

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7296882号
(P7296882)

(45)発行日 令和5年6月23日(2023.6.23)

(24)登録日 令和5年6月15日(2023.6.15)

(51)国際特許分類

C 07 H 19/167 (2006.01)

C 07 H 19/173 (2006.01)

C 07 H 21/04 (2006.01)

F I

C 07 H 19/167

C 07 H 19/173

C 07 H 21/04

C S P

A Z N A

請求項の数 15 (全139頁)

(21)出願番号 特願2019-547600(P2019-547600)
 (86)(22)出願日 平成29年11月22日(2017.11.22)
 (65)公表番号 特表2019-535831(P2019-535831
 A)
 (43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/062996
 (87)国際公開番号 WO2018/098264
 (87)国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)
 審査請求日 令和2年11月20日(2020.11.20)
 (31)優先権主張番号 62/426,079
 (32)優先日 平成28年11月23日(2016.11.23)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 前置審査

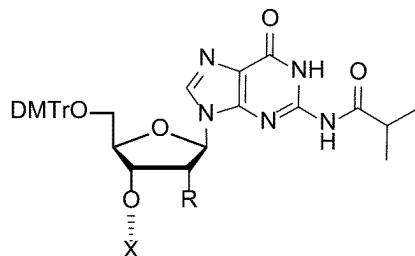
(73)特許権者 516212924
 ウエイブ ライフ サイエンシズ リミテ
 ッド
 W A V E L I F E S C I E N C E S
 L T D .
 シンガポール 0 1 8 9 3 6 シンガポー^ル , # 1 2 - 0 0 マリナ ワン イースト
 タワー , 7 ストライツ ピュー^ル
 100116850
 弁理士 廣瀬 隆行
 (74)代理人 バトラー デビット チャールズ ドネル
 (72)発明者 アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチュー^{セツ} , ケンブリッジ 7 3 3 コンコ^ド アベニュー ウエイブ ライフ サイエ^{ンシズ} リミテッド内
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ホスホラミダイト及びオリゴヌクレオチド合成のための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

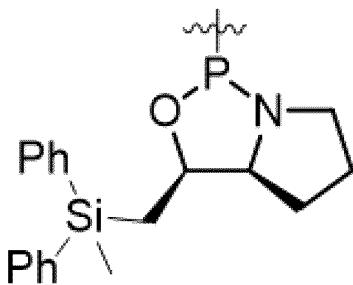
【化1】



で示される構造を有する化合物

(ここで、Xは、

【化 2】

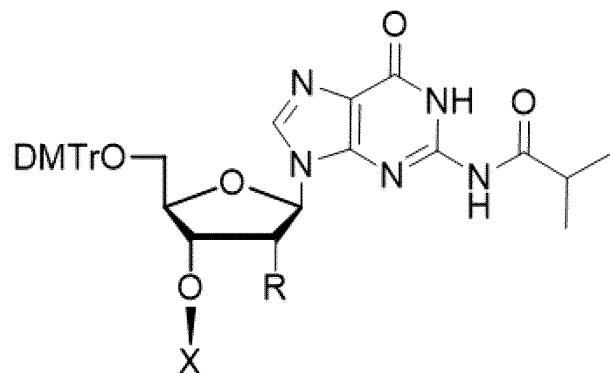


10

であり、Rは、-H、-OME、-OCH₂CH₂OME、又は-Fである。)。

【請求項 2】

【化 3】

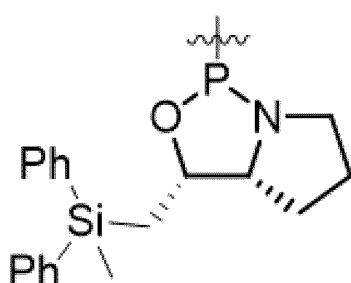


20

で示される構造を有する化合物

(ここで、Xは、

【化 4】



30

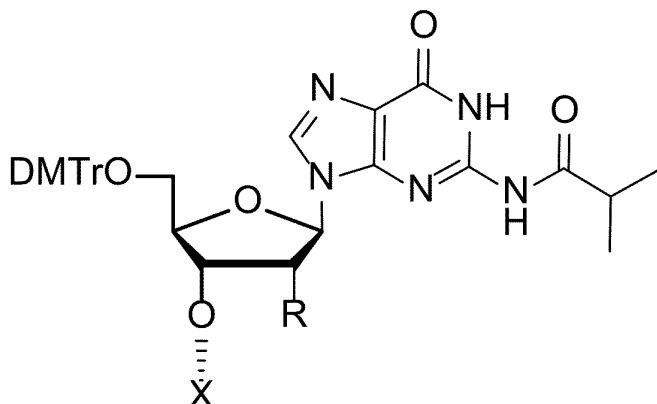
であり、Rは、-H、-OME、-OCH₂CH₂OME、又は-Fである。)。

【請求項 3】

40

50

【化 5】

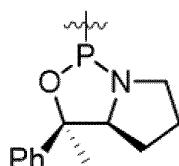


10

で示される構造を有する化合物

(ここで、Xは、

【化 6】

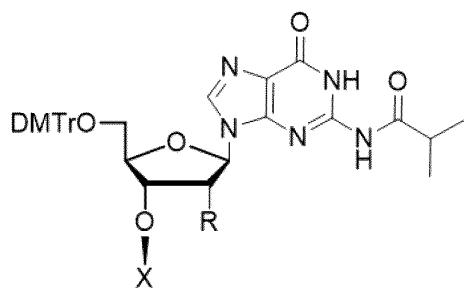


20

であり、Rは、-H、-OMe、-OCH2CH2OMe、又は-Fである。)。

【請求項 4】

【化 7】

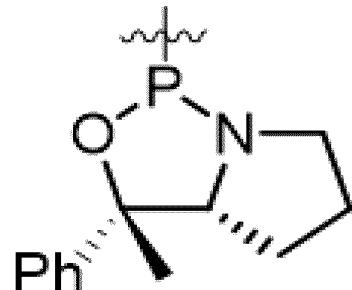


30

で示される構造を有する化合物

(ここで、Xは、

【化 8】



40

であり、Rは、-H、-OMe、-OCH2CH2OMe、又は-Fである。)。

【請求項 5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物を反応させてヌクレオシドをオリゴヌクレオ

50

チドに組み込むことを含む、
オリゴヌクレオチドを調製するための方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を調製するための方法であって、
a) ホスホラミダイト生成物及び前記生成物の合成の 1 つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を提供する工程と、
b) 濾過工程を前記調製物に実施して濾液を得る工程と、を含み、前記濾液は、前記濾過工程の前の前記調製物中に存在するレベルと比較して、前記生成物に対して低いレベルの前記 1 つ又は複数の反応副生成物を含有する、
方法。

10

【請求項 7】

前記調製物は溶液及び 1 つ又は複数の固体を含む、
請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記溶液は前記ホスホラミダイト生成物を含む、
請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

1 つ又は複数の固体は 1 つ又は複数の反応副生成物を含む、
請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法であって、前記ホスホラミダイトは、請求項 1 に記載の化合物である方法。

20

【請求項 11】

請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法であって、前記ホスホラミダイトは、請求項 2 に記載の化合物である方法。

【請求項 12】

請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法であって、前記ホスホラミダイトは、請求項 3 に記載の化合物である方法。

【請求項 13】

請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法であって、前記ホスホラミダイトは、請求項 4 に記載の化合物である方法。

30

【請求項 14】

請求項 6 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法であって、ホスホラミダイト生成物を含む溶液はホスホラミダイトの 100 モル当量よりも多い水と接触しない、
方法。

【請求項 15】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて前記ホスホラミダイト生成物を精製することを含み、前記シリカゲルが無水アセトニトリルで処理される、
請求項 6 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は 2016 年 11 月 23 日に出願された米国仮特許出願第 62/426,079 号の優先権を主張し、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

オリゴヌクレオチドは、様々な疾患の治療を含む多くの目的に有益である。オリゴヌクレオチドの効率的な合成方法が求められている。

【発明の概要】

【0003】

50

ホスホラミダイトは、オリゴヌクレオチド合成に重要な試薬である。ホスホラミダイトを調製するための多くの技術は、低い収率及び／又は純度に悩まされており、これはオリゴヌクレオチド調製のコストを著しく増加させることになる。いくつかの実施形態では、本開示は、ホスホラミダイト調製のための多くの技術に関する問題の原因を認識することを含む。

【0004】

ホスホラミダイトの調製のための多くの従来法が、例えば、特定の未反応試薬（例えば、ホスホロクロリダイト（C1-P（-O-）-N-））をクエンチするためや、1つ又は複数の未反応試薬（例えば、塩基）を除去するため、ホスホラミダイト（例えば、1つ又は複数の塩）の合成中に形成された1つ又は複数の反応副生成物を除去する等のために、材料量（例えば、所望のホスホラミダイト生成物の2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は100倍モル（当量）以上の量の水を含有；水と所望のホスホラミダイト生成物のモル比（当量）は、通常2、5、10、50、又は100よりも大きい）の水性溶媒（所望により1つ又は複数の溶質を含む）を利用してホスホラミダイト生成物の粗調製物を洗浄する。多くの従来法では、洗浄後、水性溶媒／溶液は一般に所望のホスホラミダイト生成物を回収するために、有機溶媒、しばしばクロロホルムなどのハロゲン化溶媒を用いて抽出される。

10

【0005】

とりわけ、本開示は、材料量の水性溶媒への曝露及び／又は抽出プロセスが、所望のホスホラミダイト生成物の収率及び／又は純度を低下させ得ることを認識している。いくつかの実施形態では、本開示は特定の驚くべき知見を包含し、それには、水性洗浄液への曝露及び／又は抽出を濾過に置き換えて固体反応生成物を除去すると、ホスホラミダイト生成物の収率及び／又は純度を予想外に増加させることができることが含まれる。いくつかの実施形態では、濾過は、水性洗浄／抽出と比較して収率を10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上増加させることができる。いくつかの実施形態では、濾過は、真空下且つ／又は不活性ガス下で行うことができる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト分解は、水性洗浄液との接触及び抽出と比較して、濾過を使用した場合に大いに減少することが観察されている。いくつかの実施形態では、抽出プロセス、特にクロロホルムなどのハロゲン化溶媒を用いるプロセスを除去することは、有機廃棄物の発生をさらに回避し、実質的な環境上及び経済上の利点を提供する。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

いくつかの実施形態では、本開示は、

a) ホスホラミダイト生成物及び該生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を提供する工程；及び

b) 濾過工程を該調製物に実施して濾液を得る工程を含む、ホスホラミダイトを調製するための方法を提供し、該濾液は、濾過工程の前の調製物中に存在するレベルと比較して、生成物に対して低いレベルの1つ又は複数の反応副生成物を含有する。

30

【0007】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を、生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物から分離する工程を含む、ホスホラミダイトを調製する方法において、本開示は、

ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に調製物に材料量の水を添加することなく濾過することを含む、改善を提供する。

【0008】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を、生成物の合成の1つ又は複数の

40

50

反応副生成物から分離する工程を含む、ホスホラミダイトを調製する方法において、本開示は、

ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に調製物に材料量の任意の水性若しくはハロゲン化溶媒を添加することなく濾過することを含む、改善を提供する。

【0009】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を、生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物から分離する工程を含む、ホスホラミダイトを調製する方法において、本開示は、

ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に材料量の水性溶媒を添加することなく、又は水性溶媒からの抽出を行うことなく濾過することを含む、改善を提供する。

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示において提供される技術（化合物、組成物、方法等）は、所望のホスホラミダイト生成物の形成後の単離中の分解を大きく減少させた。いくつかの実施形態では、現在提供される方法は、驚くことに、材料量の水性溶媒の使用を含む従来法では満足のいく収率及び/又は純度で調製されない、高い収率及び純度でホスホラミダイトを提供する。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチド合成のためにO⁶を保護することなく、Gホスホラミダイトモノマーを提供する。とりわけ、O⁶の保護及び脱保護のための工程を排除する、そのような提供される技術は、強力な治療を提供することができるが高価であり得る立体選択的オリゴヌクレオチド調製を含む、オリゴヌクレオチド調製のコストを著しく低下させる。いくつかの実施形態では、本開示は、下記の式Iの化合物（式中I n f r aと書かれる）を提供する。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の立体選択的調製を含むオリゴヌクレオチド調製に有用なホスホラミダイトである。

【0011】

いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるホスホラミダイト、例えば、式Iのホスホラミダイトを使用する、オリゴヌクレオチド合成のための方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される方法は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を調製することに使用されることができる。

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の実例である実施形態を提供する。

1. ホスホラミダイトを調製するための方法であって、

a) ホスホラミダイト生成物及び該生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を提供する工程と、

b) 濾過工程を該調製物に実施して濾液を得る工程と、を含み、該濾液は、濾過工程の前の調製物中に存在するレベルと比較して、生成物に対して低いレベルの1つ又は複数の反応副生成物を含有する、方法。

2. 調製物は溶液及び1つ又は複数の固体を含む、実施形態1に記載の方法。

3. 溶液はホスホラミダイト生成物を含む、実施形態2に記載の方法。

4. 溶液は1つ又は複数の反応副生成物を含む、実施形態1～3のいずれか1項に記載の方法。

5. 1つ又は複数の固体は1つ又は複数の反応副生成物を含む、実施形態1～4のいずれか1項に記載の方法。

6. 調製物は塩基の使用を含む反応によって形成される、実施形態1～5のいずれか1項に記載の方法。

7. 反応副生成物は塩基の塩である、実施形態1～6のいずれか1項に記載の方法。

8. 1つ又は複数の固体は塩基の塩である反応生成物を含む、実施形態1～7のいずれか1項に記載の方法。

9. 実施形態1～8のいずれか1項に記載の方法であって、塩基はN(R)₃であり

10

20

30

40

50

、各 R は独立して水素であるか、或いは C₁ ~ C₃₀ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₃₀ ヘテロ脂肪族、C₆ ~ C₃₀ アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である、方法。

10. 塩基は E t₃ N である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

11. 塩基は D I E A である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

12. 調製物は核酸塩基部分を含む化合物とアミノアルコール部分を含む化合物との間の反応によって形成される、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

13. 調製物はヌクレオシド及びホスホロクロリダイトを含む反応によって形成される、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

14. ヌクレオシドは保護されている、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

15. ヌクレオシドは一時的に保護されている、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

16. シリル化剤を提供することを含む、先行する実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。

17. 各 R は置換されていてもよいアルキル又はアリールである、(R)₃SiCl の構造を有するシリル化剤を提供することを含む、先行する実施形態のいずれか 1 項に記載の方法。 20

18. シリル化剤は、クロロトリメチルシラン、クロロトリエチルシラン、tert - ツチルジメチルシリル (tutyldimethylsilyl) クロリド、クロロ - デシル - ジメチルシラン、及びクロロジメチルフェネチルシランから選択される、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

19. シリル化剤はクロロトリメチルシランである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

20. シリル化剤は核酸塩基を保護する、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

21. シリル化剤は核酸塩基を一時的に保護する、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

22. シリル化剤はグアニンを保護する、実施形態 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

23. シリル化剤はグアニンの O⁶ を保護する、実施形態 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

24. シリル化剤はグアニンを一時的に保護する、実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

25. シリル化剤はグアニンの O⁶ を一時的に保護する、実施形態 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

26. シリル化剤による保護は核酸塩基含有化合物をアミノアルコール含有又はキラル助剤含有化合物と反応させる前に行われる、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

27. シリル保護基の除去は特定の脱保護工程を必要としない、実施形態 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

28. シリル化工程はホスホラミダイト形成工程とともにワンポット内で行われる、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

29. 脱保護 / 脱シリル化工程はホスホラミダイト形成工程とともにワンポット内で行われる、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

30. ヌクレオシドは式 I - a :

【化1】

BA—SU—H,

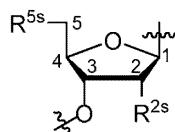
I-a

(式中、

BAは、C₁~30脂環式、C₆~30アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₃~30ヘテロシクリル、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₅~30ヘテロアリール、天然核酸塩基部分、並びに修飾核酸塩基部分から選択される置換されていてもよい基であり；

SUは、-L-O-、又は

【化2】



であり、SUは酸素原子を介して式Iのリン原子に結合し；

Lは、共有結合であるか、又はC₁~30脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-C(y)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

R^{5s}は、R'又は-OR'であり；

R^{2s}は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R')₂であるか、又はR^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLであり；

-C(y)-は、3~30員カルボシクリレン、6~30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

環Aは、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の单環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3~30員環であり；

各R^sは、独立してR'又は-L-R'であり；

tは、0~5であり；

各R'は、独立して-R、C(O)R、C₂O₂R、又は-SO₂Rであるか、或いは：

2以上のR'は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい单環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3~30員環を形成し；

各Rは、独立して水素であるか、又はC₁~30脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族、C₆~30アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテ

10

20

30

40

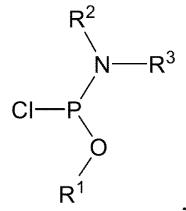
50

口原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である)

の構造を有する、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

31. ホスホロクロリダイトは式 I - b :

【化 3】



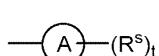
I-b

10

(式中、

R¹、R²、及びR³の各々は、独立してR'であるか、又はR¹、R²、及びR³の2又は3個は、それらの介在する原子と一緒にになって、

【化 4】



20

を形成し；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環であり；

各 R^s は独立して R' 又は - L - R' であり；

t は、0 ~ 5 であり；

L は、共有結合であるか、又は C_{1 - 30} 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C_{1 - 30} ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C_{1 - 6} アルキレン、C_{1 - 6} アルケニレン、- C - C - 、- C (R')₂ - 、- C y - 、- O - 、- S - 、- S - S - 、- N (R') - 、- C (O) - 、- C (S) - 、- C (NR') - 、- C (O) N (R') - 、- N (R') C (O) N (R') - 、- N (R') C (O) - 、- N (R') C (O) O - 、- O C (O) N (R') - 、- S (O) - 、- S (O)₂ - 、- S (O)₂ N (R') - 、- N (R') S (O)₂ - 、- S C (O) - 、- C (O) S - 、- O C (O) - 、又は - C (O) O - に、独立して置き換えられていてもよく；

- C y - は、3 ~ 30 員カルボシクリレン、6 ~ 30 員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

各 R' は、独立して - R、C (O) R、C O₂ R、又は - S O₂ R であるか、或いは：

2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C_{1 - 30} 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C_{1 - 30} ヘテロ脂肪族、C

30

40

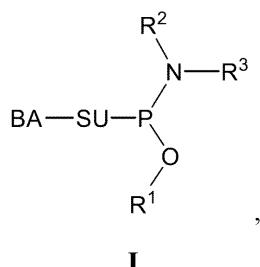
50

6 - 30 アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である)

の構造を有する、実施形態 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

32. ホスホラミダイトは式 I :

【化 5】

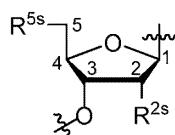


(式中、

BA は、C₁ - 30 脂環式、C₆ - 30 アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₃ - 30 ヘテロシクリル、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₅ - 30 ヘテロアリール、天然核酸塩基部分、並びに修飾核酸塩基部分から選択される置換されていてもよい基であり；

SU は、-L-O-、又は

【化 6】



であり、SU は酸素原子を介して式 I のリン原子に結合し；

L は、共有結合であるか、又は C₁ - 30 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ - 30 ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1 つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキレン、C₁ - 6 アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

R^{5s} は、R' 又は -OR' であり；

R^{2s} は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは -O-L-N(R')₂ であるか、又は R^{2s} は、C₂ と C₁、C₂、C₃、C₄ 若しくは C₅ とを結合する L であり；

-Cyy- は、3 ~ 30 員カルボシクリレン、6 ~ 30 員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及び R³ の各々は、独立して R' であるか、又は R¹、R²、及び R³ の 2 又

10

20

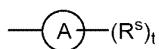
30

40

50

は3個は、それらの介在する原子と一緒にになって、

【化 7】



を形成し；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環であり；

各 R_s は独立して R' 又は $-L - R'$ であり；

t は、0 ~ 5 であり；

各 R' は、独立して - R、C(O)R、CO₂R、又は - SO₂R であるか、或いは：

2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 品環を形成し：

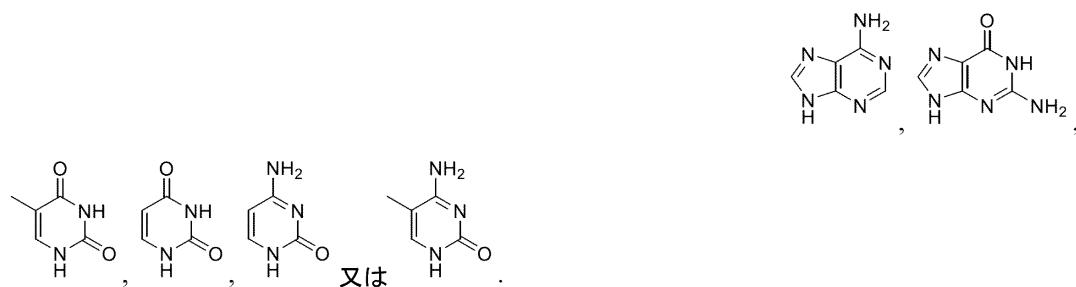
各 R は、独立して水素であるか、又は C₁ ~ C₃₀ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₃₀ ヘテロ脂肪族、C₆ ~ C₃₀ アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である)

の構造を有する、実施形態 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

33. BAはC₁~C₃₀脂環式、C₆~C₃₀アリール、C₃~C₃₀ヘテロシクリル、C₅~C₃₀ヘテロアリール、及び天然核酸塩基部分から選択される置換されていてもよい基である、実施形態1~32のいずれか1項に記載の方法。

34. BAは置換されていてもよい基であり、その基は-Hを

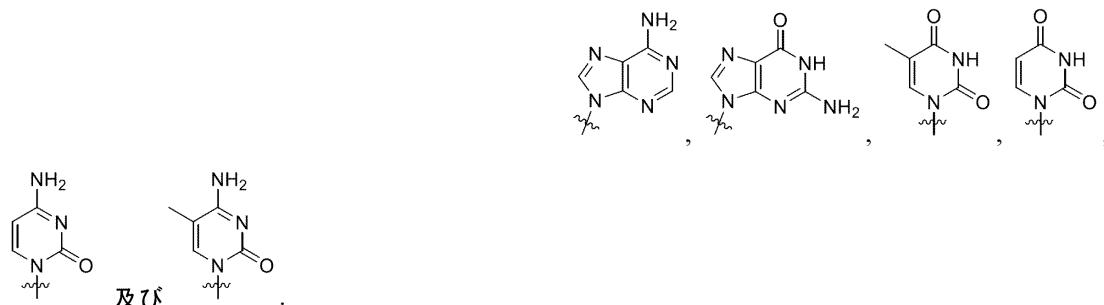
【化 8】



を除去することによって形成される、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

35. BAは置換されていてもよい基であり、その基は

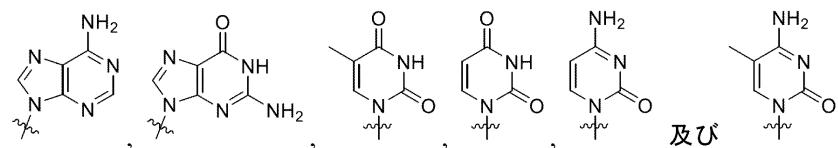
【化 9】



から選択される、実施形態 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

3 6 . B A は、

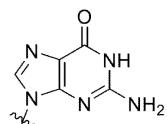
【化 1 0 】



から選択される、保護された核酸塩基である、実施形態 1 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

37. BAは保護されていて

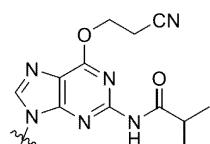
【化 1 1 】



その〇⁶は保護されている、実施形態1～36のいずれか1項に記載の方法。

38. B A は

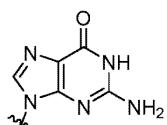
【化 1 2 】



である、実施形態 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

39. BAは保護されていて

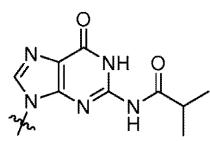
【化 1 3】



その O^6 は保護されていない、実施形態 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40. BAは

【化 1 4】



である、実施形態 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

41. B A は修飾された塩基である、実施形態 1 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

42. SUは修飾されたか又は未修飾の糖部分である、実施形態1～41のいずれか1項に記載の方法。

43. S.U. は - L - O - である、実施形態 1 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

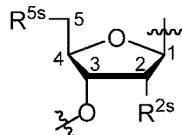
44. S_Uは-L-O-であり、Lは1個の酸素原子を有する置換されていてよい5~10員ヘテロシクリレンである、実施形態1~43のいずれか1項に記載の方法。

45. SUは-L-O-であり、Lは1個の酸素原子を有する置換されていてもよい5員ヘテロシクリレンである。実施形態1~44のいずれか1項に記載の方法。

46. S Uは-L-O-であり、Lは2個の酸素原子を有する置換されていてもよい7~10員二環式ヘテロシクリンである、実施形態1~44のいずれか1項に記載の方法。

47. S Uは

【化15】



10

である、実施形態1~46のいずれか1項に記載の方法。

48. R^5sは-OR'である、実施形態1~47のいずれか1項に記載の方法。

49. R^5sは-ODMT'rである、実施形態1~48のいずれか1項に記載の方法。

50. R^2sは-Hである、実施形態1~49のいずれか1項に記載の方法。

51. R^2sは-Fである、実施形態1~49のいずれか1項に記載の方法。

52. R^2sは-OR'である、実施形態1~49のいずれか1項に記載の方法。

53. R^2sは-O-L-OR'である、実施形態1~49のいずれか1項に記載の方法。

54. R^2sは-OMEである、実施形態1~49及び52~53のいずれか1項に記載の方法。

20

55. R^2sは-OCH₂CH₂OMEである、実施形態1~49及び52~53のいずれか1項に記載の方法。

56. R^2sは、C2とC1、C2、C3、C4若しくはC5とを結合するLである、実施形態1~49のいずれか1項に記載の方法。

57. R^2sは、C2とC4とを結合するLである、実施形態1~49及び56のいずれか1項に記載の方法。

58. Lは(C2)-O-(置換されていてもよいメチレン)-である、実施形態1~49及び56~57のいずれか1項に記載の方法。

59. Lは(C2)-O-(非置換メチレン)-である、実施形態1~49及び56~58のいずれか1項に記載の方法。

30

60. Lは(C2)-O-(置換されていてもよいメチレン)-であり、メチレン基はメチルで置換されている、実施形態1~49及び56~58のいずれか1項に記載の方法。

61. Lは(C2)-O-(置換されていてもよいメチレン)-であり、メチレン基はエチルで置換されている、実施形態1~49及び56~58のいずれか1項に記載の方法。

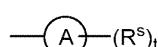
62. メチレン基の炭素原子はSである、実施形態60又は61に記載の方法。

63. メチレン基の炭素原子はRである、実施形態60又は61に記載の方法。

64. R¹、R²、及びR³は、それらの介在する窒素、リン及び酸素原子と一緒になつて

40

【化16】

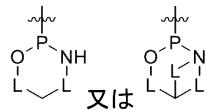


を形成する、実施形態1~63のいずれか1項に記載の方法。

65. 環Aは

50

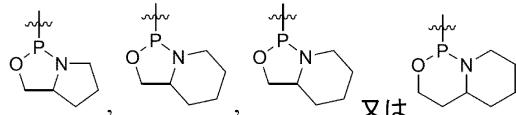
【化17】



の骨格構造を有する環系を含む、実施形態1～64のいずれか1項に記載の方法。

66. 環Aは

【化18】



10

の骨格構造を有する環系を含む、実施形態1～65のいずれか1項に記載の方法。

67. t は0である、実施形態1～66のいずれか1項に記載の方法。

68. t は1～5である、実施形態1～67のいずれか1項に記載の方法。

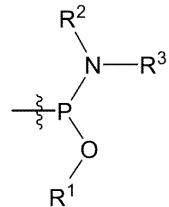
69. 1つの R^S は R' 又は $-L-R'$ であり、 $-L-$ は二価の、置換されていてもよいC1～30へテロ脂肪族基である、実施形態1～68のいずれか1項に記載の方法。

70. 1つの R^S は $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$ である、実施形態1～69のいずれか1項に記載の方法。

71.

20

【化19】



は1つ又は複数のキラル要素を含み、非対称である、実施形態1～70のいずれか1項に記載の方法。

30

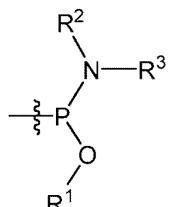
72. オリゴヌクレオチド合成において使用される場合、ホスホラミダイトは、新たに形成されたPキラル中心で約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%よりも大きいジアステレオ選択性を、任意に、約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%を超える収率で提供することができる、実施形態1～71のいずれか1項に記載の方法。

73. オリゴヌクレオチド合成方法は、国際公開第2011/005761号、同第2013/012758号、同第2014/012081号、同第2015/107425号、同第2010/064146号、同第2014/010250号、同第2011/108682号、同第2012/039448号、又は同第2012/073857号に記載される1方法である、実施形態1～72のいずれか1項に記載の方法。

40

74.

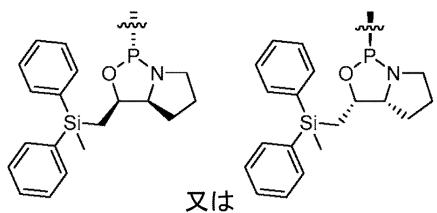
【化20】



50

は、

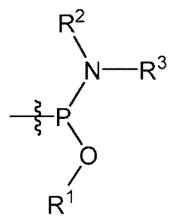
【化 2 1】



である、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

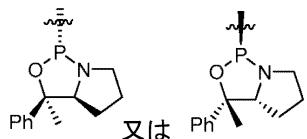
7 5 .

【化 2 2】



は、

【化 2 3】



である、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

7 6 . ホスホラミダイトは、国際公開第 2011/005761 号、同第 2013/012758 号、同第 2014/012081 号、同第 2015/107425 号、同第 2010/064146 号、同第 2014/010250 号、同第 2011/108682 号、同第 2012/039448 号、又は同第 2012/073857 に記載されるものである、実施形態 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

7 7 . ホスホラミダイトは、

10

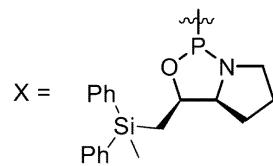
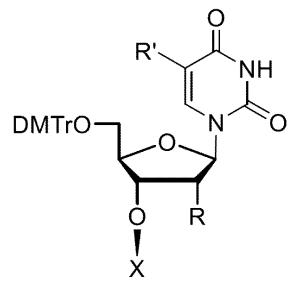
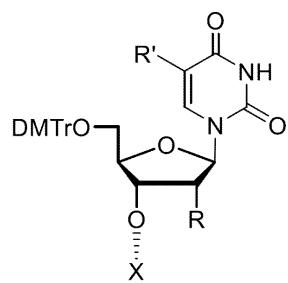
20

30

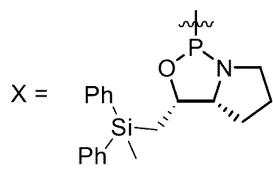
40

50

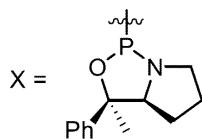
【化 2 4】



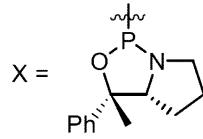
- 17: R' = H, R = H
 18: R' = H, R = OMe
 19: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 20: R' = H, R = F
 21: R' = Me, R = H
 22: R' = Me, R = OMe
 23: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 24: R' = Me, R = F



- 25: R' = H, R = H
 26: R' = H, R = OMe
 27: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 28: R' = H, R = F
 29: R' = Me, R = H
 30: R' = Me, R = OMe
 31: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 32: R' = Me, R = F



- 33: R' = H, R = H
 34: R' = H, R = OMe
 35: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 36: R' = H, R = F
 37: R' = Me, R = H
 38: R' = Me, R = OMe
 39: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 40: R' = Me, R = F



- 41: R' = H, R = H
 42: R' = H, R = OMe
 43: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 44: R' = H, R = F
 45: R' = Me, R = H
 46: R' = Me, R = OMe
 47: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 48: R' = Me, R = F

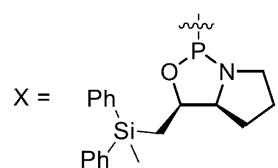
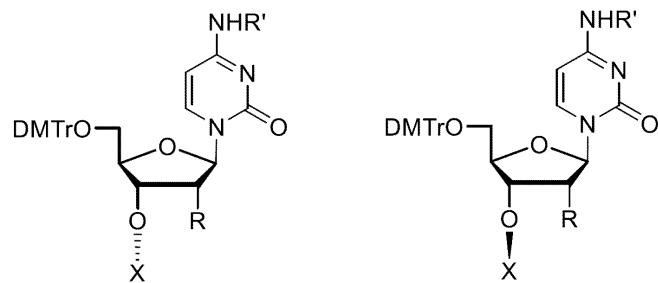
10

20

30

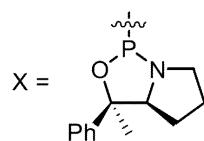
40

50



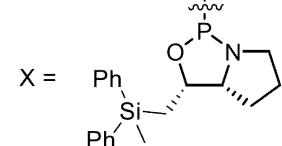
- 53:** R' = Ac, R = H
54: R' = Ac, R = OMe
55: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
56: R' = Ac, R = F

- 53a:** R' = iBu, R = H
54a: R' = iBu, R = OMe
55a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
56a: R' = iBu, R = F



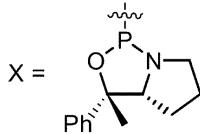
- 61:** R' = Ac, R = H
62: R' = Ac, R = OMe
63: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
64: R' = Ac, R = F

- 61a:** R' = iBu, R = H
62a: R' = iBu, R = OMe
63a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
64a: R' = iBu, R = F



- 57:** R' = Ac, R = H
58: R' = Ac, R = OMe
59: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
60: R' = Ac, R = F

- 57a:** R' = iBu, R = H
58a: R' = iBu, R = OMe
59a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
60a: R' = iBu, R = F



- 65:** R' = Ac, R = H
66: R' = Ac, R = OMe
67: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
68: R' = Ac, R = F

- 65a:** R' = iBu, R = H
66a: R' = iBu, R = OMe
67a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
68a: R' = iBu, R = F

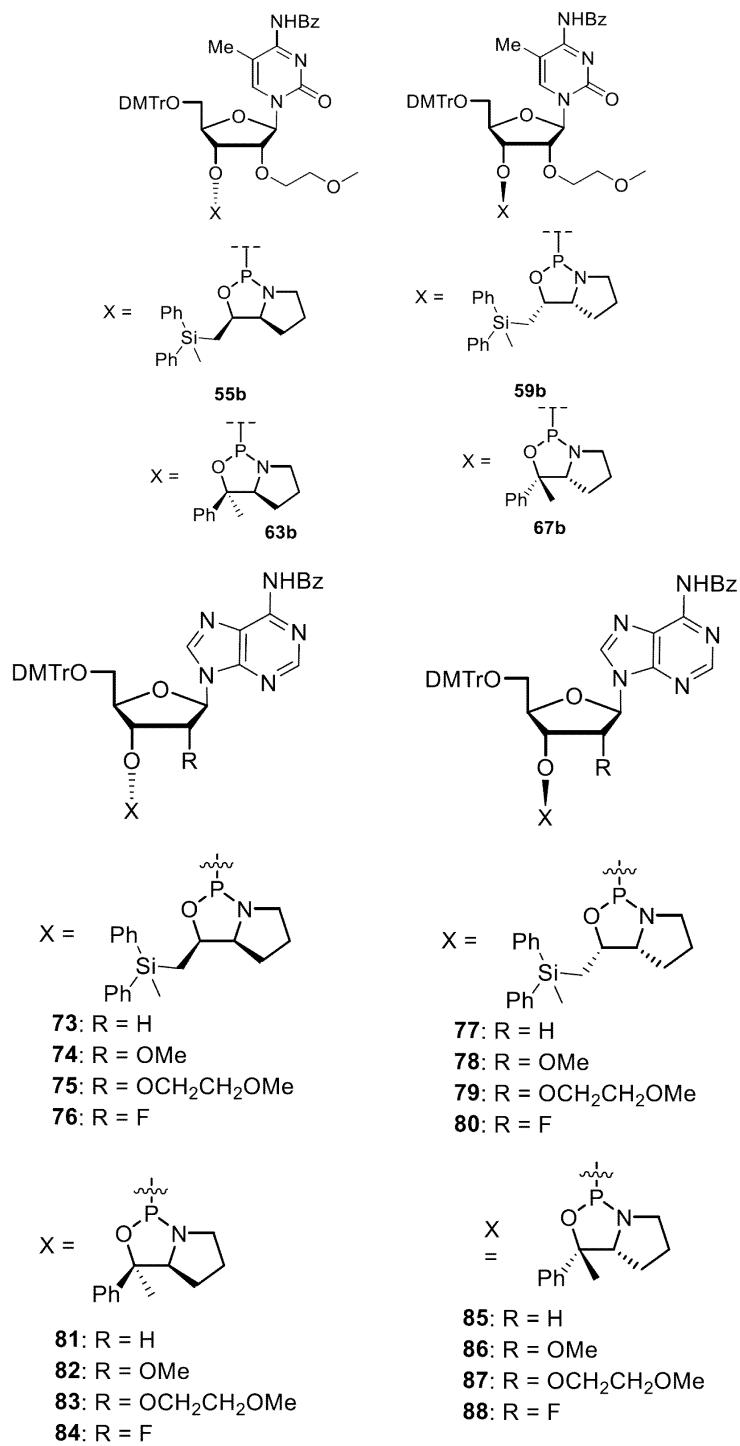
10

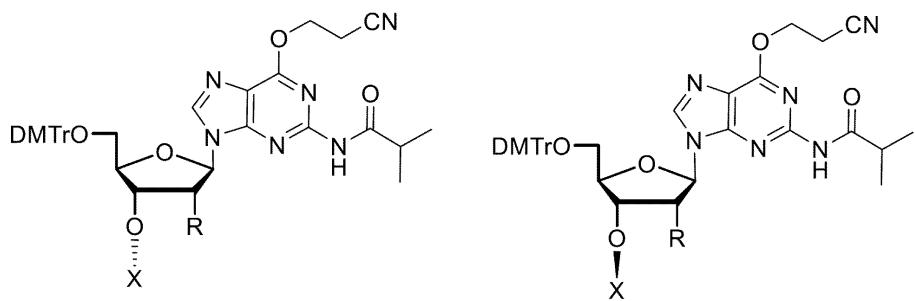
20

30

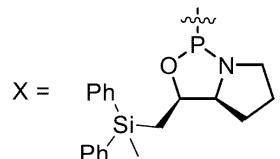
40

50

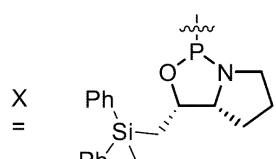




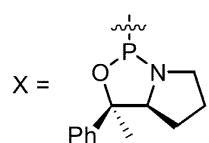
10



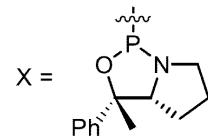
- 93:** R = H
94: R = OMe
95: R = OCH₂CH₂OMe
96: R = F



