

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和7年1月8日(2025.1.8)

【国際公開番号】WO2024/089953  
 【出願番号】特願2024-552830(P2024-552830)

【国際特許分類】

C 0 7 H 2 1 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 0 7 H 1 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

C 1 2 N 1 5 / 1 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

【 F I 】

C 0 7 H 2 1 / 0 2

C 0 7 H 1 / 0 0

C 1 2 N 1 5 / 1 1                    Z Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和6年10月21日(2024.10.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

固相合成法によるオリゴヌクレオチドの製造方法であって、

5'末端の水酸基が酸性条件下で除去可能な保護基で保護されたオリゴヌクレオチドと、酸とを、チオールの存在下で反応させて、5'末端の水酸基の保護基を除去する工程を含む、オリゴヌクレオチドの製造方法。

【請求項2】

前記チオールが、C2 - C20アルキルチオール、またはC4 - C8シクロアルキルチオールである、請求項1に記載の製造方法。

30

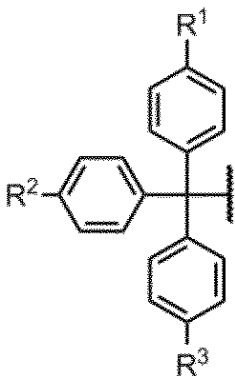
【請求項3】

前記チオールが、1 - ドデカンチオールまたはシクロヘキサンチオールである、請求項1に記載の製造方法。

【請求項4】

前記5'末端の水酸基の保護基が、下式：

【化1】



40

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、同一又は相異なって水素又はアルコキシ基を表す。)

50

で示される保護基である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】

前記 5' 末端の水酸基の保護基が、4, 4'-ジメトキシトリチル基 (DMTr 基) である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 6】

前記酸が、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリクロロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、酢酸、または p-トルエンスルホン酸である、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 7】

前記酸が、ジクロロ酢酸である、請求項 1 に記載の製造方法。

10

【請求項 8】

前記酸が、ジクロロ酢酸より低沸点を有する非プロトン性の不活性溶媒の共存下でのジクロロ酢酸である、請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 9】

前記ジクロロ酢酸より低沸点を有する非プロトン性の不活性溶媒が、ジクロロメタン、アセトニトリル、または芳香族有機溶媒から選ばれるいずれか 1 つ以上の溶媒である、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】

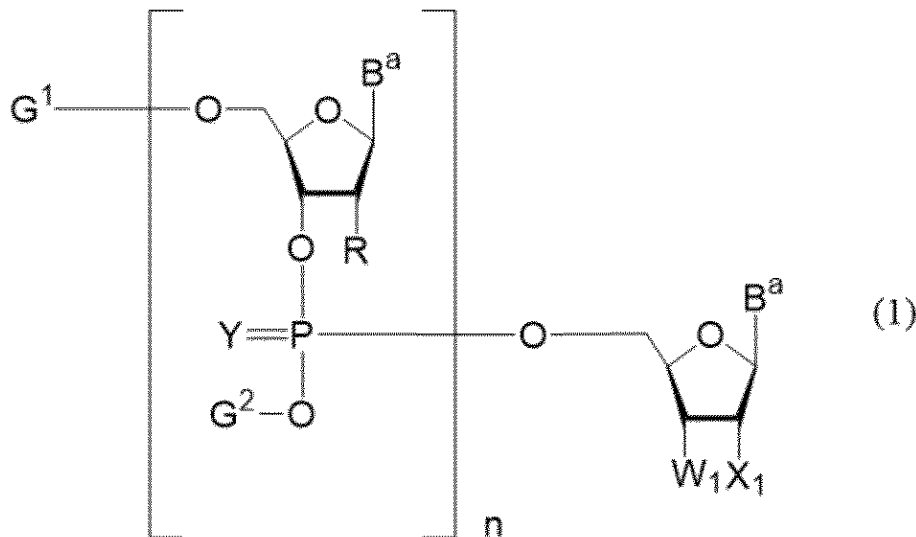
前記芳香族有機溶媒が、トルエンである、請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

5' 末端の水酸基が酸性条件下で除去可能な保護基で保護されたオリゴヌクレオチドが、式 (1) :

20

【化 2】



30

(式中、

G<sup>1</sup> は、水酸基の保護基を表し、

40

G<sup>2</sup> は、水酸基の保護基を示し、

B<sup>a</sup> は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、保護基で保護されていてもよい核酸塩基を表し、

R は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、保護された水酸基、水素原子、フッ素原子、メトキシ基、2-メトキシエチル基、または OQ' 基を表し、

