(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0052369
(43) 공개일자 2020년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 1/00 (2006.01) *C07H 21/00* (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 1/00 (2013.01)
C07H 21/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7010806
(22) 출원일자(국제) 2018년09월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051398
(87) 국제공개번호 WO 2019/055951
국제공개일자 2019년03월21일
(30) 우선권주장
62/560,169 2017년09월18일 미국(US)

(71) 출원인
웨이브 라이프 사이언시스 리미티드
싱가포르 018936 싱가포르 마리나 원 이스트 타워 넘버12-00 스트레이츠 뷰 7
(72) 발명자
보우만, 키이스 앤드류
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
바르기스, 찬드라
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
허용록

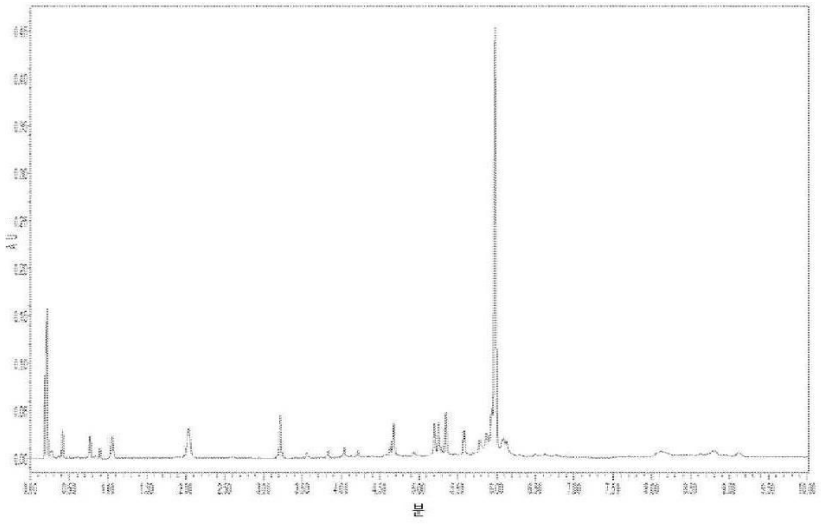
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 **올리고뉴클레오티드 제조 기술**

(57) 요 약

본 발명은 특히 올리고뉴클레오티드 제조 기술, 특히 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 제조 기술을 제공하며, 이 기술은 크게 개선된 조 순도 및 수율을 제공하고, 제조 비용을 유의하게 감소시킨다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C12N 15/11 (2013.01)
(72) 발명자
버틀러, 데이비드 찰스 도넬
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
칸다사미, 파차무투
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
알람, 모하메드 로우숀
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
시미즈, 마모루
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
스탠들리, 스테파니 미셸
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
아두다, 빈센트
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
봄미네니, 고팔 레디
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
트리파시, 스네홀라타
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오
코르보우크, 일리아
미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 콩코드 애비뉴 733, 웨이브 라이프 사이언시스 리미티드 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는, 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 제조 방법:

a) 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

(여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

b) 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계

(여기서, 상기 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

c) 커플링 생성물 조성물과, 변형 시약을 포함하는 변형 시약 시스템을 접촉시키고, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것; 또는

변형 전 캡핑 생성물 조성물과 변형 시약 시스템을 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 연결을 변형시키는 것을 포함하는 변형 단계

(여기서, 상기 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함);

d) 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계

(여기서, 상기 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

e) 선택적으로, 변형 생성물 조성물, 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 탈차단 단계

(상기 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함함)를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공함); 및

f) 선택적으로 단계 b) 내지 e)를 수 회 반복하는 단계.

청구항 2

하나 이상의 사이클을 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 제조 방법으로서, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함하는, 방법:

a) 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

(여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

b) 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계

(여기서, 상기 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

c) 커플링 생성물 조성물과, 변형 시약을 포함하는 변형 시약 시스템을 접촉시키고, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것; 또는

변형 전 캡핑 생성물 조성물과 변형 시약 시스템을 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 연결을 변형시키는 것을 포함하는 변형 단계

(여기서, 상기 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함);

d) 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계

(여기서, 상기 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

e) 선택적으로, 변형 생성물 조성물, 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 탈차단 단계

(상기 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함함)를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공함).

청구항 3

제2항에 있어서, 변형 전 캡핑 단계와 변형 후 캡핑 단계 사이에는 변형 단계 이외의 단계가 없으며, 변형 후 캡핑 단계는 산소가 아닌 원자에 결합된 연결 인을 각각이 독립적으로 포함하는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 복수의 비-히드록실 기를 캡핑하며, 황화를 포함하는 변형 단계(상기 황화는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 P=S 모이어티를 포함함)를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함)인, 방법

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 방법은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 키랄 중심을 포함하고 동일 구성을 갖는 변형 생성물 조성물 내의 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 올리고머 화합물이 키랄 중심에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 적어도 하나의 키랄 제어된 키랄 중심을 포함하는 연결을 포함함)를 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 방법은 변형 후 캡핑 단계, 및 올리고머 화합물의 단량체 단위를 포함하는 키랄 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 포함하고, 여기서, 키랄 파트너 화합물은 단량체 단위 내에 존재하지 않는 키랄 원자를 포함하는, 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계, 변형 단계, 및 커플링 단계와 변형 단계 사이의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 히드록실 기에 비해 아미노 기를 선택적으로 캡핑하는, 방법.

청구항 8

올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서,

인 원자 또는 당 탄소 원자가 아닌 키랄 원자를 포함하는 키랄 뉴클레오시드 포스포르아미다이트를 제공하는 단계; 및

변형 단계 후, 그러나 다음 탈차단 단계 또는 다음 커플링 단계 전의 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함하는, 방법:

황화 또는 산화를 포함하는 변형 단계 직전의 변형 전 캡핑 단계, 및 변형 단계 직후의 변형 후 캡핑 단계.

청구항 10

올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서,

뉴클레오시드 단위 내에 존재하지 않는 키랄 중심에 결합된 키랄 연결 인 원자를 포함하는 올리고뉴클레오티드 중간체를 제공하는 단계; 및

변형 단계 후, 그러나 다음 탈차단 단계 또는 다음 커플링 단계 전의 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 커플링 단계를 포함하는, 청구항.

청구항 12

제11항에 있어서, 변형 전 캡핑 단계를 포함하는, 청구항.

청구항 13

제12항에 있어서, 변형 단계를 포함하는, 청구항.

청구항 14

제13항에 있어서, 탈차단 단계를 포함하는, 청구항.

청구항 15

하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함하는, 방법:

(1) 커플링 단계;

(2) 변형 전 캡핑 단계;

(3) 변형 단계;

(4) 변형 후 캡핑 단계; 및

(5) 탈차단 단계.

청구항 16

올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

여기서, 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계의 캡핑 조건은 독립적으로 에스테르화에 비해 아미드화에 대해 선택적이거나 특이적인, 방법.

청구항 17

올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 강한 친핵체를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 강한 친핵체를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 강한 친핵체 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하인, 방법.

청구항 18

올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

여기서, 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 에스테르화 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 에스테르화 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 적절한 기준 캡핑 조건과 비교하여 감소된, 방법.

청구항 19

올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 에스테르화 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 에스테르화 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하인, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 청구항.

청구항 21

제20항에 있어서, 탈차단 단계를 포함하는, 청구항.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드는 지지체 상에 로딩되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 갖는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 각각의 커플링 단계에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII**의 구조를 갖는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각

의 P^L은 P가 아니거나, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=W)이며, W는 O 또는 S이거나, 또는 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 유리 아미노기를 포함하지 않거나, 또는 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 여기서, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)CH_3인, 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-이고/이거나; 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각의 Y 및 Z는 -O-이고/이거나; 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 유리 아미노 기를 포함하지 않고/않거나; 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 R^{5s}는 -OH인, 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

탈차단 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 $((DS)^{Nc}*100)\%$ 이상은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 파트너 화합물은 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염이거나; 또는 파트너 화합물은 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염의 포스포르아미다이트이며, 여기서, P^L은 P이거나; 또는 각각의 커플링 단계에 있어서, 파트너 화합물은 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염의 포스포르아미다이트이며, 여기서, P^L은 P인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 커플링 시약 시스템은 파트너 화합물 및 활성화제를 포함하며, 여기서, 활성화제는 선택적 치환 테트라졸이거나, 또는 활성화제는 시아노메틸 이미다졸 트리플레이트, 시아노메틸 피롤리딘 트리플레이트, ETT, 페닐(2H-테트라졸-5-일)메타논, 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/트리플루오로술폰산(2/1), 2-(1H-이미다졸-1-일)아세토니트릴/트리플루오로술폰산(2/1), 및 2-(피롤리딘-1-일)아세토니트릴 /트리플루오로술폰산(2/1)으로부터 선택되거나, 또는 활성화제는 CMIMT이거나, 또는 활성화제는 CMPT이거나, 또는 활성화제는 ETT인, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 각각의 커플링 단계는 독립적으로 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 형성하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물, 및 상기 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

여기서, 커플링 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 아실화제 및 염기를 포함하는 변형 전 캡핑 시약 시스템을 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 $R'-C(O)-L^{s}-R^{s}$의 것인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 염기는 화학식 $N(R^{3})$의 것이며, 여기서, 질소 원자는 알파-치환을 갖지 않는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 에스테르화에 비해 아미드화에 대하여 선택적인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 유리 히드록실 기의 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% 이하가 -O-C(O)R로 전환되는, 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물의 유리 일차 및 이차 아미노 기의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 2,6-루티딘/Ac_2O의 용액인, 방법.

청구항 40

제33항에 있어서, 변형 단계는 바로 앞의 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 변형 단계는 화학식 **VII** 또는 이의 염의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하며, 여기서, P^L은 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 형성하기 위한 P이고, P^L은 P가 아닌, 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 -P(-)- 연결 인 원자를 -P(=S)(-)- 연결 인 원자로 전환시키는 것을 포함하거나, 또는 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 화학식 **VII-b** 또는 이의 염 형태(여기서, 각각의 X, Y, 및 Z는 -O-이며, $-X-L^s-R^5$는 $-Si(R)_3$ 기를 포함함)의 뉴클레오티드간 연결을 화학식 **VII** 또는 이의 염(여기서, P^L은 P(=O)이며, X는 -S-이며, Y는 -O-이며, Z는 -O-임)의 뉴클레오티드간 연결로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 변형 시약 시스템은 하나 이상의 황화 시약을 포함하는 황화 시약 시스템이며, 여기서, 황화 시약 시스템은 POS(3-페닐-1,2,4-디티아졸린-5-온), DDTT(((디메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-디티아자올린-3-티온), DTD(디메틸티아룸 디술피드), 잔탄 히드라이드(XH), S-(2-시아노에틸) 메탄술포노티오에이트(MTS-CNE), 또는 페닐아세틸 디술피드로부터 선택되는 황화 시약을 포함하는, 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 복수의 히드록실 기를 캡핑하는 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 2,6-루티딘/NMI/Ac_2O의 용액인, 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 방법은 탈차단 단계를 포함하며, 여기서, 탈차단 시약 시스템은 탈차단 시약을 포함하고, 탈차단 시약은 산인, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 다음을 포함하는 절단/탈보호 단계를 포함하는, 방법:

복수의 올리고뉴클레오티드를 하나 이상의 절단/탈보호 시약 시스템과 접촉시키는 것

(여기서, 절단/탈보호 단계는 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 최종 생성물 조성물을 제공함).

청구항 48

제47항에 있어서, 최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 최종 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

여기서, 최종 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%의 조 순도를 갖는 최종 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 조 순도는 전장 생성물 %인, 방법.

청구항 51

복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물로서,

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이거나; 또는

복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물로서,

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이며;

조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%의 조 순도를 갖는, 조성물; 또는

복수의 올리고뉴클레오티드 및 시약 시스템의 시약을 포함하는 조성물로서,

상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드이며;

시약 시스템은 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 변형 전 또는 변형 후 캡핑 시약 시스템이며;

변형 후 캡핑 시약 시스템은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉되는, 조성물.

청구항 52

복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기의 길이를 갖거나, 또는 최종 생성물 조성물은 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-2603, WV-2595, WV-1510, WV- 2378, WV-2380, WV-1092, WV-1497, WV-1085, WV-1086, 또는

WV-2623의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인, 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 방법 또는 조성물.

청구항 53

예시적 실시 형태 1~464 중 어느 하나의 방법 또는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원과의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 9월 18일자로 출원된 미국 가출원 제62/560,169호의 우선권을 주장하며, 그 전체는 본원에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 올리고뉴클레오티드는 다양한 변형을 함유할 수 있다. 특정 변형, 예컨대 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 새로운 키랄 중심을 올리고뉴클레오티드 내에 도입할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 올리고뉴클레오티드는 많은 목적에 유용하다. 그러나, 천연 올리고뉴클레오티드는 치료제로서의 유용성을 감소시키거나 무효화할 수 있는 낮은 안정성, 낮은 활성 등과 같은 단점이 있는 것으로 밝혀졌다.

[0005] 올리고뉴클레오티드의 특성 및 유용성을 개선할 수 있는 특정 기술이 개발된 바 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 특성 및 유용성을 개선시킬 수 있는 핵염기, 당 및/또는 뉴클레오티드간 연결에 대한 특정 변형이 기술된 바 있다. 더욱이, 입체화학의 제어 및/또는 입체제어된 올리고뉴클레오티드의 제조를 가능하게 하는 기술은 특히 유용하고 효과적인 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하는 것으로 입증된 바 있다. 특정한 예시적인 유용한 기술은 예를 들어 다음 중 하나 이상에 기술되어 있다: 미국 특허 출원 공개 제20150211006호, 미국 특허 출원 공개 제20170037399호, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862 등(이들 각각은 본원에 참고로 포함됨).

[0006] 특히, 입체제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 입증된 바람직함 및 유용성을 고려해 볼 때, 본 출원인은 올리고뉴클레오티드 조성물, 특히, 입체제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 생성을 개선하거나 촉진할 수 있는 기술의 개발이 상당한 이점을 제공할 수 있음을 인식하였다. 본 발명은 이러한 발달을 설명하고, 올리고뉴클레오티드 조성물, 특히, 입체제어된 올리고뉴클레오티드 조성물과 관련된 기술을 제공한다. 제공된 기술은, 예를 들어 치료용 올리고뉴클레오티드와 관련하여 특히 유용할 수 있다.

[0007] 특히, 본 발명은 올리고뉴클레오티드, 특히 입체제어(예를 들어, 입체순수) 올리고뉴클레오티드 조성물의 제조에 이용된 특정 조건 및/또는 단계 시퀀스가 특정 불순물의 생성과 연관될 수 있다는 인식을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 이러한 조건 및/또는 단계를 이용한 전략으로 문제의 원인을 식별하고; 본 발명은 조생성물의 순도 및 수율을 극적으로 개선시켜서, 일부 실시 형태에서 유의하게 효율을 개선시키고/시키거나 생산 비용을 감소시키는 것으로 설명되고 입증된 특정 조건 및/또는 단계 시퀀스를 이용하는 방법을 포함하는 기술을 제공한다. 예를 들어, 실시예에서 입증된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 기준 기술(이의 조 전장 생성물 순도는 대략 30% 이하일 수 있음)보다 훨씬 더 높은, 70% 초과의 조 순도(전장 생성물 순도)를 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공할 수 있다.

[0008] 올리고뉴클레오티드 합성은 전형적으로 그의 단계에서 매우 효율적인 화학적 변환을 이용한다. 그러나, 고효율에도 불구하고, 하나 이상의 단계의 생성물은 종종, 예를 들어, 키랄 보조제가 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 합성에 이용되는 경우 커플링 생성물, 미반응 5'-OH 기 및/또는 새롭게 형성된 반응성 기(예를 들어, 일차 및/또는 이차 아미노 기)에 대하여 비캡핑된 경우 상당한 불순물을 도입할 수 있는 하나 이상의 반응성 작용기를 함유한다. 많은 경우에, 이러한 반응성 작용기는 이들로부터 불순물을 감소시키기 위해 올리고뉴클레오티드 합성 동안 캡핑된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 전통적인 포스포르아미다이트-기반 올리고뉴클레오티드 합성에 전형적으로 사용되는 것과 같은 캡핑 단계가 특히 많은 키랄 제어(입체제어, 입체선택적) 올리고뉴클레오티

드 합성 공정에 있어서 유의한 양의 부산물의 생성을 초래할 수 있다는 문제의 원인의 인식을 포함한다. 특히, 본 발명은 이 문제들을 처리하는 기술을 제공한다.

[0009] 일부 실시 형태에서, 본 발명은, 예를 들어 변형 단계 후, 그러나 다음 탈차단 및/또는 커플링 단계 전에 이루어지는, 변형 후 캡핑 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 단계는 키랄 제어된 뉴클레오티드간 연결을 제공하는 변형 단계 후, 그러나 다음 탈차단 및/또는 커플링 단계 전에 이루어진다.

[0010] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 단계와 비교하여 상이한 화학 전략의 캡핑 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 캡핑 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 상기 캡핑 단계 각각은 히드록실 기에 비해(예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 시약 시스템과 비교하여) 아미노 기를 선택적으로 캡핑한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 캡핑 단계는 에스테르화에 비해 아미드화에 대하여 선택적이다. 일부 실시 형태에서, 캡핑 단계를 위한 캡핑 시약 시스템은 감소된 수준(예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 시약 시스템과 비교하여)의 강한 친핵체 및/또는 에스테르화 촉매(또는 조성물과 접촉할 때 이를 제공할 수 있는 시약)를 포함하거나 포함하지 않으며, 예를 들어, 감소된 수준의 DMAP, NMI 등을 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 효율적으로 캡핑할 수 있는 캡핑 단계, 예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 단계와 비견되거나 동일한 캡핑 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0011] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 합성을 달성하기 위해 동일하거나 상이한 화학 전략의 캡핑 단계를 포함하고, 특히 키랄 제어(입체제어, 입체선택적) 올리고뉴클레오티드 합성에 대한 다양한 장점, 예를 들어 개선된 조 순도, 개선된 수율 등을 제공할 수 있는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 변형 전 캡핑 단계(커플링 단계 후, 다음 변형 단계 전) 및 변형 후 캡핑 단계(변형 단계 후, 다음 탈차단 및/또는 커플링 단계 전)의 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계는 상이하다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계는 상이한 화학 전략을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계는 히드록실 기에 비하여(예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 시약 시스템과 비교하여) 아미노 기를 선택적으로 캡핑한다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 단계는 (예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 시약 시스템과 비교하여) 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 캡핑할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계는 히드록실 기에 비하여(예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 시약 시스템과 비교하여) 아미노 기를 선택적으로 캡핑한다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계는 (예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 기준 캡핑 시약 시스템과 비교하여) 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 캡핑할 수 있다.

[0012] 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 올리고뉴클레오티드 합성 사이클에서 2개 이상의 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 올리고뉴클레오티드 합성 사이클에서 2개의 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 상기 2개의 단계는 변형 단계, 예를 들어 산화, 황화 등에 의해 분리된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 키랄 연결 인을 포함하는 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결이 적어도 80:20, 85:15, 90:10, 91:9, 92:8, 93:7, 94:6, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 또는 99:1의 입체선택성(이는 *Rp* 또는 *Sp* 배열 중 어느 하나를 선호함)으로 형성되는 단계를 포함한다.

[0013] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[0014] 인 원자 또는 당 탄소 원자가 아닌 키랄 원자를 포함하는 키랄 뉴클레오시드 포스포르아미다이트를 제공하는 단계; 및

[0015] 황화 또는 산화 단계 직후의 캡핑 단계.

[0016] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[0017] 인 원자가 아니며 뉴클레오시드 단위의 원자가 아닌 키랄 원자를 포함하는 키랄 뉴클레오시드 포스포르아미다이트를 제공하는 단계; 및

[0018] 황화 또는 산화 단계 직후의 캡핑 단계.

[0019] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[0020] 뉴클레오시드 단위 또는 이의 일부를 포함하지 않는 키랄 단위에 결합된 키랄 연결 인 원자를 포함하는 올리고

뉴클레오티드 중간체를 제공하는 단계; 및

[0021] 황화 또는 산화 단계 직후의 캡핑 단계.

[0022] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[0023] 뉴클레오시드 단위의 원자를 포함하지 않는 키랄 단위에 결합된 키랄 연결 인 원자를 포함하는 올리고뉴클레오티드 중간체를 제공하는 단계; 및

[0024] 황화 또는 산화 단계 직후의 캡핑 단계.

[0025] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 제조 방법을 제공한다:

[0026] a) 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0027] 파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

[0028] (여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

[0029] b) 선택적으로,

[0030] 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0031] 커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계

[0032] (여기서, 상기 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[0033] c) 커플링 생성물 조성물과, 변형 시약을 포함하는 변형 시약 시스템을 접촉시키고, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것; 또는

[0034] 변형 전 캡핑 생성물 조성물과 변형 시약 시스템을 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 연결을 변형시키는 것을 포함하는 변형 단계

[0035] (여기서, 상기 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함);

[0036] d) 선택적으로,

[0037] 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0038] 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계

[0039] (여기서, 상기 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[0040] e) 선택적으로,

[0041] 변형 생성물 조성물, 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 탈차단 단계

[0042] (상기 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함함)를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공함); 및

[0043] f) 선택적으로 단계 b) 내지 e)를 수 회 반복하는 단계.

[0044] 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 하나 이상의 변형 후 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 하나 이상의 변형 전

및 변형 후 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 하나 이상의 탈차단 단계를 포함한다.

[0045] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 제조 방법을 제공하며, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함한다:

[0046] a) 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0047] 파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

[0048] (여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

[0049] b) 선택적으로,

[0050] 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0051] 커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계

[0052] (여기서, 상기 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[0053] c) 커플링 생성물 조성물과, 변형 시약을 포함하는 변형 시약 시스템을 접촉시키고, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것; 또는

[0054] 변형 전 캡핑 생성물 조성물과 변형 시약 시스템을 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 연결을 변형시키는 것을 포함하는 변형 단계

[0055] (여기서, 상기 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함);

[0056] d) 선택적으로,

[0057] 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0058] 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계

[0059] (여기서, 상기 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[0060] e) 선택적으로,

[0061] 변형 생성물 조성물, 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 탈차단 단계

[0062] (상기 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함함)를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공함).

[0063] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함한다:

[0064] (1) 커플링 단계;

[0065] (2) 선택적으로, 변형 전 캡핑 단계;

[0066] (3) 변형 단계;

[0067] (4) 선택적으로, 변형 후 캡핑 단계; 및

[0068] (5) 탈차단 단계.

[0069] 일부 실시 형태에서, 사이클은 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클은 하나

이상의 변형 후 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클은 하나 이상의 변형 전 및 변형 후 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클은 하나 이상의 탈차단 단계를 포함한다.

[0070] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서와 같이 사용되는 경우의 전통적인 캡핑 조건이 특정 상황 하에서 다양한 문제의 중요한 원인일 수 있고, 특히 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 입체선택적 제조에 있어서 유의하게 더 낮은 올리고뉴클레오티드 조 순도 및 수율, 및 하나 이상의 부산물(불순물)의 형성에 기여할 수 있다는 인식을 포함한다. 특히, 본 발명은 예를 들어 올리고뉴클레오티드 합성에서의 다른 단계와 조합된 설계된 캡핑 전략을 통해 적절한 기준 기술과 비교하여 예상치 못하게 높은 조 불순물 및 수율을 제공할 수 있는 캡핑 전략을 포함하는 기술을 제공한다.

[0071] 일부 실시 형태에서, 기준 기술은, 히드록실 기(예를 들어, 미반응 5'-OH 기)를 캡핑하기 위하여 올리고뉴클레오티드들과 접촉하도록, 전형적으로 예를 들어 아실화제(예를 들어, 아세트산 무수물), 염기(예를 들어, 2,6-루티딘) 및 촉매(예를 들어, N-메틸이미다졸, DMAP 등)를 포함하는 혼합물을 사용함으로써 히드록실 기를 아실화하는 에스테르화 조건이거나 상기 에스테르화 조건을 포함하는, 전통적인 포스포르아미다이트-기반 올리고뉴클레오티드 합성에서와 같은 전통적인 캡핑 조건을 사용한다. 전통적인 캡핑 조건은 전형적으로, 캡핑을 위해 상당한 양의 아실화제, 염기 및 촉매를 이용하며, 일반적으로 이들 각각은 독립적으로, (뉴클레오티드간 연결을 형성하는 임의의 사이클 전에) 올리고뉴클레오티드 내로 포함되는 제1 뉴클레오시드 또는 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량(예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 제조에 사용되는 지지체의 로딩 용량은 지지체의 단위 로딩 용량(예를 들어, umol/g)에 지지체의 양(g)을 곱하여 계산될 수 있음)에 대해 약 5%~15%(부피) 및/또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 당량이다. 일부 실시 형태에서, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에 사용된 바와 같이, 기준 기술의 각각의 합성 사이클은 단일 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 기준 기술은 그의 합성 사이클 각각에서 하나 이하의 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 캡핑은 예를 들어, 각각 독립적으로 캡핑 시약 용액의 약 1 부피%, 2 부피%, 3 부피%, 4 부피%, 5 부피%, 6 부피%, 7 부피%, 8 부피%, 9 부피%, 10 부피%, 11 부피%, 12 부피%, 13 부피%, 14 부피%, 또는 15 부피% 이상인 아실화제(예를 들어, 아세트산 무수물), 염기(예를 들어, 2,6-루티딘) 및 촉매(예를 들어, N-메틸이미다졸(NMI), DMAP 등)를 포함하는 에스테르화 조건을 이용하여 수행되고/되거나, 촉매는 아실화제 및/또는 염기에 대해 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.1, 1.2, 1.5, 또는 2 당량 이상이다.

[0072] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 캡핑 단계, 예를 들어, 변형 전 캡핑 단계, 변형 후 캡핑 단계 등을 포함하는 기술을 제공하며, 이들 각각은 독립적으로, 예를 들어 포스포르아미다이트 화학을 기반으로 한 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 기준 캡핑 단계와 비견되거나 동일하다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 합성 방법 및/또는 사이클에서 그의 위치의 전략적 배치(또는 타이밍)에 의해 이러한 캡핑 단계에서 형성될 수 있는 부산물을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이러한 캡핑 단계는, 개개의 별개의 캡핑 단계로서 또는 다른 캡핑 단계(예를 들어, 아미노 기, 많은 경우 선택적으로 5'-OH를 캡핑하는 캡핑 단계)와 조합되어, 아미노 기(전형적으로 일차 및 이차)가 많은 경우 선택적으로 캡핑된 후(유리 히드록실 기, 특히 5'-OH에 비하여) 배치된다.

[0073] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 에스테르화에 비해 아미드화에 대해 선택적이거나 특이적인 조건을 각각 독립적으로 포함하는 하나 이상의 캡핑 단계를 포함하는 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 효율적이고/이거나 전형적인 에스테르화 조건이 아닌 아미드화 조건을 사용하는 하나 이상의 캡핑 단계를 포함하는 기술을 제공한다. 당업자가 쉽게 이해할 수 있는 바와 같이, 에스테르화 및 아미드화는 광범위하게 연구되었고, 에스테르화에 비해 아미드화에 대해 선택적이거나 특이적인 다양한 조건, 및 에스테르화에 대비한 아미드화에 대한 선택성 및/또는 특이성을 평가하기 위한 다양한 방법이 당업계에 널리 공지되어 있으며 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 예를 들어, 에스테르화에 비해 아미드화에 대해 선택적이거나 특이적인 전형적인 조건은 무수물 및 염기(촉매를 포함하지 않음)(예를 들어, Ac_2O 및 2,6-루티딘)이며, 그 이유는 상응하는 효율적인 에스테르화 조건이 전형적으로, 전통적인 캡핑 조건으로서 무수물, 염기 및 촉매(예를 들어, Ac_2O, 2,6-루티딘 및 NMI)를 필요로 하기 때문이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 각각 독립적으로 커플링 단계, 변형 단계(예를 들어, 산화, 황화 등) 및 하나 이상의 캡핑 단계를 포함하는 하나 이상의 합성 사이클을 포함하는 기술을 제공하며, 여기서, 커플링 단계 후, 변형 단계 전의 각각의 캡핑 단계는 아미드화 조건을 포함하고 에스테르화 조건을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 아미드화 조건은 아실화제에 대하여 및/또는 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대하여, 적절한 상응하는 조건(동일 아실화제 및 염기를 가짐) 하에서 0.01 부피%, 0.02 부피%, 0.05 부피%, 0.1 부피%, 0.2 부피%, 0.5 부피%, 1 부피%, 2 부피%, 3 부피%, 4 부피%, 또는 5 부피% 이하의 에스테르화 촉매, 및/또는 적절한 상응하는 조건(동일 아실화제 및 염기를 가짐) 하에서 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2,

0.5, 1, 1.1, 또는 1.2 당량 이하의 에스테르화 촉매를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 무수물이다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 Ac_2O이다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 NMI이다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 DMAP이다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 친핵성 질소 염기이다.

[0074] 임의의 이론에 구애되고자 함이 없이, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 친핵제(특히, 입체선택적 올리고뉴클레오티드 제조에서 커플링 단계 후 및 변형 단계 전인 캡핑 단계에서 사용될 때)가 예를 들어 올리고뉴클레오티드를 분해하여 또 다른 단계의 성능을 저하시키는 것 등을 통하여 부산물의 생성 및 더 낮은 전체 제조 효율 및/또는 조 순도에 기여할 수 있다는 올리고뉴클레오티드 합성에서의 문제의 원인의 인식을 포함한다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다량의 친핵성 촉매(예를 들어, 일부의 경우에, 캡핑 용액의 5 부피%~15 부피%의 NMI)를 포함할 수 있는 전통적인 캡핑 조건과는 대조적으로, 크게 감소된 수준의 강한 친핵체, 예를 들어 전형적인 캡핑 조건에서 사용되는 촉매, 예컨대 DMAP, NMI 등을 포함하거나 이를 포함하지 않는 캡핑 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 제조 사이클 내의 커플링 단계 후 및 변형 단계 전의 하나 이상의 캡핑 단계 각각은 독립적으로, 크게 감소된 수준의 강한 친핵체를 포함하거나 이를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 캡핑 시약 용액의 0.01 부피%, 0.02 부피%, 0.05 부피%, 0.1 부피%, 0.2 부피%, 0.5 부피%, 1 부피%, 2 부피%, 3 부피%, 4 부피%, 또는 5 부피% 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 아실화제에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.1, 또는 1.2 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.1, 또는 1.2 당량 이하이다.

[0075] 일부 실시 형태에서, 강한 친핵체는 친핵성 염기이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 질소 염기이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 염기성 질소 원자(예를 들어, =N- 또는 -N(-)-)가 알파 치환체를 갖지 않는 질소 염기이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 염기성 질소 원자(예를 들어, =N- 또는 -N(-)-)가 고리의 일부가 아닌 알파 치환체를 갖지 않는 질소 염기이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 염기성 질소 원자 =N-을 포함하는 선택적 치환 5~10원 헤테로아릴 화합물이며, 여기서, 상기 질소 원자는 2개 미만의 알파-치환체를 갖거나 이를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 친핵성 질소 염기이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 질소 염기는 하기 화학식 B-I의 구조의 화합물이다:

[0076] [화학식 B-I]

[0077] $N(R^N)_3$

[0078] 여기서, 각각의 R^N은 독립적으로 R이며, 상기 3개의 R 기는 질소 원자와 함께 취해져서, R 기(그리고 기들은 R일 수 있음)에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같이 선택적 치환 이환식 또는 다환식 고리를 형성하고, $\underline{N}(R^N)_3$의 질소(밑줄로 표시됨)는 삼차 질소이며, 질소 원자에 대하여 알파인 임의의 위치에서 치환이 없다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 DABCO(1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄)이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 불포화체를 포함한다.

[0079] 일부 실시 형태에서, 친핵성 질소 염기는 =N-을 포함하는 염기이며, 여기서, 질소 원자에 대하여 알파인 임의의 위치에서 치환이 없다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 질소 염기는 =N-을 포함하는 방향족 모이어티를 포함하는 염기이며, 여기서, 질소 원자에 대하여 알파인 임의의 위치에서 치환이 없다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 질소 염기는 하기 화학식 B-II의 구조의 화합물이다:

[0080] [화학식 B-II]

[0081] R^N-CH=N-CH=CH-R^N

[0082] 여기서, 각각의 R^N은 독립적으로 R이며, 상기 2개의 R 기는 그의 개재 원자와 함께 취해져서, 본 발명에 기술된 바와 같이 선택적 치환 고리를 형성하고, 본 화합물은 -CH=N-CH=를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 질소 원자에 더하여 0~10개의 헤테로원자를 포함하는 선택적 치환 C_{5-30} 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환 이미다졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 치환 이미다졸이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 질소 염기는 NMI이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환 6원 헤테로아릴

고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환 피리디닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 염기는 치환 피리딘이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 질소 염기는 DMAP이다.

[0083] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 예를 들어 염기의 염기성 질소 원자의 친핵성은 몇몇 요인, 예를 들어 입체 장애, 전자 밀도 등과 관련이 있다. 친핵성 평가 기술은 당업계에 널리 공지되어 있고 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 다양한 수준의 친핵성의 염기는 잘 알려져 있으며, 본 발명에 따라 평가 및/또는 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 에스테르화 반응을 효율적으로 촉매할 수 있는 염기, 예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서 무수물 및 2,6-루티딘과 함께 미반응 5'-OH의 효율적인 캡핑에 사용될 수 있는 염기(예를 들어, DMAP, NMI 등)는 강한 친핵성 염기이며, 크게 감소된 수준의 강한 친핵체를 포함하거나 포함하지 않는 캡핑 단계, 예를 들어 커플링 단계 후 및 변형 단계 전의 임의의 캡핑 단계에 있어서 회피되어야 하거나 감소된 수준으로 사용되어야 한다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 에스테르화에서 DMAP 또는 NMI를 효과적으로 대체할 수 있는 염기이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성(이는 전형적으로 포스포르아미다이트 화학을 이용하고 키랄 보조제를 이용하지 않으며 비-입체선택성/비-입체제어성인 것으로 간주됨)의 캡핑 단계에서 DMAP 또는 NMI를 효과적으로 대체할 수 있는 염기이다.

[0084] 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 캡핑 단계를 포함하고, 상기 캡핑 단계는 올리고뉴클레오티드 또는 지지체의 로딩 용량에 대해 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, 또는 10 당량 이하의 강한 친핵성 염기를 포함하거나, 강한 친핵성 염기를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 이러한 캡핑 단계는 바로 뒤에 비-캡핑 단계가 뒤따른다. 일부 실시 형태에서, 이러한 캡핑 단계는 비-캡핑 단계 직후이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 캡핑 단계는 바로 뒤에 비-캡핑 단계가 뒤따르며, 비-캡핑 단계 직후이다. 일부 실시 형태에서, 비-캡핑 단계는 커플링 단계이다. 일부 실시 형태에서, 비-커플링 단계는 변형 단계이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 캡핑 단계 직전의 비-캡핑 단계는 커플링 변형 단계이다.

[0085] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0086] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0087] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0088] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 강한 친핵체를 포함하지 않거나, 또는 하나 이상의 강한 친핵체를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 강한 친핵체 각각의 수준은 독립적으로, 적절한 기준 캡핑 조건과 비교하여 감소된다.

[0089] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0090] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0091] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0092] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 강한 친핵체를 포함하지 않거나, 또는 하나 이상의 강한 친핵체를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 강한 친핵체 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하이다.

[0093] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드는 뉴클레오티드간 연결을 형성하는 제1 사이클 전에 지지체에 로딩된 제1 뉴클레오시드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드를 제조하는 데 사용된 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대한 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드의 당량은 1이다.

[0094] 일부 실시 형태에서, 강한 친핵체는 본 발명에 기술된 바와 같은 강한 친핵 염기이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 화학식 B-I의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 화학식 B-I의 화합물이며, 전통적인, 포스포르아미다이트-기반의 올리고뉴클레오티드 합성에서 효율적인 캡핑에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 화학식 B-II의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염

기는 화학식 B-II의 화합물이며, 전통적인, 포스포르아미다이트-기반의 올리고뉴클레오티드 합성에서 효율적인 캡핑에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 DMAP이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 NMI이다.

[0095] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0096] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0097] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0098] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 적절한 기준 캡핑 조건에서와 같은 5'-OH의 캡핑을 촉진하는 촉매를 포함하지 않거나, 또는 하나 이상의 이러한 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 이러한 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 적절한 기준 캡핑 조건과 비교하여 감소된다.

[0099] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0100] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0101] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0102] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 적절한 기준 캡핑 조건에서와 같은 5'-OH의 캡핑을 촉진하는 촉매를 포함하지 않거나, 또는 하나 이상의 이러한 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 이러한 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하이다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0104] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0105] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0106] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 하나 이상의 에스테르화 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 이러한 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 적절한 기준 캡핑 조건과 비교하여 감소된다.

[0107] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0108] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0109] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0110] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 하나 이상의 에스테르화 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 이러한 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하이다.

[0111] 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 에스테르화 등을 위한, 올리고뉴클레오티드 합성에서와 같은 5'-OH의 캡핑을 촉진하는 촉매는 화학식 B-I의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 화학식 B-I의 화합물이며, 전통적인, 포스포르아미다이트-기반의 올리고뉴클레오티드 합성에서 효율적인 캡핑에 사용될 수 있다. 일부 실시

형태에서, 촉매는 화학식 B-II의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 화학식 B-II의 화합물이며, 전통적인, 포스포르아미다이트-기반의 올리고뉴클레오티드 합성에서 효율적인 캡핑에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 DMAP이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵성 염기는 NMI이다.

[0112] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0113] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0114] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0115] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 에스테르화에 비하여 아미드화에 대하여 선택적인 조건을 포함한다.

[0116] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공하며, 여기서,

[0117] 각각의 사이클은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결을 형성하고;

[0118] 각각의 사이클은 독립적으로 커플링 단계, 하나 이상의 캡핑 단계, 및 변형 단계를 포함하며, 상기 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하고, 상기 변형 단계는 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변경하며;

[0119] 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 캡핑 단계(변형 전 캡핑 단계)는 에스테르화에 비하여 아미드화에 대하여 선택적인 조건을 포함하며, 적절한 기준 조건과 동일하거나 이에 비견되는 조건은 포함하지 않는다.

[0120] 일부 실시 형태에서, 에스테르화에 비하여 아미드화에 대하여 선택적인 조건은 감소된 수준의 에스테르화 촉매, 예를 들어 DMAP, NMI 등을 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 효율, 조 순도, 및/또는 수율을 유의하게 감소시키지 않고서(또는 이의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 이하의 감소를 가지고서) 적절한 기준 조건과 동일하거나 이에 비견되는 조건을 사용하여 전통적인 포스포르아미다이트-기반의 올리고뉴클레오티드 합성에서의 캡핑 조건을 대체할 수 있다.

[0121] 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 하나 이상의 사이클에서 변형 단계 후 제2 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 하나 이상의 사이클에서 변형 단계 후 및 탈차단 단계(이는 차단된 히드록실 기를 탈차단함) 전에 제2 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 강한 친핵체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 기준 캡핑 조건에 비견되는 수준의 강한 친핵체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 에스테르화 촉매를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 기준 캡핑 조건에 비견되는 수준의 에스테르화 촉매를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 에스테르화 조건을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 예를 들어 올리고뉴클레오티드 합성에서의 미반응 5'-OH의 캡핑 면에서 기준 캡핑 조건과 동일하거나 이에 비견되는 에스테르화 조건을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵체는 DMAP 또는 NMI이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵체는 DMAP이다. 일부 실시 형태에서, 강한 친핵체는 NMI이다. 일부 실시 형태에서, 에스테르화 촉매는 DMAP 또는 NMI이다. 일부 실시 형태에서, 에스테르화 촉매는 DMAP이다. 일부 실시 형태에서, 에스테르화 촉매는 NMI이다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[0123] (1) 커플링 단계;

[0124] (2) 제1 캡핑 단계;

[0125] (3) 변형 단계;

[0126] (4) 제2 캡핑 단계;

[0127] (5) 탈차단 단계

[0128] (여기서, 상기 사이클은 (2)-(3)-(4)의 순서의 단계를 포함하며;

[0129] 올리고뉴클레오티드의 길이가 달성될 때까지 반복됨).

[0130] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[0131] (1) 커플링 단계;

[0132] (2) 제1 캡핑 단계;

[0133] (3) 변형 단계;

[0134] (4) 제2 캡핑 단계;

[0135] (5) 탈차단 단계

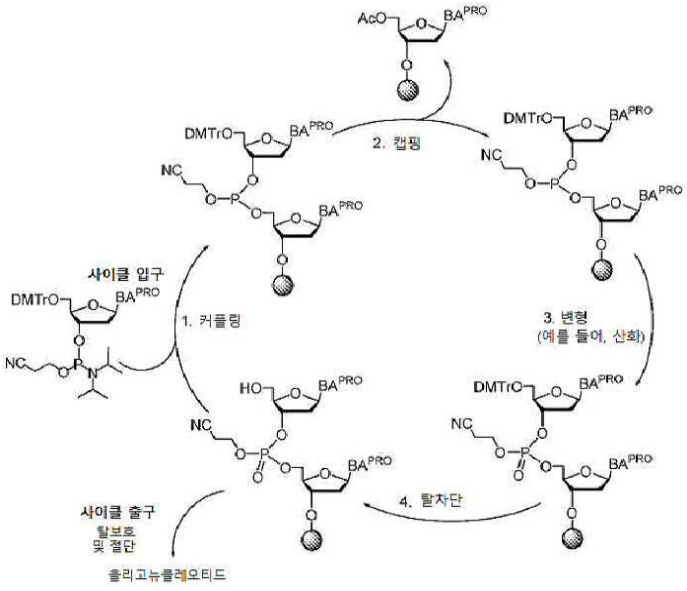
[0136] (여기서, 상기 사이클은 (2)-(4)-(3)의 순서의 단계를 포함하며;

[0137] 올리고뉴클레오티드의 길이가 달성될 때까지 반복됨).

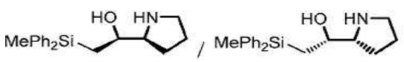
[0138] 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑은 강한 친핵체를 포함하지 않거나, 또는 만약에 있다면, 감소된 수준의 강한 친핵체를 포함하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 만약에 있다면, 감소된 수준의 에스테르화 촉매를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 에스테르화에 비해 아미드화에 대하여 선택적인 조건을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 적절한 기준 조건과 동일하거나 이에 비견되는 조건을 포함하지 않는다.

[0139] 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 본 발명에 기술된 바와 같이 변형 전 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 변형 전 캡핑 시약 시스템인 캡핑 시약 시스템을 이용한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 본 발명에 기술된 바와 같이 변형 후 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 변형 후 캡핑 시약 시스템인 캡핑 시약 시스템을 이용한다.

[0140] 일부 실시 형태에서, 적절한 기준 캡핑 조건은 포스포르아미다이트 화학을 기반으로 하는 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 캡핑 조건이다. 전통적인 포스포르아미다이트-기반의 올리고뉴클레오티드의 합성을 위한 예시적인 사이클이 하기에 기술되어 있다:

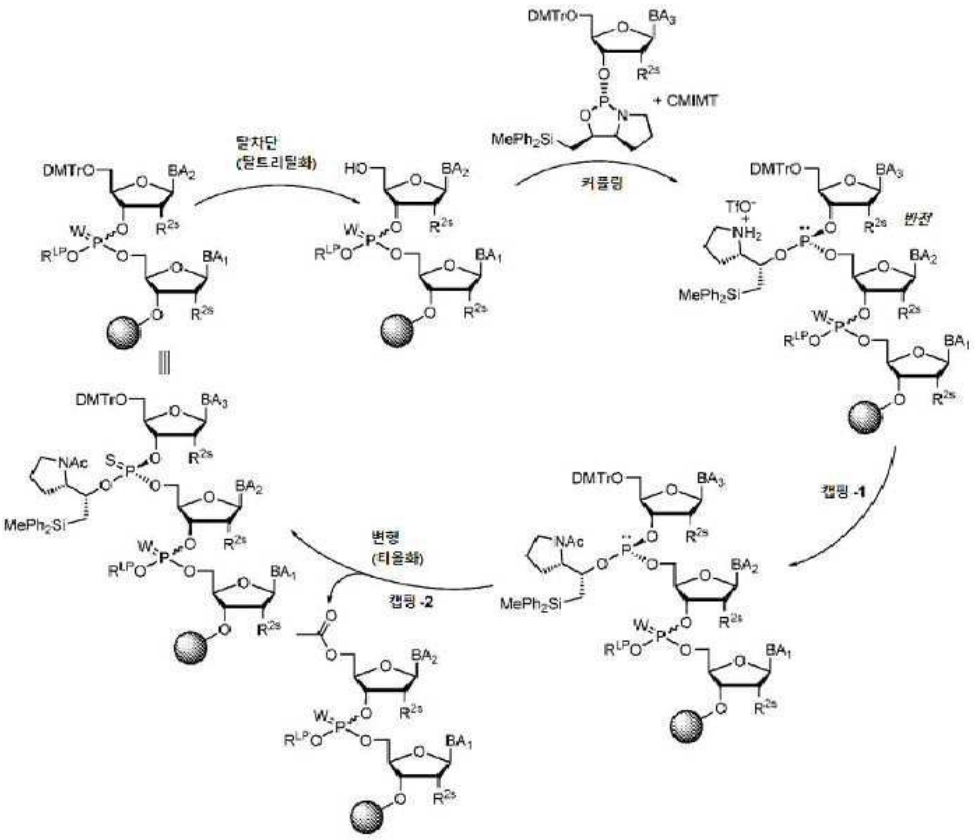
[0141] 

[0142] 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 감소된 수준의 강한 친핵성 염기를 포함하거나 강한 친핵성 염기를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 감소된 수준의 NMI를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 NMI를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 감소된 수준의 DMAP를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 DMAP를 포함하지 않는다.

[0143] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술의 예시적인 사이클이 하기에 도시되어 있으며(연결 인의 상이한 배열들에 대한 DPSE 보조제, 

), 여기서, 각각의 R^{LP}는 독립적으로, 본 발명에 기술된 바

와 같은 -X-L^{s}-R^{5}이며, 각각의 BA, W, 및 R^{2s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 캡핑-2는 변형 후 수행된다. 일부 실시 형태에서, 캡핑-1은 변형 전 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 캡핑-2는 변형 후 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 사이클 종료는 다음 커플링 전의 탈차단 후이다.



[0144]

[0145] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 감소된 수준은 캡핑 시약 용액의 부피 기준 백분율, 예를 들어, 0.01 부피%, 0.02 부피%, 0.05 부피%, 0.1 부피%, 0.2 부피%, 0.5 부피%, 1 부피%, 2 부피%, 3 부피%, 4 부피%, 5 부피% 이하 등이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 0.01%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 0.02%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 0.05%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 0.1%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 0.2%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 0.5%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 1%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 2%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 3%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 4%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 5%이다.

[0146] 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 기준 에이전트에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.1, 또는 1.2 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 기준 에이전트는 아실화제이다. 일부 실시 형태에서, 기준 에이전트는 지지체이다(올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 의한 것임). 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 아실화제에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.1, 또는 1.2 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 올리고뉴클레오티드에 대하여 약 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, 또는 100 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 올리고뉴클레오티드에 혼입된 제1 뉴클레오시드에 대하여 약 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, 또는 100 당량 이하이다. 많은 경우에, 올리고뉴클레오티드를 제조하는 데 사용된 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대한 올리고뉴클레오티드 내로 혼입된 제1 뉴클레오시드의 당량은 1이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대하여 약 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, 또는 100 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대하여 약 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, 또는 10 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대하여 약 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, 또는 5 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 지지체의 올리고뉴클레오티드 로딩 용량에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 0.01 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된

수준은 약 0.02 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 0.05 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 0.1 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 0.2 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 0.5 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 1 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 1.1 당량 이하이다. 일부 실시 형태에서, 감소된 수준은 약 1.2 당량 이하이다.

[0147] 특히, 제공된 기술은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제조하는 데 특히 유용하다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 키랄 연결 인을 각각 독립적으로 포함하는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결의 형성을 포함하고, 여기서 각각의 키랄 연결 인 키랄 중심은 예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의, 본 발명에 기술된 바와 같은 입체선택성을 가지고서 독립적으로 형성된다.

[0148] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 하나 이상의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 입체선택적으로 형성하기 위한 하나 이상의 키랄 보조제의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 예를 들어 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의, 본 발명에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도의 단량체 포스포르아미다이트를 제공하는 것을 포함한다. 많은 실시 형태에서, 제공된 부분입체이성질체 순도의 포스포르아미다이트는 키랄 보조 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 포스포르아미다이트는 키랄 비-제어 뉴클레오티드간 연결 및/또는 비-키랄 뉴클레오티드간 연결에 이용된다. 본 발명에 따라 이용될 수 있는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 합성에 적합한 키랄 보조제 및 포스포르아미다이트는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264에 기술된 것을 포함하며, 이들의 각각의 키랄 보조제 및 포스포르아미다이트는 독립적으로 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조제는 본 발명에 기술된 바와 같이, 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 것, 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트는 본 발명에 기술된 바와 같이, 화학식 **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**, 또는 **VI-e**의 구조, 또는 이의 염을 갖는다.

[0149] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 본 발명에 기술된 바와 같은 화학식 **VII**의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결의 형성을 포함한다.

[0150] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 올리고뉴클레오티드를 중간체 및/또는 생성물로서 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 본 발명에 기술된 바와 같이 화학식 **VIII**의 것 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862에 기술된 것이며, 이들의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 중간체 및/또는 생성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 중간체 및/또는 생성물은 화학식 **VIII**의 복수의 올리고뉴클레오티드 또는 이들의 염의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 중간체 및/또는 생성물은 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 이들의 각각의 올리고뉴클레오티드 조성물은 독립적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0151] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0152] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드임;

[0153] 시약 시스템은 변형 전 또는 변형 후 캡핑 시약 시스템임; 및

[0154] 변형 후 캡핑 시약 시스템은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉됨.

[0155] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0156] 화학식 B-I 또는 B-II의 구조를 갖는 제1 화합물을 포함하는 캡핑 시약 시스템,

[0157] -C(O)-N(-)- 모이어티 또는 -P-S- 모이어티를 포함하는 적어도 하나의 뉴클레오티드간 연결을 각각이 포함하는

복수의 올리고뉴클레오티드

[0158] (여기서, 제1 화합물은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드에 대하여 적어도 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 또는 100 당량의 수준으로 존재함).

[0159] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0160] 화학식 B-I 또는 B-II의 구조를 갖는 제1 화합물을 포함하는 캡핑 시약 시스템,

[0161] 복수의 올리고뉴클레오티드(여기서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로, -C(O)-N(-)- 모이어티 및 4가인 연결 인을 포함하는 뉴클레오티드간 연결이며;

[0162] 제1 화합물은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드에 대하여 적어도 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 또는 100 당량의 수준으로 존재함).

[0163] 일부 실시 형태에서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서,

[0164] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

[0165] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

[0166] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[0167] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[0168] 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 화학식 B-I의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 화학식 B-II의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 강한 친핵체이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 에스테르화 촉매이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 화학식 B-I의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 화학식 B-II의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 =N-을 포함하는 염기이며, 여기서, =N-의 질소에 대한 임의의 알파-위치에서의 치환은 없다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 염기이며, 상기 헤테로아릴 모이어티는 =N-을 포함하고, 여기서, =N-의 질소에 대한 임의의 알파-위치에서의 치환은 없다.

[0169] 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 NMI이다. 일부 실시 형태에서, 제1 화합물은 DMAP이다.

[0170] 일부 실시 형태에서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 지지체, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 제조에 사용되는 고체 지지체에 부착된다. 일부 실시 형태에서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 몰량은 이들이 부착된 고체 지지체의 로딩 용량과 동일하다.

[0171] 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 1) 공통 염기 서열, 2) 공통 백본 연결 패턴, 및 3) 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하며, 여기서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 동일한 입체화학을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 -C(O)-N(-)- 모이어티 또는 -P-S- 모이어티를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결에서 동일한 입체화학을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 0.1%~100%(예를 들어, 약 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%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이다.

[0172] 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 각각 화학식 **VIII**의 구조의 것 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473,

WO2018/067973, WO2018/098264의 올리고뉴클레오티드이며, 이들의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0173] 일부 실시 형태에서, 본 개시 내용의 수준은 적어도 0.1 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 0.2 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 0.5 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 1 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 2 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 3 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 4 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 5 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 6 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 7 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 8 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 9 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 10 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 20 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 50 당량이다. 일부 실시 형태에서, 수준은 적어도 100 당량이다.

[0174] 일부 실시 형태에서, -C(O)-N(-)-은 연결 인에 결합된 키랄 보조 모이어티에서의 캡핑된 아미노 기의 일부이며, 여기서, 상응하는 키랄 보조제(-C(O)-N(-)-의 -C(O)-에의 결합을 -H로 대체하고, 연결 인에의 결합을 -H로 대체함)는 화학식 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-b의 화합물, 또는 이의 염이다.

[0175] 특히, 본 발명은 높은 조 순도의 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서,

[0176] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

[0177] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

[0178] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[0179] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[0180] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서,

[0181] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[0182] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[0183] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[0184] 일부 실시 형태에서, 제공된 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%의 조 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 지지체로부터, 임의의 추가 정제 전에 절단된다. 일부 실시 형태에서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 지지체로부터, 탈염 후 및 임의의 추가 정제 전에 절단된다. 일부 실시 형태에서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 임의의 크로마토그래프 또는 겔 정제 전의 것이다. 일부 실시 형태에서, 조 순도는 전장 생성물 %이다. 일부 실시 형태에서, 조 순도는 UV 260 nm에서 모니터링되는 LC-UV에 의해 평가되는 전장 생성물 %이다.

[0185] 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 85%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 90%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 92%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 95%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 96%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 97%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 98%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 적어도 99%이다. 일부 실시 형태에서, DS는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서의 부분입체 선택

성 및/또는 이의 부분입체 순도이다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드에서의 키랄 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서의 부분입체 선택성 및/또는 이의 부분입체 순도는 모델 반응, 예를 들어 본질적으로 동일한 또는 비견되는 조건 하에서의 이량체의 형성을 통하여 측정되거나 표시될 수 있으며, 여기서, 이량체는 키랄 뉴클레오티드간 연결과 동일한 뉴클레오티드간 연결을 가지며, 이량체의 5'-뉴클레오시드는 키랄 뉴클레오티드간 연결의 5'-말단에 대한 뉴클레오시드와 동일하며, 이량체의 3'-뉴클레오시드는 키랄 뉴클레오티드간 연결의 3'-말단에 대한 뉴클레오시드와 동일하다. 예를 들어, NNNNNNNG*SGNNNNNNN에서의 밑줄 처리된 연결의 부분입체 순도는 동일하거나 비견되는 조건(예를 들어, 단량체, 키랄 보조제, 용매, 활성화제, 온도 등) 하에서의 2개의 G 모이어티의 커플링으로부터 평가될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이량체(G*SG)의 연결의 부분입체순도(및/또는 부분입체 선택성)는 올리고뉴클레오티드(NNNNNNNG*SGNNNNNNN)에서의 상응하는 연결의 부분입체 순도(및/또는 부분입체 선택성)로서 사용된다. 일부 실시 형태에서, 다수의 키랄 원소를 포함하는 화합물의 부분입체 순도는 모든 그의 키랄 원소의 부분입체이성질체 순도의 산물이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 부분입체 순도(즉, 부분입체이성질체 순도)는 그의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서의 모든 그의 키랄 연결 인의 부분입체이성질체 순도의 산물이다.

[0187] 일부 실시 형태에서, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이며, 1~100이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~50이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~40이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~30이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~25이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~24이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~23이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~22이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~21이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~20이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~19이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~18이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~17이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~16이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~15이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~14이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~13이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~12이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~11이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~10이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~9이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~8이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~7이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~6이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1~5이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 1이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 2이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 3이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 4이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 5이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 6이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 7이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 8이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 9이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 10이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 11이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 12이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 13이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 14이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 15이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 16이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 17이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 18이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 19이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 20이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 21이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 22이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 23이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 24이다. 일부 실시 형태에서, Nc는 25이다.

[0188] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은, 독립적으로 황화(티올화)이거나 이를 포함하는 하나 이상의 변형 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 중간체 및/또는 생성물은 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결 또는 이의 전구체(이는 탈보호/절단시에 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결로 전환될 수 있음)(선택적으로 키랄 제어됨)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은, 독립적으로 산화이거나 이를 포함하는 하나 이상의 변형 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 중간체 및/또는 생성물은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 또는 이의 전구체(이는 탈보호/절단시에 천연 포스페이트 연결로 전환될 수 있음)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 중간체 및/또는 생성물은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0189] 다양한 지지체, 예를 들어 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 중합체이다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 고체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 중합체, 예를 들어 폴리스티렌이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 Primer Support(예를 들어, Primer Support 5G, Primer Support 200 등)이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 NittoPhase 지지체(예를 들어, NittoPhase HL, NittoPhase UnyLinker 등)이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 제어-기공 유리(controlled-pore glass; CPG)이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체, 예를 들어, 특정한 폴리스티렌계 고체 지지체의 부피는 올리고뉴클레오티드 합성 동안, 예를 들어, 상이한 합성 단계에서 및/또는 상이한 용매 시스템 및/또는 시약과 접촉되는 경우 변화한

다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체, 예를 들어, 많은 CPG 지지체의 부피는 올리고뉴클레오티드 합성 동안 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 미만으로 변화하거나, 또는 실질적으로 동일하게 남아 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 합성 동안 고체 지지체의 부피 변화가 계획된 반응 조건, 예를 들어 용매 시스템, 시약 농도, 접촉 시간 등으로부터 편차를 야기할 수 있고 합성 효율, 조 순도 및/또는 수율에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 인식을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 합성 동안 유의하게 부피를 변화시키지 않거나 실질적으로 동일한 부피를 유지하지 않는 고체 지지체는 장점, 예를 들어 계획된 반응 조건으로부터의 더 적은 편차, 더 높은 조 순도, 더 높은 수율 등을 제공할 수 있다. 지지체는 뉴클레오시드 로딩을 위한 다수의 화학적 변형을 가질 수 있으며, 다양한 단위 로딩 용량(예를 들어, umol/g)을 가질 수 있다.

[0190] 지지체를 사용한 올리고뉴클레오티드 합성에서, 전형적으로 올리고뉴클레오티드는 링커를 통해 지지체에 연결된다. 다수의 링커, 예를 들어 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865 등에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 설계된 링커를 제공한다.

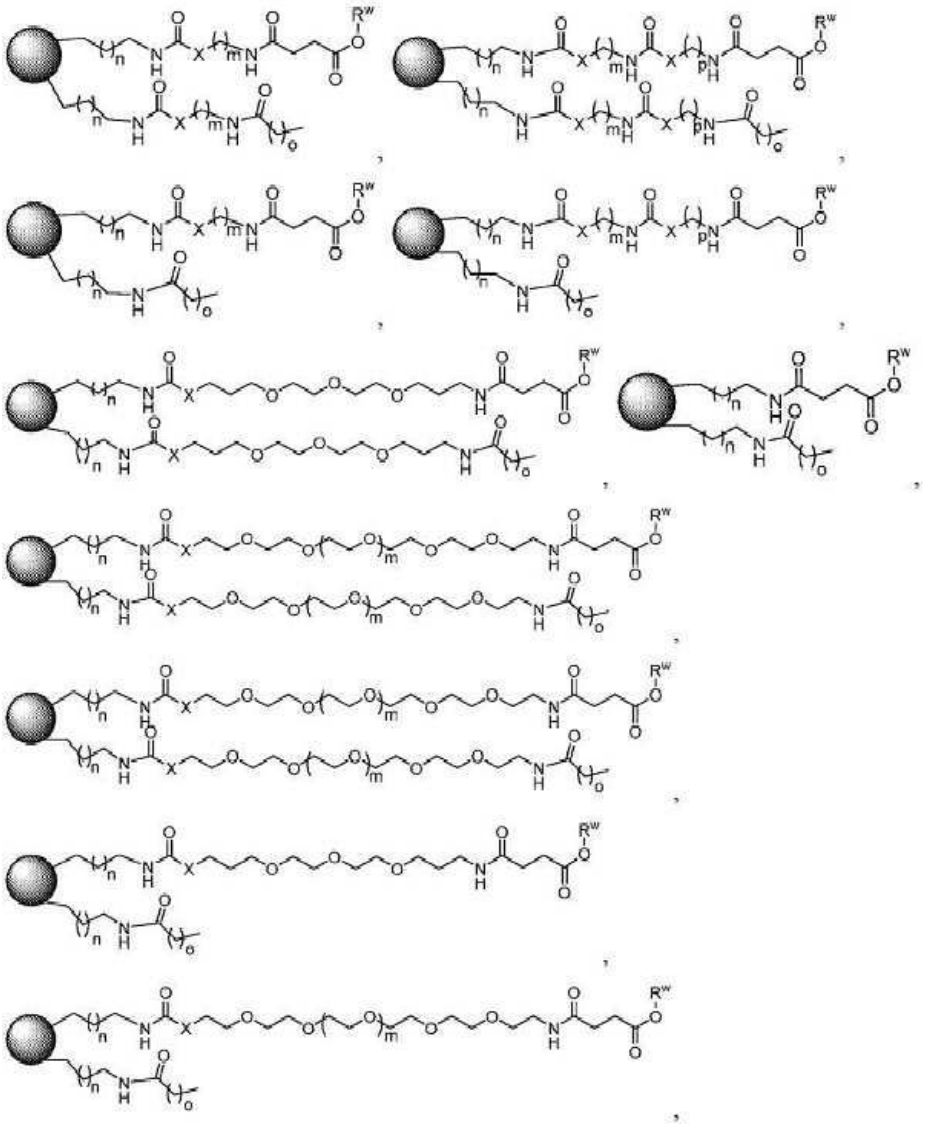
[0191] 일부 실시 형태에서, 지지체는 아미노 기로 작용화된다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH_2$로 작용화되며, 여기서, $-CH_2-$ 말단은 지지체, 예를 들어 CPG에 연결된다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-$이며, 여기서, $-CH_2-$ 말단은 지지체, 예를 들어 CPG에 연결되며, -NH-는 뉴클레오시드, 예를 들어 3'-OH에 연결되며(제2 링커, 예를 들어 $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$를 통하여), n은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 7이다.

[0192] 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-X-(CH_2)_p-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-CH_2-$ 말단은 지지체, 예를 들어 CPG에 연결되며, -NH-는 뉴클레오시드, 예를 들어 3'-OH에 연결된다(제2 링커, 예를 들어 $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$를 통하여).

[0193] 일부 실시 형태에서, 모든 이용가능한 아미노 모이어티가 예를 들어 제2 링커 $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$를 통하여 뉴클레오시드와 함께 로딩되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 일부 이용가능한 아미노 모이어티는 아실 기, 예를 들어 $-C(O)-R$로 캡핑되어 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-X-(CH_2)_p-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$, 또는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$을 형성할 수 있으며, 여기서, 지지체의 단위 로딩 용량이 조정될 수 있도록, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 $-(CH_2)o-$이며, 여기서, o는 0~20이다.

[0194] 일부 실시 형태에서, o는 0~12이다. 일부 실시 형태에서, o는 0이다. 일부 실시 형태에서, o는 1이다. 일부 실시 형태에서, o는 2이다. 일부 실시 형태에서, o는 3이다. 일부 실시 형태에서, o는 4이다. 일부 실시 형태에서, o는 5이다. 일부 실시 형태에서, o는 6이다. 일부 실시 형태에서, o는 7이다. 일부 실시 형태에서, o는 8이다. 일부 실시 형태에서, o는 9이다. 일부 실시 형태에서, o는 10이다. 일부 실시 형태에서, o는 11이다. 일부 실시 형태에서, o는 12이다. 일부 실시 형태에서, o는 13이다. 일부 실시 형태에서, o는 14이다. 일부 실시 형태에서, o는 15이다.

[0195] 일부 실시 형태에서, 제1 뉴클레오시드의 로딩 후 제공된 지지체는 다음의 구조를 갖는다:

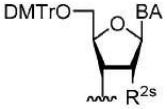


[0196] ,

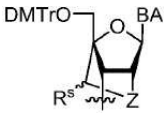
[0197] ,

[0198] 여기서, -O-R^W는 본 발명에 기술된 바와 같은 뉴클레오시드 모이어티이며,  는 본 발명에 기술된 바와 같은 지지체이며, 각각의 다른 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0199] 일부 실시 형태에서, X는 -O-, -S-, -NH-, $-CH_2-$이며, m은 3~15이며, n은 1 또는 7이며, o는 0~12이며, p는 3~15이다. 일부 실시 형태에서, X는 -O-, -S-, -NH-, $-CH_2-$이며, m은 0~10이며, n은 1 또는 7이며, o는 0~12이며, p는 3~15이다.

[0200] 일부 실시 형태에서, -O-R^W는 화학식 **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**, 또는 **VI-e**의 뉴클레오시드 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 일부 실시 형태에서, R^W는 

이며,

여기서, R^{2s}는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{W}는  이며, 여기서, 각각의 변수는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, BA는 A, T, C, U, G 및 5mC로부터 선택되는 보호된 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 C(N-4-Ac 또는 Bz), 5-Me-C(N-4-Ac 또는 Bz), U, T, A(N-6-Bz), 또는 G(N-2-iBu)이며, R^{2s}는 -OH, -H, -F, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2OCH_3$이며, Z는 -O-, -S-, $-CH_2-$이며, R^{s}는 $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이다.

[0201] 올리고뉴클레오티드 합성은 전형적으로, 다음 단계, 예를 들어 커플링 단계에 참여하지 않아야 하는 온전한 캡핑 히드록실 기를 유지하는, 다음 단계, 예를 들어 커플링 단계를 위한 차단된 히드록실 기를 탈차단하는 탈차단 단계를 포함한다. 탈차단을 위한 다양한 조건이 본 발명에 따라 이용될 수 있으며, 이는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에 기술된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈차단은 DMT 기를 DMT-보호 히드록실로부터 제거한다(탈트리틸화). 일부 실시 형태에서, 탈차단은 올리고뉴클레오티드를 산과 접촉시킴으로써 수행된다. 일부 실시 형태에서, 산은 트리클로로아세트산 또는 디클로로아세트산이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단 조건은 불활성 용매 (예를 들어, 디클로로메탄, 톨루엔 등) 중 2% 트리클로로아세트산(TCA) 또는 3% 디클로로아세트산(DCA)이다.

[0202] 커플링 단계는 뉴클레오티드간 연결을 형성하며, 이는 뉴클레오시드 단위를 기존 올리고뉴클레오티드에 부가한다. 일부 실시 형태에서, 커플링 단계 동안 형성된 뉴클레오티드간 연결은 포스파이트 트리에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 예를 들어, 전형적으로 키랄 보조 모이어티를 포함하는, 부분입체이성질체적으로 순수한 포스포르아미다이트를 사용한 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 합성에서와 같이, 키랄 제어를 이용하여 형성될 수 있다. 커플링을 위한 조건은 널리 보고되어 있으며, 다수는 본 발명에 따라 이용될 수 있고, 이는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264에 기술된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 커플링 시약 시스템은 뉴클레오시드 포스포르아미다이트 및 활성화제를 포함한다. 다양한 포스포르아미다이트가 제공된 기술에서 사용될 수 있으며, 이는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에 기술된 것, 및 본 발명에 기술된 바와 같이, 화학식 **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**, 또는 **VI-e**의 구조를 갖는 것, 또는 이의 염을 포함한다. 예시적인 활성화제는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, 및 US9403865에 기술된 것을 포함하며, 이들의 각각의 활성화제는 독립적으로 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 CMPT이다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 CMIMT이다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 ETT이다. 일부 실시 형태에서, 조건, 예를 들어 포스포르아미다이트의 농도, 활성화제의 농도, 접촉 시간, 용매 등은 각각의 커플링에 대해 최적화되어, 예를 들어 조 순도, 수율 등을 개선할 수 있다.

[0203] 일부 실시 형태에서, 커플링 단계 후, 하나 이상의 캡핑 단계가 변형 단계 전에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 커플링 단계 후 및 변형 단계 전의 각각의 캡핑 단계는, 예를 들어, 감소된 수준의 강한 친핵체, 또는 감소된 수준의 에스테르화 촉매를 이용하거나 이용하지 않고/않거나, 에스테르화에 비해 아미드화에 대하여 선택적이거나 특이적인 조건 하에서, 본 발명에 기술된 바와 같이 수행된다. 일부 실시 형태에서, 커플링 단계 후 및 변형 단계 전의 각각의 캡핑 단계는 하나 이상의 아미노 기, 예를 들어 연결 인 원자에 부착된 키랄 보조 모이어티에서 커플링 후 형성된 하나 이상의 아미노 기를 캡핑하기 위해 수행된다.

[0204] 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 하나 이상의 캡핑 단계 후에, 변형 단계가 커플링 후에 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변형시키기 위해 수행되며, 일부 실시 형태에서, 상기 뉴클레오티드간 연결은 3가인 (예를 들어, 포스파이트 연결에서와 같은) 연결 인 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 단계는 산화,

예를 들어 포스파이트 연결을 4배위 포스페이트 트리에스테르 연결로 변환하는 것(=O를 연결 인에 인스톨(install)하는 것)이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형 단계는 황화이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 황화는 =S를 연결 인에 인스톨함으로써 포스파이트 연결을 4배위 뉴클레오티드간 연결로 전환시킨다. 일부 실시 형태에서, 황화는 포스파이트 연결을 4배위 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, -P(=O)(S-L^{s}-R^{5})-(여기서, -L^{s}-R^{5}는 수소가 아님))로 전환시킨다. 예시적인 변형 및 관련 기술은 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에 기술된 것을 포함한다.

[0205] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 변형 시약, 예를 들어 산화 시약, 황화 시약 등의 선택과 관련하여 더 많은 유연성을 제공한다. 예를 들어, 이전에 보고된 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 합성에서 열등한 결과를 제공하는 경향이 있는 시약을 본 발명의 기술과 함께 이용하여 유의하게 개선되고 만족스러운 결과를 제공할 수 있다.

[0206] 일부 실시 형태에서, 변형 단계 후에, 또 다른 캡핑 단계가 수행된다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 단계는 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서의 캡핑 조건에 비견되거나 이와 동일한 에스테르화 조건 하에 상당한 양의 강한 친핵체 및/또는 에스테르화 촉매(강한 친핵체는 에스테르화 촉매와 동일할 수 있음)를 이용하여 수행된다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 단계는 유리 히드록실 기, 예를 들어 변형 단계 후 온전하게 남아 있는 불완전한 커플링의 결과로서의 잔존 히드록실 기를 캡핑한다. 이 캡핑 단계 후, 올리고뉴클레오티드는 추가 사슬 연장을 위한 부위에서 히드록실 기를 노출시키고 또 다른 합성 사이클로 들어가기 위해 탈차단될 수 있다.

[0207] 원하는 사슬 길이가 달성된 후, 올리고뉴클레오티드는 정제 및/또는 추가 사용을 위하여 완전히 탈보호되고 지지체로부터 절단될 수 있다. 다양한 절단 및/또는 탈보호 기술이 본 발명에 따라 이용될 수 있으며, 이는 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에 기술된 것을 포함한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 절단 및/또는 탈보호 조건은 올리고뉴클레오티드 합성 동안 사용된 화학, 예를 들어 올리고뉴클레오티드를 지지체에 연결하는 링커의 특성, 염기 및/또는 당 차단기의 특성, 키랄 모이어티의 특성 등에 의존할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조제, 예를 들어 DPSE계 키랄 보조제의 제거는 TEA-HF의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 놀랍게도 TEA-HF가 CPG 지지체를 사용한 올리고뉴클레오티드 합성에 성공적으로 이용될 수 있음을 입증하였다.

[0208] 비-천연, 변형 당 및 핵염기를 포함하는 다양한 유형의 당 및 핵염기, 예를 들어 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에 기술된 당 및 핵염기가 본 발명에 따른 제공된 기술에서 이용될 수 있다.

[0209] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 올리고뉴클레오티드의 대규모 제조에 유용하다. 일부 실시 형태에서, 규모는 100 g 이상이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 200 g 이상이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 500 g 이상이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 1000 g 이상이다.

[0210] 일부 실시 형태에서, 소정 단계에서 접촉되는 또 다른 단계의 조성물은 그 단계 이전의 제1 단계의 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 단계에서 접촉되는 또 다른 단계의 조성물은 그 단계 이전의 제1 단계의 조성물이다. 예를 들어, 커플링 단계에서 접촉되는 탈차단된 조성물은 커플링 단계 이전의 제1 탈차단 단계의 탈차단된 조성물이고, 변형 전 캡핑 단계에서 접촉되는 커플링 생성물 조성물은 변형 전 캡핑 단계 이전의 제1 커플링 단계의 커플링 생성물 조성물이고, 변형 단계에서 접촉되는 커플링 생성물 조성물은 변형 단계 이전의 제1 커플링 단계의 커플링 생성물 조성물이고, 변형 단계에서 접촉되는 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 변형 단계 이전의 제1 변형 전 캡핑 단계의 변형 전 캡핑 생성물 조성물이고, 변형 후 캡핑 단계에서 접촉되는 변형 생성물 조성물은 변형 후 캡핑 단계 이전의 제1 변형 단계의 변형 생성물 조성물이고, 탈차단 단계에서 접촉되는 변형 생성물 조성물은 탈차단 단계 이전의 제1 변형 단계의 변형 생성물 조성물이고, 탈차단 단계에서 접촉되는 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 탈차단 단계 이전의 제1 변형 후 캡핑 단계의 변형 후 캡핑 생성물 조성물이고, 기타 등등이다.

[0211] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 일반적으로 다른 올리고머 화합물을 제조하는 데 이용될 수 있다. 일부 실

시 형태에서, 복수의 올리고머 화합물을 포함하는 조성물의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0212] a) 각각의 탈차단된 단량체 단위가 독립적으로 유리 연결 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것인, 각각이 독립적으로 탈차단 단량체 단위를 포함하는 복수의 탈차단된 화합물을 포함하는 탈차단된 조성물과, 올리고머 화합물의 단량체 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0213] 올리고머 화합물의 단량체 단위를 포함하는 파트너 화합물을 복수의 탈차단된 화합물의 유리 연결 기와 커플링시켜 복수의 커플링 생성물(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 단량체 단위의 연결기와 파트너 화합물의 단량체 단위를 연결시키는 연결을 포함함)을 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공하는 것을 포함하는 커플링 단계;

[0214] b) 선택적으로,

[0215] 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0216] 커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하여, 복수의 변형 전 캡핑 생성물을 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계;

[0217] c) 커플링 생성물 조성물과 접촉시키고 하나 이상의 커플링 생성물의 하나 이상의 연결을 변형시켜 복수의 변형 생성물을 포함하는 변형 단계 조성물을 제공하는 것; 또는

[0218] 변형 전 캡핑 생성물 조성물과 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물의 하나 이상의 연결을 변형시켜 복수의 변형 생성물을 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하는 것을 포함하는 변형 단계;

[0219] d) 선택적으로,

[0220] 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0221] 변형 생성물 조성물의 하나 이상의 화합물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하여, 복수의 변형 후 캡핑 생성물을 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계;

[0222] e) 선택적으로,

[0223] 변형 생성물 조성물 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시켜 복수의 탈차단된 생성물(이들 각각은 독립적으로, 유리 연결 기를 포함하는 탈차단된 단량체 단위를 포함함)을 포함하는 탈차단된 조성물을 제공하는 것을 포함하는 탈차단 단계.

[0224] 일부 실시 형태에서, 방법은 선택적으로, 예를 들어 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 b) 내지 e)를 수 회 반복하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 방법은 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계 둘 다(여기서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 선택적으로, 변형 후 시약 시스템과 상이함), 또는 변형 전 캡핑 단계(여기서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 복수의 커플링 생성물의 복수의 비-연결 기를 캡핑함), 및 황화를 포함하는 변형 단계(상기 황화는 각각이 독립적으로 P=S 모이어티를 포함하는 복수의 변형 생성물을 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함), 또는 변형 후 캡핑 단계(복수의 변형 생성물(이들 각각은 독립적으로, 키랄 중심을 포함하고 동일 구성을 갖는 변형 생성물 조성물 내의 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 올리고머 화합물이 키랄 중심에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어된 것인 적어도 하나의 키랄 중심을 포함하는 연결을 포함함)을 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함함), 또는 변형 후 캡핑 단계, 및 올리고머 화합물의 단량체 단위를 포함하는 키랄 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템(여기서, 키랄 파트너 화합물은 단량체 단위 내에 존재하지 않는 키랄 원자를 포함함); 또는 변형 전 캡핑 단계가 바로 뒤따르는 커플링 단계(변형 전 캡핑 단계의 변형 전 캡핑 시약 시스템은 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나 강한 친핵체를 포함하지 않음)를 포함한다.

[0225] 본 발명에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고머 화합물을 포함하는 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물이다 일부 실시 형태에서, 커플링 단계는 올리고뉴클레오티드 합성에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 커플링 단계이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단 화합물은 탈차단 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드 합성 사이클에서의 탈차단 단계 후의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단 단량체 단위는 탈차단 5'-말단 뉴클레오시드 단위이다. 일부 실시 형태에서, 유리 연결 기는 유리 5'-히드록실 기이다. 일부 실시 형태에서, 커플링 시약 시스템은 올리고뉴클레오티드 합성 사이클에서의 커플링 시약 시스템이다. 일부 실시 형태에서, 파트너 화합물은 올리고뉴클레오티드 합성에 대하여 본원에 기술된 포스포르아미다이트이다. 일부 실시 형태에서, 커플링 생성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서 커플링 후 형성된 올리고뉴클레오티드이다.

일부 실시 형태에서, 탈차단된 단량체 단위의 연결 기와 파트너 화합물의 단량체 단위를 연결하는 연결은 커플링 단계 동안 형성된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계는 본 발명에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 합성에서의 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 본 발명에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 합성에서의 캡핑 전 시약 시스템이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서 변형 전 캡핑 단계 후의 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 생성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서 변형 전 캡핑 단계 후 형성된 생성물이다. 일부 실시 형태에서, 변형 단계는 올리고뉴클레오티드 합성에 사용되는 변형 단계이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드 합성에서 입증된 변형 단계는 뉴클레오티드간 연결을 변형시킨다. 일부 실시 형태에서, 변형 생성물 조성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서 변형 단계 후에 제공되는 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 변형 생성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서 변형 단계 후에 제공되는 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 단계는 본 발명에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 합성에서의 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 본 발명에 기술된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 합성에서의 캡핑 후 시약 시스템이다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서의 변형 후 캡핑 단계 후의 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 생성물은 올리고뉴클레오티드 합성에서 변형 후 캡핑 단계 후에 형성된 생성물이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단 단계는 올리고뉴클레오티드 합성에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 탈차단 단계이다. 일부 실시 형태에서, 비-연결 기는 아미노 기이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어된 키랄 중심은 키랄 제어된 연결 인 중심이다. 일부 실시 형태에서, 단량체 단위 내에 존재하지 않는 키랄 원자를 포함하는 키랄 파트너 화합물은 그의 뉴클레오시드 단위에 없고 P가 아닌 키랄 중심을 포함하는 포스포르아미다이트이다. 일부 실시 형태에서, 시약 시스템은 에스테르화 촉매를 포함하지 않으며 DMAP 및 NMI를 포함하지 않는다.

과제의 해결 수단

[0226] ***1. 정의***

[0227] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한 다음의 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적상, 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리가 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999], 및 문헌["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기술되어 있다.

[0228] *지방족*: 본원에서 사용되는 바와 같이, "지방족"은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 치환 또는 비치환 단환식, 이환식 또는 다환식 탄화수소 고리, 또는 이들의 조합을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1~100개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 지방족 기는 1~20개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~10개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~9개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~8개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~7개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~6개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1~5개의 지방족 탄소 원자를 포함하고, 또 다른 실시 형태에서, 지방족 기는 1, 2, 3 또는 4개의 지방족 탄소 원자를 포함한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 이들의 하이브리드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0229] *알킬*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 당업계에서의 통상적인 의미가 주어지며, 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 시클로알킬(지환족) 기, 알킬 치환 시클로알킬 기 및 시클로알킬 치환 알킬 기를 포함하는 포화 지방족 기를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬은 1~100개의 탄소 원자를 갖는다. 특정 실시 형태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 백본 내에 약 1~20개의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_{20}, 분지쇄의 경우 C_2-C_{20}), 대안적으로 약 1~10개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 시클로알킬 고리는 그의 고리 구조(여기서 이러한 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식임) 내에 약 3~10개의 탄소 원자, 대안적으로, 고리 구조 내에 약 5, 6 또는 7개의 탄소를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 저급 알킬 기일 수 있으며, 여기서, 저급 알킬 기는 1~4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, 직쇄 저급 알킬의 경우 C_1-C_4).

[0230] *아릴*: 단독으로 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 "아릴"이라는 용어는 총 5~30개의 고리 구성원을 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서, 상기 시스템에서의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 총 5~14개의 고리 구성원을 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템이며, 여기서, 상기 시스템에서의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 상기 시스템에서의 각각의 고리는 3~7개의 고리 구성원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 바이아릴 기이다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시 형태에서, "아릴"은 하나 이상의 치환체를 가질 수 있는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 바이나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"의 범주 내에는 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈이미딜, 나프트이미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로나프틸 등도 포함되며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 아릴 고리 상에 있다.

[0231] *키랄 제어:* 본원에서 사용되는 바와 같이, "키랄 제어"는 올리고뉴클레오티드 내의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서의 키랄 연결 인의 입체화학적 지정의 제어를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 제어는 올리고뉴클레오티드의 당 및 염기 모이어티가 부재하는 키랄 요소를 통해 달성되며, 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제어는 본 발명에 예시되는 바와 같이 올리고뉴클레오티드 제조 동안의 하나 이상의 키랄 보조자의 사용을 통해 달성되는데, 상기 키랄 보조자는 종종 올리고뉴클레오티드 제조 동안 사용되는 키랄 포스포르아미다이트의 일부이다. 키랄 제어와 대조적으로, 당업자는 키랄 보조자를 사용하지 않는 종래의 올리고뉴클레오티드 합성이 키랄 뉴클레오티드간 연결을 형성하는 데 사용되는 경우 이러한 종래의 올리고뉴클레오티드 합성은 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 입체화학을 제어할 수 없음을 인식한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서의 각각의 키랄 연결 인의 입체화학적 지정이 제어된다.

[0232] *키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물", "키랄 제어 핵산 조성물" 등은 1) 공통 염기 서열, 2) 공통 백본 연결 패턴, 및 3) 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 복수의 올리고뉴클레오티드(또는 핵산)를 포함하는 조성물을 지칭하며, 여기서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드(또는 핵산)는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결)에서 동일한 입체화학을 공유하며, 조성물 중의 상기 복수의 올리고뉴클레오티드(또는 핵산)의 수준은 (하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 형성하기 위한 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 제조를 통하여) 무작위인 것이 아니다/사전-결정된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일한 염기 서열, 만약 있다면, 동일한 핵염기, 당 및 뉴클레오티드간 연결 변형, 및 독립적으로 하나 이상의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결들의 연결 인 키랄 중심들에서의 동일한 입체화학(*Rp* 또는 *Sp*)을 공유하지만, 특정 연결 인 키랄 중심들의 입체화학은 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 0.1%~100%(예를 들어, 약 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%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열을 공유하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 0.1%~100%(예를 들어, 약 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%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 0.1%~100%(예를 들어, 약 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%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 미리 결정된 수준은 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의, 또는 (예를 들어, 복수의 올리고뉴클레오티드의 또는 소정의 올리고뉴클레오티드 유형의) 공통 염기 서열을 공유하는 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의, 또는 공통 염기 서열, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 인 변형 패턴을 공유하는 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의, 또는 공통 염기 서열, 공통 염기 변형 패턴, 공통 당 변형 패턴, 공통 뉴클레오티드간 연결 유형 패턴, 및/또는 공통 뉴클레오티드간 연

결 변형 패턴을 공유하는 조성물 중의 모든 올리고뉴클레오티드의 약 0.1%~100%(예를 들어, 약 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%, 또는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 또는 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)가 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 약 1~50(예를 들어, 약 1~10, 1~20, 5~10, 5~20, 10~15, 10~20, 10~25, 10~30, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20)개의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 동일 입체화학을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 약 0.1%~100%(예를 들어, 약 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%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%, 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%)의 키랄 뉴클레오티드간 연결에서 동일 입체화학을 공유한다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이며, 조성물은 완전히 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 모든 키랄 뉴클레오티드간 연결이 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결인 것은 아니며, 조성물은 부분적으로 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 미리 결정된 수준의 개별 올리고뉴클레오티드 또는 핵산들의 유형들을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 미리 결정된 수준의 하나의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 각각이 독립적으로 미리 결정된 수준인 하나 초과의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 각각이 독립적으로 미리 결정된 수준인 다수의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 소정 올리고뉴클레오티드 유형의 올리고뉴클레오티드들의 조성물이며, 이 조성물은 미리 결정된 수준의, 상기 올리고뉴클레오티드 유형의 복수의 올리고뉴클레오티드들을 포함한다.

