6H), 2.60 (br s, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.62 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 73.76, 59.94, 50.42, 46.83, 28.95, 28.45, 25.87, 25.32. HPLC 純度: 97.75%. LCMS [M+H]⁺: 220.1. SFC: dr = 0.22:99.78.

10

20

【1719】

【化894】



THF (250 mL) 中の N-メチル-N-フェニルアセトアミド (18.5 g、124.00 mmol) の溶液に -70 °C で KHMDS (1 M、124.00 mL) を滴下して加え、-30 °C にゆっくりと 30 分かけて加温した。次にこの混合物を -70 °C に冷却した。THF (150 mL) 中の化合物 4 (28.23 g、82.67 mmol) の溶液を -70 °C で滴下して加えた。この混合物を -70 °C ~ -50 °C で 3 時間攪拌した。TLC により、反応がほぼ完了したことが示された。反応混合物を飽和 NH₄Cl (水溶液、30 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、残渣が黄色のゴムとしてもたらされた。この粗製物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1、3:1、1:1、1:2、5% TEA) によって精製した。化合物 13 (38 g、93.7% 収率) が白色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.53 (br d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.44 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.09 (m, 12H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 1.48 - 1.26 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 1H), 0.33 - 0.19 (m, 1H).

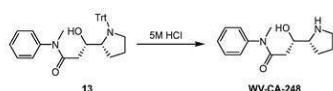
30

40

【1720】

化合物 WV-CA-248 の調製

【化895】



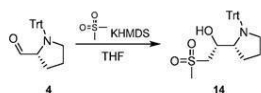
THF (125 mL) 中の化合物 13 (38 g、77.45 mmol) の溶液に HCl (5 M、152.00 mL) 水溶液を加えた。この混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。得られた混合物を MTBE (80 mL × 3)

50

、EtOAc (100 mL × 3)、次にDCM (100 mL × 2) で洗浄した。合わせた水層を5 M NaOH水溶液でpH = 12に調整し、DCM (120 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、黄色のゴムがもたらされた。WV-CA-248の粗製物(15.2 g、73.26%収率、92.7%純度)は黄色のゴムように見える。EtOH (150 mL) 中のWV-CA-248 (14.5 g、58.39 mmol) の溶液に(E)-3-フェニルプロパー-2-エン酸(8.65 g、58.39 mmol)を加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残渣をTBME (50 mL) に溶解させて、次にこの混合物をMeCN (3 mL) と加え合わせると、混合物が澄清になり、次に溶液を静置し、次に固体が出現し、その混合物をろ過し、ろ過ケーキをTBME (10 mL × 2) で洗浄し、ろ過ケーキが所望の化合物であった。残渣(6.5 g、粗製)が黄色の固体として入手された。残渣をH₂O (10 mL) に溶解させて、NaOH水溶液(5 M、6.56 mL、2当量)を加えた。この混合物を25℃で10分間攪拌した。混合物のpHは13であった。この溶液をDCM (40 mL × 6) で抽出し、有機相を真空濃縮した。化合物WV-CA-248(4 g、91.74%収率、93.4%純度)が褐色の油として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.49–7.31 (m, 3H), 7.21 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.00 (td, J = 4.3, 8.6 Hz, 1H), 3.48 (br s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.10–2.98 (m, 1H), 2.97–2.80 (m, 2H), 2.36–2.17 (m, 2H), 1.79–1.47 (m, 3H), 1.79–1.47 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 172.38, 143.42, 129.89, 128.04, 127.27, 69.90, 62.29, 46.77, 37.98, 37.23, 25.99, 25.65. LCMS [M+H]⁺: 249.1. LCMS純度: 93.35%. SFC: SFC純度 de = 94.26%.

【1721】

【化896】



THF (150 mL) 中のメチルスルホニルメタン(8.27 g、87.86 mmol)の溶液に−70℃〜−40℃でKHMDS (1 M、87.86 mL)を加え、0.5時間後、THF (100 mL) 中の化合物1 (20 g、58.57 mmol)を加えた。この混合物を−70℃で1.5時間攪拌した。TLCにより、化合物4が少し残っており、1つの新規スポットが形成されたことが示された。0℃で飽和NH₄Cl (200 mL水溶液)を加えることにより反応混合物をクエンチし、次にEtOAc (200 mL)で希釈し、EtOAc (200 mL × 3)で抽出した。Na₂SO₄で乾燥させて、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(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 → 0:1)によって精製した。化合物14(12 g、粗製、HNMRによりシス/トランス異性体比約10:1が示された)が黄色の油として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.58–7.47 (m, 7H), 7.26–7.22 (m, 5H), 7.20–7.13 (m, 3H), 4.51–4.46 (m, 1H), 3.99–3.88 (m, 1H), 3.48–3.39 (m, 1H), 3.21–2.97 (m, 4H), 2.96–2.91 (m, 3H), 2.68 (br d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.57–1.43 (m, 1H), 1.36–1.26 (m, 1H), 1.20–1.10 (m, 1H), 0.57–0.44 (m, 1H), 0.25–0.04 (m, 1H).

【1722】

WV-CA-252の調製

10

20

30

40

50

【化 8 9 7】

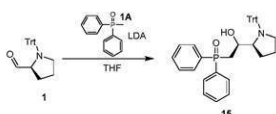


THF (82 mL) 中の化合物 14 (18 g、41.32 mmol) の溶液に HCl (5 M、82.65 mL) を加えた。この混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。TLC により、化合物 14 が消費され、2 つの新規スポットが形成されたことが示された。反応混合物を MTBE (50 mL × 3) で洗浄し、次に 0 °C で pH = 12 になるまで NaOH (5 M) を加えることにより水相を塩基性化し、次に DCM (50 mL × 6) で抽出して残渣を得て、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗製化合物 WV-CA-252 (6.5 g、81.4 % 収率) が黄色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 4.13 (ddd, J = 1.8, 4.0, 9.7 Hz, 1H), 3.23 (dt, J = 4.2, 7.4 Hz, 1H), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.05 (s, 4H), 3.00–2.90 (m, 3H), 1.95–1.68 (m, 4H), 1.67–1.48 (m, 1H). LCMS [M+H]⁺: 194.0.

10

【1 7 2 3】

【化 8 9 8】



20

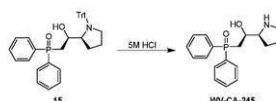
THF (500 mL) 中の化合物 1A (52.24 g、241.62 mmol) の混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次に混合物を -70 °C に冷却し、次に混合物に LDA (2 M、112.76 mL) を加えた。この混合物を -40 °C で 30 分間攪拌し、次に混合物に -70 °C で THF (250 mL) 中の化合物 1 (55 g、161.08 mmol) を加えた。この混合物を N₂ 雰囲気下に -70 °C で 2 時間攪拌した。TLC により、化合物 1 が完全に消費され、1 つの新規スポットが形成されたことが示された。TLC によれば、この反応物はクリーンであった。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) によってクエンチし、次に EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮した。残渣を MeOH (300 mL) に溶解させて、ろ過した；ろ過ケーキは所望の生成物であった。化合物 2 (53 g、粗製) が白色の固体として入手された。

30

【1 7 2 4】

化合物 WV-CA-245 の調製

【化 8 9 9】



40

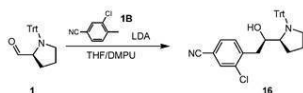
THF (400 mL) 中の化合物 15 (72 g、129.11 mmol) の溶液に HCl (5 M、258.22 mL) を加えた。この混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。LC-MS により、化合物 15 が完全に消費されたことが示され、所望の質量の 1 つの主ピークが検出された。この反応物を TBME (100 mL × 3) で抽出し、pH = 13 となるように 5 N NaOH 水溶液を加え、次に DCM (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相を真空濃縮した。WV-CA-245 (38 g、92.82 % 収率、99.5 % 純度) が白色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.81–7.71 (m, 4H), 7.58–7.44 (m, 6H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.16–3.09 (m, 1H), 2.92–2.79 (m, 2H), 2

50

. 63-2.44 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 133.88, 132.89, 132.86, 131.95, 131.88, 130.73, 128.74, 68.98, 68.94, 63.79, 63.67, 47.03, 34.21, 33.49, 26.37, 25.88. LCMS [M+H]⁺: 316.1. LCMS 純度: 99.45%. SFC: SFC 純度 de = 99.5%.

【1725】

【化900】



10

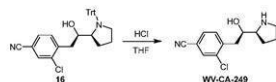
THF (200 mL) 中の化合物 1B (13.32 g、87.86 mmol) の溶液に N₂ 下 -70°C で KHMDS (1 M、82.00 mL) を加え、次に混合物を -70°C で 10 分間攪拌し、次に混合物に THF (100 mL) 中の化合物 1 (20 g、58.57 mmol) を加え、反応物を 70°C で 30 分間攪拌した。TLC により、化合物 1 が完全に消費され、1つの新規スポットが形成されたことが示された。TLC によれば、この反応物はクリーンであった。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) でクエンチし、次に EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。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 = 50:1、20:1、10:1、1:1、0:1) によって精製した。化合物 16 (12 g、粗製) が黄色の固体として入手された。

20

【1726】

化合物 WV-CA-249 の調製

【化901】

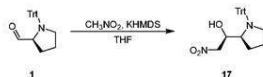


THF (50 mL) 中の化合物 16 (12 g、24.34 mmol) の溶液に HCl 水溶液 (5 M、48.68 mL) を加えた。この混合物を 25°C で 30 分間攪拌した。TLC により、化合物 16 が完全に消費され、1つの新規スポットが形成されたことが示された。TLC によれば、この反応物はクリーンであった。反応物を TBME (100 mL × 3) で抽出し、次にこの混合物に pH = 13 となるように 5 N NaOH 水溶液を加え、DCM (100 mL × 3) で抽出し、次に有機相を真空濃縮した。WV-CA-249 (5.36 g、87.84% 収率、100.00% 純度) が黄色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.88 (td, J = 3.6, 9.4 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 9.4, 14.0 Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 143.11, 134.94, 132.60, 132.33, 130.12, 117.63, 111.52, 70.86, 62.02, 46.76, 37.90, 25.88, 24.21. LCMS [M+H]⁺: 251.0. LCMS 純度: 100.000%. SFC: SFC 純度 de = 98.28%.

30

【1727】

【化902】



THF (300 mL) 中のニトロメタン (30.59 g、501.15 mmol) の溶液に 20~25°C で KHMDS (1 M、263.59 mL) を加え、1 時間攪拌した。この

40

50

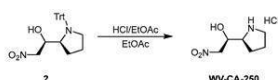
混合物に20～25℃でTHF（90mL）中の化合物1（30g、87.86mmol）を加え、0.5時間攪拌した。TLCにより、出発材料の大部分が消費され、所望の生成物が形成されたことが示された。この混合物を飽和NH₄Cl水溶液（300mL）によってクエンチし、酢酸エチル（100mL×3）で抽出した。有機相を飽和NaCl水溶液（100mL×3）によって洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して溶媒を除去した。この粗生成物をMPLC（SiO₂、酢酸エチル／石油エーテル＝0%→20%）によって精製すると、化合物17（26.55g、75.08%収率）が黄色の固体として入手された。この生成物は¹H NMRによって検出された。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d） δ =7.54–7.44（m，6H），7.28–7.21（m，6H），7.20–7.14（m，3H），4.64（td，J=3.0，9.4Hz，1H），4.53–4.06（m，3H），3.60–3.40（m，1H），3.24–2.96（m，3H），1.52–1.41（m，1H），1.40–1.28（m，1H），1.17–0.94（m，1H），0.67–0.50（m，1H），0.23（quint，J=8.8，11.6Hz，1H）。