- 97:** R = H
98: R = OMe
99: R = OCH₂CH₂OMe
100: R = F



- 101:** R = H
102: R = OMe
103: R = OCH₂CH₂OMe
104: R = F



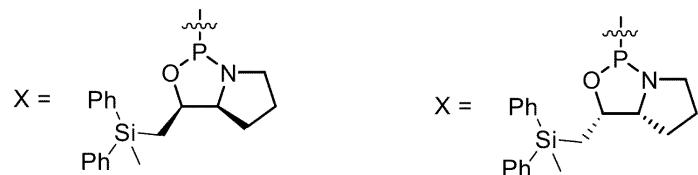
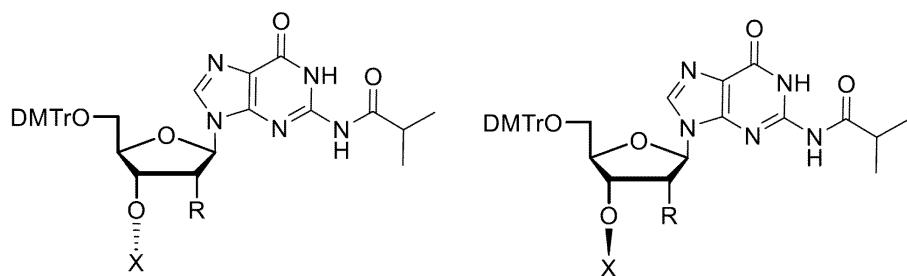
- 105:** R = H
106: R = OMe
107: R = OCH₂CH₂OMe
108: R = F

20

30

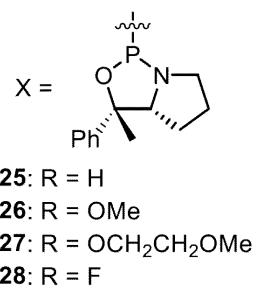
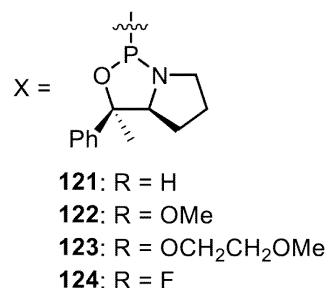
40

50



113: R = H
 114: R = OMe
 115: R = OCH₂CH₂OMe
 116: R = F

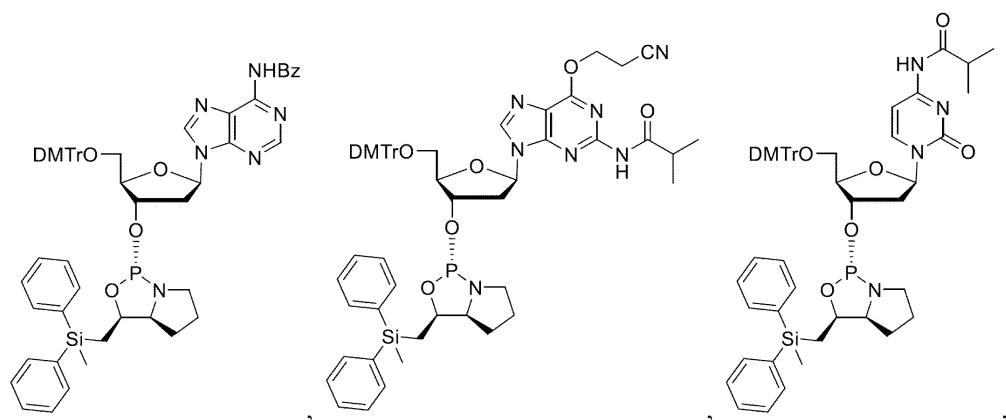
117: R = H
 118: R = OMe
 119: R = OCH₂CH₂OMe
 120: R = F



から選択される、実施形態 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

7 8 . ホスホラミダイトは

【化 2 5 】



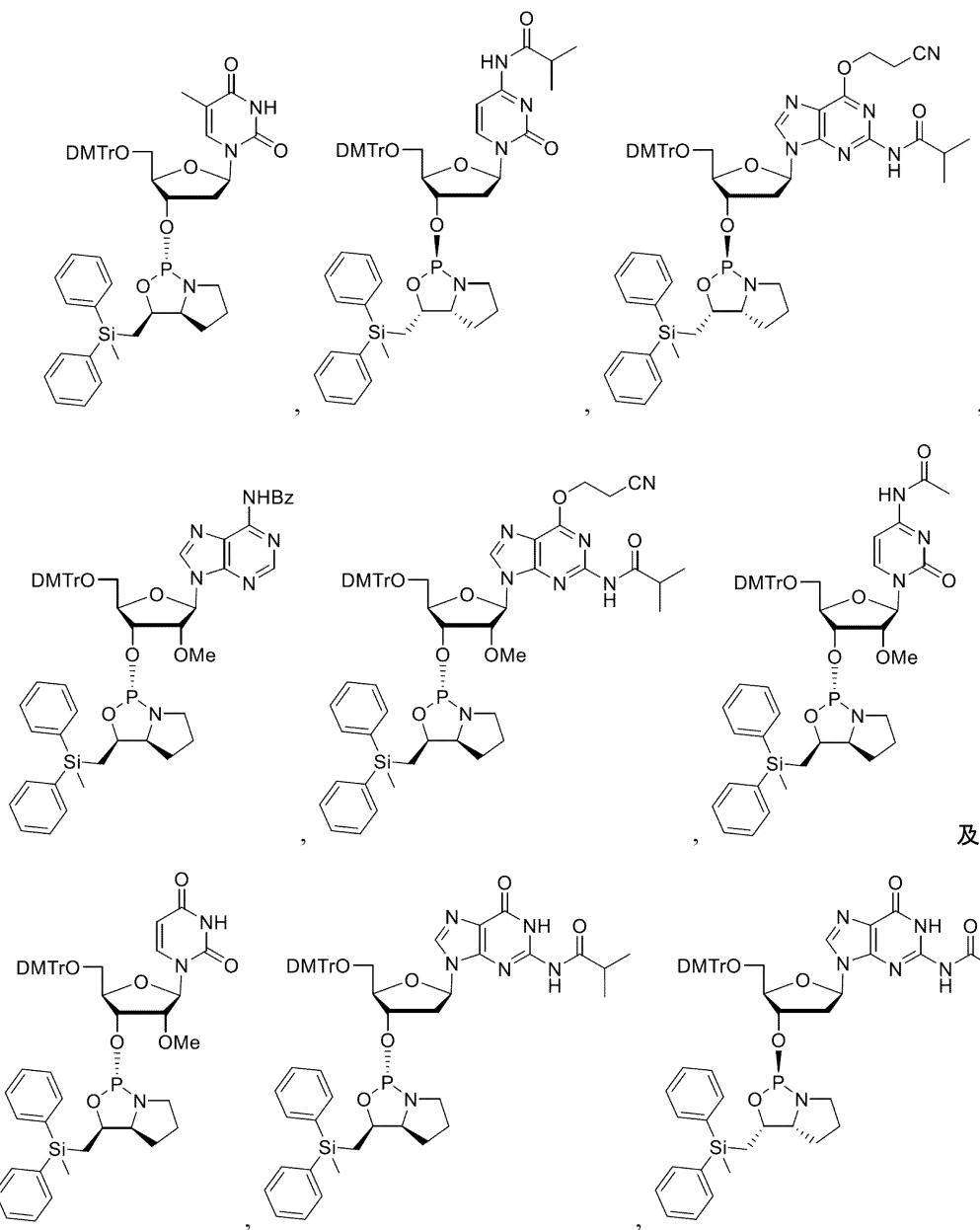
10

20

30

40

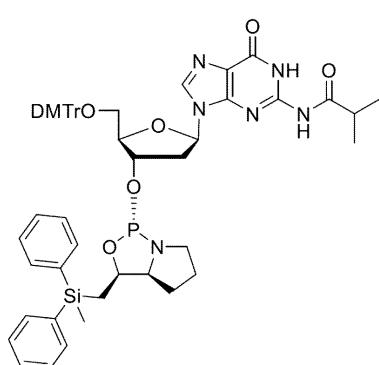
50



から選択される実施形態 1 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の方法。

79. ホスホラミダイトは

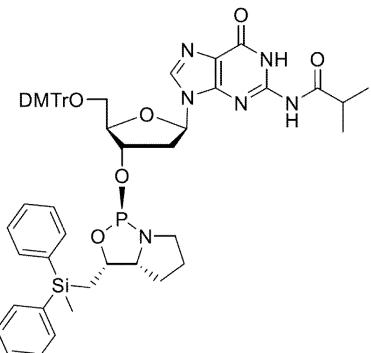
【化 26】



である、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 0 . ホスホラミダイトは

【化 2 7】

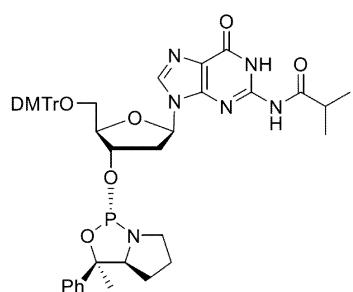


10

である、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 1 . ホスホラミダイトは

【化 2 8】

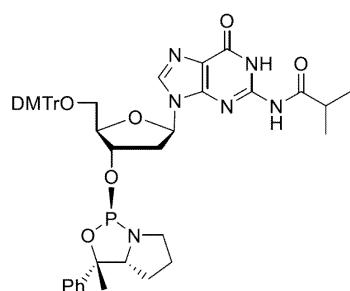


20

である、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 2 . ホスホラミダイトは

【化 2 9】



30

である、実施形態 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 3 . 濾過の前に調製物を形成する反応は多段階反応である、実施形態 1 ~ 8 2 のい
ずれか 1 項に記載の方法。

8 4 . 濾過の前に調製物を形成する反応は低温の使用を含む、実施形態 1 ~ 8 3 のい
ずれか 1 項に記載の方法。

8 5 . 濾過の前に調製物を形成する反応は THF を含む溶媒を使用する、実施形態 1
~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 6 . 濾過の前に調製物を形成する反応は溶媒として THF を使用する、実施形態 1
~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 7 . 濾過の前に調製物を形成する反応は、残留ホスホロクロリダイトと水を反応さ
せることを含む、実施形態 1 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

8 8 . 過剰な水を除去することを含む、実施形態 8 7 に記載の方法。

40

50

89. 乾燥剤を添加することによって過剰な水を除去することを含む、実施形態88に記載の方法。

90. 乾燥剤はNa₂SO₄である、実施形態89に記載の方法。

91. 乾燥剤はMgSO₄である、実施形態89に記載の方法。

92. ホスホラミダイト生成物を含む溶液はホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は1モル当量よりも多い水と接触しない、実施形態1～91のいずれか1項に記載の方法。

93. ホスホラミダイト生成物を含む溶液はホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、又は2モル当量よりも多い水と接触しない、実施形態1～92のいずれか1項に記載の方法。

94. ホスホラミダイト生成物を含む溶液はホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、又は5モル当量よりも多い水と接触しない、実施形態1～93のいずれか1項に記載の方法。

95. ホスホラミダイト生成物を含む溶液はホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、又は10モル当量よりも多い水と接触しない、実施形態1～94のいずれか1項に記載の方法。

96. 1つ又は複数の工程は不活性ガス下で行われる、実施形態1～95のいずれか1項に記載の方法。

97. 調製物は不活性ガス下で形成される、実施形態1～96のいずれか1項に記載の方法。

98. 濾過は不活性ガス下で行われる、実施形態1～97のいずれか1項に記載の方法。

99. 不活性ガスはアルゴンである、実施形態96～97のいずれか1項に記載の方法。

100. 濾過は真空下で行われる、実施形態1～99のいずれか1項に記載の方法。

101. クロロホルム溶媒は使用されない、実施形態1～100のいずれか1項に記載の方法。

102. ハロゲン化溶媒は使用されない、実施形態1～101のいずれか1項に記載の方法。

103. クロマトグラフィーを用いてホスホラミダイト生成物を精製することを含む、実施形態1～102のいずれか1項に記載の方法。

104. シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてホスホラミダイト生成物を精製することを含む、実施形態1～103のいずれか1項に記載の方法。

105. シリカゲルは無水溶媒で処理される、実施形態104に記載の方法。

106. 無水溶媒はアルコールである、実施形態104に記載の方法。

107. シリカゲルは精製される予定の化合物を充填する前に無水溶媒で処理される、実施形態104に記載の方法。

108. 溶媒はアセトニトリルである、実施形態105～107のいずれか1項に記載の方法。

109. 溶媒は酢酸エチルである、実施形態105～107のいずれか1項に記載の方法。

110. 溶媒はメタノールである、実施形態105～107のいずれか1項に記載の方法。

111. 移動相は塩基を含む、実施形態101～110のいずれか1項に記載の方法。

112. 移動相はトリエチルアミンを含む、実施形態101～111のいずれか1項に記載の方法。

113. 精製されたホスホラミダイト生成物の純度は80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態1～112のいずれか1項に記載の方法。

114. 精製されたホスホラミダイト生成物の純度は90%、91%、92%、93

10

20

30

40

50

%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態1～112のいずれか1項に記載の方法。

115. 精製されたホスホラミダイト生成物の純度は95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態1～112のいずれか1項に記載の方法。

116. ホスホラミダイト生成物を、生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物から分離する工程を含む、ホスホラミダイトを調製する方法において、改善は、

ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に調製物に材料量の水を添加することなく濾過することを含む。

117. ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に材料量の水又はハロゲン化溶媒を調製物に添加することなく濾過することを含む、実施形態116に記載の改善。 10

118. ホスホラミダイト生成物を、生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物から分離する工程を含む、ホスホラミダイトを調製する方法において、改善は、

ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に材料量の水性若しくはハロゲン化溶媒を調製物に添加することなく濾過することを含む。

119. ホスホラミダイト生成物を、生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物から分離する工程を含む、ホスホラミダイトを調製する方法において、改善は、 20

ホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、ホスホラミダイト生成物が形成された後に材料量の水性溶媒を添加することなく、又は水性溶媒からの抽出を行うことなく濾過することを含む。

120. 抽出はハロゲン化溶媒を用いて行われる、実施形態119に記載の改善。

121. 濾過は反応副生成物の全ての一部を除去する、実施形態116～120のいずれか1項に記載の改善。

122. 濾過は反応副生成物の全ての一部を固体として除去する、実施形態116～120のいずれか1項に記載の改善。 20

123. ハロゲン化溶媒はクロロホルムである、実施形態116～122のいずれか1項に記載の改善。 30

124. 改善はホスホラミダイト生成物の分解が少ないことを含む、実施形態116～123のいずれか1項に記載の改善。

125. 改善は改善前の収率と比較して、精製ホスホラミダイト生成物の収率を10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上改善することを含む、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。

126. 改善は改善前の収率と比較して、精製ホスホラミダイト生成物の収率を20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上改善することを含む、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。

127. 改善は改善前の収率と比較して、精製ホスホラミダイト生成物の収率を30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上改善することを含む、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。 40

128. 精製ホスホラミダイトの純度は80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。

129. 精製ホスホラミダイトの純度は85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。

130. 精製ホスホラミダイトの純度は90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。 50

131. 精製ホスホラミダイトの純度は95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上である、実施形態116～124のいずれか1項に記載の改善。

132. 材料量はホスホラミダイト生成物の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100モル当量又はそれ以上である、実施形態116～131のいずれか1項に記載の改善。

133. 材料量はホスホラミダイト生成物の1モル当量以上である、実施形態116～131のいずれか1項に記載の改善。

134. 材料量はホスホラミダイト生成物の2モル当量以上である、実施形態116～131のいずれか1項に記載の改善。 10

135. 材料量はホスホラミダイト生成物の5モル当量以上である、実施形態116～131のいずれか1項に記載の改善。

136. 材料量はホスホラミダイト生成物の10モル当量以上である、実施形態116～131のいずれか1項に記載の改善。

137. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%又はそれ以上(v/v)である、実施形態116～136のいずれか1項に記載の改善。

138. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約1%又はそれ以上(v/v)である、実施形態137に記載の改善。 20

139. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約5%又はそれ以上(v/v)である、実施形態137に記載の改善。

140. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約10%又はそれ以上(v/v)である、実施形態137に記載の改善。

141. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約20%又はそれ以上(v/v)である、実施形態137に記載の改善。

142. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約50%又はそれ以上(v/v)である、実施形態137に記載の改善。

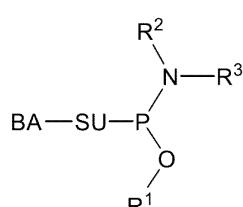
143. 材料量はホスホラミダイト生成物及び1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物の約100%又はそれ以上(v/v)である、実施形態137に記載の改善。 30

144. 改善された方法は実施形態1～112のいずれか1項に記載の方法である、実施形態116～132のいずれか1項に記載の改善。

145. 改善された方法は実施形態1～112のいずれか1項に記載の方法である、実施形態116～132のいずれか1項に記載の改善。

146. 式I:

【化30】



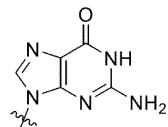
I

(式中、
BAは保護されていてもよい

40

50

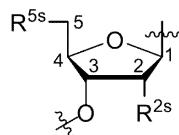
【化31】



であり、O⁶は保護されていない；

SUは-L-O-、又は

【化32】



10

であり、SUは酸素原子を介して式Iのリン原子に結合し；

Lは、共有結合であるか、又はC₁~30脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-OOC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OOC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

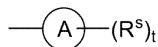
R^{5s}は、R'又は-OR'であり；

R^{2s}は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R')₂であるか、又はR^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLであり；

-Cyy-は、3~30員カルボシクリレン、6~30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及びR³の各々は、独立してR'であり、R¹、R²、及びR³の2又は3個はそれらの介在する原子と一緒にになって

【化33】



30

を形成し；

環Aは、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3~30員環であり；

各R^sは独立してR'又は-L-R'であり；

tは、0~5であり；

各R'は、独立して-R、C(O)R、C₂O₂R、又は-SO₂Rであるか、或いは：

2以上のR'は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリ

40

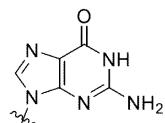
50

ール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C₁ ~ C₃₀ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₃₀ ヘテロ脂肪族、C₆ ~ C₃₀ アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である) の構造を有する化合物又はその塩。

147. BA は保護された

【化 34】

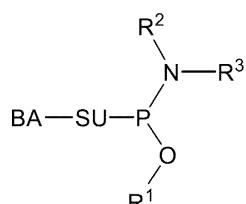


10

であり、O⁶ は保護されていない、実施形態 146 に記載の化合物。

148. 式 I :

【化 35】



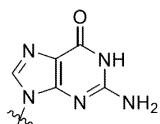
20

I

(式中、

BA は置換されていてもよい

【化 36】

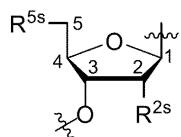


30

であり、O⁶ は置換されていない；

SU は -L-O-、又は

【化 37】



40

であり、SU は酸素原子を介して式 I のリン原子に結合し；

L は、共有結合であるか、又は C₁ ~ C₃₀ 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₃₀ ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキレン、C₁ ~ C₆ アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-C(y)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-O C(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)N(R')- 50

、 - N (R') S (O)₂ - 、 - S C (O) - 、 - C (O) S - 、 - O C (O) - 、 又は - C (O) O - に、独立して置き換えられていてもよく；

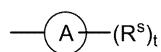
R^{5s} は、R' 又は - O R' であり；

R^{2s} は、- F、- CN、- N₃、- NO、- NO₂、- R' - O R' 、- S R' 、- N (R')₂、- O - L - O R' 、- O - L - S R' 、若しくは - O - L - N (R)₂ であるか、又は R^{2s} は、C₂ と C₁、C₂、C₃、C₄ 若しくは C₅ とを結合する L であり；

- C_y - は、3 ~ 30 員カルボシクリレン、6 ~ 30 員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及び R³ の各々は、独立して R' であり、R¹、R²、及び R³ の 2 又は 3 個はそれらの介在する原子と一緒にになって

【化 38】



を形成し；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環であり；

各 R^s は独立して R' 又は - L - R' であり；

t は、0 ~ 5 であり；

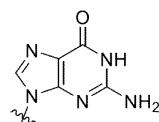
各 R' は、独立して - R、C (O) R、C O₂ R、又は - S O₂ R であるか、或いは：

2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族、C₆ ~ 30 アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である) の構造を有する化合物又はその塩。

149. BA は置換されている

【化 39】



であり、O⁶ は置換されていない、実施形態 148 に記載の化合物。

150. 式 I :

10

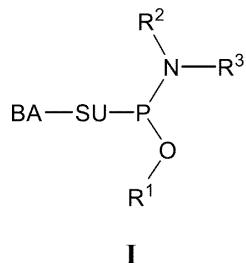
20

30

40

50

【化40】

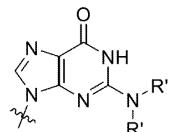


(式中、

10

BAは

【化41】

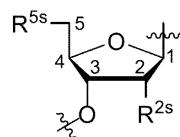


であり；

SUは-L-O-、又は

【化42】

20



であり、SUは酸素原子を介して式Iのリン原子に結合し；

Lは、共有結合であるか、又はC₁~30脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

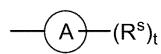
R^{5s}は、R'又は-OR'であり；

R^{2s}は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R)₂であるか、又はR^{2s}は、C2とC1、C2、C3、C4若しくはC5とを結合するLであり；

-Cyy-は、3~30員カルボシクリレン、6~30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及びR³の各々は、独立してR'であり、R¹、R²、及びR³の2又は3個はそれらの介在する原子と一緒にになって

【化43】



50

を形成し；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環であり；

各 R^s は独立して R' 又は -L-R' であり；

t は、0 ~ 5 であり；

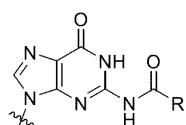
各 R' は、独立して -R、C(O)R、CO₂R、又は -SO₂R であるか、或いは：

2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族、C₆ ~ 30 アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である) の構造を有する化合物又はその塩。

151. BA は

【化 4 4】



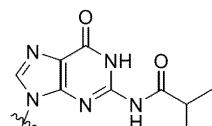
10

20

である、実施形態 150 に記載の化合物。

152. BA は

【化 4 5】

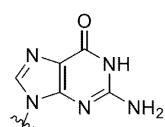


30

である、実施形態 146 ~ 150 のいずれか 1 項に記載の化合物。

153. 化合物又はその塩であって、化合物は 1 つ又は複数の塩基部分 BA を含むオリゴヌクレオチドであり、BA は保護されていてもよい

【化 4 6】

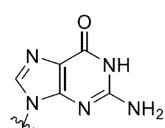


40

であり、O⁶ は保護されていない、化合物又はその塩。

154. BA は保護された

【化 4 7】

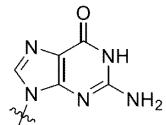


であり、O⁶ は保護されていない、実施形態 153 に記載の化合物。

50

155. 化合物又はその塩であって、化合物は1つ又は複数の塩基部分BAを含むオリゴヌクレオチドであり、BAは置換されていてもよい

【化48】

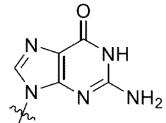


であり、O⁶は置換されていない、化合物又はその塩。

156. BAは置換されている

10

【化49】

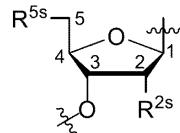


であり、O⁶は保護されていない、実施形態155に記載の化合物。

157. 実施形態153～155のいずれか1項に記載の化合物であって、オリゴヌクレオチドは、BA-SU-の構造を有する1つ又は複数の部分を含み、SUは-L-O-又は

20

【化50】



であり、SUは3'-酸素原子によってリン原子と結合され；

Lは、共有結合であるか、又はC₁～C₁₀脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～C₁₀ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁～C₆アルキレン、C₁～C₆アルケニレン、-C=C-、-C(R')₂-、-C≡y-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

R^{5s}は、R'又は-OR'であり；

R^{2s}は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R')₂であるか、又はR^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLであり；

-C≡y-は、3～30員カルボシクリレン、6～30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

各R'は、独立して-R、C(O)R、C₂O₂R、又は-SO₂Rであるか、或いは：

2以上のR'は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリ

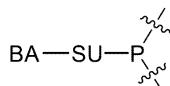
50

ール 3 ~ 3 0 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C_{1 - 3 0} 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する C_{1 - 3 0} ヘテロ脂肪族、C_{6 - 3 0} アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 3 0 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 3 0 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である、化合物。

158. オリゴヌクレオチドは

【化 5 1】

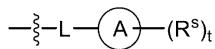


10

の構造を有する 1 つ又は複数の部分を含む、実施形態 153 ~ 157 のいずれか 1 項に記載の化合物。

159. 実施形態 153 ~ 158 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、オリゴヌクレオチドは、

【化 5 2】



20

の構造を有する 1 つ又は複数の部分を含み；

L は、共有結合であるか、又は C_{1 - 3 0} 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する C_{1 - 3 0} ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1 つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C_{1 - 6} アルキレン、C_{1 - 6} アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-C(y)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-O C(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-O C(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

-C(y)- は、3 ~ 3 0 員カルボシクリレン、6 ~ 3 0 員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 3 0 員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 3 0 員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 3 0 員環であり；

各 R^s は独立して R' 又は -L-R' であり；

t は、0 ~ 5 であり；

各 R' は、独立して -R、C(O)R、C₂O₂R、又は -SO₂R であるか、或いは：

2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 3 0 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C_{1 - 3 0} 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテロ原子を有する C_{1 - 3 0} ヘテロ脂肪族、C_{6 - 3 0} アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 1 0 個のヘテ

40

50

口原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である、化合物。

160. L は結合リンと結合している、実施形態 153 ~ 159 のいずれか 1 項に記載の化合物。

161.

【化 53】

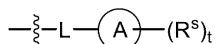


10

は非対称である、実施形態 153 ~ 160 のいずれか 1 項に記載の化合物。

162.

【化 54】



は、P - 修飾である（オリゴヌクレオチドのヌクレオシド単位でない）、実施形態 153 ~ 161 のいずれか 1 項に記載の化合物。

163. L は -O-L' - であり、L' は置換されていてもよい -CH2- 又は -C(Rs)2 である、実施形態 153 ~ 162 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

164. L は -O-L' - であり、L' は置換されていてもよい -CH2- 又は -C(Rs)2 であり、環 A と結合している、実施形態 153 ~ 163 のいずれか 1 項に記載の化合物。

165. L は

【化 55】



である、実施形態 153 ~ 164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

166. L は

30

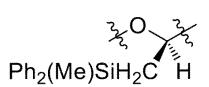
【化 56】



である、実施形態 153 ~ 164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

167. L は

【化 57】

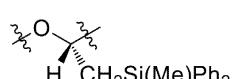


40

である、実施形態 153 ~ 164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

168. L は

【化 58】



である、実施形態 153 ~ 164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

169. 環 A は置換されていてもよい

50

【化 5 9】



である、実施形態 153～168 のいずれか 1 項に記載の化合物。

170. 環 A は

【化 6 0】



10

である、実施形態 153～169 のいずれか 1 項に記載の化合物。

171. 環 A は

【化 6 1】

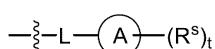


である、実施形態 153～169 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

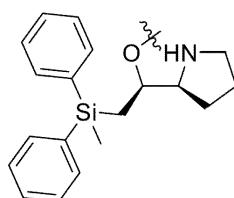
172.

【化 6 2】



は置換されていてもよい

【化 6 3】

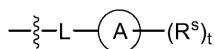


30

である、実施形態 153～164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

173.

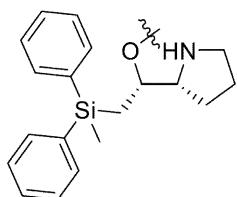
【化 6 4】



40

は置換されていてもよい

【化 6 5】

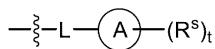


である、実施形態 153～164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

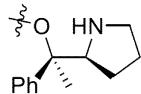
174.

【化66】



は置換されていてもよい

【化67】

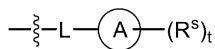


10

である、実施形態153～164のいずれか1項に記載の化合物。

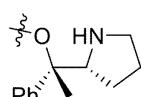
175.

【化68】



は置換されていてもよい

【化114】

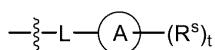


20

である、実施形態153～164のいずれか1項に記載の化合物。

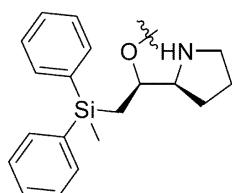
176.

【化69】



は

【化70】

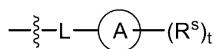


30

である、実施形態153～164のいずれか1項に記載の化合物。

177.

【化71】

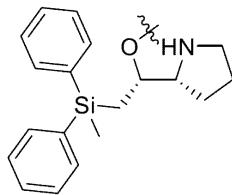


40

は

50

【化72】

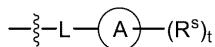


である、実施形態 153～164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

178.

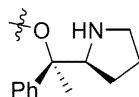
10

【化73】



は

【化74】

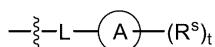


20

である、実施形態 153～164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

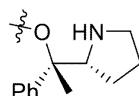
179.

【化75】



は

【化76】



30

である、実施形態 153～164 のいずれか 1 項に記載の化合物。

180. アミノ基は保護されている、実施形態 172～179 のいずれか 1 項に記載の化合物。

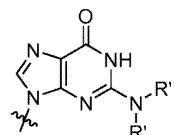
181. アミノ基は P a c - によって保護されている、実施形態 172～179 のいずれか 1 項に記載の化合物。

182. アミノ基は P a c - によって保護されている、実施形態 153～179 のいずれか 1 項に記載の化合物。

183. BA は

40

【化77】

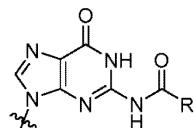


である、実施形態 153～182 のいずれか 1 項に記載の化合物。

184. BA は

50

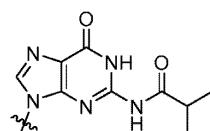
【化78】



である、実施形態153～183のいずれか1項に記載の化合物。

185. BAは

【化79】



である、実施形態153～184のいずれか1項に記載の化合物。

186. オリゴヌクレオチドは約5、6、7、8、9、10、11、12、14、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50個又はそれ以上の塩基を含む、実施形態153～185のいずれか1項に記載の化合物。

187. オリゴヌクレオチドは約5、6、7、8、9、10、11、12、14、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50個又はそれ以上のキラル結合リンを含む、実施形態153～186のいずれか1項に記載の化合物。

188. オリゴヌクレオチドは約5、6、7、8、9、10、11、12、14、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50個又はそれ以上のキラル制御されたヌクレオチド間結合を含む、実施形態153～187のいずれか1項に記載の化合物。

189. オリゴヌクレオチドは固相支持体と結合している、実施形態153～188のいずれか1項に記載の化合物。

190. SUは修飾された又は未修飾の糖部分である、実施形態146～189のいずれか1項に記載の化合物。

191. SUは-L-O-である、実施形態146～190のいずれか1項に記載の化合物。

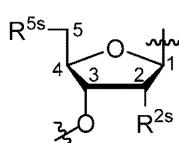
192. SUは-L-O-であり、Lは1個の酸素原子を有する置換されていてよい5～10員ヘテロシクリレンである、実施形態146～190のいずれか1項に記載の化合物。

193. SUは-L-O-であり、Lは1個の酸素原子を有する置換されていてよい5員ヘテロシクリレンである、実施形態146～190のいずれか1項に記載の化合物。

194. SUは-L-O-であり、Lは2個の酸素原子を有する置換されていてよい7～10員二環式ヘテロシクリレンである、実施形態146～190のいずれか1項に記載の化合物。

195. SUは

【化80】



である、実施形態146～190のいずれか1項に記載の化合物。

196. R5sは-OR'である、実施形態146～195のいずれか1項に記載の化

10

20

30

40

50

合物。

197. R₅s は -ODMT_r である、実施形態 146～196 のいずれか 1 項に記載の化合物。

198. R₂s は -H である、実施形態 146～197 のいずれか 1 項に記載の化合物。

199. R₂s は -F である、実施形態 146～197 のいずれか 1 項に記載の化合物。

200. R₂s は -OR' である、実施形態 146～197 のいずれか 1 項に記載の化合物。

201. R' は置換されていてもよい C₁～6 脂肪族である、実施形態 200 に記載の化合物。 10

202. R' はメチルである、実施形態 200 又は 201 に記載の化合物。

203. R₂s は -O-L-OR' である、実施形態 146～197 のいずれか 1 項に記載の化合物。

204. R₂s は -OCH₂CH₂OME である、実施形態 203 に記載の化合物。

205. R₂s は C₂ と C₁、C₂、C₃、C₄ 若しくは C₅ とを結合する L である、実施形態 146～197 のいずれか 1 項に記載の化合物。

206. R₂s は C₂ と C₄ とを結合する L である、実施形態 146～197 のいずれか 1 項に記載の化合物。

207. L は (C₂)₋O- (置換されていてもよいメチレン) - である、実施形態 146～206 のいずれか 1 項に記載の化合物。 20

208. L は (C₂)₋O- (非置換メチレン) - である、実施形態 146～206 のいずれか 1 項に記載の化合物。

209. L は (C₂)₋O- (置換されていてもよいメチレン) - であり、メチレン基はメチルで置換されている、実施形態 146～206 のいずれか 1 項に記載の化合物。

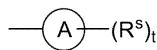
210. L は (C₂)₋O- (置換されていてもよいメチレン) - であり、メチレン基はエチルで置換されている、実施形態 146～207 のいずれか 1 項に記載の化合物。

211. メチレン基の炭素原子は S である、実施形態 209 又は 210 に記載の化合物。

212. メチレン基の炭素原子は R である、実施形態 209 又は 210 に記載の化合物。 30

213. R¹、R²、及び R³ はそれらの介在する窒素、リン及び酸素原子と一緒になつて

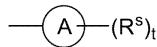
【化 8 1】



を形成する、実施形態 146～212 のいずれか 1 項に記載の化合物。

214.

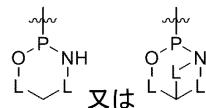
【化 8 2】



は非対称である、実施形態 213 に記載の化合物。

215. 環 A は

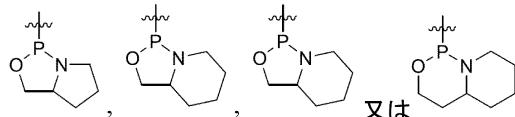
【化 8 3】



の骨格構造を有する環系を含む、実施形態 146～214 のいずれか 1 項に記載の化合物。

216. 環 A は

【化 84】



又は

の骨格構造を有する環系を含む、実施形態 146～215 のいずれか 1 項に記載の化合物。

217. 環 A は

【化 85】

10



の骨格構造を有する環系を含む、実施形態 146～216 のいずれか 1 項に記載の化合物。

218. t は 0 である、実施形態 146～217 のいずれか 1 項に記載の化合物。

219. t は 1～5 である、実施形態 146～217 のいずれか 1 項に記載の化合物。

220. 1 つの R_s は R' 又は -L-R' であり、-L- は二価の置換されていてもよい C₁～C₃₀ ヘテロ脂肪族基である、実施形態 146～219 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

221. 少なくとも 1 つの R は水素ではない、実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

222. R_s は -CH₂Si(Ph)₂CH₃ である。実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

223. R_s は置換されていてもよいフェニルである、実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

224. R_s はフェニルである、実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

225. R_s は -H である、実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

226. R_s は置換されていてもよい C₁～C₆ 脂肪族である、実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

227. R_s はメチルである、実施形態 146～220 のいずれか 1 項に記載の化合物。

228. オリゴヌクレオチド合成において使用される場合、ホスホラミダイトは、新たに形成された P キラル中心で約 50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 又は 99% よりも大きいジアステレオ選択性を、任意に、約 50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 又は 99% を超える収率で提供することができる、実施形態 146～227 のいずれか 1 項に記載の化合物。

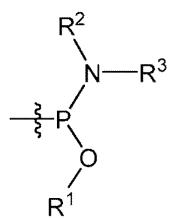
229. オリゴヌクレオチド合成方法は、国際公開第 2011/005761 号、同第 2013/012758 号、同第 2014/012081 号、同第 2015/107425 号、同第 2010/064146 号、同第 2014/010250 号、同第 2011/108682 号、同第 2012/039448 号、又は同第 2012/073857 号に記載される 1 方法である、実施形態 146～228 のいずれか 1 項に記載の化合物。

230.