[0233] *지환족*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "지환족"은 예를 들어 3 내지 30개의 구성원을 갖는 포화 또는 부분 불포화 지방족 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서, 지방족 고리 시스템은 선택적으로 치환된다. 지환족 기는 제한 없이, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 노르보르닐, 아다만틸, 및 시클로옥타디에닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시클로알킬은 3~6개의 탄소를 갖는다. 또한 용어 "지환족"은 데카히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸과 같은 하나 이상의 방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 지방족 고리를 포함할 수 있으며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 지방족 고리 상에 있다. 일부 실시 형태에서, 탄소환식 기는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 탄소환식 기는 삼환식이다. 일부 실시 형태에서, 탄소환식 기는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, "지환족"(또는 탄소환" 또는 "시클로알킬")은 단환식 C_3-C_6 탄화수소, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만 방향족이 아닌 C_8-C_{10} 이환식 탄화수소, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 포함하지만 방향족이 아닌 C_9-C_{16} 삼환식 탄화수소를 지칭한다.

[0234] *할로겐*: 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0235] *헤테로지방족*: 용어 "헤테로지방족"은 당업계에서의 그의 통상적인 의미가 주어지며, 하나 이상의 탄소 원자가 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 산소, 질소, 황, 규소, 인 등)로 대체된 본원에 기술된 바와 같은 지방족 기를 지칭한다.

[0236] *헤테로알킬*: 용어 "헤테로알킬"은 당업계에서의 그의 통상적인 의미가 주어지며, 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, 산소, 질소, 황, 규소, 인 등)로 대체된 본원에 기술된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬 기의 예는 알콕시, 폴리(에틸렌 글리콜)-, 알킬-치환 아미노, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

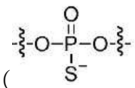
[0237] *헤테로아릴*: 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서(예를 들어, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시") 사용되는 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"라는 용어는 총 5~30개의 고리 구성원을 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 시스템을 지칭하며, 여기서, 상기 시스템에서의 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 적어도 하나의 방향족 고리 원자는 헤테로원자이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 기는 5~10개의 고리 원자(즉, 단환식, 이환식 또는 다환식), 일부 실시 형태에서 5, 6, 9, 또

는 10개의 고리 원자를 갖는 기이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 기는 환형 어레이에서 공유되는 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가지며; 탄소 원자 외에 1~5개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 기는 제한 없이 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴은 헤테로바이아릴 기, 예컨대 바이피리딜 등이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기", 또는 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있으며, 상기 용어 중 임의의 것은 선택적으로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서, 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0238] *헤테로원자*: 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소가 아닌 원자를 의미한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 산소, 황, 질소, 인, 붕소, 또는 규소(임의의 산화된 형태의 질소, 황, 인, 또는 규소; 4차화된 형태의 임의의 염기성 질소 또는 복소환식 고리의 치환가능한 질소(예를 들어, N(3,4-디히드로-2*H*-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR^{+}(N-치환 피롤리디닐에서와 같이) 등)를 포함함)이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 붕소, 질소, 산소, 규소, 황 또는 인이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소, 규소, 황 또는 인이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소, 황 또는 인이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다.

[0239] *헤테로시클릴*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "복소환", "헤테로시클릴", "복소환식 라디칼복소환식 고리"는 상호교환가능하게 사용되며, 포화 또는 부분 불포화되고 하나 이상의 헤테로원자 고리 원자를 갖는 단환식, 이환식 또는 다환식 고리 모이어티(예를 들어, 3~30원)를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 붕소, 질소, 산소, 규소, 황 또는 인이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소, 규소, 황 또는 인이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소, 황 또는 인이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 기는, 상기에 정의된 바와 같이, 포화 또는 부분 불포화되고, 탄소 원자에 더하여 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정한 5 내지 7원 단환식 또는 7 내지 10원 이환식 복소환식 모이어티이다. 복소환의 고리 원자와 관련하여 사용되는 경우, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 N(3,4-디히드로-2*H*-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이), 또는 $^{+}$NR(*N*-치환 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다. 복소환식 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있으며(이는 안정한 구조를 초래함) 임의의 고리 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 복소환식 라디칼의 예는 제한 없이 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "복소환", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "복소환식 기", "복소환식 모이어티" 및 "복소환식 라디칼"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 또한 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3*H*-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐을 포함하고, 여기서, 라디칼 또는 부착점은 헤테로지방족 고리 상에 있다. 헤테로시클릴 기는 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서, 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0240] *뉴클레오티드간 연결*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "뉴클레오티드간 연결"은 일반적으로, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 단위들 사이의 인-함유 연결을 지칭하며, 이는 전형적으로 2개의 인접한 당 모이어티를 함께 연결하고 "당간 연결" 및 "인 원자 가교체"와 상호교환가능하다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 포스포디에스테르 연결이며, 이는 천연 발생 DNA 및 RNA 분자에서 발견되는 바와 같다(천연 포스페이트 연결). 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 "변형된 뉴클레오티드간 연결"이며, 여기서, 포스포디에스테르 연결의 각각의 산소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 유기 또는 무기 모이어티로 대체된다. 일부 실시

형태에서, 이러한 유기 또는 무기 모이어티는 =S, =Se, =NR', -SR', -SeR', $-N(R')_2$, $B(R')_3$, -S-, -Se-, 및 -N(R')-로부터 선택되지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 하기에 정의되고 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 포스포트리에스테르 연결, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결(), 또는 변형된 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결이다. 당업자는 뉴클레오티드간 연결이 상기 연결에서의 산 또는 염기 모이어티의 존재로 인해 주어진 pH에서 음이온 또는 양이온으로 존재할 수 있음을 이해한다.

[0241] *연결 인:* 본원에 정의된 바와 같이, 어구 "연결 인"은 언급된 특정 인 원자가 뉴클레오티드간 연결에 존재하는 인 원자임을 나타내는 데 사용되며, 상기 인 원자는 천연 발생 DNA 및 RNA에서 나타나는 뉴클레오티드간 연결의 포스포디에스테르의 인 원자에 상응한다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 변형된 뉴클레오티드간 연결에 존재하며, 여기서, 포스포디에스테르 연결의 각각의 산소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 유기 또는 무기 모이어티로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 화학식 **VII**의 P^L의 인이다. 일부 실시 형태에서, 연결 인 원자는 키랄 원자이다. 일부 실시 형태에서, 연결 인은 비키랄 인이다(예를 들어, 천연 포스페이트 연결에서).

[0242] *올리고뉴클레오티드 유형:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "올리고뉴클레오티드 유형"은 특정 염기 서열, 백본 연결 패턴(즉, 뉴클레오티드간 연결 유형, 예를 들어 포스페이트, 포스포로티오에이트 등의 패턴), 백본 키랄 중심의 패턴(즉, 결합 인 입체화학의 패턴(*Rp*/*Sp*)), 및 백본 인 변형의 패턴(예를 들어, 화학식 **VII**에서 "-X-L-R^5" 기의 패턴)을 갖는 올리고뉴클레오티드를 정의하는 데 사용된다 . 일부 실시 형태에서, 공통 지정 "유형"의 올리고뉴클레오티드는 서로 구조적으로 동일하다(입체화학적으로 동일한 것을 포함함).

[0243] *올리고뉴클레오티드:* 용어 "올리고뉴클레오티드"는 핵염기(천연 또는 비-천연), 당(천연 또는 비-천연) 및 뉴클레오티드간 연결(천연 또는 비-천연)의 임의의 조합을 함유하는 뉴클레오티드 단량체의 중합체 또는 올리고머를 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 다양한 길이의 것일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 2 내지 약 200개의 뉴클레오티드의 범위일 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 4 내지 약 10개의 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 50개의 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드, 또는 길이가 약 20 내지 약 30개의 뉴클레오티드의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 9 내지 약 39개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 4개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 5개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 6개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 7개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 8개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 9개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 11개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 15개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 18개의 뉴클레오티드인 상보성 가닥들의 듀플렉스이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 적어도 21개의 뉴클레오티드인 상보성 가닥들의 듀플렉스이다.

[0244] *부분 불포화된*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "부분 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화된"은 다수의 불포화 부위를 갖는 기를 포함하고자 하지만, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하고자 하는 것은 아니다.

[0245] *제약 조성물*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체와 함께 제형화된 활성제를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 활성제는 관련 집단에 투여되는 경우 통계적으로 유의한, 소정 치료 효과의 달성 확률을 나타내는 치료 요법에서의 투여에 적절한 양의 단위 용량으로 존재한다. 일부 실시 형태에서, 제약 조성물은 다음을 위한 것으로 수정된 것을 비롯하여 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위한 것으로 특별히 제형화 될 수 있다: 예를 들어, 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 협측, 설하, 및 전신 흡수용으로 표적화된 것, 볼루스, 산제, 과립, 혀에의 적용을 위한 페이스트와 같은 경구

투여용; 예를 들어, 살균 용액 또는 현탁액, 또는 서방형 제형으로서, 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여용; 예를 들어, 피부, 폐 또는 구강에 적용되는 크림, 연고 또는 제어 방출 패치 또는 스프레이로서의 국소 적용용; 예를 들어 페서리, 크림 또는 폼으로서의 질내 또는 직장내 투여용; 설하 투여용; 눈 투여용; 경피 투여용; 또는 비강, 폐 및 다른 점막 표면 투여용.

[0246] *제약상 허용가능한:* 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용가능한"이라는 어구는 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0247] *제약상 허용가능한 담체:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"는 하나의 기관, 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 대상 화합물을 운반 또는 수송하는 데 관여하는 제약상 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 제약상 허용가능한 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말형 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무발열원 물; 등장 염수; 링거액(Ringer's solution); 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리언하이드라이드; 및 제약 제형에 이용되는 다른 비독성 상용성 물질.

[0248] *제약상 허용가능한 염:* 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 의약품 맥락에서 사용하기에 적절한 화합물의 염, 즉, 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 더 하등한 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용가능한 염은 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 제약상 허용가능한 염을 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)]에서 상세하게 기술하고 있다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산에 의해 형성되거나 또는 이온 교환과 같은 다른 공지된 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염인 비독성 산 부가염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, *p*-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 비독성 염기 부가염, 예컨대 염기를 이용하여 제공된 화합물의 산성 기(예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 포스페이트 연결 기, 올리고뉴클레오티드의 포스포로티오에이트 연결 기 등)에 의해 형성된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 등의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 암모늄 염(예를 들어, $-N(R)_3^+$)이다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은 소듐 염이다. 일부 실시 형태에서, 제약상 허용가능한 염은, 적절한 경우, 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성되는 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0249] *미리 결정된:* 미리 결정된(또는 미리-결정된)이라는 것은, 예를 들어 무작위로 일어나는 또는 제어 없이 달성되는 것과는 대조적으로, 고의로 선택됨을 의미한다. 당업자라면, 본 명세서를 읽고서 본 개시 내용이 특정 화학 및/또는 입체화학 특징을 선택하여 올리고뉴클레오티드 조성물 내에 포함시키는 것을 가능하게 하는 기술을 제공하며, 추가로 이러한 화학 및/또는 입체화학 특징을 갖는 올리고뉴클레오티드 조성물의 제어된 제조를 가능하게 함을 이해할 것이다. 이러한 제공된 조성물은 본원에 기술된 바와 같이 "미리 결정된" 것이다. 특정 올리고

뉴클레오티드를 함유할 수 있는 조성물은 특정 화학 및/또는 입체화학 특징을 의도적으로 생성하도록 제어되는 것이 아닌 공정을 통해 우연히 생성되었기 때문에 "미리 결정된" 조성물이 아니다. 일부 실시 형태에서, 미리 결정된 조성물은 의도적으로 재현될 수 있는 조성물이다(예를 들어, 제어된 공정의 반복을 통해). 일부 실시 형태에서, 조성물 중 미리 결정된 수준의 복수의 올리고뉴클레오티드는 조성물 중 복수의 올리고뉴클레오티드의 절대적인 양 및/또는 상대적인 양(비, 백분율 등)이 제어됨을 의미한다. 일부 실시 형태에서, 조성물 중 미리 결정된 수준의 복수의 올리고뉴클레오티드는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 제조를 통하여 달성된다.

[0250] *보호기*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "보호기"는 원하지 않는 화학적 변환으로부터 잠재적 반응성 작용기를 보호하는 일시적 치환체를 지칭한다. 이러한 보호기의 예는 각각 카르복실산의 에스테르, 알코올의 실릴 에테르, 및 알데히드 및 케톤의 아세탈 및 케탈을 포함한다. "Si 보호기"는 Si 원자를 포함하는 보호기, 예컨대 Si-트리알킬(예를 들어, 트리메틸실릴, 트리부틸실릴, t-부틸디메틸실릴), Si-트리아릴, Si-알킬-디페닐(예를 들어, t-부틸디페닐실릴), 또는 Si-아릴-디알킬(예를 들어, Si-페닐디알킬)이다. 일반적으로, Si 보호기는 산소 원자에 부착된다. 보호기 화학 분야는 문헌[Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991]에 개관된 바 있다. 이러한 보호기(및 연관된 보호된 모이어티)는 하기에 상세하게 기술되어 있다.

[0251] 보호된 히드록실 기는 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기술된 것을 포함하는데, 상기 문헌 전체는 본원에 참고로 포함된다. 적합하게 보호된 히드록실 기의 예는 추가로 에스테르, 카르보네이트, 술포네이트, 알릴 에테르, 에테르, 실릴 에테르, 알킬 에테르, 아릴알킬 에테르, 및 알콕시알킬 에테르를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적합한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 펜타노에이트, 크로토네이트, 및 벤조에이트를 포함한다. 적합한 에스테르의 구체적인 예는 포르메이트, 벤조일 포르메이트, 클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트 (트리메틸아세테이트), 크로토네이트, 4-메톡시-크로토네이트, 벤조에이트, p-벤질벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트를 포함한다. 적합한 카르보네이트의 예는 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 비닐, 알릴, 및 p-니트로벤질 카르보네이트를 포함한다. 적합한 실릴 에테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴 에테르, 및 기타 트리알킬실릴 에테르를 포함한다. 적합한 알킬 에테르의 예는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 및 알릴 에테르, 또는 이들의 유도체를 포함한다. 알콕시알킬 에테르는 아세탈, 예컨대 메톡시메틸, 메틸티오메틸, (2-메톡시에톡시)메틸, 벤질옥시메틸, 베타-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 및 테트라히드로피란-2-일 에테르를 포함한다. 적합한 아릴알킬 에테르의 예는 벤질, p-메톡시벤질(MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, 2- 및 4-피콜릴 에테르를 포함한다.

[0252] 보호된 아민은 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 문헌[Greene (1999)]에 상세하게 기술된 것을 포함한다. 적합한 단일-보호된 아민은 아르알킬아민, 카르바메이트, 알릴 아민, 아미드 등을 추가로 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 단일-보호된 아미노 모이어티의 예는 t-부틸옥시카르보닐아미노(-NHBOC), 에틸옥시카르보닐아미노, 메틸옥시카르보닐아미노, 트리클로로에틸옥시카르보닐아미노, 알릴옥시카르보닐아미노(-NHAlloc), 벤질옥소카르보닐아미노(-NHCBZ), 알릴아미노, 벤질아미노(-NHBn), 플루오레닐메틸카르보닐(-NHFmoc), 포름아미도, 아세트아미도, 클로로아세트아미도, 디클로로아세트아미도, 트리클로로아세트아미도, 페닐아세트아미도, 트리플루오로아세트아미도, 벤즈아미도, t-부틸디페닐실릴 등을 포함한다. 적합한 이중-보호된 아민은 단일-보호된 아민으로서 상기 기술된 것으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환체로 치환된 아민을 포함하고, 프탈이미드, 말레이미드, 숙신이미드 등과 같은 환형 이미드를 추가로 포함한다. 적합한 이중-보호된 아민은 또한 피롤 등, 2,2,5,5-테트라메틸-[1,2,5]아자디실로리딘 등, 및 아지드를 포함한다.

[0253] 보호된 알데히드는 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 문헌[Greene (1999)]에 상세하게 기술된 것을 포함한다. 적합한 보호된 알데히드는 비환형 아세탈, 환형 아세탈, 히드라존, 이민 등을 추가로 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 기의 예는 디메틸 아세탈, 디에틸 아세탈, 디이소프로필 아세탈, 디벤질 아세탈, 비스(2-니트로벤질) 아세탈, 1,3-디옥산, 1,3-디옥솔란, 세미카르바존, 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0254] 보호된 카르복실산은 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 문헌[Greene (1999)]에 상세하게 기술된 것을 포함한다. 적합한 보호된 카르복실산은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족 에스테르, 선택적 치환 아릴 에스테르, 실릴 에스테르, 활성화 에스테르, 아미드, 히드라지드 등을 추가로 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 에스테

르 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 벤질, 및 페닐 에스테르를 포함하며, 여기서, 각각의 기는 선택적으로 치환된다. 추가적인 적합한 보호된 카르복실산은 옥사졸린 및 오르토 에스테르를 포함한다.

[0255] 보호된 티올은 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 문헌[Greene (1999)]에 상세하게 기술된 것을 포함한다. 적합한 보호된 티올은 디술피드, 티오에테르, 실릴 티오에테르, 티오에스테르, 티오카르보네이트, 및 티오카르바메이트 등을 추가로 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 기의 예는 몇 가지만 예로 들자면, 알킬 티오에테르, 벤질 및 치환 벤질 티오에테르, 트리페닐메틸 티오에테르, 및 트리클로로에톡시카르보닐 티오에스테르를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0256] *치환*: 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 선택적으로 치환된 모이어티 및/또는 치환된 모이어티를 포함할 수 있다. 일반적으로, "선택적으로"라는 용어가 선행하든지 아니든지 간에, "치환된"이라는 용어는 표기된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 초과의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구상되는 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한(chemically feasible) 화합물을 생성하는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정한"은 화합물의 생성, 검출, 및 특정 실시 형태에서, 화합물의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 용도를 가능하게 하기 위한 조건을 가할 경우 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 예시적인 치환체가 하기에 기술되어 있다.

[0257] 적합한 1가 치환체로는 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$(이는 R° 로 치환될 수 있음); $(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$(이는 R° 로 치환될 수 있음); -CH=CHPh(이는 R° 로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜(이는 R° 로 치환될 수 있음); $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)N(R^\circ)_2$; $N(R^\circ)C(S)N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)N(R^\circ)_2$; $N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSi(R^\circ)_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, SC(S)SR° ; $(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-C(S)SR^\circ$; SC(S)SR° , $-(CH_2)_{0-4}OC(O)N(R^\circ)_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $C(NOR^\circ)R^\circ$;$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2N(R^\circ)_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $C(NH)N(R^\circ)_2$; $-Si(R^\circ)_3$; $-OSi(R^\circ)_3$; $P(R^\circ)_2$; $P(OR^\circ)_2$; $P(R^\circ)(OR^\circ)$; $OP(R^\circ)_2$; $OP(OR^\circ)_2$; $OP(R^\circ)(OR^\circ)$; $P[N(R^\circ)_2]_2$ $P(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $P(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $OP[N(R^\circ)_2]_2$; $OP(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $OP(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $N(R^\circ)P(R^\circ)_2$; $N(R^\circ)P(OR^\circ)_2$; $N(R^\circ)P(R^\circ)(OR^\circ)$; $N(R^\circ)P[N(R^\circ)_2]_2$; $N(R^\circ)P(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $N(R^\circ)P(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $B(R^\circ)_2$; $B(R^\circ)(OR^\circ)$; $B(OR^\circ)_2$; $OB(R^\circ)_2$; $OB(R^\circ)(OR^\circ)$; $OB(OR^\circ)_2$; $P(O)(R^\circ)_2$; $P(O)(R^\circ)(OR^\circ)$; $P(O)(R^\circ)(SR^\circ)$; $P(O)(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $P(O)(OR^\circ)_2$; $P(O)(SR^\circ)_2$; $P(O)(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $P(O)(SR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $P(O)(OR^\circ)(SR^\circ)$; $P(O)[N(R^\circ)_2]_2$; $OP(O)(R^\circ)_2$; $OP(O)(R^\circ)(OR^\circ)$; $OP(O)(R^\circ)(SR^\circ)$; $OP(O)(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $OP(O)(OR^\circ)_2$; $OP(O)(SR^\circ)_2$; $OP(O)(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $OP(O)(SR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $OP(O)(OR^\circ)(SR^\circ)$; $OP(O)[N(R^\circ)_2]_2$; $SP(O)(R^\circ)_2$; $SP(O)(R^\circ)(OR^\circ)$; $SP(O)(R^\circ)(SR^\circ)$; $SP(O)(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $SP(O)(OR^\circ)_2$; $SP(O)(SR^\circ)_2$; $SP(O)(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $SP(O)(SR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $SP(O)(OR^\circ)(SR^\circ)$; $SP(O)[N(R^\circ)_2]_2$; $N(R^\circ)P(O)(R^\circ)_2$; $N(R^\circ)P(O)(R^\circ)(OR^\circ)$; $N(R^\circ)P(O)(R^\circ)(SR^\circ)$; $N(R^\circ)P(O)(R^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $N(R^\circ)P(O)(OR^\circ)_2$; $N(R^\circ)P(O)(SR^\circ)_2$; $N(R^\circ)P(O)(OR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $N(R^\circ)P(O)(SR^\circ)[N(R^\circ)_2]$; $N(R^\circ)P(O)(OR^\circ)(SR^\circ)$; $N(R^\circ)P(O)[N(R^\circ)_2]_2$; $P(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $P(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $P(NR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $P(R^\circ)(OR^\circ)[B(R^\circ)_3]$; $P(R^\circ)[N(R^\circ)_2][B(R^\circ)_3]$; $P(OR^\circ)[N(R^\circ)_2][B(R^\circ)_3]$; $OP(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $OP(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $OP(NR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $OP(R^\circ)(OR^\circ)[B(R^\circ)_3]$; $OP(R^\circ)[N(R^\circ)_2][B(R^\circ)_3]$; $OP(OR^\circ)[N(R^\circ)_2][B(R^\circ)_3]$; $N(R^\circ)P(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $N(R^\circ)P(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $N(R^\circ)P(NR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $N(R^\circ)P(R^\circ)(OR^\circ)[B(R^\circ)_3]$;

$N(R^{\circ})P(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2][B(R^{\circ})_3]$; $N(R^{\circ})P(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2][B(R^{\circ})_3]$; $P(OR')[B(R')_3]$; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)$O-N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)$C(O)O-N(R^{\circ})_2$이 있으며, 여기서, 각각의 R°은 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-20} 지방족, 질소, 산소, 황, 규소 및 인으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, $-CH_2(C_{6-14}$ 아릴), $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$ 아릴), CH_2-(5~14원 헤테로아릴 고리), 질소, 산소, 황, 규소 및 인으로부터 독립적으로 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 5~20원, 단환식, 이환식, 또는 다환식, 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 존재하는 R°은 그의 개재 원자(들)와 함께 취해져서, 질소, 산소, 황, 규소 및 인으로부터 독립적으로 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 5~20원, 단환식, 이환식, 또는 다환식, 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리(이는 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있음)를 형성한다.

[0258] R° (또는 2개의 독립적으로 존재하는 R°이 그의 개재 원자와 함께 형성하는 고리) 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-($할로$R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O($할로$R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지형 알킬렌)$C(O)OR^{\bullet}$, 또는 $-SSR^{\bullet}$이며, 여기서, 각각의 $R^{\bullet}$은 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행하는 경우, 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. R°의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0259] 적합한 2가 치환체로는 다음이 있다: =O, =S, $=NNR^{*}_2$, $=NNHC(O)R^{*}$, $=NNHC(O)OR^{*}$, $=NNHS(O)_2R^{*}$, $=NR^{*}$, $=NOR^{*}$, $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$(여기서, 각각 독립적으로 존재하는 R^{*}는 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 인접한 치환가능 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 다음을 포함한다: $-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$(여기서, 각각 독립적으로 존재하는 R^{*}는 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택된다.

[0260] R^{*}의 지방족 기 상의 적합한 치환체는 할로겐, $-R^{\bullet}$, $-($할로$R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O($할로$R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$이며, 여기서, 각각의 $R^{\bullet}$는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행하는 경우, 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)이다.

[0261] 일부 실시 형태에서, 치환가능 질소 상의 적합한 치환체는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$이며; 여기서, 각각의 $R^{\dagger}$는 독립적으로 수소, 하기에 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환 $-OPh$, 또는 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적으로 존재하는 $R^{\dagger}$는 그의 개재 원자(들)와 함께, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3~12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0262] $R^{\dagger}$의 지방족 기 상의 적합한 치환체는 독립적으로 할로겐, $-R^{\bullet}$, $-($할로$R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O($할로$R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$이며, 여기서, 각각의 $R^{\bullet}$는 비치환되거나, 또는 "할로"가 선행하는 경우, 단지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5~6

원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리(독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 가짐)이다.

[0263] *불포화된*: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불포화된"은 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

[0264] 달리 명시되지 않는 한, 제공된 화합물의 염, 예컨대 제약상 허용가능한 산 또는 염기 부가염, 입체이성질체 형태 및 호변이성질체 형태가 포함된다. 달리 명시되지 않는 한, 단수형("a", "an", 및 "the")은, 문맥이 명백히 달리 나타내지 않는 한, 복수형 언급 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물들을 포함할 수 있다.

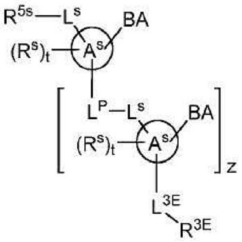
[0265] ***2. 특정 실시 형태의 상세한 설명***

[0266] 특히, 본 발명은 예상치 못하게 개선된 조 순도 및 수율로 올리고뉴클레오티드 조성물, 특히 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제조하는 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 제품 비용을 극적으로 감소시킬 수 있고, 일부 실시 형태에서, 임상 용도 및 상업화를 위해 상업적으로 허용가능한 조건, 예를 들어 비용, 순도, 수율 등에서 치료용 올리고뉴클레오티드의 대량 생산을 가능하게 한다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 제공된 기술은 염기 서열, 화학적/입체화학적 변형, 활성 모드, 키랄 보조제 등과 무관하게 다양한 올리고뉴클레오티드의 조성물의 제조를 가능하게 한다. 제공된 기술의 예시적인 실시 형태가 본원에 기술되어 있다.

[0267] *올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드 조성물*

[0268] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술의 올리고뉴클레오티드 조성물, 예를 들어 다양한 단계의 생성물 올리고뉴클레오티드 조성물, 최종 올리고뉴클레오티드 조성물 등은 키랄 제어 올리고 뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술의 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 다양한 단계의 생성물 올리고뉴클레오티드, 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 등은 하기 화학식 VIII의 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 염이다:

[0269] [화학식 VIII]

[0270] 

[0271] 여기서,

[0272] R^{5s}는 독립적으로 R' 또는 -OR'이며;

[0273] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, $-C(R')_2-$, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, $-N(R')-$, -C(O)-, -C(S)-, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0274] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로

선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[0275] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[0276] 각각의 고리 A^s는 독립적으로, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며;

[0277] 각각의 R^s는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-Si(R)_3$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-R'$, $-O-L^s-Si(R)_3$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$, 또는 $-O-L^s-N(R')_2$이며;

[0278] 각각의 t는 독립적으로 0~20이며;

[0279] 각각의 BA는 독립적으로 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이며;

[0280] 각각의 L^P는 독립적으로 뉴클레오티드간 연결이며;

[0281] z는 1~1000이며;

[0282] L^{3E}는 $-L^s-$ 또는 $-L^s-L^s-$이며;

[0283] R^{3E}는 -R', $-L^s-R'$, -OR', 또는 지지체이며;

[0284] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0285] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[0286] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0287] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[0288] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[0289] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다.

[0290] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 다음을 공유하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물이다:

[0291] 1) 공통 염기 서열;

[0292] 2) 공통 백본 연결 패턴;

[0293] 3) 독립적으로 약 1~50개(예를 들어, 약 5~50, 약 10~50, 적어도 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, 또는 50개 등)의 키랄

뉴클레오티드간 연결("키랄 제어 뉴클레오티드간 연결")에서의 공통 입체화학;

[0294] (상기 조성물은, 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 수준이 미리 결정된 것이라는 점에서 키랄 제어된 것임).

[0295] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 다음에 의해 정의되는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다:

[0296] 1) 염기 서열;

[0297] 2) 백본 연결 패턴;

[0298] 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및

[0299] 4) 백본 인 변형 패턴;

[0300] (상기 조성물은, 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 수준이 미리 결정된 것이라는 점에서 키랄 제어된 것임).

[0301] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 다음을 공유하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물이다:

[0302] 1) 공통 염기 서열;

[0303] 2) 공통 백본 연결 패턴; 및

[0304] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴 (상기 조성물은, 조성물 중의 미리 결정된 수준의 올리고뉴클레오티드들이 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는다는 점에서 단일 올리고뉴클레오티드의 실질적으로 순수한 제제임).

[0305] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[0306] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

[0307] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

[0308] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[0309] 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 ((DS)Nc*100)%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[0310] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[0311] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[0312] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[0313] 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 $((DS)^{Nc}*100)\%$ 이상은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[0314] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1~30개의 비-천연 뉴클레오티드간 연결(-O-P(O)(OH)-O- 또는 이의 염 형태가 아님)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2~30개의 비-천연 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5~30개의 비-천연 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10~30개의 비-천연 뉴클레오티드간 연

결을 포함한다.

[0315] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10~30개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 3개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 4개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 6개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 7개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 8개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 9개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 11개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 12개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 13개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 14개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 15개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 16개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 17개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 18개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 19개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 20개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~100%가 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 모든 키랄 뉴클레오티드간 연결(키랄 연결 인을 포함함)의 약 1~100%가 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%~100%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 하나 이상의 절편(예를 들어, 5'-윙 영역, 코어 윙, 3'-윙 영역)에서 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 일부 또는 전부가 연속적이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 하나 이상의 절편(예를 들어, 5'-윙 영역, 코어 윙, 3'-윙 영역)에서 모든 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이 연속적이다.

[0316] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1~30개의 천연 포스페이트 연결(-O-P(O)(OH)-O- 또는 이의 염 형태가 아님)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는, 천연 포스페이트 연결, 또는 키랄 뉴클레오티드간 연결, 또는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(본원에 기술된 바와 같음)에 더하여, 추가로 1~30개의 천연 포스페이트 연결(-O-P(O)(OH)-O- 또는 이의 염 형태가 아님)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2~30개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5~30개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10~30개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 3개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 4개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 6개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 7개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 8개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 9개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 11개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된

올리고뉴클레오티드는 12개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 13개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 14개의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 15개의 천연 포스페이트 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 16개의 천연 포스페이트 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 17개의 천연 포스페이트 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 18개의 천연 포스페이트 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 19개의 천연 포스페이트 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 20개의 천연 포스페이트 연결을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~100%가 천연 포스페이트 연결이다. 일부 실시 형태에서, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~99%가 천연 포스페이트 연결이며, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~99%가 비-천연 뉴클레오티드간 연결이다(예를 들어, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결은 비-천연 뉴클레오티드간 연결임). 일부 실시 형태에서, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~99%가 천연 포스페이트 연결이며, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~99%가 키랄 뉴클레오티드간 연결이다(예를 들어, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결임). 일부 실시 형태에서, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~99%가 천연 포스페이트 연결이며, 모든 뉴클레오티드간 연결의 약 1~99%가 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 뉴클레오티드간 연결이다(예를 들어, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결은 키랄 제어됨). 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%~100%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 비-천연 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 가지며, 여기서, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조는 비-천연 뉴클레오티드간 연결(-O-P(O)(OH)-O- 또는 이의 염 형태가 아님)이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 연결은 독립적으로 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 가지며, 여기서, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조는 천연 포스페이트 연결이 아니다(-O-P(O)(OH)-O- 또는 이의 염 형태가 아님). 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 제어 포스페이트 연결은 독립적으로 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 가지며, 여기서, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조는 천연 포스페이트 연결이 아니다(-O-P(O)(OH)-O- 또는 이의 염 형태가 아님). 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 하나 이상의 절편(예를 들어, 5'-윙 영역, 코어 윙, 3'-윙 영역)에서 천연 포스페이트 연결의 일부 또는 전부가 연속적이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 하나 이상의 절편(예를 들어, 5'-윙 영역, 코어 윙, 3'-윙 영역)에서 모든 천연 포스페이트 연결이 연속적이다.

[0317] 일부 실시 형태에서, 비-천연 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 이의 염 형태(-O-P(O)(SH)-O- 또는 이의 염 형태)이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 이의 염 형태(-O-P(O)(SH)-O- 또는 이의 염 형태)이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 이의 염 형태(-O-P(O)(SH)-O- 또는 이의 염 형태)이다.

[0318] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 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, 또는 15~25개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 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, 또는 50개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 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, 또는 50개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 15개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 16개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 17개의 핵염기를

포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 18개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 19개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 20개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 21개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 22개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 23개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 24개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 25개의 핵염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 선택적 치환 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 또는 우라실, 또는 이들의 호변이성질체이다.

[0319] 일부 실시 형태에서, 각각의 키랄 연결 인은 독립적으로, 본원에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 순도, 부분입체이성질체 순도, 및/또는 거울상 이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 거울상 이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 본 발명에 기술된 바와 같은 부분입체이성질체 순도 및 거울상 이성질체 순도를 갖는다.

[0320] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'-윙 영역-코어 영역-3'-윙 영역 구조의 것이거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'-윙 영역-코어 영역 구조의 것이거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 코어 영역-3'-윙 영역 구조의 것이거나 이로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'-윙 영역-코어 영역-3'-윙 영역 구조로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'-윙 영역-코어 영역 구조로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 코어 영역-3'-윙 영역 구조로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'-윙 영역-코어 영역-3'-윙 영역 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'-윙 영역-코어 영역 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 코어 영역-3'-윙 영역 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙(즉, X-Y-X) 모티프는 수치로, 예를 들어 5-10-4(5'-윙 영역은 길이가 5개 염기이고, 코어 영역은 길이가 10개 염기이고, 3'-윙 영역은 길이가 4개 염기임을 의미함)로서 표시된다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어-윙 모티프는 예를 들어 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, 및 6-9-2 등 중 임의의 것이다. 특정 실시 형태에서, 윙-코어-윙 모티프는 5-10-5이다. 특정 실시 형태에서, 윙-코어-윙 모티프는 7-7-6이다. 특정 실시 형태에서, 윙-코어-윙 모티프는 8-7-5이다. 일부 실시 형태에서, 윙-코어 모티프는 5-15, 6-14, 7-13, 8-12, 9-12 등이다. 일부 실시 형태에서, 코어-윙 모티프는 5-15, 6-14, 7-13, 8-12, 9-12 등이다.

[0321] 일부 실시 형태에서, 윙 영역은 코어 영역에는 부재하는 당 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙 영역은 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙 영역의 각각의 뉴클레오티드 단위는 독립적으로 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 윙 영역의 각각의 뉴클레오티드 단위는 독립적으로, 동일한 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5'-윙 영역의 각각의 뉴클레오티드 단위는 독립적으로, 동일한 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 3'-윙 영역의 각각의 뉴클레오티드 단위는 독립적으로, 동일한 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5'-윙 영역의 2'-변형들은 동일하다. 일부 실시 형태에서, 5'-윙 영역의 2'-변형들은 상이하다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R'는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OMe이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OCH_2CH_2OMe이다. 일부 실시 형태에서, 윙 영역은 본 발명에 기술된 바와 같은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 부가적으로 또는 대안적으로, 일부 실시 형태에서, 윙 영역은 하나 이상의 비-천연 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어 영역은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어 영역은 하나 이상의 연속적인 천연 포스페이트 연결들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어 영역은 하나 이상의 키랄 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 코어 영역은 하나 이상의 연속적인 키랄 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키랄 포스페이트 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 포스페이트 연결은 키랄 제어된다.

[0322] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 백본 키랄 중심의 패턴을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레

오티드 또는 이의 절편, 예를 들어, 코어 영역의 백본 키랄 중심 패턴은 증가된 안정성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 놀랍게도 증가된 활성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 증가된 안정성 및 활성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 특정 단백질에 대하여 놀랍게도 증가된 결합성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 놀랍게도 향상된 전달성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m(달리 명시되지 않는 한, 5'에서 3'으로)이거나 이를 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 0~50이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m(달리 명시되지 않는 한, 5'에서 3'으로)이거나 이를 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 1~50이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m(달리 명시되지 않는 한, 5'에서 3'으로)이거나 이를 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 1~50이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m의 것이거나 이를 포함하는 반복 패턴이거나 상기 반복 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m(5'에서 3'으로)의 반복 패턴이거나 상기 반복 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m의 것이거나 이를 포함하는 반복 패턴이거나 상기 반복 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m(5'에서 3'으로)의 반복 패턴이거나 상기 반복 패턴을 포함한다.

[0323] 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하며, 여기서, m > 2이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하며, 여기서, n은 1이고, p >1이며, m > 2이다. 일부 실시 형태에서, m > 3이다. 일부 실시 형태에서, m > 4이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하며, 여기서, m > 2이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하며, 여기서, n은 1이고, p >1이며, m > 2이다. 일부 실시 형태에서, m > 3이다. 일부 실시 형태에서, m > 4이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역의 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*O*p)n(*S*p)m, (*M*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 및 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이상의 단위이거나 이를 포함하며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이며, 각각의 단위의 m은 독립적으로 2 이상이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 2개의 단위의 적어도 2개의 m은 상이하다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 이러한 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 2개 이하의 이러한 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 3개 이하의 이러한 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 4개 이하의 이러한 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 5개 이하의 이러한 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 소정 영역은 이러한 백본 키랄 중심 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 영역은 그의 당 모이어티(2개의 2'-H)에서 2'-치환을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 이러한 영역은 본 발명에 기술된 바와 같은 당 변형(예를 들어, 2'-변형, 예를 들어, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-F 등(본 발명에 기술된 바와 같음))을 포함하는 5'-영역, 및/또는 본 발명에 기술된 바와 같은 당 변형(예를 들어, 2'-변형, 예를 들어, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-F 등(본 발명에 기술된 바와 같음))을 포함하는 5'-영역이 측면에 있다.

[0324] 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*R*p)n, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*S*p)m 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*R*p)n, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-변형을 포함하고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m, (*S*p)p(*R*p)n, (*M*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-F 변형을 포함하고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*R*p)n(*S*p)m,

(*Sp*)p(*Rp*)n, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-OR 변형을 포함하고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Rp*)n, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-OR 변형을 포함하고, 여기서, R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Rp*)n, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Rp*)n, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m의 패턴을 갖는 뉴클레오티드간 연결들 사이의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-변형을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Rp*)n, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Rp*)n, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m의 패턴을 갖는 뉴클레오티드간 연결들 사이의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-치환(2'-위치에서 $-CH_2-$)을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m 이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Rp*)n이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Rp*)n을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Rp*)n이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p를 갖는 섹션과 (*Sp*)m을 갖는 섹션 사이에 n개의 비키랄 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및/또는 스테레오랜덤(키랄 비-제어) 키랄 뉴클레오티드간 연결을 선택적으로 갖는 (*Sp*)p(*Sp*)m이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 그 사이에 n개의 비키랄 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결이 있다. 일부 실시 형태에서, 그 사이에 n개의 스테레오랜덤 키랄 뉴클레오티드간 연결이 있다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함한다.

[0325] 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Sp*)m 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-변형을 포함하고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-F 변형을 포함하고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-OR 변형을 포함하고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-OR 변형을 포함하고, 여기서, R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m의 패턴을 갖는 뉴클레오티드간 연결들 사이의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-변형을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함하며, (*Op*)n(*Sp*)m, (*Sp*)p(*Op*)n, (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m의 패턴을 갖는 뉴클레오티드간 연결들 사이의 각각의 뉴클레오시드 단위는 2'-치환(2'-위치에서 $-CH_2-$)을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m 이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Op*)n이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Op*)n을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Op*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Op*)n이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Np*)p(*Op*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p를 갖는 섹션과 (*Sp*)m을 갖는 섹션 사이에 n개의 비키랄 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및/또는 스테레오랜덤(키랄 비-제어) 키랄 뉴클레오티드간 연결을 선택적으로 갖는 (*Sp*)p(*Sp*)m이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 그 사이에 n개의 비키랄 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결이 있다. 일부 실시 형태에서, 그 사이에 n개의 스테레오랜덤 키랄 뉴클레오티드간 연결이 있다. 일부 실시 형태에서, 백본 키랄 중심 패턴은 (*Sp*)p(*Op*)n(*Sp*)m이거나 이를 포함한다.

[0326] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 영역은 (*Sp*)m(*Rp*)n, (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는

(*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m의 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함한다(구조적으로, 각각 (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m의 패턴 또는 반복 패턴을 갖는 뉴클레오티드간 연결들의 제1 뉴클레오티드간 연결에서 시작하여 마지막 뉴클레오티드간 연결에서 끝남; 반복 여부에 따라, 각각 "(반복) (*S*p)m(*R*p)n 영역", "(반복) (*R*p)n(*S*p)m 영역", "(반복) (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m 영역", 또는 "(반복) (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m 영역"). 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 영역은 (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m의 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함한다(구조적으로, 각각 (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m의 패턴 또는 반복 패턴을 갖는 뉴클레오티드간 연결들의 제1 뉴클레오티드간 연결에서 시작하여 마지막 뉴클레오티드간 연결에서 끝남; 반복 여부에 따라, 각각 "(반복) (*S*p)m(*O*p)n 영역", "(반복) (*O*p)n(*S*p)m 영역", "(반복) (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m 영역", 또는 "(반복) (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m 영역"). 예를 들어, (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m 영역(WV-2555에서 (*S*p)7(*R*p)1(*S*p)3): mA * SmGmCmUmU *** SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * S**mUmUmUmA * SmU)은 2'-OR 당 변형을 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 상기 영역에서의 각각의 당 모이어티는 2'-위치에서의 $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, 상기 영역에서의 각각의 당 모이어티는 DNA의 비변형, 천연, 2'-데옥시리보스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역은 구조적으로 뉴클레오시드 모이어티로 끝나는 5'-윙 영역이 측면에 있다(상기 뉴클레오시드 모이어티는, 그의 3'-말단에서, (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역의 제1 뉴클레오티드간 연결에 연결된다). 예를 들어, WV-2555에서 측면에 있는 5'-윙 영역: **mA * SmGmCmUmU** * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU). 일부 실시 형태에서, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역은 구조적으로 뉴클레오시드 모이어티로 끝나는 5'-윙 영역이 측면에 있다(상기 뉴클레오시드 모이어티는, 그의 3'-말단에서, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역의 제1 뉴클레오티드간 연결에 연결된다). 일부 실시 형태에서, (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역은 구조적으로 뉴클레오시드 모이어티로 시작하는 3'-윙 영역이 측면에 있다(상기 뉴클레오시드 모이어티는, 그의 5'-말단에서, (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역의 마지막 뉴클레오티드간 연결에 연결된다). 예를 들어, WV-2555에서 측면에 있는 3'-윙 영역: mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * S**mUmUmUmA * SmU**). 일부 실시 형태에서, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역은 구조적으로 뉴클레오시드 모이어티로 시작하는 3'-윙 영역이 측면에 있다(상기 뉴클레오시드 모이어티는, 그의 5'-말단에서, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역의 마지막 뉴클레오티드간 연결에 연결된다). 일부 실시 형태에서, (*S*p)m(*R*p)n, (*R*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*R*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*R*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역은 5'-말단 및 3'-윙 영역이 측면에 있다. 일부 실시 형태에서, (*S*p)m(*O*p)n, (*O*p)n(*S*p)m, (*N*p)p(*O*p)n(*S*p)m, 또는 (*S*p)p(*O*p)n(*S*p)m이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심의 패턴 또는 반복 패턴을 포함하는 영역은 5'-말단 및 3'-윙 영역이 측면에 있다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 비-천연 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 *S*p 연결 인을 포함하는 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 *S*p 포스포로티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 하나 이상의 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 하나 이상의 연속적인 천연 포스페이트 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-말단은 5'-말단 뉴클레오티드간 연결인 단지 하나의 변형 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 연속적인 천연 포스페이트 연결을 포함한다(예를 들어, WV-2555에서: **mA * SmGmCmUmU** * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU (**SOOO**SSSSSSSRSSSOOOS)). 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 3'-말단은 3'-말단 뉴클레오티드간 연결인 단지 하나의 변형 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 연속적인 천연 포스페이트 연결을 포함한다(예를 들어, WV-2555에서: mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * S**mUmUmUmA * SmU** (SOOOSSSSSSSRSSSOOOS)). 일부 실시 형태에서, 측면에 있는 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역은 2'-변형 당 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5'-

윙 영역 및/또는 3'-윙 영역에서의 각각의 당 단위는 독립적으로 변형된다. 일부 실시 형태에서, 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역에서의 각각의 당 단위는 독립적으로 2'-변형을 포함한다(예를 들어, m, 2'-OMe(WV-2555에서): mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU). 일부 실시 형태에서, 5'-윙 영역 및/또는 3'-윙 영역에서의 각각의 당 단위는 동일한 2'-변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OMe이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-MOE이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 LNA 변형이다(이는 소정 유형의 C2-C4 가교체를 포함함).

[0327] 일부 실시 형태에서, n은 1~10이다. 일부 실시 형태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이다. 일부 실시 형태에서, n은 3이다. 일부 실시 형태에서, n은 4이다. 일부 실시 형태에서, n은 5이다. 일부 실시 형태에서, n은 6이다. 일부 실시 형태에서, n은 7이다. 일부 실시 형태에서, n은 8이다. 일부 실시 형태에서, n은 9이다. 일부 실시 형태에서, n은 10이다.

[0328] 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, m은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 2이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 2이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 2이며, p는 적어도 2이며, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, p는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 독립적으로 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15이다.

[0329] 일부 실시 형태에서, p는 0~50이다. 일부 실시 형태에서, p는 1~50이다. 일부 실시 형태에서, p는 1이다. 일부 실시 형태에서, p는 2~50이다. 일부 실시 형태에서, p는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 2이다. 일부 실시 형태에서, p는 3이다. 일부 실시 형태에서, p는 4이다. 일부 실시 형태에서, p는 5이다. 일부 실시 형태에서, p는 6이다. 일부 실시 형태에서, p는 7이다. 일부 실시 형태에서, p는 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 9이다. 일부 실시 형태에서, p는 10이다. 일부 실시 형태에서, p는 11이다. 일부 실시 형태에서, p는 12이다. 일부 실시 형태에서, p는 13이다. 일부 실시 형태에서, p는 14이다. 일부 실시 형태에서, p는 15이다. 일부 실시 형태에서, p는 16이다. 일부 실시 형태에서, p는 17이다. 일부 실시 형태에서, p는 18이다. 일부 실시 형태에서, p는 19이다. 일부 실시 형태에서, p는 20이다. 일부 실시 형태에서, p는 21이다. 일부 실시 형태에서, p는 22이다. 일부 실시 형태에서, p는 23이다. 일부 실시 형태에서, p는 24이다. 일부 실시 형태에서, p는 25이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 2이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 3이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 4이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 5이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 6이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 7이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 8이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 9이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 10이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 11이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 12이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 13이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 14이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 15이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 16이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 17이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 18이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 19이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 20이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 21이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 22이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 23이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 24이다. 일부 실시 형태에서, p는 적어도 25이다.

[0330] 일부 실시 형태에서, m은 0~50이다. 일부 실시 형태에서, m은 1~50이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2~50이다. 일부 실시 형태에서, m은 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 5, 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 6, 7 또는 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 7 또는 8이다. 일부 실

시 형태에서, m은 0이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, m은 3이다. 일부 실시 형태에서, m은 4이다. 일부 실시 형태에서, m은 5이다. 일부 실시 형태에서, m은 6이다. 일부 실시 형태에서, m은 7이다. 일부 실시 형태에서, m은 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 9이다. 일부 실시 형태에서, m은 10이다. 일부 실시 형태에서, m은 11이다. 일부 실시 형태에서, m은 12이다. 일부 실시 형태에서, m은 13이다. 일부 실시 형태에서, m은 14이다. 일부 실시 형태에서, m은 15이다. 일부 실시 형태에서, m은 16이다. 일부 실시 형태에서, m은 17이다. 일부 실시 형태에서, m은 18이다. 일부 실시 형태에서, m은 19이다. 일부 실시 형태에서, m은 20이다. 일부 실시 형태에서, m은 21이다. 일부 실시 형태에서, m은 22이다. 일부 실시 형태에서, m은 23이다. 일부 실시 형태에서, m은 24이다. 일부 실시 형태에서, m은 25이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 2이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 3이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 4이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 5이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 6이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 7이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 8이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 9이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 10이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 11이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 12이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 13이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 14이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 15이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 16이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 17이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 18이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 19이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 20이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 21이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 22이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 23이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 24이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 25이다. 일부 실시 형태에서, m은 적어도 25보다 크다.

[0331] 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 2보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 3보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 4보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 5보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 6보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 7보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 8보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 9보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 10보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 11보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 12보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 13보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 14보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 15보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 16보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 17보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 18보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 19보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 20보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 21보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 22보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 23보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 24보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p 중 적어도 하나는 25보다 크다.

[0332] 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 2보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 3보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 4보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 5보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 6보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 7보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 8보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 9보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 10보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 11보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 12보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 13보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 14보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 15보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 16보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 17보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 18보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 19보다 크다. 일부 실시 형태에서, 각각의 m 및 p는 20보다 크다.

[0333] 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 3보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 4보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 5보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 6보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 7보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 8보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 9보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 10보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 11보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 12보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 13보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 14보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 15보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 16보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 17보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 18보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 19보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 20보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 21보다 크다. 일부 실시

형태에서, m 및 p의 합계는 22보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 23보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 24보다 크다. 일부 실시 형태에서, m 및 p의 합계는 25보다 크다.

[0334] 일부 실시 형태에서, n은 1이며, m 및 p 중 적어도 하나는 1보다 크다. 일부 실시 형태에서, n은 1이며, 각각의 m 및 p는 독립적으로 1보다 크다. 일부 실시 형태에서, m>n 및 p>n이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $SpRp(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Np*)t*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Np)_2Rp(Sp)$m이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Rp)_2Rp(Sp)$m이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Rp(Sp)$m이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 *Rp*Sp*Rp*(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 *SpRpRp*(*Sp*)m이다.

[0335] 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 *SpRpSpSp*이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_3Rp(Sp)_3$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_4Rp(Sp)_4$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 (*Sp*)t*Rp*$(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $SpRp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_2Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_3Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_4Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m은 $(Sp)_5Rp(Sp)_5$이다.

[0336] 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_2Rp(Sp)_2$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_3Rp(Sp)_3$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_4Rp(Sp)_4$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는s (*Sp*)m*Rp*$(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_2Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_3Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_4Rp(Sp)_5$이다. 일부 실시 형태에서, (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p는 $(Sp)_5Rp(Sp)_5$이다.

[0337] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 블록머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 알트머이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 교대 블록을 포함하는 알트머이다. 일부 실시 형태에서, 블록머 또는 알트머는 화학적 변형(존재 또는 부재를 포함함), 예를 들어, 염기 변형, 당 변형, 뉴클레오티드간 연결 변형, 입체화학 등, 또는 이들의 패턴에 의해 정의될 수 있다. 블록 및/또는 교대 단위를 위한 예시적인 화학적 변형, 입체화학 및 이들의 패턴은 본 발명에 기술된 것, 예컨대 올리고뉴클레오티드에 대하여 기술된 것 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 블록머는 ..SS..RR..SS..RR..의 패턴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 알트머는 SRSRSRSR의 패턴을 포함한다.

[0338] 일부 실시 형태에서, 제공된 백본 키랄 중심 패턴은 반복 (*Sp*)m(*Rp*)n, (*Rp*)n(*Sp*)m, (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m, 또는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m 단위를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 (*Sp*)m(*Rp*)n이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 *SpRp*이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 *SpSpRp*이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 *SpRpRp*이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 *RpRpSp*이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 (*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 (*Np*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이다. 일부 실시 형태에서, 반복 단위는 (*Sp*)p(*Rp*)n(*Sp*)m이다.

[0339] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 염기 서열, 염기 변형, 당 변형, 백본 연결(뉴클레오티드간 연결) 패턴, 및/또는 (예를 들어, 연결 인 원자의) 백본 키랄 중심의 패턴을 포함하며, 이는 각각이 독립적으로 본원에 참고로 포함된 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264에 기술된 바와 같다.

[0340] 생성물 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물, 예를 들어, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것은 많은 목적에 유용하다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술에 의해 제조된 생성물 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물로는 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 있다. 일부 실시 형태에서, 생성물 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물은 핵산 서열의 다양한 생성물의 수준 및/또는 기능을 조절할 수 있

다. 일부 실시 형태에서, 생성물 올리고뉴클레오티드 및 조성물, 특히 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 다양한 질환의 치료에 유용하다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드의 제약상 허용가능한 염을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 조성물은 제약 조성물이다.

[0341] 일부 실시 형태에서, 최종 생성물 조성물은 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, 또는 WV-3546의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 최종 생성물 조성물은 WV-2603, WV-2595, WV-1510, WV- 2378, WV-2380, WV-1092, WV-1497, WV-1085, WV-1086, 또는 WV-2623의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다.

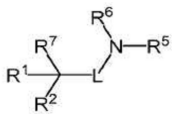
[0342] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 예를 들어 동위원소를 사용한 올리고뉴클레오티드의 표지를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드들은 증가된 수준의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 하나 이상의 원소, 예를 들어, 수소, 탄소, 질소 등의 하나 이상의 동위원소에 의해 표지된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 조성물 중의 제공된 올리고뉴클레오티드들, 예를 들어, 첫 번째 복수의 올리고뉴클레오티드들은 하나 이상의 염기 변형, 당 변형, 및/또는 뉴클레오티드간 연결 변형을 포함하며, 여기서, 올리고뉴클레오티드는 강화된 수준의 동위원소를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 동위원소는 중수소이다. 일부 실시 형태에서, 당에서의 수소가 중수소로 대체된다(예를 들어, 2'-데옥시의 2' 위치에서). 일부 실시 형태에서, 염기에서의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결에서의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 위치에서 중수소($-^{1}H$를 $-^{2}H$로 대체)로 표지된다. 일부 실시 형태에서, 수소를 중수소로 대체하면 올리고뉴클레오티드의 안정성, 활성, 생체이용성, 사용의 용이함, 편리함, 효능, 및/또는 전신 노출을 개선시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이션된 임의의 모이어티(예를 들어, 표적화 모이어티, 지질 등)의 하나 이상의 ^{1}H는 ^{2}H로 치환된다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 임의의 조성물 또는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, HTT를 표적화하는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 동위원소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 디스트로핀을 표적화하는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 동위원소를 포함한다.

[0343] *키랄 보조제*

[0344] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 높은 조 순도 및/또는 수율을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 제조에 특히 유용하다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어(입체제어/입체선택적) 올리고뉴클레오티드 합성에서, 형성된 연결 인 키랄 중심의 입체화학을 제어하기 위하여 전형적으로 키랄 보조제가 사용된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 예를 들어 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이의 염을 제공하며, 이는 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 키랄 보조제로 이용될 수 있다.

[0345] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0346] [화학식 I]

[0347] 

[0348] 여기서,

[0349] L은 공유 결합, 또는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며;

[0350] 각각의 L'는 독립적으로 공유 결합, 선택적 치환 2가 C_{1-3} 알킬렌, $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$, -Cy-, 또는 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$이며;

[0351] 각각의 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 독립적으로 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$

이며;

[0352] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, $-C(R')_2-$, -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-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0353] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[0354] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[0355] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, $-CO_2R$, 또는 $-SO_2R$이며;

[0356] R^6은 R'이며;

[0357] R^7은 -OH 또는 -SH이며;

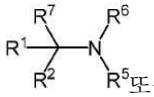
[0358] R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 -H가 아니며;

[0359] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[0360] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0361] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

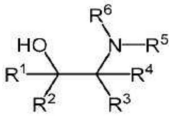
[0362] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

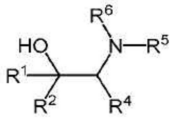
[0363] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, R^5와, R^1 및 R^2 중 하나 또는 이들 둘 다는 그의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환, 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R1 및 R2 중 하나는 R5 및 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환,

3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 본 발명에서 광범위하게 설명된 바와 같이, 형성된 고리는 다양한 크기의 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있고, 다양한 수의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 개재 헤테로원자 이외의 추가의 고리 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나의 탄소, 하나의 질소 및 하나의 산소 고리 원자를 포함하는 3원 고리이다.

[0364] 일부 실시 형태에서, L은 $-C(R^3)(R^4)-$이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-a**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

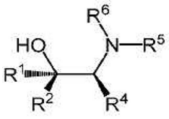
[0365] [화학식 I-a]

[0366] 

[0367] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 **I-a**의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같고, R^4 및 R^5는 수소가 아니다.

[0368] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-a-1**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

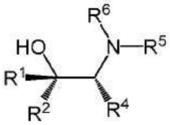
[0369] [I-a-1]

[0370] 

[0371] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같으며, R^4 및 R^5는 수소가 아니고, R^2는 R^1보다 더 큰 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I-a**의 화합물은 화학식 **I-a-1**의 구조를 갖는다.

[0372] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-a-2**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0373] [I-a-2]

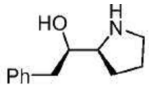
[0374] 

[0375] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같으며, R^4 및 R^5는 수소가 아니고, R^2는 R^1보다 더 큰 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I-a**의 화합물은 화학식 **I-a-2**의 구조를 갖는다.

[0376] 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 개재 질소 원자를 유일한 고리 헤테로원자로 포함하는 선택적 치환 4~10원 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된

고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 R^5가 부착된 질소 외에 고리 헤테로원자를 갖지 않는다.

[0377] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이며, R^2는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소가 아니며, R^2는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 어느 것도 수소가 아니다.

[0378] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-4} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-2} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 비닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 에티닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 벤질이고, 여기서, 벤질의 페닐 기는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -H이며, R^2는 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -H이며, R^2는 -R이고, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같으며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^2는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 선택적 치환 $-CH_2-CPh_2Me$이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-CH_2-CPh_2Me$이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0379] 일부 실시 형태에서, R^1은 -H가 아니며, R^2는 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이며, R^2는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 페닐이다.

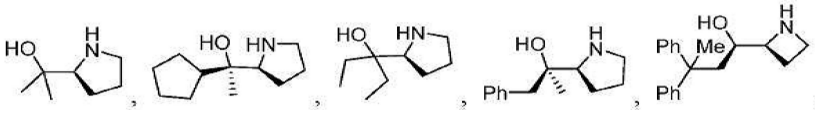
[0380] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 R이며, 여기서, R은 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-10} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{4-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 다른 하나는 R

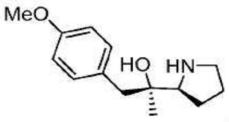
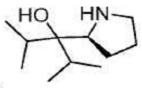
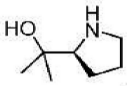
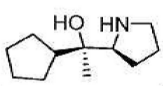
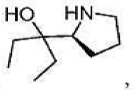
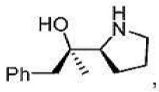
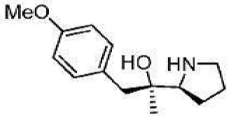
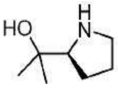
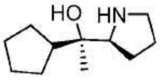
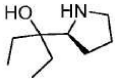
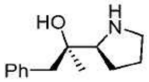
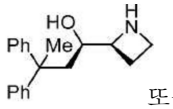
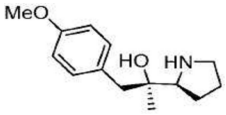
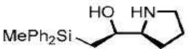
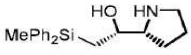
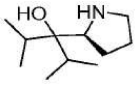
이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 본 발명에 기술된 바와 같은 환형 모이어티를 포함하는 R이며, 다른 하나는 본 발명에 기술된 바와 같은 알킬 기이다.

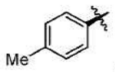
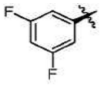
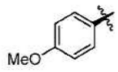
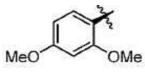
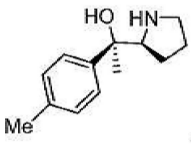
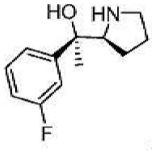
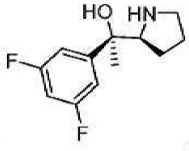
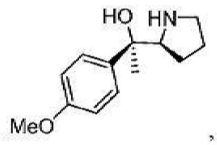
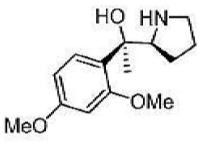
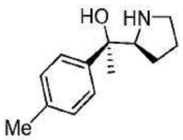
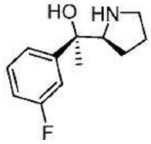
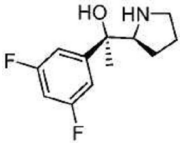
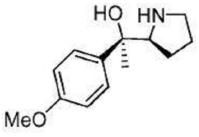
[0381] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 비치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선형 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 상이하다.

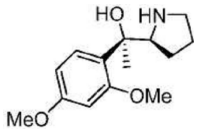
[0382] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 메틸 또는 에틸이며, 다른 하나는 비닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 메틸이며, 다른 하나는 비닐이다.

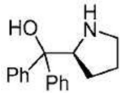
[0383] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 메틸 또는 에틸이며, 다른 하나는 에티닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 메틸이며, 다른 하나는 에티닐이다.

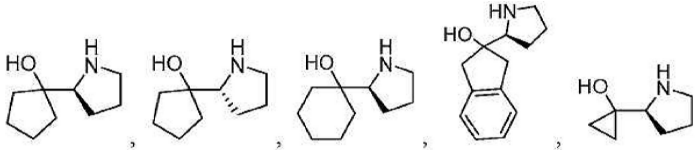
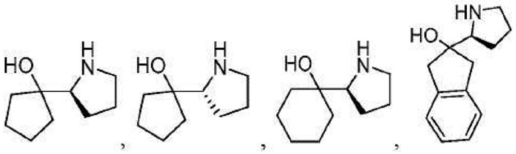
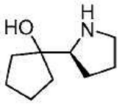
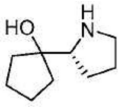
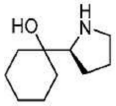
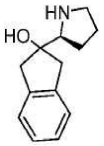
[0384] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일한 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일한 선택적 치환 C_{1-2} 알킬이며, R^1 및 R^2는 2개 이하의 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^1 둘 다는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^1 둘 다는 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^1 둘 다는 이소프로필이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 선형 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 선형 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{5-6} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R^2은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 선형 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 p-CH_3O-C_6H_4-CH_2-이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸, 에틸, 시클로헥실, 및 벤질(이는 페닐에서 선택적으로 치환됨)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, R^2는 메틸, 에틸, 시클로헥실, 및 벤질(이는 페닐에서 선택적으로 치환됨)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로헥실, 및 벤질(이는 페닐에서 선택적으로 치환됨)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 

[0385]  ,  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

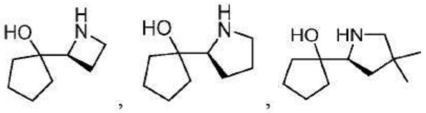
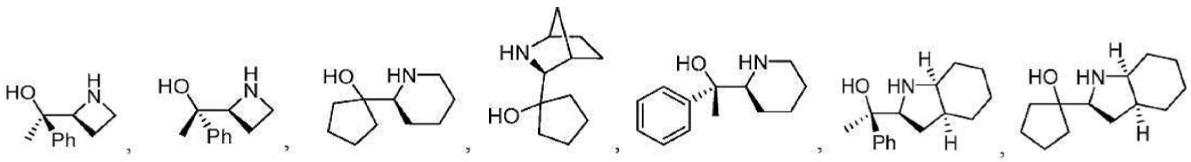
[0386] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는  ,  ,  ,  , 또는  이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서,

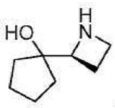
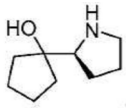
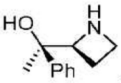
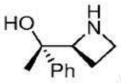
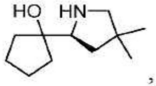
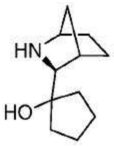
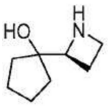
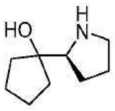
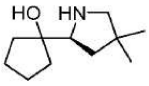
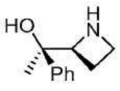
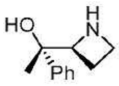
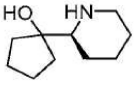
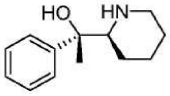
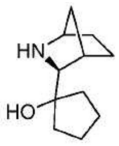
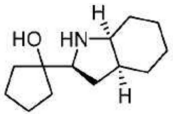
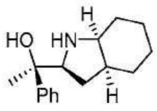
제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0387] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 아릴 기이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 독립적으로 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0388] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져서, 헤테로원자를 갖지 않는 선택적 치환 3~7원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 형성된 단환식 고리는 3원이며; 일부 실시 형태에서, 4원이며; 일부 실시 형태에서, 5원이며; 일부 실시 형태에서, 6원이며; 일부 실시 형태에서 7원이며; 일부 실시 형태에서, 8원이며; 일부 실시 형태에서 9원이며; 일부 실시 형태에서 10원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 불포화체를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화, 부분 불포화, 및/또는 부분 방향족, 예를 들어, 이환식 또는 다환식 고리(융합 포화, 부분 불포화, 및/또는 방향족 모이어티를 포함함)이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 형성된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 이러한 형성된 고리는 치환되지 않는다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2가 부착된 탄소는 키랄 탄소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 이들이 부착된 탄소는 키랄 탄소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 형성한 고리는 비대칭성을 도입하지 않으며, R^1 및 R^2가 부착된 탄소는 키랄 탄소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 상이하며, 이들이 부착된 탄소는 키랄 탄소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 형성한 고리는 비대칭성을 도입하며, R^1 및 R^2가 부착된 탄소는 키랄 탄소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 및 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 및 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0389] 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 그의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 4~7원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 4원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 5원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 6원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 7원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 8원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 9원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 10원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5가 이들의 개재 원자와 함께 형성하는 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5가 이들의 개재 원자와 함께 형성하는 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5가 이들의 개재 원자와 함께 형성하는 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5가 이들의 개재 원자와 함께 형성하는 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, R^1과 R^2 중 하나, 및 R^3과 R^4 중 하나는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 개재 원자 외에 추가의 헤테로원자를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 개재 원자 외에 추가의 고리 헤테로원자를 갖는다. 형성된 예시적인 고리는 본 발명에서 광범위하게 기술된다.

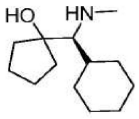
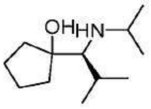
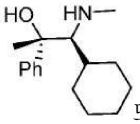
일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  , 및 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

 ,  ,  ,  ,  ,  , 및 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0390] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘은 R^3, R^4, 및 R^5 중 하나 이상 및 개재 원자와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘은 R^3 및 R^4 중 하나 또는 둘, 및 개재 원자와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘은 R^5 및 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘은 R^5, R^3 및 R^4 중 하나 또는 둘, 및 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘은 R^5, R^3 및 R^4 중 하나 또는 둘, 및 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6~20원 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나 또는 둘은 R^5, R^3 및 R^4 중 하나 또는 둘, 및 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~20원 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 R^5, R^3 및 R^4 중 하나, 및 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~20원 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 R^5, R^3 및 R^4 중 하나, 및 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~20원 이환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 9원이다.

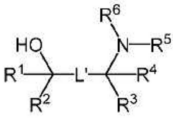
[0391] 일부 실시 형태에서, R^5는 R^1 및 R^2 중 하나 및 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^5는 R^3 및 R^4 중 하나

및 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 형성된 예시적인 고리는 본 발명에서 광범위하게 기술된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 선택적 치환 고리를 형성하도록 R^1, R^2, R^3, 또는 R^4와 함께 취해지는 것이 아니다. 일부 실시 형태에서, R^5는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 비치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 이소프로필이다.

[0392] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0393] 일부 실시 형태에서, L은 $-L'-C(R^3)(R^4)-$이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

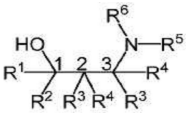
[0394] [화학식 I-b]

[0395] 

[0396] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I**의 화합물은 화학식 **I-b**의 구조를 갖는다.

[0397] 일부 실시 형태에서, L'는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L'는 $-C(R^3)(R^4)-$이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-c**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0398] [화학식 I-c]

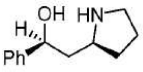
[0399] 

[0400] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I**의 화합물은 화학식 **I-c**의 구조를 갖는다.

[0401] 일부 실시 형태에서, C2 상의 하나 또는 R^3 및 R^4는 이들의 개재 원자와 함께 형성하기 위한 R^5와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, C3 상의 하나 또는 R^3 및 R^4는 이들의 개재 원자와 함께 형성하기 위한 R^5와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, C2 상의 R^3과 R^4 중 하나, 및 C3 상의 R^3과 R^4 중 하나는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 탄소 원자 상의 R^3 및 R^4는 그 탄소 원자와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, C2 상의 R^3 및 R^4는 C2와 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부

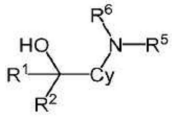
실시 형태에서, C3 상의 R^3 및 R^4는 C3과 함께 취해져서, 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 예를 들어 R^3/R^4 및 R^5, R^3/R^4 및 R^3/R^4 등에 의해 형성된 예시적인 이러한 고리 모이어티는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있으며, 예를 들어, 4원, 5원, 6원, 7원, 단환식, 이환식, 다환식, 치환 또는 비치환된 것일 수 있다((개재 원자(들) 이외의) 추가의 고리 헤테로원자를 포함함, 추가의 고리 헤테로원자를 포함하지 않음, 이들의 조합 등).

[0402] 일부 실시 형태에서, C2 상의 R^3은 수소이다. 일부 실시 형태에서, C2 상의 R^4는 수소이다. 일부 실시 형태에서, C3 상의 R^3은 수소이다. 일부 실시 형태에서, C3 상의 R^4는 수소이다. 일부 실시 형태에서, C2 상의 R^3 및 R^4 둘 다는 수소이다. 일부 실시 형태에서, C3 상의 R^3 및 R^4 둘 다는 수소이다. 일부 실시 형태에서, C2 상의 R^3 및 R^4 둘 다, 및 C3 상의 R^3 및 R^4 중 하나는 수소이다. 일부 실시 형태에서, C3 상의 R^3 및 R^4 둘 다, 및 C2 상의 R^3 및 R^4 중 하나는 수소이다.

[0403] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0404] 일부 실시 형태에서, L은 -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-d**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

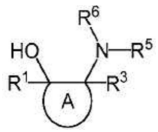
[0405] [화학식 I-d]

[0406] 

[0407] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I**의 화합물은 화학식 **I-d**의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 1,2-2가이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 시클로알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다.

[0408] 일부 실시 형태에서, R^1과 R^2 중 하나, 및 R^3과 R^4 중 하나는 R이며, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 고리, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 고리 A를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-e**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0409] [화학식 I-e]

[0410] 

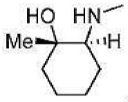
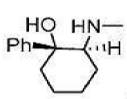
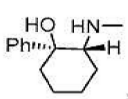
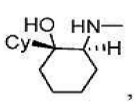
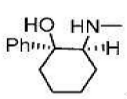
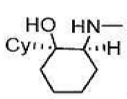
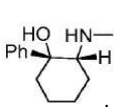
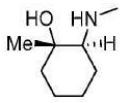
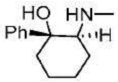
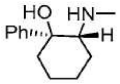
[0411] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I**의 화합물은 화학식 **I-e**의 구조를 갖는다.

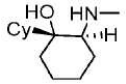
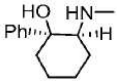
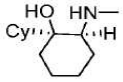
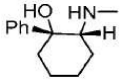
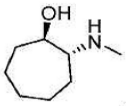
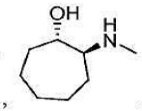
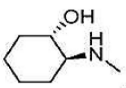
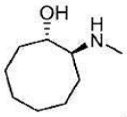
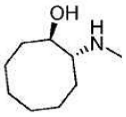
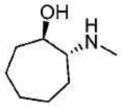
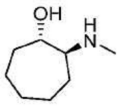
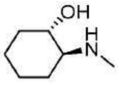
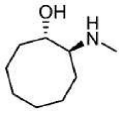
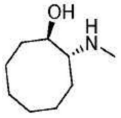
[0412] 일부 실시 형태에서, R^1과 R^2 중 하나, 및 R^4는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^1과 R^2 중 하나, 및 R^4는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 R^4는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 고리(예를 들어, 화학식 **I-e**)를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리, 예를 들어, 화학식 **I-e**에서 고리 A는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된

고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 부분 불포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 헤테로원자를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 3원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 4원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 5원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 6원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 7원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 8원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 9원 포화 지방족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 10원 포화 지방족 고리이다.

[0413] 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^1은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족 또는 페닐이며, R^5는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이며, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^1 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^1 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 5원 또는 6원 고리를 형성하며, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^1 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, R^5가 부착된 질소 외에 헤테로원자를 갖지 않는 선택적 치환 5원 포화 고리를 형성하며, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^1 및 R^5는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, R^5가 부착된 질소 외에 헤테로원자를 갖지 않는 선택적 치환 6원 포화 고리를 형성하며, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 R^1 및 R^5에 의해 형성된 고리는 비치환된다.

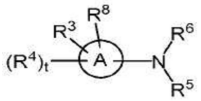
[0414] 일부 실시 형태에서, -OH 및 $-N(R^5)(R^6)$은 트랜스이다. 일부 실시 형태에서, -OH 및 $-N(R^5)(R^6)$은 시스이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 -OH가 부착된 탄소는 *R*이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 -OH가 부착된 탄소는 *S*이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족 또는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^5는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족 또는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 특정한 예시적인 데이터에 의해 입증되는 바와 같이, 트랜스 -OH 및 $-N(R^5)(R^6)$을 포함하는 화합물은 높은 수율 및/또는 부분입체 이성질 선택성을 제공할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 특정한 예시적인 데이터에 의해 입증되는 바와 같이, 트랜스 -OH 및 $-N(R^5)(R^6)$을 포함하는 화합물은 높은 수율 및 부분입체 이성질 선택성 둘 다를 제공할 수 있다.

[0415] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I-e의 화합물은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은      , 또는 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[0416] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 II, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0417] [화학식 II]

[0418] 

[0419] 여기서,

[0420] 고리 A는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며;

[0421] 각각의 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 독립적으로 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0422] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, $-C(R')_2-$, -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-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0423] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[0424] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[0425] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0426] t는 0~20이며;

[0427] R^6은 R'이며;

[0428] R^8은 $-L-R^7$, $-L-C(R^1)(R^2)-R^7$, 또는 $-L^s-R^7$이며;

[0429] R^7은 -OH 또는 -SH이며;

[0430] L은 공유 결합, 또는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며;

[0431] L'는 공유 결합, 선택적 치환 2가 C_{1-3} 알킬렌, $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$, -Cy-, 또는 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$이며;

[0432] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

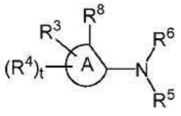
[0433] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0434] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[0435] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[0436] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 **II-a**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

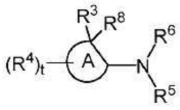
[0437] [화학식 II-a]

[0438] 

[0439] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **II**의 화합물은 화학식 **II-a**의 구조를 갖는다.

[0440] 일부 실시 형태에서, 구조 **II-a**의 제공된 화합물은 화학식 **II-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0441] [화학식 II-b]

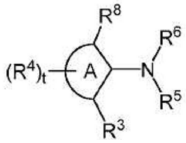


[0442]

[0443] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 II-a의 화합물은 화학식 II-b의 구조를 갖는다.

[0444] 일부 실시 형태에서, 구조 II-a의 제공된 화합물은 화학식 II-c, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0445] [화학식 II-c]



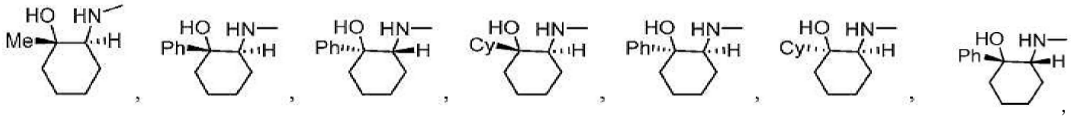
[0446]

[0447] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 II-a의 화합물은 화학식 II-c의 구조를 갖는다.

[0448] 일부 실시 형태에서, R^8은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 선택적 치환 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, t는 0이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 시클로헥실이다.

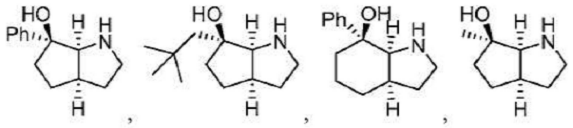
[0449] 일부 실시 형태에서, 고리 A는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는, 선택적으로 이환식 또는 다환식 시스템의 일부로서의 적어도 하나의 단환식 포화 또는 부분 불포화 단환식 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 적어도 하나의 단환식 포화 또는 부분 불포화 단환식 고리 모이어티, 및 선택적으로 하나 이상의 방향족 단환식 모이어티를 포함하는 이환식 또는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 적어도 하나의 포화 단환식 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^8은 고리 A의 sp^3 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^8은 고리 A의 sp^3 탄소 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^3은 고리 A의 sp^3 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^3은 고리 A의 sp^3 탄소 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, $-N(R^5)(R^6)$은 고리 A의 sp^3 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, $-N(R^5)(R^6)$은 고리 A의 sp^3 탄소 고리 원자에 연결된다.

[0450] 일부 실시 형태에서, 고리 A는 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^8 및 $-N(R^5)(R^6)$은 시스이다. 일부 실시 형태에서, R^8 및 $-N(R^5)(R^6)$은 트랜스이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 II의 제공된 화합물은



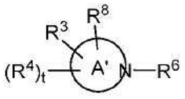
, 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0451] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 II-c의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, R^3 및 R^5는 R이며, 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식

II의 제공된 화합물은  , 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0452] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0453] [화학식 III]

[0454] 

[0455] 여기서,

[0456] 고리 A'는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이고, 여기서, 고리 A'는 $-N(R^6)-$ 모이어티를 포함하며;

[0457] 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0458] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —c≡c—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, $-C(R')_2-$, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, $-P(OR')[B(R')_3]-$, $-OP(O)(OR')O-$, $-OP(O)(SR')O-$, $-OP(O)(R')O-$, $-OP(O)(NR')O-$, $-OP(OR')O-$, $-OP(SR')O-$, $-OP(NR')O-$, $-OP(R')O-$, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0459] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[0460] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[0461] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0462] t는 0~20이며;

[0463] R^6은 R'이며;

[0464] R^8은 $-L-R^7$, $-L-C(R^1)(R^2)-R^7$, 또는 $-L^s-R^7$이며;

[0465] R^7은 -OH 또는 -SH이며;

[0466] L은 공유 결합, 또는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며;

[0467] L'는 공유 결합, 선택적 치환 2가 C_{1-3} 알킬렌, $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$, -Cy-, 또는 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$이며;

[0468] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

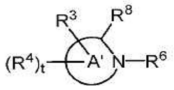
[0469] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0470] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[0471] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[0472] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **III-a**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

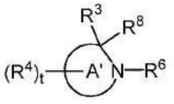
[0473] [화학식 III-a]

[0474] 

[0475] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **III**의 화합물은 화학식 **III-a**의 구조를 갖는다.

[0476] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **III-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0477] [화학식 III-b]

[0478] 

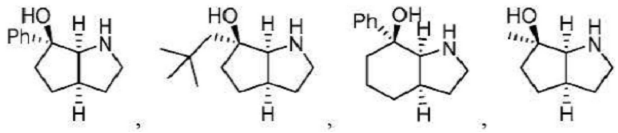
[0479] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **III-a**의 화합물은 화학식 **III-b**의 구조를 갖는다.

[0480] 일부 실시 형태에서, R^8은 $-N(R^6)-$ (N^1)에서의 질소 원자 다음의 탄소 원자(C^2)에 결합된다(예를 들어, 화학식 **III-a**, 화학식 **III-b** 등). 일부 실시 형태에서, R^8은 C^2 다음의 탄소 원자(C^3)에 결합된다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C^2가 아닌 C^3 다음의 탄소 원자(C^4)에 결합된다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C^3이 아닌 C^4 다음의 탄소 원자(C^5)에 결합된다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C^4가 아닌 C^5 다음의 탄소 원자(C^6)에 결합된다.

[0481] 일부 실시 형태에서, R^8은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 선택적 치환 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, t는 0이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 시클로헥실이다.

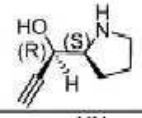
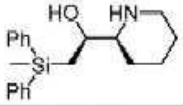
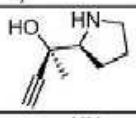
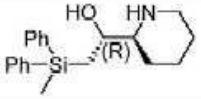
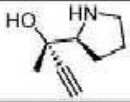
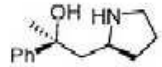
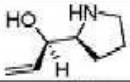
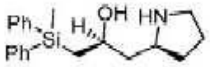
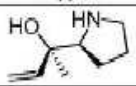
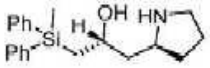
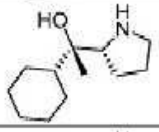
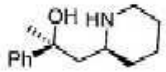
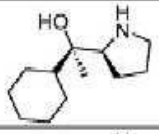
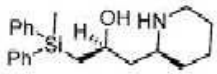
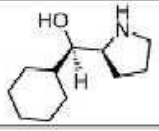
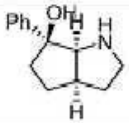
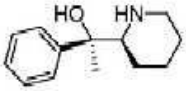
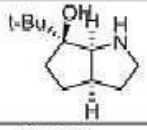
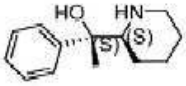
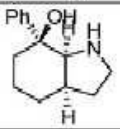
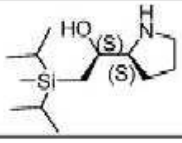
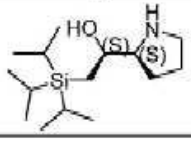
[0482] 일부 실시 형태에서, 고리 A'는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이고, 여기서, 고리 A'는 $-N(R^6)-$ 모이어티를 포함한

다. 일부 실시 형태에서, 고리 A'는 본 발명에 기술된 바와 같은 고리 A이며, 여기서, 고리 A는 질소 고리 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리 A'는, 선택적으로 이환식 또는 다환식 시스템의 일부로서의 적어도 하나의 단환식 포화 또는 부분 불포화 단환식 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리 A'는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A'는 적어도 하나의 단환식 포화 또는 부분 불포화 단환식 고리 모이어티, 및 선택적으로 하나 이상의 방향족 단환식 모이어티를 포함하는 이환식 또는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A'는 적어도 하나의 포화 단환식 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^8은 고리 A'의 sp^3 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^8은 고리 A'의 sp^3 탄소 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^3은 고리 A'의 sp^3 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^3은 고리 A'의 sp^3 탄소 고리 원자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^6이 부착된 질소는 sp^3이다.

[0483] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 제공된 화합물은  , , , , 및 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 제공된 화합물은 하기 표 4에 열거된 화합물 및 이들의 염으로부터 선택된다.