10

【1728】

化合物WV-CA-250の調製

【化903】



20

EtOAc（35mL）中の化合物17（7.5g、18.63mmol）の溶液に20～25℃でHCl／EtOAc（4M、50mL）を加え、1時間攪拌した。TLCにより、出発材料が完全に消費されたことが示された。この混合物の上清液を注ぎ、ボトル壁に付いた黄色のゴムを減圧下で濃縮して溶媒を除去した。WV-CA-250（2.10g、56.70%収率、98.927%純度、HCl塩）が黄色のゴムとして入手された。この生成物は¹H NMR、¹³C NMR及びLCMSによって検出された。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ =9.89–9.54（m，1H），9.03–8.75（m，1H），8.94（br s，1H），4.97–4.78（m，1H），4.65–4.35（m，2H），3.70–3.41（m，4H），3.22–3.03（m，2H），2.06–1.65（m，4H）。¹³C NMR（101MHz，DMSO-d₆） δ =79.42，79.00，67.89，66.82，61.53，60.77，45.44，45.25，26.93，24.57，23.95，23.81。LCMS [M+H]⁺：161.1，純度：98.92%。

30

【1729】

【化904】



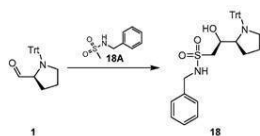
DCM（60mL）中の化合物ベンジルアミン（30g、279.97mmol）及びTEA（56.66g、559.95mmol）の溶液に0℃でDCM（30mL）中のMsCl（38.49g、335.97mmol）を加えた。この混合物を0℃で2時間攪拌した。LC-MSにより、化合物18Aが消費されたことが示され、多数の新規ピークが検出された。反応混合物をHCl（1M、50mL×3）及び飽和NaHCO₃（水溶液50mL×3）で洗浄した。有機層をブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。TLCにより、1つの主スポットが示された。残渣をMPLC（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝5／1から1：1）によって精製した。化合物18A（35g、67.49%収率）が淡黄色の固体として入手された。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d） δ =7.44–7.24（m，5H），4.82（br s，1H），4.31（d，J=6.2Hz，2H），2.85（s，3H）。

40

50

【1730】

【化905】



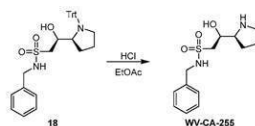
THF (60 mL) 中の化合物 18A (16.28 g、87.86 mmol) の溶液に 0℃で LDA (2 M、87.86 mL) と共に加えた。この混合物を 0～25℃で 0.5 時間攪拌した。そして次に -70℃で上記の溶液に THF (60 mL) 中の化合物 1 (15 g、43.93 mmol) を加えた。この混合物を -70～25℃で 4 時間攪拌した。TLC により、化合物 1 が完全に消費され、多数の新規スポットが形成されたことが示された。この反応混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL 水溶液) と加え合わせ、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1、2% TEA) によって精製した。化合物 18 (22 g、95.08% 収率) が黄色の油として入手された。

10

【1731】

化合物 WV-CA-255 の調製

【化906】



EtOAc (15 mL) 中の化合物 18 (22 g、41.77 mmol) の溶液に 0℃で HCl (酢酸エチル中 4 M、31.33 mL) を加えた。この混合物を 0～25℃で 2 時間攪拌した。すると反応混合物に固体が出現した。TLC により、化合物 18 が完全に消費され、多数の新規スポットが形成されたことが示された。この反応混合物をろ過した。ろ過ケーキを水 (10 mL) に溶解させて、MTBE (40 mL×3) で洗浄した。水相を pH = 8～9 となるように Na₂CO₃ (粉末) と加え合わせ、DCM (50 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。WV-CA-255 (11 g、92.60% 収率) が褐色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.46–7.25 (m, 5H), 4.65–3.72 (m, 5H), 3.14–3.01 (m, 3H), 2.95–2.77 (m, 2H), 1.89–1.34 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 136.99, 128.71, 128.62, 128.19, 128.09, 127.85, 69.12, 67.58, 61.98, 61.70, 55.55, 55.36, 47.36, 47.30, 46.60, 46.28, 28.05, 26.16, 25.71, 24.92. LCMS [M+H]⁺: 285.0, LCMS 純度: 99.8%. SFC: dr (トランス／シス) = 32.36:67.64.

30

40

【1732】

【化907】



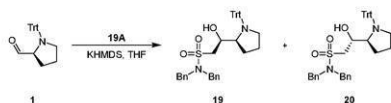
DCM (250 mL) 中の化合物ジベンジルアミン (30 g、152.07 mmol) の溶液に TEA (15.39 g、152.07 mmol) を加えた。この混合物を 0℃に冷却し、混合物に DCM (50 mL) 中の MsCl (17.42 g、152.07 mmol) を加え、次に混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。LC-MS により、所望の質量が検出されたことが示された。反応物を H₂O (100 mL) によってクエンチし、有機相を

50

H₂O (100 mL × 3) で抽出し、有機相を Na₂SO₄ によって乾燥させて、次に真空濃縮した。更なる精製は不要。化合物 19 A (39 g、粗製) が白色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.41–7.29 (m, 9H), 4.36 (s, 4H), 2.82–2.75 (m, 3H). LCMS [M+H]⁺: 298.0, 純度: 86.6%.

【1733】

【化908】



10

THF (200 mL) 中の化合物 19 A (19.36 g、70.29 mmol) の溶液に KHMDS (1M、76.15 mL) を N₂ 下に -78 °C ~ -70 °C で滴下して加えた。混合物を -40 °C に加温し、0.5 時間攪拌し、次に -78 °C に冷却した。この混合物に -78 °C ~ -70 °C で THF (100 mL) 中の化合物 1 (20 g、58.57 mmol) を加え、N₂ 下に 1 時間攪拌した。TLC により、出発材料が完全に消費されたことが示された。この混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (200 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (70 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和 NaCl 水溶液 (70 mL × 3) によって洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して溶媒を除去することにより、粗生成物を黄色のゴムとして入手した。この粗生成物をメタノール (200 mL) で再溶解させて、20 ~ 25 °C で 12 時間静置した。化合物 19 (20.4 g、99.9% 収率) が溶媒から白色の固体として結晶化し、次にろ過し、真空乾燥させた。ろ液を減圧下で濃縮して溶媒を除去することにより、化合物 20 (28.4 g、粗製) を褐色のゴムとして得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.47–7.42 (m, 6H), 7.23–7.05 (m, 19H), 4.36 (td, J = 3.0, 8.6 Hz, 1H), 4.23–4.12 (m, 4H), 3.29–3.19 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 1H), 3.11 (ddd, J = 7.1, 9.5, 12.1 Hz, 1H), 2.97–2.82 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 3.1, 14.2 Hz, 1H), 1.37–1.27 (m, 1H), 1.24–1.14 (m, 1H), 1.00–0.92 (m, 1H), 0.16–0.02 (m, 1H).

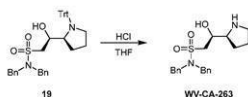
20

30

【1734】

化合物 WV-CA-263 の調製

【化909】



THF (100 mL) 中の化合物 19 (20 g、32.42 mmol) の溶液に 20 ~ 25 °C で HCl (5M、64.85 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。TLC により、出発材料が完全に消費されたことが示された。この混合物を TBME (80 mL × 3) で抽出し、次に混合物の pH を NaOH 水溶液 (65 mL、5M) で 11 ~ 13 に調整し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。この粗生成物を一切精製することなく次のステップに使用した。WV-CA-263 (10.04 g、82.68% 収率、100% 純度) が白色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.38–7.28 (m, 10H), 4.38 (s, 4H), 4.01 (ddd, J = 2.6, 5.6, 8.5 Hz, 1H), 3.20–3.13 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.89 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.82–1.66 (m, 4H), 1.62–1.52 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 135.62, 128.77, 128.7

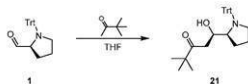
40

50

0, 127.98, 77.35, 76.87 (d, $J=31.5$ Hz, 1C), 68.84, 61.51, 57.03, 50.35, 46.96, 26.27, 25.88. LCMS $[M+H]^+$: 375.1, 純度: 100.00%. SFC: $d_r=99.55:0.45$.

【1735】

【化910】



THF (125 mL) 中の 3, 3-ジメチルブタン-2-オン (11.00 g、109.83 mmol) の溶液に LDA (2 M、54.91 mL) を -70°C で滴下して加え、それを $-70^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。THF (125 mL) 中の化合物 1 (25 g、73.22 mmol) の溶液を $-70^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$ で滴下して加えた。この混合物を -70°C で 1.5 時間攪拌した。TLC により、化合物 1 がほぼ消費されることが示された。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (水溶液、200 mL) でクエンチし、分離した水層を EtOAc (150 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、残渣が淡黄色の固体としてもたらされた。この粗製物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル + 5% TEA; 石油エーテル: 酢酸エチル (20:1) + 5% TEA) によって精製した。化合物 21 (17 g、52.6% 収率) が白色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta=7.37-7.25$ (m, 6H), 7.03-6.95 (m, 6H), 6.94-6.84 (m, 3H), 4.22 (td, $J=2.7, 9.2$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J=4.1, 7.6$ Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.75 (ddd, $J=2.9, 8.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J=9.3, 17.0$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J=3.4, 16.9$ Hz, 1H), 1.43-1.24 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.09--0.07 (m, 1H).

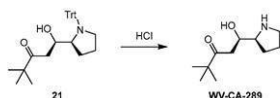
10

20

【1736】

化合物 WV-CA-289 の調製

【化911】



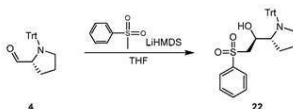
30

EtOAc (25 mL) 中の化合物 21 (16 g、36.23 mmol) の溶液に 4 M HCl / EtOAc (100 mL) を加えた。この混合物を 25°C で 0.5 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。得られた混合物をろ過し、固体を EtOAc (150 mL) 中に攪拌し、ろ過し、再び EtOAc / MeOH (150 mL / 5 mL) と共に粉碎し、ろ過し、乾燥させると、化合物 WV-CA-289 (7.5 g、87.8% 収率、 HCl 塩) が白色の固体としてもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta=4.43$ (ddd, $J=3.5, 4.6, 7.8$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J=3.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=7.6, 17.7$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=4.9, 17.7$ Hz, 1H), 2.23-1.90 (m, 4H), 1.28-1.05 (m, 9H). $[M+H]^+$: 200.1, 純度: 100.00%.

40

【1737】

【化912】



50

THF (100 mL) 中のメチルスルホニルベンゼン (13.72 g、87.86 mmol) の溶液に LiHMDS (1 M、87.86 mL) を -70°C ~ 0°C において 0.5 時間に加え、次に THF (100 mL) 中の化合物 4 を加えた。この混合物を -70°C で 2.5 時間撹拌した。TLC により、化合物 4 が少し残っており、2 つの新規スポットが形成されたことが示された。 0°C で飽和 NH_4Cl 水溶液 (300 mL) を加えることにより反応混合物をクエンチし、DCM (200 mL $\times$ 3) で抽出した。 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この粗製物を THF (100 mL) 及び MeOH (150 mL) と加え合わせ、残りが約 100 mL の残渣となるまで 45°C において減圧下で濃縮し、その固体をろ過した。3 回繰り返した。固体 20 g が得られ、母液を減圧下で濃縮すると、化合物 22 (20 g、粗製) が黄色の油として入手された。化合物 (1R)-2-(ベンゼンスルホニル)-1-[(2R)-1-トリチルピロリジン-2-イル]エタノール (20 g、68.61% 収率) が白色の固体として入手された。

10

【1738】

化合物 WV-CA-290 の調製

【化913】



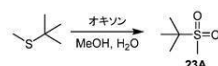
THF (80 mL) 中の化合物 22 (20 g、40.19 mmol) の溶液に 0°C で HCl (5 M、80.38 mL) を加えた。この混合物を 25°C で 2 時間撹拌した。TLC により、化合物 22 が消費され、2 つの新規スポットが形成されたことが示された。この反応混合物を MTBE (50 mL $\times$ 3) で洗浄し、次に 0°C で $\text{pH} = 12$ になるよう NaOH (5 M) を加えることにより水相を塩基性化し、次に DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出して残渣を得て、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 250 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 0% - 15%、20 分) によって精製した。化合物 WV-CA-290 (0.7 g、6.78% 収率、99.39% 純度) が黄色の固体として入手された。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 7.95 - 7.85$ (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 3.79 (dddd, $J = 3.2, 5.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 3H), 2.92 - 2.72 (m, 2H), 1.84 - 1.54 (m, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム- d) $\delta = 139.81, 133.74, 129.19, 128.07, 68.15, 61.55, 60.97, 46.67, 28.03, 26.27$. SFC: (AD-MeOH-IPAm 10-40-25-35-6 min), 100% 純度. LCMS [M+H] $^+$: 256.1. LCMS 純度: 99.39%.