40

50

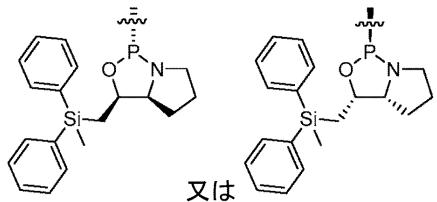
【化86】



は、

【化87】

10

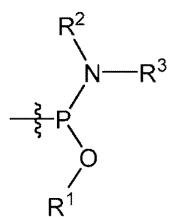


である、実施形態146～221のいずれか1項に記載の化合物。

231.

【化88】

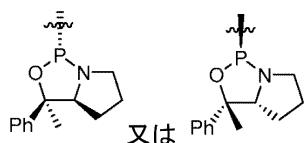
20



は、

【化89】

30



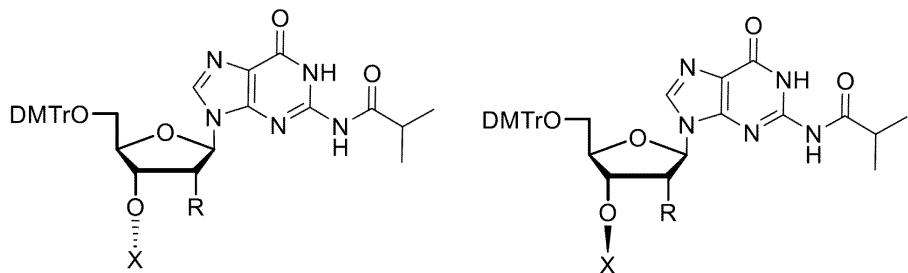
である、実施形態146～221のいずれか1項に記載の化合物。

232. 化合物は

40

50

【化 9 0 】



$X = \text{Ph}_3\text{Si}-$

113: R = H
114: R = OMe
115: R = OCH₂CH₂OMe
116: R = F

$X = \text{Ph}$

117: R = H
118: R = OMe
119: R = OCH₂CH₂OMe
120: R = F

121: R = H
122: R = OMe
123: R = OCH₂CH₂OMe
124: R = F

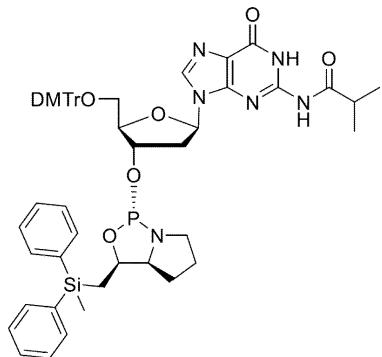
125: R = H
 126: R = OMe
 127: R = OCH₂CH₂OMe
 128: R = F

のホスホラミダイトである、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

233. 化合物は化合物113～128から選択される、実施形態146～195のいずれか1項に記載の化合物。

2 3 4 . 化合物は

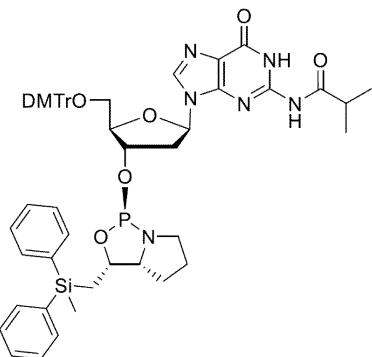
【化 9 1】



である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

2 3 5 . 化合物は

【化92】

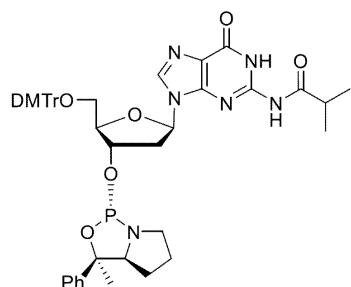


10

である、実施形態146～195のいずれか1項に記載の化合物。

236. 化合物は

【化93】

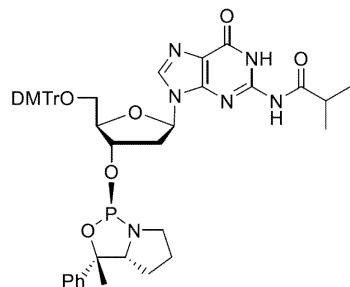


20

である、実施形態146～195のいずれか1項に記載の化合物。

237. 化合物は

【化94】

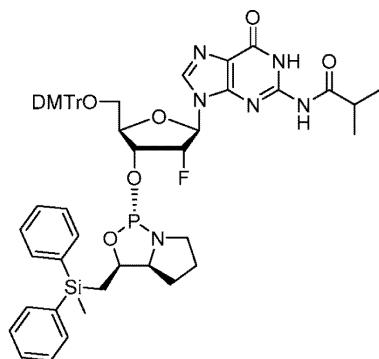


30

である、実施形態146～195のいずれか1項に記載の化合物。

238. 化合物は

【化95】



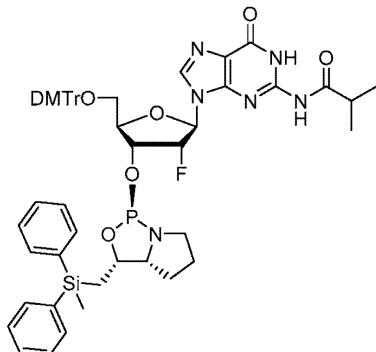
40

50

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

239. 化合物は

【化 9 6】

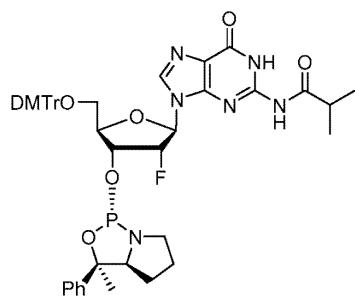


10

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

240. 化合物は

【化 9 7】

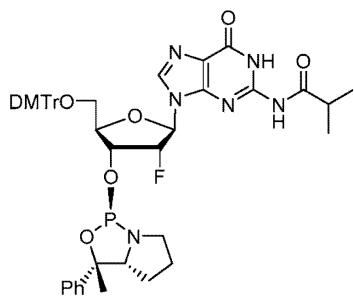


20

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

241. 化合物は

【化 9 8】



30

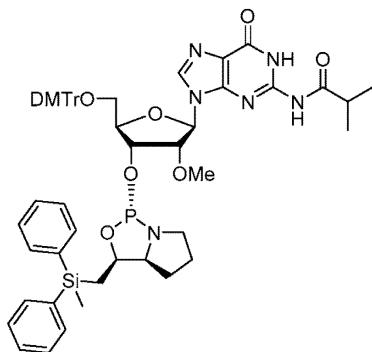
である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

242. 化合物は

40

50

【化 9 9】

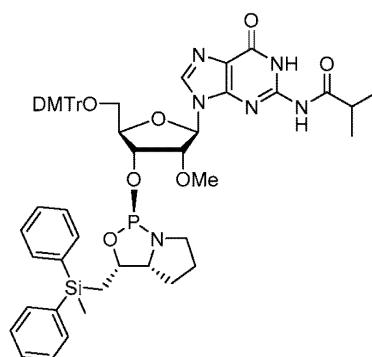


10

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

243. 化合物は

【化 100】

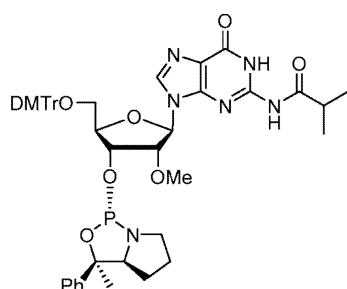


20

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

244. 化合物は

【化 101】

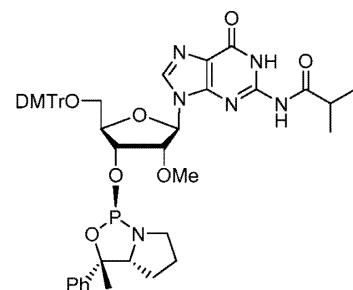


30

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

245. 化合物は

【化 102】



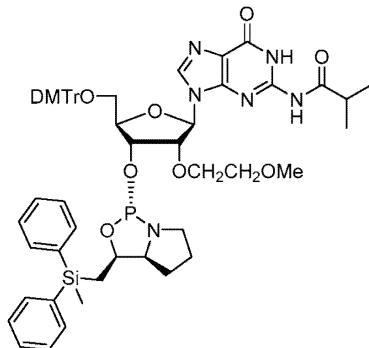
40

50

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

246. 化合物は

【化 103】

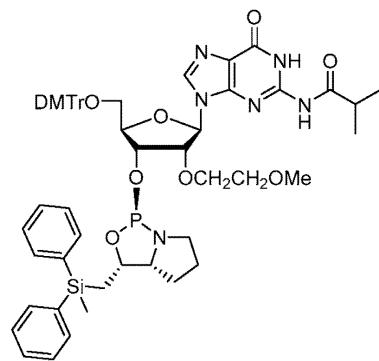


10

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

247. 化合物は

【化 104】

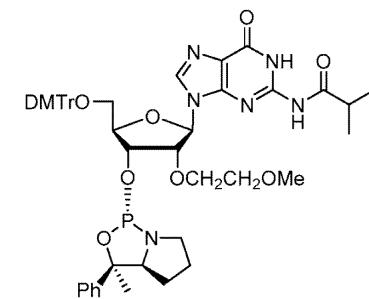


20

である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

248. 化合物は

【化 105】



30

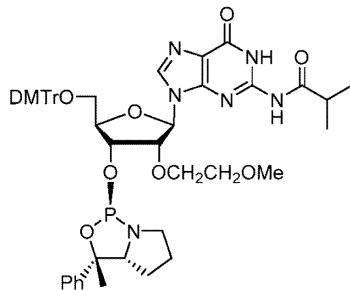
である、実施形態 146～195 のいずれか 1 項に記載の化合物。

249. 化合物は

40

50

【化106】



10

である、実施形態146～195のいずれか1項に記載の化合物。

250. 少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の純度を有する、実施形態146～249のいずれか1項に記載の化合物。

251. 少なくとも90%の純度を有する、実施形態146～249のいずれか1項に記載の化合物。

252. 少なくとも95%の純度を有する、実施形態146～249のいずれか1項に記載の化合物。

253. 少なくとも99%の純度を有する、実施形態146～249のいずれか1項に記載の化合物。

254. 実施形態1～253のいずれか1項に記載の化合物を反応させてスクレオシドをオリゴスクレオチドに組み込むことを含む、オリゴスクレオチドを調製するための方法。

255. 実施形態1～253のいずれか1項に記載の化合物を提供することを含む、オリゴスクレオチドを調製するための方法。

256. オリゴスクレオチドはWV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2601、WV-2602、WV-1092、WV-2528、WV-2531、WV-3047、又はWV-3153である、実施形態254～255のいずれか1項に記載の方法。

257. オリゴスクレオチドはWV-2380、WV-2417、WV-2418、又はWV-2603である、実施形態254～255のいずれか1項に記載の方法。

258. オリゴスクレオチドはWV-2601、WV-2602、WV-3473、WV-2528、WV-2531、WV-3047、又はWV-3153である、実施形態254～255のいずれか1項に記載の方法。

259. オリゴスクレオチドは、ジストロフィン、ジストロフィン、M a l a t 1、ミオスタチン、ハンチンチン、ミオスタチン受容体、c - M y c、A c t R I I B、A c t R I I A、S M N 2、K - R a s、- カテニン、筋強直性ジストロフィープロテインキナーゼ (D M P K)、C 9 o r f 7 2、- E N a C、- E N a C、A p o E 4、A p o C 3、F G F 2 3、上皮増殖因子受容体、血管内皮増殖因子受容体-2 (V E G F R - 2)、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型 (P C S K 9)、S M A D 7又はK R T 1 4 (ケラチン14)、エストロゲン受容体 (E R) 及びE R B B 2、カルシウムシグナル伝達物質2 (T A C S T D 2) 又はその変異体の転写物とハイブリダイズすることができる、実施形態254～255のいずれか1項に記載の方法。

260. オリゴスクレオチドは、ジストロフィン又はその変異体の転写物とハイブリダイズすることができる、実施形態259に記載の方法。

261. オリゴスクレオチドは、変異ジストロフィンの転写物とハイブリダイズすることができ、1つ又は複数のエクソンのスキップを引き起こして、1つ又は複数のエクソンのスキップなしで產生されるタンパク質よりも高い活性を有するタンパク質を產生する、実施形態260に記載の方法。

262. オリゴスクレオチドは、ハンチンチン又はその変異体の転写物とハイブリダ

20

30

40

50

イズすることができる、実施形態 259 に記載の方法。

263. オリゴヌクレオチドは、伸長した CAG リピートを含む変異ハンチングの転写物とハイブリダイズすることができる、実施形態 262 に記載の方法。

264. 方法はオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する、実施形態 254 ~ 263 のいずれか 1 項に記載の方法。

265. オリゴヌクレオチドは実施形態 153 ~ 227 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド化合物である、実施形態 254 ~ 264 のいずれか 1 項に記載の生成物又は中間体オリゴヌクレオチド。

【発明を実施するための形態】

【0013】

1. 定義

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、以下の定義が適用される。この開示では、化学元素は、元素の周期律表、CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って同定される。更に、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed. Smith, M. B. 及び March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0014】

脂肪族：本明細書で使用される場合には、「脂肪族」は、完全に飽和若しくは 1 つ若しくは複数の不飽和単位を含む、直鎖状の（即ち、非分枝状の）若しくは分枝状の、置換若しくは非置換の炭化水素鎖、又は、完全に飽和若しくは 1 つ若しくは複数の不飽和単位を含む、置換若しくは非置換の単環式、二環式若しくは多環式炭化水素環、若しくはそれらの組み合わせを意味する。特に明記しない限り、脂肪族基は 1 ~ 100 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 20 個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 10 個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 8 個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 7 個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 6 個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の実施形態では、脂肪族基は 1 ~ 5 個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態では、脂肪族基は 1、2、3 又は 4 個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基には、直鎖状の又は分枝状の、置換又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基及びそれらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

【0015】

アルキル：本明細書で使用される用語「アルキル」は、当該技術分野で通常の意味を有し、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは 1 ~ 100 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、直鎖又は分枝鎖アルキルはその主鎖中に約 1 ~ 20 個（例えば、直鎖の場合は C₁ - C₂₀、分枝鎖の場合は C₂ - C₂₀）、あるいは約 1 ~ 10 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、環が単環式、二環式又は多環式であるその環構造中に約 3 ~ 10 個の炭素原子、あるいは環構造中に約 5、6 又は 7 個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は低級アルキル基であってもよく、低級アルキル基は 1 ~ 4 個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルの場合は C₁ - C₄）を含む。

【0016】

アルケニル：本明細書で使用される用語「アルケニル」は、本明細書で定義されるよう に 1 つ又は複数の二重結合を有するアルキル基を指す。

【0017】

10

20

30

40

50

アルキニル：本明細書で使用される用語「アルキニル」は、本明細書で定義されるように1つ又は複数の三重結合を有するアルキル基を指す。

【0018】

アリール：単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシアルキル」内により大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、総計5～30個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系を指し、系内の少なくとも1個の環は芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、総計5～14個の環員を有する単環式、二環式、又は多環式環系であり、系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、系中の各環は3～7個の環員を含む。いくつかの実施形態では、アリール基はビアリール基である。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。本開示のいくつかの実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシル等を含み、1つ又は複数の置換基を有し得る芳香環系を指すが、これらに限定されない。また、本明細書で使用される用語「アリール」の範囲内に含まれるのは、芳香環が1個又は複数の非芳香環に縮合している基、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル等である。いくつかの実施形態では、アリール基は、芳香環上にラジカル又は結合点を有する。

10

【0019】

キラル制御：本明細書において使用される場合、「キラル制御」とは、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合中のキラル結合リンの立体化学指定を制御する能力を指す。一部の実施形態では、制御は、オリゴヌクレオチドの糖部分と塩基部分に無いキラル要素を介して達成される。たとえば一部の実施形態では、制御は、本開示において例示されるように、オリゴヌクレオチド調製の間の1つ以上のキラル補助基を介して達成される。キラル制御とは対照的に、当分野の当業者であれば、キラル補助基を使用しない従来的なオリゴヌクレオチド合成では、当該従来的なオリゴヌクレオチド合成を使用してキラルヌクレオチド間結合を形成させた場合に、キラルヌクレオチド間結合で立体化学を制御することができないことを認識する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド内のキラルヌクレオチド間結合の各キラル結合リンの立体化学表示が制御される。

20

【0020】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：本明細書において使用される場合、「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」などの用語は、1)共通塩基配列、2)骨格結合の共通パターン、および3)骨格リン修飾の共通パターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（または核酸）を含有する組成物を指し、この場合において当該複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上のキラルヌクレオチド間結合（キラル制御されたヌクレオチド間結合）で同じ立体化学を共有し、および当該組成物中の複数のオリゴヌクレオチドのレベルは、前もって決定されている。一部の実施形態では、各キラルヌクレオチド間結合は、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、完全にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、全てではないキラルヌクレオチド間結合が、キラル制御されたヌクレオチド間結合であり、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、所定レベルの個々のオリゴヌクレオチド型または核酸型を含有する。たとえば一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1つのオリゴヌクレオチド型を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、2種以上のオリゴヌクレオチド型を含有する。一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数種のオリゴヌクレオチド型を含有する。

30

【0021】

脂環式：本明細書で使用される用語「脂環式」は、例えば3～30個の環員を有する飽和若しくは部分不飽和脂肪族単環式、二環式、又は多環式環系を指し、脂肪族環系は置換されていてもよい。脂環式基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリ、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル

40

50

、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル、及びシクロオクタジエニルを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3～6個の炭素を有する。用語「脂環式」はまた、1つ若しくは複数の芳香又は非芳香環、例えばデカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチルに縮合している脂肪族環を含むことができ、ここでラジカル又は結合点は脂肪族環上にある。いくつかの実施形態では、炭素環式基は二環式である。いくつかの実施形態では、炭素環式基は三環式である。いくつかの実施形態では、炭素環式基は多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」(又は「炭素環式」又は「シクロアルキル」)は、完全に飽和している若しくは1つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分へ単一の結合点を有する単環式C₃～C₆炭化水素若しくはC₈～C₁₀二環式炭化水素、又は、完全に飽和している若しくは1つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分へ単一の結合点を有するC₉～C₁₆三環式炭化水素を指す。

10

【0022】

ハロゲン：用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、又はIを意味する。

【0023】

ヘテロ脂肪族：用語「ヘテロ脂肪族」は、当技術分野で通常の意味を有し、1個又は複数の炭素原子がヘテロ原子(例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等)で置換された本明細書に記載の脂肪族基を指す。

【0024】

ヘテロアルキル：用語「ヘテロアルキル」は、当技術分野で通常の意味を有し、1個又は複数の炭素原子がヘテロ原子(例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等)で置換された本明細書に記載のアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシ、ポリ(エチレングリコール)-、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0025】

ヘテロアリール：単独で又はより大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラルキル」は、総計5～30個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系を指し、系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、少なくとも1個の芳香環原子はヘテロ原子である。ヘテロアリール基は、いくつかの実施形態では5～10個の環原子(即ち、単環式、二環式又は多環式)、いくつかの実施形態では5、6、9、又は10個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状配列中で共有され、及び炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を有する、6、10、又は14個の電子を有する。ヘテロアリール基には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル及びブテリジニルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールはヘテロビアリール基、例えばビピリジル等である。本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラルキル」はまた、ヘテロ芳香環が1個若しくは複数のアリール、脂環式又はヘテロシリル環に縮合している基を含み、ここでラジカル又は結合点はヘテロ芳香環上にある。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式又は多環式であってもよい。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」と互換的に使用されることができ、これらの用語のいずれかは、置換されていてもよい環を含む。用語「ヘテロアラルキ

30

40

50

ル」は、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロアリール部分は、独立して置換されていてもよい。

【0026】

ヘテロ原子：用語「ヘテロ原子」は炭素でも水素でもない原子を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素又は複素環式環の置換可能な窒素の四級化形態（例えば、3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のN）、（ピロリジニル中の）NH、又は（N-置換ピロリジニル中の）NR⁺等を含む）酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素である。

【0027】

ヘテロシクリル：本明細書で使用する「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は互換的に使用され、飽和又は部分不飽和であり、1個若しくは複数のヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式、又は多環式環部分（例えば3～30員）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、炭素原子に加えて1個又は複数の、好ましくは上で定義した1～4個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和のいずれかの、安定な5員～7員単環式又は7員～10員二環式複素環式部分である。複素環の環原子に関して使用される場合、用語「窒素」は置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄又は窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和の環において、窒素は（3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリル中の）N、（ピロリジニルの中の）NH、又は（N-置換ピロリジニル中の）⁺NRであることができる。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、任意の環原子は置換されていてもよい。このような飽和又は部分不飽和複素環式ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサン二環式、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式ラジカル」は、本明細書では互換的に使用され、また、ヘテロシクリル環が1つ若しくは複数のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、若しくはテトラヒドロキノリニル、に縮合した基を含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、又は多環式であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は、独立して置換されていてもよい。

【0028】

オリゴヌクレオチド型：本明細書において使用される場合、「オリゴヌクレオチド型」という文言は、特定の塩基配列、骨格結合パターン（すなわち、ヌクレオチド間結合型のパターン、例えば、リン酸、ホスホロチオエートなど）、骨格キラル中心パターン（すなわち、結合リン立体化学のパターン（R p / S p））、および骨格リン修飾のパターン（たとえば、式Iの「-XLR¹」基のパターン）を有するオリゴヌクレオチドを定義するために使用される。一部の実施形態では、共通に指定される「型」のオリゴヌクレオチドは、互いに構造的に同一である。

【0029】

部分不飽和：本明細書で使用される用語「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重又は三重結合を含む部分を指す。用語「部分不飽和」は、不飽和の複数の部位を有する基を含むことが意図されるが、アリール部分及びヘテロアリール部分のいずれも含むことを意図するものではない。

【0030】

医薬組成物：本明細書において使用される場合、「医薬組成物」という用語は、1種以上の薬学的に許容可能な担体とともに製剤化された活性剤を指す。一部の実施形態では、活性剤は、関連集団に投与したときに、所定の治療効果を達成する統計的有意な確率を示

10

20

30

40

50

す治療レジメンにおける投与に適した単位投与量中に存在する。一部の実施形態では、医薬組成物は、以下に対し適合したものを含む、固体または液体の形態での投与用に特に製剤化されてもよい：経口投与、たとえば飲薬 (drenches) (水溶液もしくは非水溶液または懸濁液)、錠剤、たとえば口腔、舌下および全身吸収を標的とした錠剤、ボーラス投与、粉末、顆粒、舌への適用のためのペースト；非経口投与、たとえば滅菌溶液もしくは懸濁液または徐放製剤として、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または硬膜外注射；局所投与、たとえばクリーム、軟膏もしくは放出制御パッチまたは皮膚、肺もしくは口腔内に塗布されるスプレー；腔内投与または直腸内投与、たとえばペッサリー、クリームまたは泡状物質；舌下投与；眼内投与；経皮投与；または鼻内、肺内、およびその他の粘膜表面への投与。

10

【0031】

薬学的に許容可能：薬学的に許容可能：本明細書中で使用されるとき、「薬学的に許容可能」という文言は、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過剰な有害性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適切な化合物、物質、組成物、および／または剤形を指す。

【0032】

薬学的に許容可能な担体：本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、1つの臓器、または身体の部分から、別の臓器、または身体の部分への対象化合物の運搬または輸送に関与する液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物または媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、対象に有害でないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として使用することができる材料のいくつかの例としては以下が挙げられる：ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスタークおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬蛹などの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油類；プロピレングリコールなどのグルコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；アガー；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質フリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類および／またはポリ無水物；および医薬製剤で使用される他の無毒性の適合物質。

20

【0033】

薬学的に許容可能な塩：本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、薬学的な文脈中での使用に適切なかかる化合物の塩、すなわち、正当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合っており、過度の有害性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触した使用に適切な塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、当技術分野で公知である。例えば、S. M. Bergelらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) で、薬学的に許容可能な塩を詳細に記載している。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、限定されないが、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と形成された、またはたとえば酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と形成された、またはイオン交換など糖分で使用される他の方法を使用することで形成されたアミノ基の塩である非毒性の酸付加塩が挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩 (camphorate)、樟脑スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エ

30

40

50

タンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるが、これに限定されない。

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、無毒の塩基付加塩、例えば提供された化合物の酸性基（例えば、オリゴヌクレオチドのリン酸結合基、オリゴヌクレオチドホスホロチオエート結合基等）と塩基によって形成されるものが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩類としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩はアンモニウム塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合には、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1~6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して生成された非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

【0034】

所定の（または前もって決定された）とは、たとえば制御されることなく無作為に発生する、または実現される事とは対照的に、意図的に選択されたことが意味される。当分野の当業者であれば、本明細書を読むことで、本開示が、オリゴヌクレオチド組成物に組み込まれる特定の化学および/または立体化学の選択が可能となる技術を提供し、さらにかかる化学および/または立体化学の特性を有するオリゴヌクレオチド組成物の調製制御を可能とする技術を提供することを理解するであろう。かかる提供される組成物は、本明細書に記載される場合、「所定」である。あるオリゴヌクレオチドを含有し得る組成物は、特定の化学および/または立体化学を意図して生成するための制御ができないプロセスを介してたまたま生成された組成物であり、これは「所定の」組成物ではない。一部の実施形態では、所定の組成物は、（たとえば制御されたプロセスの反復を介して）意図して再生産ができる組成物である。一部の実施形態では、組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの所定レベルとは、当該組成物中の複数のオリゴヌクレオチドの絶対量および/または相対量（比率、割合など）が制御されていることを意味する。

【0035】

保護基：本明細書で使用される語句「保護基」は、潜在的に反応性官能基を望ましくない化学変換から保護する一時的な置換基を指す。このような保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、アルデヒドのアセタール、及びケトンのケタールが挙げられる。「S_i保護基」は、S_i原子を含む保護基、例えばS_i-トリアルキル（例えば、トリメチルシリル、トリブチルシリル、t-ブチルジメチルシリル）、S_i-トリアリール、S_i-アルキル-ジフェニル（例えば、t-ブチルジフェニルシリル）等、又はS_i-アリール-ジアルキル（例えば、S_i-フェニルジアルキル）である。一般的に、S_i保護基は酸素原子に結合している。保護基化学の分野が概説されている（Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991）。このような保護基（及び関連する保護された部分）を、以下に詳細に記載する。

【0036】

保護されたヒドロキシル基は、当該技術分野において衆知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Son

10

20

30

40

50

s, 1999」に詳細に記載されるものを含み、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。好適に保護されたヒドロキシル基の例としては、エステル、カーボネット、スルホネット、アリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリールアルキルエーテル、及びアルコキシアルキルエーテルが更に挙げられるが、これらに限定されない。好適なエステルの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、ペンタン酸エステル、クロトン酸エステル、及び安息香酸エステルが挙げられる。好適なエステルの具体例としては、ギ酸エステル、ベンゾイルギ酸エステル、クロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、p-クロロフェノキシ酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル、4,4-(エチレンジチオ)ペンタン酸エステル、ピバル酸(トリメチル酢酸エステル)、クロトン酸エステル、4-メトキシ-クロトン酸エステル、安息香酸エステル、p-ベンゾイル安息香酸エステル、2,4,6-トリメチル安息香酸エステルが挙げられる。好適なカーボネットの例としては、9-フルオレニルメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、ビニル、アリル、及びp-ニトロベンジルカーボネットが挙げられる。好適なシリルエーテルの例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルエーテル、及び他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。好適なアルキルエーテルの例としては、メチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、トリチル、t-ブチル、及びアリルエーテル、又はそれらの誘導体が挙げられる。アルコキシアルキルエーテルには、アセタール、例えばメトキシメチル、メチルチオメチル、(2-メトキシエトキシ)メチル、ベンジルオキシメチル、ベータ-(トリメチルシリル)エトキシメチル、及びテトラヒドロピラン-2-イルエーテル等が含まれる。好適なアリールアルキルエーテルの例としては、ベンジル、p-メトキシベンジル(MPM)、3,4-ジメトキシベンジル、O-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、2-及び4-ピコリルエーテルが挙げられる。

【0037】

保護されたアミンは当該技術分野において衆知であり、Greene(1999)に詳細に記載されているものを含む。好適なモノ保護されたアミンには更に、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、アミド等が含まれるが、これらに限定されない。好適なモノ保護されたアミノの例としては、t-ブチルオキシカルボニルアミノ(-NHBOC)、エチルオキシカルボニルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、トリクロロエチルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ(-NHA110c)、ベンジルオキシカルボニルアミノ(-NHCBZ)、アリルアミノ、ベンジルアミノ(-NHBn)、フルオレニルメチルカルボニル(-NHFmoc)ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、ジクロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、フェニルアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ベンズアミド、t-ブチルジフェニルシリル等が挙げられる。好適なジ保護されたアミンには、モノ保護されたアミンとして上に記載されたものから、独立して選択される2つの置換基で置換されたアミンが含まれ、更に環状イミド、例えばフタルイミド、マレイイミド、スクシンイミド等が含まれる。好適なジ保護されたアミンにはまた、ピロール等、2,2,5,5-テトラメチル-[1,2,5]アザジシロリジン等、及びアジドが含まれる。

【0038】

保護されたアルデヒドは当該技術分野において衆知であり、Greene(1999)に詳細に記載されているものを含む。好適な保護されたアルデヒドには、非環式アセタール、環状アセタール、ヒドラゾン、イミン等が更に含まれるが、これらに限定されない。このような基の例としては、ジメチルアセタール、ジエチルアセタール、ジイソプロピルアセタール、ジベンジルアセタール、ビス(2-ニトロベンジル)アセタール、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキソラン、セミカルバゾン、及びその誘導体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0039】

保護されたカルボン酸は当該技術分野において衆知であり、Greene (1999) に詳細に記載されているものを含む。好適な保護されたカルボン酸としては、更に、置換されていてもよいC₁-6脂肪族エステル、置換されていてもよいアリールエステル、シリルエステル、活性エステル、アミド、ヒドラジド等が挙げられるが、これらに限定されない。このようなエステル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ベンジル、及びフェニルエステルが含まれ、各基は置換されていてもよい。更なる好適な保護されたカルボン酸には、オキサゾリン及びオルトエステルが含まれる。

【0040】

保護されたチオールは当該技術分野において衆知であり、Greene (1999) に詳細に記載されているものを含む。好適な保護されたチオールは、ジスルフィド、チオエーテル、シリルチオエーテル、チオエステル、チオカーボネート、及びチオカルバメート等を更に含むが、これらに限定されない。このような基の例としては、ほんの少し例を挙げると、アルキルチオエーテル、ベンジル及び置換ベンジルチオエーテル、トリフェニルメチルチオエーテル、並びにトリクロロエトキシカルボニルチオエステルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

置換：本明細書に記載されるように、本開示の化合物は、置換されていてもよい及び/又は置換された部分を含み得る。一般に、用語「置換された」は、用語「任意に」が前にあるか否かにかかわらず、指定された部分の1つ又は複数の水素が好適な置換基で置換されていることを意味する。特に指示しない限り、「置換されていてもよい」基は、基の各置換可能な位置に好適な置換基を有していてもよく、任意の所定の構造中の2つ以上の位置が特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基はあらゆる位置で同じであっても又は異なっていてもよい。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす置換基である。本明細書で使用される用語「安定な」は、化合物の產生、検出、並びに、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される1つ又は複数の目的のためのそれらの回収、精製、及び使用を可能にする条件にさらされた場合に、実質的に改変されない化合物を指す。

【0042】

好適な一価置換基は、ハロゲン； - (CH₂)₀₋₄R°； - (CH₂)₀₋₄OR°； - O(CH₂)₀₋₄R°, - O - (CH₂)₀₋₄C(O)OR°； - (CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂； R°で置換されていてもよい - (CH₂)₀₋₄Ph； R°で置換されていてもよい - (CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph； R°で置換されていてもよい - (CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-ピリジル； - NO₂； - CN； - N₃； - (CH₂)₀₋₄N(R°)₂； - (CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°； - N(R°)C(S)R°； - (CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂； - N(R°)C(S)NR°₂； - (CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°； - N(R°)N(R°)C(O)R°； - N(R°)N(R°)C(O)NR°₂； - N(R°)N(R°)C(O)OR°； - (CH₂)₀₋₄C(O)R°； - C(S)R°； - (CH₂)₀₋₄C(O)OR°； - (CH₂)₀₋₄C(O)SR°； - (CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃； - (CH₂)₀₋₄OC(O)R°； - OC(O)(CH₂)₀₋₄SR、 - SC(S)SR°； - (CH₂)₀₋₄SC(O)R°； - (CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂； - C(S)NR°₂； - C(S)SR°； - SC(S)SR°、 - (CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂； - C(O)N(OR°)R°； - C(O)C(O)R°； - C(O)CH₂C(O)R°； - C(NOR°)R°； - (CH₂)₀₋₄SSR°； - (CH₂)₀₋₄S(O)R°₂； - (CH₂)₀₋₄S(O)R°₂OR°； - (CH₂)₀₋₄OS(O)R°₂； - S(O)R°₂NR°₂； - (CH₂)₀₋₄S(O)R°； - N(R°)S(O)R°₂NR°₂； - N(R°)S(O)R°₂； - N(OR°)R°； - C(NH)NR°₂； - P(O)R°₂； - P(O)R°₂； - OP(O)R°₂； - OP(O)R°₂； - S i R°₃； - OSiR°₃； - (C₁-4直鎖若しくは分枝鎖のアル

10

20

40

50

キレン) O - N (R°) 2 ; 又は、 - (C 1 - 4 直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン) C (O) O - N (R°) 2 、(式中、各R°は、以下に定義されるように置換されていてもよく、独立して、水素、C 1 - 2 0 脂肪族、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を有するC 1 - 2 0 ヘテロ脂肪族、- CH 2 - (C 6 - 1 4 アリール)、- O (CH 2) 0 - 1 (C 6 - 1 4 アリール)、- CH 2 - (5 ~ 1 4員ヘテロアリール環)、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される0 ~ 5個のヘテロ原子を有する5 ~ 2 0 員の、単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であり、又は、上記定義にかかわらず、独立して出現する2つのR°は、それらの介在する原子と一緒にになって、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される0 ~ 5個のヘテロ原子を有する5 ~ 2 0 員の、単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環を形成し、これらは以下に定義されるように置換されていてもよい)を含む。

【0043】

好適なR°上の一価置換基(又は独立して出現する2つのR°がその介在する原子と一緒にになって形成する環)は、独立して、ハロゲン、- (CH 2) 0 - 2 R°、- (ハロ R°)、- (CH 2) 0 - 2 OH、- (CH 2) 0 - 2 OR°、- (CH 2) 0 - 2 CH (OR°) 2 ; - O (ハロ R°)、- CN、- N 3、- (CH 2) 0 - 2 C (O) R°、- (CH 2) 0 - 2 C (O) OH、- (CH 2) 0 - 2 C (O) OR°、- (CH 2) 0 - 2 SR°、- (CH 2) 0 - 2 SH、- (CH 2) 0 - 2 NH 2、- (CH 2) 0 - 2 NHR°、- (CH 2) 0 - 2 NR° 2 、- NO 2、- Si R° 3、- OSi R° 3、- C (O) SR°、- (C 1 - 4 直鎖若しくは分枝鎖のアルキレン) C (O) OR°、又は- SSR°、(式中、各R°は、非置換の、若しくは「ハロ」が前に付く場合には1つ若しくは複数のハロゲンでのみ置換され、及び、独立して、C 1 - 4 脂肪族、- CH 2 Ph、- O (CH 2) 0 - 1 Ph、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される0 ~ 4個のヘテロ原子を有する5 ~ 6員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される)である。R°の飽和炭素原子上の好適な二価置換基は、=O及び=Sを含む。

【0044】

好適な二価置換基は、=O、=S、=NNR° 2 、=NNHC (O) R° 2 、=NNHC (O) OR° 2 、=NNHS (O) 2 R° 2 、=NR° 2 、=NOR° 2 、- O (C (R° 2)) 2 - 3 O - 、又は- S (C (R° 2)) 2 - 3 S - 、(式中、独立して出現する各R°は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよいC 1 - 6 脂肪族、又は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0 ~ 4個のヘテロ原子を有する非置換の5 ~ 6員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される)を含む。「置換されていてもよい」基の隣接の置換可能な炭素に結合している好適な二価置換基は、- O (CR° 2) 2 - 3 O - 、(式中、独立して出現する各R°は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよいC 1 - 6 脂肪族、又は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0 ~ 4個のヘテロ原子を有する非置換の5 ~ 6員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される)を含む。

【0045】

R°の脂肪族基上の好適な置換基は、ハロゲン、- R°、- (ハロ R°)、- OH、- OR°、- O (ハロ R°)、- CN、- C (O) OH、- C (O) OR°、- NH 2、- NHR°、- NR° 2 、又は- NO 2、(式中、各R°は、非置換の、又は「ハロ」が前に付く場合には1つ若しくは複数のハロゲンでのみ置換され、及び、独立して、C 1 - 4 脂肪族、- CH 2 Ph、- O (CH 2) 0 - 1 Ph、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0 ~ 4個のヘテロ原子を有する5 ~ 6員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である)を含む。