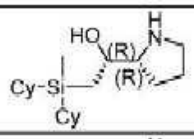
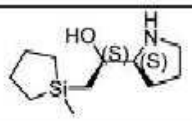
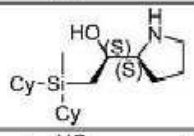
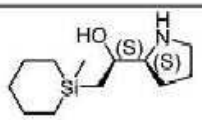
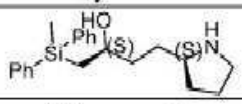
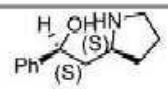
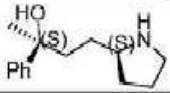
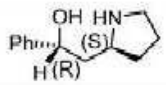
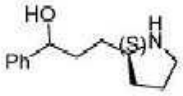
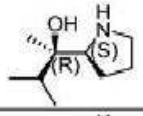
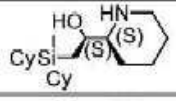
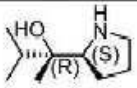
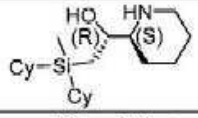
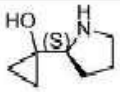
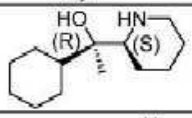
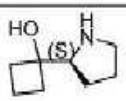
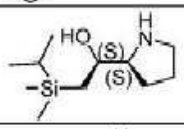
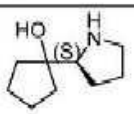
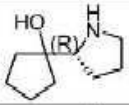
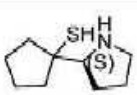
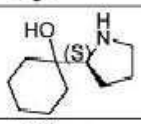
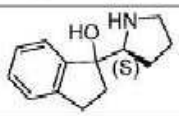
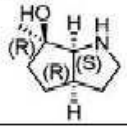
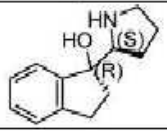
[0484] [표 1]

예시적인 화합물.

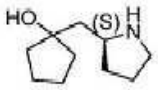
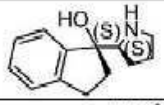
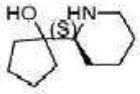
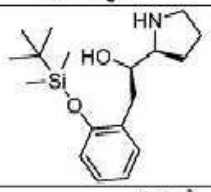
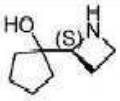
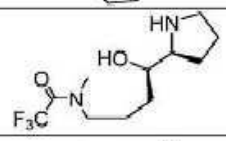
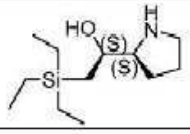
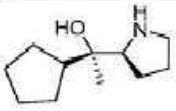
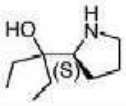
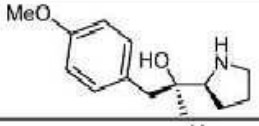
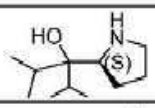
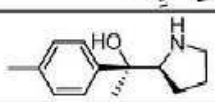
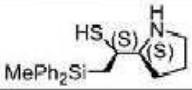
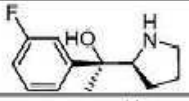
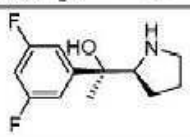
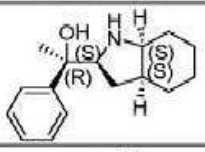
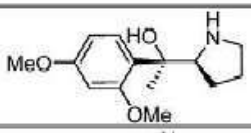
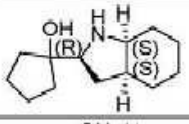
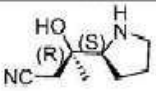
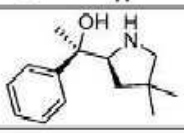
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
WV-CA-001		WV-CA-012	
WV-CA-002		WV-CA-012-R	
WV-CA-002-S		WV-CA-013	
WV-CA-003		WV-CA-014	
WV-CA-004		WV-CA-014-R	
WV-CA-005-D		WV-CA-015	
WV-CA-005-L		WV-CA-016	
WV-CA-006		WV-CA-021	
WV-CA-011		WV-CA-022	
WV-CA-011-S		WV-CA-023	
WV-CA-040		WV-CA-050	

[0485]

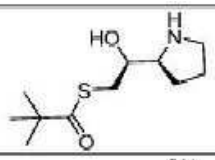
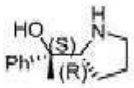
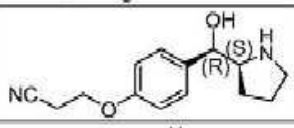
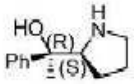
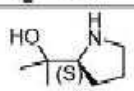
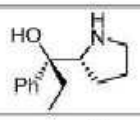
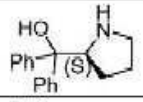
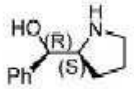
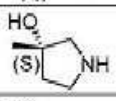
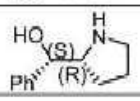
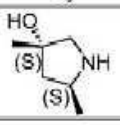
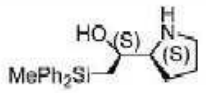
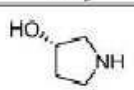
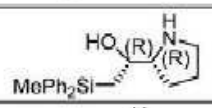
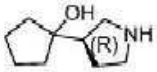
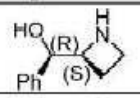
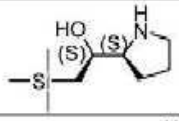
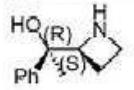
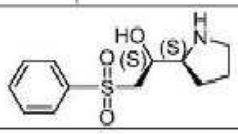
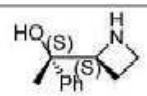
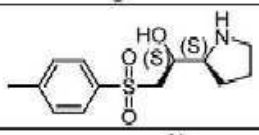
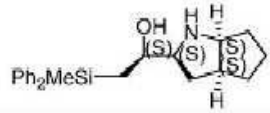
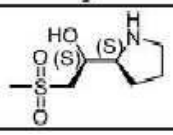
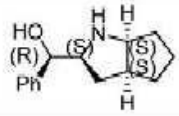
[0486]

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	
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	

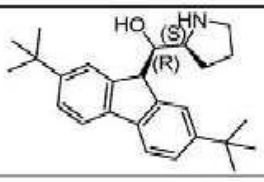
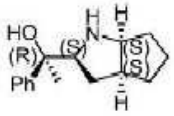
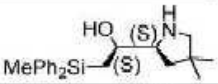
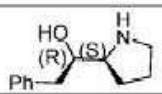
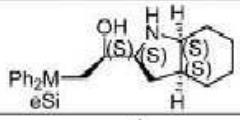
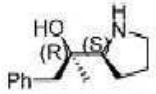
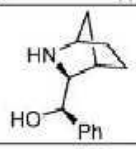
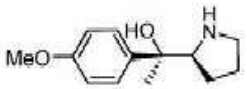
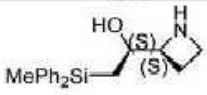
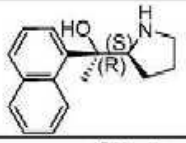
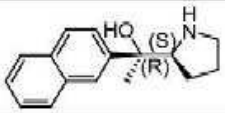
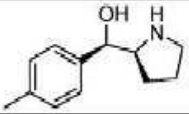
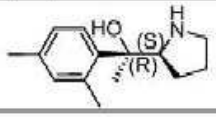
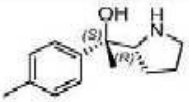
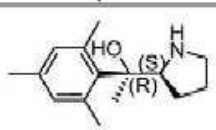
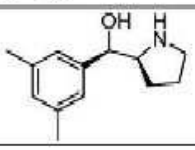
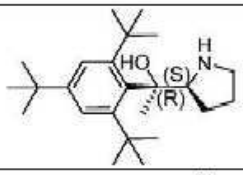
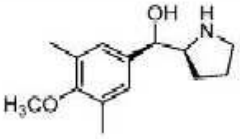
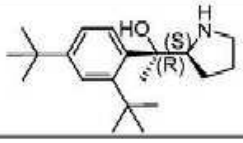
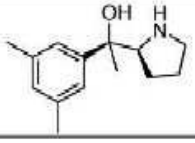
[0487]

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	
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	

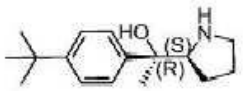
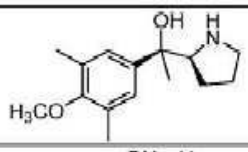
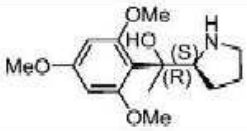
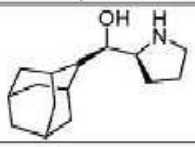
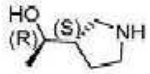
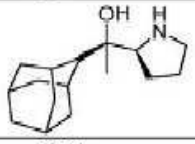
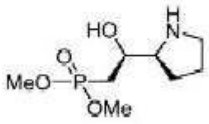
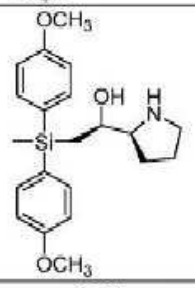
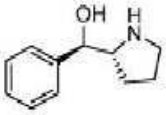
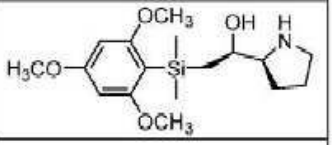
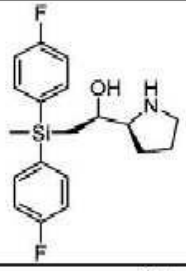
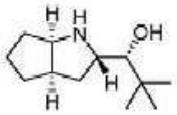
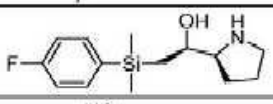
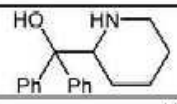
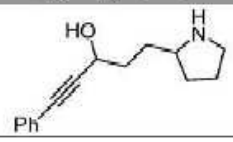
[0488]

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	
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	

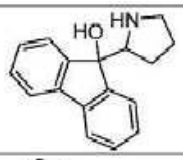
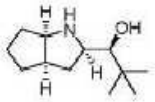
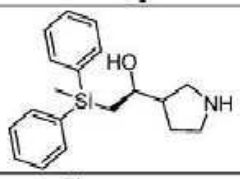
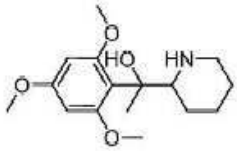
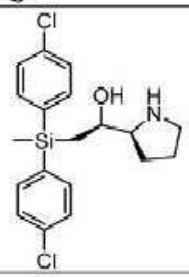
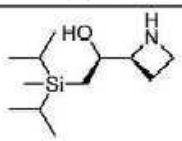
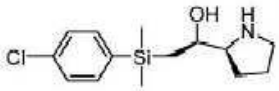
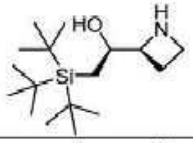
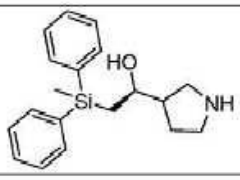
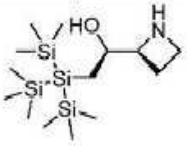
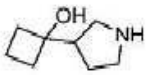
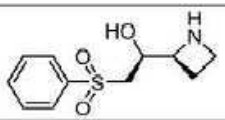
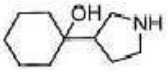
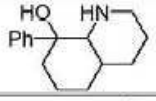
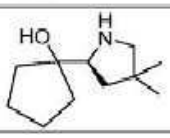
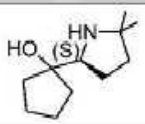
[0489]

WV-CA-110		WV-CA-121	
WV-CA-111		WV-CA-122	
WV-CA-112		WV-CA-123	
WV-CA-113		WV-CA-124	
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	

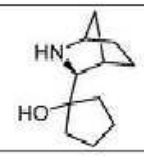
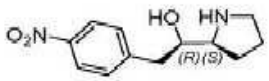
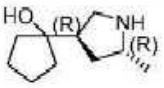
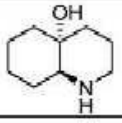
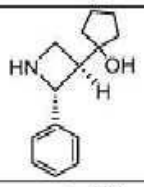
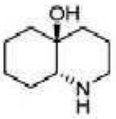
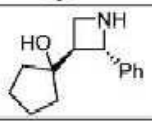
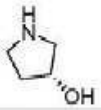
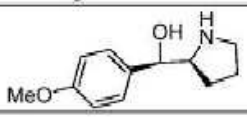
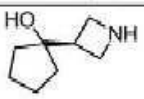
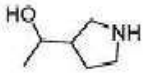
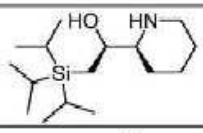
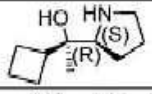
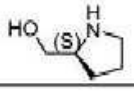
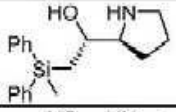
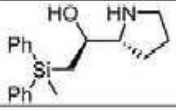
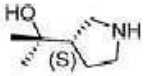
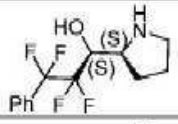
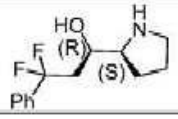
[0490]

WV-CA-131		WV-CA-151	
WV-CA-132		WV-CA-152	
WV-CA-133		WV-CA-153	
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	

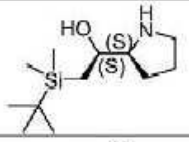
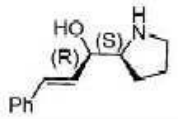
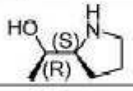
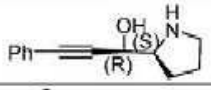
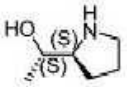
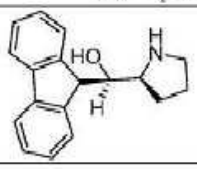
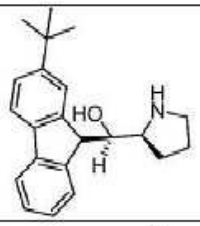
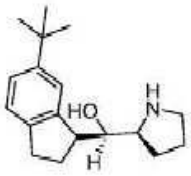
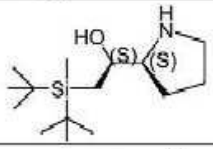
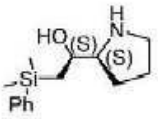
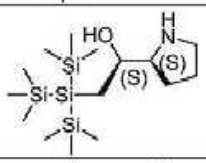
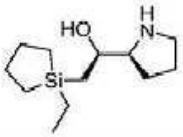
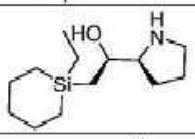
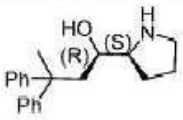
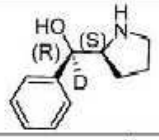
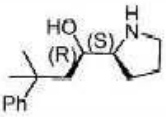
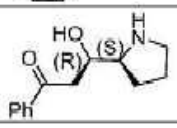
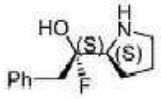
[0491]

WV-CA-164		WV-CA-175	
WV-CA-165		WV-CA-176	
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	

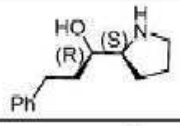
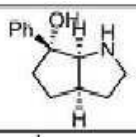
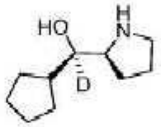
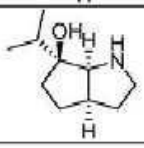
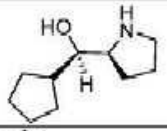
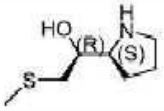
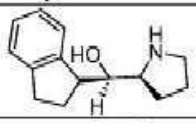
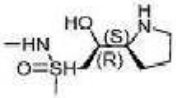
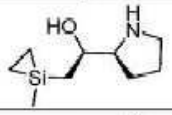
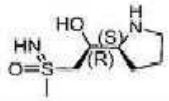
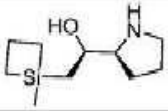
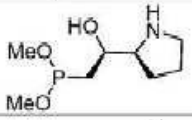
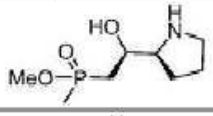
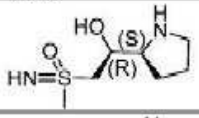
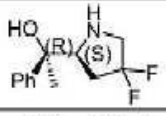
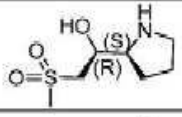
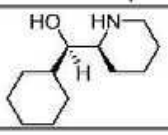
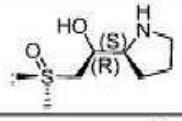
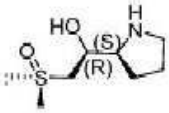
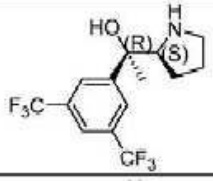
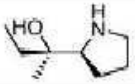
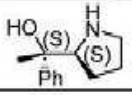
[0492]

WV-CA-202		WV-CA-231	
WV-CA-203		WV-CA-233	
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	

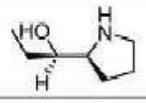
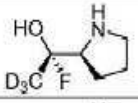
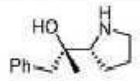
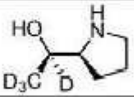
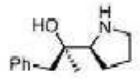
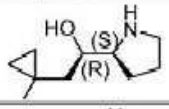
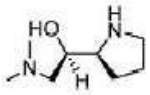
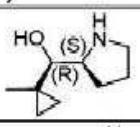
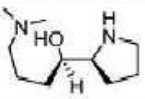
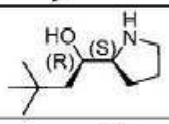
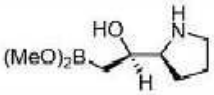
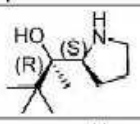
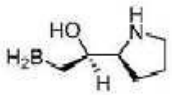
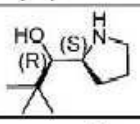
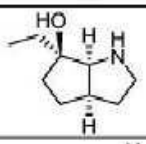
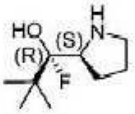
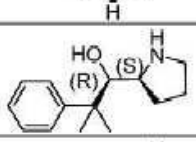
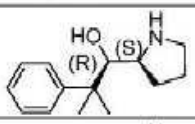
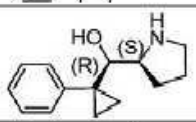
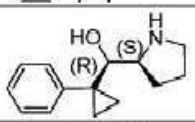
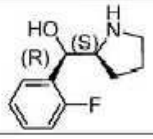
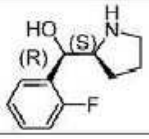
[0493]

WV-CA-312		WV-CA-322	
WV-CA-313		WV-CA-323	
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	

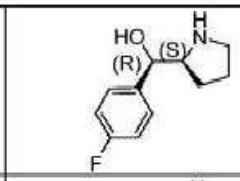
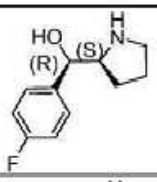
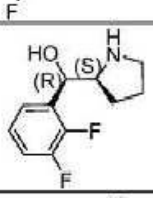
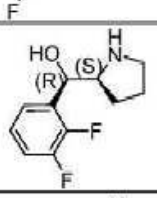
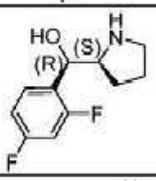
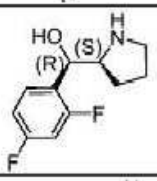
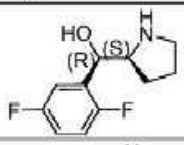
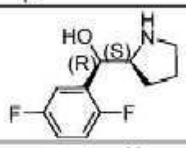
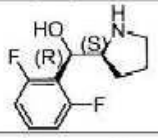
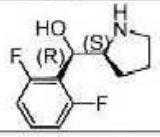
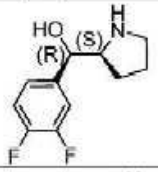
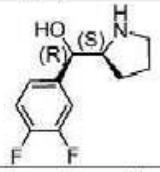
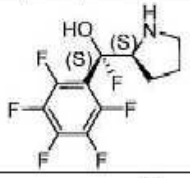
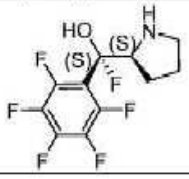
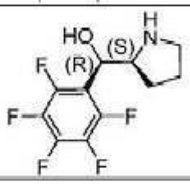
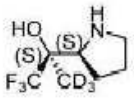
[0494]

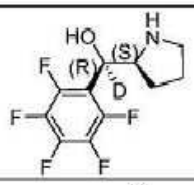
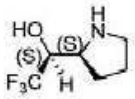
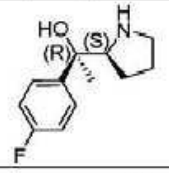
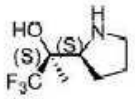
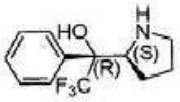
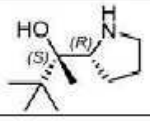
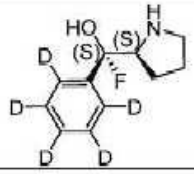
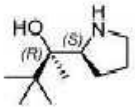
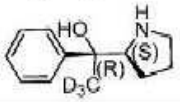
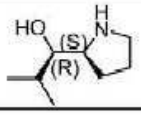
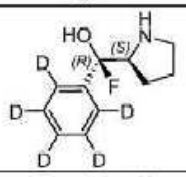
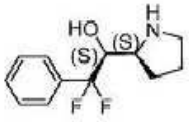
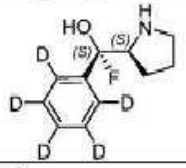
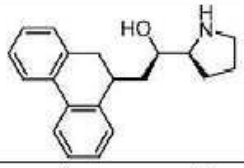
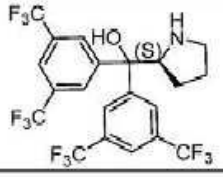
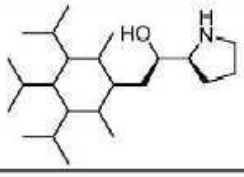
WV-CA-331		WV-CA-341	
WV-CA-332		WV-CA-342	
WV-CA-333		WV-CA-343	
WV-CA-334		WV-CA-344	
WV-CA-335		WV-CA-344a	
WV-CA-336		WV-CA-345	
WV-CA-337		WV-CA-346	
WV-CA-338		WV-CA-347	
WV-CA-339		WV-CA-348	
WV-CA-349		WV-CA-358	
WV-CA-350		WV-CA-359	

[0495]

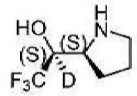
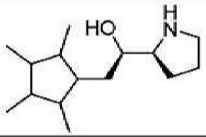
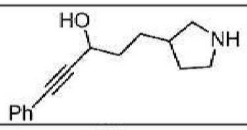
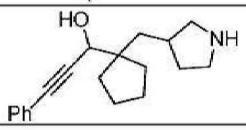
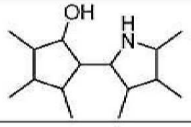
WV-CA-351		WV-CA-360	
WV-CA-352		WV-CA-361	
WV-CA-352a		WV-CA-363	
WV-CA-353		WV-CA-364	
WV-CA-354		WV-CA-365	
WV-CA-355		WV-CA-366	
WV-CA-356		WV-CA-367	
WV-CA-357		WV-CA-368	
WV-CA-369		WV-CA-369	
WV-CA-370		WV-CA-370	
WV-CA-371		WV-CA-371	

[0496]

WV-CA-372		WV-CA-372	
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	
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	

[0497]

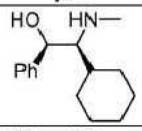
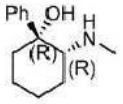
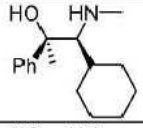
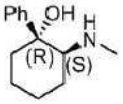
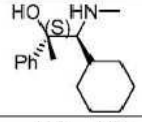
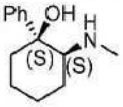
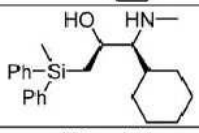
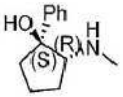
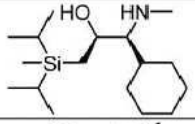
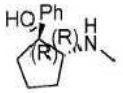
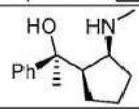
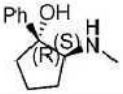
WV-CA-394		WV-CA-410	
WV-CA-419		WV-CA-421	
WV-CA-420			

[0498]

[0499] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 1로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

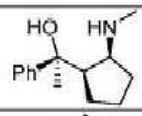
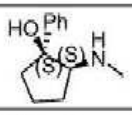
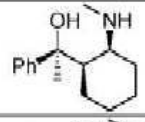
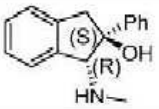
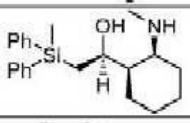
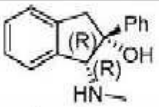
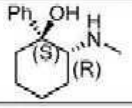
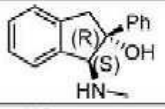
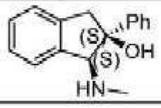
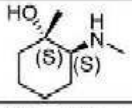
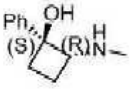
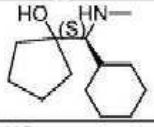
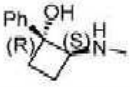
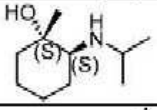
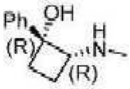
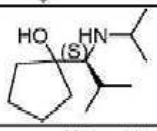
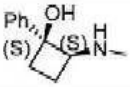
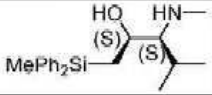
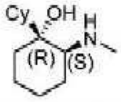
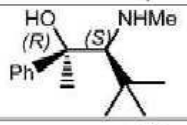
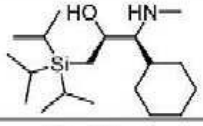
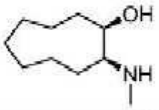
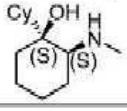
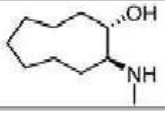
[0500] [표 2]

예시적인 화합물.

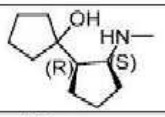
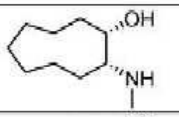
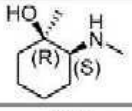
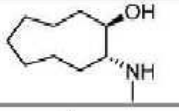
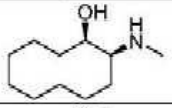
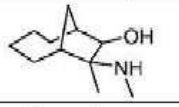
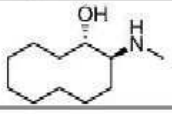
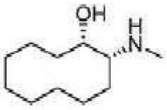
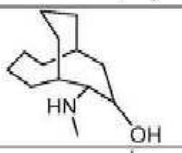
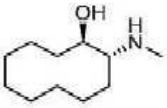
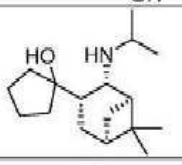
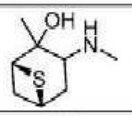
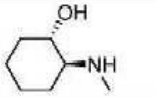
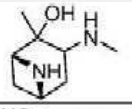
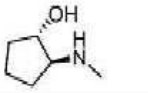
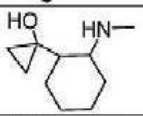
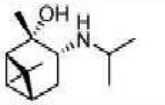
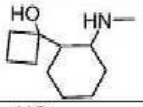
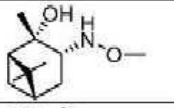
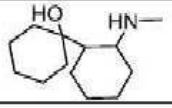
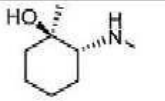
화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
WV-CA-007		WV-CA-025	
WV-CA-008		WV-CA-026	
WV-CA-008-S		WV-CA-027	
WV-CA-009		WV-CA-028	
WV-CA-010		WV-CA-029	
WV-CA-017		WV-CA-030	

[0501]

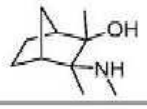
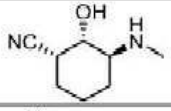
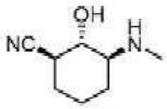
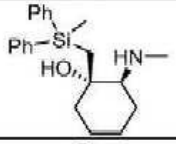
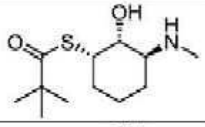
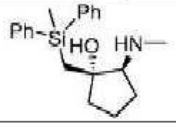
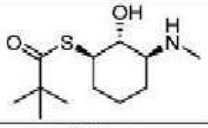
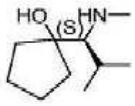
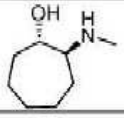
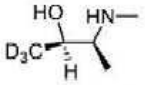
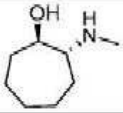
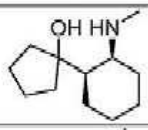
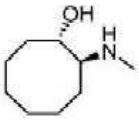
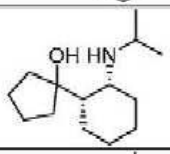
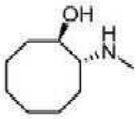
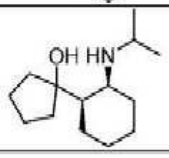
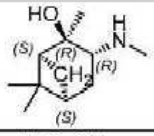
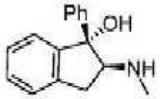
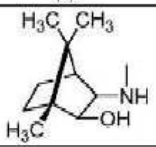
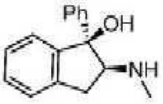
[0502]

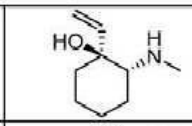
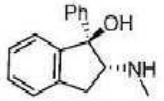
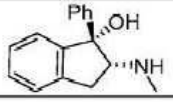
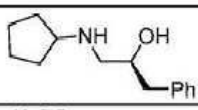
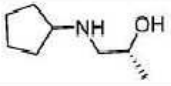
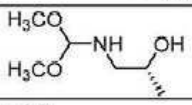
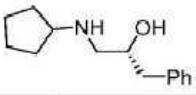
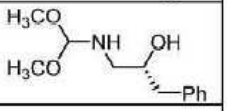
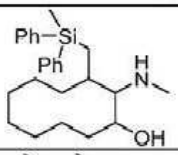
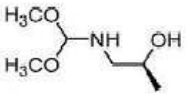
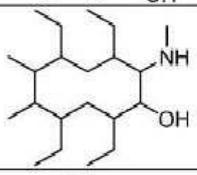
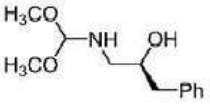
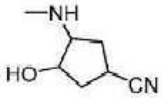
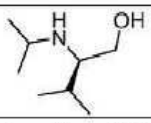
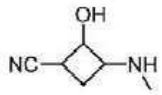
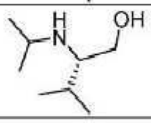
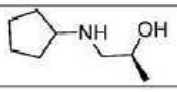
WV-CA-018		WV-CA-031	
WV-CA-019		WV-CA-032	
WV-CA-020		WV-CA-033	
WV-CA-024		WV-CA-034	
WV-CA-035		WV-CA-070-S	
WV-CA-036		WV-CA-071S	
WV-CA-037		WV-CA-075-S	
WV-CA-038		WV-CA-092	
WV-CA-039		WV-CA-114	
WV-CA-047		WV-CA-115	
WV-CA-055		WV-CA-135	
WV-CA-061		WV-CA-136	

[0503]

WV-CA-066-R		WV-CA-137	
WV-CA-070		WV-CA-138	
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	

[0504]

WV-CA-168		WV-CA-217	
WV-CA-218		WV-CA-302	
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	

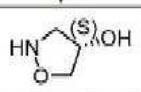
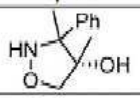
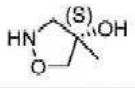
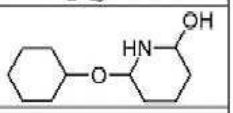
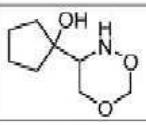
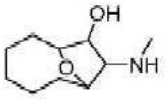
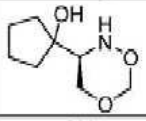
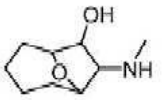
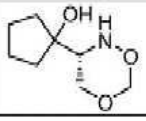
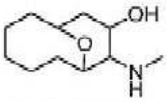
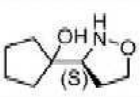
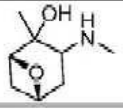
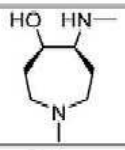
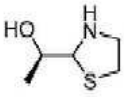
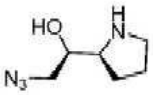
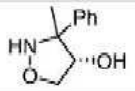
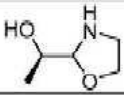
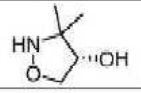
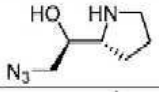
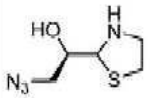
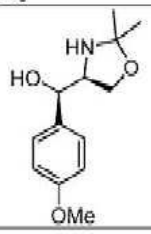
WV-CA-235		WV-CA-392	
WV-CA-393		WV-CA-412	
WV-CA-401		WV-CA-413	
WV-CA-402		WV-CA-414	
WV-CA-404		WV-CA-415	
WV-CA-405		WV-CA-416	
WV-CA-406		WV-CA-417	
WV-CA-407		WV-CA-418	
WV-CA-411			

[0505]

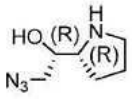
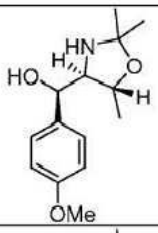
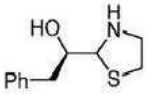
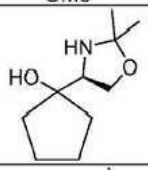
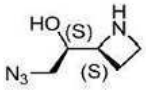
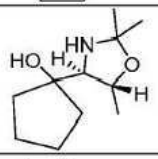
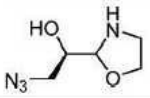
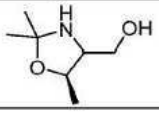
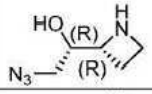
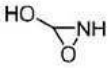
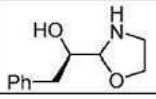
[0506] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 2로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 2로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

[0507] [표 3]

예시적인 화합물.

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
WV-CA-085		WV-CA-179	
WV-CA-086		WV-CA-184	
WV-CA-087		WV-CA-185	
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	

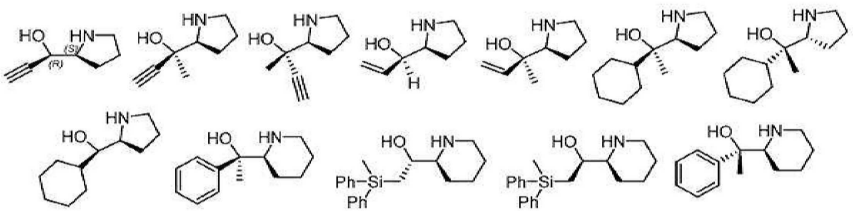
[0508]

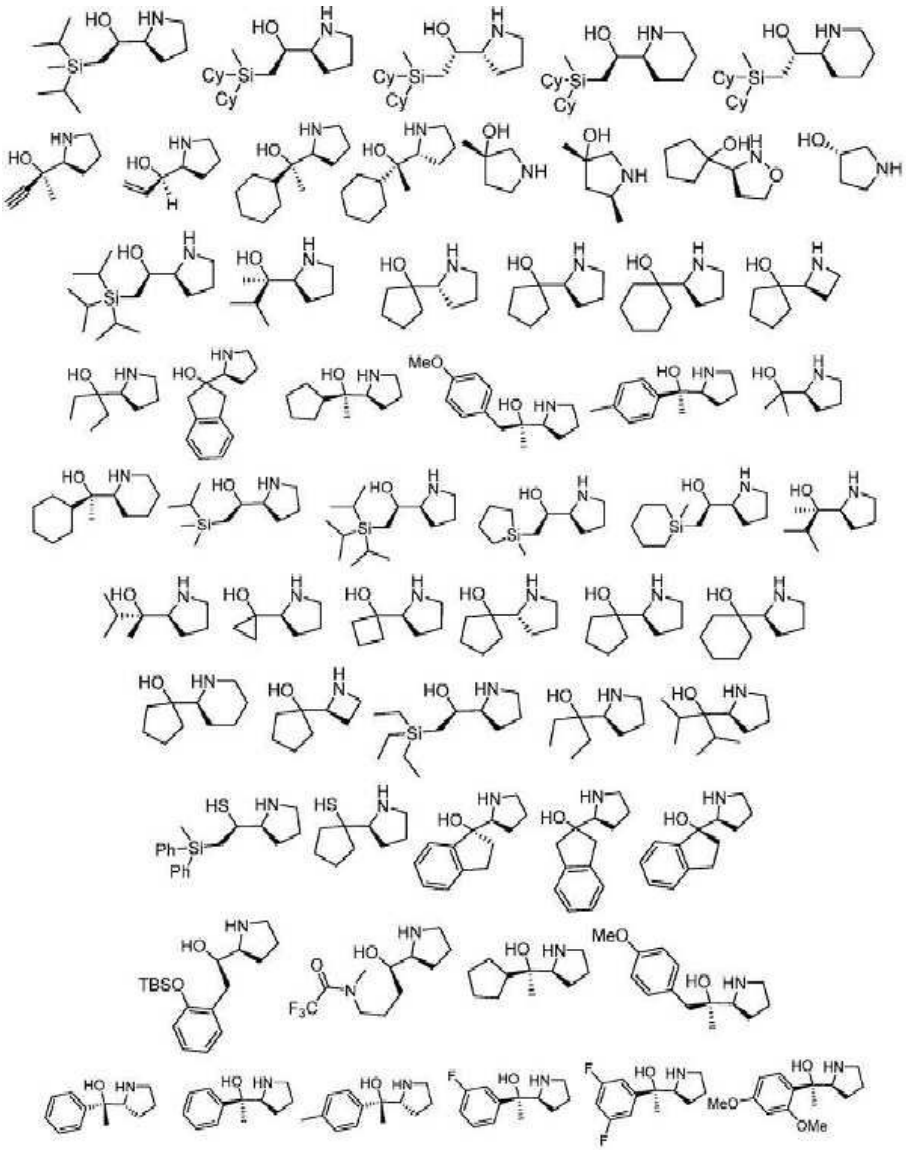
WV-CA-195		WV-CA-213	
WV-CA-196		WV-CA-214	
WV-CA-197		WV-CA-215	
WV-CA-198		WV-CA-403	
WV-CA-199		WV-CA-422	
WV-CA-200			

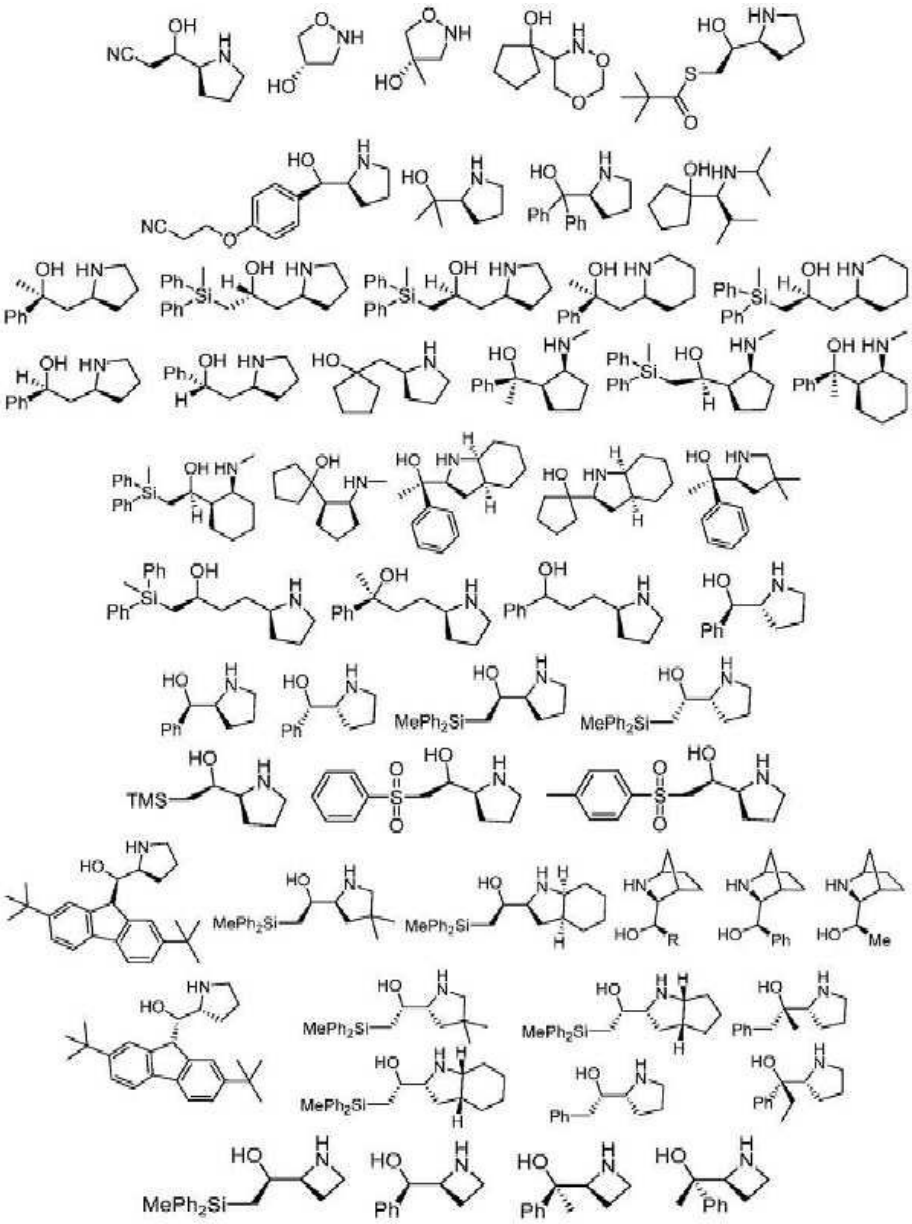
[0509]

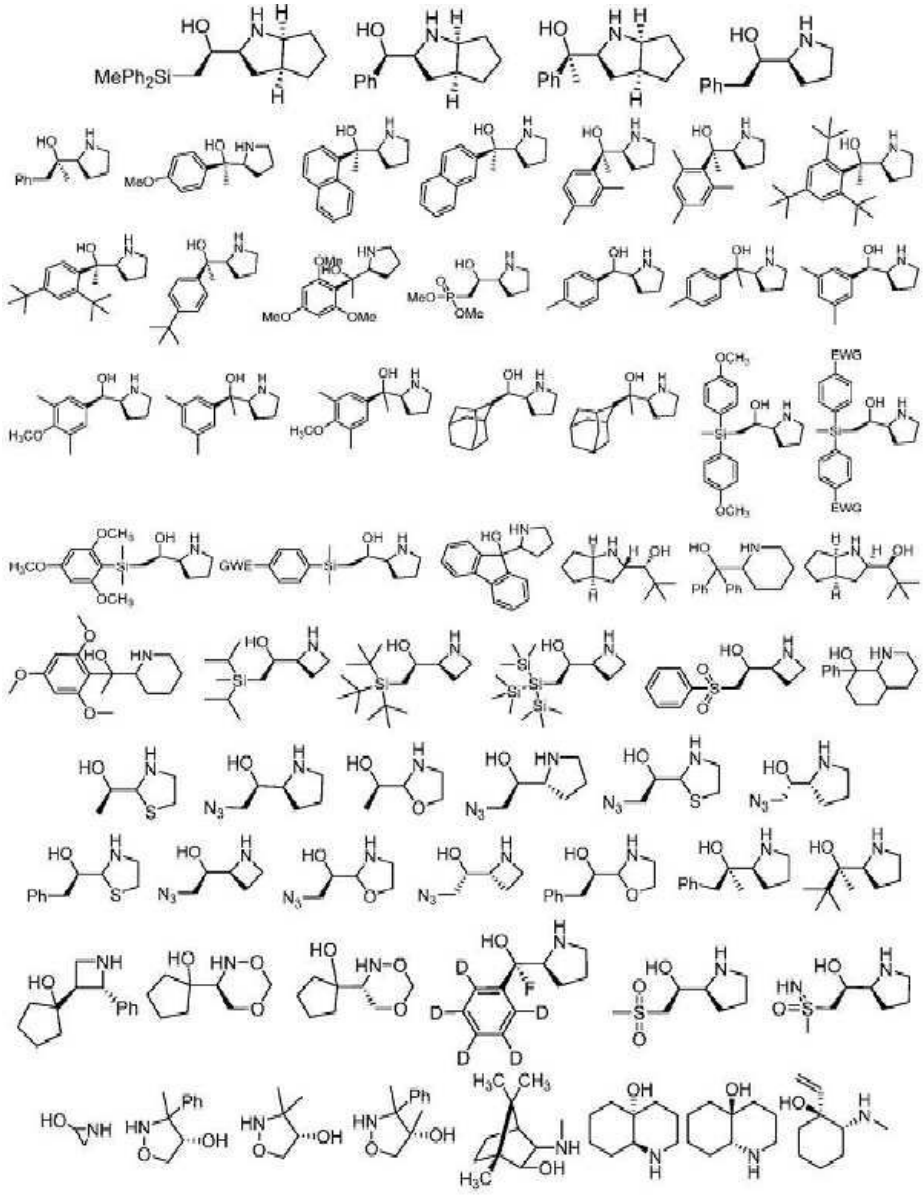
[0510] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 3으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

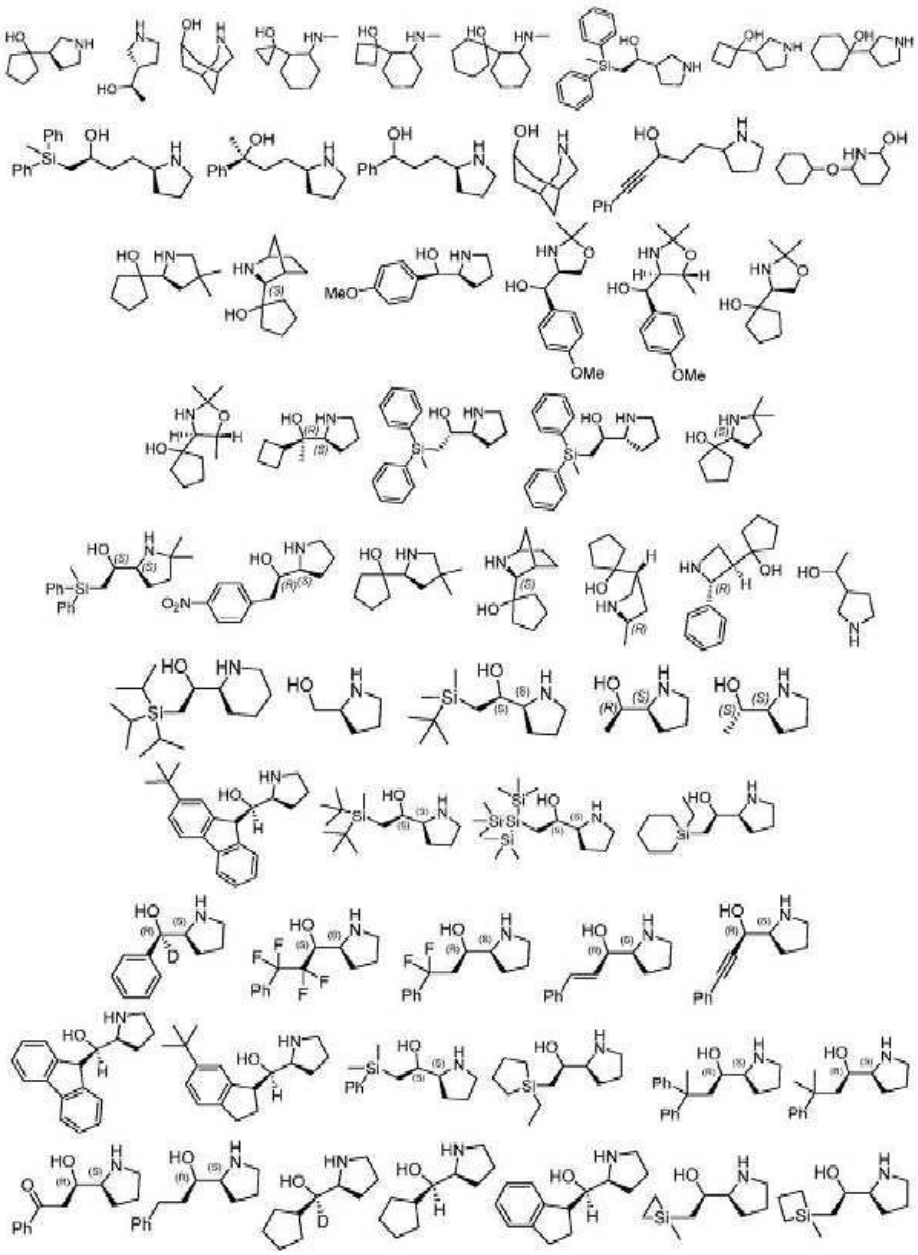
[0511] [표 4] 예시적인 화합물.

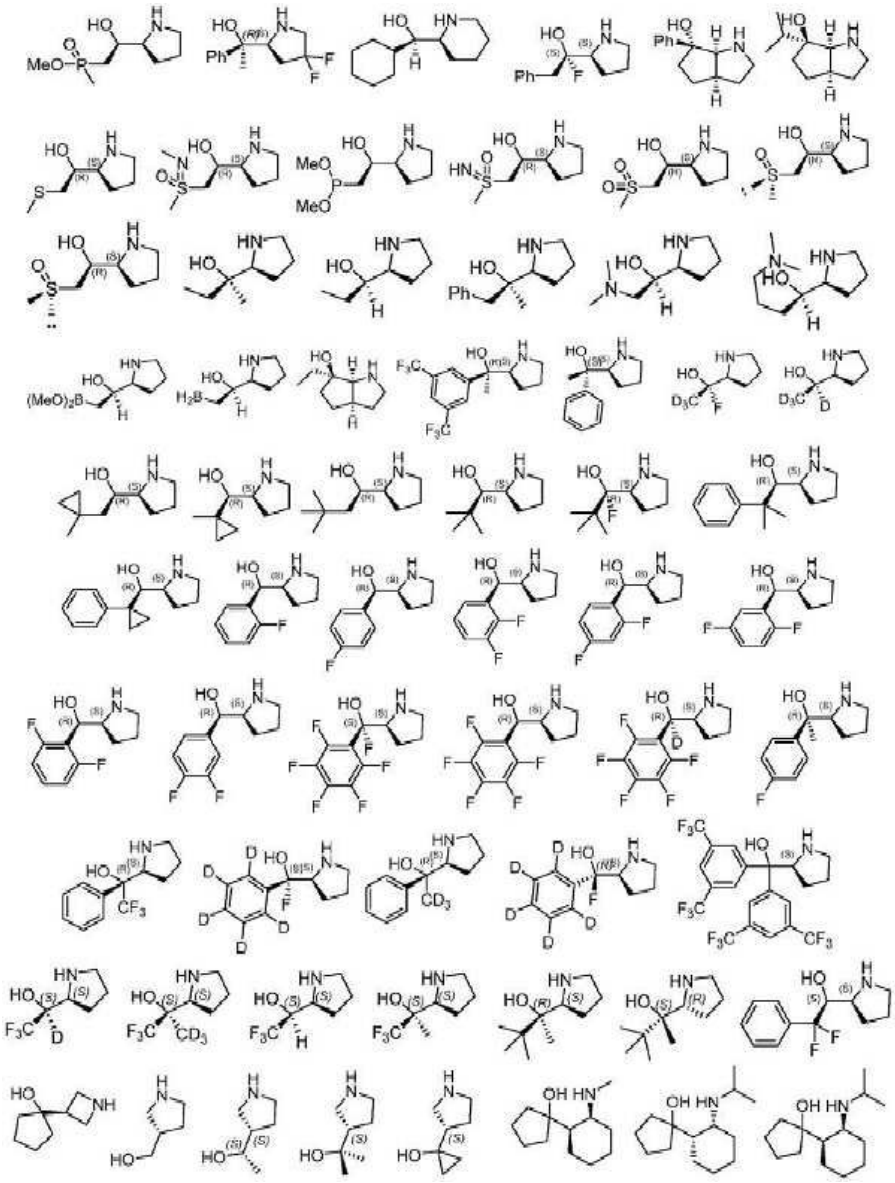
[0512] 

[0513] 

[0514] 

[0515] 

[0516] 



[0517]

[0518]

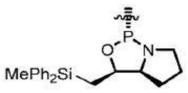
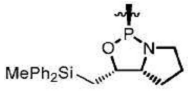
[0519] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 4로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 표 4로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

[0520] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염은 하나 이상의 키랄 원소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 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, 또는 III-b의 제공된 화합물, 또는 이들의 염은 키랄이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 화합물, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 화합물, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 입체순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 화합물, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 부분입체이성질체 순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 화합물, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 거울상 이성질체 순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키랄 화합물, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 부분입체이성질체 및 거울상 이성질체

순도의 것이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염으로부터 제조되고 화학식 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, 또는 III-b의 화합물의 키랄 원소를 포함하는 화합물, 예를 들어, 화학식 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, VIII의 화합물, 또는 이들의 염을 제공한다.

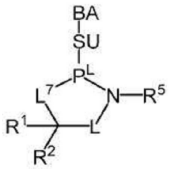
[0521] 키랄 보조 화합물의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있으며 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 표에서의 다수를 포함하여 많은 화합물이 제조되고 특성화되었다. 본원에 기술된 많은 화합물은 키랄 보조제로서 사용되는 경우 높은 입체선택성 및/또는 순도를 제공할 수 있다.

[0522] 포스포르아미다이트

[0523] 많은 실시 형태에서, 키랄 보조제는 키랄 보조제의 부재와 비교하여 연결 인 키랄 중심을 입체선택적으로 형성하는 데 사용되는 키랄적 순수 포스포르아미다이트를 제조하는 데 이용된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 포스포르아미다이트로서 이용될 수 있는 화학식 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, 또는 VI-e의 화합물, 또는 이들의 염을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 생성물 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및/또는 키랄 비-제어된 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있으며, 이러한 연결에 있어서, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 포스포르아미다이트는 쉽게 이용될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 핵염기는 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 포스포르아미다이트에서 차단될 수 있으며, 핵염기는 예를 들어 합성 사이클 후 탈차단될 수 있다. 핵염기를 차단 및 탈차단(보호)하는 기술은 당업계에 널리 공지되어 있으며 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 포스포르아미다이트를 제조하는 기술이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 예시적인 기술은 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것을 포함한다. 예시된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트는  또는  를 포함하는 DPSE-포스포르아미다이트이다.

[0524] 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0525] [화학식 IV]

[0526] 

[0527] 여기서,

[0528] P^L은 P(=W), P, 또는 P→B(R')$_3$이며;

[0529] W는 O, S 또는 Se이며;

[0530] L은 공유 결합, 또는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며;

[0531] L'는 공유 결합, 선택적 치환 2가 C_{1-3} 알킬렌, $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$, -Cy-, 또는 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$이며;

[0532] 각각의 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 독립적으로 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0533] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, $-C(R')_2-$, -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-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0534] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

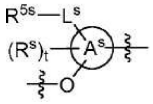
[0535] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[0536] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0537] L^7은 -O- 또는 -S-이며;

[0538] R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 -H가 아니며;

[0539] BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이며;

[0540] SU는 $-L^s-O-$ 또는  (여기서, SU는 산소 원자를 통하여 인 원자에 연결됨)이며;

[0541] 각각의 R^s는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-Si(R)_3$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-R'$, $-O-L^s-Si(R)_3$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$, 또는 $-O-L^s-N(R')_2$이며;

[0542] t는 0~20이며;

[0543] 고리 A^s는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며;

[0544] R^{5s}는 R^s이며;

[0545] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0546] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으

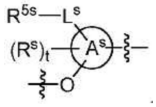
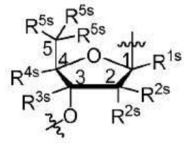
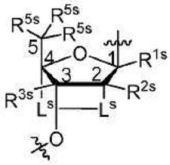
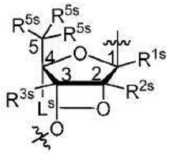
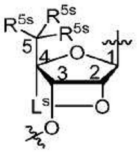
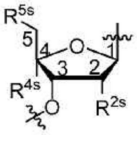
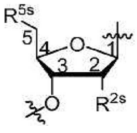
로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[0547] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0548] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

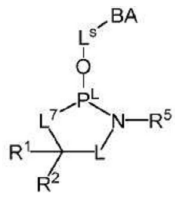
[0549] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[0550] 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=W)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 $P{\rightarrow}B(R')_3$이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 키랄 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *R*p이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *S*p이다.

[0551] 일부 실시 형태에서, SU는 $-L^s-O-$이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} 및 R^{5s}는 독립적으로 R^s이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0552] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **IV**의 화합물은 하기 화학식 **IV-a**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0553] [화학식 IV-a]

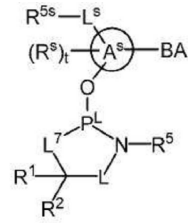


[0554]

[0555] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IV**의 제공된 화합물은 화학식 **IV-a**의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 단환식 또는 이환식 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 단환식 또는 이환식 5~20원 헤테로시클릴 고리이며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 2가 테트라히드로푸란 고리이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IV-a**에서의 BA는 푸라노스 모이어티의 C1에 결합되며, 화학식 **IV-a**에서의 -O-는 푸라노스 모이어티의 C3에 결합된다.

[0556] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **IV**의 화합물은 하기 화학식 **IV-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0557] [화학식 IV-b]

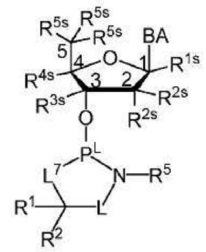


[0558]

[0559] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IV**의 제공된 화합물은 화학식 **IV-b**의 구조를 갖는다.

[0560] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **IV**의 화합물은 하기 화학식 **IV-c-1**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0561] [화학식 IV-c-1]

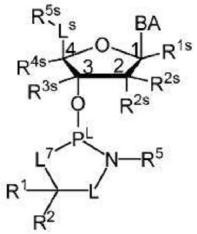


[0562]

[0563] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IV**의 제공된 화합물은 화학식 **IV-c-1**의 구조를 갖는다.

[0564] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **IV**의 화합물은 하기 화학식 **IV-c-2**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0565] [화학식 IV-c-2]

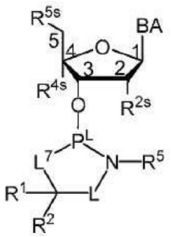


[0566]

[0567] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 제공된 화합물은 화학식 IV-c-2의 구조를 갖는다.

[0568] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IV-d, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0569] [화학식 IV-d]

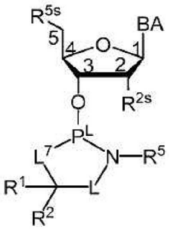


[0570]

[0571] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 제공된 화합물은 화학식 IV-d의 구조를 갖는다.

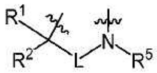
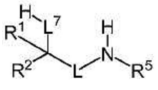
[0572] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 IV-e, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0573] [화학식 IV-e]



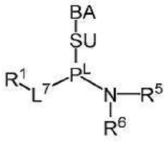
[0574]

[0575] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 제공된 화합물은 화학식 IV-e의 구조를 갖는다.

[0576] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV, IV-a, IV-b, IV-c-1, IV-c-2, IV-d, 또는 IV-e의 화합물은 화학식 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 등의 화합물로부터 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  는 화학식 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 등에 대하여 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV, IV-a, IV-b, IV-c-1, IV-c-2, IV-d, 또는 IV-e의 화합물은  가 I, I-a, I-a-1, I-a-2, I-b, I-c, I-d, 또는 I-e의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염이 되도록 하는 구조를 갖는다.

[0577] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVa의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

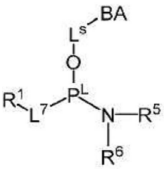
[0578] [화학식 IVa]



[0579]

[0580] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVa-a의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

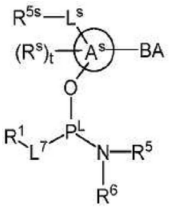
[0581] [화학식 IVa-a]



[0582]

[0583] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVa의 화합물은 화학식 IVa-a의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVa-b의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:

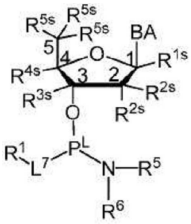
[0584] [화학식 IVa-b]



[0585] ,

[0586] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVa의 화합물은 화학식 IVa-b의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVa-c-1의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:

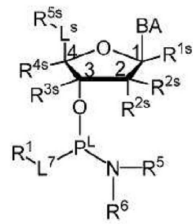
[0587] [화학식 IVa-c-1]



[0588]

[0589] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVa의 화합물은 화학식 IVa-c-1의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 IVa-c-2의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0590] [화학식 IVa-c-2]

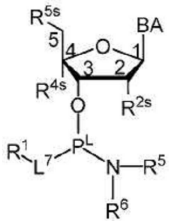


[0591]

[0592] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVa의 화합물은

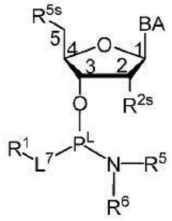
화학식 **IVa-c-2**의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 **IVa-d**의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0593] [화학식 IVa-d]

[0594] 

[0595] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IVa**의 화합물은 화학식 **IVa-d**의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 **IVa-e**의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 염을 제공한다:

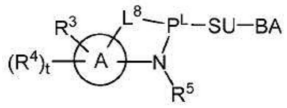
[0596] [화학식 IVa-e]

[0597] 

[0598] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IVa**의 화합물은 화학식 **IVa-e**의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, L^7은 -O-이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5 및 R^6은 동일하다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, $-L^7-R^1$은 키랄 원소를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, $-N(R^5)(R^6)$은 키랄 원소를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, $-L^7-R^1$ 및 $-N(R^5)(R^6)$은 키랄 원소를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, $-L^7-R^1$은 $-O-CH_2CH_2-CN$이다. 일부 실시 형태에서, $-N(R^5)(R^6)$은 $-N(i\text{-}Pr)_2$이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **IVa**, **IVa-a**, **IVa-b**, **IVa-c-1**, **IVa-c-2**, **IVa-d**, 또는 **IVa-e**의 화합물, 또는 이의 염은 키랄 비-제어된 올리고뉴클레오티드 합성, 예를 들어, 전통적인 포스포르아미다이트 화학을 이용한 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 포스포르아미다이트이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^5는 R이며, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하며, 화학식 **IVa**, **IVa-a**, **IVa-b**, **IVa-c-1**, **IVa-c-2**, **IVa-d**, 또는 **IVa-e**의 화합물, 또는 이의 염은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 합성에 이용될 수 있다.

[0599] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 **V**의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0600] [화학식 V]

[0601] 

[0602] 여기서,

[0603] P^L은 P(=W), P, 또는 $P\rightarrow B(R')_3$이며;

[0604] W는 O, S 또는 Se이며;

[0605] 고리 A는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며;

[0606] 각각의 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 독립적으로 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이며;

[0607] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, $-C(R')_2-$, -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-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0608] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[0609] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

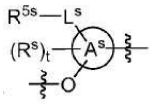
[0610] t는 0~20이며;

[0611] L^8은 -L-O-, $-L-C(R^1)(R^2)-O-$, 또는 $-L^s-O-$이며;

[0612] L은 공유 결합, 또는 선택적 치환 C_1-$_6$ 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며;

[0613] L'는 공유 결합, 선택적 치환 2가 C_1-$_3$ 알킬렌, $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$, -Cy-, 또는 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$이며;

[0614] BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이며;

[0615] SU는 $-L^s-O-$ 또는  (여기서, SU는 산소 원자를 통하여 인 원자에 연결됨)이며;

[0616] R^{5s}는 R^s이며;

[0617] 각각의 R^s는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, $-L^s-R'$, $-L^s-Si(R)_3$, $-L^s-OR'$, $-L^s-SR'$, $-L^s-N(R')_2$, $-O-L^s-R'$, $-O-L^s-Si(R)_3$, $-O-L^s-OR'$, $-O-L^s-SR'$, 또는 $-O-L^s-N(R')_2$이며;

[0618] 고리 A^s는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며;

[0619] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며;

[0620] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[0621] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

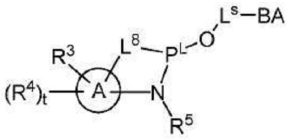
[0622] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[0623] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[0624] 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=W)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 $P\rightarrow B(R')_3$이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 키랄 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *R*p이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *S*p이다.

[0625] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-a, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

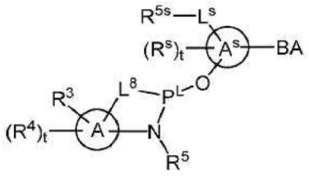
[0626] [화학식 V-a]

[0627] 

[0628] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 제공된 화합물은 화학식 V-a의 구조를 갖는다.

[0629] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-b, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

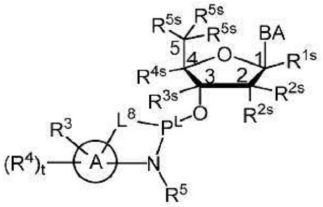
[0630] [화학식 V-b]

[0631] 

[0632] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 제공된 화합물은 화학식 V-b의 구조를 갖는다.

[0633] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-c-1, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0634] [화학식 V-c-1]

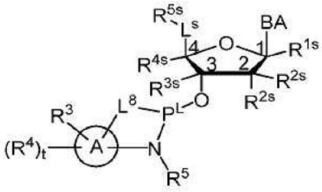


[0635]

[0636] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 제공된 화합물은 화학식 V-c-1의 구조를 갖는다.

[0637] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-c-2, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0638] [화학식 V-c-2]

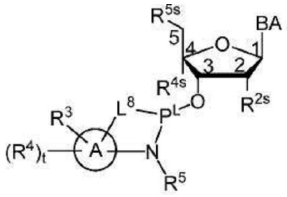


[0639]

[0640] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 제공된 화합물은 화학식 V-c-2의 구조를 갖는다.

[0641] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-d, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0642] [화학식 V-d]

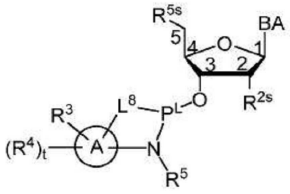


[0643]

[0644] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 제공된 화합물은 화학식 V-d의 구조를 갖는다.

[0645] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 V-e, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

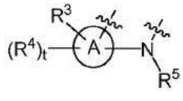
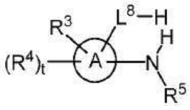
[0646] [화학식 V-e]



[0647]

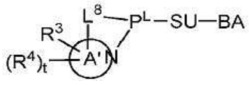
[0648] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 제공된 화합물은 화학식 V-e의 구조를 갖는다.

[0649] 일부 실시 형태에서, 화학식 V, V-a, V-b, V-c-1, V-c-2, V-d, 또는 V-e의 화합물은 화학식 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 등의 화합물로부터 제조될 수 있다. 일부 실시

형태에서,  는 화학식 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 등에 대하여 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV, IV-a, IV-b, IV-c-1, IV-c-2, IV-d, 또는 IV-e의 화합물은  가 II, II-a, 또는 II-b의 구조를 갖는 화합물이 되도록 하는 구조를 갖는다.

[0650] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

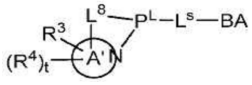
[0651] [화학식 VI]

[0652] 

[0653] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0654] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-a, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

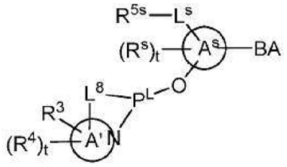
[0655] [화학식 VI-a]

[0656] 

[0657] 여기서, 고리 A'는 P^L의 P에 결합된 고리 질소 원자를 포함하는 고리 A이며, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 제공된 화합물은 화학식 VI-a의 구조를 갖는다.

[0658] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-b, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

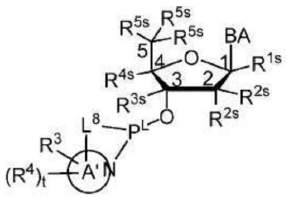
[0659] [화학식 VI-b]

[0660] 

[0661] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 제공된 화합물은 화학식 VI-b의 구조를 갖는다.

[0662] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-c-1, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0663] [화학식 VI-c-1]

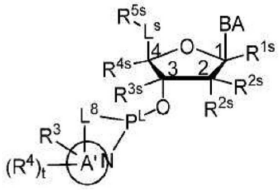
[0664] 

[0665] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 제공된 화합물은 화학식 VI-c-1의 구조를 갖는다.

[0666] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-c-2, 또는 이의 염의 구

조를 갖는다:

[0667] [화학식 VI-c-2]

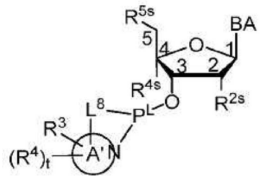


[0668]

[0669] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 제공된 화합물은 화학식 VI-c-2의 구조를 갖는다.

[0670] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-d, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0671] [화학식 VI-d]

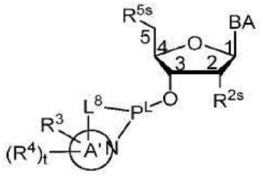


[0672]

[0673] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 제공된 화합물은 화학식 VI-d의 구조를 갖는다.

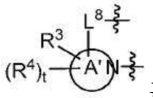
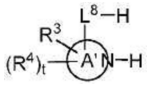
[0674] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 VI의 화합물은 하기 화학식 VI-e, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[0675] [화학식 VI-e]

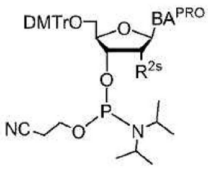


[0676]

[0677] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 제공된 화합물은 화학식 VI-e의 구조를 갖는다.

[0678] 일부 실시 형태에서, 화학식 VI, VI-a, VI-b, VI-c-1, VI-c-2, VI-d, 또는 VI-e의 화합물은 화학식 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 등의 화합물로부터 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서,  는 화학식 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 등에 대하여 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI, VI-a, VI-b, VI-c-1, VI-c-2, VI-d, 또는 VI-e의 화합물은  가 III, III-a, 또는 III-b의 구조를 갖는 화합물이 되도록 하는 구조를 갖는다.

[0679] 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트가 화학식 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, 또는 VI-e, 또는 이의 염의 구조를 갖는 경우, P^L은 P이다.

[0680] 일부 실시 형태에서, 비-입체제어된 커플링을 위한 포스포르아미다이트는 구조  의 것이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0681] *핵염기*

[0682] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드에서의 핵염기, 예를 들어, BA는 천연 핵염기(예를 들어, 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 또는 우라실) 또는 천연 핵염기로부터 유도된 변형 핵염기, 예를 들어, 선택적 치환 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 또는 우라실, 또는 이들의 호변이성질체 형태이다. 예는 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 및 구아닌, 및 이들의 호변이성질체 형태(이들의 각각의 아미노 기는 보호기, 예를 들어, -R, -C(O)R 등 중 하나 이상에 의해 보호됨)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 보호기는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 보호된 핵염기 및/또는 유도체는 하나 이상의 아실 보호기를 갖는 핵염기, 2-플루오로우라실, 2-플루오로시토신, 5-브로모우라실, 5-요오도우라실, 2,6-디아미노퓨린, 아자시토신, 피리미딘 유사체, 예컨대 슈도이소시토신 및 슈도우라실 및 다른 변형 핵염기, 예컨대 8-치환 퓨린, 잔틴, 또는 하이포잔틴(후자의 둘은 천연 분해 생성물임)으로부터 선택된다. 예시적인 변형 핵염기는 또한 문헌[Chiu and Rana, *RNA*, **2003**, *9*, 1034-1048], 문헌[Limbach *et al. Nucleic Acids Research*, **1994**, *22*, 2183-2196] 및 문헌[Revankar and Rao, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, vol. 7, 313]에 개시되어 있다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 치환 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 또는 구아닌이다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는, 예를 들어 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 또는 구아닌의 수소 결합 및/또는 염기쌍 형성 면에서의 작용성 대체물이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 선택적 치환 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 5-메틸시토신, 또는 구아닌이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 우라실, 티민, 아데닌, 시토신, 5-메틸시토신, 또는 구아닌이다.

[0683] 일부 실시 형태에서, 변형 염기는 선택적 치환 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 또는 우라실이다. 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 독립적으로, 다음과 같은 하나 이상의 변형에 의해 변형된 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민 또는 우라실이다:

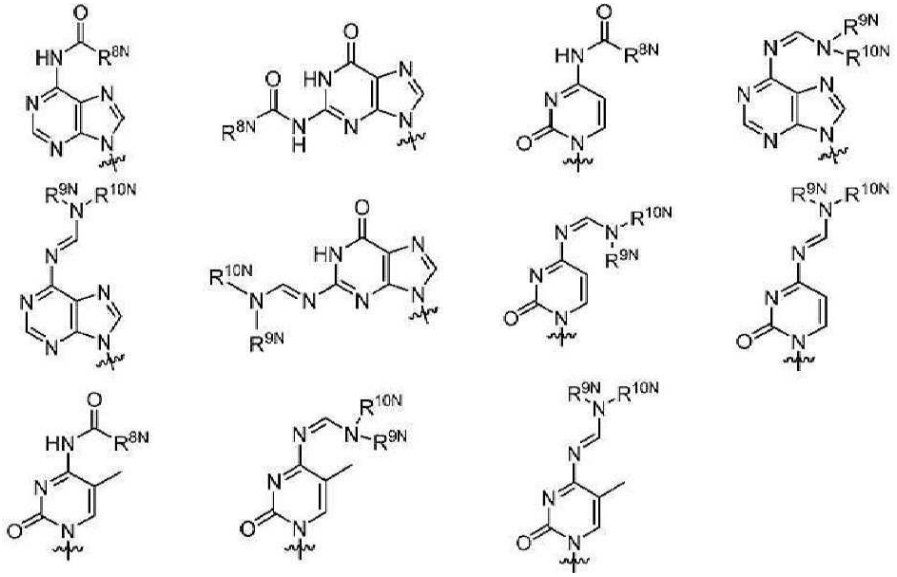
[0684] (1) 핵염기는 아실, 할로겐, 아미노, 아지드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 카르복실, 히드록실, 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘, 치환 실릴, 및 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 선택적 치환 기로 변형됨;

[0685] (2) 핵염기의 하나 이상의 원자는 탄소, 질소 또는 황으로부터 선택되는 상이한 원자로 독립적으로 대체됨;

[0686] (3) 핵염기에서의 하나 이상의 이중 결합은 독립적으로 수소화됨; 또는

[0687] (4) 하나 이상의 선택적 치환 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 독립적으로 핵염기 내로 삽입됨.

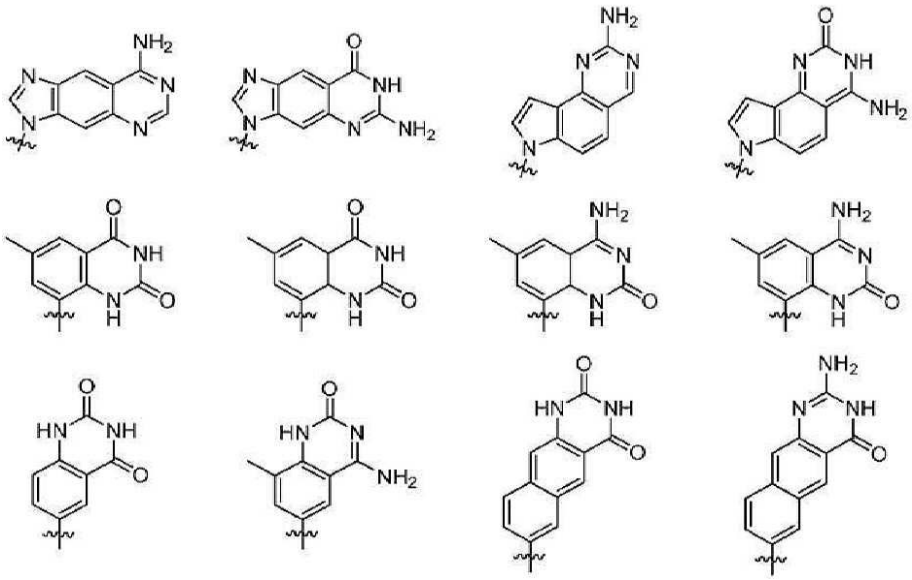
[0688] 하기 일반 화학식으로 표시되는 화합물이 또한 변형 핵염기로서 고려된다:



[0689]

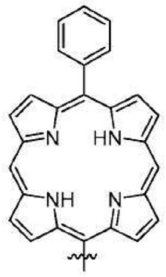
[0690] 여기서, R^{8N}은 지방족, 아릴, 아르알킬, 아릴옥실알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴(각각은 1~30개의 탄소 원자, 및 적용가능할 경우 1~10개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되는 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(단지 예로서, 메틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 또는 페녹시메틸 기를 포함함)이며; 각각의 R^{9N} 및 R^{10N}은 독립적으로, 선형 또는 분지형 지방족, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴(각각은 1~30개의 탄소 원자, 및 1~10개의 헤테로원자를 가짐)로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

[0691] 변형 핵염기는 하나 이상의 아릴 고리, 예컨대 페닐 고리가 부가된, 확장된 크기의 핵염기도 포함한다. Glen Research 카탈로그(www. glenresearch. com); 문헌[Krueger AT *et al*, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 141-150]; 문헌[Kool, ET, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 936-943]; 문헌[Benner S. A., *et al.*, *Nat. Rev. Genet.*, **2005**, *6*, 553-543]; 문헌[Romesberg, F. E., *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2003**, *7*, 723-733]; 문헌[Hirao, I., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2006**, *10*, 622-627]에 기술된 핵산 대체물은, 본 발명에서의 특정한 제공된 화합물의 합성에 유용한 것으로 고려된다. 이러한 확장된 크기의 핵염기의 일부 예가 하기에 예시되어 있다:



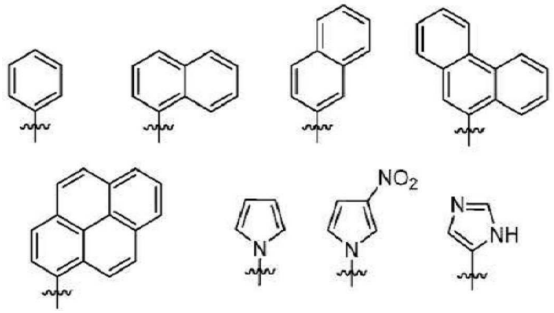
[0692] .

[0693] 변형된 핵염기는 또한 전형적인 핵염기로 간주되지 않지만 코린- 또는 포르피린-유도된 고리와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 다른 모이어티인 구조를 포함한다. 포르피린-유도된 염기 대체물은 문헌[Morales-Rojas, H and Kool, ET, *Org. Lett.*, 2002, *4*, 4377-4380]에 기술된 바 있다. 염기 대체물로서 사용될 수 있는 포르피린-유도된 고리의 예가 하기에 예시되어 있다:

[0694] 

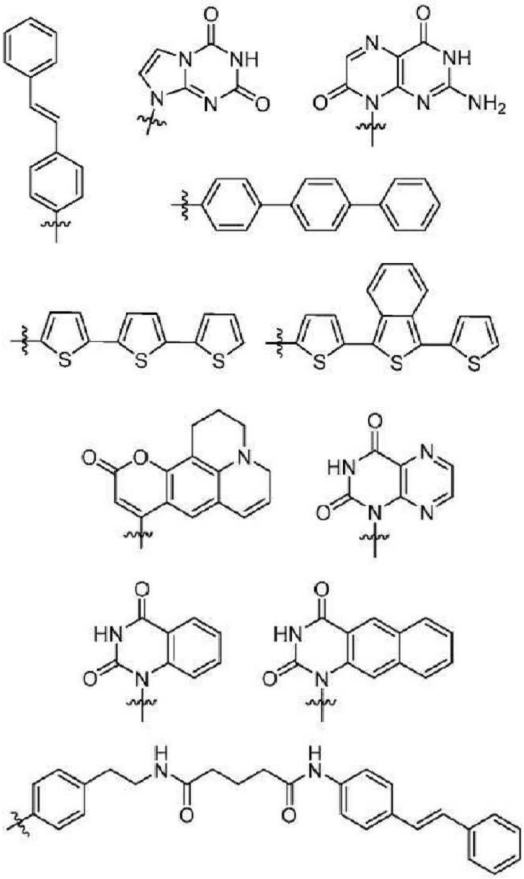
.

[0695] 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 하기 구조(선택적으로 치환됨) 중 어느 하나의 것이다:

[0696] 

.

[0697] 일부 실시 형태에서, 변형 핵염기는 형광 핵염기이다. 이러한 형광 변형 핵염기의 예는 페난트렌, 피렌, 스틸벤, 이소잔틴, 이소잔토프테린, 테르페닐, 테르티오펜, 벤조테르티오펜, 쿠마린, 루마진, 테더링(tethered) 스틸벤, 벤조-우라실 및 나프토-우라실을 포함하며, 이는 하기에 예시된 바와 같다:

[0698] 

[0699] .

[0700] 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는, 예를 들어, 헤테로원자, 알킬 기 또는 연결 모이어티(형광 모이어티, 비오틴 또는 아비딘 모이어티, 또는 다른 단백질 또는 펩티드에 연결됨)를 포함하도록 치환된다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵염기는 가장 고전적인 의미에서는 핵염기가 아니지만, 핵염기와 유사하게 기능하는 "범용 염기"이다. 이러

한 범용 염기의 하나의 예로는 3-니트로피롤이 있다.

[0701] 일부 실시 형태에서, 다른 뉴클레오시드는 또한 본 발명에 개시된 기술에 사용될 수 있고, 변형된 핵염기, 또는 핵염기가 변형 당에 공유 결합된 것을 포함하는 뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 변형된 핵염기를 포함하는 뉴클레오시드의 일부 예는 4-아세틸시티딘; 5-(카르복시히드록실메틸)우리딘; 2′-*O*-메틸시티딘; 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸우리딘; 디히드로우리딘; 2′-*O*-메틸슈도우리딘; 베타,D-갈락토실큐에오신; 2′-*O*-메틸구아노신; N^6-이소펜테닐아데노신; 1-메틸아데노신; 1-메틸슈도우리딘; 1-메틸구아노신; 1-메틸이노신; 2,2-디메틸구아노신; 2-메틸아데노신; 2-메틸구아노신; N^7-메틸구아노신; 3-메틸-시티딘; 5-메틸시티딘; 5-히드록시메틸시티딘; 5-포르밀시토신; 5-카르복실시토신; N^6-메틸아데노신; 7-메틸구아노신; 5-메틸아미노에틸우리딘; 5-메톡시아미노메틸-2-티오우리딘; 베타,D-만노실큐에오신; 5-메톡시카르보닐메틸우리딘; 5-메톡시우리딘; 2-메틸티오-N^6-이소펜테닐아데노신; *N*-((9-베타,D-리보푸라노실-2-메틸티오퓨린-6-일)카르바모일)트레오닌; *N*-((9-베타,D-리보푸라노실퓨린-6-일)-*N*-메틸카르바모일)트레오닌; 우리딘-5-옥시아세트산 메틸에스테르; 우리딘-5-옥시아세트산 (v); 슈도우리딘; 큐에오신; 2-티오시티딘; 5-메틸-2-티오우리딘; 2-티오우리딘; 4-티오우리딘; 5-메틸우리딘; 2′-*O*-메틸-5-메틸우리딘; 및 2′-*O*-메틸우리딘을 포함한다.

[0702] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 6'-위치에서 (*R*) 또는 (*S*)-키랄성을 갖고 미국 특허 제7,399,845호에 기술된 유사체를 포함하는 6'-변형 이환식 뉴클레오시드 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드는 5'-위치에서 (*R*) 또는 (*S*)-키랄성을 갖고 미국 특허 출원 공개 제20070287831호에 기술된 유사체를 포함하는 5'-변형 이환식 뉴클레오시드 유사체를 포함한다.

[0703] 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형된 핵염기는 하나 이상의 생체 분자 결합 모이어티, 예컨대 항체, 항체 단편, 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘, 수용체 리간드 또는 킬레이팅 모이어티를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기는 5-브로모우라실, 5-요오도우라실, 또는 2,6-디아미노퓨린이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기는 형광 또는 생체 분자 결합 모이어티에 의한 치환에 의해 변형된다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기 상의 치환체는 형광 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 또는 변형 핵염기 상의 치환체는 비오틴 또는 아비딘이다.

[0704] 특정한 언급된 변형 핵염기와, 다른 변형 핵염기의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허 는 상기 언급된 미국 특허 제3,687,808호와, 미국 특허 제4,845,205호; 미국 특허 제5,130,30호; 미국 특허 제5,134,066호; 미국 특허 제5,175,273호; 미국 특허 제5,367,066호; 미국 특허 제5,432,272호; 미국 특허 제5,457,187호; 미국 특허 제5,457,191호; 미국 특허 제5,459,255호; 미국 특허 제5,484,908호; 미국 특허 제5,502,177호; 미국 특허 제5,525,711호; 미국 특허 제5,552,540호; 미국 특허 제5,587,469호; 미국 특허 제5,594,121호, 미국 특허 제5,596,091호; 미국 특허 제5,614,617호; 미국 특허 제5,681,941호; 미국 특허 제5,750,692호; 미국 특허 제6,015,886호; 미국 특허 제6,147,200호; 미국 특허 제6,166,197호; 미국 특허 제6,222,025호; 미국 특허 제6,235,887호; 미국 특허 제6,380,368호; 미국 특허 제6,528,640호; 미국 특허 제6,639,062호; 미국 특허 제6,617,438호; 미국 특허 제7,045,610호; 미국 특허 제7,427,672호; 및 미국 특허 제7,495,088호를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 상기 특허 각각의 변형 핵염기, 당, 및 뉴클레오티드간 연결은 참고로 포함된다.