Q' は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、リボースの 4' 位の炭素原子と結合しているメチレン基、リボースの 4' 位の炭素原子と結合しているエチレン基、またはリボースの 4' 位の炭素原子と結合しているエチリデン基を表し、

Y は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、酸素原子または硫黄原子を表し、

n は、1 ~ 300 の何れかの整数を表し、

50

$W_1$ は、OZ基を表し、かつ、 $X_1$ は、R基を表すか、あるいは

$W_1$ は、OV基を表し、かつ、 $X_1$ は、OZ基を表し、

Vは、水酸基の保護基を表し、

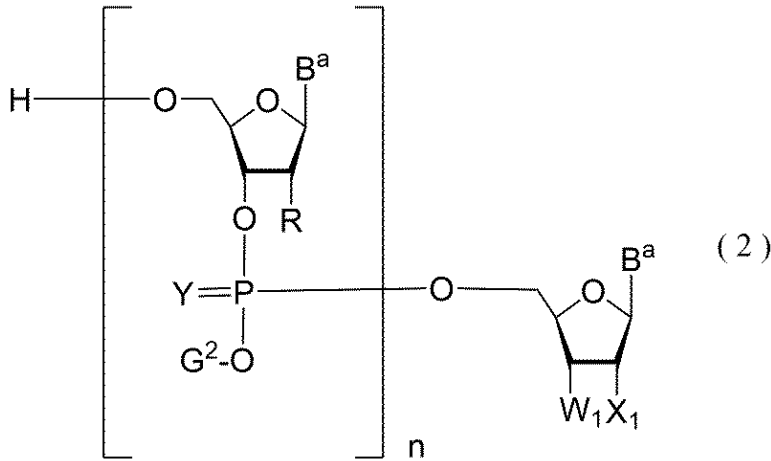
Zは、固相担体および連結基からなる構造を有する基である。

そして、 $n$ が2以上の整数のとき、式(1)で示される核酸分子は、それぞれのヌクレオチドの間に、非ヌクレオチドリンカーが組み込まれていてもよい。

で示されるオリゴヌクレオチドであり、

5'末端の水酸基の保護基を除去されたヌクレオチドが、式(2)：

【化3】



10

20

(式中、

$G^2$ 、 $B^a$ 、R、Y、 $X_1$ 、 $W_1$ および $n$ は、前記のとおりであり、そして、

式(1)において定義されたとおり、ヌクレオチドの間に、非ヌクレオチドリンカーが組み込まれていてもよい。

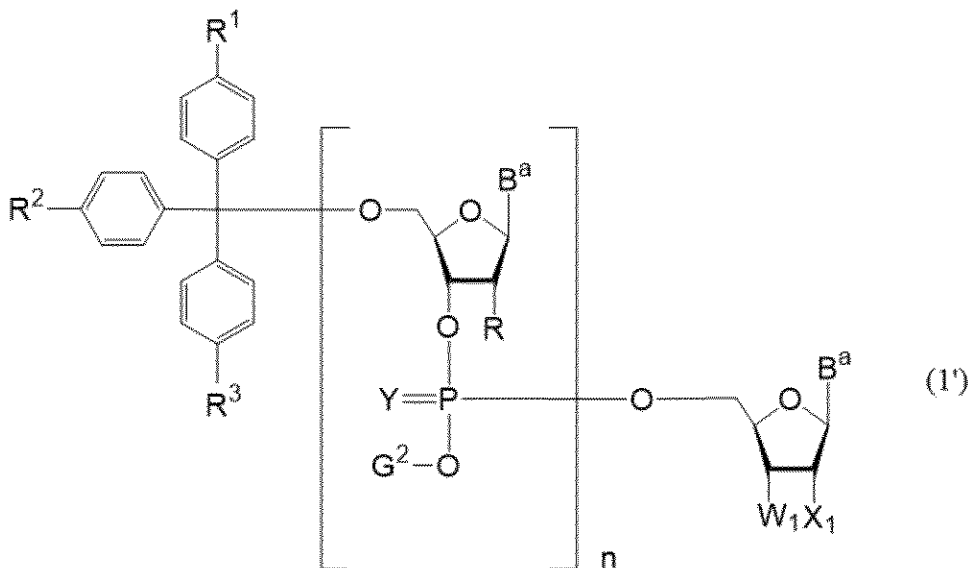
で示されるオリゴヌクレオチドである、請求項1~10のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項12】

5'末端の水酸基が酸性条件下で除去可能な保護基で保護されたオリゴヌクレオチドが、式(1')：

30

【化4】



40

(式中、

$G^2$ 、 $B^a$ 、R、Y、 $X_1$ 、 $W_1$ および $n$ は、前記のとおりであり、そして、

50

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、水素原子又はアルコキシ基を表す。)