【0046】

いくつかの実施形態では、置換可能な窒素上の好適な置換基は、- R° 2 、- N R° 2 、- C (O) R° 2 、- C (O) OR° 2 、- C (O) C (O) R° 2 、- C (O) CH 2 C (O) R° 2 、- S (O) 2 R° 2 、- S (O) 2 NR° 2 、- C (S) NR° 2 、- C (NH) NR° 2

10

20

30

40

50

、又は $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ 、(式中、各 R^\dagger は、独立して、水素、下記に定義されるように置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族、非置換-OPh、若しくは窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であり、又は、上記の定義にかかわらず、独立して出現する2つの R^\dagger は、それらの介在する原子と一緒にになって、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換の3~12員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール单環式若しくは二環式環を形成する)を含む。

【0047】

R^\dagger の脂肪族基上の好適な置換基は、独立してハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂、又は-NO₂、(式中、各Rは、非置換の、又は「ハロ」が前に付く場合には1つ若しくは複数のハロゲンでのみ置換され、及び、独立して、C₁₋₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の、飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である)である。

【0048】

不飽和 本明細書で使用される用語「不飽和」は、部分が1つ又は複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0049】

2. 特定の実施形態の詳細な説明

ホスホラミダイトには様々な用途がある。例えば、ヌクレオシドホスホラミダイトはオリゴヌクレオチド合成のためのモノマーとして広く使用されている。しかし、ホスホラミダイトを調製するための多くの技術には、低い収率及び/又は低い純度の課題がある。

【0050】

とりわけ、本開示は、という認識を包含する。場合によっては、ホスホラミダイト生成物が、他の物質、例えばホスホラミダイト生成物の形成中に形成された反応副生成物から分離される場合、低い収率及び/又は低い純度は、精製プロセス、例えばホスホラミダイト生成物の形成後の後処理に起因する可能性があるという認識を含む。いくつかの実施形態では、典型的な従来の調製における後処理は、ホスホラミダイト生成物及び該生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物を、材料量の水性溶媒(任意に、1つ又は複数の溶質を有する、例えば、NaHCO₃、NaCl等)を用いて洗浄し、続いて、洗浄中に失われたホスホラミダイトを取り戻すために、得られた水相を有機抽出溶媒を用いて抽出することを含む。いくつかの実施形態では、抽出はハロゲン化溶媒で行われる。いくつかの実施形態では、ハロゲン化溶媒はクロロホルムである。

【0051】

とりわけ、本開示は、材料量の水への曝露及び/又は有機溶媒による抽出が、ホスホラミダイト生成物の分解を増加させ、収率及び/又は純度を低下させ、且つ/或いは過剰な廃棄物を生成し、これらの全てがホスホラミダイト及びそれから合成されるオリゴヌクレオチドの製造コストを増大させることを認識する。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、本開示は、場合によっては、水性の後処理及び/又は抽出の間の空気及び/又は水への曝露に起因してホスホラミダイトが失われ得ることを提案する。とりわけ、本開示は、材料量の水への曝露及び/又は抽出を除去することを可能にし、それによってホスホラミダイト生成物の収率及び/又は純度を著しく改善する技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、濾過を用いて1つ又は複数の反応副生成物(その画分、その大部分、又はその全部)を除去する。いくつかの実施形態では、提供される方法において濾過によって除去された反応副生成物は、水性の後処理及び/又は抽出によって(部分的に、大部分が、又は完全に)除去される。出願人によって実証されるように、提供される技術は、とりわけ、ホスホラミダイトの収率及び/又は純度を著しく改善し、それによりコストを低下させ、効率を改善する。そのようなコストの低下及び効率の改善は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物の調製に特に重要であり、そ

10

20

30

40

50

の調製はキラルホスホラミダイト、例えば、本開示に示されるものの多段階調製を必要とする。

【 0 0 5 2 】

ホスホラミダイトの調製は、ホスホラミダイト生成物及び該生成物の合成の1つ又は複数の反応副生成物を含む調製物をもたらす反応によるホスホラミダイトの形成で始まる。いくつかの実施形態では、調製物は溶液及び1つ又は複数の固体を含む。いくつかの実施形態では、溶液は所望のホスホラミダイト生成物を含み、一方、1つ又は複数の固体は大部分が所望のホスホラミダイト生成物から分離される反応生成物である。いくつかの実施形態では、溶液は固体中の1つ又は複数の化合物に対する飽和溶液であるので、溶液は、固体中に存在する1つ又は複数を含む1つ又は複数の反応副生成物も含む。

10

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、シリル化剤を提供することを含む。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、(R)₃SiXの構造を有し、式中、各Rは独立して本開示に記載される通りであり、Xはハロゲンである。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、(R)₃SiClの構造を有し、式中、各Rは独立して本開示に記載される通りである。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、(R)₃SiClの構造を有し、式中、各Rは独立して本開示に記載される通りであり、-Hではない。いくつかの実施形態では、各Rは、独立して置換されていてもよい脂肪族又はアリールである。いくつかの実施形態では、各Rは、独立して置換されていてもよいアルキル又はアリールである。当業者に理解されるように、様々なシリル化剤が本開示に従って使用され得る。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロトリメチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロトリエチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はtert-ツチルジメチルシリルクロリド(tutyl dimethylsilyl chloride)である。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロ-デシル-ジメチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロジメチルフェネチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロトリイソプロピルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、化合物の官能基、例えば、出発物質を保護する。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、核酸塩基を保護する。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、Gを保護する。いくつかの実施形態では、シリル化剤は、GのO⁶を保護する。いくつかの実施形態では、本開示は、シリル化剤を用いて化合物を保護する、いくつかの実施形態では一時的に保護する、例えば、GのO⁶などの核酸塩基を保護することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、シリル化剤を用いて核酸塩基を保護することを含む。いくつかの実施形態では、そのような工程は、核酸塩基含有化合物をアミノアルコール含有又はキラル助剤含有化合物と反応させる前に行われる。いくつかの実施形態では、シリル化剤による保護は、実施例に示されるように、最終ホスホラミダイト生成物がシリル保護基を含まないという点で一時的である。いくつかの実施形態では、シリル保護基を除去するための特別な脱保護工程は行われない。いくつかの実施形態では、保護、脱保護、及びホスホラミダイト形成は全てワンポットで行われる。

20

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、固体中の副生成物を溶解し除去するために材料量の水溶液を使用するのではなく、本開示は固体中の副生成物を効果的に除去するための濾過を提供する。

30

【 0 0 5 5 】

濾過後、提供された濾液は、濾過工程の前の調製物中に存在するレベルと比較して、ホスホラミダイト生成物に対して低いレベルの1つ又は複数の反応副生成物を含有する。いくつかの実施形態では、レベルの低下はモル比によって測定される。いくつかの実施形態では、当業者には容易に理解されるように、レベルの低下は、大部分が副生成物を含む固体を除去すること、及び大部分の所望のホスホラミダイト生成物を含有する濾液として溶液を保持することに起因する。

40

50

【0056】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物は塩基の存在下で生じる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトの形成の間に生成された酸を中和するために塩基が使用される。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物の形成後、塩基はその塩に変換される。いくつかの実施形態では、塩は固体として析出する。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の固体は提供される方法において塩基の塩を含む。

【0057】

いくつかの実施形態では、塩基は $N(R)_3$ の式を有し、式中、各 R は、独立して水素であるか、又は、C₁₋₃₀脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁₋₃₀ヘテロ脂肪族、C₆₋₃₀アリール、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員複素環式環、から選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、Rは水素、又は置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族である。いくつかの実施形態では、塩基は Et_3N である。いくつかの実施形態では、塩基は DIPA である。いくつかの実施形態では、塩基は DIPPE である。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、塩は塩基と HCl の間で形成される。いくつかの実施形態では、塩は $N(R)_3HCl$ である。当業者には容易に理解されるように、他の塩は、ホスホラミダイトを形成するために使用される試薬及び/又は方法に応じて形成され得る。

20

【0059】

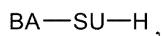
様々な反応を用いてホスホラミダイトを形成することができる、それは例えば、米国特許出願公開第2011/0294124号、同第2015/0211006号、同第2015/0197540号、及び国際公開第2015/107425号に記載される方法であり、その各々は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトはヌクレオシドとホスホロクロリダイトとの反応によって形成される。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、ヌクレオシドとアミノアルコール、例えばその各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2011/0294124号、同第2015/0211006号、同第2015/0197540号、及び国際公開第2015/107425号に記載されるキラル試薬との反応によって形成される。いくつかの実施形態では、ヌクレオシド及び/又はアミノアルコールは、誘導体化されてもよいし、保護されてもよいし、且つ/又はホスホラミダイトの形成のために活性化されてもよい。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、ヌクレオシド部分を含む化合物とアミノアルコール部分を含む化合物との反応によって形成される。いくつかの実施形態では、本開示及び米国特許出願公開第2011/0294124号、同第2015/0211006号、同第2015/0197540号、国際公開第2015/107425号等に示されるように、キラル助剤はアミノアルコールである。当業者には容易に理解されるように、ホスホラミダイトは、例えば、オリゴヌクレオチド合成のために保護されているように保護されてもよい。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、提供されるヌクレオシドは、式 I-a :

【化107】



I-a

(式中、

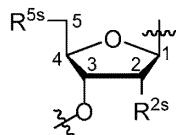
BAは、C₁₋₃₀脂環式、C₆₋₃₀アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₃₋₃₀ヘテロシクリル、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC

40

5 - 30 ヘテロアリール、天然核酸塩基部分、並びに修飾核酸塩基部分から選択される置換されていてもよい基であり；

S U は、 - L - O - 、又は

【化 108】



であり、 S U は酸素原子を介して式 I のリン原子に結合し；

L は、共有結合であるか、又は C 1 - 30 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C 1 - 30 ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C 1 - 6 アルキレン、 C 1 - 6 アルケニレン、 - C C - 、 - C (R ') 2 - 、 - C y - 、 - O - 、 - S - 、 - S - S - 、 - N (R ') - 、 - C (O) - 、 - C (S) - 、 - C (N R ') - 、 - C (O) N (R ') - 、 - N (R ') C (O) N (R ') - 、 - N (R ') C (O) - 、 - N (R ') C (O) O - 、 - O C (O) N (R ') - 、 - S (O) - 、 - S (O) 2 - 、 - S (O) 2 N (R ') - 、 - N (R ') S (O) 2 - 、 - S C (O) - 、 - C (O) S - 、 - O C (O) - 、又は - C (O) O - に、独立して置き換えられていてもよく；

R 5s は、 R ' 又は - O R ' であり；

R 2s は、 - F 、 - CN 、 - NO 、 - NO 2 、 - R ' - O R ' 、 - SR ' 、 - N (R ') 2 、 - O - L - O R ' 、 - O - L - SR ' 、若しくは - O - L - N (R ') 2 であるか、又は R 2s は、 C 2 と C 1 、 C 2 、 C 3 、 C 4 若しくは C 5 とを結合する L であり；

- C y - は、 3 ~ 30 員カルボシクリレン、 6 ~ 30 員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の单環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環であり；

各 R s は、独立して R ' 又は - L - R ' であり；

t は、 0 ~ 5 であり；

各 R ' は、独立して - R 、 C (O) R 、 C O 2 R 、又は - S O 2 R であるか、或いは：

2 以上の R ' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい单環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C 1 - 30 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C 1 - 30 ヘテロ脂肪族、 C 6 - 30 アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である) の構造を有する。

【 0061 】

いくつかの実施形態では、提供されるホスホロクロリダイトは、式 I - b :

10

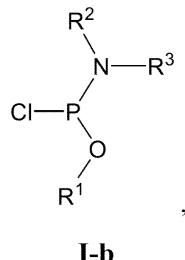
20

30

40

50

【化109】

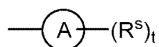


10

(式中、

R^1 、 R^2 、及び R^3 の各々は、独立して R' であるか、又は R^1 、 R^2 、及び R^3 の2又は3個は、それらの介在する原子と一緒にになって、

【化110】



を形成し；

環Aは、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3～30員環であり；

各 R^s は独立して R' 又は $-L-R'$ であり；

t は、0～5であり；

L は、共有結合であるか、又は C_{1-30} 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する C_{1-30} ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルケニレン、 $-C-C-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)-$ 、 $-N(R')C(O)O$ 30 $-$ 、 $-OOC(O)N(R')-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-N(R')S(O)_2-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-OOC(O)-$ 、又は $-C(O)O-$ に、独立して置き換えられていてもよく；

$-C_y-$ は、3～30員カルボシクリレン、6～30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

各 R' は、独立して $-R$ 、 $C(O)R$ 、 CO_2R 、又は $-SO_2R$ であるか、或いは：

2以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3～30員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C_{1-30} 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する C_{1-30} ヘテロ脂肪族、 C_{6-30} アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である)

の構造を有する。

20

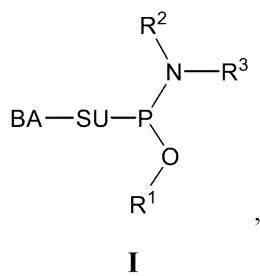
40

50

【0062】

いくつかの実施形態では、提供されるホスホラミダイトは式 I :

【化111】



10

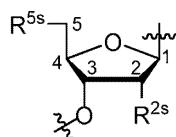
(式中、

BA は、C₁ - C₃₀ 脂環式、C₆ - C₃₀ アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₃ - C₃₀ ヘテロシクリル、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₅ - C₃₀ ヘテロアリール、天然核酸塩基部分、並びに修飾核酸塩基部分から選択される置換されていてもよい基であり；

SU は、-L-O-、又は

【化112】

20



であり、SU は酸素原子を介して式 I のリン原子に結合し；

L は、共有結合であるか、又は C₁ - C₃₀ 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ - C₃₀ ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキレン、C₁ - C₆ アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

R^{5s} は、R' 又は -OR' であり；

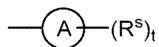
R^{2s} は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは -O-L-N(R')₂ であるか、又は R^{2s} は、C₂ と C₁、C₂、C₃、C₄ 若しくは C₅ とを結合する L であり；

-Cyy- は、3 ~ 30 員カルボシクリレン、6 ~ 30 員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及び R³ の各々は、独立して R' であるか、又は R¹、R²、及び R³ の 2 又は 3 個は、それらの介在する原子と一緒にになって、

50

【化113】



を形成し；

環 A は、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環であり；

各 R^s は独立して R' 又は -L-R' であり；

t は、0 ~ 5 であり；

各 R' は、独立して -R、C(O)R、CO₂R、又は -SO₂R であるか、或いは：

2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族、C₆ ~ 30 アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である)

の構造を有する。

【0063】

いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい C₁ ~ 30 脂環式である。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい C₆ ~ 30 アリールである。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい C₃ ~ 30 ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい C₅ ~ 30 ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい天然塩基部分である。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい修飾された塩基部分である。BA は、C₁ ~ 30 脂環式、C₆ ~ 30 アリール、C₃ ~ 30 ヘテロシクリル、及び C₅ ~ 30 ヘテロアリールから選択される、置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、BA は、C₁ ~ 30 脂環式、C₆ ~ 30 アリール、C₃ ~ 30 ヘテロシクリル、C₅ ~ 30 ヘテロアリール、及び天然核酸塩基部分から選択される、置換されていてもよい基である。

【0064】

いくつかの実施形態では、BA は芳香環を介して SU に結合する。いくつかの実施形態では、BA はヘテロ原子を介して SU に結合する。いくつかの実施形態では、BA は芳香環の環ヘテロ原子を介して SU に結合する。いくつかの実施形態では、BA は芳香環の環窒素原子を介して SU に結合する。

【0065】

いくつかの実施形態では、BA は天然核酸塩基部分である。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい天然核酸塩基部分である。いくつかの実施形態では、BA は置換天然核酸塩基部分である。

【0066】

いくつかの実施形態では、BA は、置換されていてもよい基であり、この基は、

10

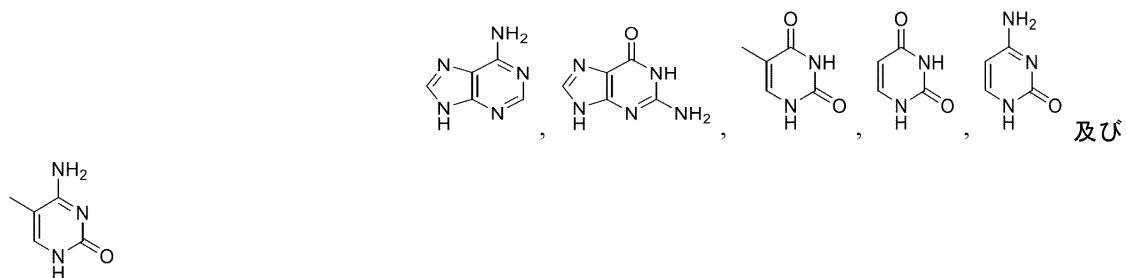
20

30

40

50

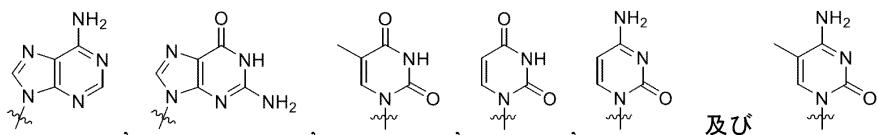
【化113】



10

から - H を除去することによって形成される。いくつかの実施形態では、BA は置換され
ていてもよい基であり、この基は、

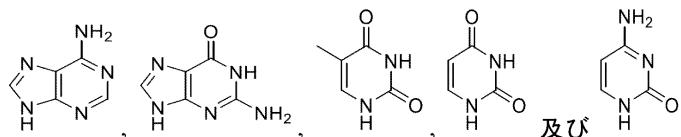
【化114】



20

から選択される。いくつかの実施形態では、BA は置換されていてもよい基であり、この
基は、

【化115】



から - H を除去することによって形成される。いくつかの実施形態では、BA は置換され
ていてもよい基であり、この基は、

【化116】



30

から選択される。

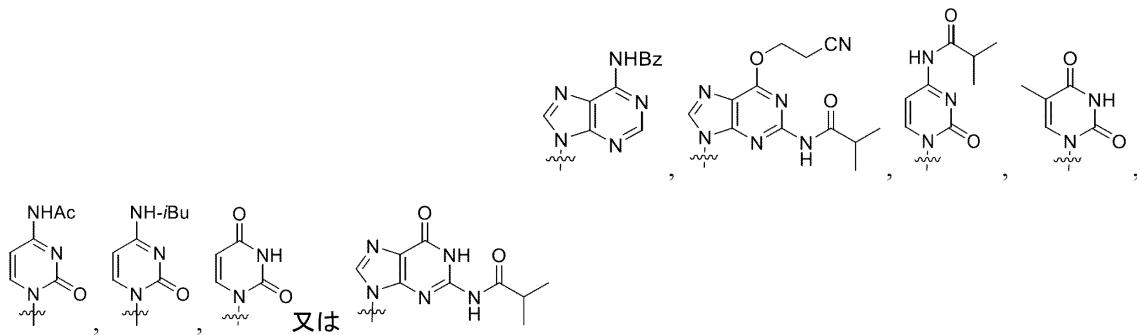
【0067】

40

いくつかの実施形態では、BA は、

50

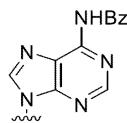
【化117】



10

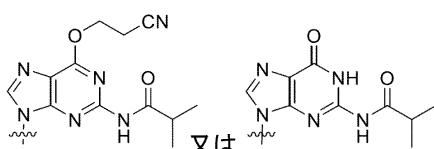
である。いくつかの実施形態では、BAは

【化118】



である。いくつかの実施形態では、BAは、

【化119】



20

である。

【0068】

いくつかの実施形態では、BAは置換されていてもよいプリン塩基残基である。いくつかの実施形態では、BAは保護されたプリン塩基残基である。いくつかの実施形態では、BAは置換されていてもよいアデニン残基である。いくつかの実施形態では、BAは保護されたアデニン残基である。いくつかの実施形態では、BAは置換されていてもよいグアニン残基である。いくつかの実施形態では、BAは保護されたグアニン残基である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、調製することが特に困難であり、しばしば低い収率及び/又は純度の課題のあるプリンホスホラミダイトの製造のための驚くほど改善された収率及び/又は純度を提供する。

30

【0069】

いくつかの実施形態では、BAはオリゴヌクレオチド調製で使用されるような保護された塩基残基である。いくつかの実施形態では、BAは、その各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2011/0294124号、同第2015/0211006号、同第2015/0197540号、及び国際公開第2015/107425号に示される塩基残基である。

40

【0070】

当業者は、多様な修飾核酸塩基が式Iの本開示による使用に適していることを理解する。修飾塩基の例としては、その各々の修飾核酸塩基が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2011/005761号、同第2013/012758号、同第2014/012081号、同第2015/107425号、同第2010/064146号、同第2014/010250号、同第2011/108682号、同第2012/039448号、及び同第2012/073857号に限定されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

50

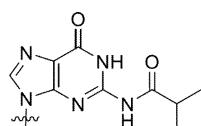
【0071】

いくつかの実施形態では、BAは置換核酸塩基であり、ホスホラミダイトは1つ又は複数の保護基で適切に保護され、オリゴヌクレオチド合成に使用されることができる。核酸塩基のための好適な保護基は当技術分野で広く知られており、オリゴヌクレオチド合成に有用な保護基を含み、本開示に従って使用されることができる。いくつかの実施形態では、保護基は、アセチル(Ac)、フェニルアセチル、ベンゾイル(Bz)、イソブチリル(iBu)、フェノキシアセチル(Pac)、イソプロピル-Pac、tertブチル-Pac、アルキル-Pac、ジメチルホルムアミジン(DMF)、又はジアルキルホルムアミジンである。いくつかの実施形態では、保護基はフタルイミド、9-フルドレニルメトキシカルボニル(FMOC)、トリフェニルメチルスルフェニル、t-BOC、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT_r)、4-メトキシトリチル(MMT_r)、9-フェニルキサンチン-9-イル(Pixyl)、トリチル(T_r)、又は9-(p-メトキシフェニル)キサンチン-9-イル(MOX)である。更なる好適な保護基については、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991、並びに、国際特許公開第2011/005761号、国際特許公開第2013/012758号、国際特許公開第2014/012081号、国際特許公開第2015/107425号、国際特許公開第2010/064146号、国際特許公開第2014/010250号、国際特許公開第2011/108682号、国際特許公開第2012/039448号、及び国際特許公開第2012/073857号を参照のこと。これらの各々の保護基は、参照により本明細書に組み込まれる。10 20

【0072】

いくつかの実施形態では、本開示は、驚いたことに、グアニン含有ホスホラミダイトはO⁶保護されなくても満足な収率及び純度で調製されることができるという認識を包含する。いくつかの実施形態では、BAは

【化120】



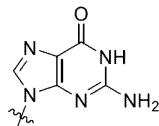
30

である。

【0073】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物又はその塩を提供し、この際、BAは保護されていてもよい

【化121】

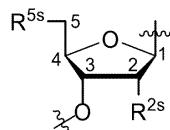


40

であり、O⁶は保護されていない；

SUは-L-O-、又は

【化122】



であり、SUは酸素原子を介して式Iのリン原子に結合し；

50

Lは、共有結合であるか、又はC₁~C₃₀脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~C₃₀ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁~C₆アルキレン、C₁~C₆アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-C(y)-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

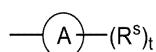
R⁵Sは、R'又は-OR'であり；

R²Sは、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R)₂であるか、又はR²Sは、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLであり；

-Cy-は、3~30員カルボシクリレン、6~30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素及び硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及びR³の各々は、独立してR'であり、R¹、R²、及びR³の2又は3個はそれらの介在する原子と一緒にになって

【化123】



を形成し；

環Aは、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3~30員環であり；

各R^sは独立してR'又は-L-R'であり；

tは、0~5であり；

各R'は、独立して-R、C(O)R、CO₂R、又は-SO₂Rであるか、或いは：

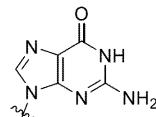
2以上のR'は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3~30員環を形成し；

各Rは、独立して水素であるか、又はC₁~C₃₀脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~C₃₀ヘテロ脂肪族、C₆~C₃₀アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である。

【0074】

いくつかの実施形態では、BAは保護された

【化124】



10

20

30

40

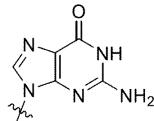
50

であり、O⁶は保護されていない。

【0075】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物又はその塩を提供し、この際、BAは置換されていてもよい

【化125】

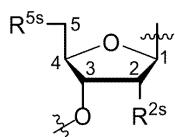


10

であり、O⁶は置換されていない；

SUは-L-O-、又は

【化126】



であり、SUは酸素原子を介して式Iのリン原子に結合し；

Lは、共有結合であるか、又はC₁~30脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよいC₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O)₂-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は-C(O)O-に、独立して置き換えられていてもよく；

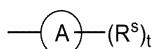
R^{5s}は、R'又は-O R'であり；

R^{2s}は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'-OR'、-SR'、-N(R')₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R)₂であるか、又はR^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLであり；

-Cyy-は、3~30員カルボシクリレン、6~30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及びR³の各々は、独立してR'であり、R¹、R²、及びR³の2又は3個はそれらの介在する原子と一緒にになって

【化127】



を形成し；

環Aは、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0~10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3~30員環であり；

各R^sは独立してR'又は-L-R'であり；

tは、0~5であり；

40

50

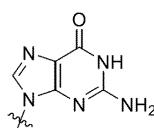
各 R' は、独立して - R、C(O)R、C₂OR、又は - SO₂R であるか、或いは：2 以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール 3 ~ 30 員環を形成し；

各 R は、独立して水素であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族、C₆ ~ 30 アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である。 10

【0076】

いくつかの実施形態では、BA は、置換された

【化128】



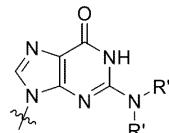
であり、O⁶ は置換されていない。 20

【0077】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I の化合物又はその塩を提供し、この際、

BA は

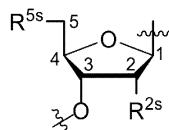
【化129】



であり； 30

SU は - L - O -、又は

【化130】



であり、SU は酸素原子を介して式 I のリン原子に結合し；

L は、共有結合であるか、又は C₁ ~ 30 脂肪族、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1 つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ ~ 6 アルキレン、C₁ ~ 6 アルケニレン、- C=C-、- C(R')₂-、- Cy-、- O-、- S-、- S-S-、- N(R')-、- C(O)-、- C(S)-、- C(NR')-、- C(O)N(R')-、- N(R')C(O)N(R')-、- N(R')C(O)N(R')-、- N(R')C(O)-、- N(R')C(O)O-、- OC(O)N(R')-、- S(O)-、- S(O)₂-、- S(O)₂N(R')-、- N(R')S(O)₂-、- SC(O)-、- C(O)S-、- OC(O)-、又は - C(O)O- に、独立して置き換えられていてもよく； 40

R^{5s} は、R' 又は - OR' であり；

R^{2s} は、- F、- CN、- N₃、- NO、- NO₂、- R' - OR'、- SR'、- N(R) 50

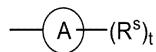
'₂、-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R₂)であるか、又はR²Sは、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLであり；

-C_y-は、3～30員カルボシクリレン、6～30員アリーレン、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリーレン、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリレンから選択される置換されていてもよい二価の環であり；

R¹、R²、及びR³の各々は、独立してR'であり、R¹、R²、及びR³の2又は3個はそれらの介在する原子と一緒にになって

【化131】

10



を形成し；

環Aは、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3～30員環であり；

各R^Sは独立してR'又は-L-R'であり；

tは、0～5であり；

各R'は、独立して-R、C(O)R、C₂OR、又は-SO₂Rであるか、或いは：

20

2以上のR'は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール3～30員環を形成し；

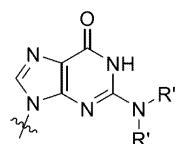
各Rは、独立して水素であるか、又はC₁～30脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族、C₆～30アリール、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール環、並びに、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員複素環式環から選択される置換されていてもよい基である。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、BAは

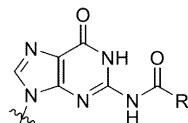
【化132】



である。いくつかの実施形態では、BAは

【化133】

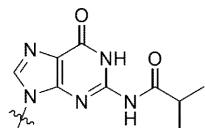
40



である。いくつかの実施形態では、BAは

50

【化134】

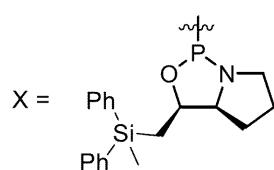
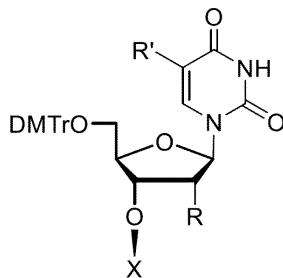
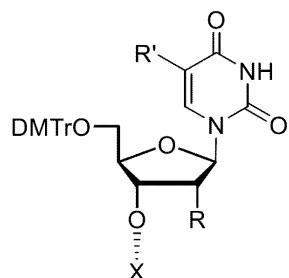


である。

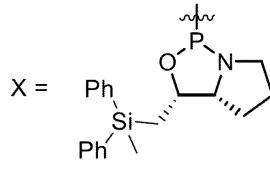
【0079】

いくつかの実施形態では、提供される化合物はホスホラミダイトである。いくつかの実施形態では、提供されるホスホラミダイトは、

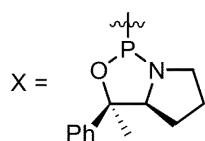
【化135】



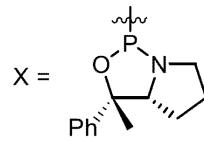
- 17: R' = H, R = H
 18: R' = H, R = OMe
 19: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 20: R' = H, R = F
 21: R' = Me, R = H
 22: R' = Me, R = OMe
 23: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 24: R' = Me, R = F



- 25: R' = H, R = H
 26: R' = H, R = OMe
 27: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 28: R' = H, R = F
 29: R' = Me, R = H
 30: R' = Me, R = OMe
 31: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 32: R' = Me, R = F



- 33: R' = H, R = H
 34: R' = H, R = OMe
 35: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 36: R' = H, R = F
 37: R' = Me, R = H
 38: R' = Me, R = OMe
 39: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 40: R' = Me, R = F



- 41: R' = H, R = H
 42: R' = H, R = OMe
 43: R' = H, R = OCH₂CH₂OMe
 44: R' = H, R = F
 45: R' = Me, R = H
 46: R' = Me, R = OMe
 47: R' = Me, R = OCH₂CH₂OMe
 48: R' = Me, R = F

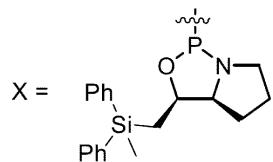
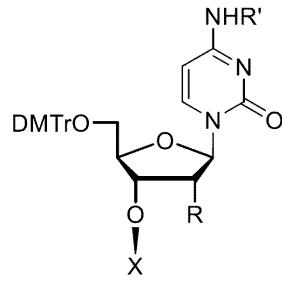
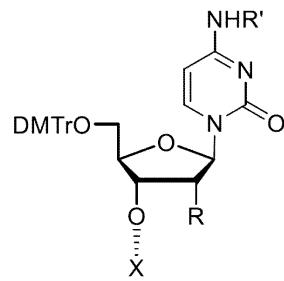
10

20

30

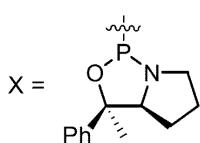
40

50



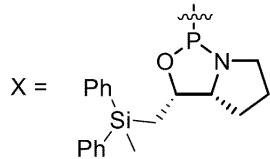
- 53:** R' = Ac, R = H
54: R' = Ac, R = OMe
55: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
56: R' = Ac, R = F

- 53a:** R' = iBu, R = H
54a: R' = iBu, R = OMe
55a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
56a: R' = iBu, R = F



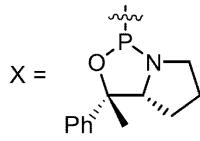
- 61:** R' = Ac, R = H
62: R' = Ac, R = OMe
63: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
64: R' = Ac, R = F

- 61a:** R' = iBu, R = H
62a: R' = iBu, R = OMe
63a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
64a: R' = iBu, R = F



- 57:** R' = Ac, R = H
58: R' = Ac, R = OMe
59: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
60: R' = Ac, R = F

- 57a:** R' = iBu, R = H
58a: R' = iBu, R = OMe
59a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
60a: R' = iBu, R = F



- 65:** R' = Ac, R = H
66: R' = Ac, R = OMe
67: R' = Ac, R = OCH₂CH₂OMe
68: R' = Ac, R = F

- 65a:** R' = iBu, R = H
66a: R' = iBu, R = OMe
67a: R' = iBu, R = OCH₂CH₂OMe
68a: R' = iBu, R = F

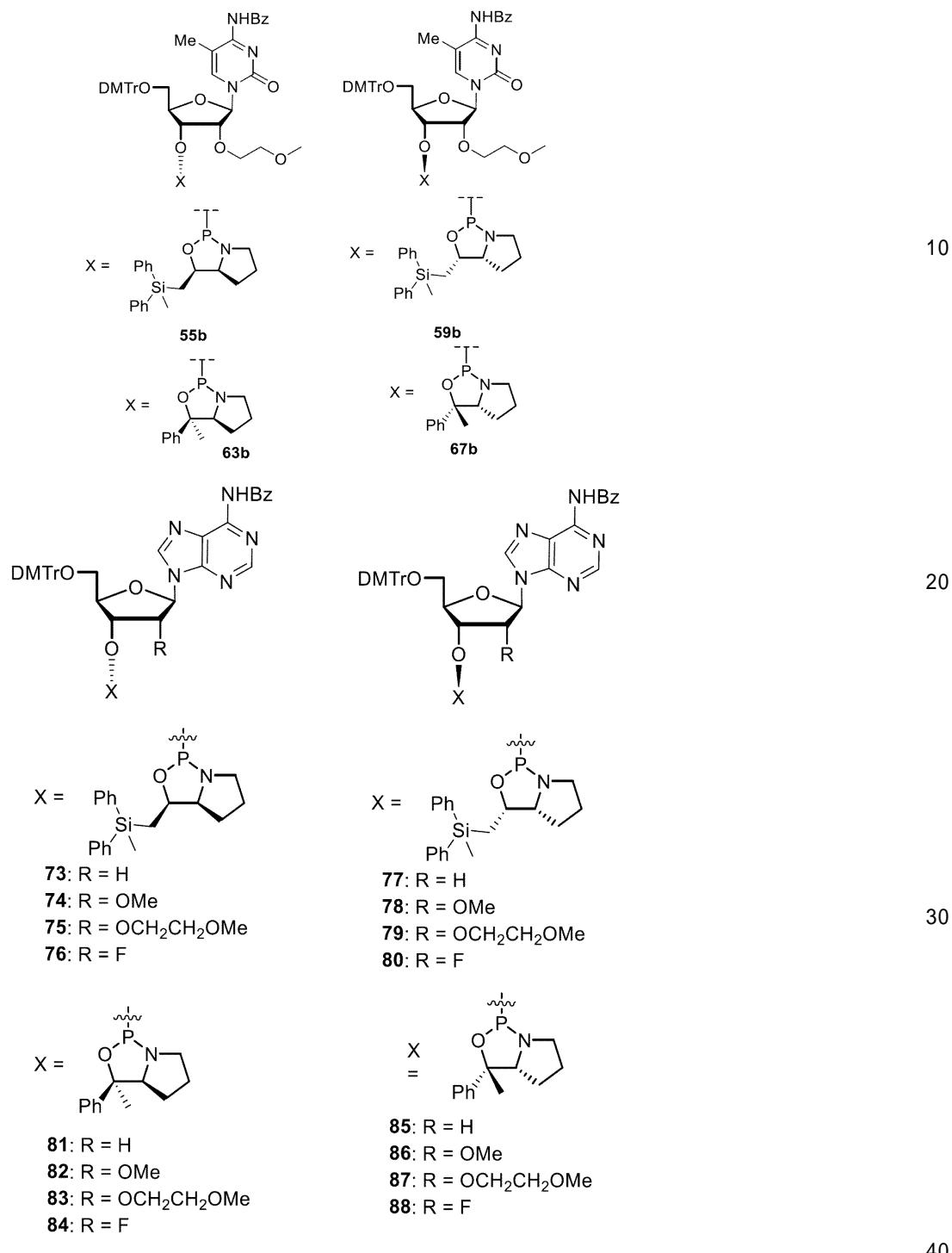
10

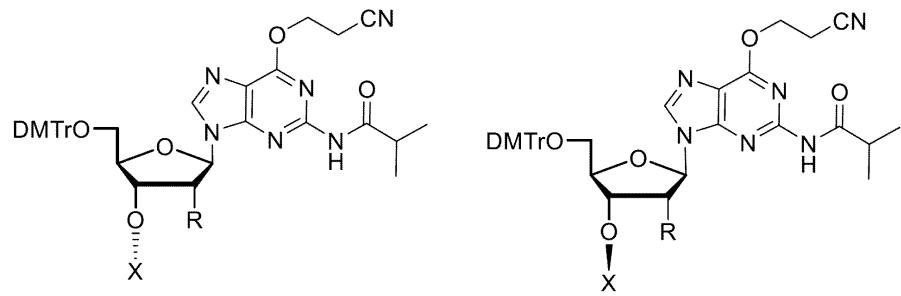
20

30

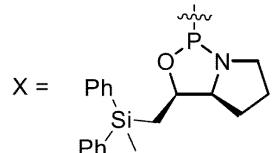
40

50

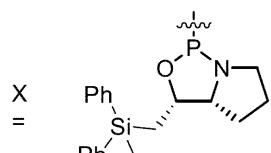




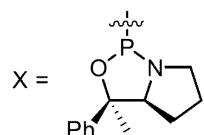
10



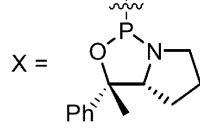
- 93:** R = H
94: R = OMe
95: R = OCH₂CH₂OMe
96: R = F