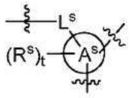
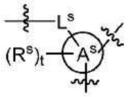
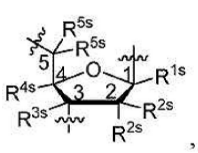
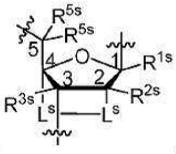
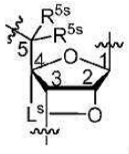
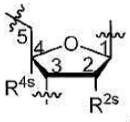
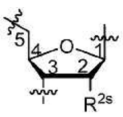
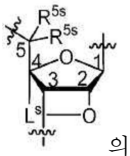
[0705] 일부 실시 형태에서, 염기, 예를 들어, BA는 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U이며, 여기서, 하나 이상의 $-NH_2$는 독립적으로, 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_3$으로 대체되며, 하나 이상의 -NH-는 독립적으로, 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_2-$로 대체되며, 하나 이상의 =N-은 독립적으로, 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)-$로 대체되며, 하나 이상의 =CH-는 독립적으로, 그리고 선택적으로 =N-으로 대체되며, 하나 이상의 =O는 독립적으로, 그리고 선택적으로 =S, $=N(-L-R^1)$, 또는 $=C(-L-R^1)_2$로 대체되며, 2개 이상의 $-L-R^1$은 선택적으로, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 0~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 염기는 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U이며, 여기서, 하나 이상의 $-NH_2$는 독립적으로, 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_3$으로 대체되며, 하나 이상의 -NH-는 독립적으로, 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)_2-$로 대체되며, 하나 이상의 =N-은 독립적으로, 그리고 선택적으로 $-C(-L-R^1)-$로 대체되며, 하나 이상의 =CH-는 독립적으로, 그리고 선택적으로 =N-로 대체되며, 하나 이상의 =O는 독립적으로, 그리고 선택적으로 =S, $=N(-L-R^1)$, 또는 $=C(-L-R^1)_2$로 대체되며,

2개 이상의 -L-R^1은 선택적으로, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 0~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 이환식 또는 다환식 고리를 형성하며, 변형된 염기는 천연 A, T, C, G 및 U와는 상이하다. 일부 실시 형태에서, 염기는 선택적 치환 A, T, C, G 또는 U이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 염기는 치환 A, T, C, G 또는 U이며, 여기서, 변형된 염기는 천연 A, T, C, G 및 U와는 상이하다.

[0706] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체는 다음 중 임의의 것에 기술된 임의의 변형 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체이다: 문헌[Gryaznov, S; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143]; 문헌[Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110]; 문헌[Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5]; 문헌[Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146]; 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983]; 문헌[Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273]; 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630]; 문헌[Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222]; 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531]; 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256]; 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226]; 문헌[Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242]; 문헌[Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76]; 문헌[Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226]; 문헌[Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73]; 문헌[Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433]; 문헌[Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8]; 문헌[Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404]; 문헌[Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197]; 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81]; 문헌[Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396]; 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966]; 문헌[Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581]; 문헌[Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299]; 문헌[Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47]; 문헌[Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554]; 문헌[Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079]; 문헌[Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131]; 문헌[Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220]; 문헌[Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338]; 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006]; WO 20070900071; WO 20070900071; 및 WO 2016/079181.

[0707] 예시적인 핵염기는 또한 US 20110294124, US 20120316224, US 20140194610, US 20150211006, US 20150197540, WO 2015107425, PCT/US2016/043542, 및 PCT/US2016/043598에 기술되어 있으며, 이들 각각의 핵염기는 본원에 참고로 포함된다.

[0708] *당*

[0709] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형 당 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는  이며, L^s는 $-C(R^{5s})_2-$이며, 여기서, 각각의 R^{5s}는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는  ,  ,  ,  , 또는  의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는  의 구조를

가지며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -CH(R)-이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R은 -H가 아니며, L^s는 -(R)-CH(R)-이다. 일부 실시 형태에서, R은 -H가 아니며, L^s는 -(S)-CH(R)-이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 바와 같은 R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다.

[0710] 다양한 유형의 당 변형이 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 당 변형은 2'-변형이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-F이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OR이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-OMe이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-MOE이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 LNA 당 변형(C2-O-CH_2-C4)이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-$C(R)_2$-C4)이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-CHR-C4)이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*R*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같으며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*S*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같으며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 비치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-CHR-C4)이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-CHR-C4)이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-CHR-C4)이며, 여기서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-CHR-C4)이며, 여기서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*R*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*R*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*R*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*R*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*S*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*S*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*S*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 (C2-O-(*S*)-CHR-C4)이며, 여기서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 C2-O-(*R*)-CH(CH_2CH_3)-C4이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 C2-O-(*S*)-CH(CH_2CH_3)-C4이다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는 천연 DNA 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는 2'에서 변형된(2'-변형) 천연 DNA 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는 선택적 치환 천연 DNA 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 당 모이어티는 2'-치환 천연 DNA 당 모이어티이다.

[0711] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드에서의 연결 인은 당 또는 변형 당의 다양한 위치에 연결될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 연결 인은 당 또는 변형 당의 2′ , 3′ , 4′ 또는 5′ 히드록실 모이어티에 연결될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 변형된 핵염기를 포함하는 뉴클레오티드도 이러한 맥락에서 고려된다. 일부 실시 형태에서, 비보호된 -OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오티드 또는 변형 뉴클레오티드가 본 발명에 따라 사용된다.

[0712] 다양한 유형의 변형 당이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형 당은 2' 위치에서 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체를 포함한다: -F; -CF_3, -CN, -N_3, -NO, -NO_2, -OR', -SR', 또는 -$N(R')_2$(여기서, 각각의 R'는 독립적으로 상기에 정의되고 본원에 기술된 바와 같음); -O-(C_1-C_{10} 알킬), -S-(C_1-C_{10} 알킬), -NH-(C_1-C_{10} 알킬), 또는 -N(C_1-C_{10} 알킬)$_2$; -O-(C_2-C_{10} 알케닐), -S-(C_2-C_{10} 알케닐), -NH-(C_2-C_{10} 알케닐), 또는 -N(C_2-C_{10} 알케닐)$_2$; -O-(C_2-C_{10} 알키닐), -S-(C_2-C_{10} 알키닐), -NH-(C_2-C_{10} 알키닐), 또는 -N(C_2-C_{10} 알키닐)$_2$; 또는 -O--(C_1-C_{10} 알킬렌)-O--(C_1-C_{10} 알킬), -O-(C_1-C_{10} 알킬렌)-NH-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -O-(C_1-C_{10} 알킬렌)-NH(C_1-C_{10} 알킬)$_2$, -NH-(C_1-C_{10} 알킬렌)-O-(C_1-C_{10} 알킬), 또는 -N(C_1-C_{10} 알킬)-(C_1-C_{10} 알킬렌)-O-(C_1-C_{10} 알킬)(여기서, 상기 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 비치환될 수 있으며, 각각은 독립적으로, 예를 들어, 1~30, 1~20, 1~10, 1~9, 1~8, 1~7, 1~6, 1~5, 1~4, 1~3, 1~2, 또는 1개의 탄소의 것이거나 이를 포함함). 일부 실시 형태에서, 치환체의 예는 -O(CH_2)$_n$$OCH_3$, 및 -O($CH_2$)$_n$$NH_2$를 포함하며, 이에 한정되지 않고, 여기서, n은 1 내지 약

10개의 MOE, DMAOE, DMAEOE이다. 일부 실시 형태에서, 변형 당은 WO 2001/088198; 및 문헌[Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, *78*, 486-504]에 기술된 것으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 변형 당은 치환된 실릴 기, RNA 절단 기, 리포터 기, 형광 표지체, 인터컬레이터(intercalator), 핵산의 약동학적 특성을 개선하기 위한 기, 핵산의 약력학적 특성을 개선하기 위한 기, 또는 유사한 특성을 갖는 다른 치환체로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형은 3'-말단 뉴클레오티드 상의 당 모이어티의 3'-위치 및/또는 5'-말단 뉴클레오티드의 5' 위치를 비롯하여 당 또는 변형 당 모이어티의 2′ , 3′ , 4′ , 5′ , 및/또는 6′ -위치(만약에 있다면) 중 하나 이상에서 이루어진다. 일부 실시 형태에서, RNA는 2' 위치에서 2'-OH, 또는 2'-OR^1을 갖는 당을 포함하며, 여기서, R^1은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 2'-F이다.

[0713] 일부 실시 형태에서, 리보스의 2'-OH는 다음으로부터 선택되는 치환체로 대체된다: -H, -F; $-CF_3$, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -OR', -SR', 또는 $-N(R')_2$(여기서, 각각의 R'는 독립적으로 상기에 정의되고 본원에 기술된 바와 같음); $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-S-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알케닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알케닐$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알키닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알키닐$)_2$; 또는 $-O--(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O--(C_1-C_{10}$ 알킬), $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬)(여기서, 상기 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 비치환될 수 있으며, 각각은 독립적으로, 예를 들어, 1~30, 1~20, 1~10, 1~9, 1~8, 1~7, 1~6, 1~5, 1~4, 1~3, 1~2, 또는 1개의 탄소의 것이거나 이를 포함함). 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -H로 대체된다(데옥시리보스). 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -F로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -OR'로 대체되며, 여기서, R'는 본 발명에 기술된 바와 같고, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 -OMe로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 2'-OH는 $-OCH_2CH_2OMe$로 대체된다.

[0714] 변형된 당은 잠금 핵산(LNA)의 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 당 탄소 원자 상의 2개의 치환체는 함께 취해져서 2가 모이어티를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개의 치환체는 2개의 상이한 당 탄소 원자 상에 있다. 일부 실시 형태에서, 형성된 2가 모이어티는 본원에 정의된 바와 같은 $-L^s-$의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 $-O-C(R)_2-$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 -O-CHR-이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 -O-(*R*)-CHR-이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 -O-(*S*)-CHR-이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 $-O-CH_2-$이며, 여기서, $-CH_2-$는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 $-O-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 -O-CH(Et)-이다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 -O-(*R*)-CH(Et)-이다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 -O-(*S*)-CH(Et)-이다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 당 모이어티의 C2와 C4 사이에 있다.



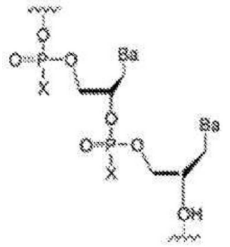
[0715] 예를 들어, LNA에서의 $C2\text{-}OCH_2\text{-}C4$

[0716] 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 ENA 또는 변형된 ENA의 당(예컨대, 예를 들어 문헌[Seth *et al.*, J Am Chem Soc. 2010 October 27; 132(42): 14942-14950]에 기술된 것)이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 XNA(제노핵산(xenonucleic acid))에서 발견되는 당 중 임의의 것, 예를 들어, 아라비노스, 언히드로헥시톨, 트레오스, 2'플루오로아라비노스, 또는 시클로헥센이다.

[0717] 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 펜토푸라노실 대신 시클로부틸 또는 시클로펜틸 모이어티와 같은 당 모방체이

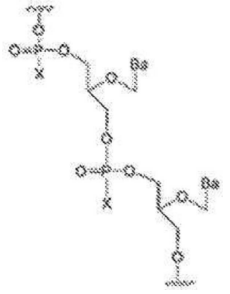
다. 이러한 변형 당 구조의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허 는 미국 특허 제4,981,957호; 미국 특허 제5,118,800호; 미국 특허 제5,319,080호; 및 미국 특허 제5,359,044호를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 리보스 고리 내의 산소 원자가 질소, 황, 셀레늄 또는 탄소로 대체된 당이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 리보스 고리 내의 산소 원자가 질소로 대체되고 질소는 알킬 기(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필 등)로 선택적으로 치환된 변형 리보스이다.

[0718] 변형된 당의 비제한적 예는 글리세롤을 포함하며, 이는 글리세롤 핵산(GNA) 유사체를 형성한다. GNA 유사체의 하나의 예가 하기에 예시되어 있으며, 문헌[Zhang, R *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2008, *130*, 5846-5847]; 문헌[Zhang L, *et al., J. Am. Chem. Soc.,* 2005, *127*, 4174-4175] 및 문헌[Tsai CH *et al., PNAS*, 2007, 14598-14603]에 기술되어 있다(X = O^-):

[0719] 

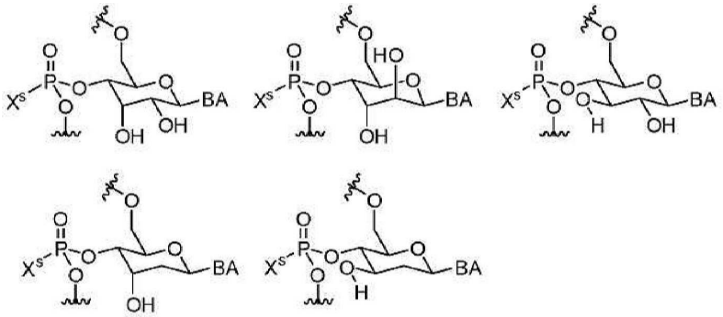
.

[0720] GNA 유도된 유사체의 또 다른 예인, 포르밀 글리세롤의 혼합 아세탈 아미날을 기반으로 하는 유연성 핵산(FNA)이 문헌[Joyce GF *et al., PNAS*, 1987, *84*, 4398-4402] 및 문헌[Heuberger BD and Switzer C, *J. Am. Chem. Soc.,* 2008, *130*, 412-413]에 기술되어 있으며, 하기에 예시되어 있다:

[0721] 

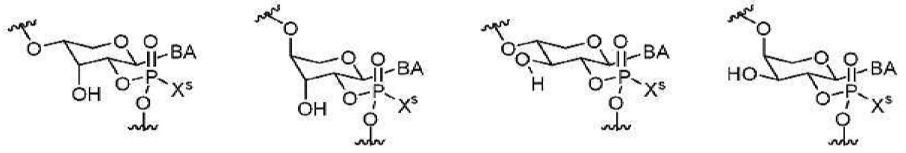
.

[0722] 변형된 당의 추가의 비제한적인 예는 헥소피라노실(6'에서 4'으로), 펜토피라노실(4'에서 2'으로), 펜토피라노실(4'에서 3'으로), 또는 테트로푸라노실(3'에서 2'으로) 당을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헥소피라노실(6'에서 4'으로) 당 모이어티는 하기 화학식의 것이다:

[0723] 

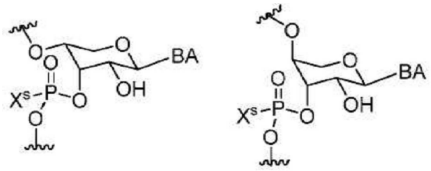
[0724] 여기서, X^s는 본원에 기술된 P-변형 기 "-X-L-R^5"에 상응하며, BA는 본원에 정의된 바와 같다.

[0725] 일부 실시 형태에서, 펜토피라노실(4'에서 2'으로) 당 모이어티는 하기 화학식의 것이다:

[0726] 

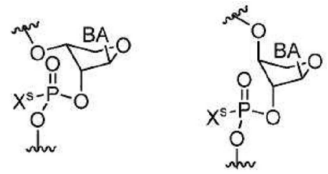
[0727] 여기서, X^s는 본원에 기술된 P-변형 기 "-X-L-R^5"에 상응하며, BA는 본원에 정의된 바와 같다.

[0728] 일부 실시 형태에서, 펜토피라노실(4'에서 3'으로) 당 모이어티는 하기 화학식의 것이다:

[0729] 

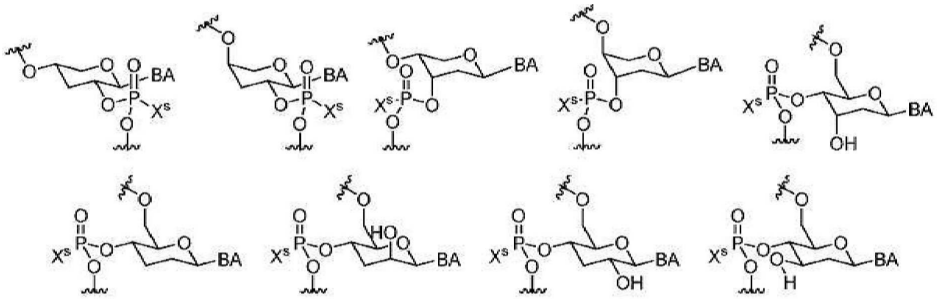
[0730] 여기서, X^s는 본원에 기술된 P-변형 기 "-X-L-R^5"에 상응하며, BA는 본원에 정의된 바와 같다.

[0731] 일부 실시 형태에서, 테트로푸라노실 (3'에서 2'으로) 당 모이어티는 하기 화학식의 것이다:

[0732] 

[0733] 여기서, X^s는 본원에 기술된 P-변형 기 "-X-L-R^5"에 상응하며, BA는 본원에 정의된 바와 같다.

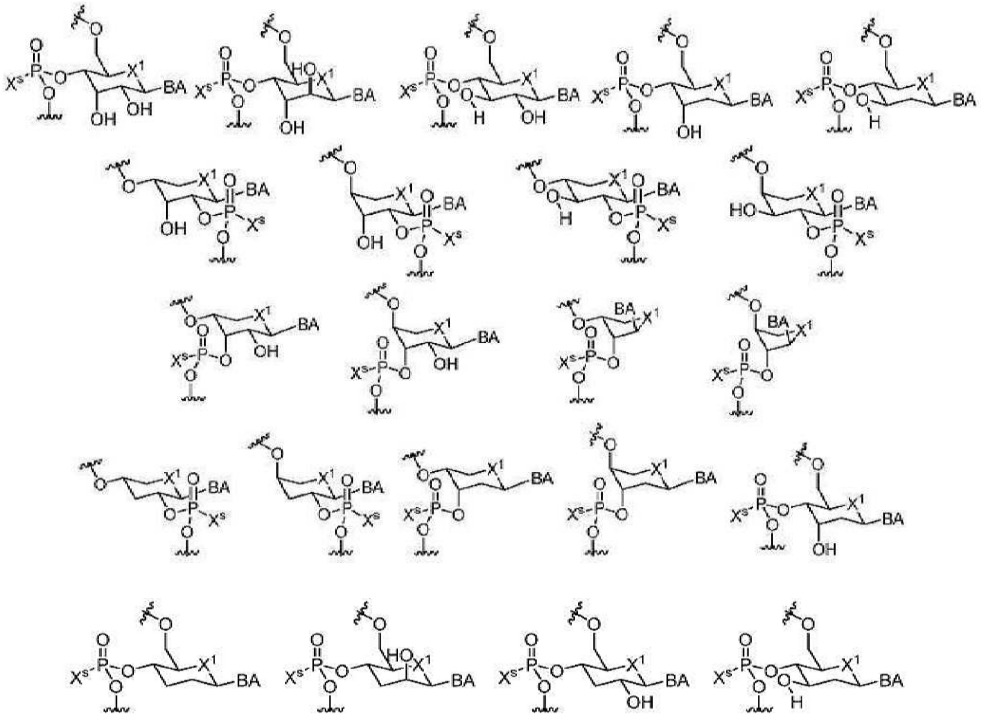
[0734] 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 하기 화학식의 것이다:

[0735] 

[0736] 여기서, X^s는 본원에 기술된 P-변형 기 "-X-L-R^5"에 상응하며, BA는 본원에 정의된 바와 같다.

[0737] 일부 실시 형태에서, 당 모이어티에서의 하나 이상의 히드록실 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 할로겐, R' -N(R')$_2$, -OR', 또는 -SR'로 대체되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 상기에 정의되고 본원에 기술된 바와 같다.

[0738] 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 하기에 예시된 것이며, 여기서, X^s는 본원에 기술된 P-변형 기 "-X-L-R^5"에 상응하고, BA는 본원에 정의된 바와 같으며, X^1은 -S-, -Se-, -CH_2-, -NMe-, -NEt- 또는 -N*i*Pr-로부터 선택된다:

[0739] 

[0740]

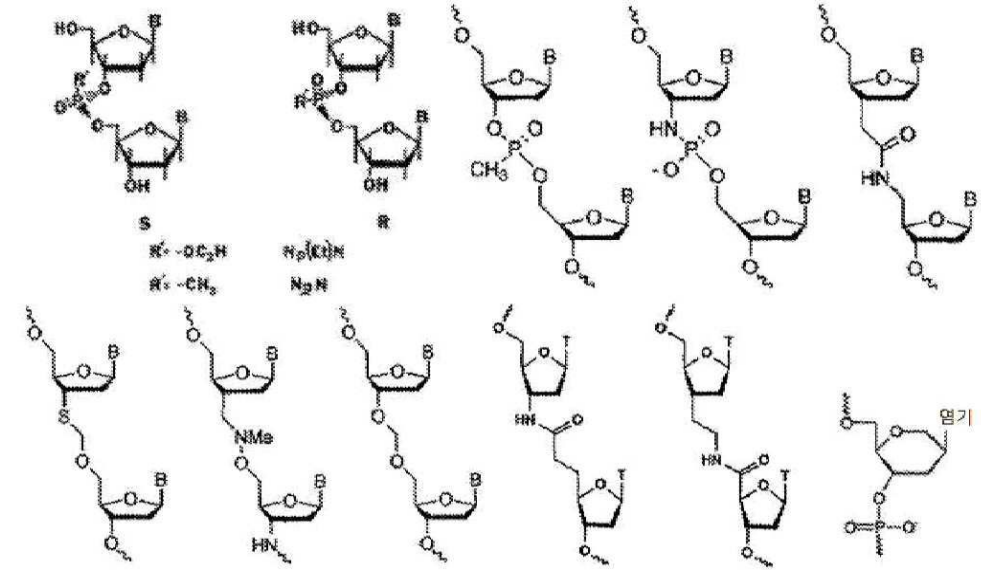
[0741] 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물 중 당의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% 이상(예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)(포괄적임)은 변형된다. 일부 실시 형태에서, 단지 퓨린 잔기가 변형된다(예를 들어, 퓨린 잔기의 약 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% 이상[예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상]이 변형된다). 일부 실시 형태에서, 단지 피리미딘 잔기가 변형된다(예를 들어, 피리미딘 잔기의 약 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% 이상[예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상]이 변형된다). 일부 실시 형태에서, 퓨린 및 피리미딘 잔기 둘 다가 변형된다.

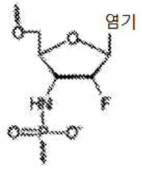
[0742] 변형된 당들은 본 발명에 따라 당업계에 공지된 방법에 의해 제조되고/되거나 반응하고/하거나, 제공된 화합물 내로 혼입될 수 있으며, 이는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 문헌[A. Eschenmoser, Science (1999), 284: 2118]; 문헌[M. Bohringer *et al,* Helv. Chim. Acta (1992), 75: 1416-1477]; 문헌[M. Egli *et al*, J. Am. Chem. Soc. (2006), 128(33): 10847-56]; 문헌[A. Eschenmoser in *Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis,* C. Chatgilialoglu and V. Sniekus, Ed., (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), p. 293]; 문헌[K. -U. Schoning *et al,* Science (2000), 290: 1347-1351]; 문헌[A. Eschenmoser *et al,* Helv. Chim. Acta (1992), 75: 218]; 문헌[J. Hunziker *et al,* Helv. Chim. Acta (1993), 76: 259]; 문헌[G. Otting *et al,* Helv. Chim. Acta (1993), 76: 2701]; 문헌[K. Groebke *et al,* Helv. Chim. Acta (1998), 81: 375]; 및 문헌[A. Eschenmoser, Science (1999), 284: 2118]. 2' 변형에 대한 변형은 문헌[Verma, S. *et al. Annu. Rev. Biochem.* **1998,** 67, 99-134] 및 그 안의 모든 참고 문헌에서 발견될 수 있다. 리보스에 대한 특정한 변형은 하기 참고 문헌에서 발견될 수 있다: 2'-플루오로(문헌[Kawasaki et. al., *J. Med. Chem.,* **1993,** 36, 831-841]), 2'-MOE(문헌[Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1996,** 79, 1930-1938]), "LNA"(문헌[Wengel, J. *Acc. Chem. Res.* **1999,** *32,* 301-310]). 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 PCT 공개 WO2012/030683에 기술된 것들 중 임의의 것이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 당은 다음 중 임의의 것에 기술된 임의의 변형된 당이다: 문헌[Gryaznov, S; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143]; 문헌[Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110]; 문헌[Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5]; 문헌[Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146]; 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983]; 문헌[Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-

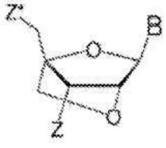
3273]; 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630]; 문헌[Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222]; 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531]; 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256]; 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226]; 문헌[Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242]; 문헌[Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76]; 문헌[Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226]; 문헌[Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73]; 문헌[Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433]; 문헌[Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8]; 문헌[Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404]; 문헌[Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197]; 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81]; 문헌[Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396]; 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966]; 문헌[Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581]; 문헌[Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299]; 문헌[Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47]; 문헌[Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554]; 문헌[Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079]; 문헌[Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131]; 문헌[Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220]; 문헌[Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338]; 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006]; WO 20070900071; WO 20070900071; 및 WO 2016/079181.

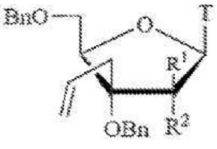
[0743] 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 선택적 치환 펜토스 또는 헥소스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 선택적 치환 펜토스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 선택적 치환 헥소스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 선택적 치환 리보스 또는 헥시톨 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 선택적 치환 리보스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 변형 당 모이어티는 선택적 치환 헥시톨 모이어티이다.

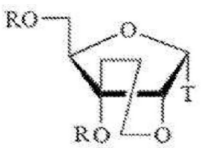
[0744] 일부 실시 형태에서, 예시적인 변형 뉴클레오티드간 연결 및/또는 당 모이어티는 예를 들어, 다음에서의 것으로부터 선택된다:

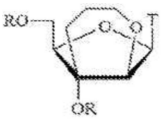
[0745] 

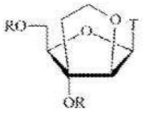
HNA PNA 

2'-플루오로 N3'-P5'-포스포르아미데이트, LNA,  베타-D-옥시-

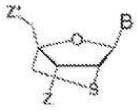


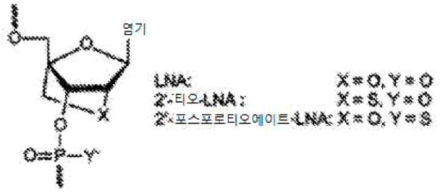
LNA 

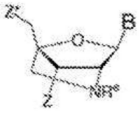




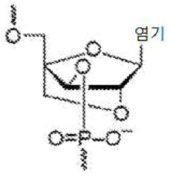
2'-O, 3'-C-연결 이환식,

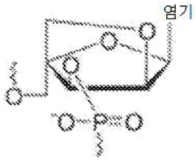


베타-D-티오-LNA, 

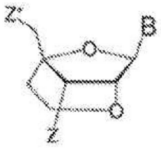
PS-LNA, 

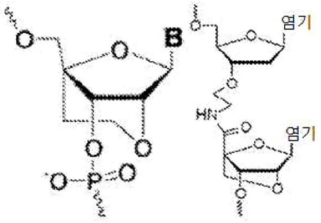
베타-D-아미노-

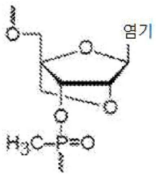


LNA, 

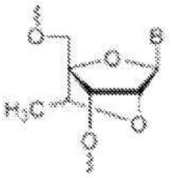
자일로-LNA [c], 

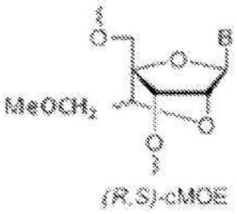
알파-L-LNA, ENA, 

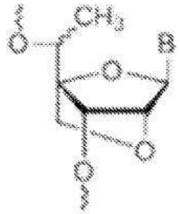


베타-D-ENA, 아미드-연결 LNA, 

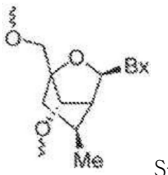
메틸포스포네이트-LNA,

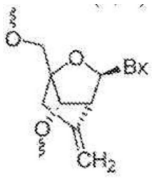


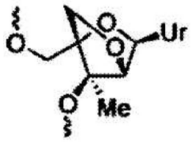
(*R*, *S*)-cEt, 

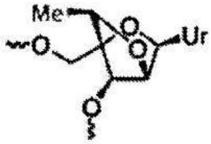
(*R*, *S*)-cMOE, 

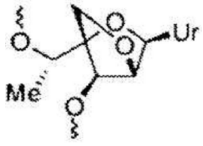
(*R*, *S*)-5'-Me-LNA,

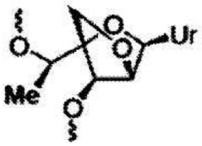


S-Me cLNA, 

메틸렌-cLNA, 

3'-Me-알파-L-LNA, 



R-6'-Me-알파-L-LNA, 

S-5'-Me-알파-L-LNA, 및 *R*-5'-Me-알파-L-LNA.

[0746] 일부 실시 형태에서, R^1은 본 발명에 기술된 바와 같은 R이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 본 발명에 기술된 바와 같은 R이다. 일부 실시 형태에서, R^e는 본 발명에 기술된 바와 같은 R이다. 일부 실시 형태에서, R^e는 H, $-CH_3$, -Bn, $-COCF_3$, 벤조일, 벤질, 피렌-1-일카르보닐, 피렌-1-일메틸, 또는 2-아미노에틸이다. 일부 실시 형태에서, 예시적인 변형 뉴클레오티드간 연결 및/또는 당 모이어티는 다음에 기술된 것으로부터 선택된다: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220]; 문헌[Gryaznov, S. ; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143]; 문헌[Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226]; 문헌[Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983]; 문헌[Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006]; 문헌[Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338]; 문헌[Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110]; 문헌[Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630]; 문헌[Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5]; 문헌[Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73]; 문헌[Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24: 2966]; 문헌[Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8]; 문헌[Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404]; 문헌

[Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248]; 문헌[Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Let. 8: 2219-2222]; 문헌[Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581]; 문헌[Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39]; 문헌[Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131]; 문헌[Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81]; 문헌[Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396]; 문헌[Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146]; 문헌[Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242]; 문헌[Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76]; 문헌[Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226]; 문헌[Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273]; 문헌[Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531]; 문헌[Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256]; WO 20070900071; 문헌[Seth et al., Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554]; 문헌[Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13]; 문헌[Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47]; 문헌[Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197]; 문헌[Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318]; 문헌[Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299]; WO 2016/079181; 미국 특허 제6,326,199호; 미국 특허 제6,066,500호; 및 미국 특허 제6,440,739호(이들 각각의 염기 및 당 변형은 본원에 참고로 포함됨).

[0747] *뉴클레오티드간 연결*

[0748] 제공된 기술(일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결이 키랄 뉴클레오티드간 연결인 경우 높은 입체선택성(키랄 제어)), 예를 들어, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264의 것을 사용하여 다양한 뉴클레오티드간 연결을 효율적으로 형성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 천연 포스페이트 연결(산 형태는 -O-P(O)(OH)-(O)-이며; 다양한 염 형태로 존재할 수 있음)이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결(산 형태는 -O-P(O)(SH)-(O)-이며; 다양한 염 형태로 존재할 수 있음)이다.

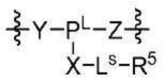
[0749] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 변형된 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 천연 포스페이트 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 변형 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이며, 각각 독립적으로 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은, 키랄 연결 인을 포함한다는 점에서 키랄 뉴클레오티드간 연결이다.

[0750] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1~30, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0751] 일부 실시 형태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0752] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 **VII**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

[0753] [화학식 VII]

[0754] 

[0755] 여기서,

[0756] P^L은 P(=W), P, 또는 P→B(R')$_3$이며;

[0757] W는 O, S 또는 Se이며;

[0758] 각각의 R^1 및 R^5는 독립적으로 -H, -L^s-R, 할로겐, -CN, -NO_2, -L^s-Si(R)$_3$, -OR, -SR, 또는 -$N(R)_2$이며;

[0759] 각각의 X, Y 및 Z 는 독립적으로 -O-, -S-, -N(-L^s-R^1)-, 또는 L^s이며;

[0760] 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —c≡c—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -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-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이며;

[0761] 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이며;

[0762] 각각의 Cy^L은 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이며;

[0763] 각각의 R'는 독립적으로 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 -S(O)$_2$R이며;

[0764] 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[0765] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[0766] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

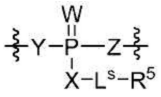
[0767] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[0768] H-X-L^s-R^5는 화학식 **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**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다.

[0769] 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**의 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, P^L에서의 P는 키랄 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 연결 인은 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 연결 인은 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=W)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P→B(R')$_3$이다.

[0770] 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 **VII-a-1**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

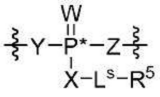
[0771] [VII-a-1]

[0772] 

[0773] 여기서, 각각의 다른 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0774] 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII** 또는 **VII-a-1**의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 **VII-a-2**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

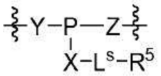
[0775] [VII-a-2]

[0776] 

[0777] 여기서, P*는 비대칭 인 원자이며, 각각의 다른 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0778] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

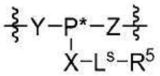
[0779] [화학식 VII-b]

[0780] 

[0781] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**의 뉴클레오티드간 연결은 화학식 **VII-b**의 구조를 갖는다.

[0782] 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 **VII-c**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

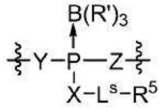
[0783] [VII-c]

[0784] 

[0785] 여기서, P*는 비대칭 인 원자이며, 각각의 다른 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0786] 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 **VII-d**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

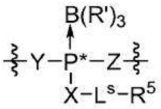
[0787] [화학식 VII-d]

[0788] 

[0789] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0790] 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII-e**의 뉴클레오티드간 연결은 하기 화학식 VII-e, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다:

[0791] [VII-e]

[0792] 

[0793] 여기서, P*는 비대칭 인 원자이며, 각각의 다른 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0794] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실

시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 1~100, 예를 들어, 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 개 이상의, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 3개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 4개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 6개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 7개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 8개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 9개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 10개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 11개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 12개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 13개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 14개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 15개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 16개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 17개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 18개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 19개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 20개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 21개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 25개 이상의 이러한 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 바와 같이, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는 그러한 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 구조를 갖는다.

[0795] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 2가지의 유형의 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 이들 각각은 독립적으로, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 적어도 2가지 유형의 키랄 뉴클레오티드간 연결을 포함하며, 이들 각각은 독립적으로, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 상기 2가지 유형은 동일하거나 상이한 인 배열(*Rp* 또는 *Sp*)을 가질 수 있거나, 하나의 유형 또는 둘 다의 유형은 스테레오랜덤일 수 있다(예를 들어, 키랄 제어 합성을 통하지 않고서 형성될 수 있다). 일부 실시 형태에서, 스테레오랜덤 연결은 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 또는 55% 미만의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, P^*는 스테레오랜덤이 아니며, *Rp* 또는 *Sp* 중 어느 하나이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 유형에서 W는 S이며, 다른 하나의 유형에서 W는 O이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 유형에서 W는 S이며, 다른 하나의 유형에서 W는 O이며, 둘 다의 유형에 있어서 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는 그러한 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 유형은 천연 포스페이트 연결(-O-P(O)(OH)-O-(이는 예를 들어 특정 pH에서 및/또는 염으로 제공되는 경우 -O-P(O)(O^-)-O-로 존재할 수 있음)이며, 다른 하나는 포스포로티오에이트 연결(-O-P(O)(SH)-O-(이는 예를 들어 특정 pH에서 및/또는 염으로 제공되는 경우 -O-P(O)(S^-)-O-로 존재할 수 있음)이다.

[0796] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**의 구조를 가지며, 각각의 L^P에서, -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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, 또는 III-b의 화합물 또는 이의 염이 되도록 하는 구조를 갖는다.

[0797] 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 독립적으로 -X-L^s-R^5를 포함하며, 여기서, H-X-L^s-R^5는 화학식 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, 또는 III-b, 또는 이의 염의 구조를 갖는다.

[0798] *사이클*

[0799] 당업자가 쉽게 인식하듯이, 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 합성 방법은 하나 이상의 사이클을 포함한다. 전형적으로, 올리고뉴클레오티드 합성에서, 합성 사이클은 원하는 올리고뉴클레오티드 길이가 달성될 때까지 반복된다.

[0800] 일부 실시 형태에서, 제공된 방법의 사이클은 각각 독립적으로 다음의 단계를 포함한다:

[0801] (1) 커플링 단계;

[0802] (2) 선택적으로, 변형 전 캡핑 단계;

[0803] (3) 변형 단계;

[0804] (4) 선택적으로, 변형 후 캡핑 단계; 및

[0805] (5) 탈차단 단계

[0806] (여기서, 각각의 단계는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같음).

[0807] 일부 실시 형태에서, 사이클은 변형 전 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클은 변형 후 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클은 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클의 단계들은, 주어진 단계가 사이클의 단계인 경우, 열거된 순서대로, 예를 들어 1에서 5까지 수행된다.

[0808] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[0809] (1) 커플링 단계;

[0810] (2) 제1 캡핑 단계;

[0811] (3) 변형 단계;

[0812] (4) 제2 캡핑 단계;

[0813] (5) 탈차단 단계

[0814] (여기서, 상기 사이클은 (2)-(3)-(4)의 순서의 단계를 포함하며;

[0815] 올리고뉴클레오티드의 길이가 달성될 때까지 반복됨).

[0816] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[0817] (1) 커플링 단계;

[0818] (2) 제1 캡핑 단계;

[0819] (3) 변형 단계;

[0820] (4) 제2 캡핑 단계;

[0821] (5) 탈차단 단계

[0822] (여기서, 상기 사이클은 (2)-(4)-(3)의 순서의 단계를 포함하며;

[0823] 올리고뉴클레오티드의 길이가 달성될 때까지 반복됨).

[0824] 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 본 발명에 기술된 바와 같이 변형 전 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 단계는 변형 후 캡핑 단계이지만 본 발명에 기술된 바와 같은 변형 전 캡핑 단계의 조건을 이용한다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 본 발명에 기술된 바와 같이 변형 후 캡핑 단계이다. 일부 실시 형태에서, 제2 캡핑 단계는 변형 전 캡핑 단계이지만 본 발명에 기술된 바와 같은 변형 후 캡핑 단계를 위한 조건을 이용한다.

[0825] 일부 실시 형태에서, 제공된 방법의 사이클들은 상이한 수의 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법의 사이클은 동일한 단계를 포함하지만, 한 사이클의 하나 이상의 단계 또는 모든 단계는 또 다른 사이클의 단계와 상이하다. 당업자는 조건이 본 발명에 따라 조정될 수 있음을 인식한다.

[0826] 일부 실시 형태에서, 사이클은 열거된 단계 중 하나 이하를 포함하며, 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 사이클은 하나 이하의 커플링 단계, 하나 이하의 변형 전 캡핑 단계, 하나 이하의 변형 단계, 하나 이하의 변형 후 캡핑 단계 및 하나 이하의 탈차단 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 단계, 예를 들어, 사이클에 대해 기술된 임의의 단계는 독립적으로, 시약 시스템과, 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 조성물의 2회 이상의 접촉을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 커플링 단계는 탈차단된 조성물을 커플링 시약 시스템과 2회 이상 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각각의 접촉의 커플링 시약 시스템은 독립적으로, 또 다른 접촉의 커플링 시약 시스템과 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 캡핑 단계는 조성물을 캡핑 시약 시스템과 2회 이상 접촉시키는 것을 포함할 수 있고, 여기서, 각각의 접촉의 커플링 시약 시스템은 독립적으로, 또 다른 접촉의 커플링 시약 시스템과 동일하거나 상이할 수 있으며; 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제1 캡핑 시약 시스템은 히드록실 기에 비해 아미노 기에 대해 선택적이고(예를 들어, Ac_2O 및 2,6-루티딘을 포함하는 시약 시스템), 제2 캡핑 시약 시스템은 덜 선택적이며 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 효율적으로 캡핑한다(예를 들어, Ac_2O, 2,6-루티딘 및 NMI를 포함하는 시약 시스템). 이와 유사하게, 일부 실시 형태에서, 변형 단계 및/또는 탈차단 단계는 2회 이상 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 사이클의 예시적인 단계는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[0827] *커플링*

[0828] 일부 실시 형태에서, 커플링 단계는 다음을 포함한다:

[0829] 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[0830] 파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

[0831] (여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

[0832] 일부 실시 형태에서, 탈차단된 조성물은 복수의 탈차단된 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 -OH 기를 포함함)를 포함하는 탈차단된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 탈차단된 올리고뉴클레오티드는 하나 이하의 -OH 기를 함유한다. 일부 실시 형태에서, -OH 기는 5'-OH 기이다.

[0833] 일부 실시 형태에서, 탈차단된 조성물은 복수의 탈차단된 뉴클레오시드(이들 각각은 독립적으로 -OH 기를 포함함)를 포함하는 탈차단된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 뉴클레오시드는 독립적으로, 올리고뉴클레오티드 내로 혼입되는 "제1" 뉴클레오시드이다. 전형적으로, 이것은 예를 들어 선택적으로 링커 모이어티를 통하여 고체 지지체에 연결되는 제1 뉴클레오시드이다. 일부 실시 형태에서, -OH 기는 5'-OH 기이다.

[0834] 일부 실시 형태에서, 탈차단된 조성물은 복수의 탈차단된 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 -OH 기를 포함함)를 포함하는 탈차단된 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 탈차단된 올리고뉴

클레오티드는 하나 이하의 -OH 기를 함유한다. 일부 실시 형태에서, -OH 기는 5'-OH 기이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단된 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단된 조성물은 복수의 탈차단된 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 화학식 VIII 또는 이의 염의 것임)를 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다.

[0835] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIII 또는 이의 염의 탈차단된 올리고뉴클레오티드에 있어서, R^{5s}는 -OH이면서 유일한 유리 히드록실이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 5'-OH이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로, 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P에 있어서, P^L은 P가 아니다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P에 있어서, P^L은 P(=O) 또는 P(=S)이다.

[0836] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 여기서,

[0837] 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

[0838] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$(여기서, L^7은 -O-임)이거나, $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-S-L^s-R^5$이며;

[0839] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이다.

[0840] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 여기서,

[0841] 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

[0842] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$(여기서, L^7은 -O-임)이거나, $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-S-L^s-R^5$이며;

[0843] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0844] $-X-L^s-R^5$가 $-S-L^s-R^5$인 경우 또는 P^L이 P(=S)인 경우 각각의 L^P는 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다.

[0845] 탈차단된 히드록실 기를 제외한 탈차단된 올리고뉴클레오티드는 달리 적당히 차단되며, 예를 들어, 키랄 보조기의 아미노 기는, 필요한 경우 적당히 차단된다.

[0846] 일부 실시 형태에서, 커플링 시약 시스템은 파트너 화합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 커플링 시약 시스템은 파트너 화합물 및 활성화제를 포함한다.

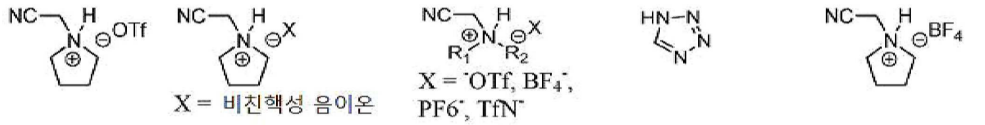
[0847] 일부 실시 형태에서, 파트너 화합물은 화학식 **IV**, **IV-a**, **IV-b**, **IV-c-1**, **IV-c-2**, **IV-d**, **IV-e**, **IVa**, **IVa-a**, **IVa-b**, **IVa-c-1**, **IVa-c-2**, **IVa-d**, **IVa-e**, **V**, **V-a**, **V-b**, **V-c-1**, **V-c-2**, **V-d**, **V-e**, **VI**, **VI-a**, **VI-b**, **VI-c-1**, **VI-c-2**, **VI-d**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염의 구조를 갖는 뉴클레오시드 포스포르아미다이트이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 합성에 있어서, 키랄 보조 모이어티를 포함하는 키랄적 순수 파트너 화합물, 예를 들어, 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염의 의 키랄적 순수 포스포르아미다이트가 사용된다. 일부 실시 형태에서, 천연 포스페이트 연결 또는 키랄 비-제어 변형 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 스테레오랜덤 포스포로티오에이트 연결)을 형성하기 위해, 비-키랄적 순수 파트너 화합물, 예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 포스포르아미다이트가 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 만약에 있다면 파트너 화합물의 히드록실 기는 차단된다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는

-ODMTr이다.

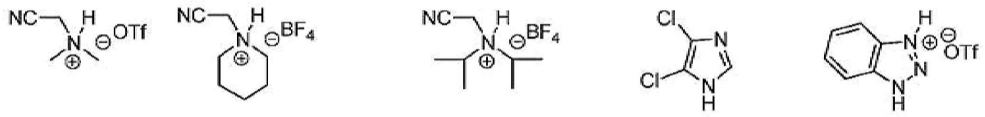
[0848] 다양한 포스포르아미다이트, 예를 들어 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0849] 포스포르아미다이트 및 히드록실 기의 커플링을 촉진하기 위한 다양한 유형의 활성화제, 예를 들어 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 하나 이상의 질소 헤테로원자를 함유하는 선택적 치환 헤테로아릴 화합물 또는 이의 염이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 화합물은 선택적 치환 테트라졸 또는 이의 염이다.

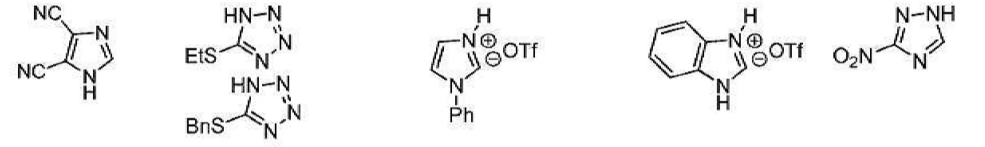
[0850] 일부 실시 형태에서, 활성화제는 다음으로부터 선택된다:



[0851]

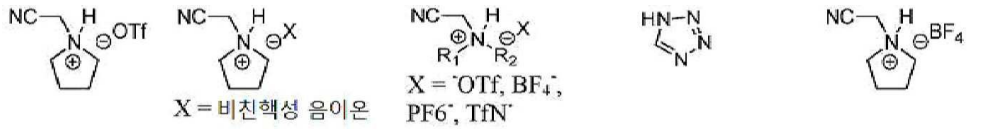


[0852]

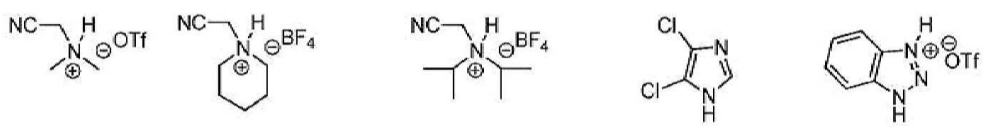


[0853] .

[0854] 일부 실시 형태에서, 활성화제는 다음으로부터 선택된다:



[0855]



[0856] .

[0857] 일부 실시 형태에서, 활성화제는 시아노메틸 이미다졸 트리플레이트, 시아노메틸 피롤리딘 트리플레이트, ETT, 페닐(2H-테트라졸-5-일)메타논, 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/트리플루오로술폰산(2/1), 2-(1H-이미다졸-1-

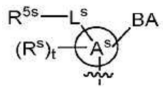
일)아세토니트릴/트리플루오로술폰산(2/1), 및 2-(피롤리딘-1-일)아세토니트릴 /트리플루오로술폰산(2/1)으로부터 선택된다.

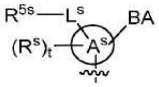
[0858] 일부 실시 형태에서, 활성화제는 CMIMT이다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 CMPT이다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 ETT이다. 일부 실시 형태에서, ETT는 비-키랄적 순수 파트너 화합물, 예컨대 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 포스포르아미다이트와 함께 이용된다.

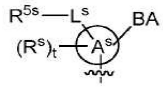
[0859] 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이다. 일부 실시 형태에서, 커플링 생성물 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결은 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 형성된 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이며, 여기서, 각각의 키랄 제어 연결 인(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 연결 인)은 독립적으로, 커플링 생성물 조성물 내에서 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[0860] 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이다. 일부 실시 형태에서, 커플링 생성물 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다.

[0861] 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0862]  에 결합된 L^P는 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며;

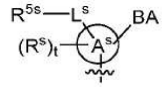
[0863] 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로, 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며, 여기서, 각각의 P^L은 독립적으로 P가 아니고,

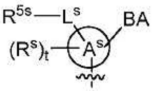
[0864]  에 결합되지 않은 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

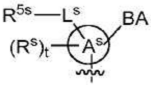
[0865] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1(여기서, L^7은 -O-임)이거나, -X-L^s-R^5는 독립적으로 -S-L^s-R^5이며;

[0866] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이다.

[0867] 일부 실시 형태에서, 각각의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0868]  에 결합된 L^P는 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며;

[0869] 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로, 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며, 여기서, 각각의 P^L은 독립적으로 P가 아니고,

[0870]  에 결합되지 않은 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

[0871] 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

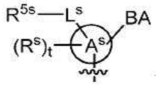
[0872] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1(여기서, L^7은 -O-임)이거나, -X-L^s-R^5는 독립적으로 -S-L^s-R^5이며;

[0873] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0874] -X-L^s-R^5가 -S-L^s-R^5인 경우 또는 P^L이 P(=S)인 경우 각각의 L^P는 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다.

[0875] 일부 실시 형태에서, 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드에 있어서의 R^{5s}는 전형적인 차단 -OH, 예를 들어, -ODMTr이다.

[0876] 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 키랄 보조 모이어티를 포함하는 포스포르아미다이트가 사용되는 경우,



에 결합된 L^P는 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 여기서, -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -H이다. 따라서, 이러한 L^P 기는 커플링 생성물 조성물 중에 잔존하는 탈차단된 올리고뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오시드의 미커플링 유리 히드록실 기에 더하여, 캡핑될 필요가 있는 일차 또는 이차 아미노 기를 포함할 수 있다. 추가로 및/또는 대안적으로, 유리 히드록실 기는 커플링 단계들, 예를 들어, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 탈트리틸화 동안 형성될 수 있다.

[0877] 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 포스포르아미다이트가 파트너 화합물로서 사용되는 경우, 전형적으로 유리 아미노산 기가 생성되지 않을 것임을 주목한다.

[0878] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 커플링 단계는 전형적으로 하나 이상의 뉴클레오시드 단위를 성장하는 올리고뉴클레오티드 사슬에 부가한다.

[0879] 일부 실시 형태에서, 접촉은 원하는 대로 반복될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 농도, 접촉 시간 등과 같은 반응 조건은 결과를 개선하기 위해 본 발명에 따라 조정될 수 있다.

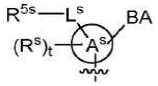
[0880] *변형 전 캡핑*

[0881] 본 발명에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 커플링 생성물 조성물은 캡핑될 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물을 변형 전 캡핑 시약 시스템과 접촉시키는 것을 포함하며, 상기 접촉은 커플링 생성물 조성물의 히드록실 기에 비해 아미노를 선택적으로 캡핑한다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물을 변형 전 캡핑 시약 시스템과 접촉시키는 것을 포함하며, 상기 접촉은 커플링 생성물 조성물의 아미노 및 히드록실 기 둘 다를 캡핑한다. 일부 실시 형태에서, 2회의 접촉이 있는 경우, 전형적으로 첫 번째의 것은 아미노-선택적이다.

[0882] 접촉 이벤트의 선택성 및 활성은 변형 전 캡핑 시약 시스템에 의해 조정될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아미드화에 대하여, 예를 들어 에스테르화에 비하여 아미노 기의 캡핑, 예를 들어 히드록실 기의 캡핑에 대하여 선택적이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템, 예를 들어, 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 캡핑 시약 시스템은 아미드화 및 에스테르화 둘 다에 효율적이며, (전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서는 아미노 기의 캡핑이 캡핑 단계 동안 필요하지 않을 수 있지만) 아미노 및 히드록실 기 둘 다를 효율적으로 캡핑할 수 있다.

[0883] 에스테르화에 비하여 아미드화에 대하여 선택적인 조건 및 시약 시스템, 및 아미드화 및 에스테르화 둘 다에 효율적인 조건 및 시약 시스템은 잘 알려져 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 선택성 시약 시스템은 에스테르화 촉매 및/또는 강한 친핵체를 포함하지 않거나 크게 감소된 수준의 에스테르화 촉매

및/또는 강한 친핵체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 아미드화 및 에스테르화 둘 다에 효율적인 시약 시스템은 적합한 수준의 에스테르화 촉매 및/또는 강한 친핵체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 에스테르화 촉매 및/또는 강한 친핵체는 히드록실 기의 캡핑을 촉진하기 위하여 전통적인 캡핑 시스템에서 이용되는 것, 예를 들어 DMAP, NMI 등이다.

[0884] 일부 실시 형태에서, 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드에서,  에 결합된 L^P는 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 여기서, -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -H이며, 변형 전 캡핑 단계는 -H인 상기 R^5 또는 R^6 중 적어도 하나를 -C(O)R로 전환시키는 것을 포함한다.

[0885] 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아미노 및/또는 히드록실 기를 아실화하기 위한 아실화제를 포함한다. 다양한 아실화제가 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 무수물이다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 Ac_2O이다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 할로겐-치환된 아세트산 무수물이다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 $(Pac)_2O$이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 특히, 캡핑 동안 생성된 산을 중화시킬 수 있는 염기를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 히드록실 기의 캡핑을 위하여, 에스테르화 촉매, 예를 들어, NMI, DMAP 등이 사용된다.

[0886] 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 다음의 용액이거나 이를 포함한다:

[0887] 피리딘/DMAP/Ac_2O;

[0888] 2,6-루티딘/NMI/Ac_2O;

[0889] 2,4,6-콜리딘/Ac_2O;

[0890] 트리에틸아민/Ac_2O;

[0891] DIEA/Ac_2O;

[0892] N-메틸 모르폴린/Ac_2O;

[0893] 2,6-루티딘, 이어서 소정의 시간 후, NMI/Ac_2O;

[0894] 2,6-루티딘/Ac_2O;

[0895] PhNCO/2,6-루티딘;

[0896] POS;

[0897] POS, 그 후 NMI/2,6-루티딘/Ac_2O; 또는

[0898] 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/Ac_2O.

[0899] 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 다음의 용액이거나 이를 포함한다:

[0900] 피리딘(2 당량)/DMAP(촉매량)/Ac_2O(4 당량);

[0901] 2,6-루티딘(2 당량)/NMI(0.25 당량)/Ac_2O(4 당량);

[0902] 2,4,6-콜리딘 /Ac_2O(4 당량);

[0903] 트리에틸아민/Ac_2O(4 당량);

[0904] DIEA/Ac_2O(4 당량);

[0905] N-메틸 모르폴린/Ac_2O(4 당량);

[0906] 2,6-루티딘(2 당량), 이어서 5분 후 NMI(1 당량)/Ac_2O(4 당량);

[0907] 2,6-루티딘/Ac_2O(4 당량);

[0908] PhNCO/2,6-루티딘;

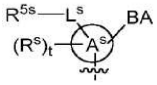
[0909] POS(산화, 및 캡핑 전 둘 다);

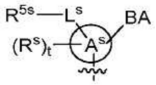
[0910] POS(산화, 및 캡핑 전 둘 다), 그 후 NMI/2,6-루티딘/Ac_2O; 또는

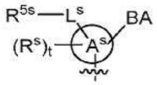
[0911] 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/Ac_2O.

[0912] 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이다.

[0913] 일부 실시 형태에서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0914]  에 결합된 L^P는 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, -X-L^s-R^5는 H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

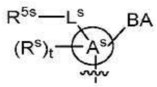
[0915] 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로, 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며, 여기서, 각각의 P^L은 독립적으로 P가 아니고,

[0916]  에 결합되지 않은 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

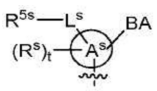
[0917] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1(여기서, L^7은 -O-임)이거나, -X-L^s-R^5는 독립적으로 -S-L^s-R^5이며;

[0918] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이다.

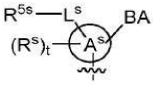
[0919] 일부 실시 형태에서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0920]  에 결합된 L^P는 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, -X-L^s-R^5는 H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0921] 화학식 **VIII**에서

[0922]  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로, 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며, 여기서, 각

각의 P^L은 독립적으로 P가 아니고,

[0923]  에 결합되지 않은 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

[0924] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$(여기서, L^7은 -O-임)이거나, $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-S-L^s-R^5$이며;

[0925] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0926] $-X-L^s-R^5$가 $-S-L^s-R^5$인 경우 또는 P^L이 P(=S) 또는 P인 경우 각각의 L^P는 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다.

[0927] *변형*

[0928] 일부 실시 형태에서, 변형 단계는 3가(-P(-)-) 연결 인을 변형시키며, 이것을 4가 연결 인으로 전환시킨다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 다수의 P-변형, 예를 들어, US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

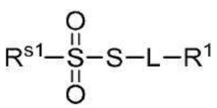
[0929] 일부 실시 형태에서, 변형은 O를 P에 인스톨하는 황화이다. 일부 실시 형태에서, 변형은 황화이다. 많은 적합한 시약, 예를 들어, US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0930] 일부 실시 형태에서, 산화 시약은 TBHP(*tert*-부틸히드로퍼옥시드)이다. 일부 실시 형태에서, 산화 시약은 I_2/물/피리딘이다. 일부 실시 형태에서, I_2의 농도는 약 0.05 M이다.

[0931] 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온-1,1-디옥시드, 또는 뷰케이지 시약(Beaucage reagent), 테트라에틸티우람 디술피드, 페닐아세틸 디술피드, 디벤조일 테트라술피드, 비스-(*O,O*-디이소프로폭시포스피노티오일) 디술피드, 벤질트리에틸암모늄 테트라티오몰리베이트, 비스-(*p*-톨루엔술포닐) 디술피드, 3-에톡시-1,2,4-디티아졸린-5-온(EDITH), 1,2,4-디티아졸리딘-3,5-디온, 3-아미노-1,2,4-디티아졸-5-티온, 3-메틸-1,2,4-디티아졸린-5-온, 또는 3-페닐-1,2,4-디티아졸린-5-온이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 3H-1,2,4-디티아졸-3-티온 및 3H-1,2-디티올-3-티온(예를 들어, 문헌[Guzaev, Tetrahedron Letters 52 (2011) 434-437]에 기술됨)이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 POS(3-페닐-1,2,4-디티아졸린-5-온), DDTT(((디메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-디티아자올린-3-티온), DTD(디메틸티아룸 디술피드), 잔탄 히드라이드(XH), S-(2-시아노에틸) 메탄술포노티오에이트(MTS-CNE), 또는 페닐아세틸 디술피드이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 POS이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 DDTT이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 DTD이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 잔탄 히드라이드이다.

[0932] 일부 실시 형태에서, 티오술포네이트 시약은 하기 화학식 **S-I**의 구조를 갖는다:

[0933] [화학식 S-I]

[0934] 

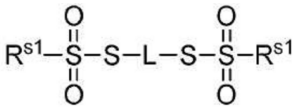
[0935] 여기서,

[0936] R^{s1}은 R이며;

[0937] 각각의 R, L 및 R^1은 독립적으로 상기 및 본원에 정의되고 기술된 바와 같다.

[0938] 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 비스(티오술포네이트) 시약이다. 일부 실시 형태에서, 비스(티오술포네이트) 시약은 하기 화학식 S-II의 구조를 갖는다:

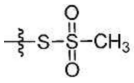
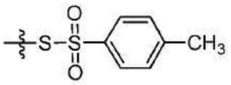
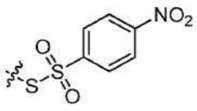
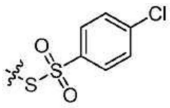
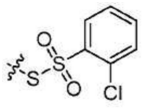
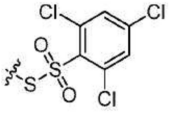
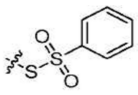
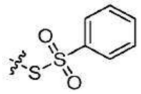
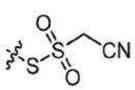
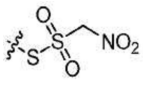
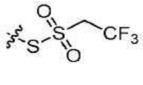
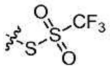
[0939] [화학식 S-II]

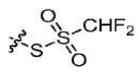
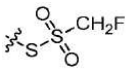


[0940]

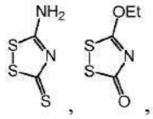
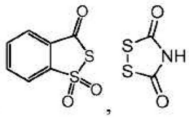
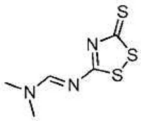
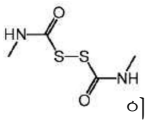
[0941] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

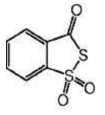
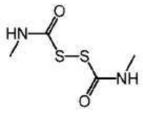
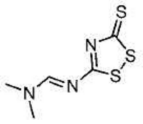
[0942] 일반적으로 상기에 정의된 바와 같이, R^{s1}은 R이며, 여기서, R은 상기 및 본원에 정의되고 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 지방족, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 시아노메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 니트로메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 *p*-니트로페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 *p*-메틸페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 *p*-클로로페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 *o*-클로로페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 2,4,6-트리클로로페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 펜타플루오로페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}은 선택적 치환 헤테로아릴이다.

[0943] 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (MTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (TTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (NO_2PheTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (p-ClPheTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (o-ClPheTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (2,4,6-트리ClPheTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (PheTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (PFPheTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (a-CNMTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (a-NO_2MTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (a-CF_3MTS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는  (a-CF_3TS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-$S(O)_2S$-는

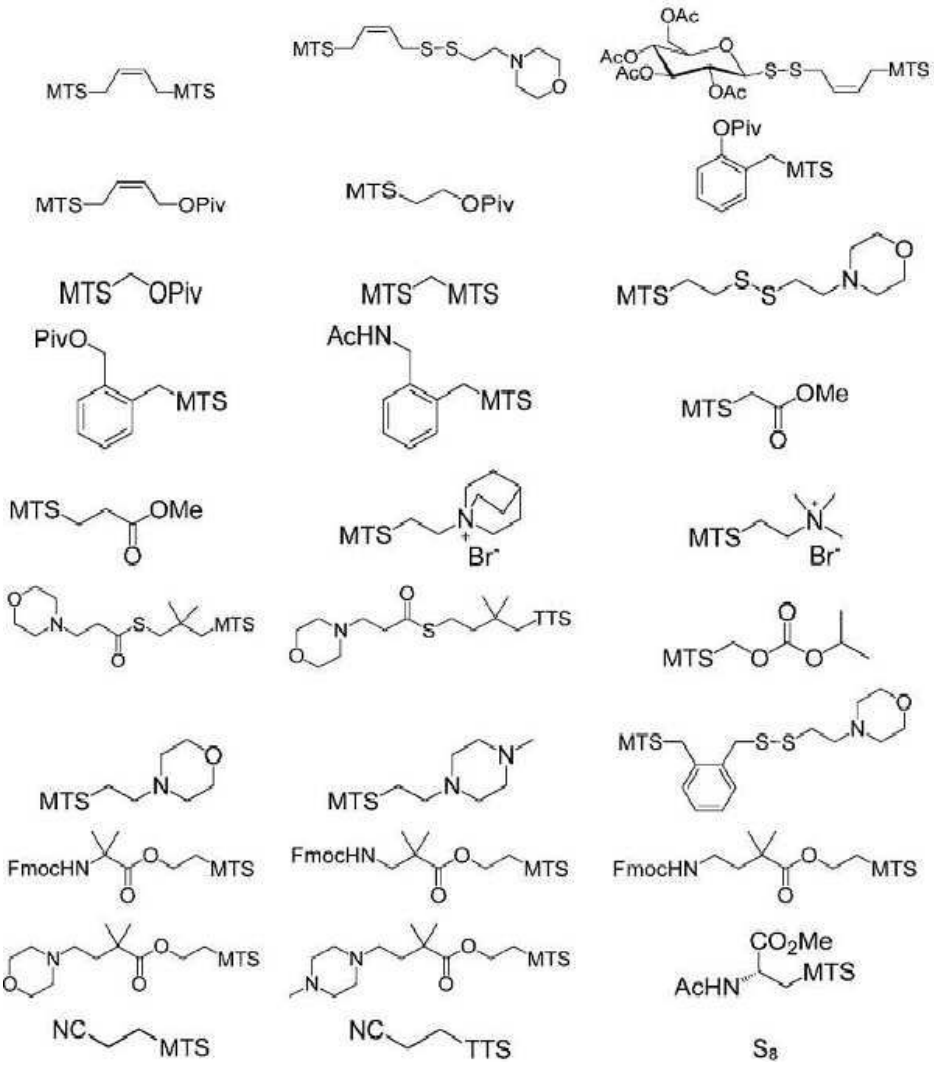
 (a-CHF_2TS)이다. 일부 실시 형태에서, R^{s1}-S(O)$_2$S-는  (a-CH_2FTS)이다.

[0944] 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 S-I 또는 S-II의 구조를 가지며, 여기서, L은 선택적 치환 알킬렌, 알케닐렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

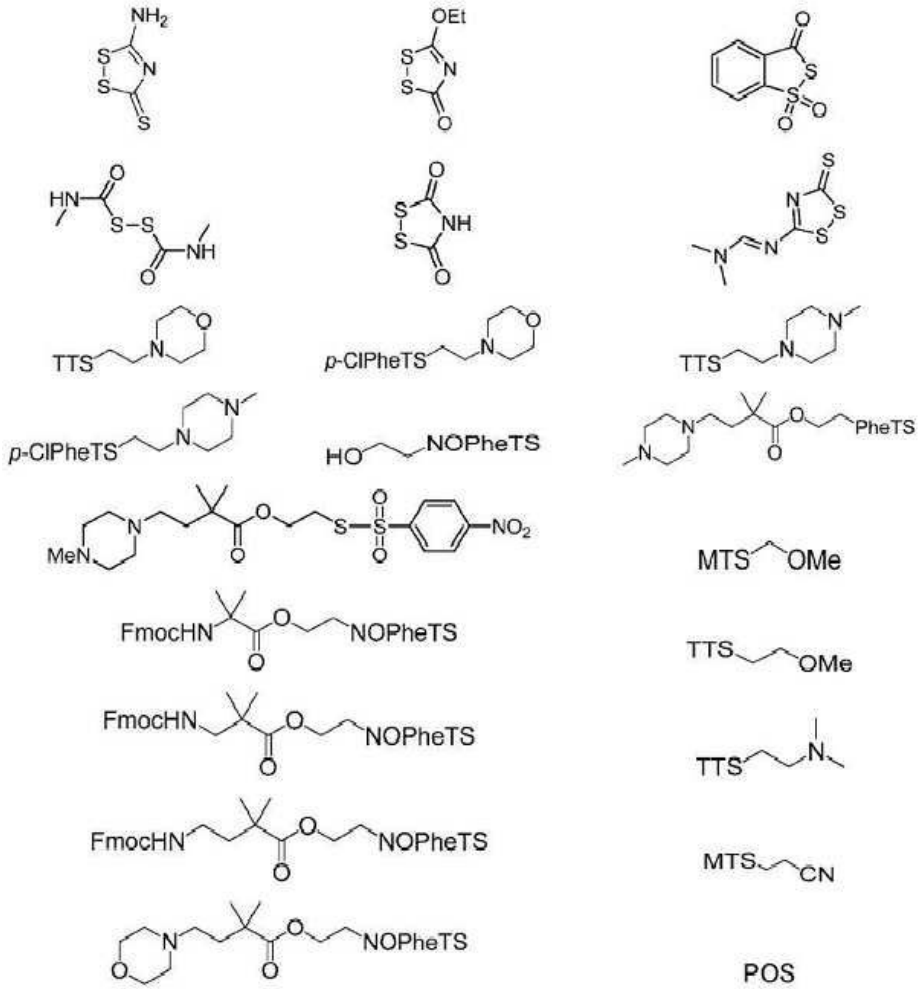
[0945] 일부 실시 형태에서, 황화 시약은 S_8,  ,  ,  ,  이다.

일부 실시 형태에서, 황화 시약은 S_8,  , 또는  이다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약은  이다.

[0946] 예시적인 황화 시약이 하기에 도시되어 있다:



[0947]

[0948] 

[0949] 일부 실시 형태에서, 셀레늄 친핵체를 황화 시약 대신 사용하여 뉴클레오티드간 연결에 대한 변형을 도입한다. 일부 실시 형태에서, 셀레늄 친핵체는 하기 화학식 중 하나를 갖는 화합물이다:

[0950] Se, R^{s2}-Se-Se- R^{s3}, 또는 R^{s2}-Se-X^{s}-R^{s3}

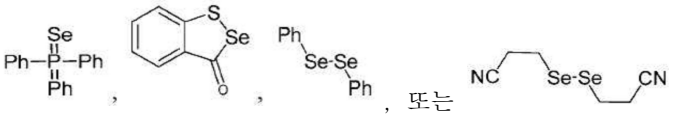
[0951] 여기서,

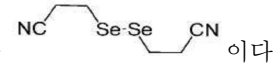
[0952] 각각의 R^{s2} 및 R^{s3}은 독립적으로, 지방족, 아미노알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아실, 아미드, 이미드, 또는 티오카르보닐로부터 선택되는 선택적 치환 기이거나; 또는

[0953] R^{s2} 및 R^{s3}는 이들이 결합된 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 복소환식 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0954] X^{s}는 $-S(O)_2-$, -O-, 또는 -N(R')-이며;

[0955] R'는 상기 및 본원에 정의되고 기술된 바와 같다.

[0956] 다른 실시 형태에서, 셀레늄 친핵체는 Se, KSeCN, 

, 또는 

의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 셀레늄 친핵체는 Se 또는

이다.

[0957] 일부 실시 형태에서, 변형 단계는 연결 인 원자의 보론화(boronating)이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 보론화 시약은 보란-아민(예를 들어, *N,N*-디이소프로필에틸아민(BH_3·DIPEA), 보란-피리딘(BH_3·Py), 보란-

2-클로로피리딘($BH_3 \cdot CPy$), 보란-아닐린($BH_3 \cdot An$)), 보란-에테르 시약(예를 들어, 보란-테트라히드로푸란($BH_3 \cdot THF$)), 보란-디알킬술피드 시약(예를 들어, $BH_3 \cdot Me_2S$), 아닐린-시아노보란, 또는 트리페닐포스핀-카르보알콕시보란이다. 일부 실시 형태에서, 아지드 시약은 아민 기를 제공하도록 후속적인 환원을 겪을 수 있는 아지드 기이거나 이를 포함한다.

[0958] 일부 실시 형태에서, 변형 생성물 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이다.

[0959] 일부 실시 형태에서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0960] 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P가 아니고,

[0961] 각각의 L^P는 유리 일차 및 유리 이차 아미노 기를 포함하지 않는다.

[0962] 일부 실시 형태에서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0963] 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며,

[0964] 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

[0965] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$(여기서, L^7은 -O-임)이거나, 또는 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-S-L^s-R^5$이거나, 또는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0966] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이다.

[0967] 일부 실시 형태에서, 각각의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 것이며, 여기서,

[0968] 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 것이며,

[0969] 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)이며;

[0970] 각각의 P^L이 P(=O)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$(여기서, L^7은 -O-임)이거나, 또는 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-S-L^s-R^5$이거나, 또는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0971] 각각의 P^L이 P(=S)인 경우, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R이며;

[0972] $-X-L^s-R^5$가 $-S-L^s-R^5$인 경우 또는 P^L이 P(=S) 또는 P인 경우 각각의 L^P는 독립적으로 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결이다.

[0973] *변형 후 캡핑*

[0974] 변형 전 캡핑 단계, 전통적인 캡핑 단계 등에 대하여 기술된 것을 비롯한 다양한 캡핑 조건, 예를 들어, US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된

것이 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0975] 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑은 에스테르화에 비해 아미드화에 대하여 선택적이다. 많은 실시 형태에서, 변형 후 캡핑은 아미드화 및 에스테르화 둘 다에 효율적이며, 이는 아미노 및 히드록실 기 둘 다를 효율적으로 캡핑한다. 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 강한 친핵체 및/또는 에스테르화 촉매, 예를 들어 DMAP, NMI 등을 상당한 양으로 포함한다.

[0976] 일부 실시 형태에서, 변형 후 캡핑 단계는 커플링, 변형 전 캡핑 및/또는 변형 단계 후에 남아 있거나 커플링, 변형 전 캡핑 및/또는 변형 단계 동안 형성되는 다양한 작용기, 예를 들어 히드록실 기, 아미노 기를 캡핑한다.

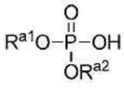
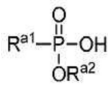
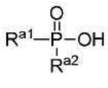
[0977] 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 변형 생성물 조성물이 변형 후 캡핑 시약 시스템과 접촉하는 경우, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드 및 변형 후 캡핑 시약 시스템의 하나 이상의 시약을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 시약은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉한다.

[0978] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드 및 변형 후 캡핑 시약 시스템의 하나 이상의 시약을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 시약은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉하고, 여기서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드이다.

[0979] 일부 실시 형태에서, 조성물은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 시약은 아실화제, 예를 들어, Ac_2O이다. 일부 실시 형태에서, 시약은 에스테르화 촉매, 예를 들어, DMAP, NMI 등이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 시약은 무수물이며, 하나의 시약은 에스테르화 촉매이다.

[0980] *탈차단*

[0981] 일부 실시 형태에서, 커플링 단계는 탈차단 단계가 선행한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 성장하는 올리고뉴클레오티드의 5' 히드록실 기는 차단(즉, 보호)되고 후속적으로 뉴클레오시드 커플링 파트너와 반응하기 위해 또는 사이클이 종료되기 전에 탈차단된다.

[0982] 일부 실시 형태에서, 산성화를 이용하여 차단기를 제거한다. 일부 실시 형태에서, 산은 브뢴스테드산 또는 루이스산이다. 유용한 브뢴스테드 산으로는 카르복실산, 알킬술폰산, 아릴술폰산, 인산 및 그의 유도체, 포스폰산 및 그의 유도체, 알킬포스폰산 및 그의 유도체, 아릴포스폰산 및 그의 유도체, 포스핀산, 디알킬포스핀산, 및 디아릴포스핀산(이는 유기 용매 또는 물(80% 아세트산의 경우)에서 -0.6(트리플루오로아세트산) 내지 4.76(아세트산)의 pKa(물에서 25℃)를 가짐)이 있다. 산성화 단계에서 사용되는 산의 농도(1 내지 80%)는 산의 산도에 따라 달라진다. 강산 조건이 탈퓨린화/탈피리미딘화(여기서, 퓨리닐 또는 피리미디닐 염기는 리보스 고리 및/또는 다른 당 고리로부터 절단됨)를 초래할 것이기 때문에 산 강도를 고려해야 한다. 일부 실시 형태에서, 산은 $R^{a1}COOH$, $R^{a1}SO_3H$, $R^{a3}SO_3H$,  ,  , 또는  로부터 선택되며, 여기서, 각각의 R^{a1} 및 R^{a2}는 독립적으로 수소 또는 선택적 치환 알킬 또는 아릴이고, R^{a3}는 선택적 치환 알킬 또는 아릴이다.

[0983] 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매에서 루이스산에 의해 성취된다. 이러한 유용한 루이스산의 예로는 $Zn(X^a)_2$가 있으며, 여기서, X^a는 Cl, Br, I, 또는 CF_3SO_3이다.

[0984] 일부 실시 형태에서, 산성화 단계는 퓨린 모이어티를 축합 중간체로부터 제거하지 않고서 차단기를 제거하기에 효과적인 양의 브뢴스테드산 또는 루이스산을 첨가하는 것을 포함한다.

[0985] 산성화 단계에서 유용한 산은 또한 유기 용매 중 10% 인산, 유기 용매 중 10% 염산, 유기 용매 중 1% 트리플루오로아세트산, 유기 용매 중 3% 디클로로아세트산 또는 트리클로로아세트산 또는 물 중 80% 아세트산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이 단계에서 사용된 임의의 브뢴스테드산 또는 루이스산의 농도는 산의 농도가 당 모이어티로부터의 핵염기의 절단을 야기하는 농도를 초과하지 않도록 선택된다.

[0986] 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매 중 1% 트리플루오로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매 중 약 0.1% 내지 약 8%의 트리플루오로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매 중 3% 디클로로아세트산 또는 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매 중 약 0.1% 내지 약 10%의 디클로로아세트산 또는 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매 중 3% 트리클로로아세트산을 첨가하

는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 유기 용매 중 약 0.1% 내지 약 10%의 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 물 중 80% 아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 물 중의 약 50% 내지 약 90%, 또는 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 70% 내지 약 90%의 아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성화는 산성 용매에의 양이온 스캐빈저의 추가 첨가를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 양이온 스캐빈저는 트리에틸실란 또는 트리이소프로필실란일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 차단기는 산성화에 의해 탈차단되는데, 이는 유기 용매 중 1% 트리플루오로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 차단기는 산성화에 의해 탈차단되는데, 이는 유기 용매 중 3% 디클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 차단기는 산성화에 의해 탈차단되는데, 이는 유기 용매 중 3% 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 차단기는 산성화에 의해 탈차단되는데, 이는 디클로로메탄 중 3% 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다.

[0987] 특정 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 합성기에서 완료되고, 성장하는 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기를 탈차단하는 단계는 소정의 양의 용매를 합성기 컬럼에 전달하는 것을 포함하며, 상기 컬럼은 올리고뉴클레오티드가 부착된 고체 지지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 할로겐화 용매(예를 들어, 디클로로메탄)이다. 특정 실시 형태에서, 용매는 소정의 양의 산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 소정의 양의 유기 산, 예를 들어 트리클로로아세트산을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 산은 약 1% 내지 약 20%(w/v)의 양으로 존재한다. 특정 실시 형태에서, 산은 약 1% 내지 약 10%(w/v)의 양으로 존재한다. 특정 실시 형태에서, 산은 약 1% 내지 약 5%(w/v)의 양으로 존재한다. 특정 실시 형태에서, 산은 약 1% 내지 약 3%(w/v)의 양으로 존재한다. 특정 실시 형태에서, 산은 약 3%(w/v)의 양으로 존재한다. 히드록실 기를 탈차단하는 방법은 본원에 추가로 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 3%(w/v)로 존재하며, 디클로로메탄이다.

[0988] 일부 실시 형태에서, 키랄 보조제는 탈차단 단계 전에 제거된다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조제는 탈차단 단계 동안 제거된다.

[0989] 일부 실시 형태에서, 사이클 종료는 탈차단 단계 전에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 사이클 종료는 탈차단 단계 후에 수행된다.

[0990] *사이클 후 변형 / 키랄 보조제의 제거*

[0991] 일부 실시 형태에서, 지지체로부터의 절단/탈보호 이전에, 이와 동시에 또는 그 이후에, 키랄 보조 기가 뉴클레오티드간 인 원자에 여전히 부착되어 있다면, 키랄 보조 기를 제거하기 위한 단계가 수행된다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 하나 이상의 DPSE 타입 키랄 보조 기는 올리고뉴클레오티드 합성 사이클 동안 뉴클레오티드간 인 원자에 부착된 채로 남아 있다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조 기(캡핑되거나 캡핑되지 않음)는 변형 단계 동안 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조 기(캡핑되거나 캡핑되지 않음)는 산성 조건 하에 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조 기(캡핑되거나 캡핑되지 않음)는 염기성 조건 하에 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 키랄 보조 기(캡핑되거나 캡핑되지 않음)는 F^- 조건 하에 제거될 수 있다. 예를 들어 남아 있는 키랄 보조 기를 제거하기에 적합한 조건, 예를 들어 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0992] 일부 실시 형태에서, DPSE 타입 키랄 보조제를 제거하기 위한 조건으로는 TBAF 또는 HF-Et_3N, 예를 들어 MeCN 중 0.1 M TBAF, THF 또는 MeCN 중 0.5 M HF-Et_3N 등이 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 키랄 보조 기를 제거하는 공정 동안 링커가 절단될 수 있음을 인식한다. 추가의 예시적인 조건이 본 발명에 기술되어 있다.

[0993] *절단/탈보호*

[0994] 핵염기 또는 당 모이어티 상에 위치한 히드록실 또는 아미노 모이어티와 같은 작용기는 합성 동안 차단(보호)기(모이어티)에 의해 일상적으로 차단되고, 후속적으로 탈차단된다. 일반적으로, 차단기는 분자의 화학적 작용체를 특정 반응 조건에 대하여 불활성으로 만들고, 이후 분자의 나머지를 실질적으로 손상시키지 않으면서 분자의 이러한 작용체로부터 제거될 수 있다(예를 들어, 문헌 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991] 참조). 예를 들어, 아미노 기는 질소 차단기, 예컨대 프탈이미도, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(FMOC), 트리페닐메틸술페닐, *t*-BOC, 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr),

4-메톡시트리틸(MMTr), 9-페닐잔틴-9-일(픽실(Pixyl)), 트리틸(Tr), 또는 9-(*p*-메톡시페닐)잔틴-9-일(MOX)에 의해 차단될 수 있다. 카르복실 기는 아세틸 기로서 보호될 수 있다. 히드록시 기는 테트라히드로피라닐(THP), *t*-부틸디메틸실릴(TBDMS), 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일(Ctmp), 1-(2-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-4-일(Fpmp), 1-(2-클로로에톡시)에틸, 3-메톡시-1,5-디카르보메톡시펜탄-3-일(MDP), 비스(2-아세톡시에톡시)메틸(ACE), 트리이소프로필실릴옥시메틸(TOM), 1-(2-시아노에톡시)에틸(CEE), 2-시아노에톡시메틸(CEM), [4-(*N*-디클로로아세틸-*N*-메틸아미노)벤질옥시]메틸, 2-시아노에틸(CN), 피발로일옥시메틸(PivOM), 레부닐옥시메틸(ALE)과 같이 보호될 수 있다. 기타 대표적인 히드록실 차단기는 기술된 바 있다(예를 들어, 문헌[Beaucage *et al.*, *Tetrahedron*, **1992**, *46*, 2223] 참조). 일부 실시 형태에서, 히드록실 차단기는 산에 불안정한 기, 예컨대트리틸, 모노메톡시트리틸, 디메톡시트리틸, 트리메톡시트리틸, 9-페닐잔틴-9-일(픽실) 및 9-(p-메톡시페닐)잔틴-9-일(MOX)이다. 화학 작용기는 또한 이들을 전구체 형태에 포함시킴으로써 차단될 수 있다. 따라서, 아지도 기가 아민으로 용이하게 전환되므로, 아지도 기가 아민의 차단된 형태로 간주될 수 있다. 핵산 합성에 이용되는 추가적인 대표적 보호기는 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Agrawal *et al.*, Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds., Humana Press, New Jersey, 1994, Vol. 26, pp. 1-72] 참조).

[0995] 핵산으로부터 차단기를 제거하기 위한 다양한 방법이 공지되어 있으며 사용된다. 일부 실시 형태에서, 모든 차단기가 제거된다. 일부 실시 형태에서, 차단기의 일부분이 제거된다. 일부 실시 형태에서, 반응 조건은 특정 차단기를 선택적으로 제거하도록 조정될 수 있다.

[0996] 일부 실시 형태에서, 핵염기 차단기(존재하는 경우)는 제공된 올리고뉴클레오티드의 조립 후 산성 시약으로 절단될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 핵염기 차단기(존재하는 경우)는 산성 조건 하에서도 절단가능하지 않고 염기성 조건 하에서도 절단가능하지 않으며, 예를 들어, 플루오라이드 염 또는 플루오르화수소산 착물로 절단가능하다. 일부 구체 예에서, 핵 염기 차단기는 존재하는 경우 제공된 올리고 뉴클레오티드의 조립 후 염기 또는 염기성 용매의 존재하에 절단 될 수있다.