20

30

【1739】

【化914】



40

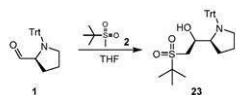
2 バッチ 並行で: MeOH (625 mL) 中の化合物 tert-ブチル (メチル) スルファン (25 g、239.89 mmol) の溶液に 0°C で H_2O (625 mL) 中のオキシソ (457.18 g、743.67 mmol) を加えた。この混合物を 15°C で 12 時間撹拌した。HNMR により、化合物 tert-ブチル (メチル) スルファンが完全に消費されたことが示され、所望の化合物が検出された。反応混合物の 2 つのバッチを合わせ、ろ過し、減圧下で濃縮して MeOH を蒸発させて、次に EtOAc (400 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物 23A (55 g、粗製) が無色の油として入手され、HNMR によって確

50

認められた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.26$ (s, 1H), 5.30 (s, 8H), 2.81 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

【1740】

【化915】



THF (510 mL) 中の化合物 23 A (50 g、367.07 mmol) の溶液に -70°C で KHMDS (1 M、367.07 mL) を滴下して加え、 -30°C にゆっくりと 30 分かけて加温した。次にこの混合物を -70°C に冷却した。THF (340 mL) 中の化合物 1 (83.56 g、244.72 mmol) の溶液を -70°C で滴下して加えた。この混合物を -70°C で 4 時間撹拌した。TLC により、化合物 1 が少し残っていることが示され、より極性の高い 1 つの新規主スポットが検出された。飽和 NH_4Cl (800 mL 水溶液) に加えることにより反応混合物をクエンチし、次に EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、褐色の油を得た。この粗製物を THF (300 mL) で溶解させて、次に減圧下で濃縮して (40°C)、150 mL の澄明溶液を得た。次に 300 mL MeOH に加え、減圧下で濃縮して 200 mL 溶液を得て、次にろ過して残渣を得て、MeOH (10 mL) で洗浄した。母液を減圧下で濃縮して 100 mL 溶液を得て、次にろ過して残渣を得て、MeOH (10 mL) で洗浄した。残渣を全て合わせて、2 回繰り返すことにより、60 g の残渣を得た。化合物 23 (60 g、粗製) が白色の固体として入手された。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.56$ (d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 7.32–7.23 (m, 6H), 7.21–7.14 (m, 3H), 4.85–4.68 (m, 1H), 3.41 (td, $J = 3.8$, 8.1 Hz, 1H), 3.28 (td, $J = 8.5$, 11.9 Hz, 1H), 3.09–2.91 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 2.6$, 13.6 Hz, 1H), 1.65–1.50 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.16–0.98 (m, 2H), 0.39–0.21 (m, 1H).

【1741】

化合物 WV-CA-240 の調製

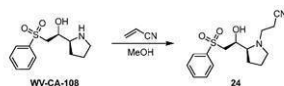
【化916】



THF (500 mL) 中の化合物 23 (59 g、123.52 mmol) の溶液に HCl (5 M、247.04 mL) を加えた。この混合物を 20°C で 3 時間撹拌した。TLC により、化合物 23 が完全に消費されたことが示され、より極性の高い 1 つの新規主スポットが検出された。得られた混合物を MTBE (500 mL $\times$ 3) で洗浄した。合わせた水層を 5 M NaOH 水溶液で pH 12 に調整し、DCM (200 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、白色の固体がもたらされた。WV-CA-240 (23.6 g、81.14% 収率、99.95% 純度) が白色の固体として入手された。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 4.18$ (ddd, $J = 2.8$, 5.8, 8.2 Hz, 1H), 3.29–3.21 (m, 1H), 3.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.74 (br s, 2H), 1.92–1.81 (m, 1H), 1.81–1.61 (m, 3H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 68.01$, 62.00, 59.73, 49.79, 46.96, 26.77, 25.80, 23.22. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 236.1. LCMS 純度 99.95%.

【 1 7 4 2 】

【 化 9 1 7 】



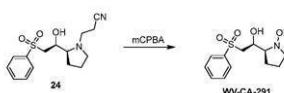
MeOH (370 mL) 中の WV-CA-108 (37 g、144.91 mmol、1 当量) の溶液にプロパー 2-エンニトリル (7.69 g、144.91 mmol、9.61 mL、1 当量) を加えた。この混合物を 20℃ で 3 時間攪拌し、(TLC、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 3、Rf = 0.31) により、WV-CA-108 が完全に消費されたことが示され、及び LCMS で、所望の MS の 1 つの主ピークが検出された。この反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物 24 (44 g、粗製) が白色の固体として入手された。LCMS [M+H]⁺ : 308.9.

10

【 1 7 4 3 】

化合物 WV-CA-291 の調製

【 化 9 1 8 】



DCM (220 mL) 及び MeOH (220 mL) 中の化合物 24 (44 g、142.67 mmol、1 当量) の溶液を -78℃ に冷却した。次に mCPBA (36.93 g、214.01 mmol、1.5 当量) 及び K₂CO₃ (29.58 g、214.01 mmol、1.5 当量) を加えた。加えた後、混合物を -78℃ で 3 時間攪拌した。そして得られた混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。LC-MS により、化合物 24 が完全に消費されたことが示され、所望の MS の 1 つの主ピークが検出された。この反応混合物をろ過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 220 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、100 mL / 分での 0 ~ 30 % 酢酸エチル / 石油エーテルグラジエントの溶離液) によって精製した。WV-CA-291 (12 g、42.05 mmol、29.47 % 収率、95.08 % 純度) が黄色の固体として入手された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 3H), 2.97 - 2.78 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 139.61, 133.90, 129.31, 128.02, 71.21, 64.96, 60.05, 58.12, 21.23, 20.29. LCMS [M+H]⁺ : 272.0. LCMS 純度 95.08 %.

20

30

【 1 7 4 4 】

実施例 11. キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製の例示的技術 - 例示的ホスホロアミダイト。

40

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド合成に有用なホスホロアミダイトを提供する。一部の実施形態において、提供されるホスホロアミダイトは、キラル制御されたインターヌクレオチド結合の調製に特に有用である。一部の実施形態において、提供されるホスホロアミダイトは、P-N=を含むキラル制御されたインターヌクレオチド結合、例えば、非負電荷インターヌクレオチド結合又は中性インターヌクレオチド結合等の調製に特に有用である。一部の実施形態において、結合リンは三価である。一部の実施形態において、結合リンは五価である。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合は、式 VII、式 VII-a-1、式 VII-a-2、式 VII-b、式 VII-c、式 VII-d、式 VII-e、式 NL-n-1、式 NL-n-2、式 NL-n-3、式 NL-n-4、式 NL、式 NL-a-1、式 NL-a-2、式 NL-b-1、式 NL-b-2、式

50

N L - c - 1、式 N L - c - 2、式 N L - d - 1 若しくは式 N L - d - 2 の構造又はその塩形態を有する。

【1745】

クロロ誘導体についての一般的手順 I：一部の実施形態において、例示的手順では、キラル補助基（174.54 mmol）をロータリーエバポレーターにおける 35℃での無水トルエン（80 mL × 3）との共沸蒸発によって乾燥させて、高真空下で一晩乾燥させた。無水 THF（200 mL）中に溶解させたこの乾燥キラル補助基（174.54 mmol）と 4-メチルモルホリン（366.54 mmol）との溶液を、アルゴン下にカニユーレで三つ口丸底フラスコに入れた無水 THF（150 mL）中のトリクロロホスフィン（37.07 g、16.0 mL、183.27 mmol）の氷冷（イソプロピルアルコールドライアイス浴）溶液に加え（開始温度：-10.0℃、最高：温度 0℃、28 分で加える）、この反応混合物を 15℃で 1 時間加温した。その後、沈殿した白色の固体を a i r f r e e ろ過管（Chemglass：ろ過管、24/40 Inner Joints、80mm OD Medium Frit、Airfree、Schlenk）を使用してアルゴン下で真空ろ過した。ロータリーエバポレーターによってアルゴン下低温（25℃）で溶媒を除去し、入手された粗製の半固体を真空下で一晩（約 15 時間）乾燥させて、次のステップに直接使用した。

10

【1746】

クロロ誘導体についての一般的手順 I：一部の実施形態において、例示的手順では、キラル補助基（174.54 mmol）をロータリーエバポレーターにおける 35℃での無水トルエン（80 mL × 3）との共沸蒸発によって乾燥させて、高真空下で一晩乾燥させた。無水 THF（200 mL）中に溶解させたこの乾燥キラル補助基（174.54 mmol）と 4-メチルモルホリン（366.54 mmol）との溶液を、アルゴン下にカニユーレで三つ口丸底フラスコに入れた無水 THF（150 mL）中のトリクロロホスフィン（37.07 g、16.0 mL、183.27 mmol）の氷冷（イソプロピルアルコールドライアイス浴）溶液に加え（開始温度：-10.0℃、最高：温度 0℃、28 分で加える）、この反応混合物を 15℃で 1 時間加温した。その後、沈殿した白色の固体を a i r f r e e ろ過管（Chemglass：ろ過管、24/40 Inner Joints、80mm OD Medium Frit、Airfree、Schlenk）を使用してアルゴン下で真空ろ過した。ロータリーエバポレーターによってアルゴン下低温（25℃）で溶媒を除去し、入手された粗製の半固体を真空下で一晩（約 15 時間）乾燥させて、次のステップに直接使用した。

20

30

【1747】

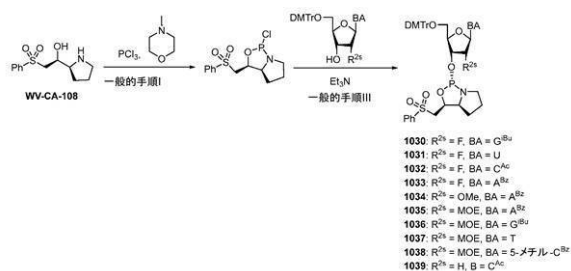
カップリングについての一般的手順 I I I：一部の実施形態において、例示的手順では、35℃で 60 mL の無水トルエン（60 mL × 2）との共蒸発によりヌクレオシド（9.11 mmol）を乾燥させて、高真空下で一晩乾燥させた。乾燥させたヌクレオシドを乾燥 THF（78 mL）に溶解させた後、続いてトリエチルアミン（63.80 mmol）を加え、次にアルゴン下で -5℃に冷却した（2' F - d G / 2' O M e - d G の場合、0.95 当量の T M S - C l を使用した）。粗製物の THF 溶液（一般的手順 I（又は）I I により作製、14.57 mmol）をカニユーレで 3 分かけて加え、次に室温に徐々に加温した。室温で 1 時間後、T L C により、S M から生成物への変換が示され（総反応時間 1 時間）、次にこの反応混合物を 0℃で H₂O（4.55 mmol）によってクエンチし、無水 M g S O₄（9.11 mmol）を加え、10 分間攪拌した。次に、反応混合物を、a i r f r e e ろ過管を使用してアルゴン下でろ過し、THF で洗浄し、26℃において回転蒸発下で乾燥させると、白色の粗製固体生成物がもたらされ、これを高真空下で一晩乾燥させた。この粗生成物を I S C O - C o m b i f l a s h システム（アセトニトリルで予め平衡化した r e d i S e p 高性能シリカカラム）により、1% T E A 含有酢酸エチル／ヘキサンを溶媒として使用して精製した（化合物は 100% E t O A c / ヘキサン / 1% E t₃N で溶出された）（2' F - d G の場合、1% T E A 含有アセトニトリル／酢酸エチルを使用した）。一緒にプールしたカラム画分の蒸発後、残渣を高真空下で乾燥させると、生成物が白色の固体としてもたらされた。

40

【1748】

50

アミダイト（１０３０～１０３９）の調製 【化９１９】



10

１０３０の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（７３％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５３．３２．（ES）m/z C₄₇H₅₀FN₆O₁₀PSの計算値：９４０．９８[M]⁺，実測値：９４１．７８[M+H]⁺．