- 97:** R = H
98: R = OMe
99: R = OCH₂CH₂OMe
100: R = F



- 101:** R = H
102: R = OMe
103: R = OCH₂CH₂OMe
104: R = F



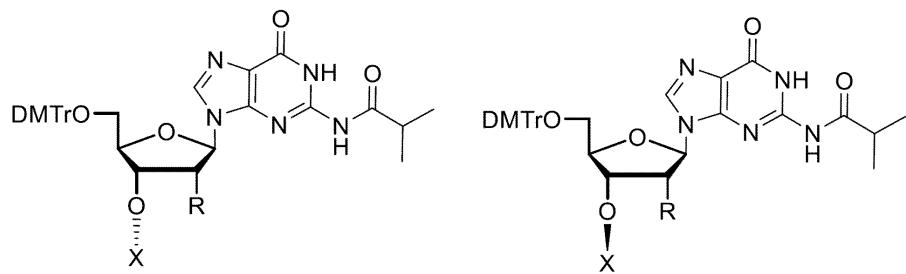
- 105:** R = H
106: R = OMe
107: R = OCH₂CH₂OMe
108: R = F

20

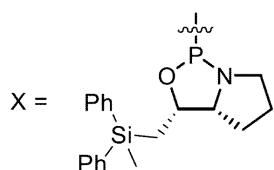
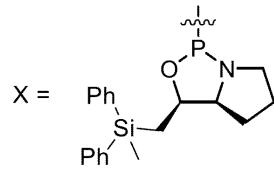
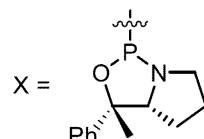
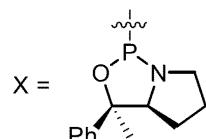
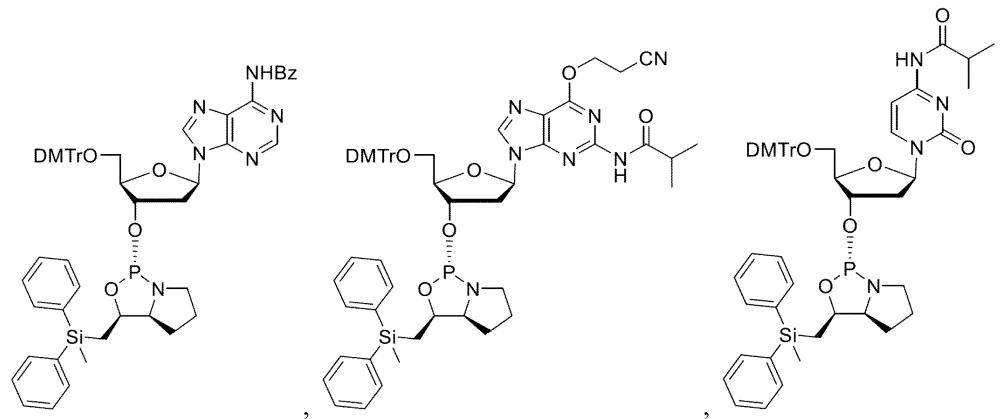
30

40

50



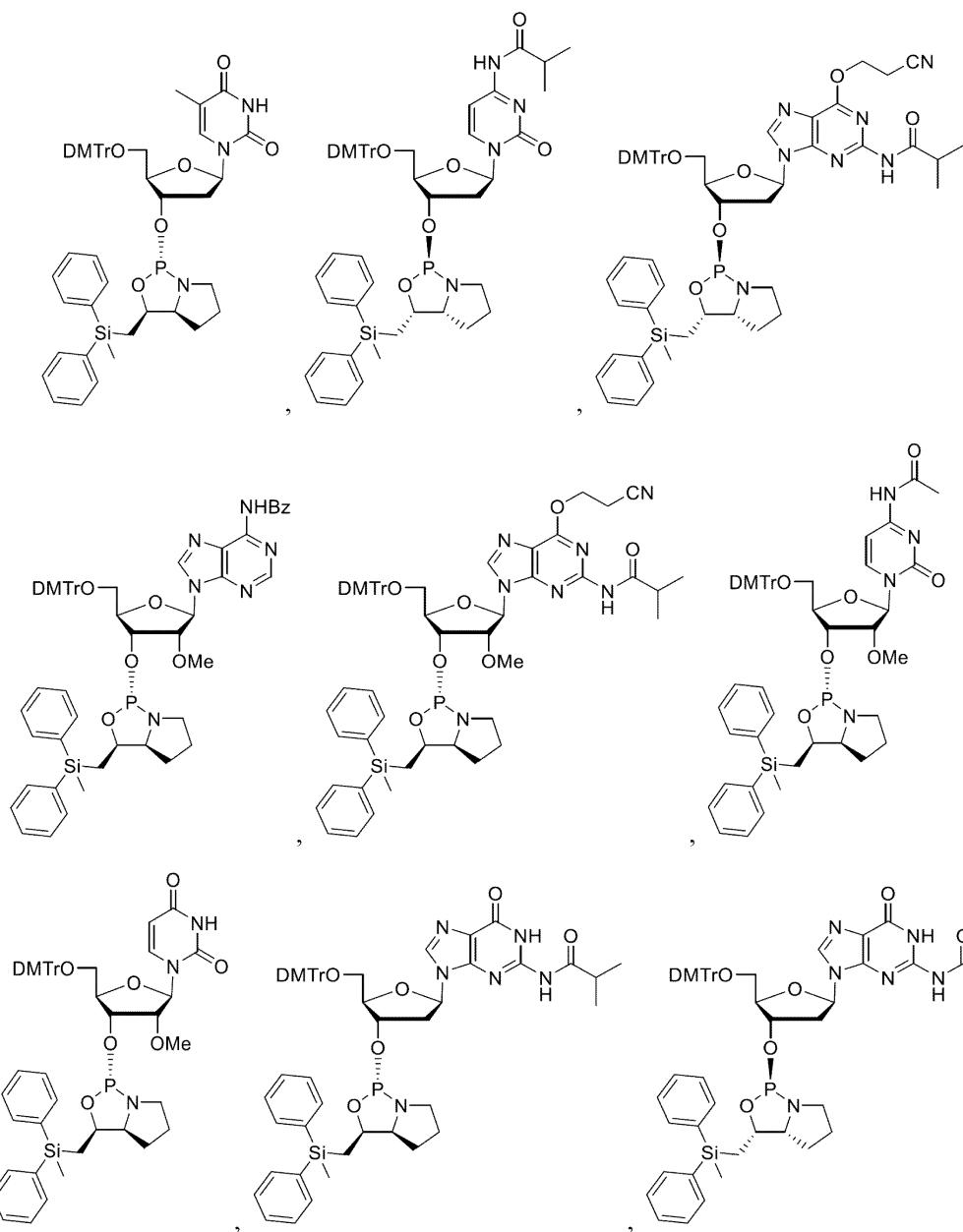
10

**113:** R = H**114:** R = OMe**115:** R = OCH₂CH₂OMe**116:** R = F**117:** R = H**118:** R = OMe**119:** R = OCH₂CH₂OMe**120:** R = F**121:** R = H**122:** R = OMe**123:** R = OCH₂CH₂OMe**124:** R = F**125:** R = H**126:** R = OMe**127:** R = OCH₂CH₂OMe**128:** R = F

30

40

50



から選択される。

【0080】

いくつかの実施形態では、提供されるホスホラミダイトは、化合物 17～48、53～56、53a～56a、57～60、57a～60a、61～64、61a～64a、65～68、65a～68a、73～88、93～108、及び 113～128 から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるヌクレオシドは、化合物 9～16、49～52、49a～52a、69～72、89～92、及び 109～112 から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるホスホロクロリダイトは、化合物 5～8 から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるホスホロクロリダイト及び/又はホスホラミダイトを調製するために有用なキラル助剤は、化合物 1～4 から選択される。

【0081】

いくつかの実施形態では、提供されるホスホロクロリダイトは、化合物 17～20 から選択される。いくつかの実施形態では、提供されるホスホロクロリダイトは、化合物 21

〔 0 0 8 2 〕

いくつかの実施形態では、S Uはオリゴヌクレオチドにおいて使用される糖部分である。いくつかの実施形態では、S Uはオリゴヌクレオチドにおいて使用される修飾された糖

部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、2'-OMe、2'-F、又は2'-MOE糖部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、糖部分LN A糖部分又はcET糖部分である。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、S Uは、天然又は非天然ヌクレオシド、ヌクレオチド、及び
/又はオリゴヌクレオチド中の糖部分又は修飾された糖部分である。

【 0 0 8 4 】

最も普遍的な天然ヌクレオチドは、核酸塩基のアデノシン（A）、シトシン（C）、グアニン（G）、およびチミン（T）またはウラシル（U）に結合したリボース糖から構成される。また、ヌクレオチド内のリン酸基または結合したリン酸が、糖または修飾された糖のさまざまな位置に結合可能である修飾されたヌクレオチドが企図される。非限定的な例としては、リン酸基または結合リンは、糖または修飾糖の2'、3'、4'または5'のヒドロキシル部分に結合可能である。本明細書中で記載される修飾核酸塩基を組み込むヌクレオチドもまたこの文脈において予期される。一部の実施形態において、保護されていない-OH部分を含むヌクレオチドまたは修飾ヌクレオチドが、本開示方法に従い使用される。 10

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、S U は、 - L - O - である。いくつかの実施形態では、L は、 - C y - である。いくつかの実施形態では、L は置換されていてもよい 3 ~ 30 員カルボシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は置換されていてもよい 6 ~ 30 員アリーレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 30 員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 30 員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 3 ~ 30 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 30 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 30 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 30 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 1 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 1 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 5 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 1 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 6 員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 1 個又は 2 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 5 ~ 10 員二環式ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 1 個又は 2 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 7 ~ 10 員二環式ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 2 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 7 ~ 10 員二環式ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、L は 2 個の酸素原子を有する、置換されていてもよい 7 員二環式ヘテロシクリレンである。

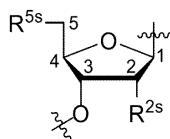
【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、S Uはオリゴヌクレオチド合成において使用される糖部分である。提供される技術がホスホラミダイトの調製に利用される場合、様々な糖部分を有するホスホラミダイトは、改善された収率及び/又は純度によって恩恵を受けることができる。いくつかの実施形態では、S Uは、置換されていてもよい飽和単環式、二環式、又は多環式の飽和脂肪族環であり、1つ又は複数のメチレン単位が-O-で置換されている。いくつかの実施形態では、S Uは、天然DNA又はRNA分子に見られるリボース又はデオキシリボース部分である。

【0087】

いくつかの実施形態では、SUは

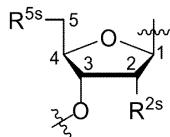
【化136】



である。いくつかの実施形態では、SUは、構造：

【化137】

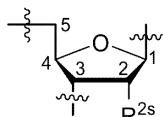
10



(式中、R^{5s}は-O-R'であり；R^{2s}は、-F、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-R'、-OR'、-SR'、-N(R₂')-O-L-OR'、-O-L-SR'、若しくは-O-L-N(R')₂であるか、又はR^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLである)を有する修飾された糖である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-Hである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-Fである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-OMEである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-OCH₂CH₂OMEである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₄とを結合するLである。いくつかの実施形態では、Lは、置換されていてもよい(C₂)-O-CH₂-である。いくつかの実施形態では、Lは、(C₂)-O--CH₂-である。いくつかの実施形態では、糖部分、例えばオリゴヌクレオチドの糖部分は、

20

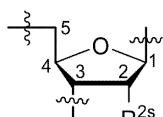
【化138】



30

の構造を有し、式中、R^{2s}は本開示に記載される通りである。いくつかの実施形態では、C₁は核酸塩基と結合し、C₃及びC₅の各々は独立してヌクレオチド間結合、5'-末端基、又は3'-末端基に結合している。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ又は複数の天然DNA糖部分(R^{2s}が-Hである

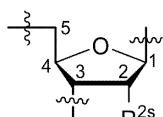
【化139】



40

)及び1つ又は複数の修飾された糖部分(例えば、R^{2s}が-Hでも-OHでもない

【化140】

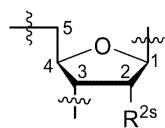


)を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、R^{2s}が-Hである1つ又

50

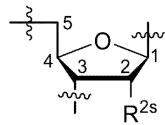
は複数の

【化 1 4 1】



及び R^{2s} が C₂ と C₁、C₂、C₃、C₄ 若しくは C₅ とを結合する L である 1 つ又は複数の

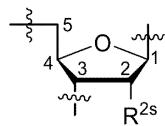
【化 1 4 2】



10

を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、R^{2s} が - H である 1 つ又は複数の

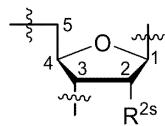
【化 1 4 3】



20

及び R^{2s} が C₂ と C₄ とを結合する L であり、L が置換されていてもよい - O - C H₂ - である、1 つ又は複数の

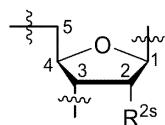
【化 1 4 4】



30

を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、R^{2s} が - H である 1 つ又は複数の

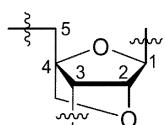
【化 1 4 5】



40

及び 1 つ又は複数の

【化 1 4 6】



を含む。

【0 0 8 8】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は、以下の： - F、 - C N、 - N₃、 - N O、 - N O₂、 - O R'、 - S R'、又は - N (R₂) (式中、各 R' は、上記に定義され、本

50

明細書に記載されるように独立している) ; - O - (C₁-C₁₀アルキル)、- S - (C₁-C₁₀アルキル)、- NH - (C₁-C₁₀アルキル)、若しくは - N (C₁-C₁₀アルキル) 2 ; - O - (C₂-C₁₀アルケニル)、- S - (C₂-C₁₀アルケニル)、- NH - (C₂-C₁₀アルケニル)、若しくは - N (C₂-C₁₀アルケニル) 2 ; - O - (C₂-C₁₀アルキニル)、- S - (C₂-C₁₀アルキニル)、- NH - (C₂-C₁₀アルキニル)、若しくは - N (C₂-C₁₀アルキニル) 2 ; 又は - O - (C₁-C₁₀アルキレン) - O - (C₁-C₁₀アルキル)、- O - (C₁-C₁₀アルキレン) - NH - (C₁-C₁₀アルキル)、若しくは - O - (C₁-C₁₀アルキレン) - NH (C₁-C₁₀アルキル) 2 、- NH - (C₁-C₁₀アルキレン) - O - (C₁-C₁₀アルキル)、又は - N (C₁-C₁₀アルキル) - O - (C₁-C₁₀アルキレン) - O - (C₁-C₁₀アルキル) (式中、アルキル、アルキレン、アルケニル、及びアルキニルは置換若しくは非置換であってもよい)、のうちの1つを含む1つ又は複数の置換基 (例えば、R₂s) を2'位に含む。置換基の例としては、- O (CH₂)_nOC H₃ 及び - O (CH₂)_nNH₂ (式中、nは1~約10である)、MOE、DMAOE、並びにDMAEOEが挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

本明細書ではまた、国際特許公開第2001/088198号、及びMartinら、Helv, Chim, Acta, 1995, 78, 486-504に記載されている修飾された糖が考えられる。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、置換シリル基、RNA切断基、レポーター基、蛍光標識、インターラーティー、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基、又は同様の特性を有する他の置換基から選択される1つ又は複数の基を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、3' - 末端ヌクレオチドの糖の3'位又は5' - 末端ヌクレオチド5'位を含む、糖又は修飾された糖の2'、3'、4'、5'、又は6'位の1つ又は複数において修飾が行われる。

【0090】

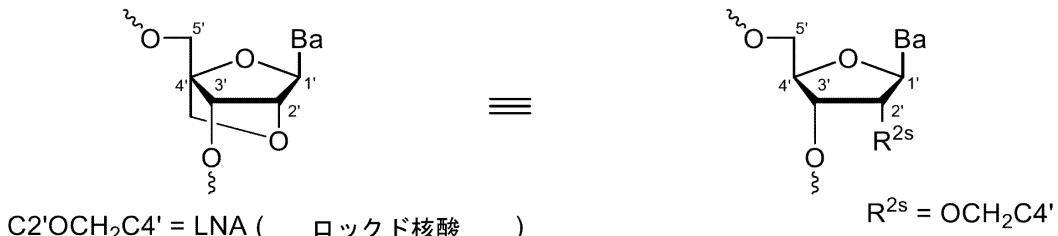
いくつかの実施形態では、リボースの2' - OHは、以下の : - H、- F ; - CF₃、- CN、- N₃、- NO、- NO₂、- OR'、- SR'、又は - N (R₂) (式中、各R'は、独立して上に定義され本明細書に記載される通りである) ; - O - (C₁-C₁₀アルキル)、- S - (C₁-C₁₀アルキル)、- NH - (C₁-C₁₀アルキル)、若しくは - N (C₁-C₁₀アルキル) 2 ; - O - (C₂-C₁₀アルケニル)、- S - (C₂-C₁₀アルケニル)、- NH - (C₂-C₁₀アルケニル)、若しくは - N (C₂-C₁₀アルケニル) 2 ; - O - (C₂-C₁₀アルキニル)、- S - (C₂-C₁₀アルキニル)、- NH - (C₂-C₁₀アルキニル)、若しくは - N (C₂-C₁₀アルキニル) 2 ; 又は - O - (C₁-C₁₀アルキレン) - O - (C₁-C₁₀アルキル)、- O - (C₁-C₁₀アルキレン) - NH - (C₁-C₁₀アルキル) 2 、- NH - (C₁-C₁₀アルキレン) - O - (C₁-C₁₀アルキル)、又は - N (C₁-C₁₀アルキル) - O - (C₁-C₁₀アルキレン) - O - (C₁-C₁₀アルキル)、(式中、アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルキニルは置換されていても置換されていてもよい)、のうちの1つを含む基で置き換える。いくつかの実施形態では、2' - OHは、- H (デオキシリボース) に置き換えられる。いくつかの実施形態では、2' - OHは、- OR'に置き換えられる。いくつかの実施形態では、2' - OHは、- OMeに置き換えられる。いくつかの実施形態では、2' - OHは、- OCH₂CH₂OMEに置き換えられる。

【0091】

修飾された糖には、ロックド核酸 (LNAs) の糖部分も含まれる。いくつかの実施形態では、糖炭素原子上の2つの置換基が一緒にになって二価部分を形成する。いくつかの実施形態では、2つの置換基は、2つの異なる糖炭素原子上にある。いくつかの実施形態では、形成された二価部分は、本明細書で定義される-L-の構造を有する。いくつかの実施形態では、R₂sは、-L-である。いくつかの実施形態では、-L-は-O-CH₂-であり、-CH₂-は置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、-L-は-O-

CH_2 - である。いくつかの実施形態では、 - L - は - O - CH (Et) - である。いくつかの実施形態では、 - L - は糖部分の C 2 と C 4 との間にある。いくつかの実施形態では、ロックド核酸は、以下に示す構造を有する。ロックド核酸の構造を以下に示す。Baは本明細書に記載の核酸塩基又は修飾された核酸塩基を表し、 $R^{2,5}$ は - OCH₂C 4' - である。

【化 1 4 7】



〔 0 0 9 2 〕

いくつかの実施形態では、修飾された糖は E N A である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は E N A である。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、X N A (ゼノ核酸)、例として、アラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、2'フルオロアラビノース、又はシクロヘキセンに見出される糖のいずれかである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、トリシクロ-DNA (t c DNA) 中の糖である。いくつかの実施形態では、オリゴスクレオチドは、LNA 糖又は t c DNA 糖を含む。

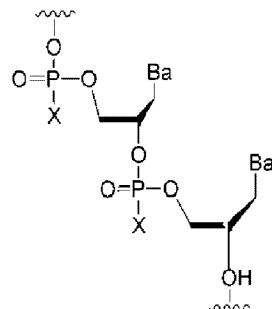
〔 0 0 9 3 〕

修飾された糖は、ペントフラノシリ糖の代わりに糖模倣物、例えばシクロブチル又はシクロペンチル部分等を含む。このような修飾された糖の構造の調製を教示する代表的な米国特許は、米国特許第4,981,957号、5,118,800号、5,319,080号、及び5,359,044号であるが、これらに限定されない。考慮されるいくつかの修飾された糖は、リボース環内の酸素原子が窒素、硫黄、セレン、又は炭素で置換される糖を含む。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、リボース環内の酸素原子が窒素で置換される修飾されたリボースであり、窒素はアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）で置換されていてもよい。

〔 0 0 9 4 〕

修飾糖の非限定的な例としては、グリセロールが挙げられ、これはグリセロール核酸 (GNA) アナログを形成する。GNA アナログの 1 つの例は以下に示され、また Zhang, R et al. , J. Am. Chem. Soc. , 2008 , 130 , 5846 - 5847 ; Zhang L, et al. , J. Am. Chem. Soc. , 2005 , 127 , 4174 - 4175 、および Tsai CH et al. , PNAS , 2007 , 104 , 988 - 14603 (X = O⁻) に記載される：

【化 1 4 8 】

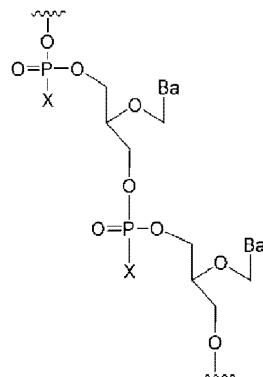


〔 0 0 9 5 〕

GNA誘導型アナログのもう1つの例は、ホルミルグリセロールの混合アセタールアミナールに基づく柔軟性核酸(FNA)は、Joyce Ghet al., PNAS, 1

987, 84, 4398-4402、およびHeubeger BD and Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413に記載されう、および以下に示される：

【化149】

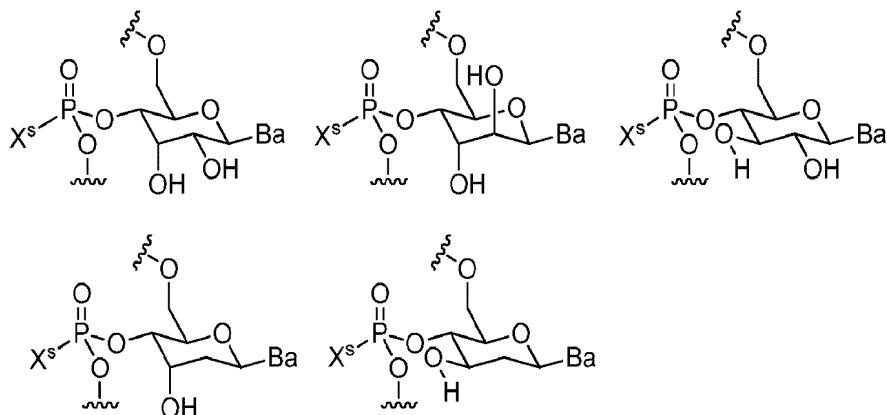


10

【0096】

修飾された糖のさらなる限定されない例としては、ヘキソピラノシリル（6'から4'）、ペントピラノシリル（4'から2'）、ペントピラノシリル（4'から3'）、又はテトロフラノシリル（3'から2'）糖が挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘキソピラノシリル（6'から4'）糖は次式：

【化150】



20

30

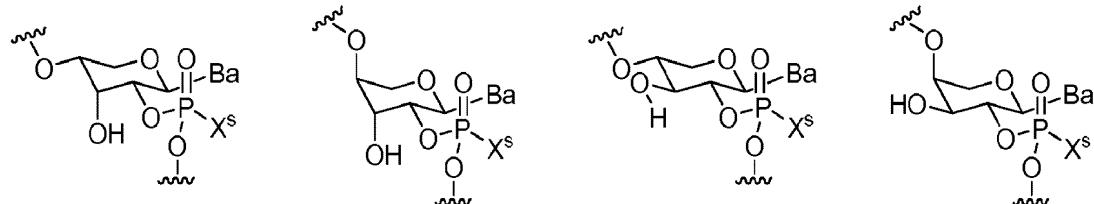
（式中、 X^s は、P修飾基に一致し、BaはBAとして定義される）

のいずれか1つの糖である。

【0097】

いくつかの実施形態では、ペントピラノシリル（4'から2'）糖は次式：

【化151】



40

（式中、 X^s は、P修飾基に一致し、BaはBAとして定義される）

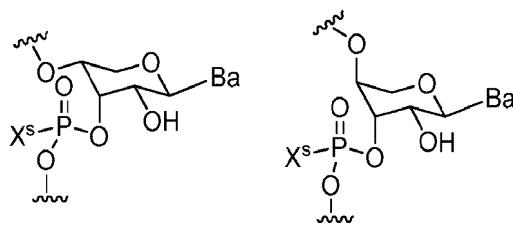
のいずれか1つの糖である。

【0098】

いくつかの実施形態では、ペントピラノシリル（4'から3'）糖は次式：

50

【化152】



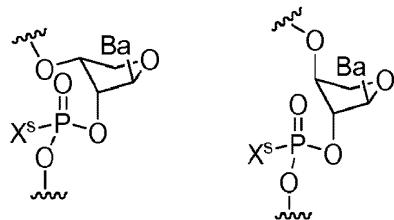
(式中、 X^s は、P修飾基に一致し、BaはBAとして定義される)
のいずれか1つの糖である。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、テトロフラノシリル(3'から2')糖は次式：

【化153】



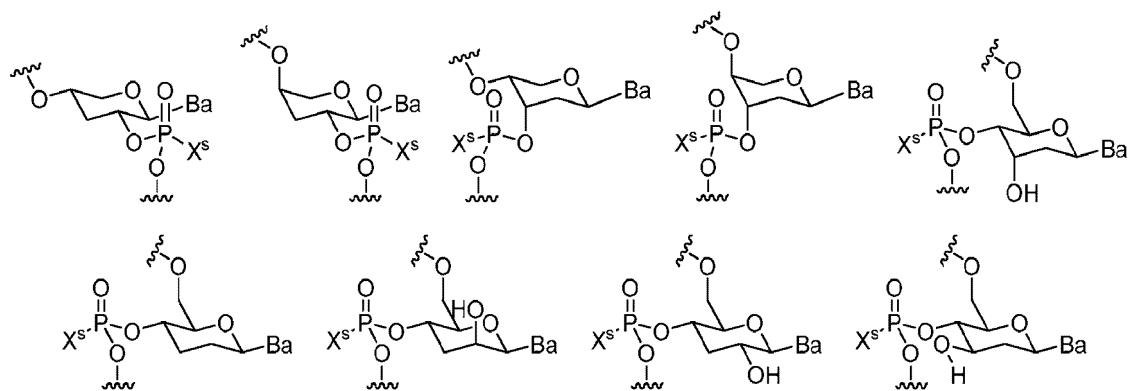
20

(式中、 X^s は、P修飾基に一致し、BaはBAとして定義される)
のいずれかの糖である。

【0100】

いくつかの実施形態では、修飾された糖は次式：

【化154】



30

(式中、 X^s は、P修飾基に一致し、BaはBAとして定義される)
のいずれか1つの糖である。

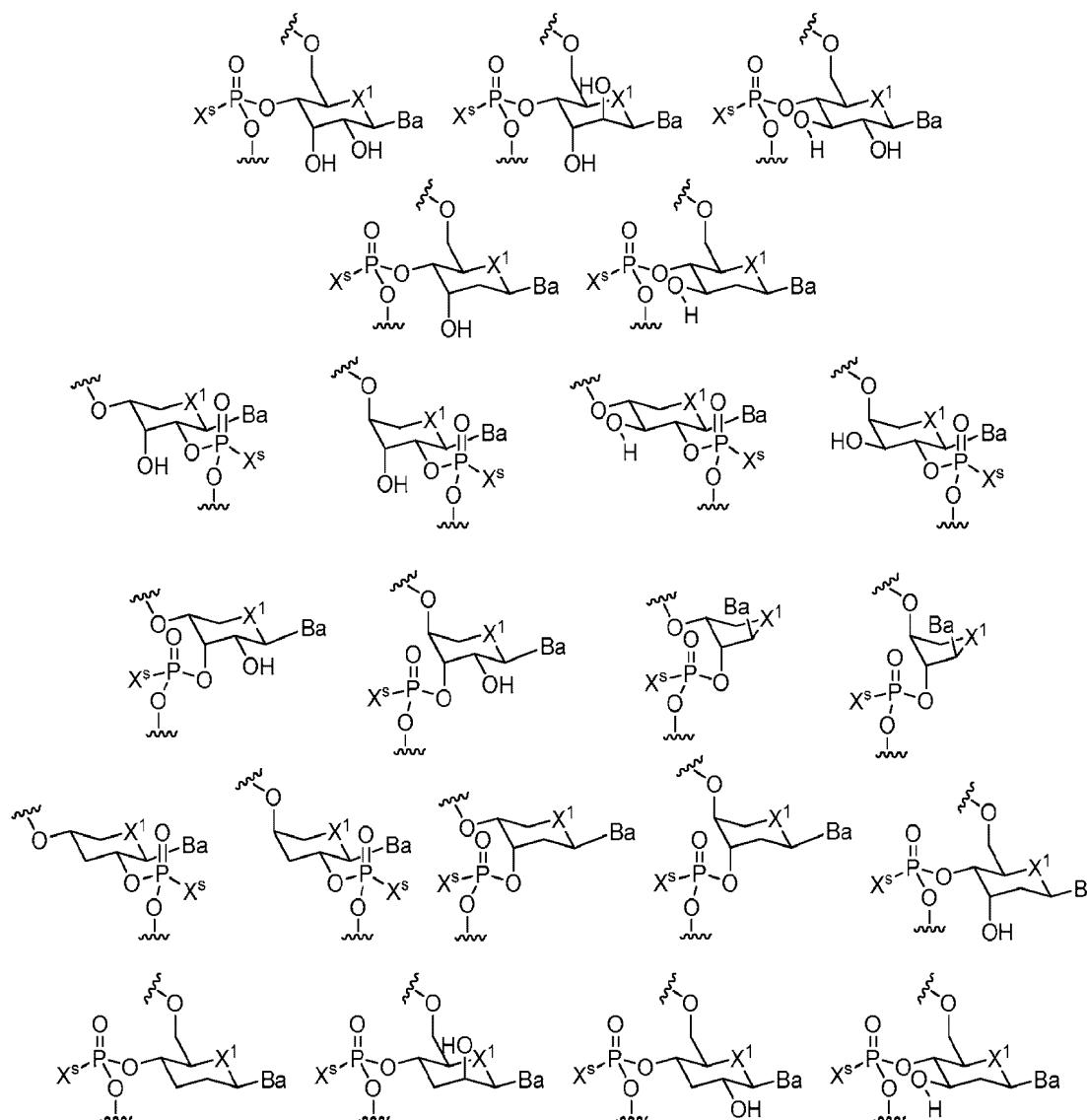
【0101】

いくつかの実施形態では、糖模倣体は以下に示す通りであり、 X^s はP修飾基に対応し、BaはBAとして定義され、 X^1 は、-S-、-Se-、-CH₂-、-NMe-、-NEt-又は-NiPr-から選択される。

40

50

【化 155】



【0102】

一部の実施形態では、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の糖の少なくとも 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %、またはそれ以上（たとえば、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %またはそれ以上）（それらを含む）が就職される。一部の実施形態では、プリン残基のみが修飾される（たとえば、プリン残基の約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %、またはそれ以上 [たとえば、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %またはそれ以上] が修飾される）。一部の実施形態では、ピリミジン残基のみが修飾される（たとえば、ピリミジン残基の約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、

10

20

30

40

50

15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、
 25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、
 35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、
 45%、46%、47%、48%、49%、50%、またはそれ以上[たとえば、55%
 、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%またはそれ以上]
 が修飾される)。一部の実施形態では、プリン残基とピリミジン残基の両方が修飾される。

【0103】

修飾された糖及び糖模倣体は、当分野で公知の方法によって調製することができ、それには、限定されるものではないが：A. Eschenmoser, *Science* (1999), 284: 2118; M. Böhringer et al, *Helv. Chim. Acta* (1992), 75: 1416-1477; M. Egli et al, *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128 (33): 10847-56; A. Eschenmoser in *Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis*, C. Chatgilialoglu and V. Sniekus, Ed., (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), p. 293; K.-U. Schoning et al, *Science* (2000), 290: 1347-1351; A. Eschenmoser et al, *Helv. Chim. Acta* (1992), 75: 218; J. Hunziker et al, *Helv. Chim. Acta* (1993), 76: 259; G. Otting et al, *Helv. Chim. Acta* (1993), 76: 2701; K. Groebke et al, *Helv. Chim. Acta* (1998), 81: 375; 及び A. Eschenmoser, *Science* (1999), 284: 2118 が挙げられる。2'修飾に対する修飾は、Verma, S. et al. *Annu. Rev. Biochem.* 1998, 67, 99-134 及びその中の全ての参考文献に見出すことができる。リボースに対する特異的修飾は、以下の参考文献に見出すことができる：2' - フルオロ (Kawasaki et al., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 831-841)、2' - MOE (Martin, P. *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 1930-1938)、「LNA」 (Wengel, J. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 301-310)。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、参照により本明細書に組み込まれる PCT 出願第 2012/030683 号に記載され、本願の図 26~30 に示されるもののいずれかである。いくつかの実施形態では、修飾された糖は、以下のいずれかに記載される修飾された糖である：Gryaznov, S; Chen, J. - K. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3143; Hendrix et al. 1997 *Chem. Eur. J.* 3: 110; Hyrup et al. 1996 *Bioorg. Med. Chem.* 4: 5; Jepsen et al. 2004 *Oligo. 14*: 130-146; Jones et al. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2983; Koizumi et al. 2003 *Nuc. Acids Res.* 12: 3267-3273; Koshkin et al. 1998 *Tetrahedron* 54: 3607-3630; Kumar et al. 1998 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 8: 2219-2222; Lauritsen et al. 2002 *Chem. Comm.* 5: 530-531; Lauritsen et al. 2003 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 13: 253-256; Mesmaeker et al. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 *Nucl. Acids Res. Suppl.* 1: 241-242; Morita et al. 2002 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 12: 73-76; Morita et al. 2003 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 2211-2226; Nielsen et al. 1997 *Chem. Soc. Rev.* 73; Nielsen et al. 1997 *J. Chem. Soc. Perkins Transl.* 1: 3423-3433; Obika et al. 1997 *Tetrahedron Lett.* 38 (50): 8735-8; Ob 40

10

20

30

40

50

ika et al. 1998 *Tetrahedron Lett.* 39 : 5401 - 5
 404 ; Pallan et al. 2012 *Chem. Comm.* 48 : 8195 - 8
 197 ; Petersen et al. 2003 *TRENDS Biotech.* 21
 : 74 - 81 ; Rajwanshi et al. 1999 *Chem. Commun.* 1
 395 - 1396 ; Schultz et al. 1996 *Nucleic Acids
 Res.* 24 : 2966 ; Seth et al. 2009 *J. Med. Chem.* 52
 : 10 - 13 ; Seth et al. 2010 *J. Med. Chem.* 53 : 8309
 - 8318 ; Seth et al. 2010 *J. Org. Chem.* 75 : 1569 -
 1581 ; Seth et al. 2012 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 2
 2 : 296 - 299 ; Seth et al. 2012 *Mol. Ther. Nuc. Ac
 ids.* 1, e47 ; Seth, Punit P ; Siwkowski, Andrew ;
 Allerson, Charles R ; Vasquez, Guillermo ; Lee
 , Sam ; Prakash, Thazha P ; Kinberger, Garth ; Mi
 gawa, Michael T ; Gaus, Hans ; Bhat, Balkrishen
 ; et al. From *Nucleic Acids Symposium Series* (2008), 52(1), 553 - 554 ; Singh et al. 1998 *Chem. Comm.* 1247 - 1248 ; Singh et al. 1998 *J. Org. Chem.* 63 : 10035 - 39 ; Singh et al. 1998 *J. Org. Chem.* 63 : 6078 - 6079 ; Sorensen 2003 *Chem. Comm.* 2130 - 2131 ; Ts'o et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988, 507, 220 ; Van Aerschot et al. 1995 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34 : 1338 ; Vasseur et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4006 ; 国際公開第 20070900071 号；同第 20070900071 号；又は同第 2016/079181 号。

【0104】

糖の例は、その各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第 20110294124 号、同第 20120316224 号、同第 20140194610 号、同第 20150211006 号、同第 20150197540 号、国際公開第 2015107425 号、PCT/US2016/043542 号、及び PCT/US2016/043598 号にも記載されている。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、置換されていてもよいペントース又はヘキソース部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、置換されていてもよいペントース部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、置換されていてもよいヘキソース部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、置換されていてもよいリボース又はヘキシトール部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、置換されていてもよいリボース部分である。いくつかの実施形態では、修飾された糖部分は、置換されていてもよいヘキシトール部分である。