[0997] 특정 실시 양태에서, 하나 이상의 핵 염기 차단기는 제공된 올리고 뉴클레오티드의 조립 후 염기 또는 염기성 용매의 존재하에 절단 될 수 있지만, 하나 이상의 초기 탈 보호 단계의 특정 조건에 대해 안정하다는 것을 특징으로한다. 제공된 올리고 뉴클레오티드의 조립 동안. 일부 실시 형태에서, 핵염기 차단기(존재하는 경우)는 제공된 올리고뉴클레오티드의 조립 후 염기 또는 염기성 용매의 존재 하에 절단가능하다. 특정 실시 형태에서, 하나 이상의 핵염기 차단기는 이들이 제공된 올리고뉴클레오티드의 조립 후 염기 또는 염기성 용매의 존재 하에 절단가능하지만, 제공된 올리고뉴클레오티드의 조립 동안 발생하는 하나 이상의 더 이른 탈보호 단계의 특정 조건에 대해 안정하다는 것을 특징으로 한다.

[0998] 일부 실시 형태에서, 핵염기의 차단기는 필요하지 않다. 일부 실시 형태에서, 핵염기의 차단기가 필요하다. 일부 실시 형태에서, 특정 핵염기는 하나 이상의 차단기를 필요로 하는 반면, 다른 핵염기는 하나 이상의 차단기를 필요로 하지 않는다.

[0999] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 합성 후 고체 지지체로부터 절단된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 무수 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 무수 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 극성 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, NMP, DMSO, 술폰, 및/또는 루티딘의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 절단은 용매, 예를 들어, 극성 비양성자성 용매, 및 하나 이상의 일차 아민(예를 들어, C_{1-10} 아민), 및/또는 하나 이상의 메톡실아민, 히드라진, 및 순수 무수 암모니아의 사용을 포함한다.

[1000] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 무수 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 무수 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다.

[1001] 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 절단 동안 탈보호된다.

[1002] 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 대

략 실온에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 승온에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 30℃, 40℃, 50℃, 60℃, 70℃, 80℃, 90℃ 또는 100℃ 초과의 온도에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 30℃, 40℃, 50℃, 60℃, 70℃, 80℃, 90℃ 또는 100℃에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 40~80℃에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 50~70℃에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 60℃에서 수행된다.

[1003] 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 0.1시간, 1시간, 2시간, 5시간, 10시간, 15시간, 20시간, 24시간, 30시간, 또는 40시간 초과의 시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 0.1~5시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 3~10시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 5~15시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 10~20시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 15~25시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 20~40시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 2시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 5시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 10시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 15시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 18시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 24시간 동안 수행된다.

[1004] 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온에서 0.1시간, 1시간, 2시간, 5시간, 10시간, 15시간, 20시간, 24시간, 30시간, 또는 40시간 초과의 시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온에서 약 5~48시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는실온에서 약 10~24시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는실온에서 약 18시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 승온에서 0.1시간, 1시간, 2시간, 5시간, 10시간, 15시간, 20시간, 24시간, 30시간, 또는 40시간 초과의 시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는승온에서 약 0.5~5시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 60℃에서 약 0.5~5시간 동안 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 60℃에서 약 2시간 동안 수행된다.

[1005] 일부 실시 형태에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 프로필아민의 사용을 포함하며, 실온 또는 승온에서 0.1시간, 1시간, 2시간, 5시간, 10시간, 15시간, 20시간, 24시간, 30시간, 또는 40시간 초과의 시간 동안 수행된다. 예시적인 조건으로는 실온에서 약 18시간 동안 피리딘 중 20% 프로필아민, 및 60℃에서 약 18시간 동안 피리딘 중 20% 프로필아민이 있다. 추가의 예시적인 조건이 본 발명에 기술되어 있다.

[1006] 일부 실시 형태에서, 금속 킬레이팅제가 절단/탈보호 동안 이용된다. 일부 실시 형태에서, 금속 킬레이팅제는 EDTA이다.

[1007] 일부 실시 형태에서, 절단/탈보호 및 키랄 보조제의 제거 후, 제공된 조 올리고뉴클레오티드는 전형적으로, 예를 들어 당업계에서 이용가능한 다양한 분석 및 정제 기술을 통하여 추가로 분석되고 정제된다. 일부 실시 형태에서, 분석 및/또는 정제 기술은 크로마토그래피이다. 일부 실시 형태에서, 분석 및/또는 정제 기술은 HPLC 및/

또는 UPLC이다.

[1008] *지지체 및 링커*

[1009] 다양한 유형의 지지체 및 링커, 예를 들어, US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, US9403865, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264 등에 기술된 것이 올리고뉴클레오티드의 제조를 위하여 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 고체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 고체 지지체가 아니다.

[1010] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 합성은 고체 지지체에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체 상에 존재하는 반응성 기는 보호된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체 상에 존재하는 반응성 기는 비보호된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 합성 동안, 고체 지지체는 여러 합성 사이클에서 다양한 시약으로 처리되어 개별 뉴클레오티드 단위들에 의한 성장하는 올리고뉴클레오티드 사슬의 단계적 신장을 달성한다. 고체 지지체에 직접 연결된 올리고뉴클레오티드 사슬의 말단의 뉴클레오시드 단위는 전형적으로, 고체 지지체에 연결된 제1 뉴클레오시드로 지칭된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체에 연결되는 제1 뉴클레오시드는 한 말단에서 예를 들어 CPG, 중합체 또는 다른 고체 지지체의 고체 지지체와 결합을 형성하고 다른 하나의 말단에서 뉴클레오시드와 결합을 형성하는 디라디칼인 링커 모이어티를 통해 고체 지지체에 결합된다. 일부 실시 형태에서, 링커는 올리고뉴클레오티드 사슬을 조립하기 위해 수행된 합성 사이클 동안 온전한 상태로 유지되며, 사슬 조립 후에 절단되어 올리고뉴클레오티드를 지지체로부터 유리시킨다.

[1011] 본원에 입증된 바와 같이, 일부 실시 형태에서 CPG는 개선된 조 순도를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 폴리스티렌 지지체는 높은 단위 로딩 용량을 제공할 수 있다.

[1012] 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 올리고뉴클레오티드 합성 동안 부피가 유의하게 변화하는 것이 아닌 고체 지지체, 예를 들어 CPG이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 고체 지지체는 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 시약 농도의 더 쉽고 더 정확한 제어를 제공할 수 있다.

[1013] 일부 실시 형태에서, 고상 핵산 합성을 위한 고체 지지체로는 예를 들어 미국 특허 제4,659,774호, 미국 특허 제5,141,813호, 미국 특허 제4,458,066호; Caruthers의 미국 특허 제4,415,732호, 미국 특허 제4,458,066호, 미국 특허 제4,500,707호, 미국 특허 제4,668,777호, 미국 특허 제4,973,679호, 및 미국 특허 제5,132,418호; Andrus 등의미국 특허 제5,047,524호, 미국 특허 제5,262,530호; 및 Koster의 미국 특허 제4,725,677호(RE34,069로 재허여됨)에 기술된 지지체가 있다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 유기 중합체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 무기 중합체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, 유기 중합체 지지체는 폴리스티렌, 아미노메틸 폴리스티렌, 폴리에틸렌 글리콜-폴리스티렌 그라프트 공중합체, 폴리아크릴아미드, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알코올, 고도 가교결합 중합체(HCP), 또는 기타 합성 중합체, 탄수화물, 예컨대 셀룰로오스 및 전분 또는 기타 중합체성 탄수화물, 또는 기타 유기 중합체 및 상기 무기 또는 유기 물질의 임의의 공중합체, 복합 물질 또는 조합이다. 일부 실시 형태에서, 무기 중합체 지지체는 실리카, 알루미나, 제어-기공 유리(CPG)(이는 실리카-겔 지지체임), 또는 아미노프로필 CPG이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 불소 고체 지지체(예를 들어, WO/2005/070859 참조) 및 장쇄 알킬 아민(LCAA) 제어-기공 유리(CPG) 고체 지지체로부터 선택된다(예를 들어, 문헌[S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder and G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 661-663]; 문헌[G. R. Gough, M. J. Bruden and P. T. Gilham, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4177-4180] 참조). 막 지지체 및 중합체 막(에를 들어, 문헌[Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids, ch 21 pp 157-162, 1994, Ed. Roger Epton] 및 미국 특허 제No. 4,923,901호 참조)도 핵산 합성에 유용하다. 일단 형성되면, 막은 핵산 합성에 사용하기 위해 화학적으로 작용화될 수 있다. 막에 작용기를 부착하는 것에 더하여, 막에 부착된 링커 또는 스페이서 기의 사용도 막과 합성된 사슬 사이의 입체 장애를 최소화하기 위해 일부 실시 형태에서 사용된다.

[1014] 예시적인 적합한 고체 지지체는 또한 예를 들어 Primer™ 200 지지체로서 판매되는 유리, 제어-기공 유리(CPG), 옥살릴-제어 기공 유리(예를 들어, 문헌[Alul, *et al., Nucleic Acids Research*, **1991**, *19*, 1527] 참조), TENTAGEL® Support(아미노폴리에틸렌글리콜 유도체화된 지지체)(예를 들어, 문헌[Wright, *et al., Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3373] 참조), 및 POROS®(폴리스티렌/디비닐벤젠의 공중합체)를 포함하는, 고상 방법에 사용

하기에 적합한 것으로 당업계에 일반적으로 알려진 것들을 포함한다.

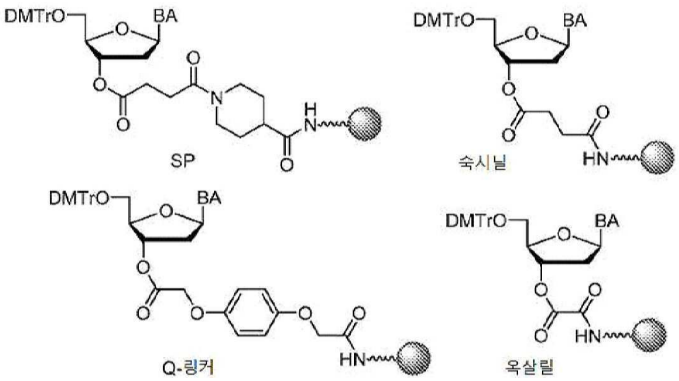
[1015] 표면 활성화된 중합체는 몇몇 고체 지지체 매체 상에서의 천연 및 변형 핵산 및 단백질의 합성에 사용하기 위한 것으로 입증되었다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체 물질은 다공성이 적절하게 균일하고, 충분한 아민 함량을 가지며, 무결성을 잃지 않으면서 임의의 수반되는 조작을 받기에 충분한 유연성을 갖는 임의의 중합체이다. 적합한 선택된 물질의 예는 나일론, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리스티렌, 폴리카르보네이트, 및 니트로셀룰로오스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 따른 설계에 따라 다른 물질이 고체 지지체로서의 역할을 할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 일부 설계를 고려하여, 예를 들어 코팅된 금속, 특히 금 또는 백금이 선택될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20010055761호 참조). 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 뉴클레오시드는 히드록실 또는 아미노 잔기로 작용화된 고체 지지체에 고정된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체를 유도체화하여 산에 불안정한 트리알콕시트리틸 기, 예컨대 트리메톡시트리틸 기(TMT)를 제공한다. 이론에 구애됨이 없이, 트리알콕시트리틸 보호기의 존재는 DNA 합성기에서 일반적으로 사용되는 조건 하에서 초기 탈트리틸화를 가능하게 할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수성 암모니아를 이용한 용액에서의 올리고뉴클레오티드 물질의 더 빠른 방출을 위해, 디글리콜레이트 링커가 지지체 상에 선택적으로 도입된다.

[1016] 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 3'에서 5' 방향으로 합성된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향으로 합성된다. 일부 실시 형태에서, 핵산은 성장하는 핵산의 5' 말단을 통해 고체 지지체에 부착됨으로써, 즉 5'-뉴클레오시드 포스포라미다이트를 사용한 반응을 위해 또는 효소 반응(예를 들어 뉴클레오시드 5'-트리포스페이트를 사용한 라이게이션 및 중합)에서 그의 3' 기를 제시한다. 일부 실시 형태에서, 5'에서 3'으로의 합성에서, 본 발명의 반복 단계들(예를 들어, 키랄 인에서의 캡핑 및 변형)은 변경되지 않은 채로 있다.

[1017] 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티 또는 링커는 선택적으로 고체 지지체를 고체 지지체에 연결된 제1 뉴클레오시드 또는 유리 친핵성 모이어티를 포함하는 화합물에 연결하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체를 고상 합성 기술에서 처음 뉴클레오시드 분자의 작용기(예를 들어, 히드록실 기)에 연결하는 역할을 하는 짧은 모이어티와 같은 적합한 링커가 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티는 숙신남산 링커, 또는 숙시네이트 링커(-CO-CH_2-CH_2-CO-), 또는 옥살릴 링커(-CO-CO-)이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 숙신남산 링커이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 숙시네이트 링커이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 옥살릴 링커이다. 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티 및 뉴클레오시드는 에스테르 결합을 통하여 함께 결합된다. 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티 및 뉴클레오시드는 아미드 결합을 통하여 함께 결합된다. 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티는 뉴클레오시드를 또 다른 뉴클레오티드 또는 핵산에 연결한다. 예시적인 적합한 링커는 예를 들어, 문헌[*Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach*, Ekstein, F. Ed., IRL Press, N. Y., **1991**, Chapter 1] 및 문헌[Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis, Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, **2000**, 3.1.1-3.1.28]에 개시되어 있다.

[1018] 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티는 포스포디에스테르 연결이다. 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티는 *H*-포스포네이트 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 연결 모이어티는 본원에 기술된 바와 같은 변형 인 연결이다. 일부 실시 형태에서, 범용 링커(UnyLinker)를 사용하여 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드 및/또는 핵산을 고체 지지체에 부착시킨다(문헌[Ravikumar *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12* (3), 399-410]). 일부 실시 형태에서, 다른 범용 링커가 사용된다(문헌[Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, **2000**, 3.1.1-3.1.28]). 일부 실시 형태에서, 다양한 직교 링커(orthogonal linker)(예컨대 디술피드 링커)가 사용된다(문헌[Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, **2000**, 3.1.1-3.1.28]).

[1019] 특히, 본 발명은 링커가 합성에 사용된 반응 조건 세트와 양립가능하도록 선택되거나 설계될 수 있음을 인식한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 분해를 피하고 탈황을 피하기 위해, 탈보호 전에 보조 기가 선택적으로 제거된다. 일부 실시 형태에서, DPSE 기가 F^-에 의해 선택적으로 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 DPSE 탈보호 조건 하에서(예를 들어 MeCN 중 0.1 M TBAF, THF 또는 MeCN 중 0.5 M HF-Et_3N 등) 안정한 링커를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 링커는 SP 링커이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 숙시닐 링커이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 Q-링커이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 옥살릴 링커이다. 특정한 링커의 예시적인 사용이 하기에 도시되어 있다:

[1020] 

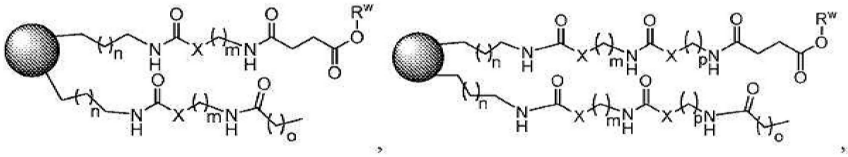
[1021] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 합성에 유용한 지지체 및 링커(일부 경우, 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 제1 뉴클레오시드가 로딩됨)를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 아미노 기로 작용화된다. 일부 실시 형태에서, 지지체는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH_2$로 작용화되며, 여기서, $-CH_2-$ 말단은 지지체, 예를 들어 CPG에 연결된다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-$이며, 여기서, $-CH_2-$ 말단은 지지체, 예를 들어 CPG에 연결되며, -NH-는 뉴클레오시드, 예를 들어 3'-OH에 연결되며(제2 링커, 예를 들어 $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$를 통하여), n은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 7이다.

[1022] 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-X-(CH_2)_p-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제1 링커는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-CH_2-$ 말단은 지지체, 예를 들어 CPG에 연결되며, -NH-는 뉴클레오시드, 예를 들어 3'-OH에 연결된다(제2 링커, 예를 들어 $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$를 통하여).

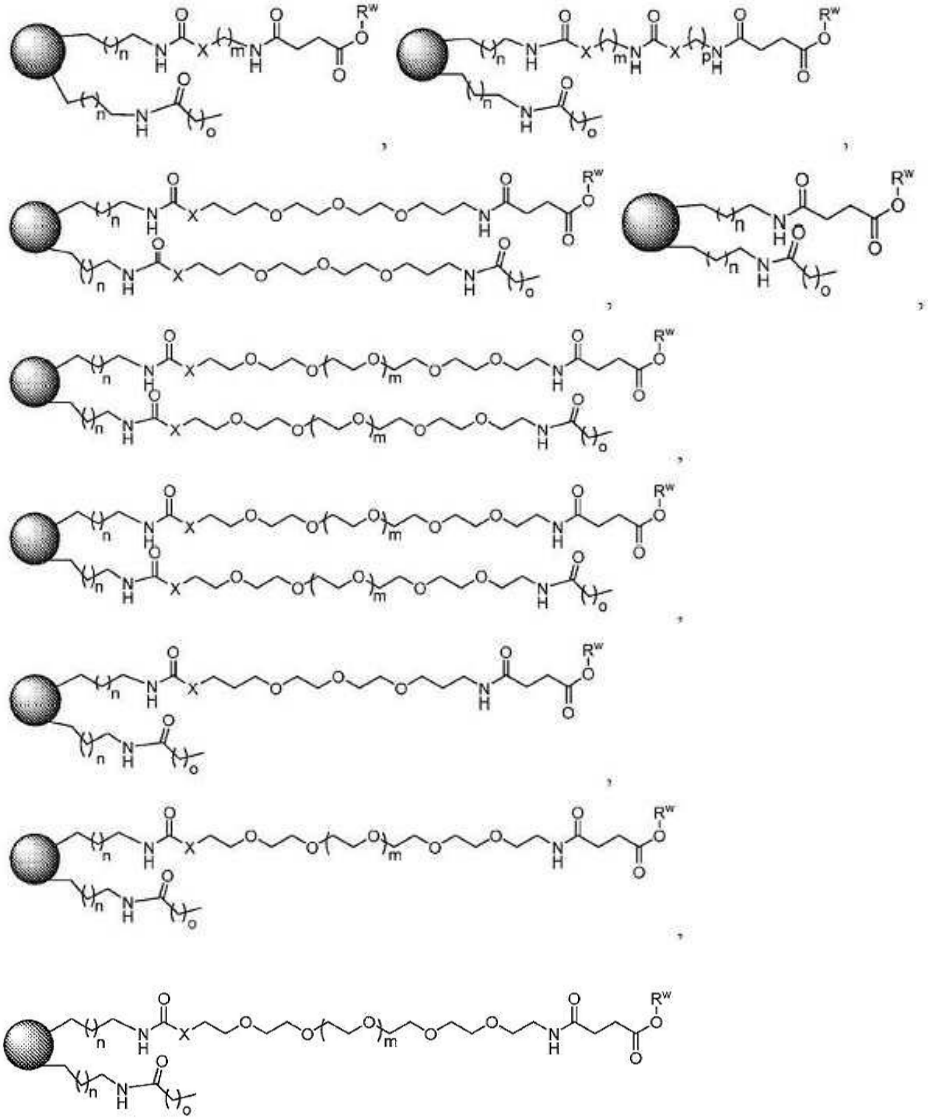
[1023] 일부 실시 형태에서, 모든 이용가능한 아미노 모이어티가 예를 들어 제2 링커 $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$를 통하여 뉴클레오시드와 함께 로딩되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 일부 이용가능한 아미노 모이어티는 아실 기, 예를 들어 $-C(O)-R$로 캡핑되어 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-X-(CH_2)_p-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$, $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$, 또는 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-CH_2-O)m-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$을 형성할 수 있으며, 여기서, 지지체의 단위 로딩 용량이 조정될 수 있도록, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 $-(CH_2)o-$이며, 여기서, o는 0~20이다.

[1024] 일부 실시 형태에서, o는 0~12이다. 일부 실시 형태에서, o는 0이다. 일부 실시 형태에서, o는 1이다. 일부 실시 형태에서, o는 2이다. 일부 실시 형태에서, o는 3이다. 일부 실시 형태에서, o는 4이다. 일부 실시 형태에서, o는 5이다. 일부 실시 형태에서, o는 6이다. 일부 실시 형태에서, o는 7이다. 일부 실시 형태에서, o는 8이다. 일부 실시 형태에서, o는 9이다. 일부 실시 형태에서, o는 10이다. 일부 실시 형태에서, o는 11이다. 일부 실시 형태에서, o는 12이다. 일부 실시 형태에서, o는 13이다. 일부 실시 형태에서, o는 14이다. 일부 실시 형태에서, o는 15이다.

[1025] 일부 실시 형태에서, 제1 뉴클레오시드의 로딩 후 제공된 지지체는 다음의 구조를 갖는다:



[1026]

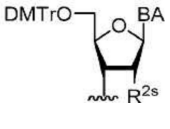


[1027]

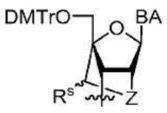
[1028]

[1029] 여기서, -O-R^{W}는 본 발명에 기술된 바와 같은 뉴클레오시드 모이어티이며,  는 본 발명에 기술된 바와 같은 지지체이며, 각각의 다른 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1030] 일부 실시 형태에서, X는 -O-, -S-, -NH-, -CH_2-이며, m은 3~15이며, n은 1 또는 7이며, o는 0~12이며, p는 3~15이다. 일부 실시 형태에서, X는 -O-, -S-, -NH-, -CH_2-이며, m은 0~10이며, n은 1 또는 7이며, o는 0~12이며, p는 3~15이다.

[1031] 일부 실시 형태에서, -O-R^{W}는 화학식 **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**, 또는 **VI-e**의 뉴클레오시드 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 일부 실시 형태에서, R^{W}는 

이며,

여기서, R^{2s}는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^{W}는  이며, 여기서, 각각의 변수는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, BA는 A, T, C, U, G 및 4mC로부터 선택되는 보호된 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 C(N-4-Ac 또는 Bz), 5-Me-C(N-4-Ac 또는 Bz), U, T, A(N-6-Bz), 또는 G(N-2-iBu)이며, R^{2s}는 -OH, -H, -F, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_2OCH_3$이며, Z는 -O-, -S-, $-CH_2$-이며, R^{s}는 $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이다.

[1032] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 지지체 및/또는 링커의 특성, 예를 들어 화학적 상용성, 안정성, 단위 로딩 용량, 고체 코어까지의 거리 등을 조정하는 기술을 제공한다.

[1033] 추가의 예시적인 지지체 및 링커가 실시예에 기술되어 있다.

[1034] *개선된 결과*

[1035] 제공된 기술은 많은 장점을 제공한다. 특히, 본 발명에서 입증된 바와 같이, 제공된 기술은 특히 치료 목적에 중요한 다수의 특성 및 활성을 제공하는 변형 및/또는 키랄적 순수 올리고뉴클레오티드에 있어서 올리고뉴클레오티드 합성 조 순도 및 수율을 크게 개선시킬 수 있다. 치료적으로 중요한 올리고뉴클레오티드에 있어서 예상치 못하게 높은 조 순도 및 수율을 제공하는 능력에 의해, 제공된 기술은 (예를 들어 단순화된 정제, 크게 향상된 전체 수율 향상 등을 통하여) 제조 비용을 유의하게 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 임상 목적에 충분한 양 및 품질의 올리고뉴클레오티드를 생성하도록 용이하게 규모 확대될 수 있다.

[1036] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 시약들의 상용성의 개선을 제공한다. 예를 들어, 본 발명에서 입증된 바와 같이, 제공된 기술은, 산화 및/또는 황화를 위한, 특히 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 상이한 시약 시스템들의 사용의 유연성을 제공한다.

[1037] 특히, 본 발명은 높은 조 순도의 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 높은 조 순도의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다.

[1038] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 공유하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다:

[1039] 1) 공통 염기 서열;

[1040] 2) 공통 백본 연결 패턴;

[1041] 3) 독립적으로 약 1~50개(예를 들어, 약 5~50, 약 10~50, 적어도 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, 또는 50개 등)의 키랄 뉴클레오티드간 연결 ("키랄 제어 뉴클레오티드간 연결")에서의 공통 입체화학;

[1042] (상기 조성물은, 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 수준이 미리 결정된 것이라는 점에서 키랄 제어된 것임).

[1043] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 다음에 의해 정의되는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다:

[1044] 1) 염기 서열;

[1045] 2) 백본 연결 패턴;

[1046] 3) 백본 키랄 중심 패턴; 및

[1047] 4) 백본 인 변형 패턴;

[1048] (상기 조성물은, 조성물 중 상기 복수의 올리고뉴클레오티드의 수준이 미리 결정된 것이라는 점에서 키랄 제어된 것임).

[1049] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다음을 공유하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다:

[1050] 1) 공통 염기 서열;

[1051] 2) 공통 백본 연결 패턴; 및

[1052] 3) 공통 백본 키랄 중심 패턴(상기 조성물은, 조성물 중의 미리 결정된 수준의 올리고뉴클레오티드들이 공통 염기 서열 및 길이, 공통 백본 연결 패턴, 및 공통 백본 키랄 중심 패턴을 갖는다는 점에서 단일 올리고뉴클레오티드의 실질적으로 순수한 제제임).

[1053] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서,

[1054] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

[1055] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

[1056] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1057] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[1058] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며, 여기서,

[1059] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1060] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1061] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이다.

[1062] 일부 실시 형태에서, 제공된 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%의 조 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 지지체로부터, 임의의 추가 정제 전에 절단된다. 일부 실시 형태에서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 지지체로부터, 탈염 후 및 임의의 추가 정제 전에 절단된다. 일부 실시 형태에서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 임의의 크로마토그래프 또는 겔 정제 전의 것이다. 일부 실시 형태에서, 조 순도는 전장 생성물 %이다. 일부 실시 형태에서, 조 순도는 UV 260 nm에서 모니터링되는 LC-UV에 의해 평가되는 전장 생성물 %이다.

[1063] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 기술은 매우 효율적인 올리고뉴클레오티드 합성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 강력하고, 다목적이며, 유연하고(예를 들어, 수율, 순도, 반응 조건 등의 면에서), 다양한 규모로 및/또는 동시에 수행될 수 있다(예를 들어, 다수의 올리고뉴클레오티드를 동시에(예를 들어, 다수의 컬럼, 플레이트 포맷, 마이크로어레이 등) 합성하여 다수의 올리고뉴클레오티드의 매우 효율적인 합성을 제공하며, 이때 선택적으로, 각각의 올리고뉴클레오티드의 모든 구조적 요소(예를 들어, 당, 핵염기, 뉴클레오티드간 연결 등의 화학적 변형; 연결 인 등의 입체화학)를 제어함). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션(collection)의 매우 효율적인 제조를 위한 기술을 제공하며, 상기 올리고뉴클레오티드들 각각의 화학 및/또는 입체화학은 (예를 들어, 본 발명에 기술된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물에서와 같이) 각각의 핵염기, 당 및/또는 뉴클레오티드간 연결에서 개별적으로 그리고 독립적으로 설계되고 제어될 수 있다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 유용한 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 치료 목적을 위한 올리고뉴클레오티드의 개발은 종종 다수의 올리고뉴클레오티드의 평가를 포함한다. 본 발명은 특히, 올리고뉴클레오티드들, 일부 실시 형태에서 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션, 및 이러한 콜렉션의 제조 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드들, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션의 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 보관, 스크리닝 등을 위해 플레이트 포맷으로 제조된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다양한 포맷

의 플레이트(예를 들어, 6, 12, 24, 48, 60, 72, 96 또는 384웰 플레이트)를 위한 규모를 비롯하여 다양한 규모로 올리고뉴클레오티드를 제조하는 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 마이크로어레이 상에 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 각각이 선택적으로 그리고 독립적으로 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드들의 마이크로어레이를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 칩 상에서 올리고뉴클레오티드를 합성하여 올리고뉴클레오티드 마이크로어레이를 제공하는 기술을 제공하며, 이때, 원할 경우 각각의 올리고뉴클레오티드의 화학 및/또는 입체화학을 독립적으로 제어한다. 다양한 마이크로어레이 기술(예를 들어, 칩, 포맷, 공정 등), 예를 들어 Twist, Affymetrix, Agilent 등의 기술이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화학 기술(예를 들어, 공정, 시약, 조건 등)은 강력하고, 다목적이고, 유연하며; 다양한 마이크로어레이/칩 기술과 조합되면, 올리고뉴클레오티드들, 예를 들어 본 발명에 기술된 화학적 변형 및/또는 입체화학 제어를 갖는 올리고뉴클레오티드들의 마이크로어레이를 제조하는 데 특히 강력하다. 일부 실시 형태에서, 제공된 마이크로어레이의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로, 그리고 선택적으로 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 마이크로어레이의 적어도 하나의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(본원에 기술된 바와 같음)을 포함한다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상; 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 올리고뉴클레오티드; 또는 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어됨). 일부 실시 형태에서, 마이크로어레이의 올리고뉴클레오티드들의 적어도 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%는 독립적으로, 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(본원에 기술된 바와 같음)을 포함한다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상; 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 올리고뉴클레오티드; 또는 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어됨). 일부 실시 형태에서, 마이크로어레이의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 마이크로어레이는 많은 응용에 있어서 강력한 도구이다. 특히, 제공된 마이크로어레이는 다양한 유형의 에이전트, 예를 들어 단백질, 핵산, 소분자에 대한 스크리닝에 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입체화학적 모티프에의 차별적 결합 및/또는 스크리닝되는 에이전트의 패턴이 평가된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 특정 규모로 제조된 올리고뉴클레오티드 조성물은 선택적으로 그리고 대안적으로, 원하는 대로 많은 포맷으로 제공될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 예를 들어 다양한 플레이트 및/또는 마이크로어레이 포맷을 위한 규모의 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션을 제조하는 데 특히 유용한 기술을 제공한다.

[1064] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 기술은 매우 효율적인 올리고뉴클레오티드 합성을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 강력하고, 다목적이며, 유연하고(예를 들어, 수율, 순도, 반응 조건 등의 면에서), 다양한 규모로 및/또는 동시에 수행될 수 있다(예를 들어, 다수의 올리고뉴클레오티드를 동시에(예를 들어, 다수의 컬럼, 플레이트 포맷, 마이크로어레이 등) 합성하여 다수의 올리고뉴클레오티드의 매우 효율적인 합성을 제공하며, 이때 선택적으로, 각각의 올리고뉴클레오티드의 모든 구조적 요소(예를 들어, 당, 핵염기, 뉴클레오티드간 연결 등의 화학적 변형; 연결 인 등의 입체화학)를 제어함). 일부 실시 형태에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션(collection)의 매우 효율적인 제조를 위한 기술을 제공하며, 상기 올리고뉴클레오티드들 각각의 화학 및/또는 입체화학은 (예를 들어, 본 발명에 기술된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물에서와 같이) 각각의 핵염기, 당 및/또는 뉴클레오티드간 연결에서 개별적으로 그리고 독립적으로 설계되고 제어될 수 있다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 유용한 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 치료 목적을 위한 올리고뉴클레오티드의 개발은 종종 다수의 올리고뉴클레오티드의 평가를 포함한다. 본 발명은 특히, 올리고뉴클레오티드들, 일부 실시 형태에서 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션, 및 이러한 콜렉션의 제조 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드들, 예를 들어, 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션의 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 보관, 스크리닝 등을 위해 플레이트 포맷으로 제조된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 다양한 포맷의 플레이트(예를 들어, 6, 12, 24, 48, 60, 72, 96 또는 384웰 플레이트)를 위한 규모를 비롯하여 다양한 규모로 올리고뉴클레오티드를 제조하는 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 마이크로어레이 상에 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 각각이 선택적으로 그리고 독립적으로 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드들의 마이크로어레이를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 칩 상에서 올리고뉴클레오티드를 합성하여 올리고뉴클레오티드 마이크로어레이를 제공하는 기술을 제공하며, 이때, 원할 경우 각각의 올리고뉴클레오티드의 화학 및/또는 입체화학을 독립적으로 제어한다. 다양한 마이크로어레이 기술(예를 들어, 칩, 포맷, 공정 등), 예를 들어 Twist, Affymetrix, Agilent 등의 기술이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화학 기

술(예를 들어, 공정, 시약, 조건 등)은 강력하고, 다목적이고, 유연하며; 다양한 마이크로어레이/칩 기술과 조합되면, 올리고뉴클레오티드들, 예를 들어 본 발명에 기술된 화학적 변형 및/또는 입체화학 제어를 갖는 올리고뉴클레오티드들의 마이크로어레이를 제조하는 데 특히 강력하다. 일부 실시 형태에서, 제공된 마이크로어레이의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로, 그리고 선택적으로 키랄 제어된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 마이크로어레이의 적어도 하나의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(본원에 기술된 바와 같음)을 포함한다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상; 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 올리고뉴클레오티드; 또는 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어됨). 일부 실시 형태에서, 마이크로어레이의 올리고뉴클레오티드들의 적어도 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%는 독립적으로, 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(본원에 기술된 바와 같음)을 포함한다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상; 또는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 올리고뉴클레오티드; 또는 각각의 키랄 뉴클레오티드간 연결은 독립적으로 키랄 제어됨). 일부 실시 형태에서, 마이크로어레이의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 마이크로어레이는 많은 응용에 있어서 강력한 도구이다. 특히, 제공된 마이크로어레이는 다양한 유형의 에이전트, 예를 들어 단백질, 핵산, 소분자에 대한 스크리닝에 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입체화학적 모티프에의 차별적 결합 및/또는 스크리닝되는 에이전트의 패턴이 평가된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 특정 규모로 제조된 올리고뉴클레오티드 조성물은 선택적으로 그리고 대안적으로, 원하는 대로 많은 포맷으로 제공될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 예를 들어 다양한 플레이트 및/또는 마이크로어레이 포맷을 위한 규모의 올리고뉴클레오티드들의 콜렉션을 제조하는 데 특히 유용한 기술을 제공한다.

[1065] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 대규모로 수행된다(예를 들어, 적어도 약 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, 500 mmol 등). 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 10 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 20 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 30 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 40 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 50 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 75 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 100 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 125 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 150 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 200 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 250 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 300 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 350 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 400 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 450 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 규모는 적어도 약 500 mmol이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 대규모 합성에 특히 유용한 기술을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성, 예를 들어 컬럼에서의 키랄 보조제 제거, 생성물 절단 등에서 컬럼 외부에서 전형적으로 수행되는 특정 절차를 수행하기 위한 기술을 제공하며, 이는 유의하게 조작을 단순화하고/하거나 비용을 낮출 수 있다.

[1066] 합성 기술(예를 들어, 방법, 시약, 조건 등) 및 올리고뉴클레오티드 조성물은 정제, 제형화, 농축 등을 위한 다양한 기술과 양립가능하고 이와 조합되어 이용될 수 있다. 이러한 기술은 일상적으로, (예를 들어 절단/탈보호 후; 특정 정제 전 또는 후 등) 올리고뉴클레오티드들의 프로세싱(예를 들어, 정제, 농축, 희석, 상기 올리고뉴클레오티드들을 위한 용매/완충제의 변경)에 사용된다. 일부 실시 형태에서, 한외 여과는 생성물, 예를 들어 올리고뉴클레오티드의 농도를 원하는 농도, 예를 들어 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/mL까지 증가시키기 위해 이용된다. 일부 실시 형태에서, 정용 여과는 용액, 예를 들어 올리고뉴클레오티드 생성물 용액을 위한 용매의 변경 및/또는 염의 제거에 이용된다. 일부 실시 형태에서, 정용 여과는 정용 여과된 용액의 생성물 농도(예를 들어, 올리고뉴클레오티드 농도)를 유지하거나, 생성물 농도를 유의하게 변화시키지 않는다(예를 들어, 100%, 90%, 80%, 75%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 미만의 감소; 100%, 90%, 80%, 75%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 미만의 증가 등). 일부 실시 형태에서, 한외 여과 및/또는 정용 여과는 예를 들어 크로마토그래피 또는 다른 정제 단계 후 최종 형태로 생성물을 제형화하는 데 이용된다. 일부 실시 형태에서, 한외 여과 및/또는 정용 여과는 조 생성물의 수득 및 특정 정제 후에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 수명을 연장하고/하거나, 결과(예를 들어, 수율, 순도 등)를 개선시키

고/시키거나, 시약을 절약하고/하거나 비용을 낮추기 위해 하나 이상의 기구/장비를 보호하도록 조 생성물(예를 들어, 플루오라이드, 염기 등) 중 하나 이상의 성분을 제거하는 것이 바람직할 수 있다.

[1067] 다양한 정제 기술, 예를 들어 크로마토그래피 기술, 예컨대 다양한 유형의 HPLC, UPLC 등(선택적으로 UV, MS 등과 같은 다양한 다른 기술을 이용함)이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 하나 이상의 HPLC 공정을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 카트리지 정제를 포함한다. 다양한 카트리지 정제 기술이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 카트리지 정제는 역상 정제이다. 일부 실시 형태에서, 카트리지는 C18 카트리지이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 카트리지 정제를 수행할 때, 예를 들어 C18 카트리지 정제를 사용할 때 DMT와 같은 5'-보호기는 유지된다. 특히, 본 발명은 다양한 정제 기술과 상용성인 합성 기술을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, C18 카트리지 정제시에 5'-DMT 보호기를 유지하기 위해, 절단 조건의 pH를 조절할 수 있고, 일부의 경우, 증가시킬 수 있다. 당업자는 제공된 기술(예를 들어, 시약, 조건, 반응 시간 등)의 하나 이상의 파라미터가 본 발명에 따라 원하는 결과를 달성하도록 조정될 수 있음을 이해할 것이다. 플레이트 포맷에 유용한 규모로 올리고뉴클레오티드를 제조하는 예시적인 절차는 실시예 5에 기술되어 있다.

[1068] 제공된 생성물, 예를 들어 본 발명에 기술된 바와 같은 다양한 올리고뉴클레오티드는 본 발명에 기술된 바와 같은 다양한 포맷으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제공된 생성물은 동결건조되고(낮은 온도 및/또는 압력을 이용) 건조된다. 일부 실시 형태에서, 생성물은 예를 들어 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염(예를 들어, 나트륨 염 또는 다른 제약상 허용가능한 염)의 고체, 분말, 정제 등으로 제공된다. 일부 실시 형태에서, 고체 형태의 생성물은 대상체에게 투여하기 전에 원하는 용매, 예를 들어 물, 염 용액, 완충제 등에 의해 용해된다. 일부 실시 형태에서, 생성물은 예를 들어 물, 염 용액, 완충제(예를 들어, PBS, DPBS 등) 중 고농도 용액으로서 제공된다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 이러한 고농도 용액은 대상체에게 투여하기 전에 적합한 용매, 예를 들어 물, 염 용액, 완충제 등으로 적합한 농도까지 쉽게 희석될 수 있다. 전형적으로 생성은 저온에서 보관된다. 예를 들어, 보관을 위해 용액을 저온에서 동결시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 소정 형태의 제형 및/또는 보관 공정(예를 들어, 한외 여과 및/또는 정용 여과 및 고농도 용액)은 또 다른 형태의 제형 및/또는 보관 공정(예를 들어, 동결 건조 및 고체 형태)보다 더 양호한 결과를 제공할 수 있다(예를 들어, 더 높은 순도, 더 짧은 제조 시간(투여 전) 등).

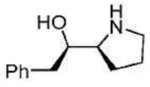
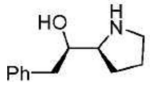
[1069] 특히, 본 발명은 예를 들어 구조, 화학식 등에 대한 다수의 변수를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 변수에 대한 실시 형태는 임의의 다른 변수의 실시 형태와 선택적으로 조합될 수 있다.

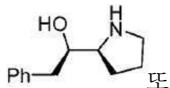
[1070] 일부 실시 형태에서, R^1은 -H, $-L^s$-R, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s$-$Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-L^s$-R이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1은 R이다(예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 R 실시 형태). 일부 실시 형태에서, R^1은 할로겐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-L^s$-$Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-CH_2$-$Si(R)_3$이며, 여기서, $-CH_2$- 기는 선택적으로 치환되고, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-CH_2$-$Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 독립적으로, C_{1-6} 알킬 및 페닐로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 적어도 하나의 R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, $-Si(R)_3$의 적어도 하나의 R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 2개의 R은 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, $-Si(R)_3$의 하나의 R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$은 $-Si(Ph)_2Me$이다. R의 다른 비-수소 실시 형태는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있으며, $-Si(R)_3$에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -SR이며, 여기서, R은 본 발명에

기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-N(R)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1071] 일부 실시 형태에서, R^2는 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-L^s-R$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 R이다(예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 R 실시 형태). 일부 실시 형태에서, R^2는 할로겐이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-L^s-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, $-CH_2-$ 기는 선택적으로 치환되고, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 독립적으로, C_{1-6} 알킬 및 페닐로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$은 $-Si(Ph)_2Me$이다. R의 다른 비-수소 실시 형태는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있으며, $-Si(R)_3$에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 -SR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-N(R)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 R^1과 동일하거나 상이하며, 본 발명에서 R^1에 대하여 기술된 임의의 기로부터 선택되는 기이다.

[1072] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이며, R^2는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1은 수소가 아니며, R^2는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 어느 것도 수소가 아니다.

[1073] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같으며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-4} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-2} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 비닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 에티닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 벤질이며, 벤질의 페닐 기는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, R^1은 -H이며, R^2는 벤질이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

[1074] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같고 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이며, 여기서, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이며, 여기서, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-10} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{4-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 다른 하나는 R이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 본 발명에 기술된 바와 같은 환형 모이어티를 포함하는 R이며, 다른 하나는 본 발명에 기술된 바와 같은 알킬 기이다.

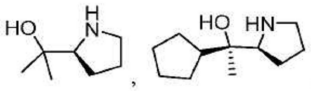
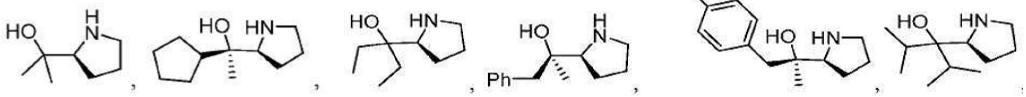
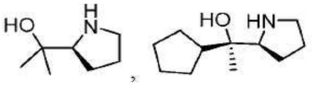
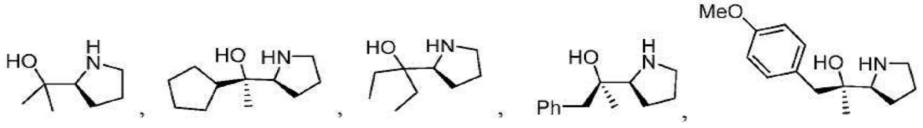
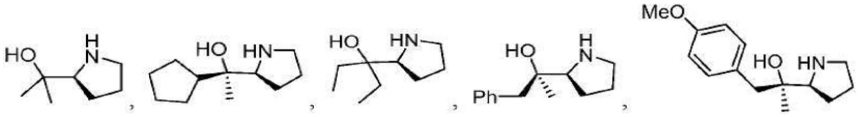
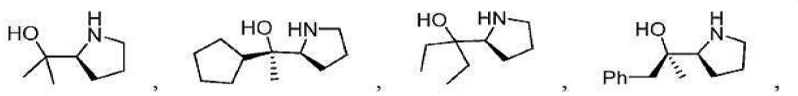
[1075] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이고, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알케닐인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 메틸 또는 에틸이며, 다른 하나는 비닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 메틸이며, 다른 하나는 비닐이다.

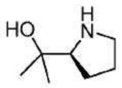
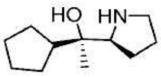
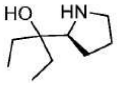
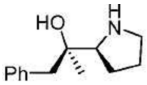
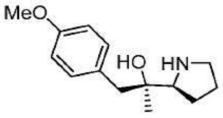
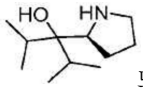
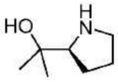
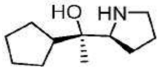
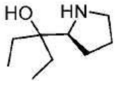
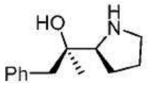
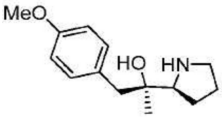
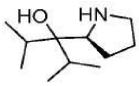
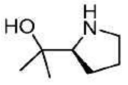
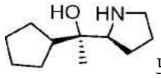
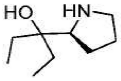
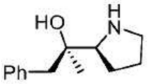
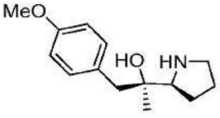
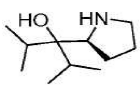
[1076] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이고, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알키닐인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 메틸 또는 에틸이며, 다른 하나는 에티닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 메틸이며, 다른 하나는 에티닐이다.

[1077] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 비치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선형 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 상이하다.

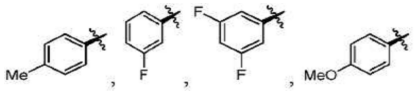
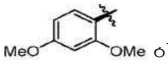
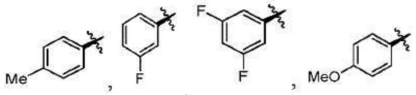
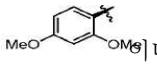
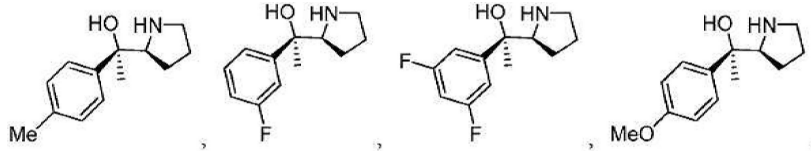
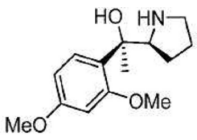
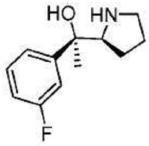
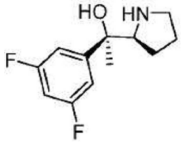
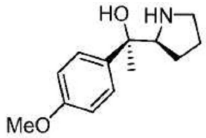
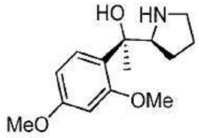
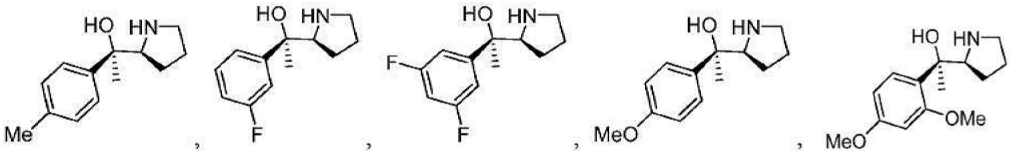
[1078] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 특히, 본 발명은 R^1 및 R^2가 동일한 화합물, 또는 이로부터 제조된 포스포르아

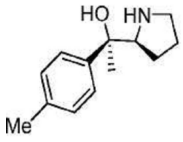
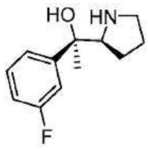
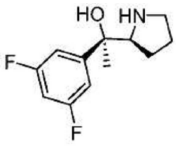
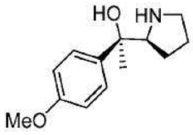
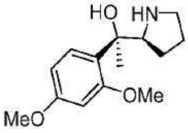
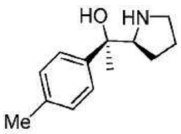
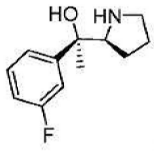
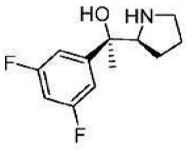
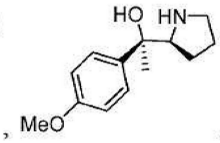
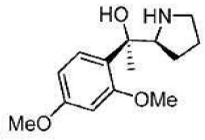
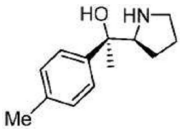
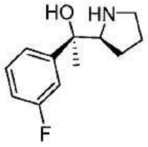
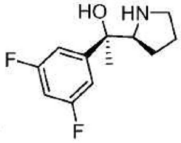
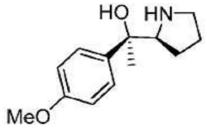
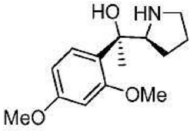
미다이트가 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 제조에 이용될 때 높은 입체선택성, 수율 및/또는 순도를 제공할 수 있음을 입증한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일한 선택적 치환 C_{1-2} 알킬이며, R^1 및 R^2는 2개 이하의 탄소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^1 둘 다는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^1 둘 다는 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^1 둘 다는 이소프로필이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 선형 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{3-10} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R1 및 R2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 선형 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{5-6} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-3} 선형 알킬이며, 다른 하나는 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 선택적 치환 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 벤질이다. 일부 실시 형태에서, R^2는 p-CH_3O-C_6H_4-CH_2-이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸, 에틸, 시클로헥실, 및 벤질(이는 페닐에서 선택적으로 치환됨)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, R^2는 메틸, 에틸, 시클로헥실, 및 벤질(이는 페닐에서 선택적으로 치환됨)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 메틸, 에틸, 시클로헥실, 및 벤질(이는 페닐에서 선택적으로 치환됨)로부터 선택된다.

[1079] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염의 거

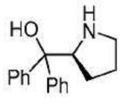
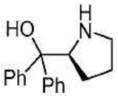
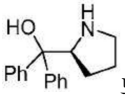
울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

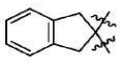
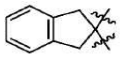
[1080] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이며, 다른 하나는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터

선택되는 선택적 치환 기인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이며, 다른 하나는 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이며, 다른 하나는 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이며, 다른 하나는 C_{6-20} 아릴, 및 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴로부터 선택되는 선택적 치환 기인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이며, 다른 하나는 선택적 치환 C_{6-20} 아릴인 R이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬인 R이며, 다른 하나는 선택적 치환 페닐인 R이다. 일부 실시 형태에서, 선택적 치환 C_{1-6} 알킬로서의 R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, 선택적 치환 페닐로서의 R은  , 또는  이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이며, R^2는  , 또는  이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이들의 염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  , 또는 이의 염의 부

분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

[1081] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를

갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족, C_{6-20} 아릴, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{6-20} 아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{3-20} 지환족 및 C_{6-20} 아릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-20} 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

[1082] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2가 부착된 탄소 원자는 키랄 탄소 원자가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 어느 것도 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 R이며, 여기서, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 5원 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 6원 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 특히, 본 발명은 R^1 및 R^2가 부착된 탄소 원자가 키랄 탄소 원자가 아닌 제공된 화합물이 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 합성에 사용될 때 놀랍도록 높은 입체선택성을 제공할 수 있음을 입증하였다. 일부 실시 형태에서, 이러한 화합물은 높은 수율을 제공한다.

[1083] 일부 실시 형태에서, R^3은 -H, $-L^s$-R, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s$-Si(R)$_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 $-L^s$-R이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에

기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^3은 R이다(예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 R 실시 형태). 일부 실시 형태에서, R^3은 할로겐이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 $-L^s-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^3은 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, $-CH_2-$ 기는 선택적으로 치환되고, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^3은 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 독립적으로, C_{1-6} 알킬 및 페닐로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$은 $-Si(Ph)_2Me$이다. R의 다른 비-수소 실시 형태는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있으며, $-Si(R)_3$에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^3는 -SR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-N(R)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 R^1과 동일하거나 상이하며, 본 발명에서 R^1에 대하여 기술된 임의의 기로부터 선택되는 기이다.

[1084] 일부 실시 형태에서, R^4는 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 $-L^s-R$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^4는 R이다(예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 R 실시 형태). 일부 실시 형태에서, R^4는 할로겐이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 $-L^s-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^4는 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, $-CH_2-$ 기는 선택적으로 치환되고, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^4는 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 독립적으로, C_{1-6} 알킬 및 페닐로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$은 $-Si(Ph)_2Me$이다. R의 다른 비-수소 실시 형태는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있으며, $-Si(R)_3$에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^4는 -SR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-N(R)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 R^1과 동일하거나 상이하며, 본 발명에서 R^1에 대하여 기술된 임의의 기로부터 선택되는 기이다.

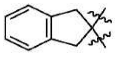
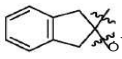
[1085] 일부 실시 형태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I**, **I-a**, **I-a-1**, **I-a-2**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, 또는 **I-e**의 제공된 화합물은 하나 이상의 키랄 원소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^3 및 R^4는 -H가 아니며, 이들이 부착된 탄소는 키랄 중심이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소가 아니며, R^1 및 R^2는 상이하고, 이들이 부착된 탄소는 키랄 중심이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소가 아니며, R^1 및 R^2는 동일하고, 이들이 부착된 탄소는 키랄 중심이 아니다. 특히, 본 발명은 R^1 및 R^2가 부착된 탄소 원자가 키랄 탄소 원자가 아닌 제공된 화합물이 올리고뉴클레오티드 합성에서 키랄 보조제로 사용될 때 놀랍도록 높은 입체선택성을 제공할 수 있음을 입증한다.

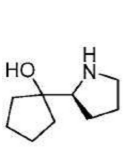
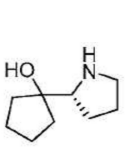
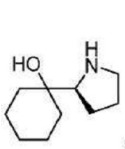
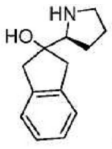
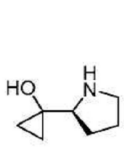
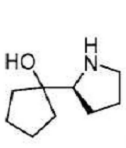
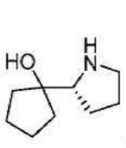
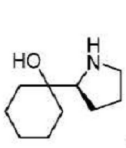
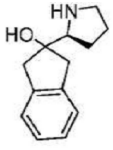
[1086] 일부 실시 형태에서, R^5는 -H, $-L^s-R$, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-L^s-Si(R)_3$, -OR, -SR, 또는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-L^s-R$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^5는 R이다(예를 들어, 본 발명에 기술된 바와 같은 R 실시 형태). 일부 실시 형태에서, R^5는 할로겐이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-L^s-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 L^s 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, $-CH_2-$ 기는 선택적으로 치환되고, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-CH_2-Si(R)_3$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$의 각각의 R은 독립적으로, C_{1-6} 알킬 및 페닐로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, $-Si(R)_3$은 $-Si(Ph)_2Me$이다. R의 다른 비-수소 실시 형태는 본 발명에 광범위하게 기술되어 있으며, $-Si(R)_3$에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^5는 -SR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 $-N(R)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2는 R^1과 동일하거나 상이하며, 본 발명에서 R^1에 대하여 기술된 임의의 기로부터 선택되는 기이다.

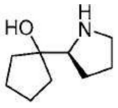
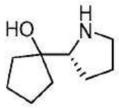
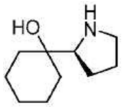
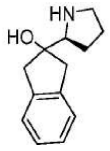
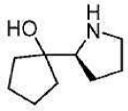
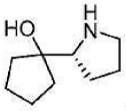
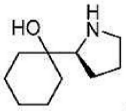
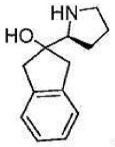
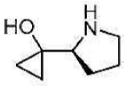
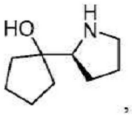
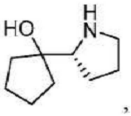
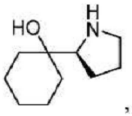
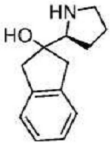
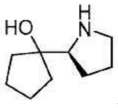
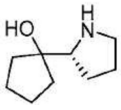
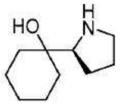
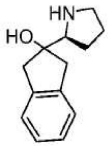
[1087] 일부 실시 형태에서, R^5와, R^1 및 R^2 중 하나 또는 이들 둘 다는 R이며, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환, 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^5 및 R^1은 R이며, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 , 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1과 R^2 중 하나, 및 R^5는 R이며, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 본 발명에서 광범위하게 설명된 바와 같이, 함께 취해진 2개의 R 기에 의해 형성된 고리는 다양한 크기의 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있고, 다양한 수의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 R^5가 부착된 질소 외에 고리 헤테로원자를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 고리는 포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 개재 헤테로원자 이외의 추가의 고리 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나의 탄소, 하나의 질소 및 하나의 산소 고리 원자를 포함하는 3원 고리이다.

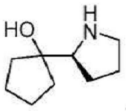
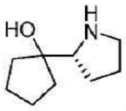
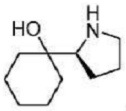
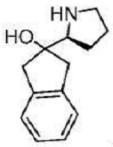
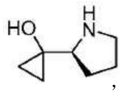
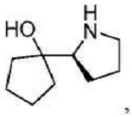
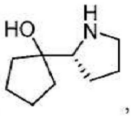
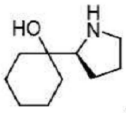
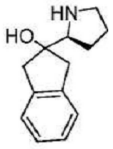
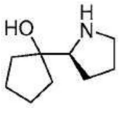
[1088] 일부 실시 형태에서, R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5 중 둘 이상은 독립적으로 R이며, R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 고리를 형성하고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^3 및 R^4 중 하나, 및 R^5는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다.

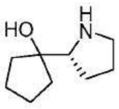
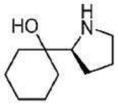
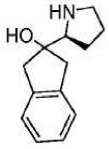
[1089] 일부 실시 형태에서, 예를 들어 R^1 및 R^2에 의해, 또는 R^1 및 R^2 중 하나와 R^3 및 R^4 중 하나에 의해 형성된 고리는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 불포화체

를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 부분 불포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 포화 단환식 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 단환식 부분 불포화 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 단환식 방향족 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 포화, 부분 불포화, 및/또는 방향족 고리 모이어티, 예를 들어, 융합된 포화, 부분 불포화, 및/또는 방향족 단환식 모이어티들을 포함하는 이환식 또는 다환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 키랄 원소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이상의 키랄 원소를 포함하며, 키랄 고리이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 원소는 키랄 중심이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 헤테로원자를 갖지 않는 선택적 치환 3~10원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 단환식 고리는 3원이며; 일부 실시 형태에서, 4원이며; 일부 실시 형태에서, 5원이며; 일부 실시 형태에서, 6원이며; 일부 실시 형태에서 7원이며; 일부 실시 형태에서, 8원이며; 일부 실시 형태에서 9원이며; 일부 실시 형태에서 10원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 5원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는 선택적 치환 5원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는 비치환 5원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 5원 고리는 또 다른 선택적 치환 고리(이는 포화, 부분 불포화되거나, 아릴일 수 있음)에 융합된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 5원 고리는 선택적 치환 아릴 고리에 융합된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 5원 고리는 선택적 치환 페닐 고리에 융합된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 5원 고리는 페닐 고리에 융합된다. 일부 실시 형태에서, 융합은 C3 및 C4에서의 융합이다(C1은 R^1 및 R^2가 부착된 탄소 원자임). 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 6원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는 선택적 치환 6원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는 비치환 6원 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 고리 모이어티는, 예를 들어 5원 고리에 대하여 상기에 기술된 바와 같이, 6원 고리에 융합될 수 있다. 본원에 기술된 고리 실시 형태는 달느 변수에 적용가능하며, 상기 변수 중 둘은 R일 수 있고 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  이다.

[1090] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  , 및 이들의

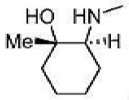
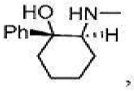
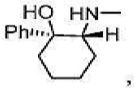
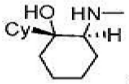
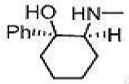
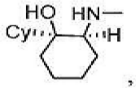
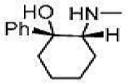
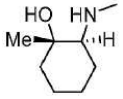
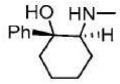
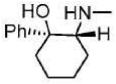
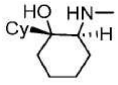
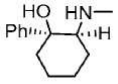
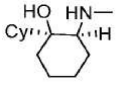
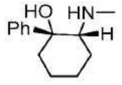
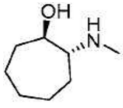
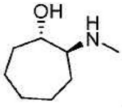
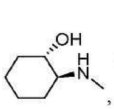
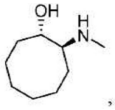
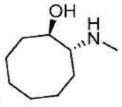
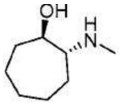
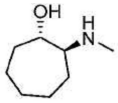
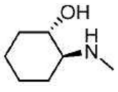
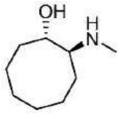
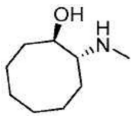
염으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  , 및 이들의 염으로부터 선택되는 것의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

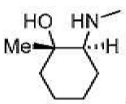
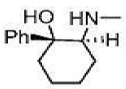
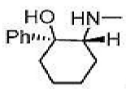
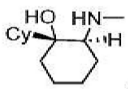
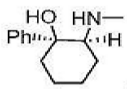
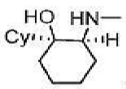
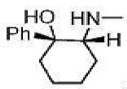
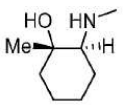
일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  , 및 이들의 염으로부터 선택되는 것의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제

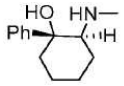
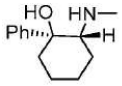
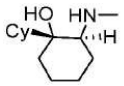
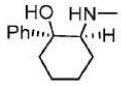
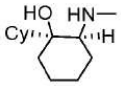
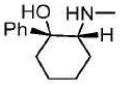
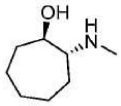
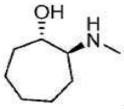
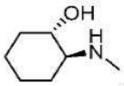
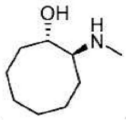
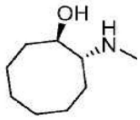
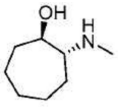
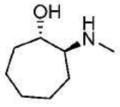
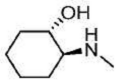
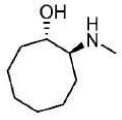
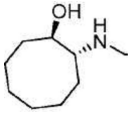
공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

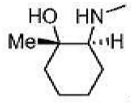
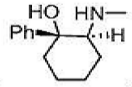
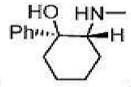
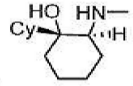
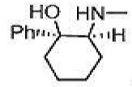
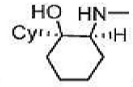
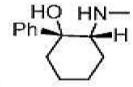
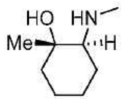
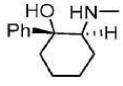
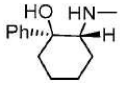
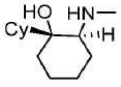
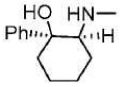
[1091] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나는 R이며(예를 들어, 화학식 **I-a**의, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나), 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^3은 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^4는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 R^3은 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 R^4는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 화학식 **I-e** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 본 발명에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{3-10} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{5-7} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_5 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_6 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_7 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_8 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_9 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{10} 지환족 고리이다. 본 발명에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식, 이환식, 또는 다환식일 수 있으며, 하나 이상의 포화, 부분 포화 및/또는 방향족 단환식 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{3-20} 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{3-10} 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{5-7} 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_5 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_6 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_7 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_8 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_9 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 C_{10} 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 고리를 형성하고; R^5는 R이며, 여기서, R은 C_{1-20} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이며; R^6은 -H이고; R^7은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 고리를 형성하고; R^5는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이고; R^6은 -H이며; R^7은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, 상기 2개의 R

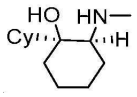
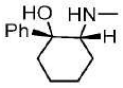
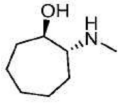
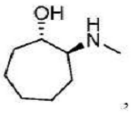
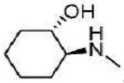
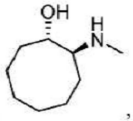
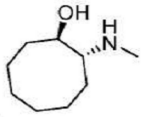
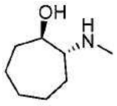
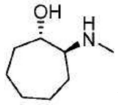
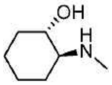
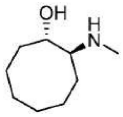
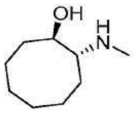
기는 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 고리를 형성하고; R^5는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이고; R^6은 -H이며; R^7은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나와, R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 고리를 형성하고; R^5는 R이며, 여기서, R은 메틸이고; R^6은 -H이며; R^7은 -OH이다. 특히, 본 발명은 R^5 및 R^6이 부착된 N 원자가 고리 내에 없는 제공된 화합물이 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 제조에 사용될 때 놀랍도록 높은 입체선택성 및/또는 수율을 제공할 수 있음을 입증하였다.

[1092] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I-e의 화합물은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 이들의 이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[1093] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I-e의 화합물은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 이들의 이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공

된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

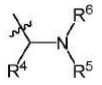
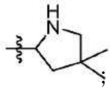
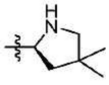
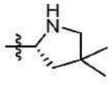
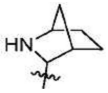
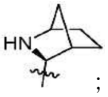
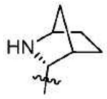
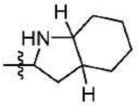
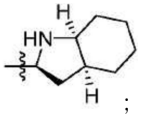
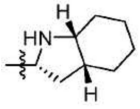
[1094] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I-e의 화합물은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 이들의 이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실

시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

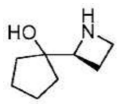
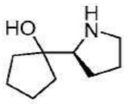
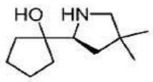
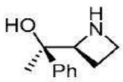
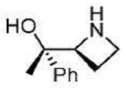
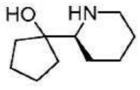
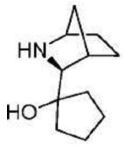
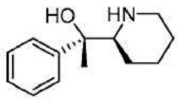
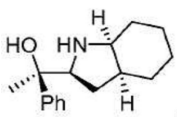
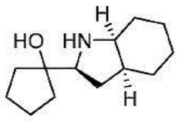
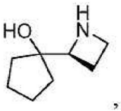
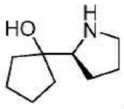
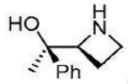
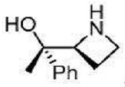
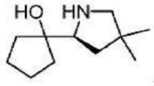
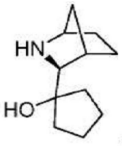
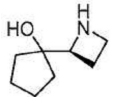
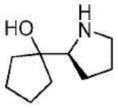
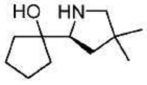
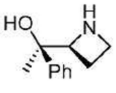
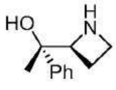
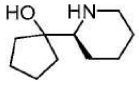
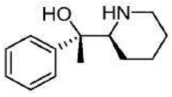
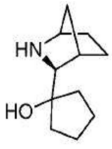
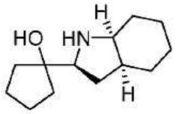
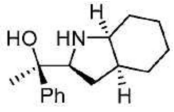
[1095] 일부 실시 형태에서, R^3 및 R^4는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다.

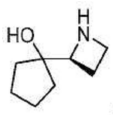
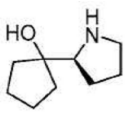
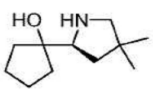
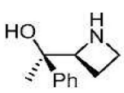
[1096] 일부 실시 형태에서, R^3 및 R^5는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 고리를 형성하고; R^6은 -H이며; R^7은 -OH이다.

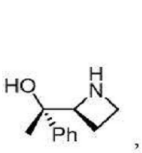
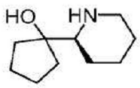
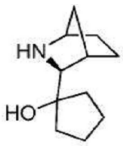
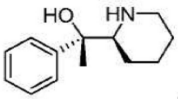
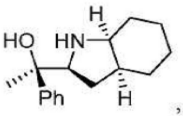
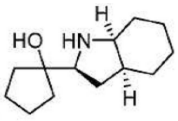
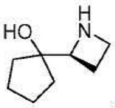
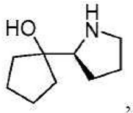
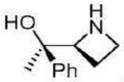
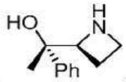
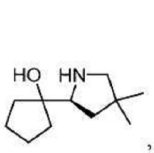
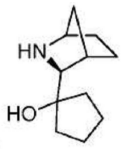
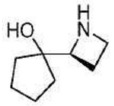
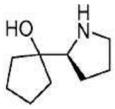
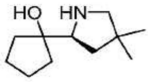
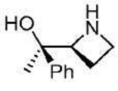
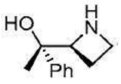
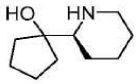
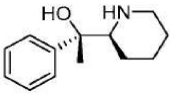
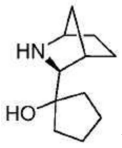
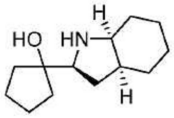
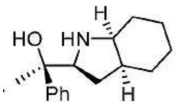
[1097] 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4~6원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단지 하나의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4~6원 포화 단환식 고리이며, 상기 단지 하나의 헤테로원자는 R^5가 부착된 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이

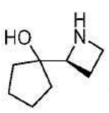
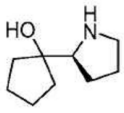
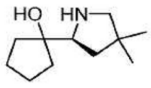
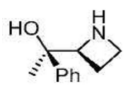
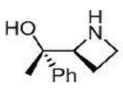
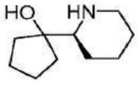
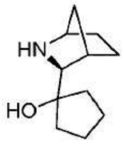
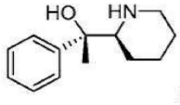
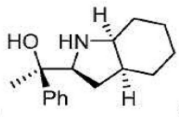
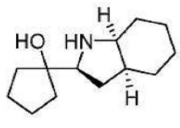
환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 4~7원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 4원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 4원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 6원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 7원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 8원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 9원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3은 -H이며, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 질소 원자(R^5가 있는 것)를 갖는 선택적 치환 10원 단환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 개재 원자 외에 추가의 헤테로원자를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 개재 원자 외에 추가의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 4원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 5원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 6원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 7원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 8원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 9원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 하나 이하의 고리 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 포화, 단환식, 10원 고리이며, 여기서, 상기 유일한 고리 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는  (R^6이 -H임)가 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서  ; 일부 실시 형태에서 ; 일부 실시 형태에서  ;

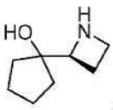
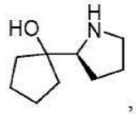
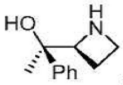
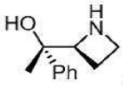
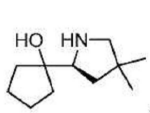
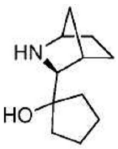
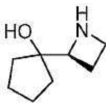
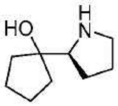
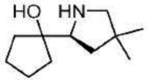
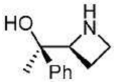
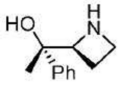
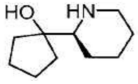
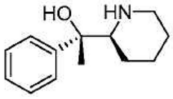
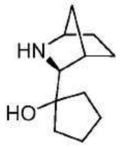
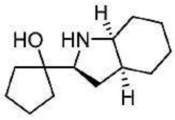
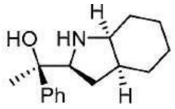
일부 실시 형태에서  인 그러한 구조의 것이다.

[1098] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다.

[1099] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  ,  ,  ,  ,







, 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은




,


, 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

또는 이의 염의 부분입체이성질체이다.

[1100] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은



,







, 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은







, 또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

[1101] 일부 실시 형태에서, R^5와, R^1 및 R^2 중 하나 또는 이들 둘 다는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환, 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1과 R^2 중 하나, 및 R^5는 R이며, 상기 R 기들은 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 본 발명에서 광범위하게 설명된 바와 같이, 형성된 고리는 다양한 크기의 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있고, 다양한 수 및/또는 유형의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 개재 헤테로원자 이외의 추가의 고리 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 3원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 하나의 탄소, 하나의 질소 및 하나의 산소 고리 원자를 포함하는 3원 고리이다.

[1102] 일부 실시 형태에서, R^6은 R'이며, 여기서, R'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이다(예를 들어, 제공된 화합물이 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, 또는 III-b, 또는 이의 염의 구조를 가질 때). 일부 실시 형태에서, R^6은 올리고뉴클레오티드 합성에서 사용되는 적합한 캡핑 기이며, 이들 중 많은 것은 널리 공지되어 있고 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시

형태에서, R^6은 -C(O)R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^6은, 올리고뉴클레오티드 합성에서 제공된 구조, 예를 들어, 화학식 VII, 또는 VIII, 또는 이의 염의 구조에 있는 경우, 캡핑 기이다. 일부 실시 형태에서, 캡핑 기는 -C(O)R의 구조를 가지며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -C(O)R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CF_3$이다.

[1103] 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이며, R^4 및 R^5는 R이고, 상기 R 기들은 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이며, R^4 및 R^5는 R이고, 상기 R 기들은 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4~6원 헤테로시클릴 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원이다.

[1104] 일부 실시 형태에서, R^7은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^7은 -SH이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이의 염을 제공하며, 여기서, R^7은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이의 염을 제공하며, 여기서, R^7은 -SH이다.

[1105] 일부 실시 형태에서, R^8은 -L-R^7, -L-C(R^1)(R^2)-R^7, 또는 -L^s-R^7이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 본 발명에 기술된 바와 같은 R^7이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -SH이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L-R^7이며, 여기서, 각각의 L 및 R^7은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L-OH이며, 여기서, L^s는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L-SH이며, 여기서, L^s는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L-C(R^1)(R^2)-R^7이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -C(R^1)(R^2)-R^7이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-CH_2-R^7$이며, 여기서, R^7은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-CH_2OH$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-CH_2SH$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L^s-R^7이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L^s-OH이며, 여기서, L^s는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^8은 -L^s-SH이며, 여기서, L^s는 본 발명에 기술된 바와 같다.

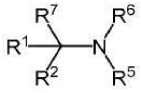
[1106] 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 개재 질소 원자를 유일한 고리 헤테로원자로 포함하는 선택적 치환 4~10원 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 개재 질소 원자를 유일한 고리 헤테로원자로 포함하는 선택적 치환 4~10원 포화 단환식 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R로서, 이들의 개재 원자와 함께 취해져서, 개재 질소 원자를 유일한 고리 헤테로원자로 포함하는 선택적 치환 4~10원 포화 이환식 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 피롤리딘 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, R^7은 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^7은 -SH이다.

[1107] 일부 실시 형태에서, 화학식 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, 또는 III-b의 제공된 화합물은 하나 이하의 키랄 원소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 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, 또는 III-b의 제공된 화합물은 하나 이하의 키랄 원소를

포함하며, 여기서, 상기 유일한 하나의 키랄 원소는 키랄 탄소 원자이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 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, 또는 III-b의 제공된 화합물은 하나 이하의 키랄 원소를 포함하며, 여기서, 상기 유일한 하나의 키랄 원소는 R^3 및 R^4가 부착된 키랄 탄소 원자이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 직쇄 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 직쇄 C_{1-3} 알킬이고, 여기서, 치환체는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 직쇄 C_{1-2} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 직쇄 C_{1-2} 알킬이고, 여기서, 치환체는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 n-프로필이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 여기서, 상기 고리는 키랄 원소를 포함하지 않는다.

[1108] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합, 또는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며; L'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -L'-로 대체되며; L'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 -L'-로 대체되며; 각각의 L'는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

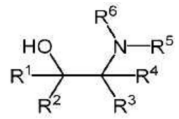
[1109] 일부 실시 형태에서, L은 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 I의 화합물은



또는 이의 염의 구조를 갖는다.

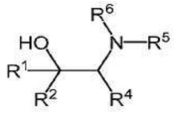
[1110] 일부 실시 형태에서, L은 $-C(R^3)(R^4)-$이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 I-a, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[1111] [화학식 I-a]

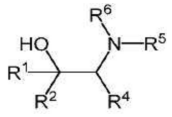


[1112]

[1113] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-a의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은



또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같고, R^4 및 R^5는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

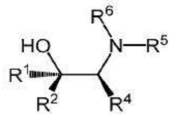


또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같고, R^4 및 R^5는 R이며 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 상이하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며,

선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다.

[1114] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-a-1**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

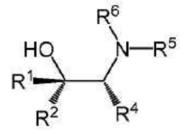
[1115] [화학식 I-a-1]

[1116] 

[1117] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같으며, R^4 및 R^5는 수소가 아니고, R^2는 R^1보다 더 큰 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I-a**의 화합물은 화학식 **I-a-1**의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R이며, 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 상이하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다.

[1118] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-a-2**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

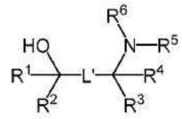
[1119] [화학식 I-a-2]

[1120] 

[1121] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같으며, R^4 및 R^5는 수소가 아니고, R^2는 R^1보다 더 큰 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I-a**의 화합물은 화학식 **I-a-2**의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, R^4 및 R^5는 R이며, 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 상이하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2는 동일하며, 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다.

[1122] 일부 실시 형태에서, L은 $-L'-C(R^3)(R^4)-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 **I-b**, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[1123] [화학식 I-b]

[1124] 

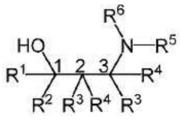
[1125] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **I**의 화합물은 화학식 **I-b**의 구조를 갖는다.

[1126] 일부 실시 형태에서, L'는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L'는 선택적 치환 2가 C_{1-3} 알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, L'는 $-C(R^3)(R^4)-$이며, 여기서, 각각의 R^3 및 R^4는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L'는 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$이며, 여기서, 각각의 R^3 및 R^4는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L'는 본 발명에 기술된 바와 같은 -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, L'는

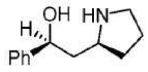
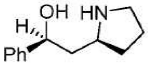
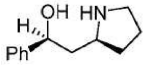
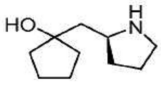
-C(R^3C(R^4)$_3$]-이며, 여기서, 각각의 R^3 및 R^4는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다.

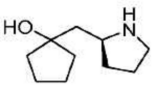
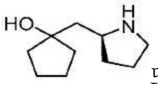
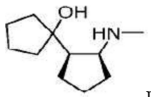
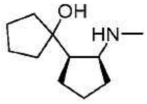
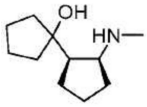
[1127] 일부 실시 형태에서, L'는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L'는 선택적 치환 2가 C_{1-3} 알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, L'는 -C(R^3)(R^4)-이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하기 화학식 I-c, 또는 이의 염의 구조를 갖는다:

[1128] [화학식 I-c]

[1129] 

[1130] 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-c, 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I-b의 화합물은 화학식 I-c, 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 R이고, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같으며 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같으며 -H가 아니다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^1 및 R^2는 독립적으로 R이며, 여기서, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^2 중 하나는 -H이며, 다른 하나는 페닐이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I-c에서의 C2에 부착된 R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, C2에 부착된 R^3 및 R^4 각각은 -H이다. 일부 실시 형태에서, C3에 부착된 R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, C3에 부착된 R^3 및 R^4 중 하나는 수소이다. 일부 실시 형태에서, C3에 부착된 R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, R^5는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다.

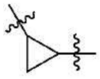
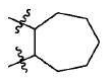
[1131] 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 헤테로시클릴 모이어티이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환, 단환식, 및 포화 4, 5, 또는 6원 헤테로시클릴 고리(하나의 질소 원자 및 하나 이하의 헤테로원자를 가짐)이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 3가 아제티디닐 모이어티이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 3가 피롤리디닐 모이어티이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 3가 피페리디닐 모이어티이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, C2에 부착된 R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, C3에 부착된 R^3 및 R^4 중 하나는 R이며, 상기 2개의 R 기는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 포화 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 선택적 치환 5원, 포화, 단환식 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은

 또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 부분입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은  또는 이의 염의 거울상 이성질체이다.

[1132] 일부 실시 형태에서, L'는 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L'는 -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, L'는 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$이다.

[1133] 일부 실시 형태에서, 각각의 -Cy-는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 2가 기이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 예를 들어 R 및 Cy^L에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 고리이지만, 2가이다.

[1134] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 포화된다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 부분 불포화된다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 방향족이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 포화 환형 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 부분 불포화 환형 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 방향족 환형 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 포화, 부분 불포화, 및/또는 방향족 환형 모이어티의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 3원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 4원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 5원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 6원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 7원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 8원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 9원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 10원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 11원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 12원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 13원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 14원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 15원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 16원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 17원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 18원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 19원이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 20원이다.

[1135] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가, 포화 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가, 부분 불포화 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 방향족 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-H는 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 지환족, 예를 들어, R에 대한 지환족 실시 형태이다.

[1136] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 C_{6-20} 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 페닐렌

이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 1,2-페닐렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 1,3-페닐렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 1,4-페닐렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가 나프탈렌 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-H는 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 아릴, 예를 들어, R에 대한 아릴 실시 형태이다.

[1137] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-H는 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 헤테로아릴, 예를 들어, R에 대한 헤테로아릴 실시 형태이다.

[1138] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 3~6원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~6원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 포화 2가 헤테로시클릴 기이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 부분 불포화 2가 헤테로시클릴 기이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-H는 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 헤테로시클릴, 예를 들어, R에 대한 헤테로시클릴 실시 형태이다.

[1139] 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가 3~30원 카르보시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가 6~30원 아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~30원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 3~30원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 5~30원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 3~30원 헤테로시클릴렌이다.

[1140] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^s는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -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-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이다.

[1141] 일부 실시 형태에서, L^s는 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선

택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -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-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 공유 결합, 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-30} 지방족 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -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-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 공유 결합, 또는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-30} 헤테로지방족 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C—, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -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-, 또는 -OP(OR')[B(R')$_3$]O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 공유 결합, 또는 C_{1-30} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, —C≡C— , 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 C_1-C_6 헤테로지방족 기, -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-, 또는 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 C_{1-10} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 공유 결합, 또는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, -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-, 및 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체되며; 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로, 그리고 독립적으로 Cy^L로 대체됨)이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 공

유 결합, 또는 C_{1-10} 지방족 기 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-10} 헤테로지방족 기로부터 선택되는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 기(여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 $-C(R')_2-$, -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-, 및 -C(O)O-로부터 선택되는 선택적 치환 기로 대체됨)이다.

[1142] 일부 실시 형태에서, L^s는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 2가 C_{1-30} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 붕소, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 2가 C_{1-30} 헤테로지방족이다.

[1143] 일부 실시 형태에서, 지방족 모이어티, 예를 들어 L^s, R 등의 것은 1가 또는 2가 또는 다가 중 어느 하나이며, 그 범위 내에서 임의의 수의 탄소 원자(임의의 선택적 치환 전), 예를 들어, 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} 등을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 헤테로지방족 모이어티, 예를 들어 L^s, R 등의 것은 1가 또는 2가 또는 다가 중 어느 하나이며, 그 범위 내에서 임의의 수의 탄소 원자(임의의 선택적 치환 전), 예를 들어, 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} 등을 포함할 수 있다.

[1144] 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -Cy-로 대체되며, 여기서, -Cy-는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')-, 또는 -P(S)(OR')-로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -O-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -S-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -N(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -C(O)-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -S(O)-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 $-S(O)_2-$로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(OR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(SR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(O)(NR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(OR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(SR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(S)(NR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(OR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(SR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -P(NR')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 $-P(OR')[B(R')_3]-$로 대체된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(S)(OR')-, 또는 -P(S)(OR')-로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 메틸렌 단위는 -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-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체되며, 이들 각각은 독립적으로 뉴클레오티드간 연결일 수 있다.

[1145] 일부 실시 형태에서, L^s는, 예를 들어 R^s에 연결된 경우, $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 $-C(R)_2-$이며, 여기서, 적어도 하나의 R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -CHR-이다. 일부 실시 형태에서, R은 수소이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -CHR-이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, -CHR-의 C는 키랄 C이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -(*R*)-CHR-이며, 여기서, -CHR-의 C는 키랄 C이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -(*S*)-CHR-이며, 여기서, -CHR-의 C는 키랄 C이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-5} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-5} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-4} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시

형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_2 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_2 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-5} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-4} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-3} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 C_2 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-CF_3$이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 -CH=CH-이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 (*E*)-CH=CH-이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 (*Z*)-CH=CH-이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 -C≡C-이다.

[1146] 일부 실시 형태에서, L^s는 적어도 하나의 인 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, L^s의 적어도 하나의 메틸렌 단위는 -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-, 또는 $-OP(OR')[B(R')_3]O-$로 대체된다.

[1147] 일부 실시 형태에서, L^s는 -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 ~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 단환식 또는 이환식 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 단환식 또는 이환식 5~20원 헤테로시클릴 고리이며, 여기서, 적어도 하나의 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 2가 테트라히드로푸란 고리이다. 일부 실시 형태에서, -Cy-는 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다.

[1148] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 4가 기이다.

[1149] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 단환식이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 이환식이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 다환식이다.

[1150] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 포화된다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 부분 불포화된다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 방향족이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 포화 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 부분 불포화 고리 모이어티이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 방향족 고리 모이어티이거나 이를 포함한다.