【１７４９】

１０３１の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（７８％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５３．６２．（ES）m/z C₄₂H₄₃FN₃O₁₀PSの計算値：８３１．８５[M]⁺，実測値：８７０．５８[M+K]⁺．

【１７５０】

20

１０３２の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（６８％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５３．９５．（ES）m/z C₄₄H₄₆FN₄O₁₀PSの計算値：８７２．２６[M]⁺，実測値：８７３．６２[M+H]⁺．

【１７５１】

１０３３の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。白色の泡状固体。収率：（８７％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５１．７０．（ES）m/z C₅₀H₄₈FN₆O₉PSの計算値：９５８．２９[M]⁺，実測値：９５９．７９，９６０．８３[M+H]⁺．

【１７５２】

30

１０３４の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（６５％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５４．８０．（ES）m/z C₅₁H₅₁N₆O₁₀PSの計算値：９７１．３１[M]⁺，実測値：９７１．８１[M+H]⁺．

【１７５３】

１０３５の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（７６％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５６．５０．（ES）m/z C₅₃H₅₅N₆O₁₁PSの計算値：１０１４．３３[M]⁺，実測値：１０１５．８１[M+H]⁺．

【１７５４】

40

１０３６の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（７８％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５６．４０．（ES）m/z C₅₀H₅₇N₆O₁₂PSの計算値：９９６．３４[M]⁺，実測値：９９７．９０[M+H]⁺．

【１７５５】

１０３７の調製：一般的手順Ⅰと、続いて一般的手順ⅢⅢを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：（７３％）。³¹P NMR（１６２MHz，CDCl₃）δ １５４．８７．（ES）m/z C₄₆H₅₂N₃O₁₂PSの計算値：９０１．３０[M]⁺，実測値：９４０．８３[M+K]⁺．

【１７５６】

50

1038の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(75%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.94. (ES) m/z C₅₃H₅₇N₄O₁₂PSの計算値：1004.34 [M]⁺, 実測値：1005.86 [M+H]⁺.

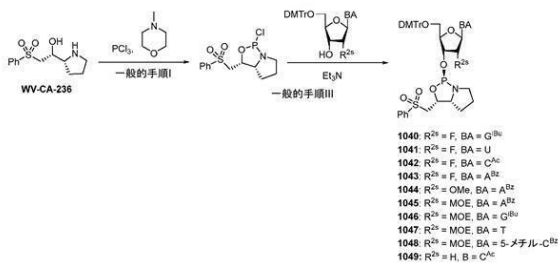
【1757】

1039の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(80%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 153.52. (ES) m/z C₄₄H₄₇N₄O₁₀PSの計算値：854.28 [M]⁺, 実測値：855.41 [M+H]⁺.

【1758】

アミダイト (1040~1049) の調製

【化920】



10

20

1040の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(78%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 157.80. (ES) m/z C₄₇H₅₀FN₆O₁₀PSの計算値：940.98 [M]⁺, 実測値：941.68 [M+H]⁺.

【1759】

1041の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(78%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 157.79. (ES) m/z C₄₂H₄₃FN₃O₁₀PSの計算値：831.85 [M]⁺, 実測値：870.68 [M+K]⁺.

【1760】

1042の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(78%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 158.07. (ES) m/z C₄₄H₄₆FN₄O₁₀PSの計算値：872.26 [M]⁺, 実測値：873.62 [M+H]⁺.

【1761】

1043の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。白色の泡状固体。収率：(86%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 156.48. (ES) m/z C₅₀H₄₈FN₆O₉PSの計算値：958.29 [M]⁺, 実測値：959.79, 960.83 [M+H]⁺.

【1762】

1044の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(65%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.80. (ES) m/z C₅₁H₅₁N₆O₁₀PSの計算値：971.31 [M]⁺, 実測値：971.81 [M+H]⁺.

【1763】

1045の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(77%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.74. (ES) m/z C₅₃H₅₅N₆O₁₁PSの計算値：1014.33 [M]⁺, 実測値：1015.81 [M+H]⁺.

【1764】

30

40

50

1046の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(76%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 155.05. (ES) m/z C₅₀H₅₇N₆O₁₂PSの計算値：996.34 [M]⁺，実測値：997.90 [M+H]⁺。

【1765】

1047の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(75%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 155.44. (ES) m/z C₄₆H₅₂N₃O₁₂PSの計算値：901.30 [M]⁺，実測値：940.83 [M+K]⁺。

【1766】

1048の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(73%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 155.96. (ES) m/z C₅₃H₅₇N₄O₁₂PSの計算値：1004.34 [M]⁺，実測値：1005.86 [M+H]⁺。

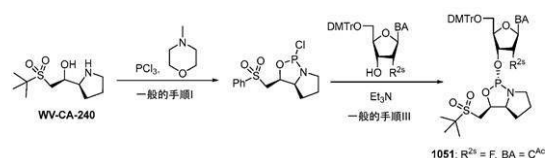
【1767】

1049の調製：一般的手順Iと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(80%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 156.37. (ES) m/z C₄₄H₄₇N₄O₁₀PSの計算値：854.28 [M]⁺，実測値：855.31 [M+H]⁺。

【1768】

アミダイト(1051)の調製

【化921】

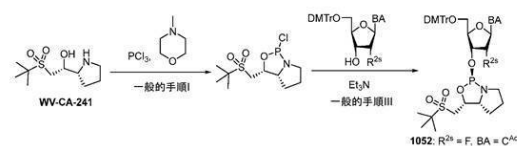


1051の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(72%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.26. (ES) m/z C₄₂H₅₀FN₄O₁₀PSの計算値：852.29 [M]⁺，実測値：853.52 [M+H]⁺。

【1769】

アミダイト(1052)の調製

【化922】

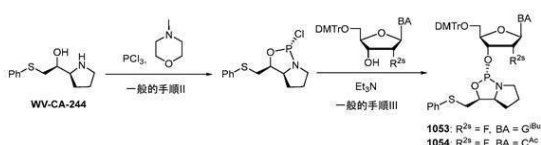


1052の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(76%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 156.37. (ES) m/z C₄₂H₅₀FN₄O₁₀PSの計算値：852.29 [M]⁺，実測値：853.52 [M+H]⁺。

【1770】

アミダイト(1053、1054)の調製

【化923】



10

20

30

40

50

1053の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(80%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 156.62. (ES) m/z C₄₇H₅₀FN₆O₈PSの計算値：908.98 [M]⁺, 実測値：909.36 [M+H]⁺.

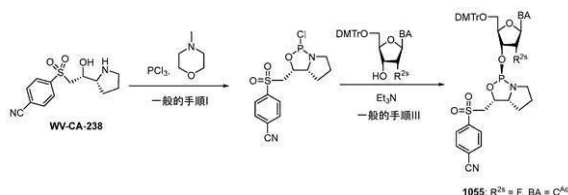
【1771】

1054の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(79%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 157.62. (ES) m/z C₄₄H₄₆FN₄O₈PSの計算値：840.90 [M]⁺, 実測値：841.67 [M+H]⁺.

【1772】

アミダイト(1055)の調製

【化924】



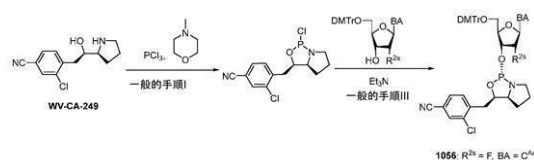
10

1055の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。白色の泡状固体。収率：(77%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 160.00. (ES) m/z C₄₅H₄₅FN₅O₁₀PSの計算値：897.26 [M]⁺, 実測値：898.74 [M+H]⁺.

【1773】

アミダイト(1056)の調製

【化925】



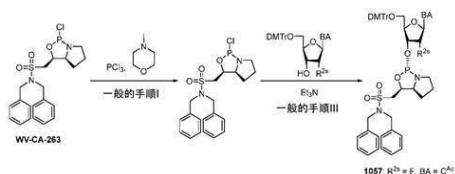
20

1056の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。オフホワイト色の泡状固体。収率：(84%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.80. (ES) m/z C₄₅H₄₄ClFN₅O₈Pの計算値：867.26 [M]⁺, 実測値：868.69 [M+H]⁺.

【1774】

アミダイト(1057)の調製

【化926】



30

1057の調製：一般的手順IIと、続いて一般的手順IIIを用いた。白色の泡状固体。収率：(91%)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 154.48. (ES) m/z C₅₂H₅₅FN₅O₁₀PSの計算値：991.34 [M]⁺, 実測値：992.87 [M+H]⁺.

【1775】

実施例12. 提供される技術は高い立体選択性及び収率をもたらす。

とりわけ、本開示は、例えば、オリゴヌクレオチド合成に用いたときに、高い立体選択性

40

50

及び収率をもたらすことのできる技術を提供する。例えば、塩基に不安定な特定のキラル補助基、例えば P S M 補助基は、他の極めて効率的且つ選択的なキラル補助基、例えば D P S E 補助基と同等か、又はそれを上回る、高い立体選択性及び収率をもたらすことができる。本明細書には、特定の例示的結果を提供する。本明細書で実施される特定の評価については、「ストリンジェント」な条件を利用したことが注記される—典型的なオリゴヌクレオチド合成において、提供される技術は大幅に良好な結果をもたらし得る；例えば、長いオリゴヌクレオチド（本明細書に記載される条件下で調製される二量体ではなく）を調製するとき、カップリング収率を定量的収率に近づけ得ることが日常的に観察された。

【1776】

一部の実施形態において、反応は、n S-8 I I 上の C P G-2' O M e-U (70 μ mol/g; 22.1 μ mol) から始めて実施した。例示的合成条件は、1. 脱ブロック化: 3% T C A / D C M; 2. カップリング: 0.2 M ホスホロアミダイト (例えば、L-又は D-P S M 2'-M O E / 2'-F / 2'-H (2'-置換基なし) アミダイト等) / 20% I B N-M e C N (4.5 当量)、0.6 M C M I M T / M e C N (29.9 当量)、アミダイト (A m d): 活性化剤 (A c t) = 1: 6、8 分; 3. 修飾前キャッピング: C a p-B: 20% A c₂O、30% 2, 6-ルチジン、50% M e C N、2 分; 4. 修飾: 0.5 M A D I H / M e C N、6 分; 5. 修飾後キャッピング: C a p-A + B、45 秒; 及び 6. 脱保護/除去/切断 (P S M について): 1) 3% T C A / D C M; 2) 20% D E A / M e C N、室温、12 分; 及び 3) 濃 N H₃ (200 μ L / μ mol)、55°C、10 時間 (2'-M O E 二量体について); 又は濃 N H₃ (f C m U 配列) 又は A M A (f G m U 配列) (200 μ L / μ mol)、40°C、2 時間であった。

10

20

【1777】

1つのランでは、A e o-n 001-m U について、通常の (いかなるキラル補助基もない従来の) A e o アミダイトは収率が 95.6% で、R_p: S_p = 68.1: 31.9 であり、L-P S M A e o アミダイトは収率が 91.3% で、R_p: S_p = 99.8: 0.2 であり、及び D-P S M A e o アミダイトは収率が 78.8% で、R_p: S_p = 7.5: 92.5 であった。

【1778】

1つのランでは、G e o-n 001-m U について、通常の G e o アミダイトは収率が 93.9% で、R_p: S_p = 66.8: 33.2 であり、L-P S M G e o アミダイトは収率が 90.1% で、R_p: S_p = 99.8: 0.2 であり、及び D-P S M G e o アミダイトは収率が 80.3% で、R_p: S_p = 7.7: 92.3 であった。

30

【1779】

1つのランでは、G e o-P S (ホスホロチオエート)-m U について、通常の G e o アミダイトは収率が 89.8% で、R_p: S_p = 32.6: 67.4 であり、L-P S M G e o アミダイトは収率が 80.3% で、R_p: S_p = 0: >99.9 であり、及び D-P S M G e o アミダイトは収率が 71.7% で、R_p: S_p = 92.9: 7.1 であった。