【0105】

一部の実施形態では、修飾ヌクレオチド間結合および / または糖の例は、以下のものから選択される：

10

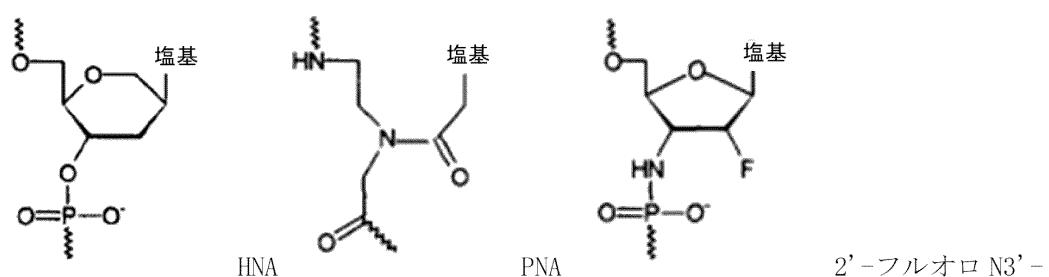
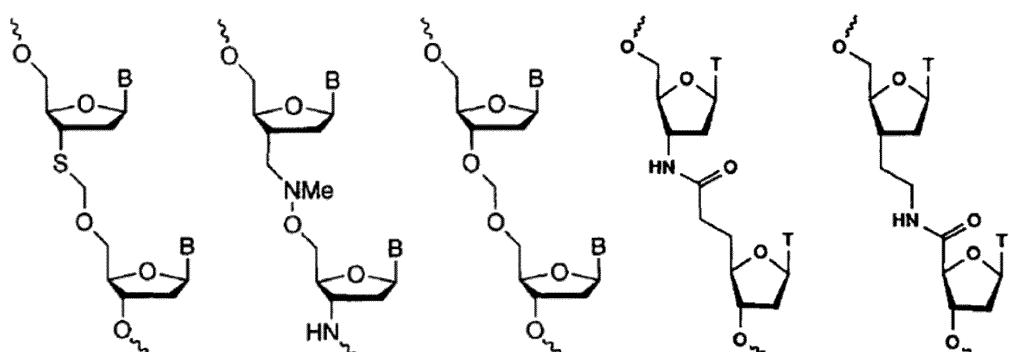
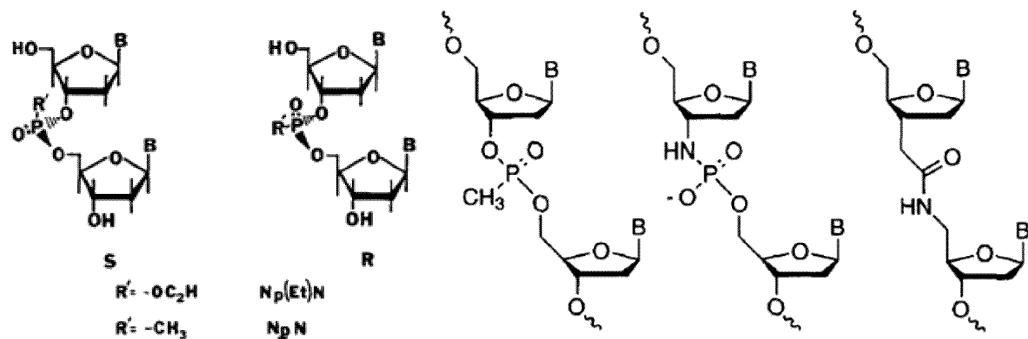
20

30

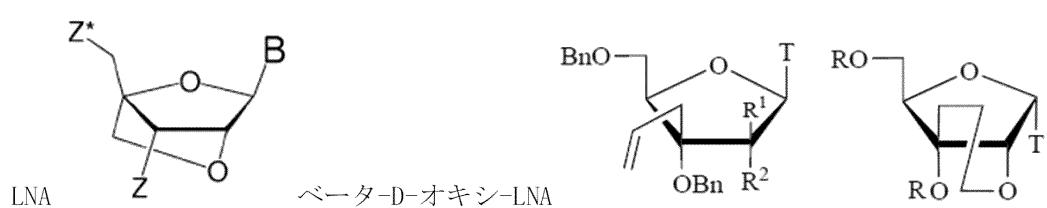
40

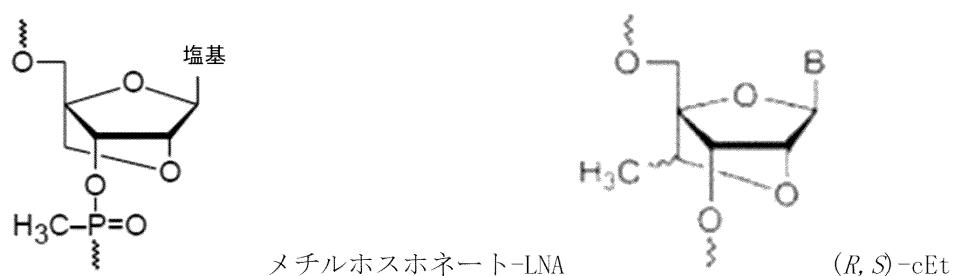
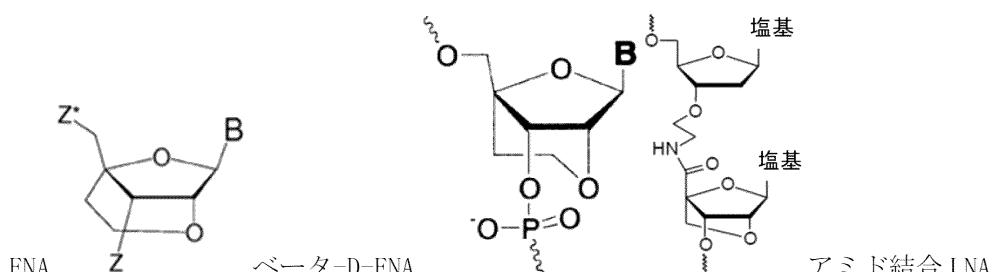
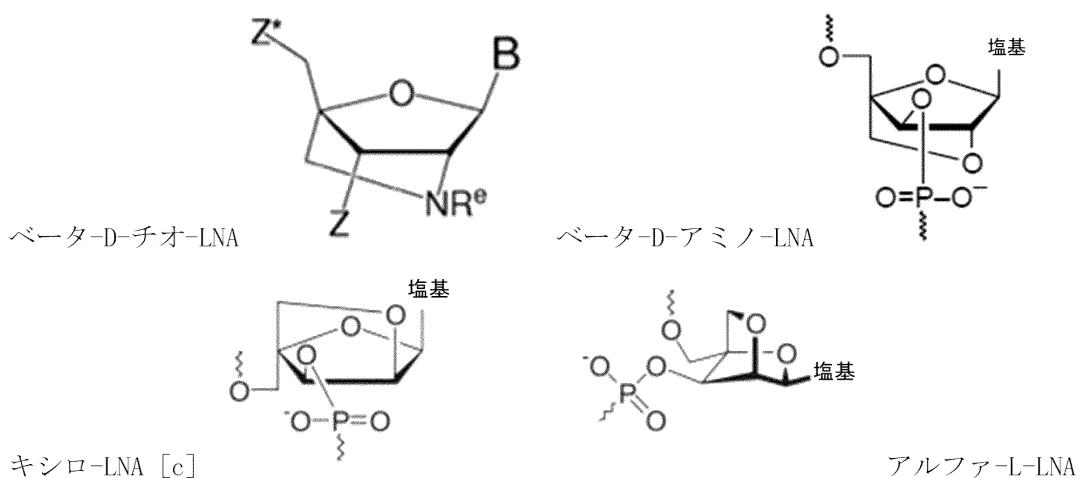
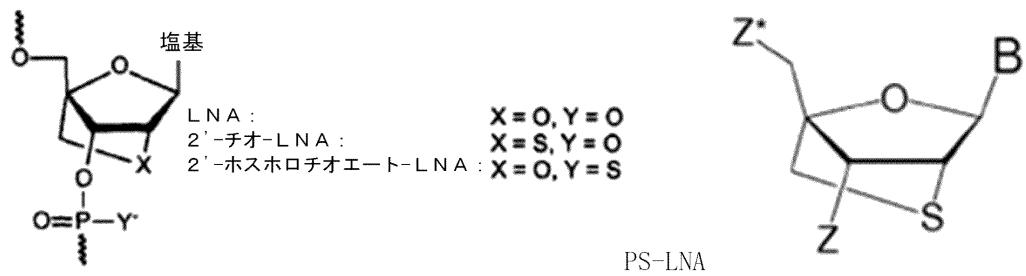
50

【化 1 5 6】



P5'-ホスホアミダート





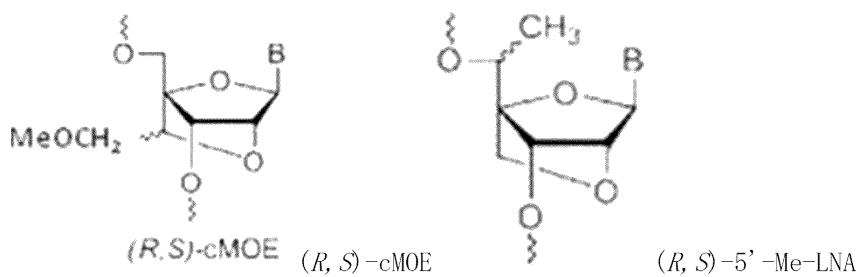
10

20

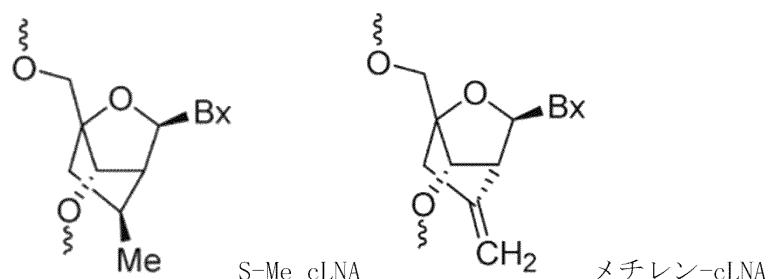
30

40

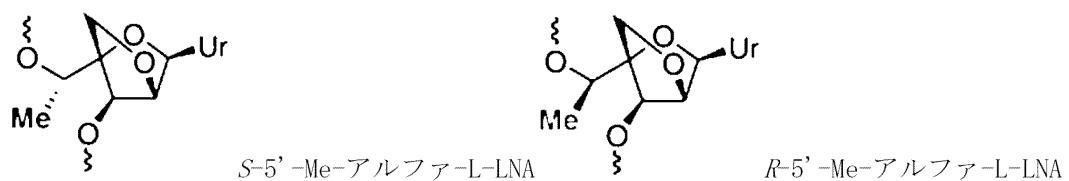
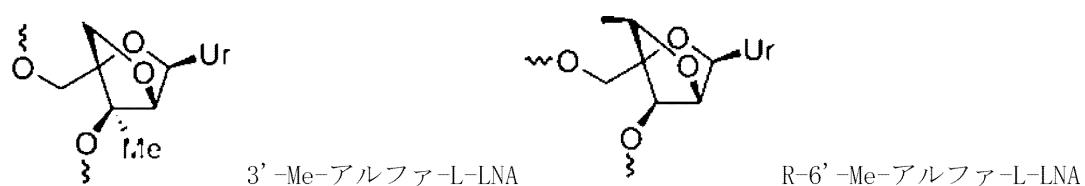
50



10



20



30

【0106】

一部の実施形態では、R¹は、本明細書に定義され、記載されるRである。一部の実施形態では、R²はRである。一部の実施形態では、R^eはRである。一部の実施形態では、R^eはH、CH₃、Bn、CO₂CF₃、ベンゾイル、ベンジル、ピレン-1-イルカルボニル、ピレン-1-イルメチル、2-アミノエチルである。一部の実施形態では、修飾又クレオチド間結合および/または糖の例は、以下に記載されるものから選択される：Tso et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Gryaznov, S.; Chen, J. - K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34: 1338; Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3: 110; Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54: 3607-3630; Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4: 5; Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Schultz et al. 1996 Nucleic

40

50

Acids Res. 24: 2966; Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38 (50): 8735-8; Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39: 5401-5404; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Kumar et al. 1998 Bioo. Med. Chem. Lett. 8: 2219-2222; Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1: 3423-3433; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 6078-6079; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75: 1569-1581; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63: 10035-39; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21: 74-81; Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Jepsen et al. 2004 Oligo. 14: 130-146; Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1: 241-242; Morita et al. 2002 Bioo. Med. Chem. Lett. 12: 73-76; Morita et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 2211-2226; Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12: 3267-3273; Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5: 530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioo. Med. Chem. Lett. 13: 253-256; WO 20070900071; Seth et al., Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52(1), 553-554; Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52: 10-13; Seth et al. 2012 Mol. Ther. Nuc. Acids. 1, e47; Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48: 8195-8197; Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53: 8309-8318; Seth et al. 2012 Bioo. Med. Chem. Lett. 22: 296-299; WO 2016/079181; US 6,326,199; US 6,066,500; および US 6,440,739。これら各々の塩基修飾および糖修飾は、参照により本明細書に組み込まれる。

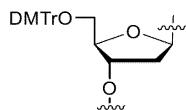
【0107】

いくつかの実施形態では、糖部分中の1つ又は複数のヒドロキシリル基は、ハロゲン、-R'、-N(R')₂、-OR'、又は-SR'で任意に独立して置き換えられていてよい、(式中、各R'は、上記に定義され、本明細書に記載されるように独立している)。

【0108】

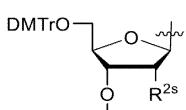
いくつかの実施形態では、SUは

【化157】



である。いくつかの実施形態では、SUは

【化158】



である。いくつかの実施形態では、SUは

10

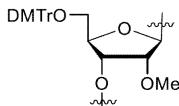
20

30

40

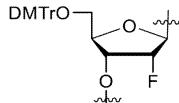
50

【化159】



である。いくつかの実施形態では、S U は

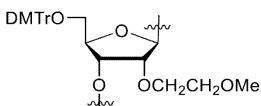
【化160】



10

である。いくつかの実施形態では、S U は

【化161】



である。

【0109】

20

いくつかの実施形態では、L は共有結合である。いくつかの実施形態では、L は共有結合ではない。いくつかの実施形態では、L は、C₁ - 30 脂肪族基、及び酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ - 30 ヘテロ脂肪族基、から選択される二価の、置換されていてもよい、直鎖状若しくは分枝状の基であり、ここで、1 つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキレン、C₁ - 6 アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O₂)-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O₂)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は -C(O)O- で、任意に独立して置き換えられていてもよい。いくつかの実施形態では、L は、二価の、置換されていてもよい、直鎖状又は分枝状の C₁ - 30 脂肪族基であり、ここで、1 つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキレン、C₁ - 6 アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O₂)-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O₂)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は -C(O)O- で、任意に独立して置き換えられていてもよい。いくつかの実施形態では、L は、二価の、置換されていてもよい、直鎖状又は分枝状の C₁ - 30 ヘテロ脂肪族基であり、ここで、1 つ若しくは複数のメチレン単位は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキレン、C₁ - 6 アルケニレン、-C-C-、-C(R')₂-、-Cyy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-N(R')C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-S(O)-、-S(O₂)-、-S(O)₂N(R')-、-N(R')S(O₂)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-OC(O)-、又は -C(O)O- で、任意に独立して置き換えられていてもよい。いくつかの実施形態では、L は、二価の、置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖 C₁ - 30 ヘテロ脂肪族基である。いくつかの実施形態では、L は 1 つ又は複数の S i を含む。

【0110】

50

いくつかの実施形態では、R^{5s}は、R'である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、-OR'である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、オリゴヌクレオチド合成に好適な保護されたヒドロキシル基である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、-OR'であり、R'は置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{5s}は、DMTrO-である。本開示に従って使用するための保護基の例は、当技術分野で広く公知である。さらなる例としては、その各々の保護基が参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed. ; Wiley : New York, 1991、及び国際公開第2011/005761号、同第2013/012758号、同第2014/012081号、同第2015/107425号、同第2010/064146号、同第2014/010250号、同第2011/108682号、同第2012/039448、及び同第2012/073857号を参照されたい。10

【0111】

いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-Hである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-Fである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-CNである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-N₃である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-NOである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-NO₂である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、R'である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-OR'である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-OR'であり、R'は置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-OMEである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-SR'である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-N(R')₂である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-O-L-OR'である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-O-L-OR'であり、Lは置換されていてもよいC₁₋₆アルキレンであり、R'は置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン)-OR'である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-O-(置換されていてもよいC₁₋₆アルキル)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-OCH₂CH₂OMeである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-O-L-SR'である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、-O-L-N(R')₂である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₁、C₂、C₃、C₄若しくはC₅とを結合するLである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₁とを結合するLである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₃とを結合するLである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₄とを結合するLである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、C₂とC₅とを結合するLである。いくつかの実施形態では、R^{2s}は(C₂)-O-(置換されていてもよいメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は(C₂)-O-(メチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は(C₂)-O-(メチルメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は(C₂)-O-((R)-メチルメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は(C₂)-O-((S)-メチルメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、(C₂)-O-(エチルメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、(C₂)-O-((R)-エチルメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、(C₂)-O-((S)-エチルメチレン)-(C₄)である。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、R配置のキラル炭素を含む。いくつかの実施形態では、R^{2s}は、S配置のキラル炭素を含む。30

【0112】

いくつかの実施形態では、C₁はBAに結合する。

【0113】

いくつかの実施形態では、-C_y-は、置換されていてもよい二価の3~30員カルボシクリレンである。いくつかの実施形態では、-C_y-は、置換されていてもよい二価の40

6～30員アリーレンである。いくつかの実施形態では、-C_y-は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい二価の5～30員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、-C_y-は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい二価の3～30員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、-C_y-は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい二価の5～30員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、-C_y-は、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい二価の3～30員ヘテロシクリレンである。

10

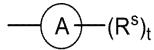
【0114】

いくつかの実施形態では、R¹は、R'である。いくつかの実施形態では、R²は、R'である。いくつかの実施形態では、R³は、R'である。

【0115】

いくつかの実施形態では、R¹、R²、及びR³のそれぞれは、独立してR'である、又はR¹、R²、及びR³のうちの2つ若しくは3つは、それらの介在する原子と一緒にになって

【化162】



20

を形成する。

【0116】

いくつかの実施形態では、環Aの価数はt+1である。いくつかの実施形態では、環Aは二価である。いくつかの実施形態では、環Aは三価である。いくつかの実施形態では、環Aは、3よりも大きい価数を有する多価である。

【0117】

いくつかの実施形態では、R¹はRである。いくつかの実施形態では、R¹は、Rであり、Rは水素ではない。いくつかの実施形態では、R¹は、置換されていてもよいC₁₋₁₀脂肪族である。いくつかの実施形態では、R¹は、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R¹は、置換されていてもよいメチルである。いくつかの実施形態では、R¹は、置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態では、R¹は、-O(CH₂)₂CNである。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、R²は、Rである。いくつかの実施形態では、R²は、Rであり、Rは水素ではない。いくつかの実施形態では、R²は、置換されていてもよいC₁₋₁₀脂肪族である。いくつかの実施形態では、R²は、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R²は、置換されていてもよいメチルである。いくつかの実施形態では、R²は、置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態では、R²は、イソプロピルである。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、R³は、Rである。いくつかの実施形態では、R³は、Rであり、Rは水素ではない。いくつかの実施形態では、R³は、置換されていてもよいC₁₋₁₀脂肪族である。いくつかの実施形態では、R³は、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R³は、置換されていてもよいメチルである。いくつかの実施形態では、R³は、置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態では、R³は、イソプロピルである。

【0120】

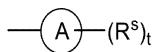
いくつかの実施形態では、R²及びR³は同じである。いくつかの実施形態では、R²とR³とは異なっている。

50

【0121】

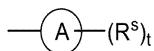
いくつかの実施形態では、R¹及びR²は、それらの介在する原子と一緒にになって

【化163】



を形成する。いくつかの実施形態では、R¹及びR³は、それらの介在する原子と一緒にになって

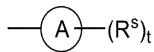
【化164】



10

を形成する。いくつかの実施形態では、R²及びR³は、それらの介在する原子と一緒にになって

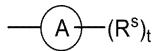
【化165】



を形成する。いくつかの実施形態では、R¹、R²、及びR³は、それらの介在する原子と一緒にになって

20

【化166】



を形成する。

【0122】

いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール、3～30員環である。いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール、3～30員環である。

30

【0123】

いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、0個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の単環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール、3～30員環である。

【0124】

いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、置換されていてもよい多価の単環式、飽和、5～7員環である。いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、置換されていてもよい多価の単環式、飽和、5員環である。いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、置換されていてもよい多価の単環式、飽和、6員環である。いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、置換されていてもよい多価の単環式、飽和、7員環である。

40

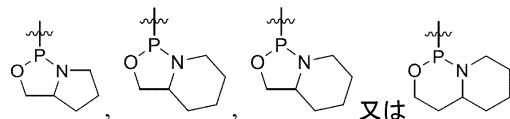
【0125】

いくつかの実施形態では、環Aは、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の二環式、飽和、部分不飽和、又はアリール、5～30員

50

環である。いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の二環式、飽和、部分不飽和、又はアリール、5 ~ 30 員環である。いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、多価の二環式及び飽和の 8 ~ 10 員二環式環である。いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、多価の二環式及び飽和の 8 員二環式環である。いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、多価の二環式及び飽和の 9 員二環式環である。いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン及び酸素原子を有し、追加のヘテロ原子を有さない、多価の二環式及び飽和の 10 員二環式環である。いくつかの実施形態では、環 A は二環式であり、5 員環に縮合した 5 員環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は二環式であり、6 員環に縮合した 5 員環を含む。いくつかの実施形態では、5 員環は、介在する窒素、リン、及び酸素原子を環原子として含む。いくつかの実施形態では、環 A は、

【化 167】



の骨格構造を有する環系を含む。

【0126】

いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール、3 ~ 30 員環である。いくつかの実施形態では、環 A は、介在する窒素、リン、及び酸素原子に加えて、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい多価の多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール、3 ~ 30 員環である。

【0127】

いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 5 ~ 10 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 5 ~ 9 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 5 ~ 8 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 5 ~ 7 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 5 ~ 6 員單環式環を含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 5 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 6 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 7 員單環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 8 員單環式環を含む。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 9 員单環式環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子を含む置換されていてもよい 10 員单環式環を含む。

【0129】

いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子、並びに炭素原子からなる置換されていてもよい 5 員環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子、並びに炭素原子からなる置換されていてもよい 6 員環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子、並びに炭素原子からなる置換されていてもよい 7 員環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子、並びに炭素原子からなる置換されていてもよい 8 員環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子、並びに炭素原子からなる置換されていてもよい 9 員環を含む。いくつかの実施形態では、環 A は、単環式、二環式、又は多環式であり、その環原子が介在する窒素、リン、及び酸素原子、並びに炭素原子からなる置換されていてもよい 10 員環を含む。

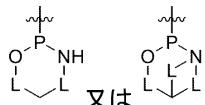
10

【0130】

いくつかの実施形態では、環 A は、

20

【化168】



の骨格構造を有する環系を含む。

【0131】

いくつかの実施形態では、R^s は R' である。いくつかの実施形態では、R^s は R である。いくつかの実施形態では、R^s は、置換されていてもよい C₁ - C₃₀ ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^s は 1 つ又は複数のケイ素原子を含む。いくつかの実施形態では、R_s は、-CH₂Si(Ph)₂CH₃ である。

30

【0132】

いくつかの実施形態では、R^s は -L-R' である。いくつかの実施形態では、R^s は -L-R' であり、-L- は二価の置換されていてもよい G₁ - G₃₀ ヘテロ脂肪族基である。いくつかの実施形態では、R^s は、-CH₂Si(Ph)₂CH₃ である。

【0133】

いくつかの実施形態では、t は 0 である。いくつかの実施形態では、t は 1 ~ 5 である。いくつかの実施形態では、t は 1 である。いくつかの実施形態では、t は 2 である。いくつかの実施形態では、t は 3 である。いくつかの実施形態では、t は 4 である。いくつかの実施形態では、t は 5 である。

40

【0134】

いくつかの実施形態では、R' は -R である。いくつかの実施形態では、R' は -C(O)R である。いくつかの実施形態では、R' は、-CO₂R である。いくつかの実施形態では、R' は、-SO₂R である。いくつかの実施形態では、2 つ以上の R' は、それらの介在する原子と一緒にになって、介在する原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい单環式、二環式、若しくは多環式の、飽和、部分不飽和、又はアリール、3 ~ 30 員環を形成する。いくつかの実施形態では、R' は水素である。いくつかの実施形態では、R' は水素ではない。

【0135】

50

いくつかの実施形態では、Rは水素である。いくつかの実施形態では、Rは水素ではない。いくつかの実施形態では、Rは、C₁～30脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族、C₆～30アリール、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員複素環式環、から選択される置換されていてもよい基である。

【0136】

いくつかの実施形態では、Rは水素、又はC₁～20脂肪族、フェニル、3～7員飽和若しくは部分不飽和炭素環式環、8～10員二環式飽和、部分不飽和、若しくはアリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員單環式ヘテロアリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和若しくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和若しくは部分不飽和複素環式環、若しくは窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環、から選択される置換されていてもよい基である。

【0137】

いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₁～30脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₁～20脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₁～15脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₁～10脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₁～6脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル、又はメチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいブチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいプロピルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいメチルである。いくつかの実施形態では、Rはヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rはペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはブチルである。いくつかの実施形態では、Rはプロピルである。いくつかの実施形態では、Rはエチルである。いくつかの実施形態では、Rはメチルである。いくつかの実施形態では、Rはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、Rはn-プロピルである。いくつかの実施形態では、Rはtert-ブチルである。いくつかの実施形態では、Rはsec-ブチルである。いくつかの実施形態では、Rはn-ブチルである。

【0138】

いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₃～30脂環式である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₃～20脂環式である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₃～10脂環式である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロペンチルである。

【0139】

いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい3～30員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい3～7員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい3員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい4員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい5員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

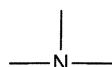
では、Rは、置換されていてもよい6員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい7員飽和又は部分不飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロヘプチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロヘプチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロプロピルである。

10

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよいC₁₋₃₀ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは1～10個のヘテロ原子を有する、C₁₋₂₀ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン、又はケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁₋₂₀ヘテロ脂肪族であり、任意に窒素、硫黄、リン、又はセレンのうちの1つ又は複数の酸化された形態を含む。いくつかの実施形態では、Rは、

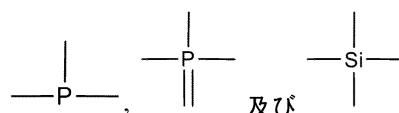
【化 1 6 9】



20

$$-N =, \quad N, \quad -S -, \quad -S(0) -, \quad -S(0) 2 -, \quad -O -, \quad = 0,$$

【化 1 7 0 】



から独立して選択される 1 ~ 10 の基を含む C_{1 - 30} ヘテロ脂肪族である。

30

[0 1 4 1]

いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₆-30アリールである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、Rはフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されたフェニルである。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい8～10員の二環式飽和、部分不飽和、又はアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい8～10員の二環式飽和環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい8～10員の二環式部分不飽和環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい8～10員の二環式アリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいナフチルである。

40

【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい15～30員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい15～30員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい15～30員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄かに独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい15～30員ヘテロ

50

アリール環である。

【0144】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～6員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、置換された5～6員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、非置換の5～6員単環式ヘテロアリール環である。

【0145】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6員単環式ヘテロアリール環である。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいピロリル、フラニル、又はチエニルから選択される。

【0147】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される2個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、1個の窒素原子、及び硫黄又は酸素から選択されるさらなるヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。R基の例としては、置換されていてもよいピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はイソオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。R基の例としては、置換されていてもよいトリアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0149】

30

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される4個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員ヘテロアリール環である。R基の例としては、置換されていてもよいテトラゾリル、オキサトリアゾリル及びチアトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0150】

いくつかの実施形態では、Rは、1～4個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、1～3個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、1～2個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、4個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、3個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、2個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、1個の窒素原子を有する、置換されていてもよい6員ヘテロアリール環である。R基の例としては、置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、又はテトラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0151】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、3～30員複素環式環である。いくつかの実

50

施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する、3～30員複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、3～30員複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、3～30員複素環式環である。

【0152】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい3～7員の飽和、又は部分不飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換された3～7員の飽和、又は部分不飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、非置換の3～7員の飽和、又は部分不飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～7員の部分不飽和单環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5～6員の部分不飽和单環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員の部分不飽和单環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6員の部分不飽和单環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい7員の部分不飽和单環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、又は硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい3員複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5員複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6員複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい7員複素環式環である。

【0153】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい7～10員の二環式飽和、又は部分不飽和複素環式環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいインドリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいイソインドリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。

【0154】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい8～10員二環式ヘテロアリール環である。

【0155】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい5,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個の

10

20

30

40

50

ヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は置換されていてもよい、1, 4 - ジヒドロピロロ [3, 2 - b] ピロリル、4H - フロ [3, 2 - b] ピロリル、4H - チエノ [3, 2 - b] ピロリル、フロ [3, 2 - b] フラニル、チエノ [3, 2 - b] フラニル、チエノ [3, 2 - b] チエニル、1H - ピロロ [1, 2 - a] イミダゾリル、ピロロ [2, 1 - b] オキサゾリル、又はピロロ [2, 1 - b] チアゾリルである。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は置換されていてもよいジヒドロピロロイミダゾリル、1H - フロイミダゾリル、1H - チノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H - ピロロオキサゾリル、4H - ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H - ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H - イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル、又はイミダゾ [5, 1 - b] チアゾリルである。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 4 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。

【0156】

いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。別の実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいインドリルである。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいベンゾフラニルである。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいアザインドリルである。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいベンゾイミダゾリルである。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいインダゾリルである。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいオキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、又はイミダゾピリジニルである。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 4 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいブリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、又はイミダゾピリダジニルである。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 5, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。

【0157】

いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 6, 6 - 縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個

10

20

30

40

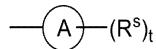
50

のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいキノリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいイソキノリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される2個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいキナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、又はナフチリジニルである。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される3個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいピリドピリミジニル、ピリドピリダジニル、ピリドピラジニル、又はベンゾトリアジニルである。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される4個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいピリドトリアジニル、ブテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリダジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル、又はピリミドピリミジニルである。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される5個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい6,6-縮合ヘテロアリール環である。

【0158】

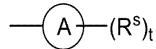
いくつかの実施形態では、R1、R2、R3又は

【化171】



は、1つ又は複数のキラル要素、例えばキラル中心を含む。いくつかの実施形態では、R1、R2、R3又は

【化172】



は非対称である。このような非対称部分を含むホスホラミダイトは、とりわけ、国際公開第2014/012081号、国際公開第2015/107425号等に記載されているようなキラル制御オリゴヌクレオチド組成物を調製するのに使用されることができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド合成において使用される場合、このようなホスホラミダイトは、新たに形成されたPキラル中心で約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%よりも大きいジアステレオ選択性を、任意に、約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%を超える収率で提供することができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド中のキラルヌクレオチド間結合のジアステレオ選択性は、モデル反応によって、例えば、二量体がキラルヌクレオチド間結合と同じヌクレオチド間結合を有し、二量体の5'-ヌクレオシドはキラルヌクレオチド間結合の5'末端に向かうヌクレオシドと同じであり、二量体の3'-ヌクレオシドはキラルヌクレオチド間結合の3'末端に向かうヌクレオシドと同じである、本質的に同じ又は同等の条件下での二量体の形成によって測定することができる。例えば、NNNNNNNNG^{*}SGNNNNNNN中の下線で示したカップリング又は結合のジアステレオ選択性は、同じ又は同等の条件、例えば、モノマー、キラル助剤、溶媒、活性化因子、温度等の下での2つのG部分のカップリングから評価することができる。

【0159】

いくつかの実施形態では、

10

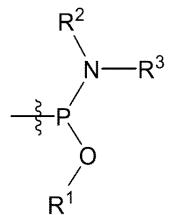
20

30

40

50

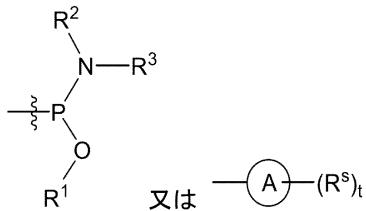
【化173】



は、1つ又は複数のキラル要素を含み、非対称である。いくつかの実施形態では、

【化174】

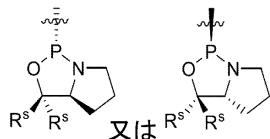
10



は、

【化175】

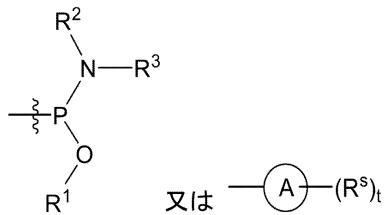
20



である。いくつかの実施形態では、

【化176】

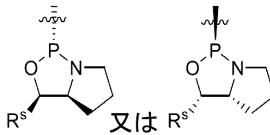
30



は、

【化177】

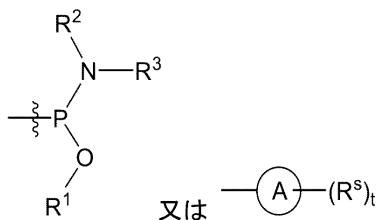
40



である。くつかの実施形態では、少なくとも1つのR^sは水素ではない。くつかの実施形態では、各R^sは水素ではない。いくつかの実施形態では、R^sは、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、R^sは、置換されていてもよいC₁ - 6脂肪族である。いくつかの実施形態では、

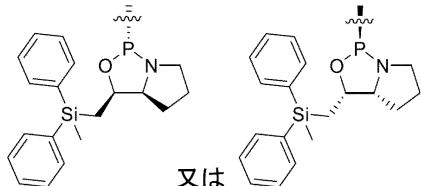
50

【化178】



は、

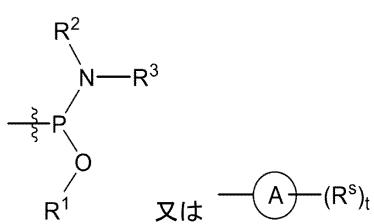
【化179】



10

である。いくつかの実施形態では、

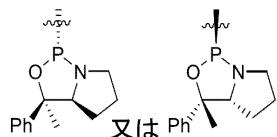
【化180】



20

は、

【化181】



30

である。

【0160】

当業者であれば認識するように、ホスホラミダイトは、実施例に示すように、アミノ基及びヒドロキシリル基を含むものを含み、スクレオシド及びキラル助剤から調製することができる。好適なキラル助剤としては、国際公開第2011/005761号、同第2013/012758号、同第2014/012081号、同第2015/107425号、同第2010/064146号、同第2014/010250号、同第2011/108682号、同第2012/039448、又は同第2012/073857号に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。これらの各々のキラル助剤は、参照により本明細書に組み込まれる。とりわけ、提供される技術は、様々な構造のキラル助剤、例えば、実施例に示されるものを用いてホスホラミダイトを調製するために適用されている。

40

【0161】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、国際公開第2011/005761号、同第2013/012758号、同第2014/012081号、同第2015/107425号、同第2010/064146号、同第2014/010250号、同第2011/108682号、同第2012/039448、又は国際公開第2012/073

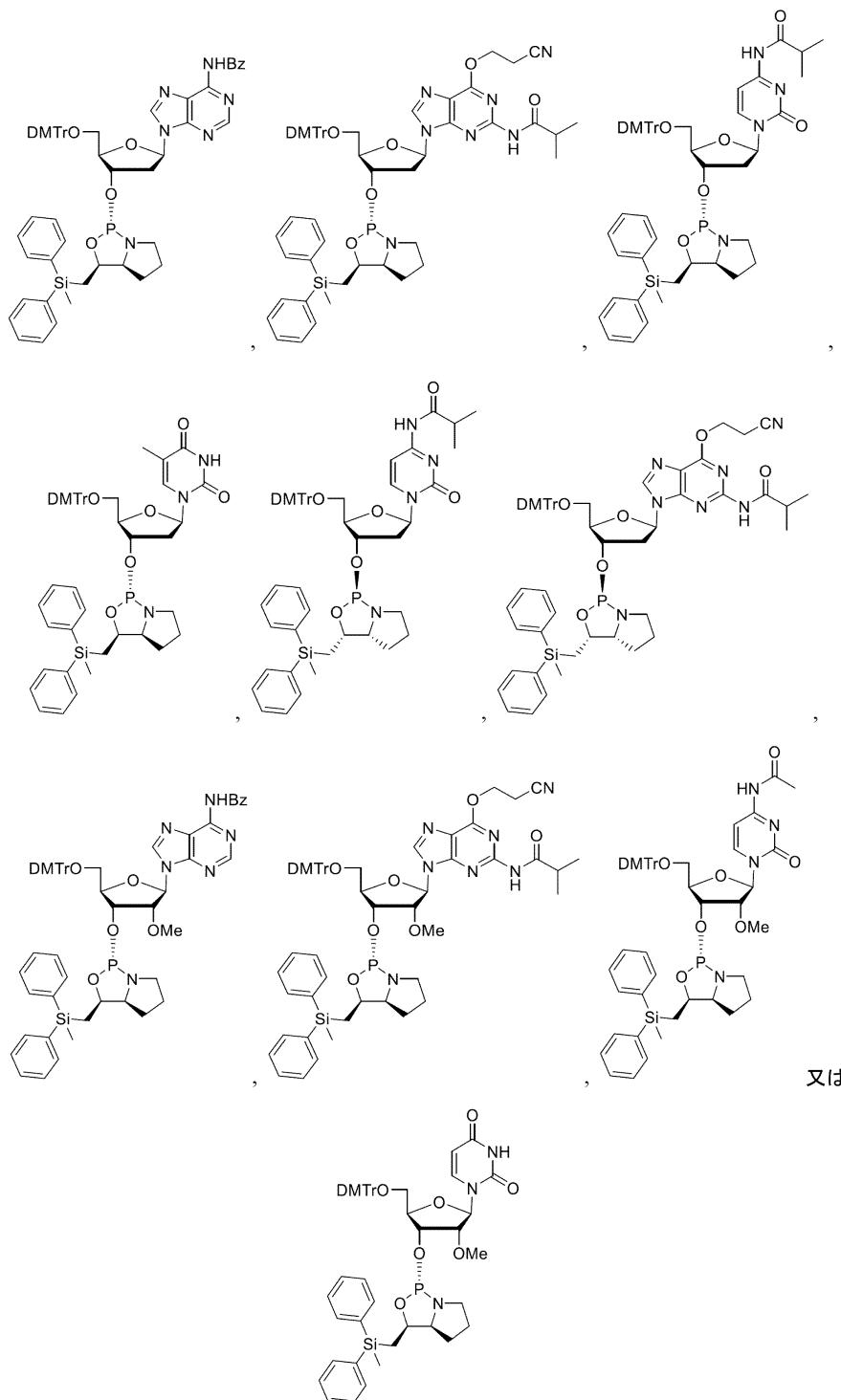
50

857号に記載されるものであり、その各々のホスホラミダイトは、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、これらの出願の1つに記載のオリゴヌクレオチドの調製方法を含む方法を提供し、本明細書に記載の方法を用いてホスホラミダイトを精製する。