で示されるオリゴヌクレオチドである、  
請求項 1 1 に記載の製造方法。

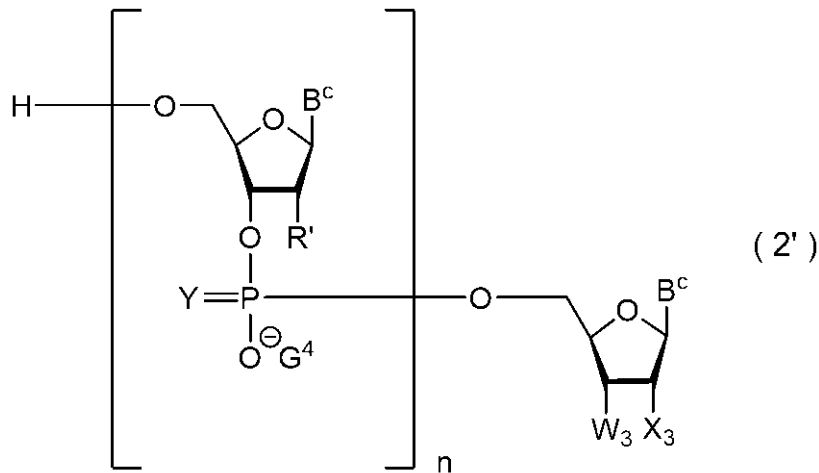
【請求項 1 3】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がメトキシ基であり、R<sup>3</sup>が水素原子である、請求項 1 2 に記載の製造方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 に記載の工程と、さらに、当該工程で生成する式 ( 2 ) で示されるオリゴヌクレオチドから Z で表される基を除く工程、ならびに水酸基および核酸塩基の保護基を除く工程を含む、式 ( 2 ' ) :

【化 5】



( 式中、

Yおよびnは、前記のとおりであり、

B<sup>c</sup>は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、核酸塩基を表し、

G<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、水素イオン、アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン、アルキルアンモニウムイオン、またはヒドロキシアルキルアンモニウムイオンを表し、

R'は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、水酸基、水素原子、フッ素原子、メトキシ基、2-メトキシエチル基、またはOQ'基を表し、

Q'は、前記のとおりであり、そして、

X<sub>3</sub>およびW<sub>3</sub>は各々、それぞれ独立して、水酸基を表すか、あるいは

X<sub>3</sub>は、R'基を表し、かつ、W<sub>3</sub>は、水酸基を表す。そして、

式 ( 1 ) において定義されたとおり、ヌクレオチドの間に、非ヌクレオチドリンカーが組み込まれていてもよい。)

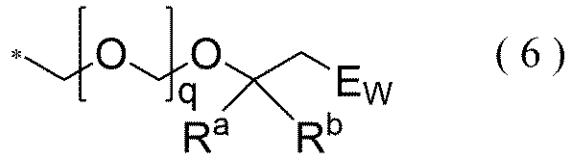
で示される、オリゴヌクレオチドの製造方法。

【請求項 1 5】

オリゴヌクレオチドが、リボ核酸 ( RNA ) を含むオリゴヌクレオチドであり、そのリボースの 2 ' 位の水酸基の保護基が、式 ( 6 ) で示される保護基である、  
請求項 1 1 に記載の製造方法。

式 ( 6 ) :

【化 6】



(式中、

q は、0 ~ 5 の何れかの整数を表し、

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、同一又は相異なって、メチル基、エチル基または水素原子を表し、

\* 印は、リボースの 2' 位の水酸基由来の酸素原子との結合点を表し、そして、

E<sub>w</sub> は、電子求引基を表す。)

10

【請求項 16】

q が 0 または 1 であり、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が、それぞれ独立して、同一又は相異なって、メチル基または水素原子であり、かつ、E<sub>w</sub> がシアノ基である、請求項 15 に記載の製造方法。

【請求項 17】

得られるオリゴヌクレオチドが、100mer 以上のオリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

【請求項 18】

前記 5' 末端の水酸基が酸性条件下で除去可能な保護基で保護されたオリゴヌクレオチドに対する前記チオールの使用量のモル比が、1 以上である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

20

【請求項 19】

前記酸に対する前記チオールの使用量のモル比が、1 ~ 100 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の製造方法。

【請求項 20】

オリゴヌクレオチドの鎖長が 50mer 以上であり、オリゴヌクレオチド中の N - 1mer の含有量比が 5.8% 未満である、オリゴヌクレオチド。

30

40

50