【1780】

1つのランでは、m 5 C e o (C 上に 5'-メチル及び糖上に 2'-M O E)-n 001-m U について、通常の m 5 C e o アミダイトは収率が 86.6% で、R_p: S_p = 68.1: 31.9 であり、L-P S M m 5 C e o アミダイトは収率が 67.8% で、R_p: S_p = >99.9: 0.1 であり、及び D-P S M m 5 C e o アミダイトは収率が 50.4% で、R_p: S_p = 6.9: 93.1 であった。

40

【1781】

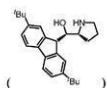
1つのランでは、T e o-n 001-m U について、通常の T e o アミダイトは収率が 94.6% で、R_p: S_p = 68.9: 31.1 であり、L-P S M T e o アミダイトは収率が 87.5% で、R_p: S_p = 99.9: 0.1 であり、及び D-P S M T e o アミダイトは収率が 71.6% で、R_p: S_p = 10.2: 89.8 であった。

50

【1782】

一部の実施形態において、D-TBT L

【化927】



が同様の選択性を付与することが観察された。

【1783】

いかなる理論による限定も意図することなく、本出願人は、D-PSMキラル補助基の選択性が2'-置換基に関係し得ることに注目する；以下に実証するとおり、D-PSMは、2'-MOEと比較してサイズが小さい2'-F、2'-H（2'位に置換基なし）等に対して大幅に高い選択性をもたらし得ることが観察された。

【1784】

1つのランでは、fG-n001-mUについて、通常のfGアミダイトは収率が91.6%で、 $R_p : S_p = 51.2 : 48.8$ であり、L-PSM fGアミダイトは収率が86.4%で、 $R_p : S_p = 99.7 : 0.3$ であり、及びL-PSM fGアミダイト（2%エピマー）は収率が84.9%で、 $R_p : S_p = 99.6 : 0.4$ であった。

【1785】

1つのランでは、fC-n001-mUについて、通常のfCアミダイトは収率が97.3%で、 $R_p : S_p = 44.6 : 53.4$ であり、L-PSM fCアミダイトは収率が90.8%で、 $R_p : S_p = 99.4 : 0.6$ であり、及びL-PSM fGアミダイト（1%エピマー）は収率が91.8%で、 $R_p : S_p = 99.5 : 0.5$ であった。

【1786】

1つのランでは、fG-PS-mUについて、通常のfGアミダイトは収率が94.3%で、 $R_p : S_p = 47.3 : 52.7$ であり、L-DPSE fGアミダイトは収率が83.4%で、 $R_p : S_p = 0.6 : 99.4$ であった。

【1787】

1つのランでは、fC-PS-mUについて、通常のfCアミダイトは収率が94.9%で、 $R_p : S_p = 52.9 : 47.1$ であり、L-DPSE fCアミダイトは収率が80.3%で、 $R_p : S_p = 0.7 : 99.3$ であった。

【1788】

1つのランでは、dC-n001-mUについて、L-PSM dCアミダイトは収率が94.5%で、 $R_p : S_p = 1.0 : 99.0$ であり、及びD-PSM dCアミダイトは収率が95.2%で、 $R_p : S_p = 1.1 : 98.9$ であった。

【1789】

実施例13．提供される技術は結果の大幅な改善をもたらす。

とりわけ、本開示は、穏和条件下での塩基との接触によって除去することのできる塩基に不安定なキラル補助基（例えば、PSM補助基）を利用する技術を提供する。本明細書において実証されるとおり、かかる技術は、高い選択性、高い粗純度、高い収率、及び／又は単純な／代替的な製造プロセス（例えば、キラル補助基の除去にF源を使用しない）等をもたらし得る。一部の実施形態において、本開示の技術は、高い純度、高い立体選択性及び／又は少ない塩量で粗組成物をもたらすことにより、精製及び／又は製剤化プロセスを促進する。予備試験に基づくPSMキラル補助基を利用したWV-3473の例示的調製を以下に記載する。この例では、WV-3473の調製は、fU-CPG固体支持体上で、 2.0×7.0 cmステンレス鋼カラムを使用して396 μ mol規模で行った（バッチ184）。

【1790】

10

20

30

40

50

【表 9 5】

例示的合成プロセスパラメータ。

プロセス ステップ	パラメータ	設定点
合成サイクル	PSM	・ 脱トリチル化 ・ カップリング ・ Cap-1 (修飾前キャッピングステップ) ・ 修飾 - チオール化 ・ キャッピング (修飾後キャッピングステップ)
	標準	・ 脱トリチル化 ・ カップリング ・ 修飾 - 酸化 ・ キャッピング (Cap-2; 修飾後キャッピングステップ)
カラム、 規模、合成機	カラム	ステンレス鋼
	カラム直径	2.0 cm
	カラム床高さ	7.0 cm
	カラム容積	22.0 mL
	規模	396 μ mol
CPG	合成機	AKTA OligoPilot 100
	固体支持体	2'-F-U CNA リンカー 介在 CPG
	支持体負荷量	72 μ mol/g
合成前洗浄	調整後支持体密度	0.25 g/c.c.
	合成前洗浄溶媒	アセトニトリル
	合成前洗浄流量	424 cm/h
脱ブロック化 (脱トリチル化)	合成前洗浄容量	2 CV
	試薬	トルエン中 3%ジクロロ酢酸(DCA)
	制御モード	UV ウォッチコマンド
	Detrit 波長	436 nm
	Detrit UV ウォッチ	オン: 500 mAu, 1.2 CV 遅延 オフ: 1000 mAu
	UV オートゼロ	オートゼロオン最初の detrit 前にバイパスで 3% DCA
	Detrit 流量	424 cm/h
	脱トリチル化後 ACN 洗浄	4 CV
		424 cm/h

10

20

【 1 7 9 1】

【表 9 6】

カップリング (PSM アミダイトについて)	キラル PSM アミダイト当量/支持体	2.5 当量
	PSM アミダイトの濃度及び希釈剤	100%ACN 中 0.2 M の 2'-F-A-(L) PSM, 2'-F-C-(L) PSM, 2'-F-G-(L) -PSM, 2'-F-U-(L) PSM 及び 2'-OMe-A-(L) PSM
	PSM アミダイト溶液の密度	調整なし
	PSM アミダイト溶液の乾燥	分子篩, 3Å, 15-20% w.r.t. アミダイト溶液, v/v 乾燥時間 = NLT 4h
	活性化剤	CMIMT
	活性化剤濃度	ACN 中 0.5M
	CMIMT 当量/支持体	12.69
	CMIMT 溶液の密度	調整なし
	CMIMT 溶液の乾燥	分子篩, 3Å, 10%, w.r.t. CMIMT 溶液, v/v 乾燥時間 = NLT 4h
	CMIMT/PSM アミダイトモル比	5.076:1
	CMIMT %容積	67%
	全てのキラルアミダイトについてのカップリングチャージ流量	56.7 cm/h
	CMIMT についてのカップリングチャージ流量	115.1 cm/h
	カップリングチャージ容積 (アミダイト + CMIMT)	15.0 mL
	フラッシュ容積	4.5 mL
	リサイクル流量	212 cm/h
	リサイクル時間	10 min
	カップリング ACN 洗浄流量	424 cm/h
	カップリング ACN 洗浄容量	2.0 CV

30

【 1 7 9 2】

40

50

【表 9 7】

カップリング (標準的 アミダイトに ついて)	標準アミダイト当量/支持体	2.5 当量
	標準アミダイトの濃度	ACN 中 0.2M
	標準アミダイト溶液の密度	調整なし
	標準アミダイト溶液の乾燥	分子篩, 3Å, 15-20% w.r.t. アミダイト溶液, v/v 乾燥時間 = NLT 4h
	活性化剤	ETT
	活性化剤濃度	ACN 中 0.5M
	ETT 溶液の密度	調整なし
	ETT 溶液の乾燥	分子篩, 3Å, 10%容量 w.r.t. ETT 溶液, v/v
	ETT 当量/支持体	7.64
	ETT/ランダムアミダイトモル比	3.056:1
	ETT %	55%
	標準的アミダイトについての カップリングチャージ流量	56.7 cm/h
	ETT についてのカップリング チャージ流量	69.3 cm/h
	カップリングチャージ容積 (アミダイト + ETT)	11.0 mL
	フラッシュ容積	4.5 mL
	リサイクル流量	212 cm/h
	リサイクル時間	8 min
Cap 1 (修飾前 キャッピング ステップ)	モード	フロースルー
	試薬 (Cap B)	20%:30%:50% = Ac ₂ O:2,6-Lut.: ACN (v/v/v)
	カラム容量 (C _V)	2 CV
	接触時間 (C _T)	4 min
	Cap B チャージ流量	11 mL/min
	ACN フラッシュ容量 (Cap B チャージ後)	1.3 CV
	ACN フラッシュ流量 (Cap B チャージ後)	11 mL/min
	モード	フロースルー
	試薬 (Cap B)	20%:30%:50% = Ac ₂ O:2,6-Lut.: ACN (v/v/v)
	カラム容量 (C _V)	2 CV

10

【1 7 9 3】

【表 9 8】

修飾 (チオール化)	モード	フロースルー
	試薬	ピリジン/アセトニトリル, 50/50, v/v 中 0.1M キサンタンヒドロリド
	チオール化試薬の密度	調整なし
	チャージ容量	1.2 CV
	チャージ流量 B	84.0 cm/h
	接触時間	6 min
	ACN フラッシュ流量 B	84.0 cm/h
	ACN フラッシュ容量	1.3 CV
	チオール化後 ACN 洗浄流量 (Flow AB)	424 cm/h
	チオール化後 ACN 洗浄容量	1.0 CV
Cap 2 (修飾後 キャッピング ステップ)	試薬	アセトニトリル中 20% N-メチル イミダゾール (NMI/ACN = 20/80, v/v)
	モード	フロースルー
	チャージ容量	0.4 CV
	接触時間	0.8 min
	チャージ流量	Cap A = 105.0 cm/h Cap B = 105.0 cm/h
	チャージ後 ACN フラッシュ 流量 AB	ACN ポンプ A = 105.0 cm/h ACN ポンプ B = 105.0 cm/h
	チャージ後 ACN フラッシュ 容量 AB	1.3 CV
	キャッピング洗浄容量 AB	1.0 CV
	キャッピング洗浄流量 AB	424 cm/h
	モード	フロースルー

30

【1 7 9 4】

【表 9 9】

修飾 (酸化)	モード	フロースルー
	試薬	ピリジン/水 90/10, v/v 中 0.05M ヨウ素
	ヨウ素溶液の濃度	0.05M
	固体支持体に対するヨウ素 当量	3.5 当量
	接触時間	2.0 min
	Ox 溶液チャージ流量	264.0 cm/h
	チャージ後 ACN フラッシュ 流量	264.0 cm/h
	チャージ後 ACN フラッシュ 容量	1.3 CV
	酸化後 ACN 洗浄流量	424 cm/h
	酸化後 ACN 洗浄容量	1.0 CV
合成後 ACN 洗浄	ACN 洗浄流量	424 cm/h
	ACN 洗浄フロー容量	2.0 CV
	モード	アセトニトリル中 20%ジエチルアミン
補助基除去 (20% DEA 洗浄)	デリバリモード	フロースルー
	チャージ容量	5 CV
	接触時間	15 min
	チャージ流量	140 cm/h
	チャージ ACN フラッシュ流量	140 cm/h
	チャージ ACN フラッシュ容量	1.3 CV
	DEA 後 ACN 洗浄流量	424 cm/h
	DEA 後 ACN 洗浄容量	3 CV