【0162】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトは、

【化182】



である。

【0163】

いくつかの実施形態では、濾過の前に調製物を形成する反応は、多段階反応である。

【0164】

提供される方法は、室温より高い及び／又は低い温度の使用を含み得る。いくつかの実施形態では、提供される方法は、例えば、ホスホラミダイトを形成する方法において、低い温度、例えば約-78、-75、-70、-65、-60、-55、-50、-45、-40、-35、-30、-25、-20、-15、-10、-5、0、5、10、15、又は20以下などの温度の使用を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、例えば、ホスホラミダイトを形成する方法において、高い温度、例えば約25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140又は150以上などの温度の使用を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、低い温から別の低い温度への温度上昇を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、低い温度から室温への温度上昇を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、室温から高い温度への温度上昇を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、低い温度から高い温度への温度上昇を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、高い温度から別の高い温度への温度低下を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、高い温度から室温への温度低下を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、室温から低い温度への温度低下を含む。いくつかの実施形態では、提供される方法は、高い温度から低い温度への温度低下を含む。

【0165】

多様な溶媒が提供される方法での使用に好適である。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトを形成するための反応は、エーテルを含む溶媒中で行われる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトを形成するための反応は、THFを含む溶媒中で行われる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトを形成するための反応は、THF中で行われる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトを形成する際に形成される塩は、ホスホラミダイトよりも低い溶解度を有する。それらは調製物から沈殿し、そして本明細書に記載されるように濾過により除去ができる。

【0166】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、未反応試薬、例えば、ホスホクロリダイトをクエンチするために水を使用する。材料量の水を用いてホスホラミダイト及び反応副生成物を含む粗調製物を洗浄する従来法と対照的に、提供される方法は限られた量の水を使用し、過剰な水は、例えば1つ又は複数の乾燥剤の使用によって除去されていてよい。いくつかの実施形態では、乾燥剤はNa₂SO₄である。いくつかの実施形態では、乾燥剤はMgSO₄である。いくつかの実施形態では、限られた量は、約1モル当量以下のホスホラミダイト（すなわち水：ホスホラミダイトのモル比は約1：1又はそれ以下である）。いくつかの実施形態では、限られた量は、約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、1.10、1.11、1.12、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17、1.18、1.19、1.20、1.25、1.30、1.35、1.40、1.45、1.50、1.55、1.60、1.65、1.70、1.75、1.80、1.85、1.90、1.95、1.100モル当量又はそれ以上（すなわち、水：ホスホラミダイトのモル比は、約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、1.10、1.11、1.12、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17、1.18、1.19、1.20、1.25、1.30、1.35、1.40、1.45、1.50、1.55、1.60、1.65、1.70、1.75、1.80、1.85、1.90、1.95、1.100：1又はそれ以上）である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約2モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約3モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約

【0167】

いくつかの実施形態では、材料量はホスホラミダイトの約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100モル当量又はそれ以上（すなわち、水：ホスホラミダイトのモル比は、約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、1.10、1.11、1.12、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17、1.18、1.19、1.20、1.25、1.30、1.35、1.40、1.45、1.50、1.55、1.60、1.65、1.70、1.75、1.80、1.85、1.90、1.95、1.100モル当量又はそれ以上）である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約2モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約3モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約4モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約5モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約6モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約7モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約8モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約9モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約10モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約11モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約12モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約13モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約14モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約15モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約16モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約17モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約18モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約19モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約20モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約25モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約30モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約35モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約40モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約45モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約50モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約55モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約60モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約65モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約70モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約75モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約80モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約85モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約90モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約95モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約100モル当量又はそれ以上である。

10

20

30

40

50

4モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約5モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約6モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約7モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約8モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約9モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約10モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約20モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約50モル当量又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は、ホスホラミダイトの約100モル当量又はそれ以上である。

10

【0168】

いくつかの実施形態では、材料量は、組成物、例えば、ホスホラミダイト生成物を含む溶液又は濾過前のホスホラミダイト生成物を含む調製物の体積の約0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%又はそれ以上(v/v)である。

いくつかの実施形態では、材料量は約0.5%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約1%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約2%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約3%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約4%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約5%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約6%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約7%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約8%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約9%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約10%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約15%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約20%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約30%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約40%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約50%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約60%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約70%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約80%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約90%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約100%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約200%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約250%(v/v)又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、材料量は約300%(v/v)又はそれ以上である。

20

【0169】

いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を含む溶液又は組成物は、ホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は1モル当量よりも多い水と接触しない。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を含む溶液又は組成物は、ホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、又は2モル当量よりも多い水と接触しない。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を含む溶液又は組成物は、ホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、又は5モル当量よりも多い水と接触しない。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイト生成物を含む溶液又は組成物は、ホスホラミダイトの100、90、80、70、60、50、40、30、20、又は10モル当量よりも多い水と接触しない。

30

【0170】

40

50

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の工程は不活性ガス下で行われる。いくつかの実施形態では、ホスホラミダイトの形成は不活性ガス下で行われる。いくつかの実施形態では、濾過は不活性ガス下で行われる。いくつかの実施形態では、不活性ガスはアルゴンである。いくつかの実施形態では、不活性ガスは窒素である。

【0171】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数の工程は加圧下で行われる。いくつかの実施形態では、1つ又は複数の工程は真空下で行われる。いくつかの実施形態では、濾過は真空下で行われる。

【0172】

いくつかの実施形態では、提供される方法はハロゲン化溶媒を使用しない。いくつかの実施形態では、提供される方法はクロロホルムを使用しない。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、クロマトグラフィーを用いてホスホラミダイトを精製することを含む。いくつかの実施形態では、クロマトグラフィーはHPLCである。いくつかの実施形態では、クロマトグラフィーは、シリカゲルカラムクロマトグラフである。いくつかの実施形態では、シリカゲルは吸湿性溶媒(hydrosopic solvent)で前処理されている。いくつかの実施形態では、吸湿性溶媒は無水アルコールである。いくつかの実施形態では、吸湿性溶媒は無水メタノールである。いくつかの実施形態では、吸湿性溶媒は無水エタノールである。いくつかの実施形態では、吸湿性溶媒はアセトニトリルである。いくつかの実施形態では、吸湿性溶媒はエチルアセテートである。いくつかの実施形態では、移動相は塩基を含む。いくつかの実施形態では、移動相は0.1%~10%の塩基を含む。いくつかの実施形態では、移動相は1%の塩基を含む。いくつかの実施形態では、移動相は5%の塩基を含む。いくつかの実施形態では、塩基はN(R)₃である。いくつかの実施形態では、塩基はEt₃Nである。

20

【0174】

いくつかの実施形態では、提供される化合物、例えば、ホスホラミダイト、オリゴヌクレオチド等は、約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%又はそれ以上の純度を有する。いくつかの実施形態では、純度は約50%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約55%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約60%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約65%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約70%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約75%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約80%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約85%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約90%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約91%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約92%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約93%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約94%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約95%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約96%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約97%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約98%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約99%又はそれ以上である。いくつかの実施形態では、純度は約99.5%又はそれ以上である。

30

【0175】

本明細書に示されるように、提供される技術は、驚くべきことに、ホスホラミダイトの収率及び/又は純度を改善することができる。いくつかの実施形態では、絶対改善は約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%であるか、又は更に大きい。いくつかの実施形態では、絶対改善は約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%より大きく、又は更に大きい。いくつかの実施形

40

50

態では、提供された技術での収率は約 80 %より大きく、一方、(20 %を超える絶対改善に相当して)対応する前処理なしの技術での収率は約 60 %未満である。いくつかの実施形態では、対応する前処理なしの技術に対する改善は、約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、100 %、150 %、200 %、250 %、300 %、400 %、500 %、600 %、700 %、800 %、900 %より大きく、又は更に大きい。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施形態では、提供される方法において試薬は使用前に乾燥させる。当技術分野の多様な乾燥方法を本開示に従って利用することができる。いくつかの実施形態では、試薬は共沸混合物によって乾燥させる。いくつかの実施形態では、試薬は高真空中で乾燥させる。いくつかの実施形態では、試薬は乾燥剤、例えば $MgSO_4$ 、 Na_2SO_4 、 CaH_2 等を用いて乾燥させる。いくつかの実施形態では、試薬は方法の組合せによって乾燥させる。

(0 1 7 7)

いくつかの実施形態では、本開示は、提供されたホスホラミダイトを提供することを含む、オリゴヌクレオチドを調製するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、提供されたホスホラミダイトを提供することを含む、オリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。いくつかの実施形態では、提供されたホスホラミダイトは、ヌクレオシドを細長い塩基配列に組み込むために使用される。当業者には容易に理解されるように、様々な既知のオリゴヌクレオチド合成スキームを提供されたホスホラミダイトに使用してオリゴヌクレオチド及びその組成物、例えば、米国特許出願公開第2011/0294124号、同第2015/0211006号、同第2015/0197540号、国際公開第2015/107425号、PCT/US2016/043542号、及びPCT/US2016/056123号に記載されるものを調製することができ、その各々は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、提供される方法を使用して、オリゴヌクレオチド、並びに、その各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2011/0294124号、同第2015/0211006号、同第2015/0197540号、国際公開第2011/005761号、同第2013/012758号、同第2014/012081号、同第2015/107425号、同第2010/064146号、同第2014/010250号、同第2011/108682号、同第2012/039448号、同第2012/073857号、同第2015/107425号、PCT/US2016/043542号、及びPCT/US2016/056123号に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製することができる。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-1092、WV-2595、WV-2603、WV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2601、WV-2602、WV-2671、WV-3473、WV-2528、WV-2531、WV-3047、又はWV-3153を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-3153を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-1092を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-2595を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-2603を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-3473を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-1510を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV-2378を含むオリゴヌクレオチド組成物を調製

10

20

30

40

50

するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2380を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2417を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2418を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2601を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2602を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2671を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、WV - 2528を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、WV - 2531を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、WV - 3047を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、WV - 3153を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、WV - 2595を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 1092、WV - 2595、WV - 2603、WV - 1510、WV - 2378、WV - 2380、WV - 2417、WV - 2418、WV - 2601、WV - 2602、WV - 2671、WV - 3473、WV - 2528、WV - 2531、WV - 3047、又はWV - 3153のキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 1092を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2595を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2603を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 3473を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 1510を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2378を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2380を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2417を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2418を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2601を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2602を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2671を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2528を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 2531を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。提供される方法は、WV - 3153を含むキラル制御されたオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、WV - 2602を含むオリゴスクレオチド組成物を調製するために使用される。

WV - 1092 :

m G * S m G m C m A m C * S A * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S m A m C m U m U * S m C ;

WV - 2595 :

m G * S m G m G m U m C * S C * S T * S C * S C * S C * S C * S A * S C * R A * S G * S m A m G m G m G * S m A

10

20

30

40

50

W V - 2 6 0 3 :
 m G * S m U m G m C m A * S C * S A * S C * S A * S G * S T * S A * S G * R A * S
 T * S m G m A m G m G * S m G ;
 W V - 3 4 7 3 :
 f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S m A f A * S m G m A * S f U * S
 m G m G f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U ;
 W V - 1 5 1 0 :
 G * S m G m C m A m C * S A * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G
 * S m A m C m U m U * S C
 W V - 2 3 7 8 :
 m G * S m C m A m C m A * S A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S
 A * S m C m U m U m C * S m C
 W V - 2 3 8 0 :
 m C * S m A m C m A m A * S G * S G * S G * S C * S A * S C * R A * S G * S A * S
 C * S m U m U m C m C * S m A
 W V - 2 4 1 7 :
 m A * S m U m A m A m A * S T * S T * S G * S T * S C * R A * S T * S C * S A * S
 C * S m C m A m G m A * S m A
 W V - 2 4 1 8 :
 m A * S m A m U m A m A * S A * S T * S T * S G * S T * S C * R A * S T * S C * S
 A * S m C m C m A m G * S m A
 W V - 2 6 0 1 :
 m G * S m C m A m C m A * S C * S A * S G * S T * S A * S G * R A * S T * S G * S
 A * S m G m G m G m A * S m G
 W V - 2 6 0 2 :
 m U * S m G m C m A m C * S A * S C * S A * S G * S T * S A * S G * R A * S T * S
 G * S m A m G m G m G * S m A
 W V - 2 6 7 1 :
 m G * S m G * S m G m U m C * S C * S T * S C * S C * S C * S C * S A * S C * R A
 * S G * S m A m G m G * S m G * S m A
 W V - 3 0 4 7 :
 f U * f C * f A * f A * f G * f G * m A * m A * m G * m A * f U * m G * m G * f C
 * f A * f U * f U * f C * f U
 W V - 2 5 2 8 :
 f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S f A * S f A * S f G * S m A * R
 m U * S f G * S f G * S f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U
 W V - 3 1 5 3 :
 f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S f A * S f A * S m G f A * S m U
 f G * S m G * S f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U
 W V - 2 5 3 1 :
 f U * S f C * S f A * S f A * S f G * S f G * S f A * S f A * S f G * S m A m U *
 S f G * S f G * S f C * S f A * S f U * S f U * S f U * S f C * S f U
 上式で、* S は、S p ホスホロチオエート結合を表し、* R は、R p ホスホロチオエート
 結合を表し、各非標識結合は天然リン酸結合であり、m は、糖部分の 2' - O Me を表し、
 f は、糖部分の 2' - F を表す。

【 0 1 7 8 】

いくつかの実施形態では、当業者には容易に理解されるように、提供されたオリゴヌクレオチド組成物においてオリゴヌクレオチドは、塩として存在してよい。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチド組成物は医薬組成物である。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは薬学的に許容可能な塩として存在する。

10

20

30

40

50

【0179】

いくつかの実施形態では、本開示は、オリゴヌクレオチドの塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がオリゴヌクレオチド（又はその塩）である、オリゴヌクレオチドの組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-1092の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-1092（又はその塩）である、WV-1092の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2603の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-2603（又はその塩）である、WV-2603の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-3473の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-3473（又はその塩）である、WV-3473の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-1510の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-1510（又はその塩）である、WV-1510の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2378の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-2378（又はその塩）である、WV-2378の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2380の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-2380（又はその塩）である、WV-2380の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2417の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-2417（又はその塩）である、WV-2417の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2418の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-2418（又はその塩）である、WV-2418の組成物を提供する。

10

20

30

40

50

5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %がW V - 2 4 1 8 (又はその塩)である、W V - 2 4 1 8 の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、W V - 2 6 0 1 の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %がW V - 2 6 0 1 (又はその塩)である、W V - 2 6 0 1 の組成物を提供する。

いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2602の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%

3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %がWV-2 6 0 2(又はその他のもの)を用いて、成膜する。

の塩)である、WV-2602の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2671の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも

1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %

5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %がW/V、2.671(又はその複数)である。W/V、2.671の組

7%、9.8%、又は19.9%がWV-2528-1(又はその塩)である、WV-2528-1の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2528の塩基配列を有する組成物中の全塩基のうち20%を上に超える割合(すなはち、1%、2%、3%、4%、5%、

る組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 %、 2 %、 3 %、 4 %、 5 %、 6 %、 7 %、 8 %、 9 %、 10 %、 15 %、 20 %、 25 %、 30 %、 35 %、 40 %、 4

5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %がW V -

2528(又はその塩)である、WV-2528の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-2531の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオ

図では、本開示は、WV-2331の塙基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、1

5 %, 2 0 %, 2 5 %, 3 0 %, 3 5 %, 4 0 %, 4 5 %, 5 0 %, 5 5 %, 6 0 %, 6
5 %, 7 0 %, 7 5 %, 8 0 %, 8 5 %, 9 0 %, 9 1 %, 9 2 %, 9 3 %, 9 4 %, 9

5%、96%、97%、98%、又は99%がWV-2531(又はその塩)である、WV-2531の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、WV-3047

の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 %、2 %、3 %
 4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、32 %

、 4 %、 5 %、 6 %、 7 %、 8 %、 9 %、 10 %、 15 %、 20 %、 25 %、 30 %、 35 %、 40 %、 45 %、 50 %、 55 %、 60 %、 65 %、 70 %、 75 %、 80 %、 85 %

5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は99%がWV-3047(又はその塩)である、WV-3047の組成物を提供する。

いくつかの実施形態では、本開示は、W V - 3 1 5 3 の塩基配列を有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの少なくとも 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、

9 %, 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 %, 100 %.

5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は9 9 %がWV-3153(又はそ

の塩)である、WV-3153の組成物を提供する。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも1%である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも2%である。

る。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 3 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 4 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少な

とは、その割合は、少なくとも 10 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 5 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 10 % である。いくつかの実施形態では、この割合は、少なくとも 1.5 % である。いくつかの実施形態では、

いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 15 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 20 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも

とも30%である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも40%である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも50%である。いくつかの実施形態では、

、その割合は、少なくとも 60 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なく

10

20

30

40

50

とも 70 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 80 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 90 % である。いくつかの実施形態では、その割合は、少なくとも 95 % である。当業者に理解されるように、調製物中で n 個のスクレオチド間結合の特定の結合の立体化学パターンを有するオリゴスクレオチドの割合は、 $S E^1 * S E^2 * S E^3 * \dots S E^n$ として計算することができ、式中の、 $S E^1$ 、 $S E^2$ 、 $S E^3$ 、...、 $S E^n$ は、独立して 1 番目、2 番目、3 番目、...、及び n 番目のキラルスクレオチド間結合の立体選択性である；また当業者には理解されるように、オリゴスクレオチド中のキラルスクレオチド間結合のジアステレオ選択性は、モデル反応によって、例えば、二量体がキラルスクレオチド間結合と同じスクレオチド間結合を有し、二量体の 5'-スクレオシドはキラルスクレオチド間結合の 5' 末端に向かうスクレオシドと同じであり、二量体の 3'-スクレオシドはキラルスクレオチド間結合の 3' 末端に向かうスクレオシドと同じである、本質的に同じ又は同等の条件下での二量体の形成によって（例えば、 $f U^* S f U \xrightarrow{*} S f C^* S f U$ に関して、 $f U^* S f C$ の二量体によって）測定することができる。10

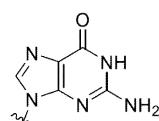
【0180】

いくつかの実施形態では、本開示は、ホスホラミダイト及び / 又はオリゴスクレオチドを調製するための新規技術、例えば、化合物、組成物、方法等を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ホスホラミダイトを精製するための新しい技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ホスホラミダイト合成の効率を著しく改善し、並びに / 又はホスホラミダイト及びそれから調製されるオリゴスクレオチド、組成物及び医薬品のコストを著しく低下させる。とりわけ、提供される技術は、国際公開第 2011/005761 号、同第 2013/012758 号、同第 2014/012081 号、同第 2015/107425 号、同第 2010/064146 号、同第 2014/010250 号、同第 2011/108682 号、同第 2012/039448 号、又は同第 2012/073857 号に記載のものを含むが、これらに限定されない、多様なオリゴスクレオチド合成方法のためのホスホラミダイトを調製するために利用することができる。これらの各々の方法は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、国際公開第 2014/012081 号、国際公開第 2015/107425 号等に記載されているようなキラル制御オリゴスクレオチド組成物を調製するために特に有用である。20

【0181】

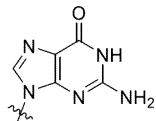
いくつかの実施形態では、提供されたオリゴスクレオチドは、提供されたホスホラミダイト、例えば O⁶ が保護されていない保護された G ホスホラミダイトの特定の構造的特徴を含む。いくつかの実施形態では、このようなオリゴスクレオチドは、提供されたホスホラミダイト由来のもののようなキラル助剤残基も含む。いくつかの実施形態では、本開示は化合物又はその塩を提供し、この際、化合物は 1 つ又は複数の塩基部分 B A を含むオリゴスクレオチドであり、B A は保護されていてもよい30

【化 183】



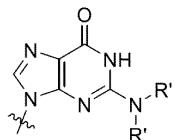
であり、O⁶ は保護されていない。いくつかの実施形態では、本開示は化合物又はその塩を提供し、この際、化合物は 1 つ又は複数の塩基部分 B A を含むオリゴスクレオチドであり、B A は置換されていてもよい40

【化184】



であり、O⁶は置換されていない。いくつかの実施形態では、BAは

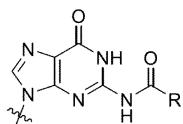
【化185】



10

である。いくつかの実施形態では、BAは

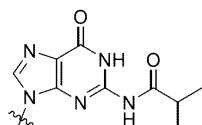
【化186】



20

である。いくつかの実施形態では、BAは

【化187】



30

である。いくつかの実施形態では、提供された化合物は、例えば、請求項130、131、及びその従属クレームに記載されている。いくつかの実施形態では、提供された化合物は、提供されたオリゴヌクレオチド合成方法の生成物又は中間体オリゴヌクレオチドである。

【0182】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、ヌクレオチド、修飾されたヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、糖、修飾された糖、リン酸塩架橋、又は修飾されたリン原子架橋（本明細書において「ヌクレオチド間結合」とも呼ばれ、本明細書においてさらに定義される）の任意の組合せを含有する、ヌクレオチドモノマーのポリマー又はオリゴマーである。オリゴヌクレオチドは一本鎖又は二本鎖であり得る。本明細書で使用される用語「オリゴヌクレオチド鎖」は、一本鎖オリゴヌクレオチドを包含する。一本鎖オリゴヌクレオチドは、二本鎖領域を有し得、二本鎖オリゴヌクレオチドは、一本鎖領域を有し得る。オリゴヌクレオチドの例としては、構造遺伝子、制御及び終結領域を含む遺伝子、ウイルス又はプラスミドDNAなどの自己複製系、一本鎖及び二本鎖siRNA及び他のRNA干渉試薬（RNAi剤又はiRNA剤）、shRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、マイクロRNA、マイクロRNA模倣物、スーパーミル（supermirs）、ギャップマー、アプタマー、アンチミル（antimirs）、アンタゴミル、U1アダプター、三重鎖形成オリゴヌクレオチド、グアニン四重鎖オリゴヌクレオチド、RNA活性化因子、免疫刺激オリゴヌクレオチド、及びデコイオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。RNA干渉を誘導する際に効果的である二本鎖及び一本鎖オリゴヌクレオチドも、本明細書においてsiRNA、RNAi剤、又はiRNA剤と呼ばれる。いくつかの実施形態では、これらのRNA干渉を誘導するオリゴヌクレオチドは、RNAi誘導サイレンシング複合体（RISC）として公知の細胞質多タンパク

40

50

質複合体と会合する。多くの実施形態では、一本鎖及び二本鎖RNAi剤は十分に長いので、それらを内在性分子によって、例えばダイサーによって切断して、RISC機構に入り、標的配列、例えば標的mRNAのRISC媒介性切断に関与することができる、より小型のオリゴヌクレオチドを生成することができる。本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであり得る。特定の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、約2～約200ヌクレオチド長の範囲であり得る。様々な関連する実施形態では、オリゴヌクレオチド、一本鎖、二本鎖、及び三本鎖は、長さが約4～約10ヌクレオチド、約10～約50ヌクレオチド、約20～約50ヌクレオチド、約15～約30ヌクレチド、約20～約30ヌクレオチドに及び得る。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは約9～約39ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも4ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも5ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも6ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも7ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも8ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも9ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも10ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも11ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも12ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも15ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも20ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも25ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは少なくとも30ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも18ヌクレオチド長の相補鎖の二本鎖である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、少なくとも21ヌクレオチド長の相補鎖の二本鎖である。いくつかの実施形態では、核酸又はオリゴヌクレオチドの配列は、ジストロフィン、Malat1、ミオスタチン、第X因子、ハンチング、ミオスタチン受容体、c-Myc、ActRIIB、ActRIIA、SMN2、K-Ras、-カテニン、筋強直性ジストロフィープロテインキナーゼ(DMPK)、C9orf72、-ENaC、-ENaC、Apoe4、Apoc3、FGF23、上皮増殖因子受容体、血管内皮増殖因子受容体-2(VEGFR-2)、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型(PCS9)、SMAD7又はKRT14(ケラチン14)、エストロゲン受容体(ER)、ERBB2、カルシウムシグナル伝達物質2(TACSTD2)又はその変異体の転写物とハイブリダイズする共通の塩基配列を含むか或いはそれからなる。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドはハンチングの転写物とハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは変異ハンチングの転写物とハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは、伸長したCAGリピートを含む変異ハンチングの転写物とハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドはジストロフィンの転写物とハイブリダイズすることができる。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは変異ジストロフィンの転写物とハイブリダイズすることができる、1つ又は複数のエクソンのスキッピングを引き起こして、1つ又は複数のエクソンのスキッピングを行わずに産生されるタンパク質よりも高い活性を有するタンパク質を产生する。いくつかの実施形態では、核酸又はオリゴヌクレオチドの配列は、ハンチントン病、癌、循環器系疾患、消化器系疾患、神経系疾患、消化器系疾患、脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症1型、筋萎縮性側索硬化症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー1型、肝臓の遺伝病、肝臓の代謝疾患、単純性表皮水疱症、皮膚の遺伝病、皮膚の遺伝病、又は過敏性腸症候群、筋系の疾患、眼疾患、生殖器系疾患、男性生殖器系疾患、女性生殖器系疾患、中枢神経系疾患、又は遺伝病、又は

10

20

30

40

50

代謝疾患に関連する遺伝子の転写物とハイブリダイズすることができる共通の塩基配列を含むか又はそれからなる。

【0183】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、標的核酸又は配列に対してアンチセンスであるアンチセンスオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、提供されたオリゴヌクレオチドは、スキッピング調節を媒介する（例えば、望ましい産物を产生する有益なスキッピングを増加させ、且つ／或いは望ましくない産物を产生する有害なスキッピングを減らす、例えば、望ましいか又は疾患に関連しないエクソンを含有するmRNAのレベルを増加させ、及び／又は望ましくないか又は疾患に関連するエクソンを除去したmRNAのレベルを低下させる）。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、RNAアーゼHに媒介される標的核酸の切断を指示する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、RNAアーゼHに媒介される標的核酸の切断を指示することなく、利益及び／又は活性（又はこの活性のかなりのレベル）を提供する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、RNAアーゼHが関与しない機構、例えば、立体障害、スプライシング調節、RNA干渉等を介して有益な効果（例えば、望ましいか又は疾患に関連していないmRNAのレベルを増加させる、又は望ましくないか又は疾患に関連するmRNAのレベルを低下させる）を達成する。

【0184】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドはRNA干渉を媒介する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは一本鎖siRNAである。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、二本鎖siRNAに含まれる鎖である。

【0185】

いくつかの実施形態では、相補的ヌクレオチド配列は、標的ヌクレオチド配列とワトソン・クリック塩基対を形成するヌクレオチド配列である。いくつかの実施形態では、相補的ヌクレオチド配列は、標的ヌクレオチド配列と1つ又は複数のゆらぎ塩基対を形成するヌクレオチド配列である。ワトソン・クリック塩基対は、一般に、水素結合がアデニン・チミン、アデニン・ウラシル又はグアニン・シトシン間に形成されている核酸塩基の対をさし、ゆらぎ塩基対は、一般に、水素結合がグアニン・ウラシル、イノシン・ウラシル、イノシン・アデニン又はイノシン・シトシンの間に形成されている核酸塩基の対をさす。いくつかの実施形態では、相補的ヌクレオチド配列は、その標的ヌクレオチド配列と100%相補的である。いくつかの実施形態では、相補的ヌクレオチド配列は、例えば、標的ヌクレオチド配列と相補的でない1個～3個、1個又は2個、又は1個のヌクレオチドを含んでよい。

【0186】

いくつかの実施形態では、標的配列と相補的な配列又はオリゴヌクレオチドにおいて、各核酸塩基は、独立して、標的配列中の対応する核酸塩基に対するワトソン・クリック塩基対形成及び／又はゆらぎ塩基対形成の場合のように塩基対を形成することのできる別の部分（例えば、別の核酸塩基又は修飾核酸塩基）によって置き換えられることができる。

【0187】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は、核酸塩基と同じである機能を行うことのできる別の部分（例えば、修飾された核酸塩基）によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される配列において、核酸塩基は、核酸塩基と同じである機能を行うことのできる別の部分（例えば、修飾された核酸塩基）によって置き換えられる。限定されない例として、配列又はオリゴヌクレオチド中の各アデニンは、独立して、アデニンのようにチミン又はウラシルと水素結合を形成することのできる2,6-ジアミノプリンに置き換えることができる。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される配列において、核酸塩基はイノシンによって置き換えられる。

【0188】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、レベルの増加した1つ又は複数の同位体を含む。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、例えば、1つ又は複数の

10

20

30

40

50

元素、例えば、水素、炭素、窒素等の1つ又は複数の同位体によって標識されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、塩基修飾、糖修飾、及び/又はヌクレオチド間結合修飾を含み、この際、オリゴヌクレオチドは濃縮されたレベルの重水素を含有する。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つ又は複数の位置で重水素で(-¹Hを-²Hに置き換えて)標識されている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドと結合した任意の部分(例えば、標的部分等)の1つ又は複数の¹Hが²Hに置換されている。このようなオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるあらゆる組成物又は方法において使用することができる。

【0189】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的(又は立体配座)形態、例えば、各非対称中心についてのR及びS立体配置、(Z)及び(E)二重結合異性体、並びに(Z)及び(E)立体配座異性体を含むことも意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学的(又は立体配座)混合物は、本開示の範囲内である。特に明記しない限り、本開示の化合物の全ての互変異性体は、本開示の範囲内である。更に、特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つ又は複数の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物も含むことを意味する。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置換、又は¹¹C-若しくは¹³C-若しくは¹⁴C-リッチ炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。このような化合物は、例えば生物学的アッセイにおける分析ツール又はプローブとして有用である。特に明記しない限り、本明細書に示されるオリゴヌクレオチド(例えば、WV-1092、WV-2603、WV-3473、WV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-2417、WV-2418、WV-2601、WV-2602、WV-2671、WV-2528、WV-2531、WV-3047、WV-3153等)には、それらの塩も含まれる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは塩である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドはナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドはナトリウム塩であり、この際、各結合はナトリウム塩の形態で存在する。

【0190】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、文脈上他に明確に示さない限り、単数形「a」、「a n」、及び「t h e」は、複数形を含む。したがって、例えば、「化合物」への言及は、複数のこのような化合物を含む。

【0191】

実施例

非限定的な例を以下に示す。当業者であれば、本明細書に例示するように、別のホスホラミダイトも、同様に大幅に改善された収率及び/又は純度で調製することができることを認識する。

【0192】

スキーム1.

10

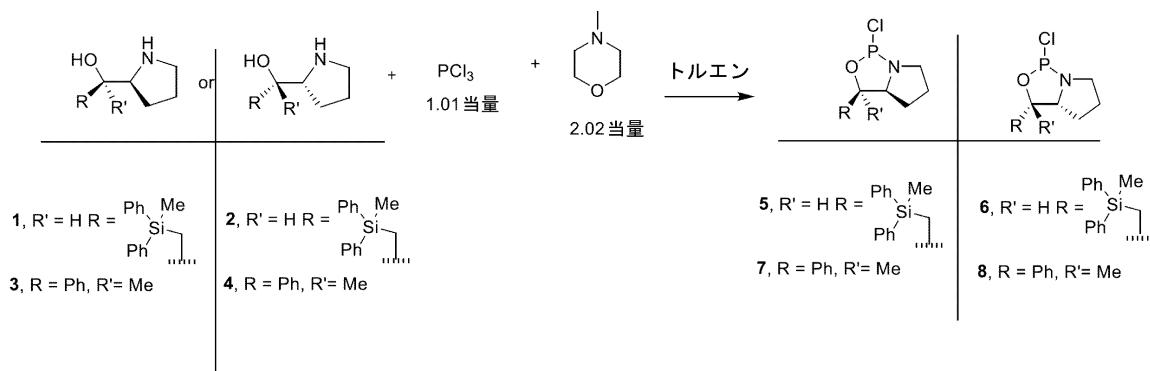
20

30

40

50

【化188】



【0193】

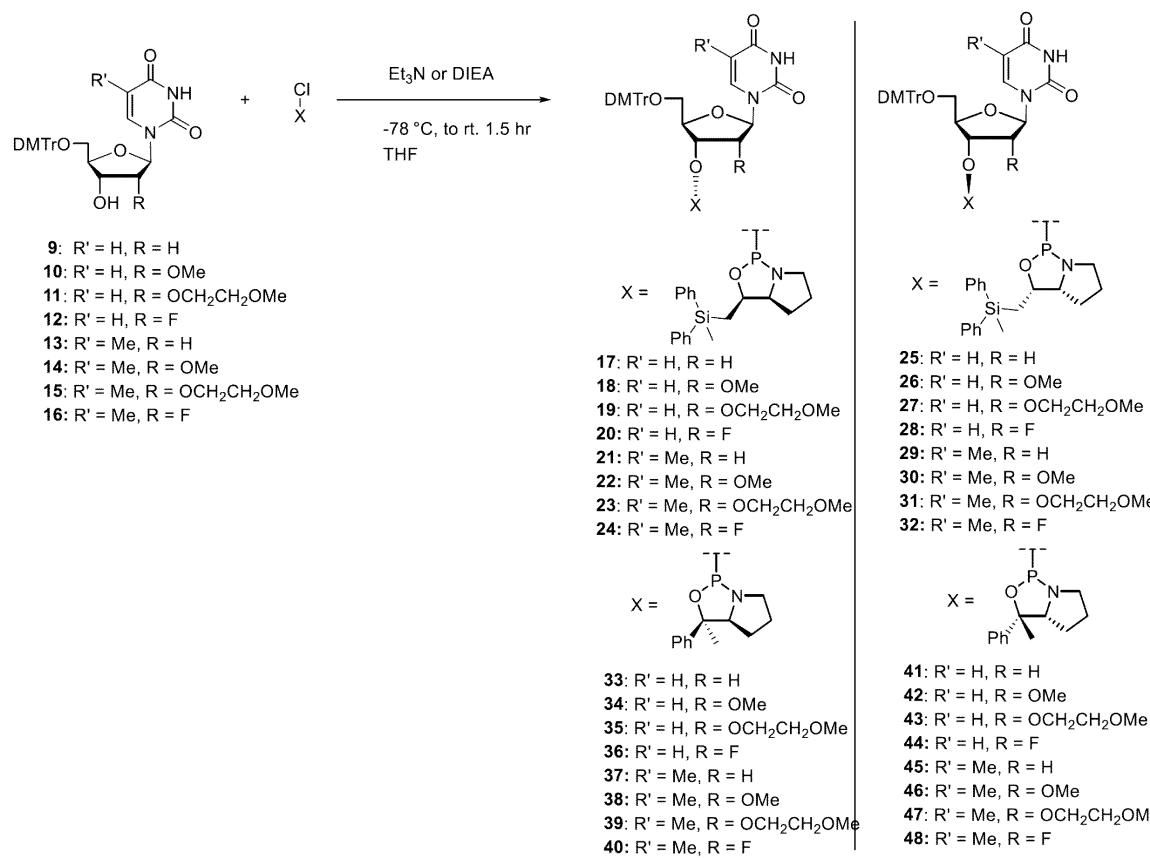
- アミノアルコール 1 - 4 (78 g, 250 mmol) をトルエン (600 mL, 1 L) の一口フラスコ、水浴温度 = 35°で溶解し、次に約300 mL のトルエンを除去することによる共沸蒸留によって乾燥させた。得られた乾燥アミノアルコール溶液を4-メチルモルホリン (55.5 mL, 505 mmol) で処理した。この溶液を、カニューレを介して30分にわたってトルエン (200 mL) 中の三塩化リン (22.03 mL, 253 mmol) の氷冷溶液に滴下した。1時間室温まで温めた後、混合物を真空 / アルゴン下で注意深く濾過した。得られる濾液を回転蒸発 (Ar でフラッシュ) によって濃縮し、その後高真空中に一晩置いた。粘稠な油状物質として単離された、粗化合物 5 - 8 は、さらなる精製を行わずに次の工程に使用された。

20

【0194】

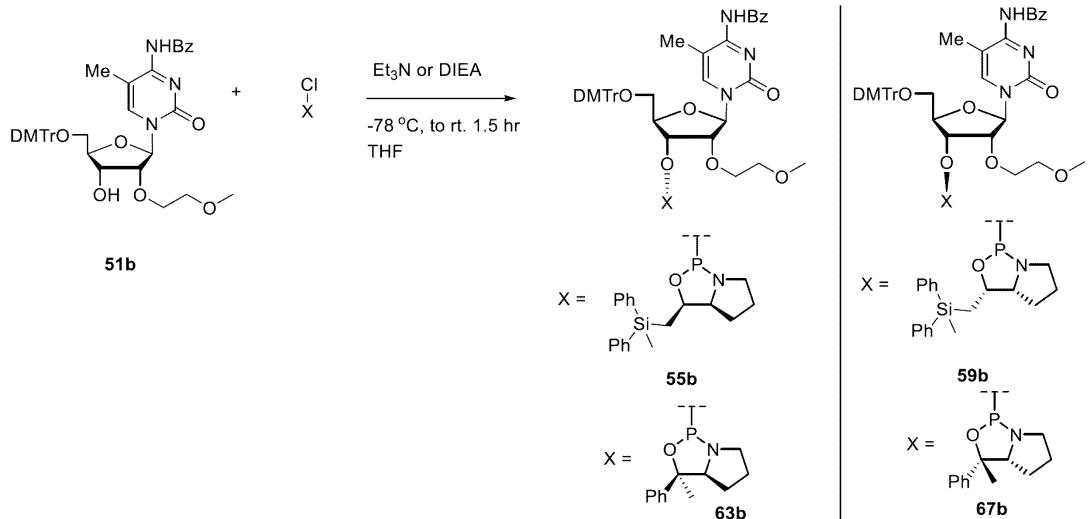
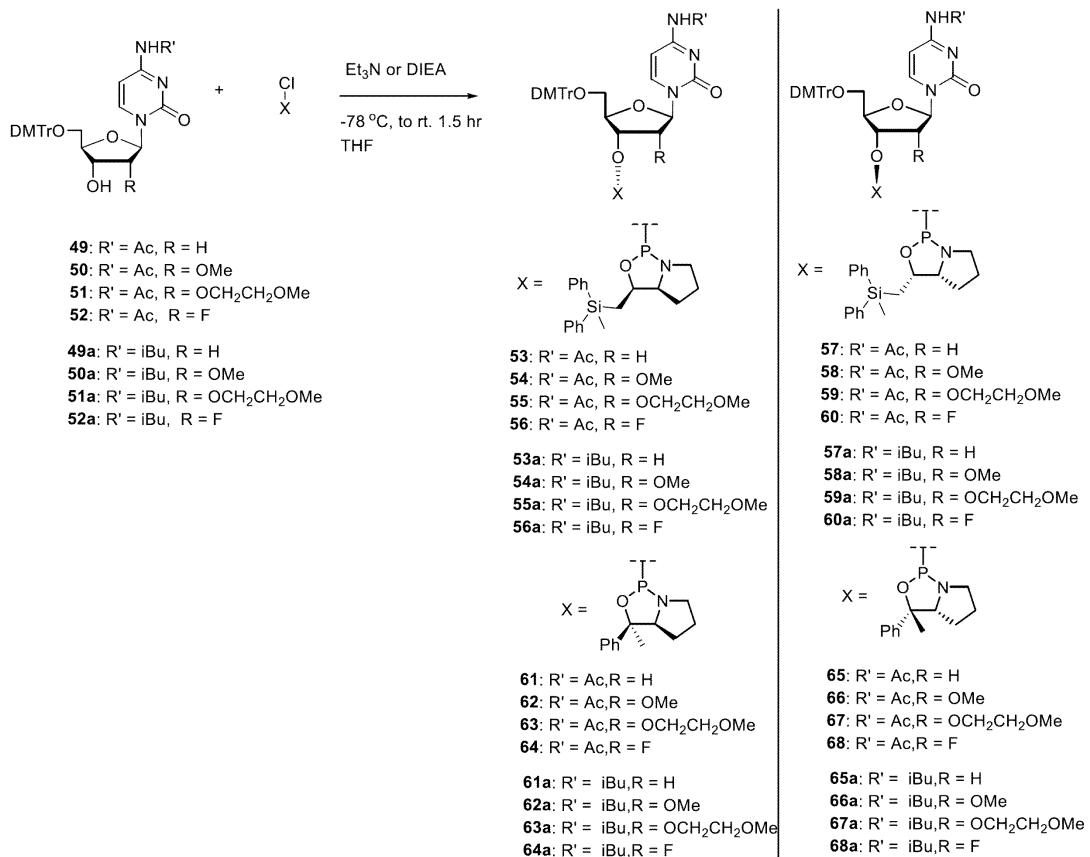
スキーム 2 .