[1151] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 본 발명에 기술된 바와 같은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족 고리(예를 들어, R에 대하여 기술된, 그러나 4가인 것)이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 포화 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 부분 불포화 C_{3-20} 지환족 고리이다. 지환족 고리는 다양한 크기의 것일 수 있으며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로프로필 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로부틸 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로펜틸 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치

환 시클로헥실 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로헵틸 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 시클로옥타닐 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 시클로알킬 고리이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 지환족 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 결합가를 갖는, R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 지환족 모이어티이다.

[1152] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 6~20원 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 4가 페닐 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4가 페닐 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 선택적 치환 나프탈렌 모이어티이다. 고리는 상이한 크기의 것일 수 있으며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 14원이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 원자가를 갖는, R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 아릴 모이어티이다.

[1153] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 다양한 크기의 것일 수 있으며, 다양한 수 및/또는 유형의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 하나 이하의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 하나 초과의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 하나 이하의 유형의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 하나 초과의 유형의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로아릴 고리는 핵염기 모이어티, 예를 들어, A, T, C, G, U 등이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 결합가를 갖는, R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 헤테로아릴 모이어티이다.

[1154] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 부분 불포화된다. 헤테로시클릴 고리는 다양한 크기의 것일 수 있으며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 5원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 6원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 7원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 8원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 9원이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 10원이다. 헤테로시클릴 고리는 다양한 수 및/또는 유형의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 하나 이하의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 하나 초과의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 하나 이하의 유형의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 하나 초과의 유형의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로시클릴 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 더 큰 결합가를 갖는, R에 대하여 본 발명에 기술된 바와 같은 헤테로시클릴 모이어티이다.

[1155] 당업자에 의해 용이하게 이해되는 바와 같이, 많은 적합한 고리 모이어티, 예를 들어 R에 대하여 기술된 것(이는 Cy^L에 대하여 더 큰 결합가를 가질 수 있음)이 본 발명에 광범위하게 기술되어 있고 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[1156] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 핵산에서의 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 피라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 DNA에서 발견되는 선

택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 RNA에서 발견되는 선택적 치환 푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 2'-데옥시리보푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 선택적 치환 리보푸라노스 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 치환은 당 변형을 제공하며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 선택적 치환 2'-데옥시리보푸라노스 모이어티 및/또는 선택적 치환 리보푸라노스 모이어티는 2'-위치에서의 치환을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치는 2'-변형이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 -F이다. 일부 실시 형태에서, 2'-변형은 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 변형 당 모이어티, 예컨대 LNA에서의 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 변형 당 모이어티, 예컨대 ENA에서의 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 뉴클레오티드간 연결과 핵염기를 연결하는, 올리고뉴클레오티드의 말단 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 올리고뉴클레오티드의 말단 당 모이어티(예를 들어, 상기 말단이, 선택적으로 링커를 통하여 고체 지지체에 연결된 경우)이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 2개의 뉴클레오티드간 연결 및 핵염기를 연결하는 당 모이어티이다. 예시적인 당 및 당 모이어티는 본 발명에서 광범위하게 기술된다.

[1157] 일부 실시 형태에서, Cy^L은 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 천연 핵염기, 예컨대 A, T, C, G, U 등이다. 일부 실시 형태에서, 핵염기는 변형 핵염기이다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 A, T, C, G, U, 및 5mC로부터 선택되는 선택적 치환 핵염기 모이어티이다. 예시적인 핵염기 및 핵염기 모이어티는 본 발명에서 광범위하게 기술된다.

[1158] 일부 실시 형태에서, 2개의 Cy^L 모이어티는 서로 결합되며, 여기서, 하나의 Cy^L은 당 모이어티이고, 다른 하나는 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, 이러한 당 모이어티 및 핵염기 모이어티는 뉴클레오시드 모이어티를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 모이어티는 천연이다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오시드 모이어티는 변형된다. 일부 실시 형태에서, Cy^L은 아데노신, 5-메틸우리딘, 시티딘, 구아노신, 우리딘, 5-메틸시티딘, 2'-데옥시아데노신, 티미딘, 2'-데옥시시티딘, 2'-데옥시구아노신, 2'-데옥시우리딘, 및 5-메틸-2'-데옥시시티딘으로부터 선택되는 선택적 치환 천연 뉴클레오시드 모이어티이다. 예시적인 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 모이어티는 본 발명에서 광범위하게 기술된다.

[1159] 일부 실시 형태에서, 예를 들어 L^s에서, Cy^L은 뉴클레오티드간 연결, 예를 들어, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-, -OP(OR')[$B(R')_3$]O- 등에 결합된 선택적 치환 뉴클레오시드 모이어티이며, 이는 선택적 치환 뉴클레오티드 단위를 형성할 수 있다. 예시적인 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드 모이어티는 본 발명에서 광범위하게 기술된다.

[1160] 일부 실시 형태에서, R'는 -R, -C(O)R, -C(O)OR, 또는 $-S(O)_2R$이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 -C(O)R이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 -C(O)OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 $-S(O)_2R$이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R'는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴지방족이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴헤테로지방족이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R'는 R이며, 여기서, R은 선택적 치환 3~20원 헤테로시클릴이고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 R'는 R이며, 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성하고, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1161] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[1162] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1163] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성하거나,

[1164] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1165] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[1166] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1167] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1168] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1169] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-20} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나,

[1170] 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성하거나,

[1171] 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1172] 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1173] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인

및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

[1174] 일부 실시 형태에서, 각각의 R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-20} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~20원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 헤테로시클릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.

[1175] 일부 실시 형태에서, R은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, 고리 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

[1176] 일부 실시 형태에서, R은 수소, 또는 C_{1-20} 지방족, 페닐, 3~7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리, 8~10원 이환식 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 4~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 7~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리, 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

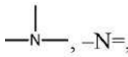
[1177] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-30} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-20} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-15} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헥실, 펜틸, 부틸, 프로필, 에틸 또는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 이소프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 *n*-프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 *tert*-부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 *sec*-부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 *n*-부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 $-(CH_2)_2CN$이다.

[1178] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-30} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-20} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{3-10} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로프로필이다.

[1179] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 3~30원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 3원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로헵틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로헥실이다. 일부 실시 형

태에서, R은 시클로헥실이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로펜틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로부틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 시클로프로필이다. 일부 실시 형태에서, R은 시클로프로필이다.

[1180] 일부 실시 형태에서, R이 고리 구조, 예를 들어, 지환족, 시클로헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴 등이거나 이를 포함하는 경우, 고리 구조는 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 단환식 구조이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 이환식 구조이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 다환식 구조이거나 이를 포함한다.

[1181] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은, 선택적으로 하나 이상의 산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 셀레늄을 포함하는, 산소, 질소, 황, 인 또는 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{1-20} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은  , -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -O-, =O,  , 및 로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 기를 포함하는 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족이다.

[1182] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-30} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 치환 페닐이다.

[1183] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 부분 불포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 8~10원 이환식 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 나프틸이다.

[1184] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴 고리이다.

[1185] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1186] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1187] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 피롤릴, 푸라닐, 또는 티에닐로부터 선택된다.

[1188] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 하나의 질소 원자, 및 황 또는 산소로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1189] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1190] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴 및 티아트리아졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1191] 일부 실시 형태에서, R은 1~4개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1~3개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 1~2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 4개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 3개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 하나의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로아릴 고리이다. 예시적인 R 기는 선택적 치환 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1192] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1193] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1194] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조푸라닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조[*b*]티에닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 옥사졸로피리디일, 티아졸로피리디닐 또는 이미다조피리디닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퓨리닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 이미다조피라지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐 또는 이미다조피리다지닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자

를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1195] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1,4-디히드로피롤로[3,2-*b*]피롤릴, 4*H*-푸로[3,2-*b*]피롤릴, 4H-티에노[3,2-*b*]피롤릴, 푸로[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]티에닐, 1H-피롤로[1,2-*a*]이미다졸릴, 피롤로[2,1-b]옥사졸릴 또는 피롤로[2,1-b]티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 디히드로피롤로이미다졸릴, 1*H*-푸로이미다졸릴, 1*H*-티에노이미다졸릴, 푸로옥사졸릴, 푸로이속사졸릴, 4*H*-피롤로옥사졸릴, 4*H*-피롤로이속사졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이속사졸릴, 4*H*-피롤로티아졸릴, 푸로티아졸릴, 티에노티아졸릴, 1*H*-이미다조이미다졸릴, 이미다조옥사졸릴 또는 이미다조[5,1-b]티아졸릴이다.

[1196] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴나졸린 또는 퀴녹살린이다.

[1197] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 복소환식 고리이다.

[1198] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7원 복소환식 고리이다.

[1199] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1200] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에

서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1201] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1202] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, R은 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 2개의 질소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1203] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 선택적 치환 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세판일, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 티에파닐, 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티올라닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티아닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사티에파닐, 디티에파닐, 디아제파닐, 디히드로푸라노닐, 테트라히드로피라노닐, 옥세파노닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 아제파노닐, 디히드로티오페노닐, 테트라히드로티오피라노닐, 티에파노닐, 옥사졸리디노닐, 옥사지나노닐, 옥사제파노닐, 디옥솔라노닐, 디옥사노닐, 디옥세파노닐, 옥사티올리노닐, 옥사티아노닐, 옥사티에파노닐, 티아졸리디노닐, 티아지나노닐, 티아제파노닐, 이미다졸리디노닐, 테트라히드로피리미디노닐, 디아제파노닐, 이미다졸리딘디오닐, 옥사졸리딘디오닐, 티아졸리딘디오닐, 디옥솔란디오닐, 옥사티올란디오닐, 피페라진디오닐, 모르폴린디오닐, 티오모르폴린디오닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 또는 테트라히드로티오피라닐이다.

[1204] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 선택적 치환 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 또는 옥사졸리닐 기이다.

[1205] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 7~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소인돌리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다.

[1206] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[1207] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 1,4-디히드로피롤로[3,2-*b*]피롤릴, 4*H*-푸로[3,2-*b*]피롤릴, 4H-티에노[3,2-*b*]피롤릴, 푸로[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]티에닐, 1H-피롤로[1,2-*a*]이미다졸릴, 피롤로[2,1-b]옥사졸릴 또는 피롤로[2,1-b]티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 디히드로피롤로이미다졸릴, 1*H*-푸로이미다졸릴, 1*H*-티에노이미다졸릴, 푸로옥사졸릴, 푸로이속사졸릴, 4*H*-피롤로옥사졸릴, 4*H*-피롤로이속사졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이속사졸릴, 4*H*-피롤로티아졸릴, 푸로티아졸릴, 티에노티아졸릴, 1*H*-이미다조이미다졸릴, 이미다조옥사졸릴 또는 이미다조[5,1-b]티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1208] 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조푸라닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조[*b*]티에닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 아자인돌릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤즈이미다졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤조티아졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 벤족사졸릴이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 인다졸릴이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 옥사졸로피리디일, 티아졸로피리디닐 또는 이미다조피리디닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퓨리닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 이미다조피라지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐 또는 이미다조피리다지닐이다. 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1209] 특정 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 이소퀴놀리닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐 또는 나프티리

디닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 피리도피리미디닐, 피리도피리다지닐, 피리도피라지닐, 또는 벤조트리아지닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 피리도트리아지닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리다지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐 또는 피리미도피리미디닐이다. 일부 실시 형태에서, R은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1210] 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-30} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-20} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{6-10} 아릴지방족이다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 6, 10, 또는 14개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 6개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 10개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴지방족의 아릴 모이어티는 14개의 아릴 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 아릴 모이어티는 선택적 치환 페닐이다.

[1211] 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-30} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-30} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-20} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-20} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-10} 아릴헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{6-10} 아릴헤테로지방족이다.

[1212] 일부 실시 형태에서, 2개의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 함께 취해져서 공유 결합을 형성한다. 일부 실시 형태에서, -C=O가 형성된다. 일부 실시 형태에서, -C=C-가 형성된다. 일부 실시 형태에서, —C≡C—가 형성된다.

[1213] 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~10원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~6원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 동일 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 상기 원자와 함께 취해져서, 상기 원자에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~5원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1214] 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~30원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개

이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~10원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~10원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~6원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 원자 상의 2개 이상의 R 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 그의 개재 원자들과 함께 취해져서, 상기 개재 원자들에 더하여, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3~5원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리를 형성한다.

[1215] 일부 실시 형태에서, R 기에서의 헤테로원자, 또는 함께 취해진 2개 이상의 R 기에 의해 형성된 구조에서의 헤테로원자는 산소, 질소, 및 황으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20원이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 부분 포화된다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 방향족이다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 포화, 부분 포화, 또는 방향족 고리 모이어티를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 고리는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 방향족 고리 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 형성된 것은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 이하의 방향족 고리 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 방향족 고리 원자는 탄소, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다.

[1216] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 R 기(또는 R 및 R일 수 있는 변수로부터 선택되는 2개 이상의 기)에 의해 형성된 고리는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 5~30원 헤테로아릴, 또는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~30원 헤테로시클릴(2가 또는 다가라는 것을 제외하고는 R에 대하여 기술된 바와 같은 고리)이다.

[1217] 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=W)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 $P{\rightarrow}B(R')_3$이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 키랄 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *R*p이다. 일부 실시 형태에서, P^L의 P는 *S*p이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**의 연결은 포스페이트 연결 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**의 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 이의 염 형태이다.

[1218] 일부 실시 형태에서, L^7은 -O- 또는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, L^7은 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^7은 -S-이다.

[1219] 일부 실시 형태에서, L^8은 -L-O-, $-L\text{-}C(R^1)(R^2)\text{-}O-$, 또는 $-L^s\text{-}O-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^8은 -L-O이며, 여기서, L은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^8은 $-L\text{-}C(R^1)(R^2)\text{-}O-$이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, L^8은 $-L^s\text{-}O-$이며, 여기서, L^s는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1220] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물, 또는 이들의 염은 이들의 키랄 원소를 포함하는 다른 화합물의 제조에 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 제공된 화합물, 또는 이들의 염은 다른 화합물, 예를 들어, 화학식 **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**, 또는 **VI-e**의 화합물, 또는 이들의 염 내로 키랄 보조제로서 혼입되어서, 이러한 다른 화합물이 추가로, 예를 들어 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 화학식 **VIII**의 올리고뉴클레오티드)의 입체선택적 합성에 이용될 수 있게 한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **I**, **I-a**, **I-a-1**,

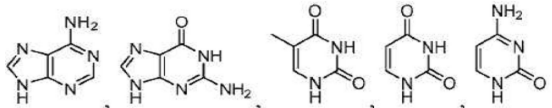
I-a-2, I-b, I-c, I-d, I-e, II, II-a, II-b, III, III-a, 또는 III-b의 화합물, 또는 이들의 염(선택적으로 활성화됨)은 뉴클레오시드 또는 이의 유도체와 반응하여 올리고뉴클레오티드 제조를 위한 포스포르아미다이트를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 포스포르아미다이트는 화학식 IV, IV-a, IV-b, IV-c-1, IV-c-2, IV-d, IV-e, IVa, IVa-a, IVa-b, IVa-c-1, IVa-c-2, IVa-d, IVa-e, V, V-a, V-b, V-c-1, V-c-2, V-d, V-e, VI, VI-a, VI-b, VI-c-1, VI-c-2, VI-d, 또는 VI-e, 또는 이들의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 포스포르아미다이트는 화학식 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, 또는 VI-e, 또는 이들의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 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, 또는 VI-e의 포스포르아미다이트 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 바와 같은 순도, 부분입체이성질체 순도(diastereopurity) 및/또는 거울상 이성질체 순도(enantiopurity)를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 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, 또는 VI-e의 포스포르아미다이트, 또는 이들의 염은 본 발명에 기술된 바와 같은 순도, 부분입체이성질체 순도, 및/또는 거울상 이성질체 순도를 갖는다.

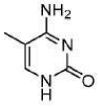
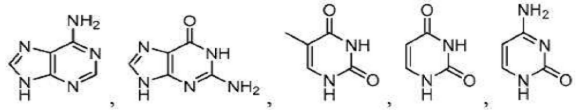
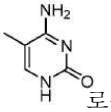
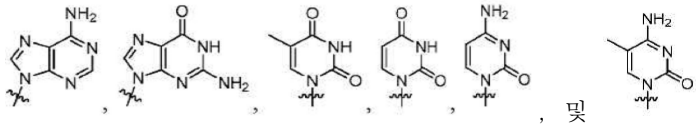
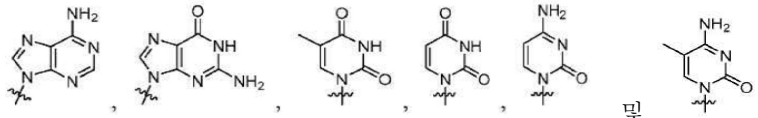
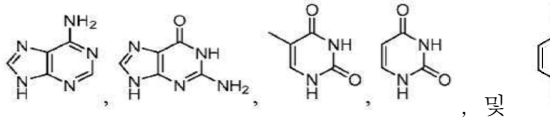
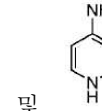
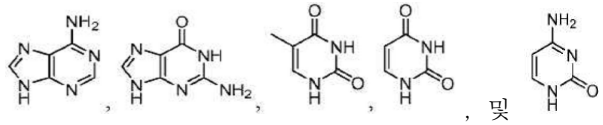
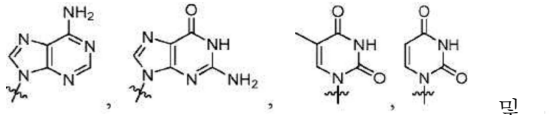
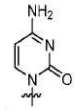
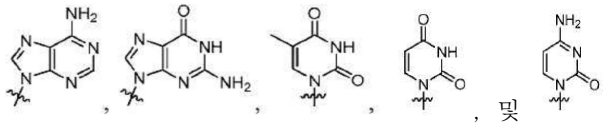
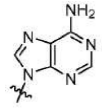
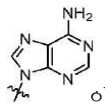
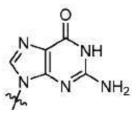
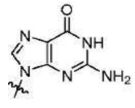
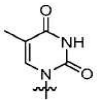
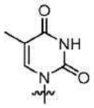
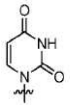
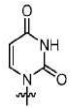
[1221] 일부 실시 형태에서, BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-30} 헤테로시클릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 C_{5-30} 헤테로아릴, 천연 핵염기 모이어티, 및 변형 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 C_{5-30} 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 천연 핵염기 및 이의 호변이성질체이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 천연 핵염기 및 이의 호변이성질체이다. 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 다양한 핵염기 보호기가 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, BA는 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 및 우라실로부터 선택되는 선택적 치환 핵염기, 및 이의 호변이성질체이다. 일부 실시 형태에서, BA는 아데닌, 시토신, 구아노신, 티민, 및 우라실로부터 선택되는 선택적 보호 핵염기, 및 이의 호변이성질체이다.

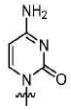
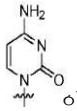
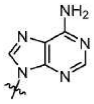
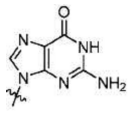
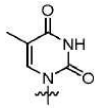
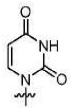
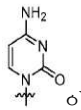
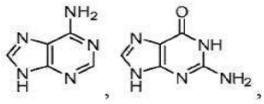
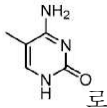
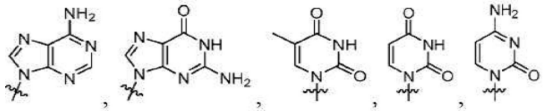
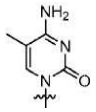
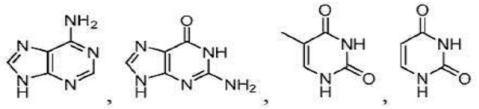
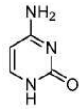
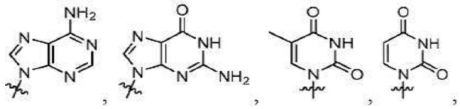
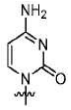
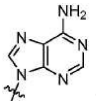
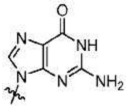
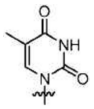
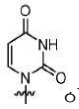
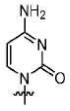
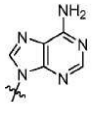
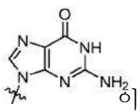
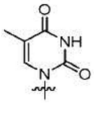
[1222] 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{3-30} 지환족이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{6-30} 아릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{3-30} 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 C_{5-30} 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 천연 염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 변형 염기 모이어티이다. BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, C_{3-30} 헤테로시클릴, 및 C_{5-30} 헤테로아릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 C_{3-30} 지환족, C_{6-30} 아릴, C_{3-30} 헤테로시클릴, C_{5-30} 헤테로아릴, 및 천연 핵염기 모이어티로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

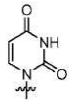
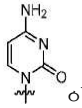
[1223] 일부 실시 형태에서, BA는 방향족 고리를 통하여 SU에 연결된다. 일부 실시 형태에서, BA는 헤테로원자를 통하여 SU에 연결된다. 일부 실시 형태에서, BA는 방향족 고리의 고리 헤테로원자를 통하여 SU에 연결된다. 일부 실시 형태에서, BA는 방향족 고리의 고리 질소 원자를 통하여 SU에 연결된다.

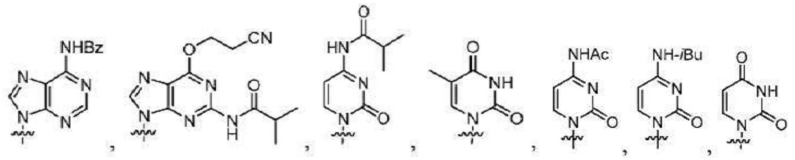
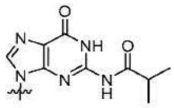
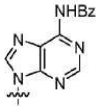
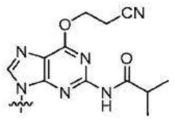
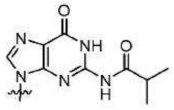
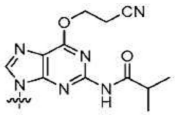
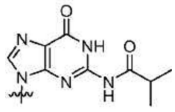
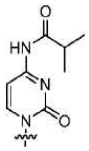
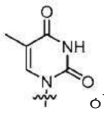
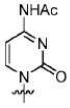
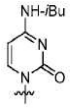
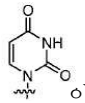
[1224] 일부 실시 형태에서, BA는 천연 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 천연 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 치환 천연 핵염기 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, BA는 천연 핵염기 A, T, C, U, 또는 G이다. 일부 실시 형태에서, BA는 천연 핵염기s A, T, C, U, 및 G로부터 선택되는 선택적 치환 기이다.

[1225] 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  ,


또는 , 또는 이의 호변이성질체로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 또는  로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및 , 및 이들의 호변이성질체 형태로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및 로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및  , 및 이들의 호변이성질체 형태로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및 로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및  , 및 이들의 호변이성질체 형태로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및 로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환

 또는 이의 호변이성질체 형태이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 화학식 VIII의 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및  로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및  로부터 -H를 제거함으로써 형성된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환 기이며, 상기 기는  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시

드 단위의 BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드 단위의 BA는  이다.

[1226] 일부 실시 형태에서, BA는  또는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  또는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, BA는  이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 -Ac이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 -Bz이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 핵염기의 경우 -*i*Bu이다.

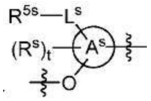
[1227] 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 퓨린 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 퓨린 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 아데닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 아데닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 구아닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 구아닌 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 시토신 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 시토신 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 티민 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 티민 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 우라실 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 우라실 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 선택적 치환 5-메틸시토신 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 보호된 5-메틸시토신 잔기이다.

[1228] 일부 실시 형태에서, BA는 올리고뉴클레오티드 제조에서 사용되는 바와 같은 보호된 염기 잔기이다. 일부 실시 형태에서, BA는 각각이 본원에 참고로 포함된 US 2011/0294124, US 2015/0211006, US 2015/0197540, 및 WO 2015/107425에 예시된 염기 잔기이다.

[1229] 당업자라면 다양한 변형 핵염기가, 예를 들어, 화학식 **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**, 또는 **VIII**의 화합물, 또는 이들의 염에서 본 발명에 따라 사용하기에 적합함을 인식하고 있다. 예시적인 변형 염기는 WO/2011/005761, WO/2013/012758, WO/2014/012081, WO/2015/107425, WO/2010/064146, WO/2014/010250, WO/2011/108682, WO/2012/039448, 및 WO/2012/073857에서 한정된 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이들 각각의 변형 핵염기는 본원에 참고로 포함된다.

[1230] 일부 실시 형태에서, BA는 포스포르아미다이트가 하나 이상의 보호기로 적당히 보호되고 올리고뉴클레오티드 합성에 사용될 수 있도록 치환/보호 핵염기이다. 올리고뉴클레오티드 합성에 유용한 것을 포함하여 핵염기에 적합한 보호기가 널리 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 아세틸(Ac), 페닐아세틸, 벤조일(Bz), 이소부티릴(iBu), 페녹시아세틸(Pac), 이소프로필-Pac, tert부틸-Pac, 알킬-Pac, 디메틸포름아미딘(DMF), 또는 디알킬포름아미딘이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 프탈이미도, 9-플루드레닐메톡시카르보닐(FMOC), 트리페닐메틸술페닐, t-BOC, 4,4'-디메톡시트리틸(DMTr), 4-메톡시트리틸(MMTr), 9-

페닐잔틴-9-일(픽실), 트리틸(Tr), 또는 9-(p-메톡시페닐)잔틴-9-일(MOX)이다. 추가의 적합한 보호기에 대하여, 문헌[Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991], 및 WO/2011/005761, WO/2013/012758, WO/2014/012081, WO/2015/107425, WO/2010/064146, WO/2014/010250, WO/2011/108682, WO/2012/039448, 및 WO/2012/073857을 참조한다.



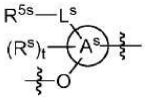
[1231] 일부 실시 형태에서, SU는 -L^s-O- 또는 (여기서, SU는 산소 원자를 통하여 인 원자에 연결됨)이다. 일부 실시 형태에서, SU는 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, SU는 올리고뉴클레오티드에서 사용되는 바와 같은 당 모이어티이다. 일부 실시 형태에서, SU는 올리고뉴클레오티드에서 사용되는 바와 같은 변형 당 모이어티이다.

[1232] 일부 실시 형태에서, SU는 천연 또는 비천연 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 및/또는 올리고뉴클레오티드에서의 당 모이어티 또는 변형 당 모이어티이다.

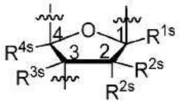
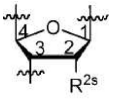
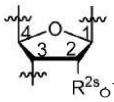
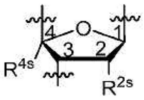
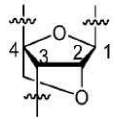
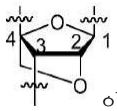
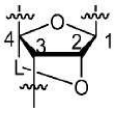
[1233] 일부 실시 형태에서, SU는 -L^s-O-이며, 여기서, SU는 산소 원자를 통하여 인 원자에 연결된다.

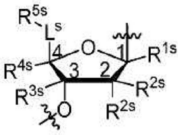
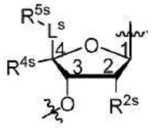
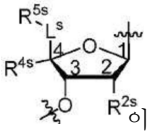
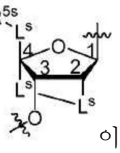
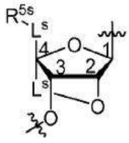
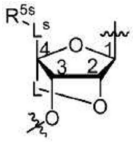
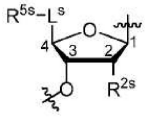
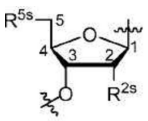
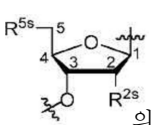
[1234] 일부 실시 형태에서, SU는 -L^s-O-이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 -Cy-이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 선택적 치환 3~30원 카르보시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 선택적 치환 6~30원 아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~30원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~30원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~30원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 하나의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 5~10원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 하나의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 하나의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 6원 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 1개 또는 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 5~10원 이환식 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 1개 또는 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 7~10원 이환식 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 7~10원 이환식 헤테로시클릴렌이다. 일부 실시 형태에서, L^{s}는 2개의 산소 원자를 갖는 선택적 치환 7원 이환식 헤테로시클릴렌이다.

[1235] 일부 실시 형태에서, SU는 올리고뉴클레오티드 합성에서 사용되는 당 모이어티이다. 당업자는 다양한 당 모이어티를 갖는 포스포르아미다이트가, 제공된 기술을 그의 제조에 사용하는 경우 개선된 수율 및/또는 순도로부터 이익을 얻을 수 있다는 것을 이해한다. 일부 실시 형태에서, SU는 선택적 치환 포화 단환식, 이환식 또는 다환식 포화 지방족 고리이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 -O-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, SU는 천연 DNA 또는 RNA 분자에서 발견되는 리보스 또는 데옥시리보스 모이어티이다.

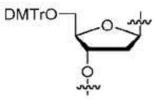
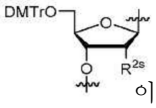
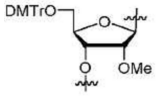
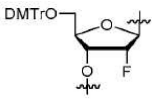
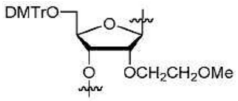


[1236] 일부 실시 형태에서, SU는 이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같고, SU는 산소 원자를 통하여 인 원자에 연결된다.

[1237] 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는  이며, BA는 C1에서 연결되며, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s} 및 R^{5s}는 독립적으로 R^s이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는  이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는  이며, 여기서, R^{2s}는 -OH가 아니다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는  이며, 여기서, R^{2s} 및 R^{4s}는 R이고, 상기 2개의 R 기는 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는  이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A^s는  이다.

[1238] 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, 각각의 변수는 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이며, 여기서, R^{4s} 및 R^{2s}는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 $-O-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 $-O-CH_2-$이며, 여기서, 산소 원자는 R^{5s}에 연결된다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 $-O-C(R)_2-$이며, 여기서, 산소 원자는 R^{5s}에 연결된다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환 -O-CHR-이며, 여기서, 산소 원자는 R^{5s}에 연결된다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  의 구조를 갖는 변형 당이며, 여기서, R^{5s}는 -OR'이며; R^{2s}는 -F, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$,-R', -OR', -SR', $-N(R')_2$, -O-L-OR', -O-L-SR', 또는 $-O-L-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s} 및 R^{4s}는 함께 취해져서 선택적 치환 고리를 형

성하며, -L^s-는 C2를 C1, C2, C3, C4 또는 C5와 연결한다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

[1239] 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다. 일부 실시 형태에서, SU는  이다.

[1240] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이들의 염의 포스포르아미다이트, 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드에서의 당 모이어티는 변형 당 모이어티이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1241] 일부 실시 형태에서, 당 모이어티에서의 하나 이상의 히드록실 기는 선택적으로, 그리고 독립적으로 할로겐, -R'-$N(R')_2$, -OR', 또는 -SR'로 대체되며, 여기서, 각각의 R'는 독립적으로 상기에 정의되고 본원에 기술된 바와 같다.

[1242] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^s는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -L^s-R', -L^s-$Si(R)_3$, -L^s-OR', -L^s-SR', -L^s-$N(R')_2$, -O-L^s-R', -O-L^s-$Si(R)_3$, -O-L^s-OR', -O-L^s-SR', 또는 -O-L^s-$N(R')_2$이다.

[1243] 일부 실시 형태에서, R^s는 R'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 R이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 하나 이상의 규소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$이다.

[1244] 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-R'이며, 여기서, -L^s-는 2가, 선택적 치환 C_{1-30} 헤테로지방족 기이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$이다.

[1245] 일부 실시 형태에서, R^s는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-$Si(R)_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -$Si(R)_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -L^s-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -O-L^s-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -O-L^s-$Si(R)_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -O-L^s-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -O-L^s-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -O-L^s-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 2'-변형이며, 이는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OR이며, 여기서, R은 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OR이며, 여기서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^s는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

[1246] 일부 실시 형태에서, t는 0~20이다. 일부 실시 형태에서, t는 1~20이다. 일부 실시 형태에서, t는 1~5이다. 일부 실시 형태에서, t는 1이다. 일부 실시 형태에서, t는 2이다. 일부 실시 형태에서, t는 3이다. 일부 실시 형태에서, t는 4이다. 일부 실시 형태에서, t는 5이다. 일부 실시 형태에서, t는 6이다. 일부 실시 형태에서, t는 7이다. 일부 실시 형태에서, t는 8이다. 일부 실시 형태에서, t는 9이다. 일부 실시 형태에서, t는 10이다. 일부 실시 형태에서, t는 11이다. 일부 실시 형태에서, t는 12이다. 일부 실시 형태에서, t는 13이다. 일부 실시 형태에서, t는 14이다. 일부 실시 형태에서, t는 15이다. 일부 실시 형태에서, t는 16이다. 일부 실시 형태에서, t는 17이다. 일부 실시 형태에서, t는 18이다. 일부 실시 형태에서, t는 19이다. 일부 실시 형태에서, t는 20이다.

[1247] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^{1s}, R^{2s}, R^{3s}, R^{4s}, 및 R^{5s}는 독립적으로 R^{s}이며, 여기서, R^{s}는 본 발명에 기술된 바와 같다.

[1248] 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 1'-위치의 R^{s}이다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 L-L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 R^{s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 1'-위치의 R^{s}는 수소이며, 다른 하나의 1'-위치의 R^{s}는 수소가 아니고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 1'-위치의 R^{s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 1'-위치의 R^{s}는 수소이며, 다른 하나의 1'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 1'-위치의 하나의 R^{1s}는 수소이며, 다른 하나의 1'-위치의 다른 하나의 R^{1s}는 수소가 아니고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 1'-위치의 R^{1s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-L^{s}-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-L^{s}-OR'이며, 여기서, L^{s}는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이고, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 -O-(선택적 치환

C_{1-6} 알킬렌)-OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{1s}는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

[1249] 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 2'-위치의 R^s이다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -F이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -I이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, 2' -위치의 R^s는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 L-L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 2'-위치의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 2'-위치의 R^s는 수소가 아니고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 2'-위치의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 2'-위치의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 2'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -L-$N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-N(R')_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 2'-위치의 하나의 R^{2s}는 수소이며, 다른 하나의 2'-위치의 다른 하나의 R^{2s}는 수소가 아니고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 2'-위치의 R^{2s}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-L^s-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-L^s-OR'이며, 여기서, L^s는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌이고, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 -O-(선택적 치환 C_{1-6} 알킬렌)-OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2s}는 $-OCH_2CH_2OMe$이다.

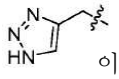
[1250] 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 3'-위치의 R^s이다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s(BA는 1'-위치에 있음)는 -F이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -I이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -OR'이다. 일

부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, 3'-위치의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 3'-위치의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 3'-위치의 R^s는 수소가 아니고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 3'-위치의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 3'-위치의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 3'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -N_3이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -NO_2이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 L-L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{3s}는 수소이다.

[1251] 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 4'-위치의 R^s이다(BA는 1'-위치에 있다). 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s(BA는 1'-위치에 있음)는 -F이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -I이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -N_3이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -NO_2이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, 4'-위치의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 4'-위치의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 4'-위치의 R^s는 수소가 아니고, 이는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 둘 다의 4'-위치의 R^s는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 4'-위치의 R^s는 수소이며, 다른 하나의 4'-위치는 뉴클레오티드간 연결에 연결된다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -N_3이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -NO_2이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태

에서, R^{4s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 L-L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{4s}는 수소이다.

[1252] 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -F이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -Cl이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -Br이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -I이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -CN이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 $-N_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -NO이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -L-R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -R'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -L-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -L-SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -SR'이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 L-L-N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -N(R')$_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OMe이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -MOE이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 수소이다.

[1253] 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 선택적 치환  이다.

[1254] 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 올리고뉴클레오티드 합성에 적합한 보호된 히드록실 기이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{5s}는 DMTrO-이다. 예시적인 보호기는 본 발명에 따라 사용하기 위한 것으로 널리 공지되어 있다. 추가의 예에 대해서는, 문헌[Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed. ; Wiley: New York, 1991], 및 WO/2011/005761, WO/2013/012758, WO/2014/012081, WO/2015/107425, WO/2010/064146, WO/2014/010250, WO/2011/108682, WO/2012/039448, 및 WO/2012/073857을 참조하며, 이들 각각의 보호기는 본원에 참고로 포함된다.

[1255] 일부 실시 형태에서, -L^s-R^{5s}는 R^E이다. 일부 실시 형태에서, -C(R^{5s})$_3$은 R^E이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 각각 독립적으로 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드, 화학식 **VIII** 또는 이들의 염의 올리고뉴클레오티드 등은 R^E를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5'-말단 뉴클레오시드는 R^E를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 R^E의 혼입이 예를 들어 RNAi에서 올리고뉴클레오티드의 특성 및/또는 활성을 유의하게 개선시킬 수 있다는 인식을 포함한다.

[1256] 일부 실시 형태에서, R^E는 R이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -OR'이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R'는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R'는 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R'는 *n*-프로필이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH_2OCH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH_2F$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH_2OH$이다.

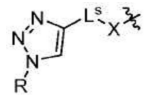
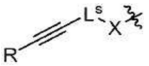
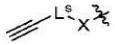
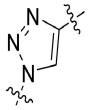
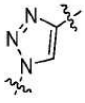
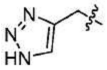
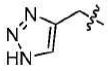
[1257] 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH_2OP(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는

$-CH_2OP(O)(OR)(SR)$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH_2OP(O)(SH)(OH)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH=CHP(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(E)-CH=CHP(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(E)-CH=CHP(O)(OH)_2$이다.

[1258] 일부 실시 형태에서, R^E는 -CH(R)-OR'이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R)-OR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R)-OR'$이다. 일부 실시 형태에서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R은 선택적 치환 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선형이다. 일부 실시 형태에서, R은 비치환된다. 일부 실시 형태에서, R은 치환된다. 일부 실시 형태에서, R은 비치환 선형 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 선형 C_{1-3} 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R은 에틸이다. 일부 실시 형태에서, R'는 히드록실 보호기이다. 일부 실시 형태에서, R'는 -C(O)R이다. 일부 실시 형태에서, R'는 DMTr이다.

[1259] 일부 실시 형태에서, R^E는 -CH(R')-OH이며, 여기서, R'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH(R')-OP(O)(R)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R' 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH(R')-OP(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R' 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CH(R')-OP(O)(OH)_2$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -CH(R')-OP(O)(OR)(SR) 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 -CH(R')-OP(O)(OH)(SH) 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R')-OH$이며, R'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R')-OP(O)(R)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R' 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R' 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OH)_2$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R')-OH$이며, 여기서, R'는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R')-OP(O)(R)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R' 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 R' 및 R은 독립적으로 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OH)_2$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R'는 선택적 치환 C_1, C_2, C_3, 또는 C_4 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R'는 C_1, C_2, C_3, 또는 C_4 지방족 또는 할로지방족이다. 일부 실시 형태에서, R'는 선택적 치환 $-CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, R'는 $-CH_3$이다.

[1260] 일부 실시 형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(XR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 X는 독립적으로 -O-, -S-, 또는 -N(R')-이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(XR)_2$ 또는 이의 염 형태이며, 여기서, 각각의 X는 독립적으로 -O-, -S-, 또는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(OR)_2$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시

형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(OR)(SR)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(OR)(R)$ 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 공유 결합, 또는 2가, 선택적 치환, 선형 또는 분지형 C_{1-6} 지방족이며, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 선택적으로, 그리고 독립적으로 -O-, -S- 또는 -N(R')-로 대체된다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-X-L^s-R$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-X-L^s-R^5$이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5~20원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, R^E는  이다. 일부 실시 형태에서, R^E는  또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, R^E는  이다. 일부 실시 형태에서, R^E에서의 X는 $-C(R)_2-$이다. 일부 실시 형태에서, X는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -N(R)-이다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환, 2가 또는 다가  기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, L^s는 선택적 치환  기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, L^s는  기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, R은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알릴, 및 C_{6-14} 아릴로부터 선택되는 선택적 치환 기이다. 일부 실시 형태에서, R은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 선택적 치환  이다. 일부 실시 형태에서, R^E는  이다.

[1261] 일부 실시 형태에서, R^E는 $-CHR-O-R^s$이며, 여기서, R은 -H 또는 선택적 치환 C_{1-4} 지방족이고, R^s는 히드록실 보호기이다. 일부 실시 형태에서, R은 메틸이며, R^s는 DMTr이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(R)-CH(Me)-ODMTr$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(S)-CH(Me)-ODMTr$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(OR)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-L^s-P(O)(OR)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, $-L^s-$는 $-(E)-CH=CH-$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(E)-CH=CH-P(O)(OR)_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(E)-CH=CH-P(O)(OR)_2$이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 $-(E)-CH=CH-P(O)(OMe)_2$이다.

[1262] 일부 실시 형태에서, 화학식 **VII**, **VII-a-1**, **VII-a-2**, **VII-b**, **VII-c**, **VII-d**, 또는 **VII-e**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결은 키랄 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, P^L에서의 P는 키랄 연결 인이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 연결 인은 *Rp*이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 연결 인은 *Sp*이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=W)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=O)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P(=S)이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 P이다. 일부 실시 형태에서, P^L은 $P\rightarrow B(R')_3$이다.

[1263] 일부 실시 형태에서, Y는 -O-이며, Z는 -O-이며, X는 -O- 또는 -S-이다. 일부 실시 형태에서, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, X는 -S-이며, Y 및 Z는 -O-이다.

[1264] 일부 실시 형태에서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, X는 -S-이며, Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이며,

X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, W는 S이며, X는 -S-이며, Y 및 Z는 -O-이다.

[1265] 일부 실시 형태에서, 본 발명에 기술된 바와 같이, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 이의 염의 구조를 갖는 그러한 구조의 것이다.

[1266] 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 -OR이다. 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 -OR이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, $-X-L^s-R^5$는 -OR이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, $-X-L^s-R^5$는 -OH이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, $-X-L^s-R^5$는 -OR이며, 여기서, R은 수소가 아니다.

[1267] 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 -SR이다. 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 -SH이다. 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 -SR이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, $-X-L^s-R^5$는 -SR이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, $-X-L^s-R^5$는 -SH이다. 일부 실시 형태에서, W는 O이며, $-X-L^s-R^5$는 -SR이며, 여기서, R은 수소가 아니다.

[1268] 일부 실시 형태에서, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b, 또는 이의 염의 구조를 갖는 그러한 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, R^7은 -OH이며, R^6은 -H 또는 -R이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -H이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -R이며, 여기서, R은 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R은 캡핑 기이다. 올리고뉴클레오티드 합성에 적합한 캡핑 기, 예를 들어, US/2015/0211006, US/2017/0037399, WO/2017/015555, WO/2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에 기술된 것은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시 형태에서, R^6은 -C(O)R이다. 본 발명에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태에서, 커플링 직후, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b, 또는 이의 염의 구조를 갖는 그러한 구조의 것이며, 여기서, R^6은 화학식 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, 또는 III-b에서 -H이고, 연결은 화학식 VII, VII-a-1, VII-a-2, VII-b, VII-c, VII-d, 또는 VII-e, 또는 이의 염 형태의 구조를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 캡핑 후, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b, 또는 이의 염의 구조를 갖는 그러한 구조의 것이며, 여기서, R^6은 캡핑 기, 예를 들어, -C(O)R의 구조를 갖는 기이며, 연결은 화학식 VII, VII-a-1, VII-a-2, VII-b, VII-c, VII-d, 또는 VII-e, 또는 이의 염 형태의 구조를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5가 부착된 질소 원자는 R-C(O)- 기로 캡핑되어 $-N(R^5)(-C(O)-R)$의 기를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 캡핑 기는 $-C(O)-CH_3$이다. 일부 실시 형태에서, 캡핑 기는 $-C(O)-CF_3$이다. 일부 실시 형태에서, 추가의 화학적 변형 단계 후, 연결은 화학식 VII, VII-a-1, VII-a-2, VII-b, VII-c, VII-d, 또는 VII-e, 또는 이의 염 형태의 구조를 가질 수 있다.

[1269] 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII, VII-a-1, VII-a-2, VII-b, VII-c, VII-d, 또는 VII-e, 또는 이의 염 형태의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII, VII-a-1, VII-a-2, VII-b, VII-c, VII-d, 또는 VII-e, 또는 이의 염 형태의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이의 염인 구조의 것이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII, VII-a-1, 또는 VII-a-2, 또는 이의 염 형태의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로, $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이의 염인 구조의 것이고, W는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII, VII-a-1, 또는 VII-a-2, 또는 이의 염

형태의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물, 또는 이의 염인 구조의 것이고, W는 O 또는 S이며, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII**, **VII-a-1**, 또는 **VII-a-2**, 또는 이의 염 형태의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물, 또는 이의 염인 구조의 것이고, W는 O 또는 S이며, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이며, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-a-1** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-a-1** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이며, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-a-2** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-a-2** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, W는 O 또는 S이며, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-b** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-b** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-c** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-c** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-d** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-d** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-e** 또는 이의 염의 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, L^P는 화학식 **VII-e** 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, X 및 Y 및 Z는 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L은 천연 포스페이트 연결이다. 일부 실시 형태에서, L은 포스포로티오에이트 연결 또는 이의 염 형태이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 L은 독립적으로 천연 포스페이트 연결 또는 포스포로티오에이트 연결, 또는 이의 염이다.

[1270] 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, 약 1~20개의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 S이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 하나의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, 약 1~20개의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 O이다. 일부 실시 형태에서, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개의 L^P는 W를 포함하며, 여기서, W는 O이다.

[1271] 일부 실시 형태에서, z는 1이다. 일부 실시 형태에서, z는 2이다. 일부 실시 형태에서, z는 3이다. 일부 실시 형태에서, z는 4이다. 일부 실시 형태에서, z는 5이다. 일부 실시 형태에서, z는 6이다. 일부 실시 형태에서, z는 7이다. 일부 실시 형태에서, z는 8이다. 일부 실시 형태에서, z는 9이다. 일부 실시 형태에서, z는 10이다. 일부 실시 형태에서, z는 11이다. 일부 실시 형태에서, z는 12이다. 일부 실시 형태에서, z는 13이다. 일부 실시 형태에서, z는 14이다. 일부 실시 형태에서, z는 15이다. 일부 실시 형태에서, z는 16이다. 일부 실시 형태에서, z는 17이다. 일부 실시 형태에서, z는 18이다. 일부 실시 형태에서, z는 19이다. 일부 실시 형태에서, z는 20이다. 일부 실시 형태에서, z는 21이다. 일부 실시 형태에서, z는 22이다. 일부 실시 형태에서, z는 23이다. 일부 실시 형태에서, z는 24이다. 일부 실시 형태에서, z는 25이다. 일부 실시 형태에서, z는 26이다. 일부 실시 형태에서, z는 27이다. 일부 실시 형태에서, z는 28이다. 일부 실시 형태에서, z는 29이다. 일부 실시 형태에서, z는 30이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 2이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 3이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 4이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 5이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 6이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 7이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 8이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 9이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 10이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 11이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 12이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 13이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 14이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 15이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 16이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 17이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 18이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 19이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 20이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 21이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 22이다.

일부 실시 형태에서, z는 적어도 23이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 24이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 25이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 26이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 27이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 28이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 29이다. 일부 실시 형태에서, z는 적어도 30이다.

[1272] 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 $-L^{s}-$ 또는 $-L^{s}-L^{s}-$이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 $-L^{s}-$이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 $-L^{s}-L^{s}-$이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 공유 결합이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 올리고뉴클레오티드 합성에서 사용되는 링커이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 고상 올리고뉴클레오티드 합성에서 사용되는 링커이다. 다양한 유형의 링커가 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 링커는 숙시네이트 링커($-O-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$)이다. 일부 실시 형태에서, 링커는 옥살릴 링커($-O-C(O)-C(O)-$)이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 숙시닐-피페리딘 링커(SP)인 링커이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 숙시닐 링커이다. 일부 실시 형태에서, L^{3E}는 Q-링커이다.

[1273] 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-R'$, $-L^{s}-R'$, $-OR'$, 또는 고체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-R'$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-L^{s}-R'$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-OR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 고체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-H$이다. 일부 실시 형태에서, $-L^{3}-R^{3E}$는 $-H$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-OH$이다. 일부 실시 형태에서, $-L^{3}-R^{3E}$는 $-OH$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 선택적 치환 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-OR'$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-OH$이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-OR'$이며, 여기서, R'는 수소가 아니다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 $-OR'$이며, 여기서, R'는 선택적 치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 3'-말단 캡(예를 들어, RNAi 기술에서 사용되는 것)이다.

[1274] 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 고체 지지체이다. 일부 실시 형태에서, R^{3E}는 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 고체 지지체이다. 다양한 유형의 고체 지지체가 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 HCP이다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체는 CPG이다.

[1275] 일부 실시 형태에서, s는 0~20이다. 일부 실시 형태에서, s는 1~20이다. 일부 실시 형태에서, s는 1이다. 일부 실시 형태에서, s는 2이다. 일부 실시 형태에서, s는 3이다. 일부 실시 형태에서, s는 4이다. 일부 실시 형태에서, s는 5이다. 일부 실시 형태에서, s는 6이다. 일부 실시 형태에서, s는 7이다. 일부 실시 형태에서, s는 8이다. 일부 실시 형태에서, s는 9이다. 일부 실시 형태에서, s는 10이다. 일부 실시 형태에서, s는 11이다. 일부 실시 형태에서, s는 12이다. 일부 실시 형태에서, s는 13이다. 일부 실시 형태에서, s는 14이다. 일부 실시 형태에서, s는 15이다. 일부 실시 형태에서, s는 16이다. 일부 실시 형태에서, s는 17이다. 일부 실시 형태에서, s는 18이다. 일부 실시 형태에서, s는 19이다. 일부 실시 형태에서, s는 20이다.

[1276] 일부 실시 형태에서, 각각의 고리 A^{s}는 독립적으로, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 선택적 치환 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 선택적 치환 고리이며, 상기 고리는 본 발명에 기술된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 고리는  이다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 당 모이어티의 고리이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리 A는 변형 당 모이어티의 고리이거나 이를 포함한다.

[1277] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하나 이상의 2가 또는 다가 선택적 치환 고리, 예를 들어, 고리 A, 고리 A^{s}, 고리 A', -Cy-, Cy^{L}, 함께 취해진 2개 이상의 R 기(R 및 R일 수 있는 변수들(의 조합))에 의해 형성된 것 등을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가라는 것을 제외하고는 R에 대하여 기술된 바와 같은 지환족, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴 기이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 하나의 변수, 예를 들어 고리 A에 대해 기술된 고리 모이어티는 다른 변수, 예를 들어 헤테로원자의 수, 결합가 등에 대한 요건이 충족되는 경우 다른 변수, 예를 들어 고리 A', -Cy-, Cy^{L} 등에도 적용가능할 수 있다. 예시적인 고리는 본 발명

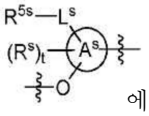
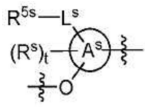
에 광범위하게 기술된다.

[1278] 일부 실시 형태에서, 예를 들어 고리 A, 고리 A^s, R 등에서의 고리(이는 선택적으로 치환됨)는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 3~20원 단환식, 이환식 또는 다환식 고리이며, 여기서, 고리는 $-N(R^6)-$ 모이어티를 포함한다.

[1279] 일부 실시 형태에서, 고리는 그의 범위 내에서 임의의 크기의 것, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20원일 수 있다.

[1280] 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 포화되고 단환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이고 부분 포화된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 단환식이고 방향족이다.

[1281] 일부 실시 형태에서, 고리는 이환식이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 다환식이다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 2개 이상의 단환식 고리 모이어티를 포함하는데, 상기 모이어티 각각은 포화, 부분 포화, 또는 방향족일 수 있고, 1~10개의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 헤테로원자를 포함하지 않는 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 부분 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 헤테로원자를 포함하지 않는 부분 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 부분 포화 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 방향족 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 헤테로원자를 포함하는 방향족 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 또는 다환식 고리는 포화 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이환식 고리는 포화 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 이환식 고리는 방향족 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 포화 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 방향족 고리 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 방향족 고리 및 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 다환식 고리는 방향족 고리, 포화 고리, 및 부분 포화 고리를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 산소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고리는 적어도 하나의 황 원자를 포함한다.

[1282] 본 발명에 따라 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 고리는 전형적으로 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 그의 탄소 원자 중 하나 이상에서 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 그의 헤테로원자 중 하나 이상에서 치환된다. 일부 실시 형태에서, 고리는 그의 탄소 원자 중 하나 이상 및 그의 헤테로원자 중 하나 이상에서 치환된다. 일부 실시 형태에서, 2개 이상의 치환체는 동일 고리 원자 상에 위치할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 모든 이용가능한 고리 원자는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 모든 이용가능한 고리 원자가 치환되는 것은 아니다. 일부 실시 형태에서, 고리가 다른 구조에 연결된 것으로 표시된 제공된 구조(예를 들어,  에서 고리 A^s)에서, "선택적으로 치환된"은 이미 연결된 구조들 외에, 만약에 있다면, 치환가능한 고리 위치가 선택적으로 치환됨을 의미하기 위한 것이다(예를 들어,  에서, 고리 A^s는 R^{5s}-L^s-, t R^s, -O-, 및 - 외에 하나 이상의 치환체를 선택적으로 가질 수 있다).

[1283] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{3-30} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{3-20} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{3-10} 지환족 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 3~30원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 3~7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 3원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 4원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 5원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 6원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로헥실 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로펜틸 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로부틸 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 시클로프로필 고리이다.

[1284] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 C_{6-30} 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 페닐 고리이다.

[1285] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 부분 불포화 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 나프틸 고리이다.

[1286] 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~30원 헤테로아릴 고리이다.

[1287] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 황, 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1288] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 단환식 헤테로아릴 고리이다.

[1289] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 단환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 피롤릴, 푸라닐, 또는 티에닐 고리이다.

[1290] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 하나의 질소 원자, 및 황 또는 산소로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴 고리이다.

[1291] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴 고리이다.

[1292] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴 및 티아트리아졸릴 고리이다.

[1293] 일부 실시 형태에서, 고리는 1~4개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1~3개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 1~2개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 4개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 3개의 질소 원자를 갖는 2가

또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 하나의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐 고리이다.

[1294] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 인돌릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 아자인돌릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤즈이미다졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤족사졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 인다졸릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1295] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1296] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 인돌릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조푸라닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조[*b*]티에닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 아자인돌릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤즈이미다졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤족사졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 인다졸릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 옥사졸로피리디일, 티아졸로피리디닐 또는 이미다조피리디닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 퓨리닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 이미다조피라지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐 또는 이미다조피리다지닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1297] 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 1,4-디히드로피롤로[3,2-*b*]피롤릴, 4*H*-푸로[3,2-*b*]피롤릴, 4H-티에노[3,2-*b*]피롤릴, 푸로[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]티에닐, 1H-피롤로[1,2-*a*]이미다졸릴, 피롤로[2,1-b]옥사졸릴 또는 피롤로[2,1-b]티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 디히드로피롤로이미다졸릴, 1*H*-푸로이미다졸릴, 1*H*-티에노이미다졸릴, 푸로옥사졸릴, 푸로이속사졸릴, 4*H*-피롤로옥사졸릴, 4*H*-피롤로이속사졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이속사졸릴, 4*H*-피롤로티아졸릴, 푸로티아졸릴, 티에노티아졸릴, 1*H*-이미다조이미다졸릴, 이미다조옥사졸릴 또는 이미다조[5,1-b]티아졸릴 고리이다.

[1298] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가

또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 퀴놀리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 이소퀴놀리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 퀴나졸린 또는 퀴녹살린이다.

[1299] 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~10개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~30원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~30원 복소환식 고리이다.

[1300] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 비치환 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7원 부분 불포화 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7원 복소환식 고리이다.

[1301] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1302] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 산소 원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서,

고리는 2개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 산소 원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 4원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1303] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 산소 원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 5원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1304] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 질소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 산소이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 1개 이하의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이며, 여기서, 헤테로원자는 황이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 산소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2개의 질소 원자를 갖는 2가 또는 다가 6원 부분 불포화 복소환식 고리이다.

[1305] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 3~7원 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세판일, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 티에파닐, 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티올라닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티아닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사티에파닐, 디티에파닐, 디아제파닐, 디히드로푸라노닐, 테트라히드로피라노닐, 옥세파노닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 아제파노닐, 디히드로티오페노닐, 테트라히드로티오피라노닐, 티에파노닐, 옥사졸리디노닐, 옥사지나노닐, 옥사제파노닐, 디옥솔라노닐, 디옥사노닐, 디옥세파노닐, 옥사티올리노닐, 옥사티아노닐, 옥사티에파노닐, 티아졸리디노닐, 티아지나노닐, 티아제파노닐, 이미다졸리디노닐, 테트라히드로피리미디노닐, 디아제파노닐, 이미다졸리딘디오닐, 옥사졸리딘디오닐, 티아졸리딘디오닐, 디옥솔란디오닐, 옥사티올란디오닐, 피페라진디오닐, 모르폴린디오닐, 티오모르폴린디오닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 또는 테트라히드로티오피라닐 고리이다.

[1306] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5~6원 부분 불포화 단환식 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 또는 옥사졸리닐 기이다.

[1307] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 7~10원 이환식 포화 또는 부분 불포화 복소환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다

가 인돌리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 이소인돌리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐 고리이다.

[1308] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리이다.

[1309] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 1,4-디히드로피롤로[3,2-*b*]피롤릴, 4*H*-푸로[3,2-*b*]피롤릴, 4H-티에노[3,2-*b*]피롤릴, 푸로[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]푸라닐, 티에노[3,2-*b*]티에닐, 1H-피롤로[1,2-*a*]이미다졸릴, 피롤로[2,1-b]옥사졸릴 또는 피롤로[2,1-b]티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 디히드로피롤로이미다졸릴, 1*H*-푸로이미다졸릴, 1*H*-티에노이미다졸릴, 푸로옥사졸릴, 푸로이속사졸릴, 4*H*-피롤로옥사졸릴, 4*H*-피롤로이속사졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이속사졸릴, 4*H*-피롤로티아졸릴, 푸로티아졸릴, 티에노티아졸릴, 1*H*-이미다조이미다졸릴, 이미다조옥사졸릴 또는 이미다조[5,1-b]티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

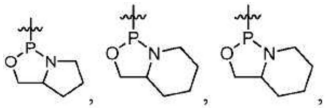
[1310] 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 인돌릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조푸라닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조[*b*]티에닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 아자인돌릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤즈이미다졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤조티아졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 벤족사졸릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 인다졸릴 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 옥사졸로피리디일, 티아졸로피리디닐 또는 이미다조피리디닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 퓨리닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 옥사졸로피라지닐, 티아졸로피라지닐, 이미다조피라지닐, 옥사졸로피리다지닐, 티아졸로피리다지닐 또는 이미다조피리다지닐 고리이다. 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1311] 특정 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 퀴놀리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 이소퀴놀리닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐 또는 나프티리디닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 3개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부

실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 피리도피리미디닐, 피리도피리다지닐, 피리도피라지닐, 또는 벤조트리아지닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 4개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 2가 또는 다가 피리도트리아지닐, 프테리디닐, 피라지노피라지닐, 피라지노피리다지닐, 피리다지노피리다지닐, 피리미도피리다지닐 또는 피리미도피리미디닐 고리이다. 일부 실시 형태에서, 고리는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5개의 헤테로원자를 갖는 2가 또는 다가 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[1312] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리(이는 전형적으로 선택적으로 치환됨)는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 단환식 포화 5~7원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 단환식 포화 5원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 단환식 포화 6원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 단환식 포화 7원 고리이다.

[1313] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 개재 헤테로원자 외에, 만약 있다면, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 이환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 5~30원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 개재 헤테로원자 외에, 만약 있다면, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 이환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 5~30원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 만약에 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 이환식 및 포화 8~10원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 이환식 및 포화 8원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 이환식 및 포화 9원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 만약 있다면, 개재 헤테로원자 외에 추가 헤테로원자를 갖지 않는 이환식 및 포화 10원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 이환식이며, 5원 고리가 5원 고리에 융합된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 이환식이며, 5원 고리가 6원 고리에 융합된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5원 고리는 고리 원자로서 하나 이상의 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는


, 또는 
의 백본 구조를 갖는 고리 시스템을 포함한다.

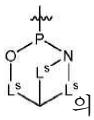
[1314] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 개재 헤테로원자 외에, 만약 있다면, 산소, 질소, 황, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 다환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 3~30원 고리이다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는, 개재 헤테로원자 외에, 만약 있다면, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0~10개의 헤테로원자를 갖는 다환식, 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 3~30원 고리이다.

[1315] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~10원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~9원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~8원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~7원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5~6원 단환식 고리를 포함한다.

[1316] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 5원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태

에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 6원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 7원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 8원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 9원 단환식 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 하나 이상의 개재 질소, 인 및/또는 산소 원자를 포함하는 10원 단환식 고리를 포함한다.

[1317] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함하는 5원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함하는 6원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함하는 7원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함하는 8원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함하는 9원 고리를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는 단환식, 이환식 또는 다환식이며, 고리 원자가 탄소 원자 및 개재 질소, 인 및 산소 원자를 포함하는 10원 고리를 포함한다.

[1318] 일부 실시 형태에서, 함께 취해진 2개 이상의 기에 의해 형성된 고리는  , 또는  의 백본 구조를 갖는 고리 시스템을 포함한다.

[1319] 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 고리는 비치환된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 고리는 치환된다. 일부 실시 형태에서, 치환체는 본 발명에 제공된 예시적 화합물에서 기술된 것으로부터 선택된다.

[1320] 일부 실시 형태에서, 제공된 특징, 예를 들어, 순도(예를 들어, 전체 순도, 부분입체이성질체 순도, 거울상 이성질체 순도 등), 선택도(예를 들어, 전체 선택도, 영역-선택도, 부분입체이성질체 선택도, 거울상 이성질체 선택성 등), 수준(예를 들어, (올리고뉴클레오티드, 키랄 보조제 등의) 미리 결정된 수준, 활성 수준 등)은 백분율 또는 백분율의 범위로 기술된다. 백분율은 제공된 범위 내의 임의의 백분율일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 만약 있다면 범위에 따라, 백분율은 약 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%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 만약 있다면 범위에 따라, 백분율은 적어도 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%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 1%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 2%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 3%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 4%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 5%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 10%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 15%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 20%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 25%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 30%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 35%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 40%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 45%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 50%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 55%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 60%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 65%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 70%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 75%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 80%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 85%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 90%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 91%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 92%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 93%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 94%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 95%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 96%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 97%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 98%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 적어도 99%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 1%이다. 일부 실시

형태에서, 백분율은 약 2%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 3%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 4%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 5%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 10%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 15%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 20%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 25%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 30%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 35%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 40%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 45%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 50%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 55%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 60%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 65%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 70%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 75%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 80%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 85%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 90%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 91%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 92%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 93%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 94%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 95%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 96%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 97%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 98%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 약 99%이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 1% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 2% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 3% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 4% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 5% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 10% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 15% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 20% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 25% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 30% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 35% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 40% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 45% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 50% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 55% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 60% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 65% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 70% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 75% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 80% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 85% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 90% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 91% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 92% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 93% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 94% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 95% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 96% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 97% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 98% 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백분율은 99% 미만이다.

[1321] 제공된 방법은 실온보다 더 높고/높거나 더 낮은 온도의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어 포스포르아미다이트를 형성하는 반응에서, 제공된 방법은 낮추어진 온도, 예컨대 약 -78, -75, -70, -65, -60, -55, -50, -45, -40, -35, -30, -25, -20, -15, -10, -5, 0, 5, 10, 15, 또는 20℃ 이하의 온도의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어 포스포르아미다이트를 형성하는 반응에서, 제공된 방법은 승온, 예컨대 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140 또는 150℃ 이상의 온도의 사용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 낮추어진 온도로부터 또 다른 낮추어진 온도까지의 온도 증가를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 낮추어진 온도로부터 실온까지의 온도 증가를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 실온으로부터 승온까지의 온도 증가를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 낮추어진 온도로부터 승온까지의 온도 증가를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 승온으로부터 또 다른 승온까지의 온도 감소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 승온으로부터 실온까지의 온도 감소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 실온으로부터 낮추어진 온도까지의 온도 감소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법은 승온으로부터 낮추어진 온도까지의 온도 감소를 포함한다.

[1322] 다양한 용매가, 제공된 방법에 사용하기에 적합하다. 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트를 형성하기 위한 반응은 에테르를 포함하는 용매에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트를 형성하기 위한 반응은 THF를 포함하는 용매에서 수행된다. 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트를 형성하기 위한 반응은 THF에서 수행된다. 적합한 용매는 널리 공지되어 있으며(예를 들어, US/2011/0294124, US/2015/0211006, US/2017/0037399, WO/2017/015555, WO/2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 Wo2018/098264에 기술된 것(이들 각각의 용매는 본원에 참고로 포함됨)), 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[1323] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 단계가 불활성 가스 하에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 포스포르아미다이트의 형성은 불활성 가스 하에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 합성 사이클의 하나 이상의 단계가 불활성 가스 하에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 불활성 가스는 아르곤이다. 일부 실시 형태에서, 불활성 가스는 질소이다.

[1324] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 단계가 증가된 압력 하에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 단계가 진공 하에 수행된다. 일부 실시 형태에서, 여과가 진공 하에 수행된다.

[1325] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 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, 또는 III-b의 화합물, 또는 이의 염, 화학식 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, 또는 VI-e의 화합물, 또는 이의 염, 또는 화학식 VIII의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 염 등은 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상인 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 50% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 55% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 60% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 65% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 70% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 75% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 80% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 85% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 90% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 91% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 92% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 93% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 94% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 95% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 96% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 97% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 98% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 99% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 순도는 약 99.5% 이상이다.

[1326] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물, 예를 들어, 키랄 보조제, 포스포르아미다이트, 올리고뉴클레오티드 등은 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 60%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 70%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 80%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 85%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 90%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 91%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 92%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 93%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 94%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 95%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 96%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 97%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 98%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 적어도 99.5%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[1327] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 키랄 원소, 예를 들어, 키랄 중심(탄소, 인 등)은 60%~100%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물의 키랄 원소, 예를 들어, 키랄 중심(탄소, 인 등)은 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 원소는 키랄 탄소이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 원소는 키랄 인(예를 들어, 키랄 뉴클레오티드간 연결에서의 연결 인 원자)이다. 일부 실시 형태에서, 키랄 원소는 적어도 60%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 70%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 80%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 85%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 90%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 91%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 92%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 93%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 94%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 95%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 96%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 97%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 98%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 키랄 중심은 적어도 99.5%의 부분입체이성질체 순도를 갖는다.

[1328] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 높은 입체선택성을 갖는 방법, 예를 들어, 키랄 보조제, 포스포르아미다이트, 올리고뉴클레오티드 등의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 높은 부분입체이성질 선택도를 갖는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 높은 거울상 이성질 선택도를 갖는 방법을 제공한다. 일

부 실시 형태에서, 본 발명은 높은 부분입체이성질 선택도 및 높은 거울상 이성질 선택도 둘 다를 갖는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 약 60%~100%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질 선택도는 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 거울상 이성질 선택도는 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 부분입체이성질 선택도 및 거울상 이성질 선택도 둘 다는 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 60%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 70%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 80%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 85%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 90%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 91%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 92%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 93%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 94%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 95%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 96%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 97%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 98%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 99%이다. 일부 실시 형태에서, 선택도는 적어도 99.5%이다.

[1329] 본원에서 입증된 바와 같이, 제공된 기술은 놀랍게도 수율 및/또는 순도를 향상시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 절대 개선도는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 절대 개선도는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상보다 더 크다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술에 의한 수율은 약 80% 초과인 반면, 상응하는 기술에 의한 수율은 약 60% 미만이다(20% 초과의 절대 개선도에 상응함). 일부 실시 형태에서, 상응하는 기술에 대한 개선도는 약 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% 이상이다.

[1330] 일부 실시 형태에서, 당업자에 의해 쉽게 이해되는 바와 같이, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물에서 올리고뉴클레오티드는 염으로 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 제약 조성물이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 제약상 허용가능한 염으로 존재한다.

[1331] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 지질 모이어티, 하나 이상의 표적화 모이어티, 및/또는 하나 이상의 탄수화물 모이어티가 독립적으로, 그리고 선택적으로 올리고뉴클레오티드 내로 혼입될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 지질 모이어티, 하나 이상의 표적화 모이어티, 및/또는 하나 이상의 탄수화물 모이어티를 포함한다. 예시적인 지질 모이어티, 표적화 모이어티, 및 탄수화물 모이어티는 널리 공지되어 있으며(예를 들어, US/2015/0211006, US/2017/0037399, WO/2017/015555, WO/2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 및 WO2018/098264에서의 것으로서, 이들 각각의 지질 모이어티, 표적화 모이어티, 및 탄수화물 모이어티는 본원에 참고로 포함됨), 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[1332] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 제공된 올리고뉴클레오티드의 다량체를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 각각이 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 갖는 제공된 올리고뉴클레오티드들의 다량체들을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 다량체는 동일 구조의 올리고뉴클레오티드의 것이다. 일부 실시 형태에서, 제공된 다량체는 상이한 구조의 올리고뉴클레오티드의 것이다.

[1333] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 모든 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하 이성질체(또는 형태 이성질체)) 형태의 구조를 포함하는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 모든 호변이성질체 형태의 화합물이 포함된다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자가 존재한다는 것만이 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 및/또는 삼중 수소로 대체하거나 탄소를 ^{11}C, ^{13}C, 및/또는 ^{14}C로 대체한 것을 제외하고는 현재 구조를 갖는 화합물이 포함된다. 이러한 화합물은 예를 들어 생물학적 분석에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다. 달리 명시되지 않는 한, 화합물, 예를 들어 올리고뉴클레오티드 등은 이의 염을 포함한다.

[1334] 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 동위원소로 표지된다. 일부 실시 형태에서, 표지된 화합물은 진단, 검출, 하나 이상의 특성의 조정, 활성의 조정 등에 유용하다. 일부 실시 형태에서, 동위원소 표지체는 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S 등으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 동위원소 표지체는 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C,

^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, 및 ^{35}S로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 동위원소는 안정한 동위원소이다. 일부 실시 형태에서, 동위원소는 ^{2}H, ^{13}C, ^{15}N, 및 ^{18}O로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 동위원소는 방사성이다. 일부 실시 형태에서, 동위원소는 ^{3}H, ^{32}P, 및 ^{35}S로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{2}H 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{3}H 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{11}C 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{13}C 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{14}C 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{15}N 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{18}O 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{32}P 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 ^{35}S 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하나 이하의 유형의 동위원소 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 2가지 이상의 유형의 동위원소 표지체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물은 하나 이상의 유형의 동위원소 표지체를 포함하며, 이들 각각은 독립적으로 적어도 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 50, 100, 1,000, 5,000, 10,000배 이상 풍부하거나 천연 수준이다. 일부 실시 형태에서, 표지체는 적어도 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%, 또는 99.5%의 원자%의 것이다. 일부 실시 형태에서, 표지체는 적어도 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%, 또는 99.5%의 원자%의 것이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 위치에서의 본질적으로 모든 원자가 표지된다(99% 초과의 원자%).

[1335] 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 다양한 방법이 올리고뉴클레오티드의 백본의 입체화학 패턴 및/또는 특정 뉴클레오티드간 연결의 입체화학의 확인 또는 식별, 및/또는 하나 이상의 키랄 뉴클레오티드간 연결의 부분입체이성질 선택도의 결정에 이용될 수 있다. 유용한 기술은 비제한적 예로서 다음을 포함한다: NMR(예를 들어, 1D(1차원) 및/또는 2D(2차원) ^{1}H-^{31}P HETCOR(이종핵 상관 분광법)), HPLC, RP-HPLC, 질량 분광법, LC-MS, 및/또는 입체특이적 뉴클레아제.일부 실시 형태에서, 입체특이적 뉴클레아제는 *Rp* 배열(예를 들어, *Rp* 배열의 PS)에서의 뉴클레오티드간 연결에 특이적인 벤조나아제, 미구균 뉴클레아제 및 svPDE(뱀 독 포스포디에스테라아제); 및 *Sp* 배열의 뉴클레오티드간 연결에 특이적인 뉴클레아제 P1, 녹두 뉴클레아제 및 뉴클레아제 S1(예를 들어, *Sp* 배열에서의 PS). 임의의 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, 본 발명은 적어도 일부 경우에, 특정 뉴클레아제의 입체특이성이 당의 변형(예를 들어, 2'-변형)에 의해, 염기 서열에 의해, 또는 입체화학적 맥락에 의해 변경될 수 있음을 주목한다. 예를 들어, 적어도 일부 경우에, *Rp* 뉴클레오티드간 연결에 특이적인 벤조나아제 및 미구균 뉴클레아제 둘 다는 PS *Sp* 뉴클레오티드간 연결이 측면에 있는 단리된 PS *Rp* 뉴클레오티드간 연결을 절단할 수 없었다.

[1336] 특히, 본 발명은 다음의 예시적인 실시 형태를 제공한다:

[1337] 1. 하기 단계를 포함하는, 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 제조 방법:

[1338] a) 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1339] 파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

[1340] (여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

[1341] b) 선택적으로,

[1342] 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1343] 커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계

[1344] (여기서, 상기 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑

생성물 조성물을 제공함);

[1345] c) 커플링 생성물 조성물과, 변형 시약을 포함하는 변형 시약 시스템을 접촉시키고, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것; 또는

[1346] 변형 전 캡핑 생성물 조성물과 변형 시약 시스템을 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 연결을 변형시키는 것을 포함하는 변형 단계

[1347] (여기서, 상기 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함);

[1348] d) 선택적으로,

[1349] 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1350] 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계

[1351] (여기서, 상기 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[1352] e) 선택적으로,

[1353] 변형 생성물 조성물, 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 탈차단 단계

[1354] (상기 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함함)를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공함); 및

[1355] f) 선택적으로 단계 b) 내지 e)를 수 회 반복하는 단계.

[1356] 2. 하나 이상의 사이클을 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 제조 방법으로서, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함하는, 방법:

[1357] a) 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드(탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물) 또는 뉴클레오시드를 포함하는 탈차단된 조성물(이는 각각이 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함한다는 점에서 탈차단된 것임)과, 뉴클레오시드 단위를 포함하는 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1358] 파트너 화합물과, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기를 커플링시키는 것을 포함하는 커플링 단계

[1359] (여기서, 상기 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 탈차단된 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기와 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위를 연결하는 뉴클레오티드간 연결을 포함함)를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공함);

[1360] b) 선택적으로,

[1361] 커플링 생성물 조성물과 변형 전 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1362] 커플링 생성물 조성물의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 전 캡핑 단계

[1363] (여기서, 상기 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[1364] c) 커플링 생성물 조성물과, 변형 시약을 포함하는 변형 시약 시스템을 접촉시키고, 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것; 또는

[1365] 변형 전 캡핑 생성물 조성물과 변형 시약 시스템을 접촉시키고 하나 이상의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 연결을 변형시키는 것을 포함하는 변형 단계

[1366] (여기서, 상기 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함);

[1367] d) 선택적으로,

[1368] 변형 생성물 조성물과 변형 후 캡핑 시약 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1369] 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 작용기를 캡핑하는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계

[1370] (여기서, 상기 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공함);

[1371] e) 선택적으로,

[1372] 변형 생성물 조성물, 또는 변형 후 캡핑 생성물 조성물과 탈차단 시약 시스템을 접촉시키는 것을 포함하는 탈차단 단계

[1373] (상기 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 유리 히드록실 기를 포함함)를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공함).

[1374] 3. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서,

[1375] 상기 방법은 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계 둘 다를 포함하고, 여기서, 변형 전 캡핑 단계와 변형 후 캡핑 단계 사이에는 변형 단계 이외의 단계가 없으며, 변형 후 캡핑 단계는 산소가 아닌 원자에 결합된 연결 인을 각각이 독립적으로 포함하는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함하거나; 또는

[1376] 상기 방법은 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계 둘 다를 포함하고, 여기서, 변형 전 캡핑 단계와 변형 후 캡핑 단계 사이에는 변형 단계 이외의 단계가 없으며, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 변형 후 시약 시스템과 상이하거나; 또는

[1377] 상기 방법은 변형 전 캡핑 단계(여기서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 복수의 비-히드록실 기를 캡핑함), 및 황화를 포함하는 변형 단계(상기 황화는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 P=S 모이어티를 포함함)를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함)를 포함하거나; 또는

[1378] 상기 방법은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 키랄 중심을 포함하고 동일 구성을 갖는 변형 생성물 조성물 내의 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 올리고머 화합물이 키랄 중심에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 적어도 하나의 키랄 제어된 키랄 중심을 포함하는 연결을 포함함)를 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계를 포함하거나; 또는

[1379] 상기 방법은 변형 후 캡핑 단계, 및 올리고머 화합물의 단량체 단위를 포함하는 키랄 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 포함하고, 여기서, 키랄 파트너 화합물은 단량체 단위 내에 존재하지 않는 키랄 원자를 포함하거나; 또는

[1380] 상기 방법은 커플링 단계, 변형 단계, 및 커플링 단계와 변형 단계 사이의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 그의 변형 전 캡핑 시약 시스템은 에스테르화 촉매를 포함하지 않으며, 변형 전 캡핑 시약 시스템이 캡핑될 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉하는 경우 에스테르화 촉매로 전환되는 에이전트를 포함하지 않거나;

[1381] 상기 방법은 커플링 단계, 변형 단계, 및 커플링 단계와 변형 단계 사이의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 히드록실 기에 비해 아미노 기를 선택적으로 캡핑하는, 방법.

[1382] 4. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계 둘 다를 포함하고, 여기서, 변형 전 캡핑 단계와 변형 후 캡핑 단계 사이에는 변형 단계 이외의 단계가 없으며, 변형 후 캡핑 단계는 산소가 아닌 원자에 결합된 연결 인을 각각이 독립적으로 포함하는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

[1383] 5. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 변형 전 캡핑 단계 및 변형 후 캡핑 단계 둘 다를 포함하고, 여기서, 변형 전 캡핑 단계와 변형 후 캡핑 단계 사이에는 변형 단계 이외의 단계가 없으며, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 변형 후 시약 시스템과 상이한, 방법.

[1384] 6. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 변형 전 캡핑 단계(여기서, 변형 전 캡핑 시약 시

스템은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 복수의 비-히드록실 기를 캡핑함), 및 황화를 포함하는 변형 단계(상기 황화는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 P=S 모이어티를 포함함)를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공함)를 포함하는, 방법.

[1385] 7. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로, 키랄 중심을 포함하고 동일 구성을 갖는 변형 생성물 조성물 내의 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 올리고머 화합물이 키랄 중심에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 적어도 하나의 키랄 제어된 키랄 중심을 포함하는 연결을 포함함)를 포함하는 변형 생성물 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

[1386] 8. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 변형 후 캡핑 단계, 및 올리고머 화합물의 단량체 단위를 포함하는 키랄 파트너 화합물을 포함하는 커플링 시약 시스템을 포함하고, 여기서, 키랄 파트너 화합물은 단량체 단위 내에 존재하지 않는 키랄 원자를 포함하는, 방법.

[1387] 9. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계, 변형 단계, 및 커플링 단계와 변형 단계 사이의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 그의 변형 전 캡핑 시약 시스템은 에스테르화 촉매를 포함하지 않으며, 변형 전 캡핑 시약 시스템이 캡핑될 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉하는 경우 에스테르화 촉매로 전환되는 에이전트를 포함하지 않는, 방법.

[1388] 10. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계, 변형 단계, 및 커플링 단계와 변형 단계 사이의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고, 여기서, 커플링 단계와 변형 단계 사이의 각각의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 히드록실 기에 비해 아미노 기를 선택적으로 캡핑하는, 방법.

[1389] 11. 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서,

[1390] 인 원자 또는 당 탄소 원자가 아닌 키랄 원자를 포함하는 키랄 뉴클레오시드 포스포르아미다이트를 제공하는 단계; 및

[1391] 변형 단계 후, 그러나 다음 탈차단 단계 또는 다음 커플링 단계 전의 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

[1392] 12. 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 각각의 사이클은 독립적으로 하기 단계를 포함하는, 방법:

[1393] 황화 또는 산화를 포함하는 변형 단계 직전의 변형 전 캡핑 단계, 및 변형 단계 직후의 변형 후 캡핑 단계.

[1394] 13. 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서,

[1395] 뉴클레오시드 단위 내에 존재하지 않는 키랄 중심에 결합된 키랄 연결 인 원자를 포함하는 올리고뉴클레오티드 중간체를 제공하는 단계; 및

[1396] 변형 단계 후, 그러나 다음 탈차단 단계 또는 다음 커플링 단계 전의 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

[1397] 14. 실시 형태 11~13 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 실시 형태 1의 변형 후 캡핑 단계인, 실시 형태.

[1398] 15. 실시 형태 11~14 중 어느 하나에 있어서, 커플링 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1399] 16. 실시 형태 11~14 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 커플링 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1400] 17. 실시 형태 11~16 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1401] 18. 실시 형태 11~16 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 전 캡핑 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1402] 19. 실시 형태 11~18 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1403] 20. 실시 형태 11~18 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1404] 21. 실시 형태 11~20 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1405] 22. 실시 형태 11~20 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 탈차단 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1406] 23. 하나 이상의 사이클을 포함하는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법으로서, 각각의 사이클은 독립적으로 하기

단계를 포함하는, 방법:

[1407] (1) 커플링 단계;

[1408] (2) 선택적으로, 변형 전 캡핑 단계;

[1409] (3) 변형 단계;

[1410] (4) 선택적으로, 변형 후 캡핑 단계; 및

[1411] (5) 탈차단 단계.

[1412] 24. 실시 형태 23에 있어서, 커플링 단계는 실시 형태 1의 커플링 단계인, 방법.

[1413] 25. 실시 형태 23~24 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 전 캡핑 단계인 변형 전 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

[1414] 26. 실시 형태 23~25 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 전 캡핑 단계인 변형 단계를 포함하는, 방법.

[1415] 27. 실시 형태 23~24 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 전 캡핑 단계인 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 방법.

[1416] 28. 실시 형태 23~24 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 전 캡핑 단계인 변형 후 탈차단 단계를 포함하는, 방법.

[1417] 29. 올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

[1418] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

[1419] 여기서, 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계의 캡핑 조건은 독립적으로 에스테르화에 비해 아미드화에 대해 선택적이거나 특이적인, 방법.

[1420] 30. 올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

[1421] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전에 있는 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

[1422] 여기서, 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 강한 친핵체를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 강한 친핵체를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 강한 친핵체 각각의 수준은 독립적으로, 적절한 기준 캡핑 조건과 비교하여 감소된, 방법.

[1423] 31. 올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

[1424] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

[1425] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 강한 친핵체를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 강한 친핵체를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 강한 친핵체 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하인, 방법.

[1426] 32. 올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

[1427] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

[1428] 여기서, 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 에스테르화 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 에스테르화 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 적절한 기준 캡핑 조건과 비교하여 감소된, 방법.

[1429] 33. 올리고뉴클레오티드 합성 방법으로서,

[1430] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 하나 이상의 변형 전 캡핑 단계를 포함하고,

[1431] 커플링 단계 후 및 다음 변형 단계 전의 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로 에스테르화 촉매를 포함하지 않거나, 또는 이것이 하나 이상의 에스테르화 촉매를 포함하는 경우, 상기 하나 이상의 에스테르화 촉매 각각의 수준은 독립적으로, 올리고뉴클레오티드의 제1 혼입 뉴클레오시드에 대하여 약 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 또는 1 당량 이하인, 방법.

[1432] 34. 실시 형태 29~33 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 실시 형태 1의 변형 전 캡핑 단계인, 실시 형태.

[1433] 35. 실시 형태 29~34 중 어느 하나에 있어서, 커플링 단계는 실시 형태 1의 커플링 단계인, 실시 형태.

[1434] 36. 실시 형태 29~35 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 실시 형태 1의 변형 단계인, 실시 형태.

[1435] 37. 실시 형태 29~36 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1436] 38. 실시 형태 29~37 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 변형 후 캡핑 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1437] 39. 실시 형태 29~38 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1438] 40. 실시 형태 29~39 중 어느 하나에 있어서, 실시 형태 1의 탈차단 단계를 포함하는, 실시 형태.

[1439] 41. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드는 지지체 상에 로딩되는, 방법.

[1440] 42. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 단계에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드는 지지체 상에 로딩되는, 방법.

[1441] 43. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 갖는, 방법.

[1442] 44. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 단계에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII의 구조를 갖는, 방법.