40

50

【1795】

以下に特定の原材料を挙げる。

【1796】

【表100】

略語	原材料名
fU-CPG	2'-fU CNA リンカー 介在 CPG (600Å LBD)
fA-L-PSM	5'-O-DMT-2'-F-dA (Bz)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
fC-L-PSM	5'-O-DMT-2'-F-dC (Ac)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
fG-L-PSM	5'-O-DMT-2'-F-dG (iBu)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
fU-L-PSM	5'-O-DMT-2'-F-dU-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mA-L-PSM	5'-O-DMT-2'-OMe-A (Bz)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mA-CE	5'-O-DMT-2'-OMe-A (Bz)- β -シアノエチルホスホロアミダイト
mG-CE	5'-O-DMT-2'-OMe-G (iBu)- β -シアノエチルホスホロアミダイト
XH	キサンタンヒドロ
Pyr	ピリジン
Ox	ピリジン/水, 90/10, v/v 中 0.04~0.06M ヨウ素
Cap A	アセトニトリル, 20/80, v/v 中 N-メチルイミダゾール
Cap B	無水酢酸/2,6-ルチジン/アセトニトリル, 20/30/50, v/v/v
CMIMT	1-(シアノメチル)-1-H-イミダゾール-3-イウム-1 イル-トリフルオロメチルスルホネート
ETT	5-エチルチオテトラゾール
脱ブロック化 (Detrit)	トルエン中 3%ジクロロ酢酸
DEA	ジエチルアミン
TEA	トリエチルアミン
ACN	アセトニトリル
TEA.3HF	トリエチルアミン三フッ化水素酸塩
DMSO	ジメチルスルホキシド
濃 NH ₄ OH	28~30%濃縮水酸化アンモニウム
フィルター ユニット	フィルター装置, 0.22 ミクロン
-	WFI 品質水

10

20

【1797】

切断及び脱保護 (C & D) は、198 μmol 規模で行った。特定の有用な切断及び脱保護プロセスパラメータを以下に提供する (キラル補助基除去プロセスについては、上記に記載した)。

【1798】

【表101】

プロセスステップ	パラメータ	設定点
切断及び脱保護	反応槽	圧力定格反応器
	規模	198 μmol
	試薬	濃縮 NH ₄ OH (28~30%)
	試薬容積	200 $\pm$ 10 mL/mmol
	反応時間	24.0 $\pm$ 1.0 時間
	インキュベーター振盪機 rpm	120 $\pm$ 10 rpm
	反応温度	37.0 $\pm$ 2.0 °C
	ろ過前に室温に冷却	<25 °C
	初期粗ろ過装置	0.22 ミクロンフィルター、CORNING
	ろ過モード	真空下
	支持体洗浄溶媒	水
	支持体洗浄容積	250~350 mL/mmol

30

【1799】

粗オリゴヌクレオチドの UPLC 分析により、完全長生成物の純度 (%FLP) が脱塩前の粗試料で 39.3% であることが示された。粗収率は 61 OD 単位 / μmol と推定された。正味 FLP 収率は 37 OD / μmol (1.22 mg / μmol) であった。粗保存条件は 2~8 °C であった; 他の好適な保存条件も利用し得る。WV-3473 の分子質量が LC-MS によって確認された (計算値 6732.8; 実測値 6730.6)。

40

【1800】

実施例 14. 提供される技術は、各種のキラルインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御された組成物の製造に有用である。

とりわけ、提供される技術は、各種のキラルインターヌクレオチド結合のキラル制御された構築に極めて有効である。例としての WV-15562 の調製によって実証され、確認されるとおり、提供される技術は、高い選択性、高い粗純度、高い収率、及び / 又は単純化された / 代替的な製造プロセス (例えば、キラル補助基の除去に F 源を使用しない) 等

50

をもたらし得る。一部の実施形態において、本開示の技術は、粗組成物を高い純度、高い立体選択性及び／又は少ない塩量でもたらしることにより、精製及び／又は製剤化プロセスを促進する。

WV-15562:

【化928】

mU⁵SGenG001Rm5Ccon001Rm5Ccon001RmA⁵SG⁵SG⁵RC⁵ST⁵SG⁵RG⁵ST⁵ST⁵RA⁵ST⁵SmG⁵SmA⁵SmC⁵SmU⁵SmC⁵
塩基配列: UGCCAGGCTGGTTATGACUC
結合/立体化学: SnRnRnRSSRSSRSSSSSSSS

【1801】

予備試験に基づくPSMキラル補助基を利用したWV-15562の例示的調製を以下に記載する。この例では、WV-15562の調製は、mC-CPG固体支持体上で、2.0×7.0cmステンレス鋼カラムを使用して401μmolの規模で行った。

【1802】

【表102】

略語:

略語	原材料名
mC-CPG	2'-OMe-C CNA リンカー-介在 CPG (600Å LBD)
dA-L-PSM	5'-O-DMT-dA (Bz)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
dC-L-PSM	5'-O-DMT-dC (Ac)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
dG-L-PSM	5'-O-DMT-dG (iBu)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
dT-L-PSM	5'-O-DMT-dT-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mA-L-PSM	5'-O-DMT-2'-OMe-A (Bz)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mC-L-PSM	5'-O-DMT-2'-OMe-C (Ac)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mG-L-PSM	5'-O-DMT-2'-OMe-G (iBu)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mU-L-PSM	5'-O-DMT-2'-OMe-U-(L)-PSM ホスホロアミダイト
mSCeo-L-PSM	5'-O-DMT-2'-MOE-C (Bz)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
Geo-L-PSM	5'-O-DMT-2'-MOE-G (iBu)-(L)-PSM ホスホロアミダイト
dG-D-PSM	5'-O-DMT-dG (iBu)-(D)-PSM ホスホロアミダイト
dT-D-PSM	5'-O-DMT-dT-(D)-PSM ホスホロアミダイト
ADIH	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
Cap A	アセトニトリル, 20/80, v/v 中 N-メチルイミダゾール
Cap B	無水酢酸/2,6-ルチジン/アセトニトリル, 20/30/50, v/v/v
濃 NH ₄ OH	28~30%濃縮水酸化アンモニウム
CT	接触時間
CV	カラム容量
CMIMT	1-(シアノメチル)-1- <i>H</i> -イミダゾール-3-イウム-1-イリトリフルオロメタンスルホネート
DCA	ジクロロ酢酸
DEA	ジエチルアミン
脱ブロック化 (Detrit)	トルエン中 3% DCA
DMSO	ジメチルスルホキシド
フィルターユニット	フィルター装置, 0.22 ミクロン
IBN	イソブチロニトリル
MeCN	アセトニトリル
MS3A	分子篩, 3Å
NLT	以上
TEA.3HF	トリエチルアミン三フッ化水素酸塩
TEA	トリエチルアミン
XH	キサンタンヒドリド
WFI	注射用水 (水)

【1803】

10

20

30

40

50

【表 103】

PSM アミダイト及び CMIMT 活性化剤を使用した WV-15562 の合成プロセスパラメータ。

プロセスステップ	パラメータ	設定点
合成サイクル	PSM	- 脱トリチル化 - カップリング - Cap-1 (修飾前キャッピングステップ) - 修飾 - チオール化又はアジド反応 - Cap-2 (修飾後キャッピングステップ)
カラム、規模、合成機	カラム	ステンレス鋼
	カラム内径	2.0 cm
	カラム床高さ	7.0 cm
	カラム容積	22.0 mL
	規模	401 µmol
	合成機	AKTA OligoPilot 100
CPG	固体支持体	mC-CPG
	支持体負荷量	76 µmol/g
	調整後支持体密度	0.23 g/c.c.
合成前洗浄	合成前洗浄溶媒	MeCN
	合成前洗浄流量	424 cm/h
	合成前洗浄容量	2 CV
脱ブロック化 (脱トリチル化)	試薬	トルエン中 3% DCA
	制御モード	UV ウォッチコマンド
	Detrit 波長	436 nm
	Detrit UV ウォッチ	オン: 500 mAu, 1.2 CV 遅延 オフ: 1000 mAu
	UV オートゼロ	オートゼロオン最初の脱トリチル化前にバイパスで脱ブロック化
	Detrit 流量	424 cm/h
	脱トリチル化後 MeCN 洗浄	4 CV
		424 cm/h

10

【1804】

【表 104】

カップリング (PSM アミダイトについて)	キラル PSM アミダイト当量/支持体	2.5 当量
	PSM アミダイトの濃度及び希釈剤	100% MeCN 中 0.2 M の dA-L-PSM, dG-L-PSM, dT-L-PSM, Geo-L-PSM, m5Ceo-L-PSM, dG-D-PSM, 及び dT-D-PSM
	PSM アミダイトの濃度及び希釈剤	20% IBN-80% MeCN 中 0.2 M の dC-L-PSM, mA-L-PSM, mG-L-PSM, mC-L-PSM, 及び mU-L-PSM
	PSM アミダイト溶液の密度	調整なし
	PSM アミダイト溶液の乾燥	分子篩, 3Å, 15-20% w.r.t. アミダイト溶液, v/v
		乾燥時間 = NLT 4h
	活性化剤	CMIMT
	活性化剤濃度	MeCN 中 0.5M
	CMIMT 当量/支持体	14.58 当量
	CMIMT 溶液の密度	調整なし
	CMIMT 溶液の乾燥	MS3A, 10%, w.r.t. CMIMT 溶液, v/v
		乾燥時間 = NLT 4h
	CMIMT/PSM アミダイトモル比	5.83:1
	CMIMT %容積	70%
	全てのキラルアミダイトについてのカップリングチャージ流量	56.7 cm/h
	CMIMT についてのカップリングチャージ流量	132.4 cm/h
	カップリングチャージ容積 (アミダイト + CMIMT)	16.4 mL
	プッシュ容積	4.5 mL
	リサイクル流量	212 cm/h
	リサイクル時間	10 min
Cap 1 (修飾前キャッピングステップ)	カップリング MeCN 洗浄流量	424 cm/h
	カップリング MeCN 洗浄容量	2.0 CV
	モード	フロースルー
	試薬	Cap B
	カラム容量	2 CV
	接触時間	4 min
	Cap B チャージ流量	11 mL/min
	MeCN プッシュ容積 (Cap B チャージ後)	1.3 CV
	MeCN プッシュ流量 (Cap B チャージ後)	11 mL/min

20

30

40

【1805】

50

【表 105】

修飾 (チオール化)	モード	フロースルー
	試薬	ピリジン/MeCN, 50/50 (v/v) 中 0.1M XH
	チオール化試薬の密度	調整なし
	チャージ容量	1.2 CV
	接触時間	6 min
	チャージ流量	84.0 cm/h
	MeCN プッシュ流量	84.0 cm/h
	MeCN プッシュ容量	1.3 CV
	チオール化後 MeCN 洗浄流量	424 cm/h
	チオール化後 MeCN 洗浄容量	1.0 CV
修飾 (アジド反応)	モード	フロースルー
	試薬	MeCN 中 0.3M ADIH
	アジド試薬の密度	調整なし
	チャージ容量	1.4 CV
	接触時間	15 min
	チャージ流量	39.2 cm/h
	MeCN プッシュ流量	39.2 cm/h
	MeCN プッシュ容量	1.5 CV
Cap 2 (修飾後 キャッピング ステップ)	試薬	Cap A
		Cap B
	モード	フロースルー
	チャージ容量	0.4 CV
	接触時間	0.8 min
	チャージ流量	Cap A = 105.0 cm/h Cap B = 105.0 cm/h
	MeCN プッシュ流量	MeCN ポンプ A = 105.0 cm/h MeCN ポンプ B = 105.0 cm/h
	MeCN プッシュ容量	1.3 CV
	キャッピング洗浄容量	1.0 CV
	キャッピング洗浄流量	424 cm/h
合成後 MeCN 洗浄	MeCN 洗浄流量	424 cm/h
	MeCN 洗浄フロー容量	2.0 CV
補助基除去 (20% DEA 洗浄)	試薬	MeCN 中 20% DEA
	デリバリーモード	フロースルー
	チャージ容量	5 CV
	接触時間	15 min
	チャージ流量	140 cm/h
	チャージ MeCN プッシュ流量	140 cm/h
	チャージ MeCN プッシュ容量	1.3 CV
	DEA 後 ACN 洗浄流量	424 cm/h
	DEA 後 ACN 洗浄容量	3 CV

10

20

【1806】

切断及び脱保護（C & D）は $401 \mu\text{mol}$ の規模で行った。特定の有用な切断及び脱保護プロセスパラメータを以下に提供する（キラル補助基除去プロセスについては、上記に記載した）。