[1443] 45. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 것이고, 각각의 P^L은 P가 아닌, 방법.

[1444] 46. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 것이고, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=W)이며, W는 O 또는 S인, 방법.

[1445] 47. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 것이고, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 유리 아미노 기를 포함하지 않는, 방법.

[1446] 48. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 것이고, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$인, 방법.

[1447] 49. 실시 형태 48에 있어서, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 $-C(O)CH_3$인, 방법.

[1448] 50. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 것이고, 각각의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-인, 방법.

[1449] 51. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 것이고, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1450] 52. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 유리 아미노 기를 포함하지 않는, 방법.

[1451] 53. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드의 각각의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 구조를 가지며, 여기서, 각각의 R^{5s}는 -OH인, 방법.

[1452] 54. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1453] 55. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 올리고뉴클레오티드 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

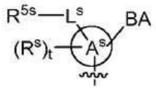
[1454] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

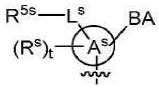
[1455] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1456] 탈차단 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 $((DS)^{Nc}*100)\%$ 이상은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1457] 56. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드의 유리 히드록실 기는 5'-OH인, 방법.

[1458] 57. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 파트너 화합물은 뉴클레오시드 포스포르아미다이트이며, 당 단위의 각각의 -OH는 독립적으로 차단된, 방법.

[1459] 58. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 파트너 화합물은  의 구조를 갖는 뉴클레오시드 단위를 포함하며, 여기서, R^{5s}는 -OR이고, R은 -H가 아닌, 방법.

[1460] 59. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 파트너 화합물은  의 구조를 갖는 뉴클레오시드 단위를 포함하며, 여기서, R^{5s}는 -OR이고, R은 DMTr인, 방법.

[1461] 60. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 파트너 화합물은 화학식 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, 또는 VI-e, 또는 이의 염인, 방법.

[1462] 61. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 파트너 화합물은 화학식 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, 또는 VI-e, 또는 이의 염의 포스포르아미다이트이며, 여기서, P^L은 P인, 방법.

[1463] 62. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 단계에 있어서, 파트너 화합물은 화학식 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, 또는 VI-e, 또는 이의 염의 포스포르아미다이트이며, 여기서, P^L 은 P인, 방법.

[1464] 63. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 시약 시스템은 파트너 화합물 및 활성화제를 포함하는, 방법.

[1465] 64. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 활성화제는 선택적 치환 테트라졸인, 방법.

[1466] 65. 실시 형태 1~61 중 어느 하나에 있어서, 활성화제는 시아노메틸 이미다졸 트리플레이트, 시아노메틸 피롤리딘 트리플레이트, ETT, 페닐(2H-테트라졸-5-일)메타논, 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/트리플루오로술폰산(2/1), 2-(1H-이미다졸-1-일)아세토니트릴/트리플루오로술폰산(2/1), 및 2-(피롤리딘-1-일)아세토니트릴 /트리

플루오로술폰산(2/1)으로부터 선택되는, 방법.

[1467] 66. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 활성화제는 CMIMT인, 방법.

[1468] 67. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 활성화제는 CMIMT이고, 파트너는 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염인, 방법.

[1469] 68. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 활성화제는 CMIMT이고, 파트너 화합물은 부분입체이성질체로서 순수한, 방법.

[1470] 69. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 파트너 화합물이 부분입체이성질체로서 순수한 각각의 커플링 단계에 있어서, 활성화제는 CMIMT인, 방법.

[1471] 70. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 활성화제는 CMPT인, 방법.

[1472] 71. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 활성화제는 CMPT이고, 파트너는 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염인, 방법.

[1473] 72. 실시 형태 1~71 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 활성화제는 CMPT이고, 파트너 화합물은 부분입체이성질체로서 순수한, 방법.

[1474] 73. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 활성화제는 ETT인, 방법.

[1475] 74. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 활성화제는 ETT이고, 파트너는 화학식 **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**, 또는 **VI-e**, 또는 이의 염인, 방법.

[1476] 75. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 활성화제는 ETT이고, 파트너 화합물은 화학식 **IVa**, **IVa-a**, **IVa-b**, **IVa-c-1**, **IVa-c-2**, **IVa-d**, 또는 **IVa-e**, 또는 이의 염인, 방법.

[1477] 76. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 단계는 독립적으로 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 형성하는, 방법.

[1478] 77. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 커플링 단계는 각각 독립적으로, 키랄 제어된 뉴클레오티드간 연결을 형성하는, 방법.

[1479] 78. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 커플링 단계는 각각 독립적으로, 키랄 제어된 뉴클레오티드간 연결을 형성하며, 여기서, 각각의 키랄 제어 연결 인(키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 연결 인)은 독립적으로, 커플링 생성물 조성물 내에서 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 부분입체이성질체 순도를 갖는, 방법.

[1480] 79. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 커플링 단계는 각각 독립적으로, 키랄 비-제어 뉴클레오티드간 연결을 형성하는, 방법.

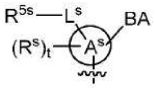
[1481] 80. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로, 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

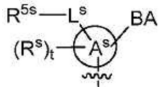
[1482] 81. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로, 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

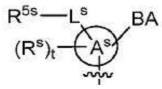
[1483] 82. 실시 형태 80~81 중 어느 하나에 있어서, 커플링 단계에 있어서, 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{CP})$는 상응하는 탈차단 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{DB})$보다 더 큰, 방법.

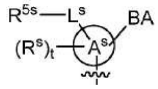
[1484] 83. 실시 형태 80~81 중 어느 하나에 있어서, 커플링 단계에 있어서 $z^{CP} = z^{DB} + 1$인, 방법.

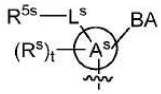
[1485] 84. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드

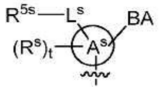
를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결인, 방법.

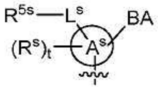
[1486] 85. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P가 아닌, 방법.

[1487] 86. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=W)이고, 여기서, W는 O 또는 S인, 방법.

[1488] 87. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1이거나, 또는 H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -H인, 방법.

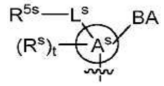
[1489] 88. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 커플링 단계에 있어서, 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이며, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1인, 방법.

[1490] 89. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 커플링 단계에 있어서, 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이며, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이고, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -H인, 방법.

[1491] 90. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1이거나, 또는 H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어

도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1492] 91. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고,

여기서, 화학식 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며 유리 일차 또는 이차 아미노 기를 포함하지 않는, 방법.

[1493] 92. 실시 형태 90에 있어서, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 $-C(O)CH_3$인, 방법.

[1494] 93. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-인, 방법.

[1495] 94. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1496] 95. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 커플링 단계를 포함하며, 여기서, 커플링 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공하고, 각각의 커플링 생성물 생성물은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1497] 96. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 단계는 독립적으로, 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 커플링 생성물은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1498] 97. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1499] 98. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물, 및 상기 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1500] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1501] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1502] 여기서, 커플링 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1503] 99. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1504] 100. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1505] 101. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 포함하는, 방법.

[1506] 102. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 커플링 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 포함하는, 방법.

[1507] 103. 실시 형태 99~102 중 어느 하나에 있어서, 유리 -OH는 유리 5'-OH인, 방법.

[1508] 104. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 하나의 커플링 단계의 커플링 시약 시스템과 탈차단 조성물의 접촉 시간은 다른 것과 상이한, 방법.

[1509] 105. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 커플링 단계는, 매번 독립적으로 동일하거나 상이한 커플링 시약 시스템과의 접촉을 반복하는 것을 포함하는, 방법.

[1510] 106. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하는, 방법.

[1511] 107. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 R'-C(O)-L^s-R^s의 것인, 방법.

[1512] 108. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 R'-C(O)-L^s-R^s의 것이고, 여기서, R'-C(O)-는 -L^s-R^s의 헤테로원자에 결합된, 방법.

[1513] 109. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 R'-C(O)-L^s-R^s의 것고, 여기서, R'-C(O)-는 -L^s-R^s의 산소, 질소, 할로겐, 또는 황에 결합된, 방법.

[1514] 110. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 무수물인, 방법.

[1515] 111. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 R-NCO인, 방법.

[1516] 112. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 Ph-NCO인, 방법.

[1517] 113. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 POS(이는 선택적으로 뉴클레오티드간 연결을 변형시킴)를 포함하며, 캡핑하는, 방법.

[1518] 114. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 염기를 포함하는, 방법.

[1519] 115. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 화학식 N(R^3)의 것이며, 여기서, 질소 원자는 알파-치환을 갖지 않는, 방법.

[1520] 116. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 선택적 치환 피리딘인, 방법.

[1521] 117. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 2'- 및 6'-위치에서 치환체를 포함하는 치환 피리딘인, 방법.

[1522] 118. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 피리딘인, 방법.

[1523] 119. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 2,6-루티딘인, 방법.

[1524] 120. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 2,6-루티딘인, 방법.

[1525] 121. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 트리에틸아민인, 방법.

[1526] 122. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 DIEA인, 방법.

[1527] 123. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 N-메틸 모르폴린인, 방법.

[1528] 124. 실시 형태 111에 있어서, 염기는 2-(디메틸아미노)아세토니트릴인, 방법.

[1529] 125. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 강한 친핵체를 포함하지 않으며, 커플링 생성물 조성물과 접촉되는 경우 강한 친핵체를 제공할 수 있는 시약을 포함하지 않는, 방법.

[1530] 126. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 에스테르화 촉매를 포함하지 않으며, 커플링 생성물 조성물과 접촉되는 경우 에스테르화 촉매를 제공할 수 있는 시약을 포함하지 않는, 방법.

[1531] 127. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 DMAP 또는 NMI인, 방법.

[1532] 128. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 NMI인, 방법.

[1533] 129. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 DMAP인, 방법.

[1534] 130. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 강한 친핵체, 또는 커플링 생성물 조성물과 접촉되는 경우 강한 친핵체를 제공할 수 있는 시약을 포함하는, 방법.

[1535] 131. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 에스테르화 촉매, 또는 커플링 생성물 조성물과 접촉되는 경우 강한 친핵체를 제공할 수 있는 시약을 포함하는, 방법.

[1536] 132. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 DMAP 또는 NMI인, 방법.

[1537] 133. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 NMI인, 방법.

[1538] 134. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 DMAP인, 방법.

[1539] 135. 실시 형태 130~134 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 감소된 수준의 각각의 강한 친핵체, 커플링 생성물 조성물과 접촉될 경우 강한 친핵체를 제공할 수 있는 각각의 시약, 각각의 에스테르화 촉매, 및 커플링 생성물 조성물과 접촉될 경우 에스테르화 촉매를 제공할 수 있는 각각의 시약을 포함하며, 상기 감소된 수준은 독립적으로, 아실화제, 염기, 또는 커플링 생성물 조성물의 복수의 생성물 올리고뉴클레오티드에 대하여 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.1, 1.2, 1.5, 또는 2 당량 이하인, 방법.

[1540] 136. 실시 형태 135에 있어서, 감소된 수준은 독립적으로, 변형 전 캡핑 시약 시스템의 모든 아실화제에 대하여 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 또는 0.5 당량 이하인, 방법.

[1541] 137. 실시 형태 135에 있어서, 감소된 수준은 독립적으로, 변형 전 캡핑 시약 시스템의 모든 염기에 대하여 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 또는 0.5 당량 이하인, 방법.

[1542] 138. 실시 형태 135에 있어서, 감소된 수준은 독립적으로, 커플링 생성물 조성물의 복수의 생성물 올리고뉴클레오티드에 대하여 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 또는 0.5 당량 이하인, 방법.

[1543] 139. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 에스테르화에 비해 아미드화에 대하여 선택적인, 방법.

[1544] 140. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 유리 히드록실 기의 에스테르화 캡핑에 비하여 일차 및 이차 아미노 기의 캡핑에 대하여 선택적인, 방법.

[1545] 141. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는

[1546] 각각의 커플링 생성물이 독립적으로 화학식 VII의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드인 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(여기서, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -H임);

[1547] 및 각각이 독립적으로 유리 5'-OH 기를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 시스템에서,

[1548] 화학식 VII의 뉴클레오티드간 연결에서 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 $-X-L^s-R^5$ 기(여기서, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -H임)가 아미드화를 통하여 상응하는 $-X-L^s-R^5$ 기(여기서, $-X-L^s-R^5$는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 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, 또는 III-b의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R임)로 전환되는 경우, 유리 히드록실 기의 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이하가 -O-C(O)R로 전환된다는 점에서 유리 히드록실 기의 캡핑에 비해 일차 및 이차 아미노 기의 캡핑에 대하여 선택적인, 방법.

[1549] 142. 실시 형태 141에 있어서, 유리 히드록실 기의 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50% 이하가 -O-C(O)R로 전환되는, 방법.

[1550] 143. 실시 형태 1~138 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물의 유리 히드록실 기의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

[1551] 144. 실시 형태 1~138 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물의 올리고뉴클레오티

드의 유리 5-OH의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

[1552] 145. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 하나 이상의 아미노 기를 캡핑하는, 방법.

[1553] 146. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물의 유리 일차 및 이차 아미노 기의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

[1554] 147. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 커플링 생성물 조성물의 올리고뉴클레오티드임)의 하나 이상의 아미노 기를 캡핑하는, 방법.

[1555] 148. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 다음을 포함하는, 방법:

[1556] 커플링 생성물 조성물과 제1 변형 전 캡핑 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1557] 커플링 생성물 조성물과 제2 변형 전 캡핑 시스템을 접촉시키는 것.

[1558] 149. 실시 형태 148에 있어서, 제1 및 제2 변형 전 캡핑 시스템은 상이한, 방법.

[1559] 150. 실시 형태 148에 있어서, 제1 변형 전 캡핑 시약 시스템은 히드록실 기에 비해 아미노 기의 캡핑에 대하여 선택적이며, 제2 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 효율적으로 캡핑하는, 방법.

[1560] 151. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 다음의 용액인, 방법:

[1561] 피리딘/DMAP/Ac_2O;

[1562] 2,6-루티딘/NMI/Ac_2O;

[1563] 2,4,6-콜리딘/Ac_2O;

[1564] 트리에틸아민/Ac_2O;

[1565] DIEA/Ac_2O;

[1566] N-메틸 모르폴린/Ac_2O;

[1567] 2,6-루티딘, 이어서 소정의 시간 후, NMI/Ac_2O;

[1568] 2,6-루티딘/Ac_2O;

[1569] PhNCO/2,6-루티딘;

[1570] POS;

[1571] POS, 그 후 NMI/2,6-루티딘/Ac_2O; 또는

[1572] 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/Ac_2O.

[1573] 152. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 다음의 용액인, 방법:

[1574] 피리딘(2 당량)/DMAP(촉매량)/Ac_2O(4 당량);

[1575] 2,6-루티딘(2 당량)/NMI(0.25 당량)/Ac_2O(4 당량);

[1576] 2,4,6-콜리딘 /Ac_2O(4 당량);

[1577] 트리에틸아민/Ac_2O(4 당량);

[1578] DIEA/Ac_2O(4 당량);

[1579] N-메틸 모르폴린/Ac_2O(4 당량);

[1580] 2,6-루티딘(2 당량), 이어서 5분 후 NMI(1 당량)/Ac_2O(4 당량);

[1581] 2,6-루티딘/Ac_2O(4 당량);

[1582] PhNCO/2,6-루티딘;

[1583] POS(산화, 및 캡핑 전 둘 다);

[1584] POS(산화, 및 캡핑 전 둘 다), 그 후 NMI/2,6-루티딘/Ac_2O; 또는

[1585] 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/Ac_2O.

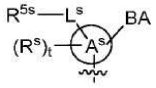
[1586] 153. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 2,6-루티딘/Ac_2O의 용액인, 방법.

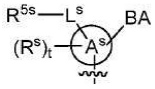
[1587] 154. 실시 형태 151~153 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 시약 시스템은 아세토니트릴 중 용액인, 방법.

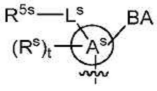
[1588] 155. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

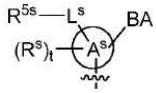
[1589] 156. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1590] 157. 실시 형태 155~156 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{PR})$는 상응하는 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{CP})$와 동일한, 방법.

[1591] 158. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII-b**, 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결인, 방법.

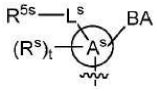
[1592] 159. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P가 아닌, 방법.

[1593] 160. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=W)이고, 여기서, W는 O 또는 S인, 방법.

[1594] 161. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는

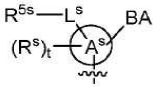
이의 염 형태이며, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1이거나, 또는 H-X-L^s-R^5가 화학식 I, I-a, I-a-1, I-a-2, I-b, I-c, I-d, I-e, II, II-a, II-b, III, III-a, 또는 III-b의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1595] 162. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이며, 여기서, 화학식 VIII



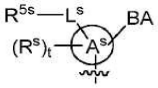
에서 에 결합된 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이고, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1인, 방법.

[1596] 163. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 변형 전 캡핑 단계에 있어서, 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드는 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이며, 여기서, 화학식 VIII



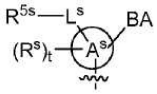
에서 에 결합된 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이고, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로, H-X-L^s-R^5가 화학식 I, I-a, I-a-1, I-a-2, I-b, I-c, I-d, I-e, II, II-a, II-b, III, III-a, 또는 III-b의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1597] 164. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII



또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 VIII에서 에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1이거나, 또는 H-X-L^s-R^5가 화학식 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, 또는 III-b의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1598] 165. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII



또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 화학식 VIII에서 에 결합되지 않은 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며 유리 일차 또는 이차 아미노 기를 포함하지 않는, 방법.

[1599] 166. 실시 형태 90에 있어서, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)CH_3인, 방법.

[1600] 167. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며, 각각의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-인, 방법.

[1601] 168. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1602] 169. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1603] 170. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 전 캡핑 단계는 독립적으로, 복수의 변형 전 캡

핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 제공하며, 여기서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1604] 171. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1605] 172. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1606] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1607] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1608] 여기서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1609] 173. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1610] 174. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1611] 175. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 포함하는, 방법.

[1612] 176. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 전 캡핑 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 포함하는, 방법.

[1613] 177. 실시 형태 173~176 중 어느 하나에 있어서, 유리 -OH는 유리 5'-OH인, 방법.

[1614] 178. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 전 캡핑 단계는, 매번 독립적으로 동일하거나 상이한 변형 전 캡핑 시약 시스템과의 접촉을 반복하는 것을 포함하는, 방법.

[1615] 179. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 커플링 생성물 조성물과 접촉하고 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형하여 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하는 것을 포함하는, 방법.

[1616] 180. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 커플링 생성물 조성물과 접촉하고 하나 이상의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 변형하여 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하는 것을 포함하는, 방법.

[1617] 181. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 바로 앞의 커플링 단계에서 형성된 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하는, 방법.

[1618] 182. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 5'-말단 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하는, 방법.

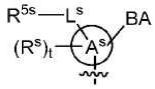
[1619] 183. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 연결 인이 -P(-)-인 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하는, 방법.

[1620] 184. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하며, 여기서, P^L은 P인, 방법.

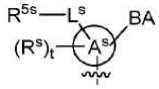
[1621] 185. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 화학식 VII 또는 이의 염의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하며, 여기서, P^L은 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 형성하기 위한 P이고, P^L은 P가 아닌, 방법.

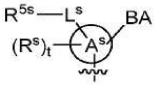
[1622] 186. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하며, 여기서, P1은^{L}은 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 형성하기 위한 P이고, P^{L}은 P(=O) 또는 (P=S)인, 방법.

[1623] 187. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드에서 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하는, 방법.

[1624] 188. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드에서 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결을 변형시키는 것을 포함하여, 여기서, 화학식 VII 또는 염의 뉴클레오티드간 연결은  에 연결된 L^{P}인, 방법.

[1625] 189. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 다음을 포함하는, 방법:

[1626] 복수의 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 커플링 생성물 조성물, 또는 복수의 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드임)를 포함하는 변형 전 캡핑 생성물 조성물을 변형시키는 것(여기서,  에 연결된 L^{P}는 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, P^{L}은 P임); 및

[1627] 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드임)를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하는 것(여기서,  에 연결된 L^{P}는 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, P^{L}은 P가 아님).

[1628] 190. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 산화를 포함하는, 방법.

[1629] 191. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 산화를 포함하며, 상기 산화는 -P(-)- 연결 인 원자를 -P(=O)(-)- 연결 인 원자로 전환시키는, 방법.

[1630] 192. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 하나 이상의 산화 시약을 포함하는 산화 시약 시스템인, 방법.

[1631] 193. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 TBHP를 포함하는, 방법.

[1632] 194. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 TBHP/데칸/DCM을 포함하는, 방법.

[1633] 195. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 TBHP/데칸/DCM을 포함하며, 여기서, TBHP의 농도는 약 1.1 M인, 방법.

[1634] 196. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 I_2를 포함하는, 방법.

[1635] 197. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 I_2/물/피리딘을 포함하는, 방법.

[1636] 198. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 I_2/물/피리딘을 포함하며, I_2의 농도는 약 0.05 M인, 방법.

[1637] 199. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 -P(-)- 연결 인 원자를 -P(=S)(-)- 연결 인 원자로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

[1638] 200. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 화학식 **VII-b** 또는 이의 염 형태(여기서, 각각의 X, Y, 및 Z는 -O-임)의 뉴클레오티드간 연결을 화학식 **VII** 또는 이의 염(여기서, P^{L}은 P(=S)이며, 각각의 X, Y, 및 Z는 -O-임)의 뉴클레오티드간 연결로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

[1639] 201. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 -P(-)- 연결 인

원자를 -P(=O)(-X-L^s-R^5)- 연결 인 원자로 전환시키는 것을 포함하고, 여기서, X는 -S-인, 방법.

[1640] 202. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 화학식 **VII-b** 또는 이의 염 형태(여기서, 각각의 X, Y, 및 Z는 -O-임)의 뉴클레오티드간 연결을 화학식 **VII** 또는 이의 염(여기서, P^L은 P(=O)이며, X는 -S-이며, Y는 -O-이며, Z는 -O-임)의 뉴클레오티드간 연결로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

[1641] 203. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 황화를 포함하며, 상기 황화는 화학식 **VII-b** 또는 이의 염 형태(여기서, 각각의 X, Y, 및 Z는 -O-이며, -X-L^s-R^5는 $-Si(R)_3$ 기를 포함함)의 뉴클레오티드간 연결을 화학식 VII 또는 이의 염(여기서, P^L은 P(=O)이며, X는 -S-이며, Y는 -O-이며, Z는 -O-임)의 뉴클레오티드간 연결로 전환시키는 것을 포함하는, 방법.

[1642] 204. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은은 하나 이상의 황화 시약을 포함하는 황화 시약 시스템인, 방법.

[1643] 205. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 황화 시약 시스템은 POS(3-페닐-1,2,4-디티아졸린-5-온), DDTT(((디메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-디티아자올린-3-티온), DTD(디메틸티아룸 디술피드), 잔탄 히드라이드(XH), S-(2-시아노에틸) 메탄술포노티오에이트(MTS-CNE), 또는 페닐아세틸 디술피드로부터 선택되는 황화 시약을 포함하는, 방법.

[1644] 206. 실시 형태 205에 있어서, 황화 시약은 POS인, 방법.

[1645] 207. 실시 형태 205에 있어서, 황화 시약은 DDTT인, 방법.

[1646] 208. 실시 형태 205에 있어서, 황화 시약은 DTD인, 방법.

[1647] 209. 실시 형태 205에 있어서, 황화 시약은 잔탄 히드라이드인, 방법.

[1648] 210. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 아세토니트릴 중 POS이거나 이를 포함하는, 방법.

[1649] 211. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 아세토니트릴 중 POS이거나 이를 포함하며, POS의 농도는 약 0.1 M인, 방법.

[1650] 212. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 피리딘 중 잔탄 히드라이드이거나 이를 포함하는, 방법.

[1651] 213. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 시약 시스템은 피리딘 중 잔탄 히드라이드이거나 이를 포함하며, 잔탄 히드라이드의 농도는 약 0.2 M인, 방법.

[1652] 214. 실시 형태 209에 있어서, 잔탄 히드라이드의 농도는 약 0.05~0.5 M인, 방법.

[1653] 215. 실시 형태 209에 있어서, 잔탄 히드라이드의 농도는 약 0.1 M인, 방법.

[1654] 216. 실시 형태 209에 있어서, 잔탄 히드라이드의 농도는 약 0.15 M인, 방법.

[1655] 217. 실시 형태 209에 있어서, 잔탄 히드라이드의 농도는 약 0.2 M인, 방법.

[1656] 218. 실시 형태 209에 있어서, 잔탄 히드라이드의 농도는 약 0.25 M인, 방법.

[1657] 219. 실시 형태 214~218 중 어느 하나에 있어서, 용매는 피리딘이거나 이를 포함하는, 방법.

[1658] 220. 실시 형태 214~219 중 어느 하나에 있어서, 용매는 아세토니트릴이거나 이를 포함하는, 방법.

[1659] 221. 실시 형태 214~220 중 어느 하나에 있어서, 용매는 피리딘 및 아세토니트릴을 포함하며 피리딘 : 아세토니트릴의 비는 약 5: 1 내지 1: 5(v/v)이거나, 또는 약 5: 1, 4: 1, 3: 1, 2: 1, 1: 1, 1: 2, 1: 3, 1: 4, 또는 1: 5인, 방법.

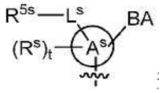
[1660] 222. 실시 형태 221에 있어서, 피리딘 : 아세토니트릴의 비는 약 1: 1(v/v)인, 방법.

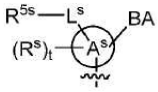
[1661] 223. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 조성물을 제공하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의

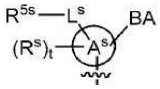
올리고뉴클레오티드인, 방법.

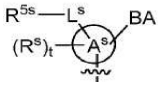
[1662] 224. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

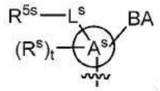
[1663] 225. 실시 형태 218~224 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계에 있어서, 변형 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{MD})$는 상응하는 커플링 생성물 올리고뉴클레오티드(z^{CP}) 또는 변형 전 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드(z^{PR})에 대한 화학식 **VIII**의 z와 동일한, 방법.

[1664] 226. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드 간 연결이며, P^L은 P가 아닌, 방법.

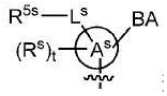
[1665] 227. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드 간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=W)이고, 여기서, W는 O 또는 S인, 방법.

[1666] 228. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드 간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=W)이고, 여기서, W는 O 또는 S이며, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$이거나, 또는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1667] 229. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드 간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=S)이고, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 $H-X-Ls-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1668] 230. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서  에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드 간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O)이고, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 $-S-L^s-R^5$인, 방법.

[1669] 231. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화



학식 VIII에서 에 결합된 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드 간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O)이고, 각각의 -X-L^s-R^5는 독립적으로 -L^7-R^1인, 방법.

[1670] 232. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며, 유리 일차 또는 이차 아미노 기를 포함하지 않는, 방법.

[1671] 233. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1672] 234. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1673] 235. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 단계는 독립적으로, 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물을 제공하며, 상기 변형 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1674] 236. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1675] 237. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1676] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1677] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1678] 여기서, 변형 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1679] 238. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1680] 239. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1681] 240. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 포함하는, 방법.

[1682] 241. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 생성물 조성물은 각각이 독립적으로 유리 -OH를 포함하는 복수의 탈차단 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드를 포함하는, 방법.

[1683] 242. 실시 형태 238~241 중 어느 하나에 있어서, 유리 -OH는 유리 5'-OH인, 방법.

[1684] 243. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 단계는, 매번 독립적으로 동일하거나 상이한 변형 시약 시스템과의 접촉을 반복하는 것을 포함하는, 방법.

[1685] 244. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 복수의 히드록실 기를 캡핑하는, 방법.

[1686] 245. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 복수의 5'-OH 기를 캡핑하는, 방법.

[1687] 246. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하는, 방법.

[1688] 247. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 R'-C(O)-L^s-R^s의 것인, 방법.

[1689] 248. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 R'-C(O)-L^s-R^s의 것이고, 여기서, R'-C(O)-는 -L^s-R^s의 헤테로원자에 결합된, 방법.

[1690] 249. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 화학식 R'-C(O)-L^s-R^s의 것고, 여기서, R'-C(O)-는 -L^s-R^s의 산소, 질소, 할로겐, 또는 황에 결합된, 방법.

[1691] 250. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 무수물인, 방법.

[1692] 251. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 R-NCO인, 방법.

[1693] 252. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아실화제를 포함하며, 아실화제는 Ph-NCO인, 방법.

[1694] 253. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 염기를 포함하는, 방법.

[1695] 254. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 화학식 N(R^3)의 것이며, 여기서, 질소 원자는 알파-치환을 갖지 않는, 방법.

[1696] 255. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 선택적 치환 피리딘인, 방법.

[1697] 256. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 2'- 및 6'-위치에서 치환체를 포함하는 치환 피리딘인, 방법.

[1698] 257. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 피리딘인, 방법.

[1699] 258. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 2,6-루티딘인, 방법.

[1700] 259. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 2,6-루티딘인, 방법.

[1701] 260. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 트리에틸아민인, 방법.

[1702] 261. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 DIEA인, 방법.

[1703] 262. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 N-메틸 모르폴린인, 방법.

[1704] 263. 실시 형태 253에 있어서, 염기는 2-(디메틸아미노)아세토니트릴인, 방법.

[1705] 264. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 강한 친핵체, 또는 커플링 생성물 조성물과 접촉되는 경우 강한 친핵체를 제공할 수 있는 시약을 포함하는, 방법.

[1706] 265. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 에스테르화 촉매, 또는 커플링 생성물 조성물과 접촉되는 경우 강한 친핵체를 제공할 수 있는 시약을 포함하는, 방법.

[1707] 266. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 DMAP 또는 NMI인, 방법.

[1708] 267. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 NMI인, 방법.

[1709] 268. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 또는 에스테르화 촉매는 DMAP인, 방법.

[1710] 269. 실시 형태 130~134 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 강한 친핵체, 커플링 생성물 조성물과 접촉될 경우 하나 이상의 강한 친핵체를 제공할 수 있는 하나 이상의 시약, 하나 이상의 에스테르화 촉매, 및 커플링 생성물 조성물과 접촉될 경우 하나 이상의 에스테르화 촉매를 제공할 수 있는 하나 이상의 시약으로부터 선택되는 하나 이상의 시약을 포함하며, 여기서, 조합된 이러한 하나 이상의 시약의 수준은 아실화제, 염기, 또는 변형 생성물 조성물의 복수의 생성물 올리고뉴클레오티드에 대하여 적어도 0.2, 0.5, 1, 1.1, 1.2, 1.5, 또는 2 당량인, 방법.

[1711] 270. 실시 형태 269에 있어서, 상기 수준은 변형 후 캡핑 시약 시스템의 모든 아실화제에 대하여 적어도 0.2,

0.5, 1, 1.1, 1.2, 1.5, 또는 2 당량인, 방법.

[1712] 271. 실시 형태 269에 있어서, 상기 수준은 변형 생성물 조성물의 복수의 생성물 올리고뉴클레오티드에 대하여 적어도 1, 1.1, 1.2, 1.5, 또는 2 당량인, 방법.

[1713] 272. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 아미드화 및 에스테르화에 효율적인, 방법.

[1714] 273. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는, 변형 생성물 조성물에 있어서 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 일차 및 이차 아미노 기 및 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 유리 히드록실 기를 캡핑한다는 점에서 일차 및 이차 아미노 기의 캡핑 및 유리 히드록실 기의 캡핑에 효율적인, 방법.

[1715] 274. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 변형 생성물 조성물의 유리 히드록실 기의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

[1716] 275. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 변형 생성물 조성물의 유리 5'-OH 기의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

[1717] 276. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 하나 이상의 아미노 기를 캡핑하는, 방법.

[1718] 277. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 커플링 생성물 조성물의 유리 일차 및 이차 아미노 기의 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 캡핑하는, 방법.

[1719] 278. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 다음을 포함하는, 방법:

[1720] 커플링 생성물 조성물과 제1 변형 후 캡핑 시스템을 접촉시키는 것; 및

[1721] 커플링 생성물 조성물과 제2 변형 후 캡핑 시스템을 접촉시키는 것.

[1722] 279. 실시 형태 148에 있어서, 제1 및 제2 변형 후 캡핑 시스템은 상이한, 방법.

[1723] 280. 실시 형태 279에 있어서, 제1 변형 후 캡핑 시약 시스템은 히드록실 기에 비해 아미노 기의 캡핑에 대하여 선택적이며, 제2 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아미노 기 및 히드록실 기 둘 다를 효율적으로 캡핑하는, 방법.

[1724] 281. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 다음을 포함하는, 방법.

[1725] 피리딘/DMAP/Ac_2O;

[1726] 2,6-루티딘/NMI/Ac_2O;

[1727] 2,4,6-콜리딘/Ac_2O;

[1728] 트리에틸아민/Ac_2O;

[1729] DIEA/Ac_2O;

[1730] N-메틸 모르폴린/Ac_2O;

[1731] 2,6-루티딘, 이어서 소정의 시간 후, NMI/Ac_2O;

[1732] 2,6-루티딘/Ac_2O;

[1733] PhNCO/2,6-루티딘; 또는

[1734] 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/Ac_2O.

[1735] 282. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 다음을 포함하는, 방법.

[1736] 피리딘(2 당량)/DMAP(촉매량)/Ac_2O(4 당량);

[1737] 2,6-루티딘(2 당량)/NMI(0.25 당량)/Ac_2O(4 당량);

[1738] 2,4,6-콜리딘 /Ac_2O(4 당량);

[1739] 트리에틸아민/Ac_2O(4 당량);

[1740] DIEA/Ac_2O(4 당량);

[1741] N-메틸 모르폴린/Ac_2O(4 당량);

[1742] 2,6-루티딘(2 당량), 이어서 5분 후 NMI(1 당량)/Ac_2O(4 당량);

[1743] 2,6-루티딘/Ac_2O(4 당량);

[1744] PhNCO/2,6-루티딘; 또는

[1745] 2-(디메틸아미노)아세토니트릴/Ac_2O.

[1746] 283. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 2,6-루티딘/NMI/Ac_2O의 용액인, 방법.

[1747] 284. 실시 형태 281~283 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 시약 시스템은 아세토니트릴 중 용액인, 방법.

[1748] 285. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 조성물을 제공하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1749] 286. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1750] 287. 실시 형태 285~286 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{PT})$는 상응하는 변형 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{MD})$와 동일한, 방법.

[1751] 288. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, P^L은 P가 아닌, 방법.

[1752] 289. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)인, 방법.

[1753] 290. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$이거나, 또는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1754] 291. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 O이며, $-X-L^s-R^5$는 $-L^7-$

R^1인, 방법.

[1755] 292. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 0이며, -X-L^s-R^5는 -S-L^s-R^5인, 방법.

[1756] 293. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 S, 및 H-X-L^s-R^5가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1757] 294. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1758] 295. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1759] 296. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 변형 후 캡핑 단계는 독립적으로, 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물을 제공하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1760] 297. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1761] 298. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1762] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1763] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1764] 여기서, 변형 후 캡핑 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1765] 299. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는, 매번 독립적으로 동일하거나 상이한 변형 후 캡핑 시약 시스템과의 접촉을 반복하는 것을 포함하는, 방법.

[1766] 300. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 강한 친핵체 및/또는 에스테르화 촉매는 용매로서 ACN 또는 THF에서, 5~10%의 Ac_2O(v/v), 5~15%의 2,6-루티딘(v/v)과 함께 캡핑 시약 시스템에서 3~10%(액체 화합물의 경우 부피/부피; 고체 화합물의 경우 중량/부피)의 농도로 사용되는 경우 복수의 올리고뉴클레오티드의 5'-OH의 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.5%의 에스테르화 완료, 및 캡핑 시약 시스템과 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10분 동안 접촉하는 모든 올리고뉴클레오티드에 대하여 10 당량 초과를 제공하는 화합물인, 방법.

[1767] 301. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 변형 후 캡핑 단계는 캡핑될 히드록실 기의 캡핑 효율과 관련하여 포스포르아미다이트 화학을 기반으로 한 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성의 캡핑 조건과 비견되거나 동일한, 방법.

[1768] 302. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 탈차단 단계를 포함하며, 여기서, 탈차단 시약 시스템은 탈차단 시약을 포함하고, 탈차단 시약은 산인, 방법.

[1769] 303. 실시 형태 299에 있어서, 산은 DCA(디클로로아세트산)인, 방법.

[1770] 304. 실시 형태 299에 있어서, 탈차단 시약 시스템은 톨루엔 중 3% DCA인, 방법.

[1771] 305. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 탈차단 단계를 포함하며, 여기서,

[1772] 접촉되는 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 올리고뉴클레오티드임)를 포함하거나; 또는

[1773] 접촉되는 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 올리고뉴클레오티드임)를 포함하며;

[1774] 탈차단 기는 복수의 변형 올리고뉴클레오티드 또는 변형 후 캡핑 올리고뉴클레오티드의 복수의 차단 히드록실 기를 복수의 유리 히드록실 기로 전환시키는, 방법.

[1775] 306. 실시 형태 305에 있어서, 탈차단 기는 복수의 변형 올리고뉴클레오티드 또는 변형 후 캡핑 올리고뉴클레오티드의 복수의 5'-차단 히드록실 기를 복수의 5'-유리 히드록실 기로 전환시키는, 방법.

[1776] 307. 실시 형태 305에 있어서, 탈차단 기는 복수의 변형 올리고뉴클레오티드 또는 변형 후 캡핑 올리고뉴클레오티드의 복수의 DMTr-차단 5'-차단 히드록실 기를 복수의 5'-유리 히드록실 기로 전환시키는, 방법.

[1777] 308. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 탈차단 단계를 포함하며, 여기서,

[1778] 접촉되는 변형 생성물 조성물은 복수의 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드임)를 포함하며, 여기서, R^{5s}는 -OR이고, R은 -H가 아니며, 각각의 L^{P}는 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이고, P^{L}은 P가 아니거나; 또는

[1779] 접촉되는 변형 후 캡핑 생성물 조성물은 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드임)를 포함하며, 여기서, R^{5s}는 -OR이고, R은 -H가 아니며, 각각의 L^{P}는 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이고, P^{L}은 P가 아니며;

[1780] 탈차단 단계는 -OR(여기서, R은 -H가 아님)로부터의 R^{5s}를 -OH로 전환시키는, 방법.

[1781] 309. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 기는 바로 앞의 커플링 단계의 커플링된 파트너 화합물의 뉴클레오시드 단위에 상응하는 뉴클레오시드 단위에서의 차단된 히드록실 기만을 탈차단시키는, 방법.

[1782] 310. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 단계는 복수의 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 변형 후 캡핑 조성물을 제공하며, 상기 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1783] 311. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1784] 312. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 단계에 있어서, 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드에 대한 화학식 **VIII**의 $z(z^{DB})$는 상응하는 변형 생성물 올리고뉴클레오티드(z^{MD}) 또는 변형 후 캡핑 생성물 올리고뉴클레오티드(z^{PT})에 대한 화학식 **VIII**의 z와 동일한, 방법.

[1785] 313. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, R^{5s}는 -OH인, 방법.

[1786] 314. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, R5s는 5'-OH인, 방법.

[1787] 315. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, P^L은 P가 아닌, 방법.

[1788] 316. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)인, 방법.

[1789] 317. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$이거나, 또는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1790] 318. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 O이며, $-X-L^s-R^5$는 $-L^7-R^1$인, 방법.

[1791] 319. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 O이며, $-X-L^s-R^5$는 $-S-L^s-R^5$인, 방법.

[1792] 320. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 S, 및 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1793] 321. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 생성물 조성물은 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1794] 322. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 단계는 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1795] 323. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 탈차단 단계는 독립적으로, 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 생성물 조성물을 제공하며, 상기 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1796] 324. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1797] 325. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 탈차단 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 탈차단 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1798] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1799] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한

다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1800] 여기서, 탈차단 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1801] 326. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 탈차단 단계는, 매번 독립적으로 동일하거나 상이한 탈차단 시약 시스템과의 접촉을 반복하는 것을 포함하는, 방법.

[1802] 327. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 원하는 길이의 복수의 올리고뉴클레오티드가 달성될 때까지 단계 b) 내지 e)를 수 회 반복하여, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 사이클 후 생성물 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

[1803] 328. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1804] 329. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이며, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태인, 방법.

[1805] 330. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이며, 여기서, 각각의 LP는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이고, P^L은 P가 아닌, 방법.

[1806] 331. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 생성물 조성물은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O) 또는 P(=S)인, 방법.

[1807] 332. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 생성물 조성물은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염이고, 여기서, 화학식 **VIII**에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 **VII** 또는 이의 염 형태이며, 각각의 $-X-L^s-R^5$는 독립적으로 $-L^7-R^1$이거나, 또는 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이고, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1808] 333. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 생성물 조성물은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 O이며, $-X-L^s-R^5$는 $-L^7-R^1$인, 방법.

[1809] 334. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 생성물 조성물은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 O이며, $-X-L^s-R^5$는 $-S-L^s-R^5$인, 방법.

[1810] 335. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 생성물 조성물은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 하나 이상의 L^P를 포함하는 화학식 **VIII** 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, P^L은 S, 및 $H-X-L^s-R^5$가 화학식 **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**, 또는 **III-b**의 화합물인 그러한 구조의 것이며, R^5 또는 R^6 중 적어도 하나는 -C(O)R인, 방법.

[1811] 336. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 생성물 조성물은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이

의 염이고, 여기서, 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1812] 337. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 단계는 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 사이클 후 생성물 조성물을 제공하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1813] 338. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 사이클 후 단계는 독립적으로, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 사이클 후 생성물 조성물을 제공하며, 상기 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로, 지지체 상에 로딩된 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1814] 339. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 사이클 후 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1815] 340. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 사이클 후 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1816] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1817] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1818] 여기서, 사이클 후 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1819] 341. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 추가로 변형시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1820] 342. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 지질 모이어티와 콘쥬게이션시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1821] 343. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 표적화 모이어티와 콘쥬게이션시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1822] 344. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 표적화 모이어티와 콘쥬게이션시키는 단계를 포함하며, 상기 표적화 모이어티는 세포 수용체 리간드인, 방법.

[1823] 345. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 표적화 모이어티와 콘쥬게이션시키는 단계를 포함하며, 상기 표적화 모이어티는 탄수화물 모이어티인, 방법.

[1824] 346. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 사이클 후 생성물 올리고뉴클레오티드를 탄수화물 모이어티와 콘쥬게이션시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1825] 347. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 다음을 포함하는 사이클 후 변형 단계를 포함하는, 방법:

[1826] 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물에 사이클 후 변형 시약 시스템을 제공하는 것;

[1827] 하나 이상의 키랄 보조 모이어티를 상기 복수의 올리고뉴클레오티드로부터 제공하는 것.

[1828] 348. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 사이클 후 변형 단계를 포함하며, 여기서, 사이클 후 변형 단계는 다음을 포함하는, 방법:

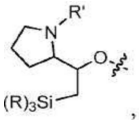
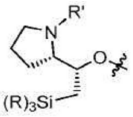
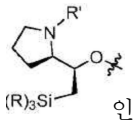
[1829] 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물에 사이클 후 변형 시약 시스템을 제공하는 것;

[1830] 화학식 VII 또는 이의 염 형태(여기서, P^L은 P(=S)임)의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결(-O-P(=O)(-SH)-O- 또는 이의 염 형태)로 전환시키는 것.

[1831] 349. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 사이클 후 변형 단계를 포함하며, 여기서, 사이클 후 변형 단계는 다음을 포함하는, 방법:

[1832] 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물에 사이클 후 변형 시약 시스템을 제공하는 것;

[1833] 화학식 VII 또는 이의 염 형태(여기서 3, P^L은 P(=S)이며, $-X-L^s-R^5$는 $-Si(R)_3$ 모이어티를 포함함)의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결(-O-P(=O)(-SH)-O- 또는 이의 염 형태)로 전환시키는 것.

[1834] 350. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, $X-L^s-R^5$는  ,  , 또는  인 $-Si(R)_3$ 모이어티를 포함하는, 방법.

[1835] 351. 실시 형태 350에 있어서, R'는 -H인, 방법.

[1836] 352. 실시 형태 350에 있어서, R'는 -C(O)R인, 방법.

[1837] 353. 실시 형태 350에 있어서, R'는 $-C(O)CH_3$인, 방법.

[1838] 354. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 변형 시약 시스템은 F^-를 포함하는, 방법.

[1839] 355. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 변형 시약 시스템은 Hf-피리딘을 포함하는, 방법.

[1840] 356. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 변형 시약 시스템은 3HF-TEA를 포함하는, 방법.

[1841] 357. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 변형 시약 시스템은 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 포함하는, 방법.

[1842] 358. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 사이클 후 변형 시약 시스템은 테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트를 포함하는, 방법.

[1843] 359. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 다음을 포함하는 절단/탈보호 단계를 포함하는, 방법:

[1844] 복수의 올리고뉴클레오티드를 하나 이상의 절단/탈보호 시약 시스템과 접촉시키는 것

[1845] (여기서, 절단/탈보호 단계는 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 최종 생성물 조성물을 제공함).

[1846] 360. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 다음을 포함하는 절단/탈보호 단계를 포함하는, 방법:

[1847] 복수의 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 지지체 상에 로딩됨)를 하나 이상의 절단/탈보호 시약 시스템과 접촉시키는 것

[1848] (여기서, 절단/탈보호 단계는 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 고체 지지체로부터 절단됨)를 포함하는 최종 생성물 조성물을 제공함).

[1849] 361. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 단계는 다음을 포함하는, 방법:

[1850] 복수의 올리고뉴클레오티드(이들 각각은 독립적으로 지지체 상에 로딩됨)를 하나 이상의 절단/탈보호 시약 시스템과 접촉시키는 것;

[1851] 상기 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 차단기를 탈보호하는 것;

[1852] 상기 올리고뉴클레오티드를 지지체로부터 절단하는 것

[1853] (여기서, 절단/탈보호 단계는 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 최종 생성물 조성물을 제공함).

[1854] 362. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 시약 시스템은 염기를 포함하는, 방법.

[1855] 363. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 시약 시스템은 진한 NH_4OH를 포함하는, 방법.

[1856] 364. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 시약 시스템은 금속 킬레이터를 포함하는, 방법.

[1857] 365. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 시약 시스템은 메르캅토에탄올, 1-도데칸티올, 디티오트레이톨(DTT), 티오페놀,1,2-디아미노에탄,1,3-디아미노프로판, 2,3-메르캅토 1-프로판술폰산, 2,3-메르캅토 프로판-1-올, 또는 메소 2,3-디메르캅토 숙신산을 포함하는, 방법.

[1858] 366. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 시약 시스템은 EDTA를 포함하는, 방법.

[1859] 367. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 절단/탈보호 단계는 승온을 포함하는, 방법.

[1860] 368. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서,최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드인, 방법.

[1861] 369. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, 화학식 VIII에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, P^L은 P가 아닌, 방법.

[1862] 370. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, 화학식 VIII에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 각각의 P^L은 독립적으로 P(=O)인, 방법.

[1863] 371. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, 화학식 VIII에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 각각의 X는 독립적으로 -O- 또는 -S-인, 방법.

[1864] 372. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, 화학식 VIII에서의 각각의 L^P는 독립적으로 화학식 VII 또는 이의 염 형태의 뉴클레오티드간 연결이며, 각각의 Y 및 Z는 -O-인, 방법.

[1865] 373. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 최종 생성물 올리고뉴클레오티드 각각은 독립적으로 화학식 VIII 또는 이의 염의 올리고뉴클레오티드이고, 여기서, 화학식 VIII에서의 각각의 L^P는 독립적으로 천연 포스페이트 연결(-O-P(=O)(-OH)-O- 또는 이의 염 형태) 또는 포스포로티오에이트 연결(-O-P(=O)(-SH)-O- 또는 이의 염 형태)인, 방법.

[1866] 374. 전술한 단계들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 각각이 지지체 상에 로딩된 것이 아닌 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.

[1867] 375. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 최종 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1868] 376. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 최종 생성물 올리고뉴클레오티드를 포함하는 최종 생성물 조성물은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이며, 여기서,

[1869] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1870] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1871] 여기서, 최종 생성물 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)\%$는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 방법.

[1872] 377. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%의 조 순도를 갖는 최종 생성물 조성물을 제공하는, 방법.

[1873] 378. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조 순도는 전장 생성물 %인, 방법.

[1874] 379. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조 순도는 UV 260 nm에서 모니터링되는 LC-UV에 의해 평가되는 전장 생성물 %인, 방법.

[1875] 380. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 크로마토그래피 또는 전기영동을 사용하여 최종 생성물 조성물을 정제하는 단계를 포함하는, 방법.

[1876] 381. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 HPLC를 사용하여 최종 생성물 조성물을 정제하는 단계를 포함하는, 방법.

[1877] 382. 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물로서,

[1878] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

[1879] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

[1880] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1881] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 조성물.

[1882] 383. 복수의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물로서,

[1883] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1884] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1885] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수이며;

[1886] 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%의 조 순도를 갖는, 조성물.

[1887] 384. 실시 형태 381~383 중 어느 하나에 있어서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 지지체로부터, 임의의 추가 정제 전에 절단되는, 조성물.

[1888] 385. 실시 형태 381~383 중 어느 하나에 있어서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 지지체로부터, 탈염 후 및 임의의 추가 정제 전에 절단되는, 조성물.

[1889] 386. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 임의의 크로마토그래프 또는 겔 정제 전인, 조성물.

[1890] 387. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조 순도는 전장 생성물 %인, 방법 또는 조성물.

[1891] 388. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 조 순도는 UV 260 nm에서 모니터링되는 LC-UV에 의해 평가되는 전장 생성물 %인, 방법 또는 조성물.

[1892] 389. 복수의 올리고뉴클레오티드 및 시약 시스템의 시약을 포함하는 조성물로서,

[1893] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 변형 생성물 조성물의 복수의 올리고뉴클레오티드이며;

[1894] 시약 시스템은 전술한 실시 형태들 중 어느 하나의 변형 전 또는 변형 후 캡핑 시약 시스템이며;

[1895] 변형 후 캡핑 시약 시스템은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드와 접촉되는, 조성물.

[1896] 390. 실시 형태 389에 있어서, 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 지지체 상에 로딩되는, 조성물.

[1897] 391. 실시 형태 389~390 중 어느 하나에 있어서,

[1898] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 염기 서열을 공유하며;

[1899] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 백본 연결 패턴을 공유하며;

[1900] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1901] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 조성물.

[1902] 392. 실시 형태 389~390 중 어느 하나에 있어서,

[1903] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 동일 구성을 공유하며;

[1904] 상기 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결(상기 뉴클레오티드간 연결은 상기 복수의 올리고뉴클레오티드가 뉴클레오티드간 연결의 키랄 연결 인에서 동일한 입체화학적 배열을 공유한다는 점에서 키랄 제어됨)을 포함하며;

[1905] 여기서, 조 조성물 중의 동일 염기 서열을 공유하는 모든 올리고뉴클레오티드의 적어도 $((DS)^{Nc}*100)$%는 상기 복수의 올리고뉴클레오티드이며, DS는 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%이며, Nc는 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결의 수인, 조성물.

[1906] 393. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, DS는 적어도 90%인, 방법.

[1907] 394. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, DS는 적어도 92%인, 방법.

[1908] 395. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, DS는 적어도 95%인, 방법.

[1909] 396. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, DS는 적어도 98%인, 방법.

[1910] 397. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 지지체는 고체 지지체인, 방법 또는 조성물.

[1911] 398. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 지지체는 폴리스티렌 지지체인, 방법 또는 조성물.

[1912] 399. 실시 형태 1~393 중 어느 하나에 있어서, 지지체는 CPG 지지체인, 방법 또는 조성물.

[1913] 400. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 지지체는 약 50~300 umol/g의 단위 로딩 용량을 갖는, 방법 또는 조성물.

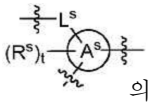
[1914] 401. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 지지체는 약 50~80, 80~100, 100~120, 120~140, 140~160, 160~180, 180~210, 또는 210~250 umol/g의 단위 로딩 용량을 갖는, 방법 또는 조성물.

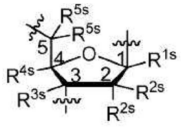
[1915] 402. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드는 링커를 통하여 고체 지지체에 연결된, 방법 또는 조성물.

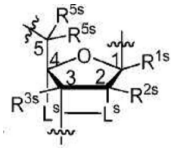
[1916] 403. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기의 길이를 갖는, 방법 또는 조성물.

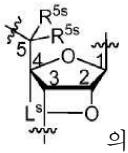
[1917] 404. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 각각의 핵염기 또는 BA는 독립적으로, A, T, C, G, 및 U로부터 선택되는 선택적 치환 또는 보호 핵염기인, 방법 또는 조성물.

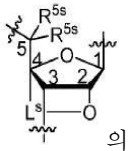
[1918] 405. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 하나 이상의 변형 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

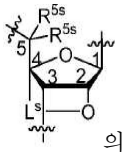
[1919] 406. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

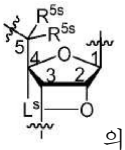
[1920] 407. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

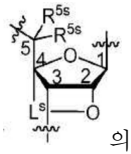
[1921] 408. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

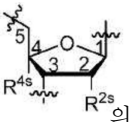
[1922] 409. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

[1923] 410. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하며, 여기서, $-L^s-$는 $-CH_2-$인, 방법 또는 조성물.

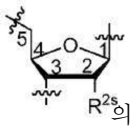
[1924] 411. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하며, 여기서, $-L^s-$는 $-(S)-CHR-$이고, R은 -H가 아닌, 방법 또는 조성물.

[1925] 412. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하며, 여기서, $-L^s-$는 $-(R)-CHR-$이고, R은 -H가 아닌, 방법 또는 조성물.

[1926] 413. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하며, 여기서, $-L^s-$는 -CHR-인, 방법 또는 조성물.

[1927] 414. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조

를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

[1928] 415. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 독립적으로  의 구조를 갖는 하나 이상의 당 모이어티를 포함하는, 방법 또는 조성물.

[1929] 416. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, C1은 핵염기 또는 BA에 연결된, 방법 또는 조성물.

[1930] 417. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -H인, 방법 또는 조성물.

[1931] 418. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -H인, 방법 또는 조성물.

[1932] 419. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -H가 아닌, 방법 또는 조성물.

[1933] 420. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -H가 아닌, 방법 또는 조성물.

[1934] 421. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -F인, 방법 또는 조성물.

[1935] 422. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -F인, 방법 또는 조성물.

[1936] 423. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -OR인, 방법 또는 조성물.

[1937] 424. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -OR인, 방법 또는 조성물.

[1938] 425. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -OMe인, 방법 또는 조성물.

[1939] 426. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -OMe인, 방법 또는 조성물.

[1940] 427. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -MOE인, 방법 또는 조성물.

[1941] 428. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티에 있어서, R^{2s}는 -MOE인, 방법 또는 조성물.

[1942] 429. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 적어도 2~20개, 또는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 당 모이어티는 연속적인, 방법 또는 조성물.

[1943] 430. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 1~20개, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결을 포함하는(Nc는 1~20, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20임), 방법 또는 조성물.

[1944] 431. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 1~20개, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 키랄 제어 포스포로티오에이트 연결

을 포함하는(Nc는 1~20, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20임), 방법 또는 조성물.

[1945] 432. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 1~20개, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 천연 포스페이트 연결을 포함하는, 방법 또는 조성물.

[1946] 433. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 1~20개, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 키랄 제어 뉴클레오티드간 연결은 연속적인, 방법 또는 조성물.

[1947] 434. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 1~20개, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 천연 포스페이트 연결은 연속적인, 방법 또는 조성물.

[1948] 435. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Rp*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 1~50인, 방법 또는 조성물.

[1949] 436. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 1~50인, 방법 또는 조성물.

[1950] 437. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Rp*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1이고, m은 2~50이며, p는 2~50인, 방법 또는 조성물.

[1951] 438. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Sp*)m(*Rp*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1이고, m은 2~50이며, p는 2~50인, 방법 또는 조성물.

[1952] 439. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Op*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 1~50인, 방법 또는 조성물.

[1953] 440. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Sp*)m(*Op*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1~10이고, 각각의 p 및 m은 독립적으로 1~50인, 방법 또는 조성물.

[1954] 441. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Op*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1이고, m은 2~50이며, p는 2~50인, 방법 또는 조성물.

[1955] 442. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Sp*)m(*Op*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1이고, m은 2~50이며, p는 2~50인, 방법 또는 조성물.

[1956] 443. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 (*Rp*)n(*Sp*)p 또는 (*Op*)n(*Sp*)p로부터 독립적으로 선택되는 2개 이상의 단위를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1이고, 각각의 p는 독립적으로 2~50인, 방법 또는 조성물.

[1957] 444. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 (*Rp*)n(*Sp*)p를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 포함하며, 여기서, n은 1이고, 각각의 p는 독립적으로 2~50인, 방법 또는 조성물.

[1958] 445. 실시 형태 435~444 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드 각각은 백본 키랄 중심 패턴을 포함하는 영역을 포함하는, 방법.

[1959] 446. 실시 형태 445에 있어서, 상기 영역의 각각의 당 모이어티는 독립적으로 2개의 2'-H를 갖는, 방법.

[1960] 447. 실시 형태 445~446 중 어느 하나에 있어서, 상기 영역은 하나 이상의 당 변형을 포함하는 5'-영역이 측면에 있는, 방법.

[1961] 448. 실시 형태 447에 있어서, 상기 5'-영역의 각각의 당 모이어티는 독립적으로 당 변형을 포함하는, 방법.

[1962] 449. 실시 형태 445~448 중 어느 하나에 있어서, 상기 영역은 하나 이상의 당 변형을 포함하는 3'-영역이 측면에 있는, 방법.

[1963] 450. 실시 형태 449에 있어서, 상기 3'-영역의 각각의 당 모이어티는 독립적으로 당 변형을 포함하는, 방법.

[1964] 451. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 DMD 서열의 일부분과 동일하거나 이에 대하여 상보성인 염기 서열을 공유하는, 방법 또는 조성물.

[1965] 452. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 HTT 서열의 일부분과 동일하거

나 이에 대하여 상보성인 염기 서열을 공유하는, 방법 또는 조성물.

[1966] 453. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 SNP를 포함하는 HTT 서열의 일부분과 동일하거나 이에 대하여 상보성인 염기 서열을 공유하는, 방법 또는 조성물.

[1967] 454. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 최종 올리고뉴클레오티드 생성물은 고체인, 방법.

[1968] 455. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 최종 올리고뉴클레오티드 생성물은 올리고뉴클레오티드 용액인, 방법.

[1969] 456. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 또는 WO2018/098264의 염기 서열이거나 이를 포함하는 염기 서열을 공유하는, 방법 또는 조성물.

[1970] 457. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드는 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 또는 WO2018/098264의 백본 키랄 중심 패턴이거나 이를 포함하는 백본 키랄 중심 패턴을 공유하는, 방법 또는 조성물.

[1971] 458. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 복수의 올리고뉴클레오티드들은 동일하며, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264의 올리고뉴클레오티드인, 방법 또는 조성물.

[1972] 459. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 생성물 조성물은 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, WO2018/098264의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법 또는 조성물.

[1973] 460. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, WO2018/067973, 또는 WO2018/098264의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법 또는 조성물.

[1974] 461. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862, WO2017/160741, WO2017/192664, WO2017/192679, WO2017/210647, WO2018/022473, 또는 WO2018/067973, WO2018/098264의 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1975] 462. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 선택은 US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, 및 WO2017/062862로부터의 것인, 방법.

[1976] 463. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 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, 또는 WV-3546의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

[1977] 464. 전술한 실시 형태들 중 어느 하나에 있어서, 최종 생성물 조성물은 WV-2603, WV-2595, WV-1510, WV-2378, WV-2380, WV-1092, WV-1497, WV-1085, WV-1086, 또는 WV-2623의 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물인, 방법.

도면의 간단한 설명

[1978] *도 1.* B6에 대한 조 UPLC 크로마토그램.

도 2. B19에 대한 조 UPLC 크로마토그램.

도 3. B56에 대한 조 UPLC 크로마토그램.

도 4. (도 4a) B110에 대한 조 UPLC 크로마토그램(NAP 후). (도 4b) B110에 대한 조 UPLC 크로마토그램(NAP 전).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1979] **예증**

[1980] 비제한적 실시예를 하기에 제공하였다. 당업자는 다른 화합물 및 조성물, 예를 들어, 화학식 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, 또는 III-b, 또는 이들의 염의 키랄 보조제, 화학식 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, 또는 VI-e, 또는 이들의 염의 포스포르아미다이트, 화학식 VIII 또는 이들의 염의 올리고뉴클레오티드, 각각 독립적으로 화학식 VII, VII-a-1, VII-a-2, VII-b, VII-c, VII-d, 또는 VII-e, 또는 이의 염 형태의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드, 제공된 화합물들의 조성물들, 예를 들어, 제공된 올리고뉴클레오티드들의 조성물들(다양한 키랄 제어 조성물들을 포함함) 등이 유사하게 제조되고 본 발명에 따라 이용될 수 있음을 인식하고 있다.

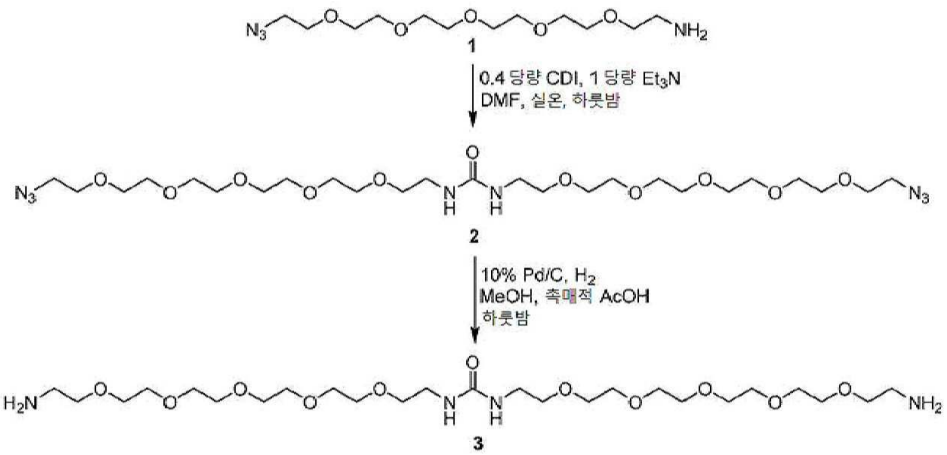
[1981] **실시예 1.예시적인 시약 및/또는 올리고뉴클레오티드.**

[1982] 당업자에게 이해되는 바와 같이, 많은 지지체, 키랄 보조제, 포스포르아미다이트, 커플링 시약, 캡핑 시약(변형 전 캡핑 및 변형 후 캡핑 둘 다), 변형 시약(예를 들어, 산화 시약, 황화 시약 등), 탈차단 시약, 사이클 후 변형 시약, 절단 시약, 탈보호 시약 등은 다양한 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물을 제공하기 위해 본 발명에 따라 이용할 수 있다. 예시적인 시약 및/또는 생성물 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물은 US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862 등에 기술된 것을 포함하며, 실시예에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 기술에 이용할 수 있다. 당업자에 의해 쉽게 이해되는 바와 같이, 본원에 설명된 예시적인 조건을 본 개시 내용에 따라 조정할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 방법의 단계는 본원에 기술된 조건 또는 이의 변이형을 사용한다.

[1983] **실시예 2.예시적인 지지체 및 링커.**

[1984] 많은 지지체 및/또는 링커를 본 발명에 따라 이용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 특정 지지체 및/또는 링커는 다양한 공급업체, 예를 들어 Prime Synthese, GE 등으로부터 구매가능하다. 특히, 본 발명은 올리고뉴클레오티드/뉴클레오시드를 고체 지지체 상에 로딩하기 위한 변형된 지지체 및 링커를 제공한다. 당업자라면 쉽게 이해하는 바와 같이, 본원에 기술된 지지체 및/또는 링커는 추가로 및/또는 대안적으로, 다른 지지체 및/또는 링커와 함께 이용할 수 있다.

[1985] 스킴 1: 1,3-비스(17-아미노-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)우레아 (3)의 제조.



[1986]

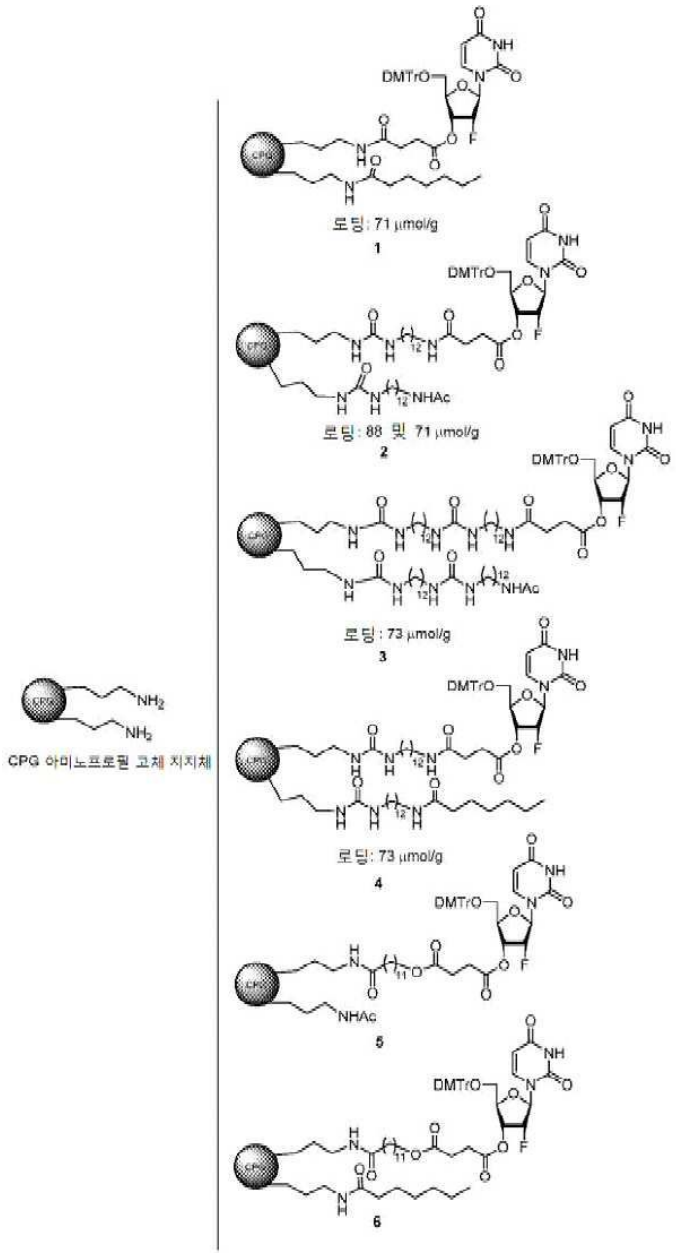
[1987] **1,3-비스(17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)우레아 (2)의 제조:** DMF (100 mL) 중 17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-아미늄 (1) (30 g, 97.73 mmol)의 용액에, 트리에틸 아민 (TEA) (9.89 g, 97.73 mmol) 및 1,1-카르보닐디이미다졸 (7.80 g, 0.22 mmol)을 아르곤 하에 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 2를 약간 황색인 오일로서 제공하고

(24 g, 75%의 수율), 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI$^+$): $C_{25}H_{50}N_8O_{11}$에 대한 이론치: 638.4; 실측치: 639.3 (M + H$^+$).

[1988] **1,3-비스(17-아지도-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)우레아 (3)의 제조:** MeOH (80 mL) 중 1,3-비스(17-아미노-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)우레아 (24 g, 37.57 mmol)의 용액에 10% 습윤 Pd/C (2 g) 및 아세트산 (대략 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공의 도움으로 탈기시키고, 1 기압의 H_2 가스 벌룬으로 퍼지하고(이 절차를 3회 반복함), H_2 가스 하에 하룻밤 교반시켰다. TLC는 출발 물질이 사라졌음을 나타냈으며, 그 후 셀라이트 패드에서 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 톨루엔 (3 X 80 mL)과 함께 공동 증발시켜 **3**을 황색 시럽으로 제공하고(21.5 g, 98%의 수율), 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI$^+$): $C_{25}H_{54}N_4O_{11}$에 대한 이론치: 586.4; 실측치: 587.3 (M + H$^+$).

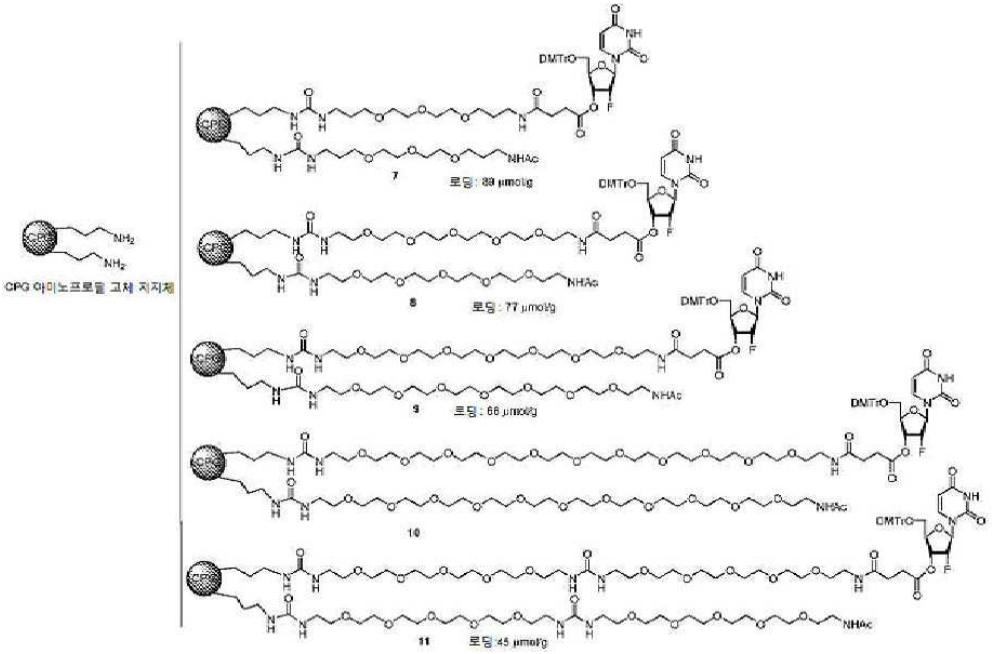
[1989] 예시적 CPG 고체 지지체의 제조.

[1990] 스킴 2: 예시적인 아미노프로필-CPG 고체 지지체.



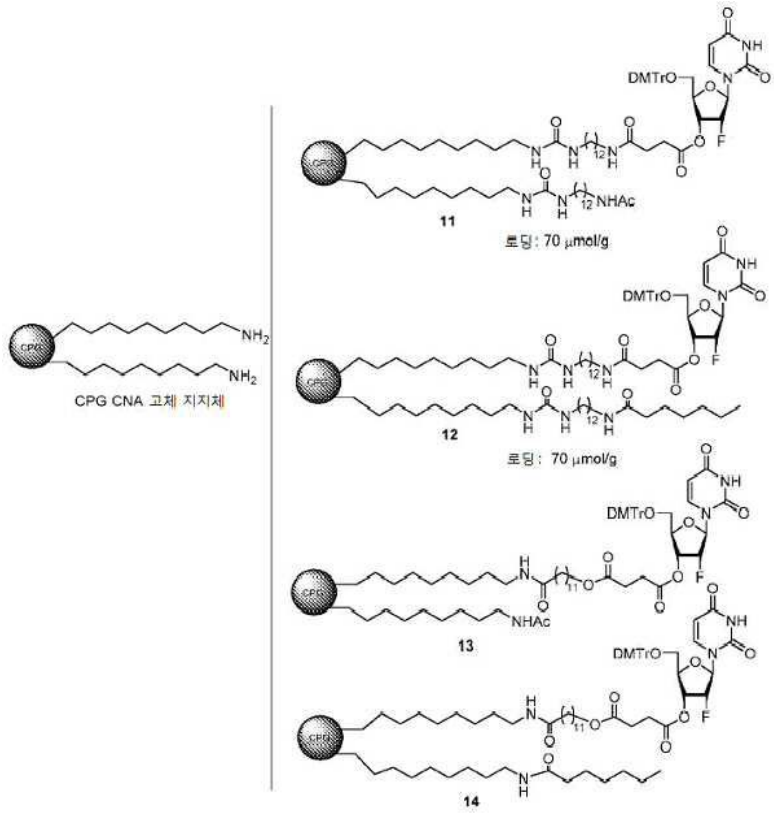
[1991]

[1992] 스킴 3: 예시적인 아미노프로필-CPG 고체 지지체.



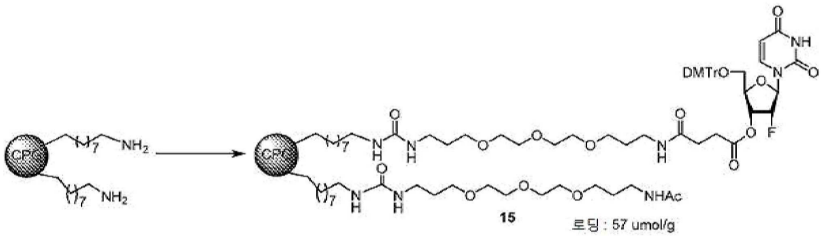
[1993]

[1994] 스킴 4: 아미노-노닐-CPG 고체 지지체.



[1995]

[1996] 스킴 5: 아미노-노닐-CPG 고체 지지체.



[1997]

[1998] **CPG-p-니트로페닐 카르바메이트 I에 대한 일반 절차:** 건조된 2 L RB 플라스크를 진공 하에 냉각시키고, 그 후 아르곤을 충전시켰다. 그 후 DCM (375 mL, CPG 1 g당 7.5 mL) 및 p-니트로페닐 클로로포르메이트 (12 g, CPG 1 g당 0.24 g)를 아르곤 하에 첨가하고, 상기 플라스크를 3분 동안 진탕시키고, 일단 p-니트로페닐 클로로포르메이트가 용해되면, 피리딘 (50 mL, CPG 1 g당 1 mL)을 첨가하였으며, 이 단계에서 백색 고체가 약간 발열성인 반응에 의해 형성되었다. 그 후 즉시, 아미노 작용화된 지지체 (아미노프로필-CPG 또는 아미노-노닐-CNA-CPG)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 진탕시켰다(그리고 하룻밤 동안 팔 달린 기계적 진탕기). 여과시키고, DCM (3 x 350 mL), 이어서 THF (3 x 350 mL)로 세척하고, 고체 (아미노프로필-CPG- 또는 CNA- p-니트로페닐 카르바메이트)를 1 L RB 플라스크 내에 넣고, 진공 하에 대략 4시간 동안 건조시켰다. 피리딘 (200 mL) 및 Ac_2O (50 mL)를 건조된 아미노프로필-CPG- 또는 CNA- p-니트로페닐 카르바메이트 및 오버헤드 진탕기에 1시간 동안 첨가하였다. CPG를 여과하고, THF (350 mL x 3) 및 CH_3CN (350 mL x 3)으로 세척하고, 진공 하에 하룻밤 건조시켜 아미노프로필-CPG- 또는 아미노-노닐-CPG-p-니트로페닐 카르바메이트를 제공하였다. 로딩: 130~201 μmol/g.

[1999] **CPG 우레아 유도체 II에 대한 일반 절차:** 과건조된 1 L RB 플라스크를 진공 하에 냉각시키고, 아르곤으로 플러그하였다. NH_2-$(CH_2)_n$-NH_2 또는 NH_2-$(PEG)_n$-NH_2 (20 당량)를 DCM (CPG 1 g당 10 mL)에 용해시키고, 이어서 피리딘 (CPG 1 g당 1 ml)을 첨가하였다. 그 후 즉시, CPG-p-니트로페닐 카르바메이트를 상기 반응 혼합물 및 오버헤드 진탕기에 하룻밤 동안 첨가하였다. 여과시키고, MeOH (3 x 300 mL), 이어서 DCM (3 x 300 mL)으로 세척하고, 고체 (CPG-NH_2-CO-NH_2-$(CH_2)_n$-NH_2 또는 CPG-NH_2-CO-NH_2-$(PEG)_n$-NH_2)를 L RB 플라스크 내에 넣고, 진공 하에 하룻밤 건조시켰다.

[2000] **뉴클레오시드 로딩 III에 대한 일반 절차:** 과건조된 500 mL RB 플라스크를 진공 하에 냉각시키고, 아르곤으로 플러그하였다. 그 후 5'-DMTr-2'-F-dU-3'-트리에틸암모늄-숙시네이트 (1 당량), 및 HBTU (2.5 당량), 이어서 CH_3CN (CPG 1 g당 10 mL)을 상기 플라스크에 첨가하였다. 이 현탁물에, DIPEA (5.0 당량)를 첨가하고, 즉시 CPG-NH_2-CO-NH_2-NH_2-$(CH_2)_n$-NH_2 또는 CPG-NH_2-CO-NH_2-$(PEG)_n$-NH_2 또는 적절한 아미노-링커를 첨가하였다(그리고 하룻밤 동안 팔 달린 기계적 진탕기). 이 단계에서, 소량의 CPG를 DCM/MeOH로 세척하고, 건조시키고, CPG 로딩량을 체크하였더니, 이것은 60~90 μm/g이었다. 그 후 CPG를 여과시키고, MeOH 및 DCM으로 세척하고, 고체를 500 mL RB 플라스크 내에 넣고, 진공 하에 대략 4시간 동안 건조시키고, 피리딘/Ac_2O (3: 1) 또는 헵탄산/ Ac_2O (3: 1)을 이용하여 캡핑하였다(그리고 이어서 1~4시간 동안 오버헤드 진탕기). CPG를 여과시키고, MeOH 및 DCM으로 세척하고, 진공 하에 하룻밤 건조시켜 CPG-링커-숙시닐-우레아-2'-F-dU (로딩량: 60~90 μmol/g)를 제공하였다.

[2001] **CPG 고체 지지체 (3, 스킴 2)에 대한 절차:** CPG 지지체 **3** (스킴 2)을 제조하기 위하여, 순차적으로 하기 단계들을 따랐다: CPG-p-니트로페닐 카르바메이트 I에 대한 일반 절차, 그 후 CPG 우레아 유도체 II에 대한 일반 절차, 및 다시 CPG-p-니트로페닐 카르바메이트 I에 대한 일반 절차, 및 CPG 우레아 유도체 II에 대한 일반 절차 및 마지막으로 뉴클레오시드 로딩 III에 대한 일반 절차.

[2002] **CPG 고체 지지체 (5,6,13,14)에 대한 절차:** 아미노 작용화 지지체 (아미노프로필-CPG 또는 아미노-노닐-CPG) (2 g), 12-디메톡시트리틸히드록시-도데칸산 (0.8 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (0.4 mmol), HBTU (2.4 mmol), 트리에틸아민 (0.4 mL), 및 피리딘 (30 mL)을 실온에서 진탕시켰다 (16시간). 지지체를 여과 제거하고, 세척하고, 건조시켰다. 링커 로딩량을 트리틸 분석에 의해 결정하였다. 트리틸 기를 탈보호한 후, 뉴클레오시드 숙시네이트는 뉴클레오시드 로딩 III에 대한 상기 일반 절차에 따라 로딩하였다.

[2003] 예시적인 지지체 및/또는 링커는, 예를 들어 다양한 염기 서열, 변형, 백본 키랄 중심 패턴 등의 올리고뉴클레오티드의 조성물(키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 포함함)의 제조에 이용할 수 있다. 예를 들어, 예시적인 지지체 및/또는 링커를 이용하여, 50% 초과의, 많은 경우에, 60% 또는 65% 초과의 조 순도를 갖는 키랄 제

어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제조하였다.

[2004] **실시예 3.예시적인 사이클 후 변형 및 절단/탈보호 조건.**

[2005] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 예를 들어 키랄 보조제의 제거, 차단된 핵염기의 탈보호, 올리고뉴클레오티드의 지지체로부터의 절단 등을 위한 제공된 기술에서 사용하기 위한 다양한 조건을 제공한다. 예시적인 조건은 본원에 기술되어 있다. 당업자는 다른 조건이 본 발명에 따라 이용될 수 있음을 인식한다.

[2006] *AMA 조건 (예를 들어, 1 μmol 규모)*: 수지는, 합성 후, AMA (진한 NH_3 - 40%$MeNH_2$ (1: 1, v/v)) (1 mL)로 50℃에서 45분 동안 처리하였다 (올리고뉴클레오티드가 2'F-뉴클레오시드를 함유하는 경우, 35℃, 2시간이 유익할 수 있으며, 전형적으로 이를 사용하였다). 그 후, 일부 실시 형태에서, 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수지를 막 여과에 의해 제거하였다 (2 mL에 대하여 H_2O로 세척하였다). 일부 실시 형태에서, 여과액이 약 1 mL이 될 때까지 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 일부 실시 형태에서, 잔사를 1 mL의 H_2O로 희석시키고, RP-UPLC-MS로 분석하였다.

[2007] *TBAF 조건 (예를 들어, SP-링커, 1 μmol의 규모)*: 수지는, 합성 후, 실온에서 MeCN (1 mL) 중 0.1 TBAF로 2시간 동안 처리하고 (일반적으로, 30분이면 충분함), MeCN으로 세척하고, 건조시키고, 진한 NH_3 (1 mL)을 55℃에서 12시간 동안 첨가하였다(이는 특히, 차단 핵염기를 탈보호하고 올리고뉴클레오티드를 지지체로부터 절단할 수 있음). 그 후, 일부 실시 형태에서, 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수지를 막 여과에 의해 제거하였다. 일부 실시 형태에서, 여과액이 약 1 mL이 될 때까지 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 일부 실시 형태에서, 잔기를 1 mL의 H_2O로 희석시켰다. 일부 실시 형태에서, 조 생성물을 분석 전에 선택적으로 탈염시켰다. 일부 실시 형태에서, 조 생성물을 RP-UPLC-MS로 분석하였다.

[2008] *TEA-HF 조건 (suc.-링커, 1 μmol의 규모)*: 수지는, 합성 후, DMF-H_2O 중 1 M TEA-HF (3: 1, v/v; 1 mL)로 50℃에서 2시간 동안 처리하였다. 지지체, 예를 들어, PS5G, CPG 등을 MeCN, 및 H_2O로 세척하고, AMA (진한 NH_3 - 40% $MeNH_2$ (1: 1, v/v)) (1 mL) (이는, 특히, 차단 핵염기를 탈보호하고 올리고뉴클레오티드를 지지체로부터 절단할 수 있음)를 50℃에서 45분 동안 첨가하였다 (올리고뉴클레오티드가 2'F-뉴클레오시드를 함유하는 경우, 35℃, 2시간이 유익할 수 있다). 그 후, 일부 실시 형태에서, 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수지를 막 여과에 의해 제거하였다 (2 mL에 대하여 H_2O로 세척하였다). 일부 실시 형태에서, 여과액이 약 1 mL이 될 때까지 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 일부 실시 형태에서, 잔기를 1 mL의 H_2O로 희석시켰다. 일부 실시 형태에서, 조 생성물을 분석 전에 선택적으로 탈염시켰다. 일부 실시 형태에서, 조 생성물을 RP-UPLC-MS로 분석하였다. 일부 실시 형태에서, TEA-HF는 특정 키랄 보조제를 사용할 때의 다른 조건과 비교하여 더 양호한 수율 및/또는 순도를 제공하였다.