【1807】

【表 106】

プロセスステップ	パラメータ	設定点
切断及び脱保護	反応槽	圧力定格反応器
	規模	401 μmol
	試薬	冷濃 NH_4OH
	試薬容積	$80 \pm 4 \text{ mL/mmol}$
	反応時間	$16 \pm 1.0 \text{ h}$
	インキュベーター振盪機 rpm	$160 \pm 10 \text{ rpm}$
	反応温度	$45.0 \pm 2.0 \text{ }^\circ\text{C}$
	ろ過前に室温に冷却	$<25 \text{ }^\circ\text{C}$
	初期ろ過装置	フィルターユニット
	ろ過モード	真空下
	支持体洗浄溶媒	WFI
	支持体洗浄容積	250 – 350 mL/mmol

30

【1808】

粗オリゴヌクレオチド UPLC 分析により、完全長生成物の純度（% - FLP）が脱塩前に 55.7% であることが示された。粗収率は 77.5 OD 単位 / μmol と推定された。粗保存条件は 2 ~ 8 $^\circ\text{C}$ であった；他の好適な保存条件も利用し得る。WV-15562 の分子質量が LC-MS によって確認された（計算値 7098.9；実測値 7099.4）。

40

【1809】

別の例示的調製では、PhIMT（1-（フェニル）-1-H-イミダゾール-3-イウム-1-イルトリフルオロメタンスルホネート）を活性化剤として 396 μmol の規模で使用した（他の条件は同様／同一）。粗オリゴヌクレオチド UPLC 分析により、完全長生成物の純度（% - FLP）が脱塩前に 49.8% であることが示された。粗収率は 74.0 OD 単位 / μmol と推定された。粗保存条件は 2 ~ 8 $^\circ\text{C}$ であった；他の好適な保

50

存条件も利用し得る。WV-15562の分子質量がLC-MSによって確認された（計算値7098.9；実測値7098.4）。本出願人は、PhIMTが、CMIMTと比較して、MeCNなどの特定の所望の溶媒に対してより高い溶解度を実証し得ることに伴い、一部の実施形態ではPhIMTが特定の利益を与え得ることに注目する。一部の実施形態では、濃度が高いほど、より良好な結果（例えば、より良好な純度、収率等）となり得る。一部の実施形態では、濃度が高いほど、より少ない試薬容積となり得る。一部の実施形態では、濃度が高いほど、より高い試薬当量（例えば、より高いホスホロアミダイト当量（例えば、2.5当量と比較して4.5当量））となり得る。

【1810】

実施例15. 提供される技術は、各種の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の製造に有用である。

本明細書に記載されるとおり、提供される技術は、様々な構造的特徴を有するオリゴヌクレオチドの調製に有用である。一部の実施形態において、本明細書で確認されるとおり、提供される技術は、2'-OH糖（例えば、天然RNAに典型的に見られる糖など、R²S=OHの糖）を含むオリゴヌクレオチドのキラル制御された調製に特に有用である。例えば、以下に記載する調製では、様々な他の糖及びホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む天然RNA糖

【化929】



含有オリゴヌクレオチドが、高い収率及び純度で調製された。

【1811】

略語

AEX-HPLC：陰イオン交換高圧液体クロマトグラフィー

CPG：コントロールド・ポア・グラス

CV：カラム容量

DCM：ジクロロメタン、CH₂Cl₂

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMTr：4,4'-ジメトキシトリチル

HF：フッ化水素塩

IBN：イソブチロニトリル

LTQ：線形イオントラップ質量分析計

MeIm：N-メチルイミダゾール

PhIMT：N-フェニルイミダゾリウムトリフレート

RP-UPLC：逆相超高速液体クロマトグラフィー

TCA：トリクロロ酢酸

TEA：トリエチルアミン

TEAA：酢酸トリエチルアンモニウム

XH：キサンタンヒドリド。

【1812】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の合成手順（25 μmol規模）：以下に記載するとおりのサイクルに従い、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の自動固相合成を実施した。

【1813】

10

20

30

40

50

【表 107】

ステップ	作業	試薬及び溶媒	容積	待機時間
1	脱トリチル化	3% TCA / DCM	10 mL	65秒
2	カップリング	0.2M単量体 / 20% IBN-MeCN 0.5M PhIMT / MeCN	0.5 mL 1.0 mL	8分
3	cap-1	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN	2.0 mL	2分
4	硫化	0.2M XH / ピリジン	2.0 mL	6分
5	cap-2	20% Ac ₂ O, 30% 2,6-ルチジン / MeCN 20% MeIm / MeCN	1.0 mL 1.0 mL	45秒

【1814】

10

サイクルは、所望の長さ（例えば、30mer）が実現するまで複数回実施した。キラル制御されたインターヌクレオチド結合（2'-OHについて、TBS（tert-ブチルジメチルシリル）で保護されている）の形成には、PSMホスホロアミダイトを利用した。

【1815】

C & D手順、精製条件（25 μmol規模）：合成サイクルの完了後、PSMキラル補助基をDEA処理によって除去した。CPGを40% MeNH₂（5.0 mL）によって35℃で30分間処理し、次に室温に冷却し、膜ろ過によってCPGを分離し、8.0 mLのDMSOで洗浄した。このろ液に、TEA-3HF（5.0 mL）を加え、45℃で1時間攪拌した。これにより2'-OHからTBS保護基を除去することができる。反応混合物を室温に冷却し、10 mLの50 mM NaOAc（pH 5.2）で希釈した。この粗材料をLTQ及びRP-UPLCによって分析した。粗材料を50 mM TEAA中のMeCNの直線勾配によるRP-HPLCによって精製し、tC₁₈ SepPakカートリッジによって脱塩すると、目標のオリゴヌクレオチドが入手された。

20

【1816】

脱塩手順（25 μmol規模）：材料：SepPak tC₁₈ 35cc Vacカートリッジ（カートリッジ当たり10 g 吸着剤、55～105 μm粒径）。

1. 存在する場合、試料からMeCNを蒸発させる。
2. 4 CVの100%アセトニトリル（HPLCグレード）でカラムをコンディショニングする。
3. Millipore Bio-Pak水、エンドトキシンフリー中の2 CVの40% MeCNでカラムをリンスする。
4. 4 CVの水（Millipore Bio-Pak、エンドトキシンフリー）でカラムをリンスする。
5. Millipore Bio-Pak水、エンドトキシンフリー中の2 CVの50 mM TEAAでカラムを平衡化させる。
6. 平衡化したカラムに純粋画分をロードする。重力でロードすると、最大量の結合が実現し得る。真空下でゆっくりとロードすると、まずまずの結合が実現し得る。真空下で急速にロードすると、不十分な結合となり得る。
7. 2 CVのBioPak水でカラムを洗浄してTEAAを洗い流す。
8. 2 CVの100 mM NaOAcでカラムを洗浄して、オリゴの骨格上のアンモニウムを代わりにナトリウムに交換する。
9. 溶離液の電導度が20 uS / cm未満となるまでBioPak水でカラムを洗浄する。
10. Millipore Bio-Pak水、エンドトキシンフリー中の2 カラム容量の40% MeCNで生成物を溶出させる。
11. Speed-vacに30℃で一晩置くことによりアセトニトリルを除去し、濃縮する。

30

40

【1817】

1回の調製の結果を以下に提供する：

合成規模：25 μmol

粗OD：874 OD

粗UPLC純度：32.17%

粗LTQ純度：62.45%

50

最終OD：59.8OD

最終UPLC純度：59.85%

最終MS純度：74.51%

最終実測値MS：10,064.40（計算値10,063.68）。

【1818】

均等物

本開示の幾つかの例示的实施形態を説明したが、当業者には、上記が単に例示で、限定するものではなく、あくまでも例として提示されているに過ぎないことが明らかなはずである。数多くの変形例及び他の例示的な実施形態が当業者の範囲内にあり、本開示の範囲内に含まれるものと企図される。詳細には、本明細書に提示される例の多くに方法動作又はシステム要素の具体的な組み合わせが含まれるが、それらの動作及びそれらの要素を他の方法で組み合わせると同じ目的を達成し得ることが理解されなければならない。1つの実施形態にのみ関連付けて考察される動作、要素及び特徴が、他の実施形態における同様の役割から除外されることを意図されない。更に、特許請求の範囲に記載される1つ以上のミーンズ・プラス・ファンクション限定について、記載される機能の実施に際してその手段が本明細書に開示される手段に限定されることを意図されず、記載される機能を実施するための現在公知の又は後に開発される任意の手段の範囲を包含することが意図される。

10

【1819】

特許請求の範囲におけるクレーム要素を修飾するための「第1」、「第2」、「第3」等の序数を示す用語の使用は、それ自体は、1つのクレーム要素の別のクレーム要素と比べたいかなる優先度、優先順位若しくは順序又は方法の動作が実施される時間的順序を含意するものではなく、単に特定の名称を有する1つのクレーム要素を同じ名称を有する別の要素と区別して（但し、通常用語を使用するため）、それらのクレーム要素を区別するための表示として使用されるに過ぎない。同様に、1）、2）等、a）、b）等、又はi）、ii）等の使用は、それ自体は特許請求の範囲におけるステップのいかなる優先度、優先順位又は順序も含意するものではない。同様に、本明細書におけるこれらの用語の使用は、それ自体はいかなる必要な優先度、優先順位又は順序も含意するものではない。

20

【1820】

前述の明細書の記載は、当業者によって本発明が実施可能となるのに十分であると見なされる。提供される例は本発明の特定の態様の例示として意図され、他の機能的に均等な実施形態が本発明の範囲内にあるため、本開示がそれらの例によって範囲上限定されることはない。本明細書に示され及び説明されるものに加えて、当業者には、前述の説明から本発明の様々な変形例が明らかになるであろうと共に、それらは特許請求の範囲内に含まれる。必ずしも本発明の各実施形態に発明の利点及び目的が包含されるわけではない。