[2009] 일부 실시 형태에서, 예시적인 사이클 후 변형 및/또는 절단/탈보호 조건은 하기에 기술된 바와 같다:

[2010]

번호	제 1 처리	제 2 처리	제 3 처리
1	수성 MA, 40℃, 45 min	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 2h	N/A
2	수성 MA, 실온, 5 min	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 1h	수성 MA, pH>10, 실온, 2h
3	DMF/H_2O 중 TEA.HF, pH 6.7, 50℃, 1h	a. 여과액, AMA, pH>10, 실온, 2h b. CPG, AMA, 실온, 2h	N/A
4	H_2O 중 1 M KF, 50℃, 1.5h	CPG, AMA, 실온, 2h	N/A
5	진한 NH4OH, 실온, 10 min	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 1h	AMA, pH>10, 실온, 2.5h, 하룻밤

번호	제 1 처리	제 2 처리	제 3 처리
6	a. 진한 NH4OH, 실온, 10min. b. 여과액에 수성 MA 를 첨가함	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 1h	AMA, pH>10, 실온, 2h, 하룻밤
7	AMA, 실온, 2h	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 1h, 1.5h	N/A
8	AMA, 실온, 15 min	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 1h	AMA, pH>10, 실온, 2h, 하룻밤
9	진한 NH4OH, 실온, 하룻밤	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 2h	N/A
10	AMA (수성 NH3/MA= 9/1, v/v), 실온, 하룻밤	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 2h	N/A
11	AMA (수성 NH3/MA= 3/1, v/v), 실온, 하룻밤	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 2h	N/A
12	수성 NH3/EtOH = 3/1, v/v, 40℃, 하룻밤	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 2h	N/A
13	진한 NH4OH, 40℃, 하룻밤	TEA.3HF, pH 5, 50℃, 2h	N/A
14	1X 농도의 TEA.HF, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
15	2.5X 농도의 TEA.HF, 5h, RT	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
16	5X 농도의 TEA.HF, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
17	1X 농도의 TEA.HF, 5h, RT	AMA, 실온, 3~10h	N/A
18	1X 농도의 TEA.HF, 5h, 실온	수성 MeNH2, 실온, 3~10h	N/A
19	1X 농도의 TEA.HF/금속 킬레이팅제, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
20	2.5X 농도의 TEA.HF/-금속 킬레이팅제, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
21	5X 농도의 TEA.HF/금속 킬레이팅제, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A

[2011]

번호	제 1 처리	제 2 처리	제 3 처리
22	1X 농도의 TEA.HF, 5h, 실온	AMA/금속 킬레이팅제, 실온, 3~10h	N/A
23	2.5X 농도의 TEA.HF, 5h, 실온	수성 MeNH2/금속 킬레이팅제, 실온, 2~3h	N/A
24	5X 농도의 TEA.HF, 3~12h, 실온	진한 NH4OH/-티올, 9/1, v/v, 35℃, 24h	N/A
25	1X 농도의 TEA.HF/EDTA, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
26	2.5X 농도의 TEA.HF/EDTA, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
27	5X 농도의 TEA.HF/EDTA, 5h, 실온	진한 NH4OH, 35℃, 24h	N/A
28	1X 농도의 TEA.HF, 5h, 실온	진한 NH4OH/EDTA, 35℃, 24h	N/A
24	2.5X 농도의 TEA.HF, 3~12h, 실온	진한 NH4OH/EDTA, 35℃, 24h	N/A
25	5X 농도의 TEA.HF, 3~5h, 실온	진한 NH4OH/EDTA, 35℃, 24h	N/A
26	TBAF, DMF 또는 DMSO 또는 ACN	진한 NH4OH, 35℃, 24h 또는 AMA, 실온, 3~8 h	N/A
27	테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트, DMF 또는 DMSO 또는 ACN	진한 NH4OH, 35℃, 24h 또는 AMA, 실온, 3~8 h	N/A
28	테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트/아세트산 (1/1), DMF 또는 DMSO 또는 ACN	진한 NH4OH, 35℃, 24h 또는 AMA, 실온, 3~8 h	N/A

[2012]

번호	제 1 처리	제 2 처리	제 3 처리
29	테트라부틸암모늄 디플루오로트리페닐실리케이트/아세트산 (1/1), DMF 또는 DMSO 또는 ACN	진한 NH4OH, 35℃, 24h 또는 AMA, 실온, 3~8 h	N/A
30	피리딘.HF, DMF 또는 DMSO 또는 ACN	진한 NH4OH, 35℃, 24h 또는 AMA, 실온, 3~8 h	N/A
31	DMF/물 중 1 M TEA.HF, 50℃, 1~2.5h	진한 NH4OH, 40~55℃, 16~24h	N/A

[2013]

[2014] 일부 실시 형태에서, 금속 킬레이팅제 (금속 킬레이터)는 메르캅토에탄올, 1-도데칸티올, 디티오트레이톨 (DTT), 티오페놀,1,2-디아미노에탄,1,3-디아미노프로판, 2,3-메르캅토 1-프로판술폰산, 2,3-메르캅토 프로판-1-올, 또는 메소 2,3-디메르캅토 숙신산이다.

[2015] 일부 실시 형태에서, 사이클 후 변형 (예를 들어, TBAF 또는 TEA-HF 조건), 및 절단/탈보호 단계를 하나의 포트 (pot)에서 수행하였다. 일부 실시 형태에서, 하나의 포트의 반응은 다량의 염을 생성하였다. 일부 실시 형태에서, 하나의 포트의 공정의 조 생성물을 먼저 탈염시킨 후 조 올리고뉴클레오티드 순도를 분석하였다.

[2016] 일부 실시 형태에서, 사이클 후 변형, 및/또는 절단/탈보호 조건은 AMA 조건이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클 후 변형, 및/또는 절단/탈보호 조건은 TBAF 조건이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서,

사이클 후 변형, 및/또는 절단/탈보호 조건은 TEA-HF 조건이거나 이를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 사이클 후 변형, 및/또는 절단/탈보호 조건은 AMA 조건, TBAF 조건, 및/또는 TEA-HF 조건의 조합이거나 이를 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 다양한 단계, 예를 들어 커플링, 변형 전 캡핑, 변형, 변형 후 캡핑, 탈차단, 사이클 후 변형, 절단/탈보호 등의 조건은 각각 개별적으로 최적화될 수 있고, 이는 본 발명에 따라 본 발명에서 제공되는 예시적인 조건들을 조정하는 것을 포함한다.

[2017] 특히, 본 발명은 키랄 보조제로서 사용하기 위한 다양한 특성을 갖는 화합물, 및 전체 올리고뉴클레오티드 제조 스킴과 양립가능하면서 특성에 따라 특정 유형의 키랄 보조제를 효과적으로 제거할 수 있는 다양한 탈보호 조건을 제공함으로써, 엄청난 유연성 및 옵션을 제공하여서 올리고뉴클레오티드가 원하는 수율, 순도 및/또는 선택성으로 제조될 수 있게 한다.

[2018] **실시예 4.제공된 기술은 크게 개선된 결과를 제공한다.**

[2019] 특히, 본 발명은 적절한 기준 기술, 예를 들어 포스포르아미다이트 화학에 기초한 전통적인 올리고뉴클레오티드 합성에서와 같이 캡핑 단계를 사용하는 것과 비교하여 크게 개선된 결과, 예를 들어 예상치 못하게 높은 조 순도 및 수율을 달성할 수 있는 기술을 제공한다. 다양한 서열 길이, 염기 서열, 염기 변형, 당 변형, 뉴클레오티드간 연결(천연 포스페이트 연결 및 키랄 제어 키랄 변형 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함함), 변형 패턴, 백본 키랄 중심 패턴 등의 올리고뉴클레오티드 조성물(키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 포함함)을 제조하기 위해 제공된 기술을 이용하였다. 제공된 기술은 올리고뉴클레오티드 조성물, 특히 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 염기 서열, 화학적 변형, 입체화학 등과 상관 없이 고효율로 제공할 수 있다. 본 실시예는 특정 절차 및 WV-3473의 제조로부터의 결과를 설명한다.

[2020] WV-3473, 5'-fU*SfC*SfA*SfA*SfG*SfG*SmAfA*SmGmA*SfU*SmGmGfC*SfA*SfU*SfU*SfU*SfC*SfU-3' (m: 2'-OMe, f: 2'-F; *: 포스포로티오에이트 연결; *S: Sp 포스포로티오에이트 연결; 염기들 사이에 *가 없는 것은 천연 포스페이트 연결을 나타냄)(이는 6732.82의 분자량 (유리 산), 204,500의 흡광 계수 ($M^{-1}cm^{-1}$)를 가짐)의 제조를 위한 키랄 보조제로서 DPSE를 사용한 실시예 실행이 하기에 설명되어 있으며, 이는 제공된 기술의 다양한 장점, 예를 들어, 예상치 못하게 높은 조 순도 및 수율, 반응 조건에 의한 증가된 유연성 등을 입증하였다.



[2021]

[2022] (Sp: Sp 포스포로티오에이트 연결 (산 형태는 -O-P(O)(SH)-(O)-이며, 여기서, P는 Sp 형태임; -: 포스포디에스테르 연결 (천연 포스페이트 연결, 산 형태는 -O-P(O)(OH)-(O)-임)).

[2023] 합성을 위한 예시적인 사이클.

[2024]

배치(Batch)	B6	B19	B56	B110
공정 단계	탈트리틸화	탈트리틸화	탈트리틸화	탈트리틸화
	커플링	커플링	커플링	커플링
	Pre-Cap B	Pre-Cap B	Pre-Cap B	Pre-Cap B
	Cap	N/A	N/A	N/A
	티올화	티올화	티올화	티올화
	N/A	Post-Thio-Cap	Post-Thio-Cap	Post-Thio-Cap

[2025] 일부 실시 형태에서, 탈트리틸화는 탈차단 단계이다. 일부 실시 형태에서, 커플링은 커플링 단계이다. 일부 실시 형태에서, pre-Cap B는 변형 전 캡핑 단계이거나, 또는 변형 전 캡핑 단계의 조건을 이용한다. 일부 실시 형태에서, Cap은 변형 후 캡핑 단계이거나, 또는 변형 후 캡핑 단계의 조건을 이용한다. 일부 실시 형태에서, 티올화는 황화(티올화)를 포함하는 변형 단계이다. 일부 실시 형태에서, Post-Thio-Cap은 변형 후 캡핑 단계이다.

[2026] 예시적 조건.

공정 단계	파라미터	B6	B19	B56	B110
합성 컬럼 및 합성기	*규모*	0.315 mmol	0.315 mmol	0.430 mmol	0.396 mmol
	고체 지지체	PS 5G	PS 5G	NittoPhase HL	CPG
	지지체 로딩	149 μmol/g	149 μmol/g	205 μmol/g	73 μmol/g
	지지체 밀도	0.11 g/mL	0.11 g/mL	0.109 g/mL	0.24 g/mL
	컬럼 직경	3.5 cm	3.5 cm	3.5 cm	2.0 cm
	컬럼 부피	19.2 mL	19.2 mL	19.2 mL	22.0 mL
	컬럼 높이	2.0 cm	2.0 cm	2.0 cm	7.0 cm
	합성기	Akta100	Akta100	Akta100	Akta100
	루프 부피	8 mL	8 mL	8 mL	8 mL
합성 전 세척	*합성 전 세척 용매*	아세토니트릴	아세토니트릴	아세토니트릴	아세토니트릴
	합성 전 세척액 유량	(424 cm/hr)	(424 cm/hr)	(424 cm/hr)	(424 cm/hr)
	합성 전 세척액 부피	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV
UV 감시 명령 탈트리틸화	*시약*	3% DCA/톨루엔	3% DCA/톨루엔	3% DCA/톨루엔	3% DCA/톨루엔
	제어 모드	UV 감시 명령	UV 감시 명령	UV 감시 명령	UV 감시 명령
	감시 명령 파장	436 nm	436 nm	436 nm	436 nm
	UV 자동 영점 조정	제 1 탈트리틸화 이전의 바이패스에서의 3% DCA 에서의 자동 영점 조정	제 1 탈트리틸화 이전의 바이패스에서의 3% DCA 에서의 자동 영점 조정	제 1 탈트리틸화 이전의 바이패스에서의 3% DCA 에서의 자동 영점 조정	제 1 탈트리틸화 이전의 바이패스에서의 3% DCA 에서의 자동 영점 조정
	감시 명령 설정	250 mAU	250 mAU	250 mAU	500 mAU
	감시 명령 개시	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV
	탈트리틸화 유량	220 및 260 cm/hr	220 및 260 cm/hr	300 cm/hr	424 cm/hr
	탈트리틸화 후 ACN 세척	(212 cm/hr) 2 CV	(212 cm/hr) 2 CV	(212 cm/hr) 2 CV	(212 cm/hr) 2 CV
		(424 cm/hr) 2 CV	(424 cm/hr) 2 CV	(424 cm/hr) 2 CV	(424 cm/hr) 2 CV

[2027]

공정 단계	파라미터	B6	B19	B56	B110
커플링	*입체 아미다이트 당량*	4 당량	4 당량	4 당량	2.5 당량
	입체 DPSE 아미다이트를 위한 희석제	2'-F-A-L, 2'-F-C-L, 2'-F-G-L 의 경우 아세토니트릴			
		2'-F-U-L, 2'-OMe-A-L 의 경우 20% IBN/80% ACN			
	입체 DPSE 아미다이트의 농도	0.175M	0.2M	0.2M	0.2M
	입체 DNA-활성화제	CMIMT			
	CMIMT 농도	0.6 M			
	CMIMT 용매	아세토니트릴			
	CMIMT 당량/지지체	20.60	28.00	28.00	15.25
	CMIMT/DPSE 아미다이트의 몰비	5.2: 1	7.0: 1	7.0: 1	6.1: 1
	CMIMT 활성화제의 부피%	60%	70%	70%	67%
	표준 아미다이트 당량	3.5 당량	3.5 당량	3.5 당량	2.5 당량
	표준 아미다이트 용매	아세토니트릴			
	표준 아미다이트 농도	0.175M	0.2M	0.2M	0.2M
	표준 아미다이트-활성화제	ETT			
	ETT 농도	0.6 M			
	ETT 용매	아세토니트릴			
	ETT 당량/지지체	18.0 당량	15.75	15.75	11.25
	ETT: 표준 아미다이트의 몰비	5.1: 1	4.5: 1	4.5: 1	4.5: 1
	ETT 활성화제의 부피%	60%			
	푸쉬(push) 부피	아미다이트/활성화제 포트-의존성의, 커플링 중전물의 재순환 루프에의 완전한 전달			
	재순환 유량	300 cm/hr	300 cm/hr	300 cm/hr	212 cm/hr
	입체 DPSE 아미다이트 재순환 시간	10 min	15 min	15 min	10 min
	표준 아미다이트 재순환 시간	8 min			
	커플링 ACN 세척액 유량 (LFlow_AB)	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr
	커플링 ACN 세척액 부피	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV

[2028]

공정 단계	파라미터	B6	B19	B56	B110
Pre-Cap B	*모드*	유동			
	시약	20%: 30%: 50% = Ac_2O: 2,6-루티딘: ACN (v/v/v)			
	충전물 부피	1 CV	2 CV	2 CV	1 CV
	접촉 시간	1.2 min	2 min	2 min	4 min
	ACN 세척액 부피	1.2 CV	1.2 CV	1 CV	2 CV
	ACN 세척액 유량 (LFlow AB)	424 cm/hr			
Cap	*모드*	유동			
	시약	Cap A = 20%: 80% = NMI: ACN (v/v) Cap B = 20%: 30%: 50% = Ac_2O: 2,6-루티딘: ACN (v/v/v)			
	충전물 부피 (Cap A 및 Cap B 의 1: 1 믹스)	1.2 CV	N/A	N/A	N/A
	접촉 시간	1.5 min	N/A	N/A	N/A
	ACN 푸쉬 유량	캡핑 충전물 유량과 동일	N/A	N/A	N/A
	CV CT contactime	1.3 CV	N/A	N/A	N/A
	ACN 푸쉬 유량	424 cm/hr	N/A	N/A	N/A
	ACN 세척액 부피	1.2 CV	N/A	N/A	N/A
티올화	*모드*	유동			
	시약	아세토니트릴 중 POS	아세토니트릴 중 POS	아세토니트릴 중 POS	피리딘 WND XH
	농도	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.2 M
	티오의 당량/지지체	12.2 당량	12.2 당량	12.2 당량	6.7 당량
	충전물 부피	2 CV	2 CV	2 CV	0.6 CV
	접촉 시간	6 min	6 min	6 min	6 min
	CV CT contactime	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 세척액 유량 (LFlow AB)	424 cm/hr			424 cm/hr
	ACN 세척액 부피	2.0 CV			2.0 CV
산화	*모드*	유동			
	산화 시약	TBHP/데칸/DCM	TBHP/데칸/DCM	TBHP/데칸/DCM	요오드/물/피리딘
	산화 용액의 농도	1.1 M	1.1 M	1.1 M	0.05 M
	산화제의 당량/지지체	77 당량	77 당량	77 당량	3.5 당량
	접촉 시간	2 min	2 min	2 min	2 min
	ACN 푸쉬 부피	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 세척액 유량 (LFlow AB)	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr
	ACN 세척액 부피	2.0 CV	2.0 CV	2.0 CV	2.0 CV

[2029]

공정 단계	파라미터	B6	B19	B56	B110
Post Thio/Ox Cap	*모드*	유통			
		Cap A = 20%: 80% = NMI: ACN (v/v) Cap B = 20%: 30%: 50% = Ac_2O: 2,6-루티딘: ACN (v/v/v)			
	충전물 부피 (Cap A 및 Cap B 의 1: 1 믹스)	N/A	0.5 CV	0.5 CV	0.4 CV
	접촉 시간	N/A	0.5 min	0.5 min	0.8 min
	ACN 푸쉬 유량	N/A	캡핑 충전물 유량과 동일	캡핑 충전물 유량과 동일	캡핑 충전물 유량과 동일
	CV CT contactime	N/A	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 세척액 유량 (LFlow AB)	N/A	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr
	ACN 세척액 부피	N/A	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV
ACN 을 이용한 최종 컬럼 세척	*모드*	유통			
	ACN 세척액 부피	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV
	ACN 세척액 유량 (LFlow AB)	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr	424 cm/hr

[2030]

[2031] 예시적인 사이클 후 변형, 절단 및 탈보호 조건. 실시예 2의 단계의 절단 및 탈보호 공정 파라미터가 이 섹션에서 설명된다.

공정 단계	파라미터	예
질소를 이용한 고체 지지체의 건조	*온도*	실온
	아르곤 압력	LT 30 psi
	건조 시간	NLT 30 min
1M TEA-HF 처리	*반응 용기*	고압 등급의 병
	시약	DMF/H_2O(3/1, v/v) 중 1.0 M TEA-HF
	부피	80 ±5 mL/ mmol
	반응 온도	50 ± 2.5℃
	반응 시간	2.0~2.5 hr
	고체 지지체 세척 용매	WFI 및 ACN
	세척액 부피	WFI: 200~250 mL/mmol ACN: 200~250 mL/mmol
절단 및 탈보호	*용기*	고압 등급의 병
	시약	진한 NH_4OH (28~30%): 에탄올 = 3/1, v/v
	시약 부피	80 ±5 mL/mmol
	반응 시간	16 ~ 18 hr
	반응 온도	55 ± 2.5℃
	여과	바이오-오토메이션(Bio-automation) 또는 날진 필터(Nalgene Filter)
	지지체 세척 용액	WFI
	지지체 세척액 부피	200 ~ 350 mL/mmole

[2032]

[2033] DMF/물 중 1 M TEA-HF (트리에틸아민 히드로플루오라이드)는 DPSE 보조 기를 입체정의된 뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결로부터 제거한다. 조 물질은 가열된 조건 하에 진한 수성 수산화암모늄/에탄올을 이용하여 고체 지지체로부터 방출시켰다.

[2034] CPG 지지체를 사용한 B110의 경우, 하나의 포트의 공정을 이용하였다.

[2035] 예시적인 사이클 후 변형, 절단 및 탈보호 조건.

공정 단계	파라미터	예
질소를 이용한 고체 지지체의 건조	*온도*	실온
	아르곤 압력	LT 30 psi
	건조 시간	NLT 30 min
C 및 D 1	*반응 용기*	고압 등급의 병
	시약	DMSO/H_2O(5/1, v/v) 중 (5X) TEA-HF
	부피	100 ±5 mL/ mmol
	반응 온도	27 ± 2.5℃
	반응 시간	3.0~4.0 hr
	C 및 D 1 후 반응 혼합물의 냉각	빙조
	냉각 시간	NLT 30 min

[2036]

공정 단계	파라미터	예
C 및 D 2	*용기*	고압 등급의 병
	모드	하나의 포트의 반응
	시약	진한 NH_4OH (28~30%)
	시약 부피	200 ±10 mL/mmol
	반응 시간	24 ±0.5 hr
	반응 온도	35 ± 2.5℃
	여과	바이오-오토메이션 또는 날진 필터, 0.2 μm
	지지체 세척 용액	WFI
	지지체 세척액 부피	200 ~ 350 mL/mmole

[2037]

[2038] DMF/물(3/1, v/v) 중 1 M TEA.HF 용액을 위한 예시적인 레시피.

시약	용매/시약	부피 (mL)	총 부피 (mL)
DMF/물(3/1, v/v) 중 1 M TEA.HF	*DMF*	64.3	100
	물	21.4	
	트리에틸아민 (TEA)	9.0	
	트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (TEA.3HF)	5.3	

[2039]

[2040] DMSO/물(5/1, v/v) 중 TEA.HF의 5X 용액을 위한 레시피.

시약	용매/시약	부피 (mL)	총 부피 (mL)
DMSO/물(5/1, v/v) 중 (5X) TEA.HF	*DMSO*	55.0	100
	물	11.0	
	트리에틸아민 (TEA)	9.0	
	트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (TEA.3HF)	25.0	

[2041]

[2042] 예시적 결과

배치 번호	고체 지지체	조 순도 (% FLP)
B6	*PS 5G*	*34.0*
B19	*PS 5G*	*47.6*
B56	*NittoPhaseHL*	*44.3*
B110	*CPG*	*75.2 (59.0)*

[2043]

[2044] ()는 UPLC 내로 주입되는 조 샘플의 순도를 나타낸다. 75.2%는 탈염 후 및 임의의 다른 정제 방법(예를 들어, NAP) 전이다. 예시적 결과가 도 1~4에 도시되어 있다. 사용한 예시적 NAP-10은 다음과 같았다:

[2045] 과량의 보관 용액을 컬럼에 유통시키고;

[2046] 컬럼을 MILLIQ® 물 (3 mL x 2)로 평형화하고;

[2047] 1 mL 물 (대략 1 mg) 중 25 Od를 컬럼 내에 적용하고;

[2048] 탈염 올리고뉴클레오티드를 1.5 mL의 물을 이용하여 컬럼으로부터 용출시키고;

[2049] 용출된 올리고뉴클레오티드를 UPLC 내에 주입하여 조 순도를 평가하였다.

[2050] 예시적인 UPLC 분석 공정은 다음과 같았다. 출원인은 체류 시간이 실행 조건, 예를 들어, 완충제의 배치, 구배, 샘플 조성 등으로 인해 변할 수 있음을 주목한다.

[2051] A: 100 mM HFIP, 10 mM TEA(물 중)

[2052] B: 100% 아세토니트릴

[2053] 유량: 0.8 mL/min

[2054] 온도: 55℃

[2055] 컬럼: 워터스 어퀴티(Waters Acquity) BEH C18 1.7 um 2.1 x 50 mm

[2056] 구배: 10 min 내에 3~13%

[2057] 입증된 바와 같이, 제공된 기술은 특히, 예상치 못하게 높은 조 순도 및/또는 수율을 생성할 수 있다(예를 들어, B6의 경우 34%와 비교하여 B19의 경우 47.6%, B56의 경우 44.3%, 및 B110의 경우 75.2% (59%)). 제공된 기술을 사용하여 수백 그램의 치료용 올리고뉴클레오티드 제제를 제조하였다.

[2058] 당업자는 설명된 기술(예를 들어, 시약, 농도, 조건, 용매 등)이 개선된 결과(예를 들어, 수율, 순도 등)를 달성하도록 조정될 수 있음을 인식하고 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, XH를 상기 기술된 것보다 더 낮은 농도(예를 들어, 0.2 M 미만)로 이용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, XH를 약 0.1 M로 이용하였다. 일부 실시 형태에서, XH는 염기를 포함하는 용액, 예를 들어 피리딘-아세토니트릴 용액 중 약 0.1 M로 이용하였다(예를 들어, 피리딘 및 아세토니트릴 중 1: 1(v/v)의 0.2 M XH). 일부 실시 형태에서, 더 낮은 농도는 개선된 생성물 수

율 및/또는 순도(예를 들어, 특정한 원하지 않는 생성물(예를 들어, 원하는 포스포로티오에이트 연결 대신 포스페이트 연결을 갖는 부산물)의 관점에서, 1.5, 2, 3, 4, 5배 이상의 개선)를 제공한다. 일부 실시 형태에서, 황화 시약 조성물은 약 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 이하의 염기, 예를 들어 피리딘(v/v)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 티올화 공정은 매우 강력하며; 예를 들어, 새로운 무수 아세토니트릴 및 피리딘을 새로운 병으로부터 직접적으로 사용하는 경우 추가 건조 단계가 필요하지 않다. 일부 실시 형태에서, 접촉 시간은 동일한 길이, 예를 들어 6분으로 유지하였다. 일부 실시 형태에서, 시약의 당량을 유지하기 위하여, 예를 들어 XH를 더 낮은 농도로 유지하기 위하여 용액의 총량을 증가시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산화는 피리딘/물 중의 요오드를 사용하여 수행하였으며, 이는 더 안전하고 증가된 순도 및/또는 수율을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 고체 지지체, 예를 들어, CPG를 최적화할 수 있으며; 예를 들어, 일부 실시 형태에서, CPG는 예를 들어 대략 50~90, 60~70, 60~80, 60~90, 70~80, 70~90 umole/g 등의 제1 염기의 로딩량, 및/또는 예를 들어, 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, 0.29~0.3 cc/g 등의 벌크 밀도를 갖는다.

[2059] 일부 경우에, 조 올리고뉴클레오티드는 다양한 크로마토그래피 기술, 예를 들어, US2015100197, US9744183, US9605019, US9394333, US8859755, US20130178612, US8470987, US8822671, US20150211006, US20170037399, WO2017/015555, WO2017/015575, WO2017/062862 등에 기술된 것을 사용하여 정제하였다.

[2060] **실시예 5. 제공된 기술은 올리고뉴클레오티드를 고효율로 제공할 수 있다.**

[2061] 특히, 제공된 기술은 높은 수율 및/또는 순도를 갖고, 선택적으로, 각 올리고뉴클레오티드에 대한 화학 및 입체화학이 정밀하게 제어된 올리고뉴클레오티드의 매우 효율적인 합성에 특히 유용하다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 플레이트 포맷의 올리고뉴클레오티드의 콜렉션의 제조 방법을 제공한다. 플레이트 포맷에 유용한 규모로 병렬로 올리고뉴클레오티드를 합성하기 위한 예시적인 절차가 아래에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 선택적으로 각각의 올리고뉴클레오티드의 화학적 변형 및 입체화학이 독립적으로 제어된 올리고뉴클레오티드의 고처리량 제조 기술을 제공한다. 당업자는 정확한 조건, 예를 들어 용매, 농도, 반응 시간 등이 추가로 조정될 수 있음을 인식한다.

[2062] DPSE(키랄 제어된 뉴클레오티드간 연결을 위하여) 및 시아노에틸 아미다이트(스테레오랜덤 또는 포스페이트 뉴클레오티드간 연결을 위하여)를 이소부티로니트릴, 아세토니트릴 또는 이들의 조합에서 0.1 M로 제조하였다. 전형적으로 이소부티로니트릴을 사용하였다. 일부 실시 형태에서, 이소부티로니트릴과 아세토니트릴의 조합을 이용하였다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 약 10%, 15%, 20% 등의 디클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란을 특정 아미다이트를 위하여 이용하였다. 1 umol 표준 CPG 컬럼을 사용하였다. 다른 지지체, 예를 들어, Nittophase(예를 들어, NITTOPHASE® 고체 지지체, NITTOPHASE® HL 고체 지지체 등), Universal 지지체 등도 이용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 96개의 1-umol 컬럼의 플레이트를 합성에 사용하였고, 여기서 각각의 컬럼은 독립적으로 그리고 선택적으로, 원하는 대로 구조적 요소가 제어된 설계된 올리고뉴클레오티드를 제조하는 데 이용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, C18 카트리지 정제를 정제에 사용한다면 합성은 DMT-온(on)으로서 수행하였다. 사용한 예시적 시약은 다음과 같았다:

[2063] 탈차단 용액 -디클로로메탄 중 3% 트리클로로아세트산

[2064] 활성화제 1- 아세토니트릴 중 0.25 M ETT

[2065] 활성화제 2 - 아세토니트릴 중 0.5 M CMIMT

[2066] Cap A - 테트라하이드로푸란/2,6-루티딘/아세트산 무수물 (80/10/10)

[2067] 산화 - THF/피리딘/H_2O (70/20/10) 중 0.02 M 요오드

[2068] 티올화 시약 - 피리딘 중 0.2 M 잔탄 히드라이드

[2069] Cap B - THF 중 16% n-메틸이미다졸

[2070] 전형적인 사이클은 다음과 같았다:

[2071] 탈차단; 그 후 이중 커플링; 그 후 단지 Cap A; 그 후 산화 또는 티올화; 그 후 Cap A 및 B (전형적으로 1: 1)

[2072] 모든 아미다이트를 전형적으로 이중 커플링시켰다. 각각의 커플링은 성장 중인 사슬에 대하여 9.5 당량의 아미다이트였다. 전형적으로 활성화제 1을 시아노에틸 아미다이트와 함께 사용하였다. 전형적으로 활성화제 2를 DPSE 아미다이트와 함께 사용하였다. 활성화제 1/시아노에틸 아미다이트의 비는 전형적으로 2.9였다. 활성화제 2/DPSE 아미다이트의 비는 전형적으로 5.8이었다. 커플링 시간은 아미다이트에 따라 대략 2 내지 6분의 범위이다.

[2073] 올리고뉴클레오티드 사슬의 합성 후, 탈보호의 첫 번째 단계는 전형적으로 디에틸아민 세척이었다: 400 uL의 20% DEA를 각각의 컬럼에 첨가하고 5분에 걸쳐 배출되도록 한 후 완전히 견인하였다. 세척을 총 1200 uL 및 15분 동안 2회 더 반복하였다. 그 후 올리고뉴클레오티드/고체 지지체를 5 x 200 uL의 아세토니트릴로 세척하고 진공을 적용하여 건조시켰다. 일부 실시 형태에서, 단계는 5'-보호기를 유지시키는 시약 및/또는 조건을 이용하고; 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제2 단계는 DMT를 유지시킨다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 추가 염기를 포함한다. 당업자는 조건 및/또는 시약이 본 발명에 따라 지지체의 유형, 2'-변형, 5'-보호(예를 들어, DMT) 온(on) 또는 오프(off) 등을 고려하여 조정될 수 있음을 인식한다. 일부 실시 형태에서, 제2 탈보호 단계는 DMF/물/TEA/TEA.3HF, 이어서 수산화암모늄을 이용한 처리였다: 디메틸포름아미드 / 물 / 트리에틸아민 / 트리에틸아민-트리히드로플루오라이드 용액을 다음의 비로 제조하였다: TEA.3HF 0.5 mL; TEA 0.877 mL; DMF 7.77 mL; 및 물 1.55 mL.이 플루오라이드 용액 250 uL를 고체 지지체, 예를 들어 CPG에 첨가하고, 적합한 시간, 예를 들어 5시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 그 후, 375 uL의 NH_4OH를 직접 첨가하고 35℃에서 24시간 인큐베이션하였다. 샘플을 96웰 플레이트 필터(PTFE 0.45 uM)를 사용하여 여과하였다. 그 후, 이들을 4 x 250 uL의 물로 세척하였다. 그 후, 생성물을 카트리지 정제 및/또는 다른 정제 방법을 통해 선택적으로 정제하였다. 일부 실시 형태에서, DMT를 하나 이상의 정제 공정 동안 제거할 수 있다. 대안 적으로, 5'-보호기, 예를 들어 DMT를 정제(예를 들어, HPLC, UPLC 등) 전에 제거할 수 있다.

[2074] **실시예 6. 제공된 기술은 작업을 유의하게 단순화할 수 있다.**

[2075] 특히, 제공된 기술은 특히 대규모 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 작업을 크게 개선시킬 수 있다. 당업자라면, 용기로부터의 고체 지지체를 상이한 단계를 위한 용기로 옮기는 것이 효율을 유의하게 저하시키고 비용을 증가시킬 수 있음을 인식한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 전형적으로 전통적인 올리고뉴클레오티드의 온-컬럼 합성에서 오프-컬럼으로 수행되는 특정 공정을 수행함으로써 효율을 개선시키고/시키거나 비용을 감소시키는 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 발명은 온-컬럼 탈보호 및/또는 절단을 위한 기술을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 확장성을 개선시킨다. 일례를 하기에 설명하였다.

[2076] 키랄 보조제의 온-컬럼 제거.

[2077] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 컬럼 상에서의 키랄 보조제의 제거 기술을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, DPSE 보조제를 컬럼 상에서 제거하였다. 일부 실시 양태에서, TEA-HF 칵테일을 반응 용기 (100 mL/mmole)에 충전시켰다. 반응 용기를 상향 유동 배향으로 컬럼에 연결시켰다. DPSE 키랄 보조제의 제거를 완료하기 위해 적합한 온도 (일부 실시 형태에서, 실온)에서 6+/-0.5시간 동안 적합한 펌프를 사용하여 TEA-HF 칵테일을 순환시켰다. 이 단계 동안 지지체로부터 약 80%의 일부 생성물이 절단될 수 있다. 키랄 보조제의 탈보호는 전형적으로 6+/-0.5시간 후에 완료되었다. TEA-HF 칵테일은 적합한 양, 예를 들어, 1 cv의 DMSO : 물 (5: 1)의 용액을 이용하여 컬럼으로부터 플러싱하여 TEA-HF 칵테일을 컬럼으로부터 제거하였으며, 상기 단계는 다음 단계에서 수산화암모늄의 첨가시 침전을 방지할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 반응물 및/또는 용기를 예를 들어 0℃까지 냉각시켰다.

[2078] 지지체로부터의 생성물의 온-컬럼 절단.

[2079] 일부 실시 형태에서, 남아 있는 생성물은 실온에서 30분 동안 수산화암모늄 (200 mL/mmole)으로 처리함으로써 지지체로부터 절단한다. 컬럼을 1 cv의 새로운 수산화암모늄으로 플러싱하여 컬럼으로부터의 생성물의 회수를 완료하였다. 일부 실시 형태에서, 절단 단계로부터의 생성물 용액은 키랄 보조제의 온-컬럼 제거된 생성물 용액을 포함하는 용기와는 다른 별개의 용기 내에 수집하였다.

[2080] 탈보호.

[2081] 수산화암모늄 생성물 용액을 교반하면서 TEA-HF 생성물 용기로 옮겼다. 온도를 증가시키고 24시간 동안 37±2℃에서 유지시켰다. 일부 실시 형태에서, 증가된 온도를 유지하는 것은 특정 보호기, 예를 들어 구아노신 염기의

엑소시클릭 고리 상의 iBu를 완전히 제거하기 위해 중요하다. 출원인은 온도가 너무 높을 수는 없음을 주목한다. 일부 실시 형태에서, 반응 온도가 높으면(예를 들어, 45℃), 조 샘플 중의 포스페이트 함량(원하는 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결 대신에)이 증가할 수 있음이 관찰되었다.

[2082] 여과.

[2083] 조 탈보호 물질을 10 uM 필터, 이어서 0.45 uM 필터로 여과하였다. 일부 실시 형태에서, 제2 여과는 정제 장비(예를 들어, 펌프, 컬럼 등)를 보호하고/하거나 정제 공정을 용이하게 한다.

[2084] TEA.HF의 1X 용액 (1 L)의 제조를 위한 예시적인 레시피

[2085]

용매/시약	필요한 부피 (mL)	프렙(prep)의 총 부피 (mL)
DMSO	777 ± 39	1000
물	155 ± 7.8	
트리에틸아민 (TEA)	18 ± 0.9	
트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (TEA.3HF)	50 ± 2.5	

[2086] 예시적인 Wv-3473의 절단 및 탈보호 파라미터

[2087]

공정 단계	파라미터	PD 캠페인
질소를 이용한 고체 지지체의 건조	온도	실온
	질소 또는 아르곤 압력	LT 30 psi
	건조 시간	NLT 30 min
1X TEA-HF 처리 (첫 번째 C 및 D)	반응 용기	TEA-HF 용액에 적절한 것
	시약	DMSO/H_2O(5/1, v/v) 중 1.0 X TEA-HF
	부피	100 ±5 mL/ mmol
	반응 온도	27± 2.5℃
	유량	400cm/hr
	반응 시간	6+/-0.5 hr
	컬럼 플러시	DMSO: 물 (5: 1)
	컬럼 플러시 부피	1cv
컬럼 상에서의 지지체로부터의 절단	용기	TEA-HF/수산화암모늄 용액에 적절한 것
	시약	진한 NH_4OH (28~30%)
	시약 부피	200 ±5 mL/mmol
	반응 시간	24 ± 1 hr
	반응 온도	37+/-2℃
	컬럼 플러시	수산화암모늄
	컬럼 플러시 부피	1cv
보호기의 제거	용기	TEA-HF/수산화암모늄 용액에 적절한 것
	시약	진한 NH_4OH (28~30%)
	시약 부피	200 ±5 mL/mmol
	반응 시간	24 ± 1 hr
	반응 온도	37+/-2℃
여과	코스 여과	10~40 μm 필터
	미세 여과	0.45~0.2 μm 필터
	지지체 세척 용액	WFI
	지지체 세척액 부피	200 ~ 350 mL/mmole

[2088] **실시예 7. 고체 또는 용액으로서의 올리고뉴클레오티드 생성물.**

[2089] 본 발명은 다양한 형태의 올리고뉴클레오티드 생성물을 제공할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 생성물은 고체로서 제공되었다. 일부 실시 형태에서, 생성물은 예를 들어 물, 염 용액 또는 완충제 중 용액으로 제공되었다.

[2090] 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 생성물, 예를 들어 상기 실시예로부터의 WV-3473을 동결건조시키고, 예를 들어 HDPE 병에 패키징하였다. 적절한 비히클(예를 들어, 물, 염 용액, 식염수 등)에서 동결건조 고체를 적합한 목표 농도까지 재구성함으로써 투여용 완제의약품을 제조할 수 있다.

[2091] 일부 실시 형태에서, 생성물, 예를 들어 상기 실시예로부터의 WV-3473을 대상체에게 투여하기 위해 사용한 농도

와 비교하여 전형적으로 높은 농도의 용액으로서 제공하였다. 본 발명에 따라 다양한 용매를 이용할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 용매는 물(예를 들어, 주사 등급의 물)이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 염 용액, 예를 들어 약물 제형, 주사 등에 사용되는 식염수 용액이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 완충제, 예를 들어 PBS, DPBS 등이다. 적절한 비히클(예를 들어, 물, 염 용액, 식염수 등)을 사용하여 생성물을 적합한 목표 농도까지 재구성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 액체 제형은 특정 이점을 제공하고, 예를 들어 일부 실시 형태에서 동결건조 공정의 제거 및 관련 작업은 높은 생성물 순도 및/또는 수율을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 액체 제형(액체 원료 의약품)은 약물 생성물 바이알링 단계를 단순화하고/하거나, 효율을 개선시키고/시키거나 비용을 낮춘다.

[2092] 최종 DF 단계 동안 정용 여과(DF) 완충제로서 DPBS를 사용하는 절차를 아래에 설명하였다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 다른 용액, 예를 들어 염 용액, 완충제(예를 들어, PBS) 등을 사용할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 다양한 공정 화학 기술에 대한 테스트 올리고뉴클레오티드인 WV-3473이었다.

[2093] 특정 장비, 원료 및 공정 보조제

[2094]

장비/재료	설명/양	자산 ID/로트 번호	공급업체
장비	SARTOFLOW® 스마트(Smart) TFF 시스템 (직교류 여과 시스템)	100368-703-TFF-001	사토리우스(Sartorius)
카세트	2K SARTOCON® CELL(슬라이스 정밀여과 세트)	71146123	사토리우스
샘플	WV-3473 정제 풀	PD_1821020101_Pool	N/A
주사용 물(WFI)	20 L	1959059	깁코(Gibco)
DPBS 1x	6 L	1967621	깁코
500 mL 의 코닝(Corning) 스토리지(Storage) 병	1	430282	코닝
150 mL 의 코닝 스토리지 병	3	431175	코닝
pH/전도도 측정기	메틀러-톨레도(Mettler-Toledo)	100317-204-PCM-001	메틀러-톨레도

[2095] DPBS 1x(칼슘 무함유, 마그네슘 무함유) 매질 제형

[2096]

성분	MW	농도 (mg/L)	mM
염화칼륨 (KCl)	75.0	200.0	2.6666667
제 1 인산칼륨 (KH_2PO_4)	136.0	200.0	1.4705882
염화나트륨 (NaCl)	58.0	8000.0	137.93103
제 2 인산나트륨 (Na_2HPO_4-$7H_2O$)	268.0	2160.0	8.059702

[2097] 예시적인 한외여과(UF) /DF 단위 작업 흐름: 처음 농축 (UF) (목표: 20 mg/mL), 그 후 첫 번째 정용여과 (DF) (투과 조건: ≤ 1 mS/cm), 그 후 두 번째 정용여과 (DF) (DPBS, ≥ 10 DV, pH 7), 그 후 최종 농축 및 헹굼 (DPBS) (목표 ≥36 mg/mL).

[2098] WV-3473의 처음 농축 (UF)

[2099] 2 X 0.1 M^2 2K SARTOCON® 슬라이스 셀룰로오스 막을 SARTOFLOW® 스마트 TFF 시스템에 설치하고 상기 유닛을 0.5 N NaOH 및 WFI로 세정하였다. 그 후 20 L LDPE 병에서 정제 단계로부터의 풀링된 샘플 (13.8 L, 362,112 OD)을 상기 시스템에 연결된 외부 연동 펌프에 부착시켰다.

[2100] 600 OD/mL의 농도를 목표로 하여, 재순환 공급 탱크 중량은 '자동' 모드에서 WIRC2100 로드 셀 모듈을 사용하여 600 g (600 mL)으로 설정하였다. 그 후 노브를 시계 반대 방향으로 돌려 투과 제어 밸브를 완전히 열었다. 순환 펌프 설정을 30%로 하고 2.5~3.0 bar의 TMP를 목표로 하여, PIR2600이 2.5~3.0 bar의 값을 기록할 때까지 보유 압력 제어 밸브를 조심스럽게 시계 방향으로 돌렸다. 이러한 설정을 이용하면 최대 77 g/min의 초기 투과 유량이 기록되었다. 그 후 초기 한외여과를 하기에 요약된 바와 같이 수행하였다:

[2101] 초기 UF:

파라미터	설정값
카세트	2K SARTOCON® CELL
샘플의 양	362,112 OD
카세트 면적	2 x 0.1 M^2
샘플 부피	13,800 mL
목표 UF 부피	600 mL
목표 UF 농축	600 OD/mL
순환 펌프 세팅	30%
TMP	2.5~3.0 bar
처음 투과 유량	77 mL/min
최종 투과 유량	60 mL/min
잔류물 pH	9.75
처음 투과 조건	103.1 mS/cm

[2102]

[2103] 물을 이용한 첫 번째 정용여과 (DF): 샘플을 공급 탱크에서 600 mL, 600 OD/mL까지 농축한 후, 20 L LDPE 병을 WFI의 20 L 백으로 교체하고 외부 연동 펌프에 부착하였다. 위에서 설정한 것과 동일한 조건을 사용하여 투과물 전도도가 ≤ 1000 μS/cm가 될 때까지 정용여과 (DF)를 수행하였으며, 이는 하기에 요약된 바와 같았다:

파라미터	설정값
카세트	2K SARTOCON® CELL
샘플의 양	362,112 OD
카세트 면적	2 x 0.1 M^2
공급 탱크 부피	600 mL
공급 탱크 농도	600 OD/mL
순환 펌프 세팅	30%
TMP	2.5~3.0 bar
투과물 유량	60~77 mL/min
처음의 잔류물 pH	9.75
최종 잔류물 pH	8.65
처음 투과 조건	103.1 mS/cm
최종 투과 조건	866 μS/cm

[2104]

[2105] DPBS를 이용한 두 번째 정용여과 (DF): 상기에 기술한 바와 같은 DF 후, WFI 백을 6 L의 DPBS로 교체하고 외부 연동 펌프에 부착시켰다. 상기 설정된 동일한 조건을 사용하여, 10개의 DV가 교환될 때까지 DPBS를 사용하여 최종 정용여과 (DF)를 수행하였다. 이 단계 동안 pH는 8.65에서 7.03까지 강하하였다. 측정된 최종 투과물 전도도는 ≥ 13 mS/cm였다. 파라미터 세트의 일례가 하기에 요약되어 있다:

파라미터	설정값
카세트	2K SARTOCON® CELL
샘플의 양	362,112 OD
카세트 면적	2 x 0.1 M^2
공급 탱크 부피	600 mL
공급 탱크 농도	600 OD/mL
순환 펌프 세팅	30%
TMP	2.5~3.0 bar
투과물 유량	60~77 mL/min
처음의 잔류물 pH	8.65
최종 잔류물 pH	7.03
처음 투과 조건	866 mS/cm
최종 투과 조건	13.65 μS/cm

[2106]

[2107] 최종 농축 및 헹굼: DPBS DF 단계의 완료 후, WIRC2100 로드 셀 모듈을 "off" 모드로 설정하여 외부 연동 펌프를 중지하였다. 상기에 기술된 바와 같은 다른 모든 파라미터를 유지하면서, 공급 탱크 중량이 100 g (100 mL)이 될 때까지 샘플을 농축시켰다. 그 후 노브를 시계 반대 방향으로 돌려 1개의 잔류물 압력 제어 밸브를 완전히 열었다. 그 후 노브를 시계 방향으로 돌려 1개의 투과물 제어 밸브를 완전히 닫았다. 그 후, 순환 펌프 세팅을 70%로 하여 생성물을 500 mL 살균 코닝 병 내로 배출시켰다. 공급 탱크를 2 x 50 mL의 DPBS로 헹구고 헹굼물

을 2개의 별개의 150 mL 살균 코닝 병 내로 배출시켰다. 그 후, 3개의 병의 OD를 측정하여 수율 및 회수율을 결정하였다. 그 후, 벌크 생성물 및 상기 2개의 린스를 합하여 농도가 1523 OD/mL인 생성물을 수득하였다. 예시적인 결과가 하기에 요약되어 있다:

파라미터	설정값
카세트	2K SARTOCON® CELL
샘플의 양	362,112 OD
카세트 면적	2 x 0.1 M^2
처음 공급 탱크 부피	600 mL
최종 공급 탱크 부피	100 mL
순환 펌프 세팅	70%
TMP	0.0~3.5 bar
벌크 부피	140 mL
벌크 OD	273,700
린스 1 의 부피	50
린스 1 의 OD	55,050
린스 2 의 부피	50 mL
린스 2 의 OD	36,750
최종 생성물 농도	1523 OD/mL
회수	365,500
회수율 %	100.9%

[2108]

[2109] **실시예 8. 조 생성물의 UF/DF.**

[2110] 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 하나 이상의 정제 단계 전에 시약, 부산물, 염 등의 제거를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이러한 화학 물질의 제거는기구를 보호하고/하거나, 작업을 용이하게 하고/하거나, 효율 및 결과를 개선시키고/시키거나 비용을 낮추는 것을 돕는다. UF/DF를 사용한 일례가 하기에 설명되어 있다.

[2111] 조 WV-3473을 여과시키고 (0.22 uM) 2℃에서 보관하였다. 일부 실시 형태에서, 보관시에 침전이 일어나며, 용액은 예를 들어 조 용액에 존재하는 염, 유기 용매 등으로 인해 임의의 이론에 구애되고자 함이 없이 탁하고 흐린 혼합물로 변할 수 있다. 전형적으로, 혼합물의 샘플을 물로 희석할 때 (예를 들어, X 5), 투명한 용액이 형성되었다. 또한 탁한 물질을 여과하여 (0.22 uM) 투명 용액을 얻을 수 있다.

[2112] 하나의 예시적인 절차에서, 여과된 조 물질 (600 mL, 61,200 OD)을 물로 5 L 매질 병 내로 X5로 희석시켰다. 0.1 M^2 2K SARTOCON® 슬라이스 셀룰로오스 막을 갖춘 SARTOFLOW® 스마트 TFF 시스템을 사용하여 예시적인 샘플의 UF/DF 파라미터 및 데이터가 하기에 요약되어 있다.

파라미터	PD 설정값
카세트	2K SARTOCON® 슬라이스 카세트 셀룰로오스 막
샘플의 양	61,200 OD
카세트 면적	1 x 0.1 M^2
샘플 부피	600 mL
희석 후 샘플 부피	3000 mL
목표 UF 부피	200 mL
목표 UF 농축	300 OD/mL
DF 부피	NLT 7 DV
순환 펌프 세팅	30%
TMP	3.0 bar
투과물 유량	45 mL/min
처음의 잔류물 pH	11.5
최종 잔류물 pH	9.4
처음의 잔류물의 조건	3.1 mS/cm
최종 잔류물의 조건	1.037 mS/cm
회수	58,000 OD
회수율 %	95%
UF/DF 전 조 순도	60.1%
UF/DF 후 조 순도	62.6%

[2113]

[2114] **실시예 9. 예시적인 합성 후 공정**

[2115] 올리고뉴클레오티드의 정제, 제형화 등에 다양한 기술이 이용될 수 있다. 정제, UF/DF, 동결건조 등을 포함하여 올리고뉴클레오티드의 합성 후 프로세싱에 유용한 특정한 예시적 공정이 하기에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 음이온 교환 수지 정제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제공된 기술은 AEX 정제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, AEX 정제는 LEWA 정제 스키드를 사용하여 20 mg/mL의 로딩을 목표로 하는 TSKgel SuperQ 5PW (20 μm)에서 수행한다. 일부 실시 형태에서, 음이온 교환 수지는 개선된 정제 순도 및 수율을 제공한다. 일부 실시 형태에서, UF/DF는 SARTOFLOW® 어드밴스드(Advanced) 시스템에서 수행하는 반면, 동결건조는 VirTis Lyo 시스템에서 수행하였다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, WV-3473을 CPG 고체 지지체에서 예를 들어, 1.26 mmol로 제조하였다. 예로서, 일부 실시 형태에서, 제조는 고상 합성 (1.26 mmol), 그 후 탈실릴화 (1X 용액) (DPSE 보조제의 제거), 그 후 절단 및 탈보호 (진한 NH_4OH), 그 후 정제 (TSKgel SuperQ 5PW), 그 후 UF/DF (SARTOCON® 2K), 그 후 동결건조 (이는 생성물 올리고뉴클레오티드가 예를 들어 상기 실시예에 기술된 바와 같이 고농도 용액으로서 제공되는 경우 UF/DF로 선택적으로 대체될 수 있음)를 포함한다.

[2116] 특정 약어:

ACN	아세토니트릴
AEX	음이온 교환 크로마토그래피
C&D	절단 및 탈보호
cGMP	현재 우수한 제조 관행
DNA	데옥시리보핵산
DPSE	(S)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((S)-피롤리딘-2-일)-에탄-1-올
HDPE	고밀도 폴리에틸렌
LC/MS	액체 크로마토그래피/질량 분광법
MP	모크(Mock) 풀
MWCO	분자량 컷오프
NA	해당 없음
NLT	이상
NMT	이하
OD	광학 밀도
OP 4OO	올리고 파일럿(Oligo Pilot) 400 합성기
TFF	접선 유동 여과
UF/DF	한외여과/정용여과
UPLC	초고압 액체 크로마토그래피
UV	자외선

[2117]

[2118] 예시적 크로마토그래피.

[2119] 예시적 TSKgel SuperQ 5PW (20 μm) 컬럼 패킹 조건

[2120] 압축 계수: 1.20

[2121] 컬럼을 패킹하기 위하여 ≥10 Bar (150 psi)를 목표로 함

[2122] 패킹 전에 2~3회 정의

[2123] 패킹 전 슬러리 농도: 65~70%

[2124] 패킹 완충제: 20% 에탄올

[2125] 베드가 안정되도록 컬럼을 하룻밤 압력 (DAC 모드) 하에 둔다.

[2126] 20 mg/mL의 로딩에서, 2 내지 8℃에서 보관시 중화된 분획에서 침전이 관찰됨

[2127] 예시적 컬럼 효율 테스트

공정 단계	파라미터	PD 설정값	MFG 설정값
평형화	*유량*	60 cm/hr	60 cm/hr
	온도	주위 온도	주위 온도
	평형화 용액	0.4 M NaCl/물	0.4 M NaCl/물 또는 0.4 M NaCl/15% EtOH
	평형화 부피	NLT 3 CV	NLT 3 CV
주입	*주입 용액*	0.8 M NaCl/물	0.8 M NaCl/물 또는 0.8 M NaCl/15% EtOH/7% 아세톤
	주입 부피	1~3% CV	1~3% CV
용출	*용출 용액*	0.4 M NaCl/물	0.4 M NaCl/물 또는 0.4 M NaCl/15% EtOH
	용출 부피	NLT 1.5 CV	NLT 1.5 CV
린스	*린스 부피*	물	물
	린스 용액	NLT 2 CV	NLT 2 CV
보관	*보관 용액*	20% EtOH/물	20% EtOH/물
	보관 부피	NLT 2 CV	NLT 2 CV
허용 기준	*비대칭*	0.8~3.5	0.8~3.5

[2128]

[2129] 예시적인 크로마토그래피 공정 파라미터

공정 단계	파라미터		PD 설정값	
조악한 제조	*온도*		주위 온도	주위 온도
	여과		0.2~1.2 μm 필터 유닛	0.2~1.2 μm 필터 유닛
	WFI 를 이용한 조악한 희석		필요할 경우 ≤ 12 $mScm^{-1}$ 의 조건까지 희석시킴	필요할 경우 ≤ 12 $mScm^{-1}$ 의 조건까지 희석시킴
크로마토그래피 컬럼	*규모*		0.4~1 mmol	10 mmol
	매체		TSKgel SuperQ 5PW	TSKgel SuperQ 5PW
	직경		2.5 cm	10 cm
	베드 높이		30 ± 2 cm	30 ± 2 cm
	CV		목표: 147.3 mL	목표: 2.4 L
	로딩량 범위 (mg/mL)		10~20 mg/mL	10~20 mg/mL
	로딩량 범위 (OD/mL)		300~600 OD/mL	300~600 OD/mL
	컬럼 온도		주위 온도	주위 온도
	이동상	*용출제 A*	20 mM NaOH	20 mM NaOH
		용출제 B	20 mM NaOH + 2.5 M NaCl	20 mM NaOH + 2.5 M NaCl
		용출제 B 의 목표 조건	168 ± 5 mScm-1	168 ± 5 mScm-1
		CIP A 용액	20 mM NaOH	20 mM NaOH
		CIP B 용액	20 mM NaOH, 2.5 M NaCl(7% ACN 을 포함함)	20 mM NaOH, 2.5 M NaCl(7% ACN 을 포함함)
		SIP 용액	0.5 M NaOH	0.5 M NaOH
		린스 용액	WFI	WFI
컬럼 CIP/소독	*고 pH 워시(Wash) I (컬럼 워시)*	*조성*	100% SIP 용액	100% SIP 용액
		부피	1 CV	1 CV
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr

[2130]

공정 단계	파라미터		PD 설정값	
	용출제 B 의 평형화(컬럼 워시)	조성	100% CIP B 용액	100% CIP B 용액
		부피	2 CV	2 CV
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
	용출제 A 의 평형화(컬럼 워시)	조성	100% 용출제 A	100% 용출제 A
		부피	1 CV	1 CV
		유량	200 cm/r	200 cm/r
	A/B 구배 CIP	유량	200 cm/hr	200 cm/hr
		조성	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		부피 (CV)	0.5	0.5
		조성	0% A; 100% B (등용매 홀드)	0% A; 100% B (등용매 홀드)
		부피 (CV)	0.4	0.4
		조성	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		부피 (CV)	0.1	0.1
		조성	100% A; 0% B (등용매 홀드)	100% A; 0% B (등용매 홀드)
		부피 (CV)	0.5	0.5
		조성	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		부피 (CV)	0.5	0.5
		조성	0% A; 100% B (등용매 홀드)	0% A; 100% B (등용매 홀드)

[2131]

공정 단계	파라미터		PD 설정값	
		부피 (CV)	0.4	0.4
		조성	0%A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0%A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		부피 (CV)	0.1	0.1
		조성	100% A; 0% B (등용매 홀드)	100% A; 0% B (등용매 홀드)
		부피 (CV)	0.5	0.5
		조성	100% A --> 0% A; 0% B --> 100 %B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100 %B
		부피 (CV)	0.5	0.5
컬럼 CIP/소독		*조성*	0% A; 100% B (등용매 홀드)	0% A; 100% B (등용매 홀드)
		부피 (CV)	0.4	0.4
		조성	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		부피 (CV)	0.1	0.1
		조성	100% A; 0% B (등용매 홀드)	100% A; 0% B (등용매 홀드)
		부피 (CV)	0.5	0.5
		조성	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		부피 (CV)	0.5	0.5
		조성	0% A; 100% B (등용매 홀드)	0% A; 100% B (등용매 홀드)
		부피 (CV)	0.4	0.4

[2132]

공정 단계	파라미터		PD 설정값	
	고 pH 워시 (컬럼 소독)	조성	100% SIP 용액	100% SIP 용액
		부피	0.6 CV	0.6 CV
		유량	115 cm/hr	115 cm/hr
	고 pH 워시 (컬럼 소독)	조성	100% SIP 용액	100% SIP 용액
		부피	0.4 CV	0.4 CV
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
	고 pH 워시 (컬럼 소독)	조성	100% SIP 용액	100% SIP 용액
		부피	0.5 CV	0.5 CV
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
	고 pH 홀드	홀드 시간	NLT 60 min	NLT 60 min
	물 워시 (컬럼 소독)	조성	100% 물	100% 물
		부피	NLT 4.5 CV 또는 pH ≤ 9 가 될 때까지	NLT 4.5 CV 또는 pH ≤ 9 가 될 때까지
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
	물 샘플링 (컬럼 소독)	조성	100% 물	100% 물
		부피	1.3 CV	1.3 CV
		유량	NLT 40 cm/hr	NLT 40 cm/hr
	QC 테스트	내독소	<0.25 EU/mL	<0.25 EU/mL
		UV	<0.05 AU	<0.05 AU
로딩 전/ 평형화	A 워시 1	조성	200 cm/hr	200 cm/hr
		부피	NLT 2 CV	NLT 2 CV
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
	B 워시	조성	N/A	N/A
		부피	N/A	N/A
		유량	N/A	N/A
	A 워시 2	조성	N/A	N/A

[2133]

공정 단계	파라미터		PD 설정값	
		부피	N/A	N/A
		유량	N/A	N/A
로딩/로딩 후 워시	*샘플 로딩*	*조성*	N/A	N/A
		온도	주위 온도	주위 온도
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
	로딩 후 워시/재평형화	*조성*	100% 용출제 A	100% 용출제 A
		부피	NLT 2 CV	NLT 2 CV
		유량	200 cm/hr	200 cm/hr
구배 용출	*바이패스를 통한 혼합 루프 평형화*		N/A	N/A
	등용매적 단계		N/A	N/A
	등용매적 단계의 부피		N/A	N/A
	구배 시작점		0% B	0% B
	전도도 시작		TBA	TBA
	구배 1 종점		25% B	25% B
	전도도 끝		TBA	TBA
	구배 1 의 지속 기간		5 CV (0~25%)	5 CV (0~25%)
	등용매 홀드		25% B	25% B
	등용매 홀드의 부피		1 CV	1 CV
	구배 2 시작점		25%	25%
	전도도 시작		TBA	TBA
	구배 2 종점		90% B	90% B
	전도도 끝		TBA	TBA
	구배 2 의 지속 기간		15 CV (25~90%)	15 CV (25~90%)
	유량		200 cm/hr	200 cm/hr
	분획화 UV 감시_280 nm		≥1000 mAU	≥1000 mAU
	분획 크기		목표: 20% CV	목표: 20% CV
	분획 부피		30 mL	500 mL

[2134]

공정 단계	파라미터		PD 설정값	
	분획의 중화 및 보관	*시약*	2 M 제 1 인산나트륨 완충제	2 M 제 1 인산나트륨 완충제
		부피	분획 1 mL 당 NLT 10 µL	분획 1 mL 당 NLT 10 µL
		목표 pH	7.0-8.0	7.0-8.0
		개산된 분획 농도	N/A	
		개산된 분획의 수	N/A	
		분획 보관 조건	2~8°C	2~8°C
용출 후 워시 및 컬럼 평형화	*워시 B 의 조성*		100% 용액 B	100% 용액 B
	워시 B 의 부피		NLT 3 CV	NLT 3 CV
	유량		200 cm/hr	200 cm/hr
	워시 A 의 조성		100% 용액 A	100% 용액 A
	워시 A 의 부피		NLT 3 CV	NLT 3 CV
예상 회수율	*FLP 회수율*		≥ 80 %	≥ 80 %
예상 풀 순도	*%FLP*		≥ 85 %	≥ 85 %

[2135]

[2136] 한외여과(UF) / 정용여과(DF)

[2137] UF/DF 공정 파라미터. 일부 실시 형태에서, 막은 재사용 테스트를 통과할 경우 재사용될 수 있다.

공정 단계	파라미터	PD 설정값	MFG 설정값
셋업	*카세트*	SARTOCON® 슬라이스 카세트 셀룰로오스 막	SARTOCON® 슬라이스 카세트 셀룰로오스 막
	규모	0.5~2.0 mmol	10 mmol
	카세트 면적	2 x 0.1 M^2	1 x 0.6 M^2
	CIP 용액	100% HPW 또는 WFI	100% HPW 또는 WFI
	CIP 순환 펌프 세팅	30~70%	30~70%
	CIP 용액	100% WFI	100% WFI
	CIP 부피	NLT 2 L	NLT 4
	SIP 용액	0.5 N NaOH	0.5 N NaOH
	SIP 순환 펌프 세팅	30~70%	30~70%
	SIP 용액	0.5 N NaOH	0.5 N NaOH
	SIP 부피	NLT 2 L	NLT 4 L
	SIP 홀드 시간	NLT 60 min	NLT 60 min
	막 린스 용액	100% HPW 또는 WFI	100% HPW 또는 WFI
	막 린스 종점	투과물 조건≤ 1.0 mS/cm	투과물 조건≤ 1.0 mS/cm
	막 린스 종점	투과물 pH 5~7	투과물 pH 5~7
허용 기준	*내독소*	<0.25 EU/mL	<0.25 EU/mL
	UV	≤0.050 AU	≤0.050 AU
막 컨디셔닝	*막 컨디셔닝 용액*	25 mM HCl	25 mM HCl
	막 컨디셔닝 종점	투과물 pH 2~4	투과물 pH 2~4
막 워시	*막 워시 용액*	100% HPW 또는 WFI	100% HPW 또는 WFI
	막 워시 부피	NLT 2 L	NLT 10 L
풀 중화	*시약*	0.1 M HCl 및 0.1 N NaOH	0.1 M HCl 및 0.1 N NaOH

[2138]

공정 단계	파라미터	PD 설정값	MFG 설정값
	pH	6.7~7.3	6.7~7.3
처음 농도	*목표 농도*	NMT 600 OD/mL	NMT 600 OD/mL
	목표 부피	200~100 mL	MBR 에서 계산
	순환 펌프 세팅	30~70%	30~70%
	목표 TMP	목표: 1.5~3.5 bar	목표: 1.5~3.5 bar
염 교환	*정용여과 용액*		
	교환의 수		
	정용여과 후 투과물 전도도		
정용여과	*정용여과 용액*	WFI	WFI
	교환의 수	NLT 7	NLT 7
	목표 TMP	1.5~3.5 bar	1.5~3.5 bar
	순환 펌프 세팅	30~70%	30~70%
	목표 TMP	1.5~3.5 bar	1.5~3.5 bar
	최종 pH 확인 전 전도도	NMT 1000 μScm^{-1}	NMT 1000 µScm-1
	최종 pH 확인 (잔류물)	필요할 경우 0.1 M HCl. pH ≤ 6.7 인 경우에만 0.1 N NaOH	필요할 경우 0.1 M HCl. pH ≤ 6.7 인 경우에만 0.1 N NaOH
	정용여과 후 투과물 전도도	NMT 50 µS/cm	NMT 50 µS/cm
최종 농도	*목표 농도*	시스템 용량에 의해 제한되지 않는 한 NLT 1500 OD/mL	시스템 용량(접촉 관리)에 의해 제한되지 않는 한 NLT 1500 OD/mL
	목표 부피	수율에 기초하여 계산	MBR 에서 계산

[2139]

공정 단계	파라미터	PD 설정값	MFG 설정값
	최종 잔류물 pH	6.7 ~ 7.3	6.7 ~ 7.3
	순환 펌프 세팅	30~70%.	30~70%
	목표 TMP	1.5~3.5 bar	1.5~3.5 bar
잔류물 회수	*린스를 위한 물*	25~30 mL	250~500 mL
	목표 물 린스: 3~6 회	각각 5 분 동안 재순환	각각 5 분 동안 재순환
카세트 보관	*보관 워시*	NMT 0.050 OD/mL 이 NMT 0.050 OD/mL	NMT 0.050 OD/mL 이 NMT 0.050 OD/mL
	보관 워시	0.1 N NaOH	0.1 N NaOH
보관 조건	*보관 온도*	2~8℃	2~8℃
예상 회수율	*OD 회수율*	>95%	>95%

[2140]

[2141] 냉동 건조

[2142] 예시적인 냉동 건조 파라미터

번호	작업		PD 설정값		
			온도(℃)	압력 (mTorr)	시간 (min)
1	*로딩*	로딩 저장 온도	실온	atm	
2	*냉동*	저장 온도	-40		120
3	*소기*	저장 온도	-40	400	30
4	*일차 건조*	저장 온도	-10	300	480
5	*일차 건조*	저장 온도	-5	300	480
6	*일차 건조*	저장 온도	0	300	480
7	*일차 건조*	저장 온도	10	300	480
8	*일차 건조*	저장 온도	20	300	480
9	*일차 건조*	저장 온도	25	300	480
10	*이차 건조*	저장 온도	25	100	480
11	*통기*	가스 유형: 건조 N_2	25	atm	-
12	*비로딩*	저장 온도	실온	atm	-

[2143]

[2144] **등가물**

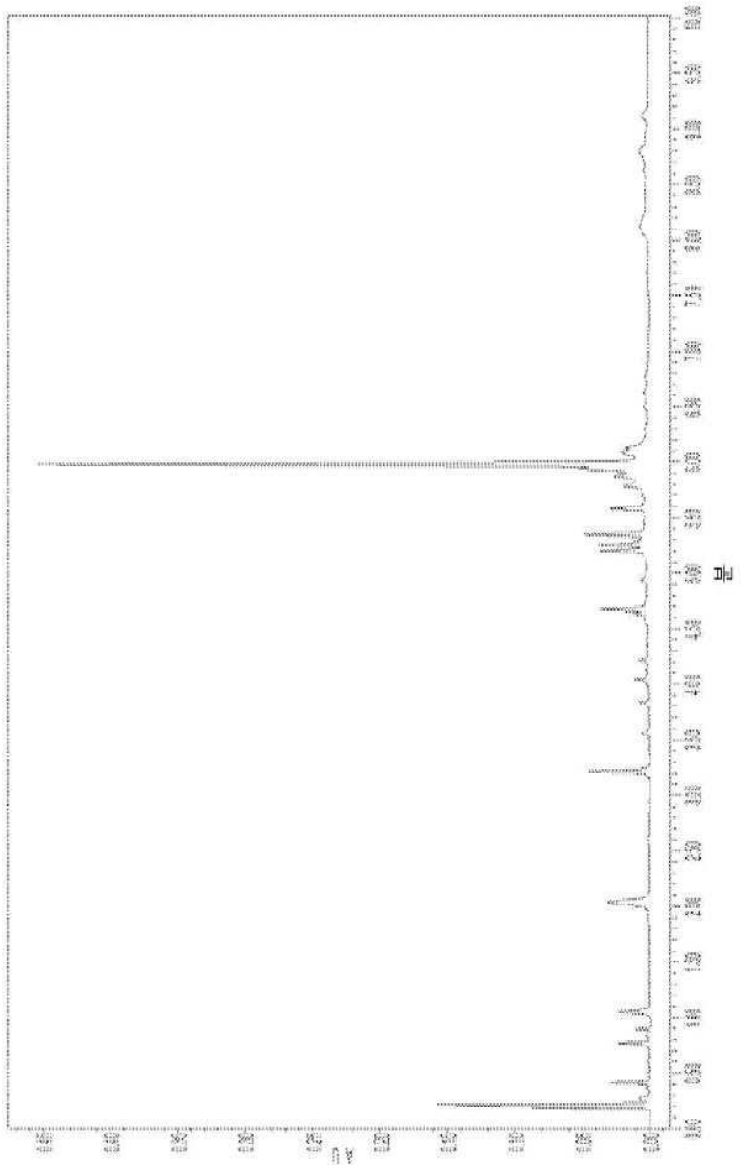
[2145] 본 발명의 일부 예시적인 실시 형태를 설명하였지만, 전술한 것은 단지 예시적인 것으로서 제한적인 것이 아니고, 단지 예로서 제시된 것임이 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변형 및 다른 예시적인 실시 형태는 당업자의 범주 내에 있고 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 특히, 본원에 제시된 많은 예들은 방법 행위 또는 시스템 요소의 특정 조합을 포함하지만, 그 행위 및 그 요소는 동일한 목적을 달성하기 위해 다른 방식으로 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 단지 일 실시 형태와 관련하여 논의된 행위, 요소 및 특징은 다른 실시 형태에서 유사한 역할로부터 배제되는 것으로 의도되는 것이 아니다. 또한, 다음의 청구범위에 기재된 하나 이상의 수단-플러스-기능 한계에 있어서, 수단은 기재된 기능을 수행하기 위해 본원에 개시된 수단에 한정되는 것으로 의도되는 것이 아니라, 기재된 기능을 수행하기 위한, 현재 공지되어 있거나 나중에 개발될 임의의 수단을 범주 내에 포함하도록 의도된다.

[2146] 청구항 요소를 변경하기 위해 청구범위에서 "제1", "제2", "제3" 등과 같은 서수 용어를 사용하는 것은 그 자체로서, 하나의 청구항 요소의 임의의 우선 순위, 우선성 또는 순서가, 방법의 행위가 수행되는 또 다른 순서 또는 시간적 순서보다 우선하는 것을 내포하는 것이 아니며, 단지 특정 명칭을 갖는 하나의 청구항 요소를 동일한 명칭을 갖는 또 다른 요소(그러나 서수 용어를 사용하기 위한 것)와 구별하여 청구항 요소들을 구별하기 위한 라벨로서 사용된다. 이와 유사하게, a), b) 등, 또는 i), ii) 등의 사용은 그 자체로 청구범위에서의 단계들의 임의의 우선 순위, 우선성 또는 순서를 내포하지 않는다. 이와 유사하게, 본 명세서에서의 이들 용어의 사용은 그 자체로 임의의 요구되는 우선 순위, 우선성 또는 순서를 내포하지는 않는다.

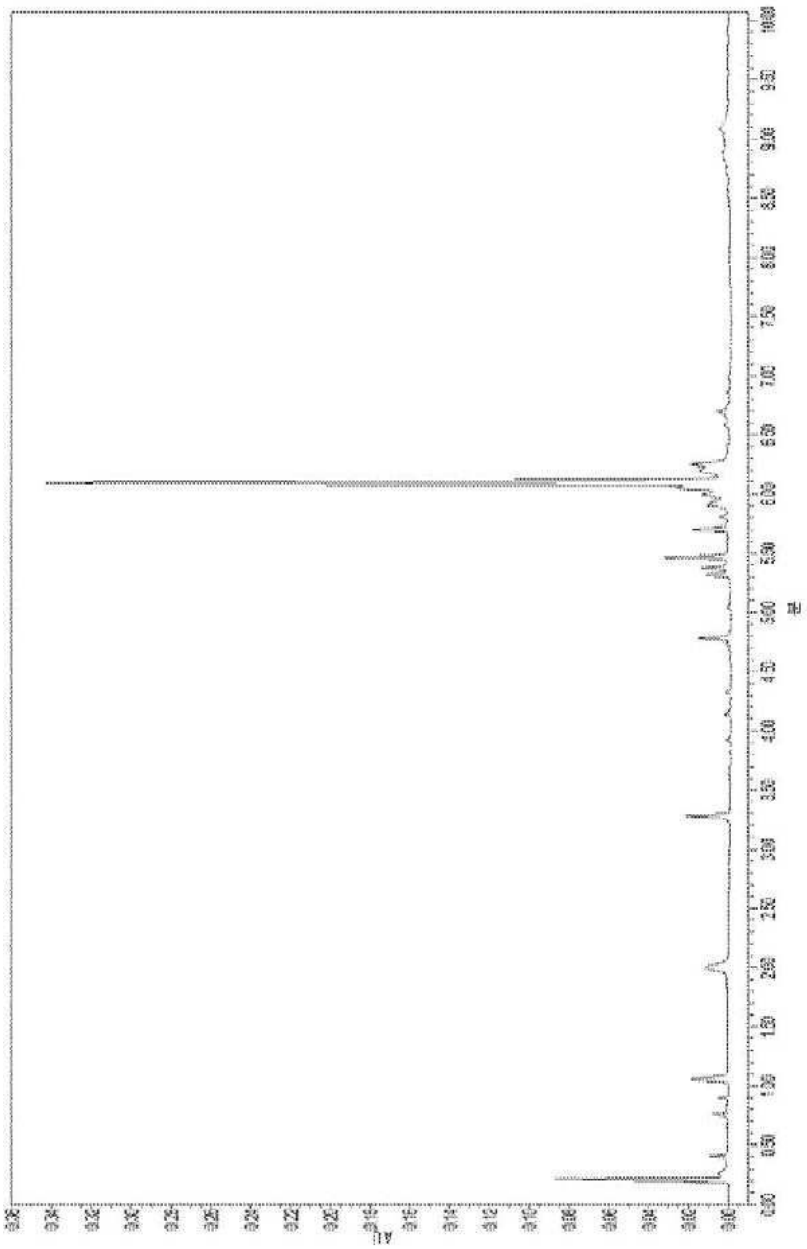
[2147] 전술한 서면으로 된 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있게 하기에 충분한 것으로 간주된다. 실시예는 본 발명의 한 측면의 단일 예시로서 의도되고 다른 기능적으로 동등한 실시 형태가 본 발명의 범주 내에 있기 때문에, 본 발명은 제공된 실시예에 의해 범주가 제한되는 것이 아니다. 본원에 도시되고 설명된 것들에 추가하여 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이며 첨부된 청구범위의 범주 내에 속한다. 본 발명의 장점 및 목적은 본 발명의 각각의 실시 형태에 반드시 포함되는 것은 아니다.

도면

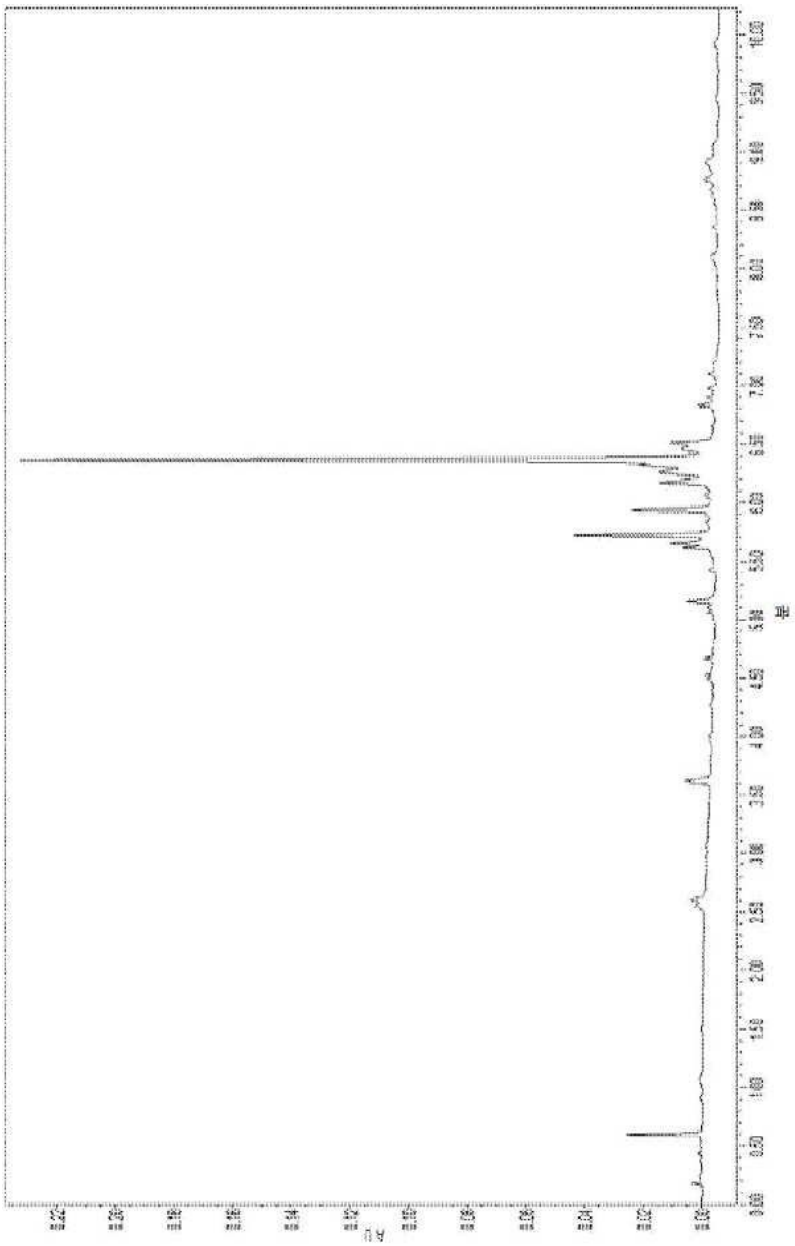
도면1



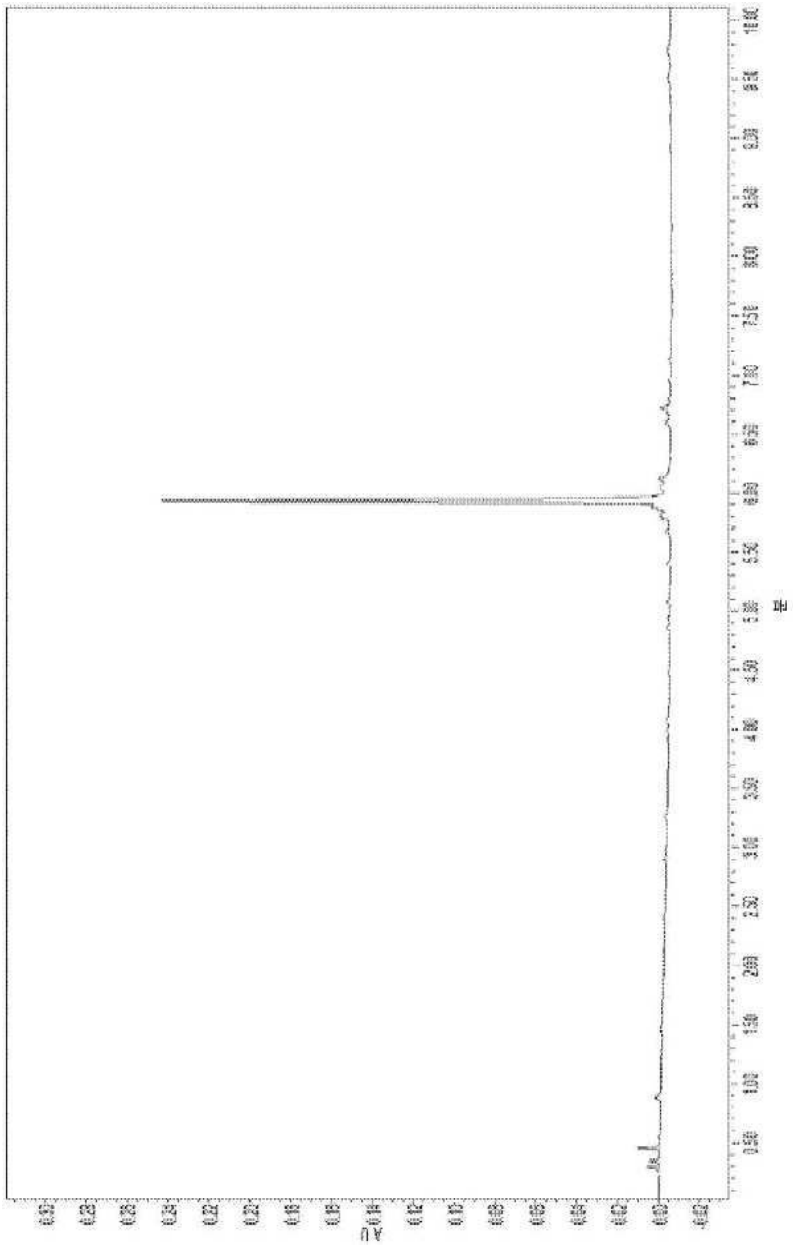
도면2



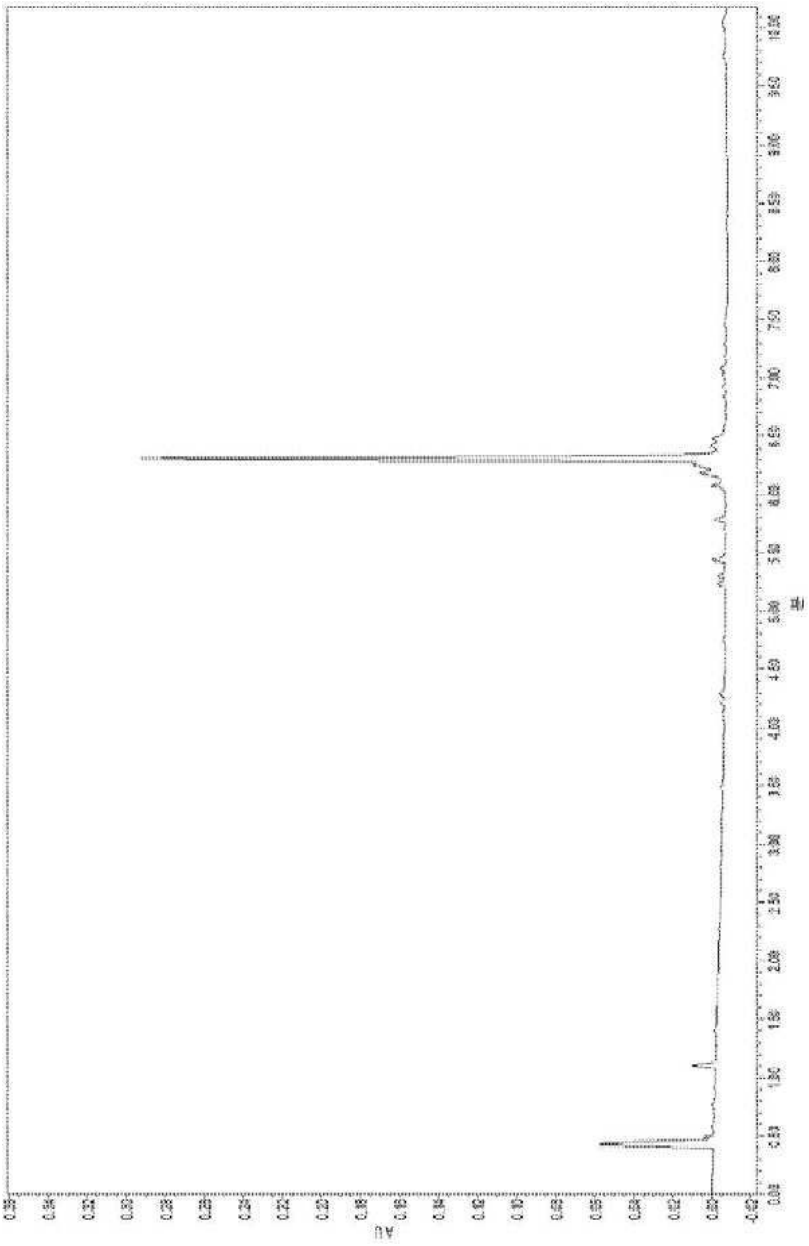
도면3



도면4a



도면4b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> WAVE LIFE SCIENCES LTD.

<120> TECHNOLOGIES FOR OLIGONUCLEOTIDE PREPARATION

<130> 2010581-0556

<140> PCT/US2018/051398

<141> 2018-09-17

<150> 62/560,169

<151> 2017-09-18

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1

agcuucttgt ccagcuuuau 20

<210> 2

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2

ucaaggaaga uggcauuucu 20