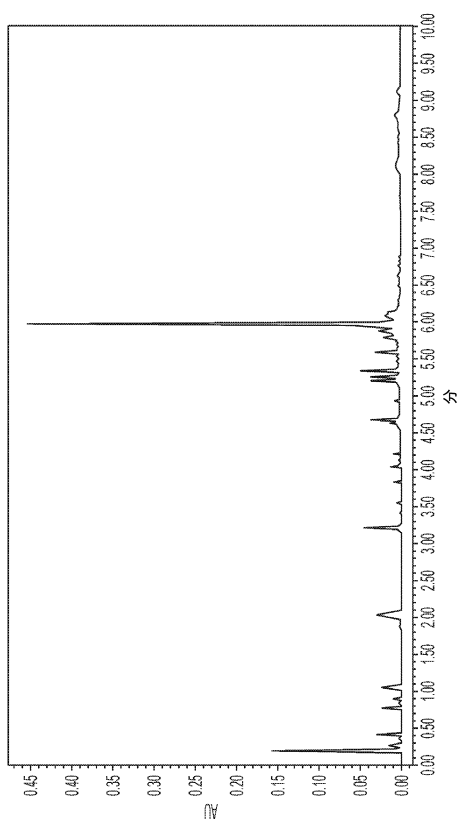
30

40

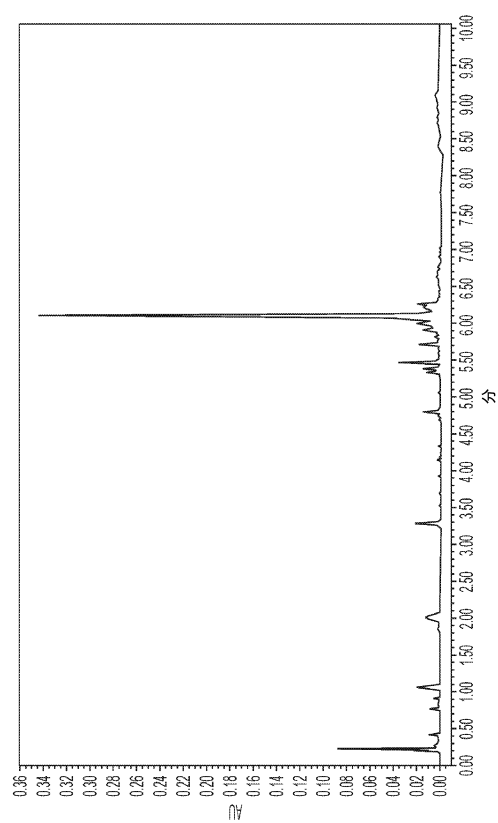
50

【図面】

【図 1】



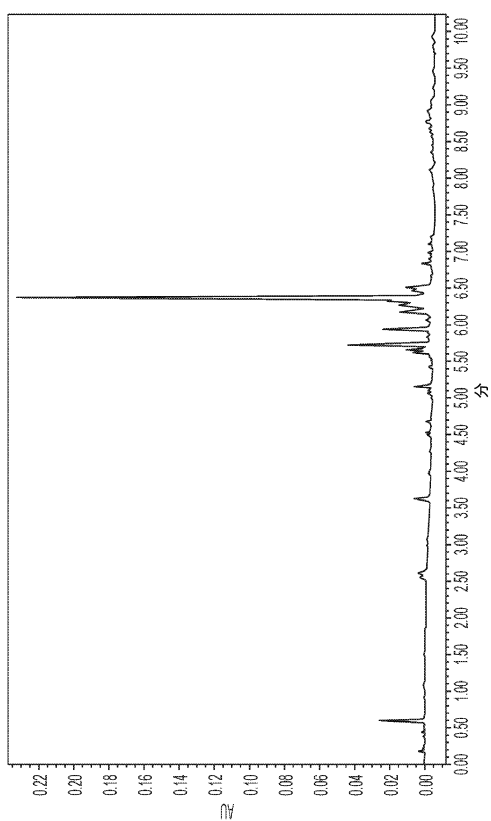
【図 2】



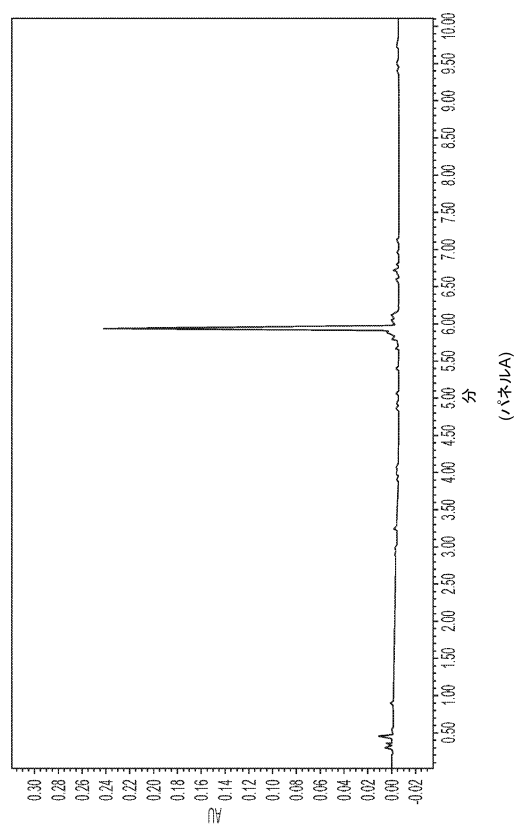
10

20

【図 3】



【図 4 A】

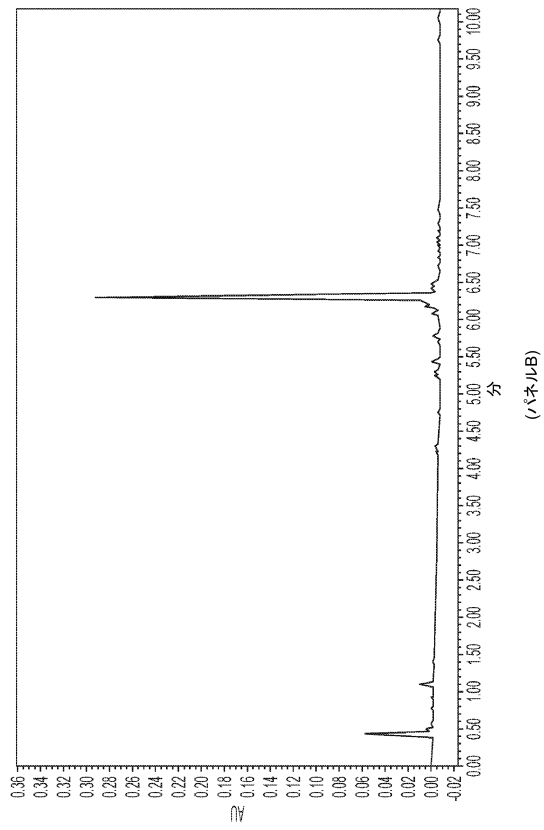


30

40

50

【図 4 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/023735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07F 9/24; C07H 1/02; C07H 19/11; C07H 21/02; C07H 21/04 (2020.01)
CPC - C07F 9/24; C07H 1/02; C07H 19/11; C07H 21/02; C07H 21/04 (2020.05)

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 2018/0216108 A1 (VARGESE et al) 02 August 2018 (02.08.2018) entire document	1-4, 6-9, 22-25, 40
A	WO 2018/177825 A1 (ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S) 04 October 2018 (04.10.2018) entire document	1-4, 6-9, 22-25, 40
A	US 2006/0024330 A1 (WAI et al) 02 February 2006 (02.02.2006) entire document	1-4, 6-9, 22-25, 40
A	US 2013/0178612 A1 (WADA et al) 11 July 2013 (11.07.2013) entire document	1-4, 6-9, 22-25, 40

☐ 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

23 June 2020

Date of mailing of the international search report

09 JUL 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenhaver

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/023735

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.:
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:
3. ☒ Claims Nos.: 5, 28-30, 38, 39
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(s).

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.:
1-4, 6-9, 22-25, 40

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/US2020/023735

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-4, 6-9, 22-25, and 40 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a method for preparing an oligonucleotide, comprising one or more cycles, each of which independently comprises the following steps: (1) a coupling step; (3) a modification step; wherein in at least one cycle, the coupling step independently comprises reacting a free hydroxyl group of an oligonucleotide or a nucleoside with a coupling partner compound comprising a chiral auxiliary group having the first structure shown, wherein: R2 comprises an electronic-withdrawing group and is -Ls-R'; each Ls is a covalent bond; each R' is independently -R; R6 is -L-R'; L is a covalent bond; each R is independently -H; wherein R4 and R5 are taken together with their intervening atoms to form an unsubstituted 3-membered monocyclic ring having 1 heteroatom.

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 examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-4, 6-25, and 40 (in part) are drawn to methods for preparing an oligonucleotide, and compounds, compositions, methods or oligonucleotides described in any one of embodiments 1-665 thereof.

Group II+: claims 31-37 and 40 (in part) are drawn to oligonucleotides, and compounds, compositions, methods or oligonucleotides described in any one of embodiments 1-665 thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a method for preparing an oligonucleotide, comprising one or more cycles, each of which independently comprises the following steps: (1) a coupling step; (3) a modification step; wherein in at least one cycle, the coupling step independently comprises reacting a free hydroxyl group of an oligonucleotide or a nucleoside with a coupling partner compound comprising a chiral auxiliary group having the first structure shown, wherein: R2 comprises an electronic-withdrawing group and is -Ls-R'; each Ls is a covalent bond; each R' is independently -R; R6 is -L-R'; L is a covalent bond; each R is independently -H; wherein R4 and R5 are taken together with their intervening atoms to form an unsubstituted 3-membered monocyclic ring having 1 heteroatom; and compounds, compositions, methods or oligonucleotides described in any one of embodiments 1-665 thereof. It is believed that claims 1-4, 6-9, 22-25, and 40 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises an internucleotidic linkage of *PS, wherein *PS is independently the formula shown or a salt form thereof, wherein -X-Ls-R5 is the first formula shown, wherein: R2 comprises an electronic-withdrawing group and is -Ls-R'; each Ls is a covalent bond; each R' is independently -R; R6 is -L-R'; L is a covalent bond; each R is independently -H; wherein R4 and R5 are taken together with their intervening atoms to form an unsubstituted 3-membered monocyclic ring having 1 heteroatom; and compounds, compositions, methods or oligonucleotides described in any one of embodiments 1-665 thereof.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a method for preparing an oligonucleotide, comprising one or more cycles, each of which independently comprises the following steps: (1) a coupling step; (3) a modification step; wherein in at least one cycle, the coupling step independently comprises reacting a free hydroxyl group of an oligonucleotide or a nucleoside with a coupling partner compound comprising a chiral auxiliary group having the first structure shown, wherein: R2 comprises an electronic-withdrawing group and is -Ls-R'; each Ls is a covalent bond; each R' is independently -R; R6 is -L-R'; L is a covalent bond; each R is independently -H; wherein R4 and R5 are taken together with their intervening atoms to form an unsubstituted 5-membered monocyclic ring having 1 heteroatom; and compounds, compositions, methods or oligonucleotides described in any one of embodiments 1-665 thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on 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/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ 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:

The special technical features of Group I+, methods for preparing an oligonucleotide, are not present in Group II+, and the special technical features of Group II+, oligonucleotides, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R2, R4, R5, R6, X, Ls and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II+ were considered to share the technical features of a method for preparing an oligonucleotide, comprising one or more cycles, each of which independently comprises the following steps: (1) a coupling step; (2) optionally a pre-modification capping step; (3) a modification step; (4) optionally a post-modification capping step; and (5) optionally a de-blocking step, and wherein in at least one cycle, the coupling step independently comprises reacting a free hydroxyl group of an oligonucleotide or a nucleoside with a coupling partner compound comprising a chiral auxiliary group having the structure shown, an oligonucleotide, wherein the oligonucleotide comprises an internucleotidic linkage of *PS or *PR, wherein *PS is independently of formula shown or a salt form thereof, *PR is independently of formula shown or a salt thereof; and a compound, composition, method or oligonucleotide described in any one of embodiments 1-665, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2018/0216108 A1 to Vargeese et al.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/023735

US 2018/0216108 A1 to Vargeese et al. teach a method for preparing an oligonucleotide (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary; Paras. [1050]-[1055], the present disclosure provides methods for designing and preparing oligonucleotide compositions with surprisingly enhanced activity and/or selectivity when suppressing a transcript of a target sequence.), comprising one or more cycles (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary), each of which independently comprises the following steps: (1) a coupling step (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary, See (1) coupling); (2) optionally a pre-modification capping step (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary, See (2 & 3) capping); (3) a modification step (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary, See (2 & 3) sulfuration); and wherein in at least one cycle, the coupling step independently comprises reacting a free hydroxyl group of an oligonucleotide or a nucleoside with a coupling partner compound comprising a chiral auxiliary group having the structure shown, wherein: R2 comprises -Ls-R'; each Ls is a substituted C1-30 heteroaliphatic group having 1-10 heteroatoms selected from silicon, each R' is -R; each R is -H; wherein R4 and R5 are taken together with their intervening atoms to form a substituted 5-membered monocyclic ring having 1 heteroatom (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary, See (1) coupling step, structure shown in top right); an oligonucleotide (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary, see Stereodefined Phosphorothioate Oligonucleotide on bottom), wherein the oligonucleotide comprises an internucleotidic linkage of *PS, wherein *PS is independently of formula shown, wherein C-Ls-R5 is the second structure shown (Para. [1232], Scheme 1-e. Example cycle using DPSE chiral auxiliary, see Stereodefined Phosphorothioate Oligonucleotide on bottom); and a method of embodiments 9, comprising repeating the cycles one or more times until an oligonucleotide length is achieved (Para. [1055], (5) repeating steps (1)-(4) until a desired length is achieved.).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

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,N
E,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,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ 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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

(72)発明者 バトラー, デイヴィット チャールズ ドネール

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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ 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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

(72)発明者 ボミネニ, ゴパル レディ

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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

(72)発明者 アラム, ムハンマッド ロウション

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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

(72)発明者 ディヴァカラメノン, セトウマドハヴァン

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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

(72)発明者 バッターライ, ビジャイ ティラック

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 サイエンスズ 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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

(72)発明者 ボーマン, キース アンドリュー

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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ 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 7
33, ウェイブ ライフ サイエンスズ リミテッド内

F ターム (参考) 4C057 AA03 AA22 BB02 BB05 CC01 CC02 DD03 MM01