【化189】



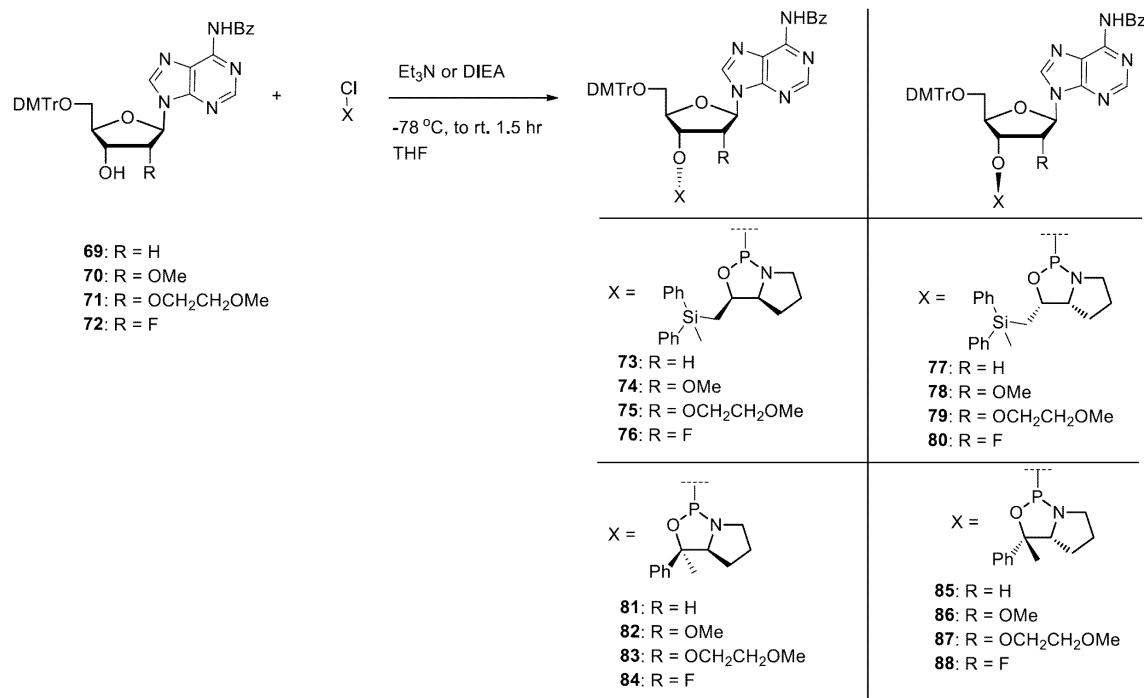
50

【0195】
スキーム3.
【化190】



【0196】
スキーム4.
【化191】

【化191】



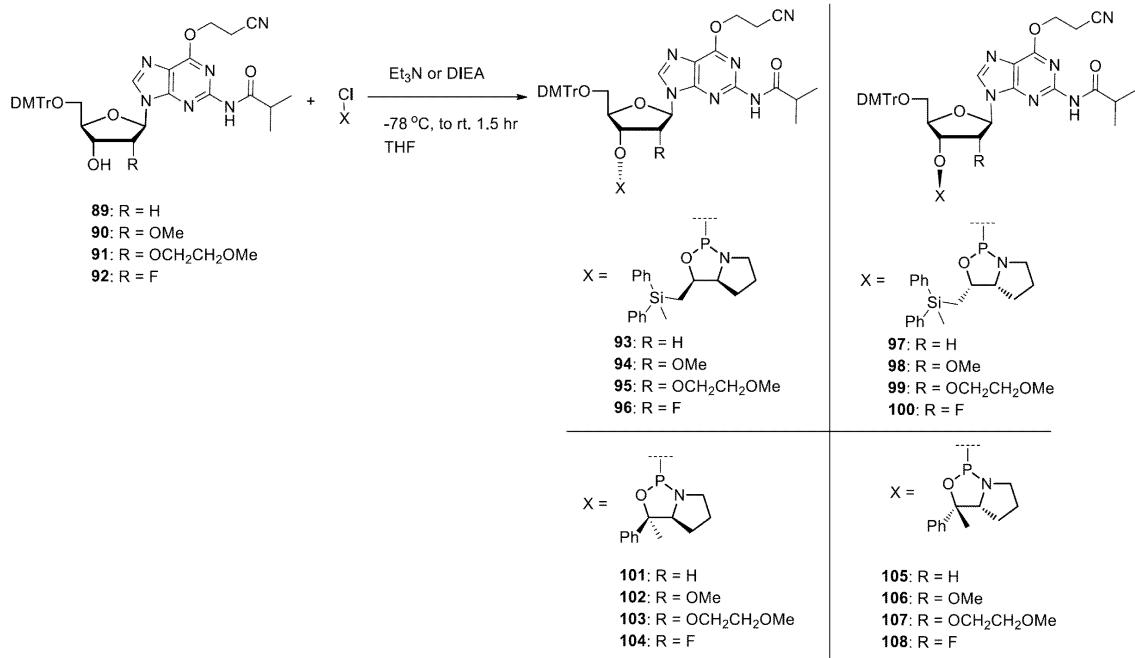
10

20

【0197】

スキーム5.

【化192】



30

40

【0198】

キラルアミダイト17~48、53~68、53a~68a、73~88及び93~108の一般的な試験手順：

【0199】

ヌクレオシド9~16、49~52、49a~52a、69~72及び89~92(178.5 mmol)を、一口の2000mL丸底フラスコ中で無水トルエン(250mL)による共沸蒸発により乾燥させ、高真空中で18時間乾燥させた。この乾燥化合物を乾

50

燥 THF (375 mL) に溶解し、磁気攪拌子を備えた三口の 2000 mL 丸底フラスコに移した。次に、CaH₂で乾燥させたトリエチルアミン (125 mL, 898 mmol) を反応混合物に添加し、その後約 -10 ℃ に冷却した。粗クロロオキサアザホスホリジン (253 mmol) の THF 溶液 (215 mL) を、カニューレを通して約 15 分にわたって添加し、その後、約 1 時間にわたって徐々に室温に温めた。LCMS は、出発物質が消費されたことを示した。次に、反応混合物を約 15 ℃ の水 (1.6 mL, 0.09 mol) で徐々に処理した。反応混合物をさらに 5 分未満攪拌し、25 g の MgSO₄ を添加し、その後反応混合物を真空 / アルゴン下で注意深く濾過し、得られる濾液を回転蒸発により減少させて黄色の泡状物質にした後、高真空下で一晩乾燥させた。粗混合物を、酢酸エチル (5% TEA) 及びヘキサン (5% TEA) を溶出剤として用いるシリカゲルカラム (カラムはアセトニトリルで予め不活性化した) クロマトグラフィーによって精製した。

【0200】

化合物 18 : 収率 : 84%。[]_D²⁵ = 31.49 (c = 1, CHCl₃)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.29 (s, 1H)、7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.55 ~ 7.44 (m, 4H)、7.42 ~ 7.19 (m, 15H)、6.91 ~ 6.76 (m, 4H)、5.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、5.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、4.83 (q, J = 7.0 Hz, 1H)、4.62 (ddt, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H)、4.03 ~ 3.96 (m, 1H)、3.78 (d, J = 4.9 Hz, 6H)、3.76 ~ 3.72 (m, 1H)、3.58 ~ 3.31 (m, 7H)、3.06 (ddt, J = 15.4, 10.8, 4.6 Hz, 1H)、1.81 (ddq, J = 12.2, 8.0, 4.0 Hz, 1H)、1.62 (ddd, J = 28.5, 16.2, 8.3 Hz, 2H)、1.44 (dd, J = 14.6, 6.8 Hz, 1H)、1.41 ~ 1.32 (m, 1H)、1.32 ~ 1.18 (m, 1H)、0.61 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 163.87, 158.73, 150.36, 144.41, 140.28, 136.49, 136.02, 135.34, 135.13, 134.53, 134.48, 134.37, 130.29, 130.24, 129.58, 129.47, 128.28, 128.00, 127.95, 127.87, 127.20, 113.30, 102.15, 87.12, 83.56, 83.54, 82.57, 79.40, 79.32, 77.48, 77.22, 76.97, 69.52, 69.45, 67.68, 67.67, 61.32, 58.59, 55.25, 55.24, 46.84, 46.56, 27.16, 26.03, 26.01, 17.88, 17.85, -3.39。³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 150.61。P (III) 純度 = 99.6%。C₅₀H₅₅N₃O₉PSi についての MS 計算値 [M + H]⁺ 900.34、観測値 : 900.3。

【0201】

化合物 20 : 収率 : 85%。[]_D²⁵ = 23.7 (c = 1, CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 152.54, 152.59。P (III) 純度 = 99.2%。C₄₉H₅₂FN₃O₈PSi についての MS 計算値 [M + H]⁺ 888.32、観測値 : 888.4。

【0202】

化合物 21 : 収率 : 67%。[]_D²⁵ = 33.32 (c = 1, CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 151.78。P (III) 純度 = 98.3%。C₅₀H₅₅N₃O₈PSi [M + H]⁺ についての MS 計算値 884.35、観測値 : 884.4。

【0203】

化合物 23 : 収率 : 68%。[]_D²⁵ = 14.59 (c = 1, CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 154.39。P (III) 純度 = 99.8%。C₅₃H₆₁N₃O₁₀PSi [M + H]⁺ についての MS 計算値 958.39、観測値

10

20

30

40

50

: 9 5 8 . 7 2 。

【 0 2 0 4 】

化合物 28 : 収率 : 59%。[]_D²⁵ = -17.61 (c = 1、CHCl₃)。³¹
P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 157.77. P (III) 純度 = 99.6%。
C₄₉H₅₂FN₃O₈PSiについてのMS計算値 888.32 [M + H]⁺、888.57。

【 0 2 0 5 】

化合物 29 : 収率 : 93%。[]_D²⁵ = -18.66 (c = 1、CHCl₃)。³¹
P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 154.87. P (III) 純度 = 99.8%。
C₅₀H₅₅N₃O₈PSiについてのMS計算値 : 884.35 [M + H]⁺、観測
値 : 884.78。

【 0 2 0 6 】

化合物 31 : 収率 : 85%。[]_D²⁵ = -14.31 (c = 1、CHCl₃)。³¹
P NMR (CDCl₃, 202 MHz) 154.16. P (III) 純度 = 99.9%。
C₅₃H₆₁N₃O₁₀PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 958.39、観測
値 : 958.4。

【 0 2 0 7 】

化合物 36 : 収率 : 84%。³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz) 158.94.
C₄₂H₄₃FN₃O₈PNaについてのMS計算値 [M + Na]⁺ 790.27、
観測値 : 790.4。

10

【 0 2 0 8 】

化合物 53 : 収率 : 70%。[]_D²⁵ = 72.74 (c = 1、CHCl₃)。³¹P
NMR (CDCl₃, 162 MHz) 156.06. P (III) 純度 = 98.9%。
C₅₁H₅₆N₄O₈PSiについてのMS計算値 : 911.36 [M + H]⁺、観測
値 : 911.87。

【 0 2 0 9 】

化合物 53a : 収率 : 80%。[]_D²⁵ = 62.20 (c = 1、CHCl₃)。³¹P
NMR (CDCl₃, 162 MHz) 150.15. P (III) 純度 = 97.8%。
C₅₃H₆₀FN₄O₈PSiについてのMS計算値 : 939.39 [M + H]⁺、観測
値 : 939。

20

【 0 2 1 0 】

化合物 54 : 収率 : 77%。[]_D²⁵ = 41.4 (c = 1、CHCl₃)。¹H N
MR (500 MHz、クロロホルム-d) 9.06 (s, 1H)、8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.58 ~ 7.44 (m, 4H)、7.40 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.38 ~ 7.21 (m, 13H)、6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.90 ~ 6.79 (m, 4H)、5.98 (s, 1H)、4.91 ~ 4.80 (m, 1H)、4.59 (td, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H)、4.14 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 1H)、3.79 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、3.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H)、3.60 ~ 3.39 (m, 6H)、3.36 ~ 3.24 (m, 1H)、3.02 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H)、2.22 (s, 3H)、1.77 (dd, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H)、1.70 ~ 1.55 (m, 2H)、1.43 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H)、1.36 ~ 1.17 (m, 2H)、0.59 (s, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 171.17, 163.35, 158.74, 158.72, 154.89, 144.92, 144.28, 136.39, 136.19, 135.50, 135.21, 134.49, 134.42, 130.26, 130.21, 129.52, 129.45, 128.32, 127.95, 127.92, 127.87, 127.19, 113.33, 96.91, 89.03, 87.08, 83.83, 81.84, 79.34, 79.27, 77.48, 77.22, 76.97, 68.64, 68.56, 67.41, 67.39, 60.54, 60.37, 58.69, 55.22, 46.83, 46.54

30

40

50

, 27.06, 26.10, 26.08, 24.81, 17.89, 17.86, 14.24, -3.43, ${}^{31}\text{P}$ NMR (202 MHz, CDCl₃) 153.81, C₅H₅N₄O₉PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 941.37、観測値：941.90。

【0211】

化合物55b：収率：68%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = 51.14 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz) 154.69, P (III) 純度 = 98.3%。C₆H₆N₄O₁₀PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1061.43、観測値：1061.45。C₅H₅FN₄O₈PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 929.35、観測値：929.05。

10

【0212】

化合物57a：収率：89%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = -11.21 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 202 MHz) 155.76, C₅H₆FN₄O₈PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 939.39、観測値：939.4。

【0213】

化合物58：収率：86%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = -12.55 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz) 157.01, P (III) 純度 = 99.5%。C₅H₅N₄O₉PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 941.37、観測値：941.85。

20

【0214】

化合物59b：収率：86%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = 28.45 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz) 155.09, P (III) 純度 = 99.1%。C₆H₆FN₄O₁₀PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1061.43、観測値：1061.46。

【0215】

化合物60：収率75%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = -30.52 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz) 157.91, P (III) 純度 = 99.3%。C₅H₅FN₄O₈PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 929.35、観測値：929.93。

30

【0216】

化合物64：収率：85%。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 202 MHz) 158.2, C₄H₄FN₄O₈PについてのMS計算値 [M+H]⁺ 809.31、観測値：809.45。

【0217】

化合物73：収率75%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = 18.61 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 202 MHz) 150.68, P (III) 純度 = 98.6%。C₅H₅N₆O₇PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 997.39、観測値：997.39。

【0218】

化合物74：収率81%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = 1.73 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz) 154.18, P (III) 純度 = 99.0%。C₅H₆N₆O₈PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1027.40、観測値：1027.5。

40

【0219】

化合物75：収率79%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = -4.95 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^{31}\text{P}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz) 153.89, P (III) 純度 = 98.8%。C₆H₆N₆O₉PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1071.42、観測値：1071.34。

【0220】

化合物76：収率：81%。[${}^1\text{H}$]D²⁵ = 1.67 (c = 1, CDCl₃)。 ${}^1\text{H}$ N

50

MR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.98 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、8.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 6.5 Hz, 4H)、7.36 (d, J = 7.1 Hz, 2H)、7.32~7.03 (m, 13H)、6.74 (d, J = 7.9 Hz, 4H)、6.12 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.24~5.04 (m, 2H)、4.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、4.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、3.74 (s, 6H)、3.56~3.36 (m, 3H)、3.25 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、2.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、1.84 (s, 1H)、1.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、1.59~1.19 (m, 4H)、0.62 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 171.07, 164.77, 158.54, 152.33, 151.11, 149.85, 144.61, 142.35, 136.74, 135.86, 135.77, 135.72, 134.55, 134.31, 133.68, 132.81, 130.08, 129.28, 129.14, 128.87, 128.20, 127.93, 127.86, 127.78, 127.67, 126.86, 123.79, 113.11, 92.93, 91.02, 87.63, 87.29, 86.44, 82.41, 79.73, 79.63, 77.51, 77.39, 77.19, 69.30, 69.13, 68.25, 68.22, 62.18, 60.37, 55.21, 46.67, 46.32, 27.47, 25.97, 25.94, 21.04, 17.83, 17.79, 14.24, -3.17。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 149.17, 149.12. P(III) 純度 = 97.1%。C₅₇H₅₇FN₆O₇PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1015.38、観測値: 1015.44。

【0221】

化合物77: 収率: 88%。[]_D²⁵ = -27.57 (c = 1、CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) • 156.12. P(III) 純度 = 99.5%。C₅₇H₅₈N₆O₇PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 997.39、観測値: 997.87。

【0222】

化合物78: 収率: 87%。[]_D²⁵ = -25.18 (c = 1、CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) • 153.29. P(III) 純度 = 99.6%。C₅₈H₆₀N₆O₈PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1027.40、観測値: 1027.91。

【0223】

化合物79: 収率: 88%。[]_D²⁵ = -27.11 (c = 1、CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) • 153.24. P(III) 純度 = 99.1%。C₆₀H₆₄N₆O₉PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1071.42、観測値: 1071.4。

【0224】

化合物80: 収率: 80%。[]_D²⁵ = -31.82 (c = 1、CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 156.61. P(III) 純度 = 99.6%。C₅₇H₅₇FN₆O₇PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1015.38、観測値: 1015.97。

【0225】

化合物84: 収率: 86%。³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz) 155.22. C₅₀H₄₉FN₆O₇PについてのMS計算値 [M+H]⁺ 895.34、観測値: 895.43。

【0226】

化合物93: 収率: 65%。[]_D²⁵ = 21.26 (c = 1、CHCl₃)。³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 151.34. P(III) 純度 = 98.9%。C₅₇H₆₄N₇O₈PSiについてのMS計算値 [M+H]⁺ 1032.42、観測値

10

20

30

40

50

: 1 0 3 2 . 9 5 。

【 0 2 2 7 】

化合物 9 4 : 収率 : 6 1 %。[]_D²⁵ = 9 . 3 1 (c = 1 、 C H C l₃)。³¹P N M R (C D C l₃ , 2 0 2 M H z) 1 5 4 . 8 2 . P (I I I) 純度 = 9 8 . 8 % 。 C₅H₆N₇O₉P S i についての M S 計算値 [M + H]⁺ 1 0 6 2 . 4 4 、 観測値 : 1 0 6 2 . 3 8 。

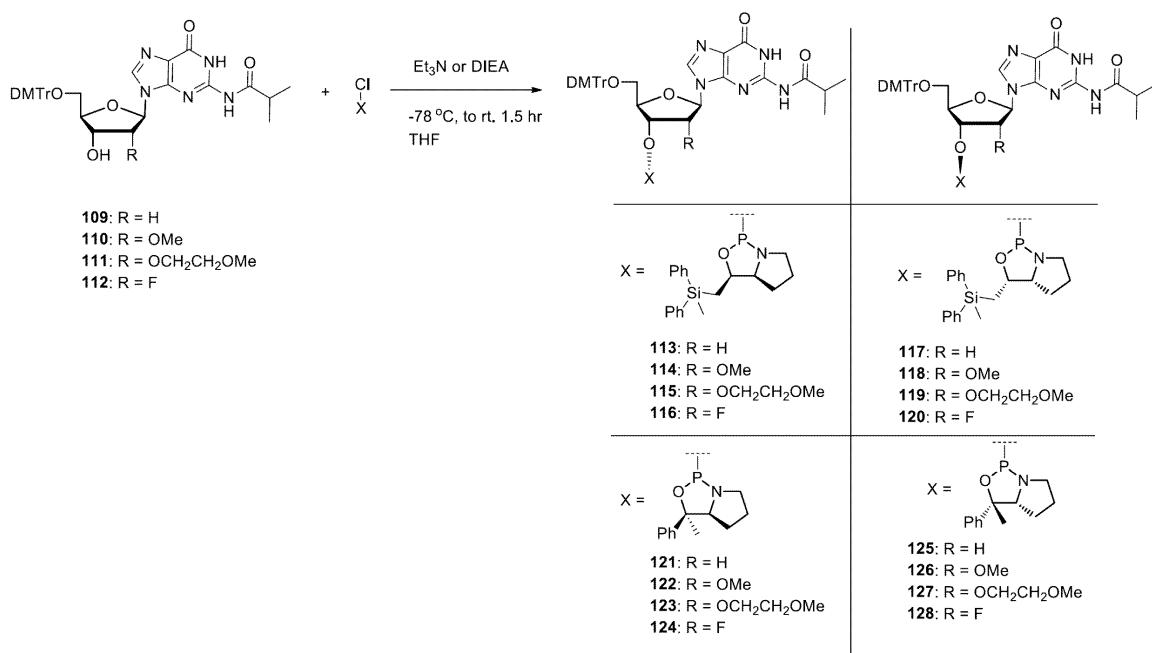
【 0 2 2 8 】

化合物 9 7 : 収率 : 6 5 %。[]_D²⁵ = - 1 3 . 5 3 (c = 1 、 C H C l₃)。³¹P N M R (C D C l₃ , 1 6 2 M H z) 1 5 5 . 6 3 . P (I I I) 純度 = 9 7 . 3 % 。 C₅H₆N₇O₈P S i についての M S 計算値 [M + H]⁺ 1 0 3 2 . 4 2 、 観測値 : 1 0 3 2 . 5 4 。

【 0 2 2 9 】

スキーム 6 。

【 化 1 9 3 】



【 0 2 3 0 】

ヌクレオシド 1 0 9 ~ 1 1 2 (1 7 8 . 5 m m o l) を、一口の 2 0 0 0 m L 丸底フラスコ中で無水トルエン (2 5 0 m L) による共沸蒸発により乾燥させ、真空下で 1 8 時間乾燥させた。この乾燥化合物を乾燥 T H F (3 7 5 m L ~ 6 0 0 m L) に溶解し、磁気攪拌子を備えた三口の 2 0 0 0 m L 丸底フラスコに移した。次に、C a H₂ で乾燥させたトリエチルアミン (1 2 5 m L 、 8 9 8 m m o l) を反応混合物に添加し、その後 - 1 0 ~ - 2 0 に冷却した。クロロトリメチルシラン (2 2 . 6 m L 、 1 7 9 m m o l) を 1 0 分にわたって滴下した。粗クロロオキサアザホスホリジン (2 5 3 m m o l) の T H F 溶液 (2 1 5 m L) を、カニューレを通して約 1 5 分にわたって添加し、その後、約 1 時間、徐々に室温に温めた。L C M S は、出発物質が消費されたことを示した。次に、反応混合物を水 (2 . 4 m L 、 0 . 1 3 m o l) で処理し、反応混合物をさらに 5 分未満攪拌し、2 5 g の M g S O₄ を添加し、それに続いて反応混合物をさらに 1 0 分間攪拌した。その後、それを真空 / アルゴン下で注意深く濾過し、得られる濾液を回転蒸発により減少させて黄色の泡状物質にした後、高真空下で一晩乾燥させた。粗混合物を、酢酸エチル (5 % T E A) 及びアセトニトリル (5 % T E A) を溶出剤として用いるシリカカラム (カラムはアセトニトリルで予め不活性化した) クロマトグラフィーによって精製した。

【 0 2 3 1 】

10

20

30

40

50

当業者に理解されるように、様々なシリル化剤が本開示に従って使用され得る。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロトリメチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロトリエチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はtert-ツチルジメチルシリル(tert-butyl dimethylsilyl)クロリドである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロ-デシル-ジメチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロジメチルフェネチルシランである。いくつかの実施形態では、シリル化剤はクロロトリイソプロピルシランである。

【0232】

化合物113：収率：73%。 $[\alpha]_{D}^{25} = 15.29$ (c = 1、CHCl₃)。³¹
¹⁰
¹³C NMR (CDCl₃, 162 MHz) 150.39. P (III) 純度 = 99.5%。
¹³C₅H₆O₈PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 979.40、観測値 : 979.92。

【0233】

化合物114：収率：60%。 $[\alpha]_{D}^{25} = 0.26$ (c = 1、CHCl₃)。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) 11.85 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.43 (t, J = 7.2 Hz, 8H)、7.38 ~ 7.08 (m, 10H)、6.81 (dd, J = 14.1, 8.8 Hz, 4H)、5.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.30 (s, 1H)、4.86 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H)、4.81 ~ 4.71 (m, 1H)、4.67 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H)、3.88 (s, 1H)、3.76 (d, J = 7.8 Hz, 6H)、3.51 (ddd, J = 14.2, 10.4, 7.4 Hz, 1H)、3.34 (s, 3H)、3.22 (dq, J = 12.9, 6.0 Hz, 1H)、3.08 (ddt, J = 14.9, 10.7, 4.3 Hz, 1H)、2.92 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H)、1.83 (dt, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H)、1.63 (dt, J = 19.4, 8.6 Hz, 1H)、1.50 (dd, J = 14.7, 9.1 Hz, 1H)、1.39 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 2H)、1.32 ~ 1.17 (m, 3H)、0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.61 ~ 0.47 (m, 5H)。³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) 154.09. P (III) 純度 = 97.5%。¹³C₅H₆O₉PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 1009.41、観測値 : 1009.95。²⁰

【0234】

化合物115：収率：82%。 $[\alpha]_{D}^{25} = -7.44$ (c = 1、CHCl₃)。³¹
¹⁰
¹³C NMR (162 MHz, CDCl₃) 155.71. P (III) 純度 = 98.7%。¹³C₇H₆O₁₀PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 1053.45、観測値 : 1053.28。

【0235】

化合物116：収率：81%。 $[\alpha]_{D}^{25} = 11.6$ (c = 1、CHCl₃)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 179.02, 158.82, 155.80, 149.69, 148.30, 147.83, 144.81, 138.03, 136.54, 135.95, 135.90, 135.64, 134.53, 134.50, 134.37, 130.09, 130.07, 129.51, 129.48, 129.42, 128.15, 128.10, 127.97, 127.19, 123.96, 122.20, 113.38, 86.52, 83.31, 79.45, 79.36, 77.59, 77.27, 76.95, 67.86, 67.83, 62.36, 60.44, 55.28, 55.22, 46.96, 46.61, 36.03, 27.20, 25.97, 25.94, 21.10, 18.76, 18.74, 17.66, 17.62, 14.28, -3.29。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 153.65, 153.58. P (III) 純度 = 99.4%。¹³C₅H₅F₂N₆O₈PSiについてのMS計算値 [M + 1]⁺ 997.39、観測値 : 997.48。⁴⁰

【0236】

10

20

30

40

50

化合物 117：収率：84%。 $[\text{ }]_{\text{D}}^{25} = -19.83$ (c = 1、CHCl₃)。³
¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 155.10. P (III) 純度 = 99.8%。C₅₄H₆₀N₆O₈PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 979.40、観測値：979.92。

【0237】

化合物 119：収率：92%。 $[\text{ }]_{\text{D}}^{25} = -24.36$ (c = 1、CHCl₃)。³
¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 150.80. P (III) 純度 = 99.5%。C₅₇H₆₆N₆O₁₀PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 1053.45、観測値：1053.47。

【0238】

化合物 120：収率：83%。 $[\text{ }]_{\text{D}}^{25} = -17.50$ (c = 1、CHCl₃)。³
¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz) 155.58. P (III) 純度 = 99.0%。C₅₄H₅₉FN₆O₈PSiについてのMS計算値 [M + H]⁺ 997.39、観測値：997.87。

【0239】

化合物 124：収率：83.9%。³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz) : 157.15、C₄₇H₅₁FN₆O₈PについてのMS計算値 [M + H]⁺ 877.35、観測値：877.48。

【0240】

広く記載されているように、様々な構造要素、例えば、ヌクレアベース (nucleic bases)、糖、キラル助剤、及びそれらの組合せを有するホスホラミダイトは、本開示に従って提供される方法を使用して容易に調製することができる。さらなる例を以下に記載する。

【0241】

一般的手順 I : キラル助剤 (174.54 mmol) を、ロータリーエバポレーターにおいて35で無水トルエン (80 mL × 3) との共沸蒸発によって乾燥させ、高真空中で一晩乾燥させた。無水トルエン又はTHF (170 mL) に溶解した、この乾燥キラル助剤 (174.54 mmol) 及び4-メチルモルホリン (366.54 mmol) の溶液を、三口丸底フラスコに入れた無水トルエン又はTHF (150 mL) 中のトリクロロホスフィン (16.0 mL、183.27 mmol) の氷冷 (イソプロピルアルコール-ドライアイス浴) 溶液に、アルゴン下カニューレを通じて添加し (出発温度：-10.0

、最大温度0、30分添加)、反応混合物を15で1時間加温した。その後、沈殿した白色固体を、エアフリーフィルターチューブ (Chemglass: フィルターチューブ、内継手 24/40、外径 80 mm ミディアムフリット、Air free、Schlenk) を用いて、アルゴン下で真空濾過した。溶媒をロータリーエバポレーターによってアルゴン下、低温 (25) で除去し、得られた粗半固体を真空中で一晩 (約 15 時間) 乾燥させ、次の工程に直接使用した。

【0242】

一般的手順 II : ヌクレオシド (9.11 mmol) を、35の60 mL の無水ピリジンとの、続いて35の無水トルエン (60 mL × 2) による共蒸発によって乾燥させ、高真空中で一晩乾燥させた。次に、乾燥したヌクレオシドを乾燥 THF (78 mL) に溶解し、続いてトリエチルアミン (63.80 mmol) を添加した後、アルゴン下で-5に冷却した (2'F-dG の場合、1当量のTMS-C1を使用)。粗物質 (一般的手順 I から作製、18.22 mmol) のTHF 溶液を、カニューレを通じて3分にわたって添加し、その後徐々に室温に温めた。室温で1時間後、TLC はSMが生成物に変換されたことを示した (総反応時間 1 時間)。反応混合物を0のH₂O (9.11 mmol、0.1 mL) でクエンチし、無水MgSO₄ (9.11 mmol、約 1 g) を添加し、10分間攪拌した。次に、反応混合物を、THF で洗浄したエアフリーフィルターチューブを用いてアルゴン下で濾過し、26の回転蒸発下で乾燥させて白色の粗固体生成物を得、これを高真空中で一晩乾燥させた。粗生成物を、溶媒として 5% TEA を含む酢酸

10

20

30

40

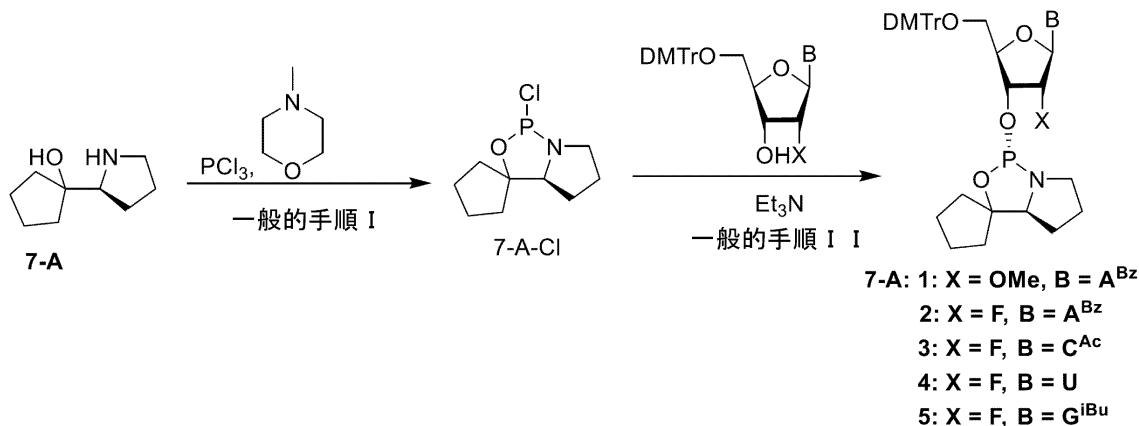
50

エチル / ヘキサン (hexane) を用いて、ISCO - コンビフラッシュシステム (combiflash system) (EtOAc で予め平衡化させた 80 g の gold rediSep 高性能シリカカラム) によって精製した (化合物は 60 ~ 65% EtOAc / ヘキサン / 5% Et₃N で溶離した)。精製した生成物を含有するカラム画分と一緒にプールした。溶媒の蒸発の後、生成物を高真空中で乾燥させて、例えば 60 ~ 95% の単離収率で白色の固体を得た。

【0243】

スキーム 7.

【化194】



【0244】

7-A-C1 の調製: (3a'S)-1'-クロロテトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザホスホール]: 一般的手順 I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 170.01。

【0245】

7-A-2'OMe-d^{Bz} の調製 (1): N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-メトキシ-4-(((1'S,3a'S)-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザホスホール]-1'-イル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド。一般的手順 II。[]D²³ = +1.15 (c 1.92, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 156.24。C₄₈H₅₁N₆O₈P についての MS (ESI⁺) 計算値 870.3; 実測値 871.3 (M + H⁺)。

【0246】

7-A-2'F-d^{Bz} の調製 (2): N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-4-(((1'S,3a'S)-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザホスホール]-1'-イル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド。一般的手順 II。[]D²³ = +12.49 (c 1.26, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 155.38 (d, J = 10.1 Hz)。C₄₇H₄₈FN₆O₇P についての MS (ESI⁺) 計算値 858.3; 実測値 859.3 (M + H⁺)。

【0247】

7-A-2'F-d^{Ac} の調製 (3): N-(1-((2R,3R,4R,5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-4-(((1'S,3a'S)-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,3'-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザホスホール]-1'-イル)オキシ)テトラ

40

50

ヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) アセトアミド。一般的手順 I I。[]_D²³ = + 55.69 (c 1.33, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 157.82 (d, J = 7.8 Hz)。C₄₁H₄₆FN₄O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値 772.3; 実測値 773.2 (M + H⁺)。

【0248】

7 - A - 2 ' F - d G^{Bu}の調製 (4) : 1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - (((1 ' S , 3 a ' S) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン。一般的手順 I I。[]_D²³ = + 42.88 (c 1.67, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 157.99 (d, J = 9.1 Hz)。C₃₉H₄₃FN₃O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値 731.2; 実測値 754.2 (M + Na⁺)。

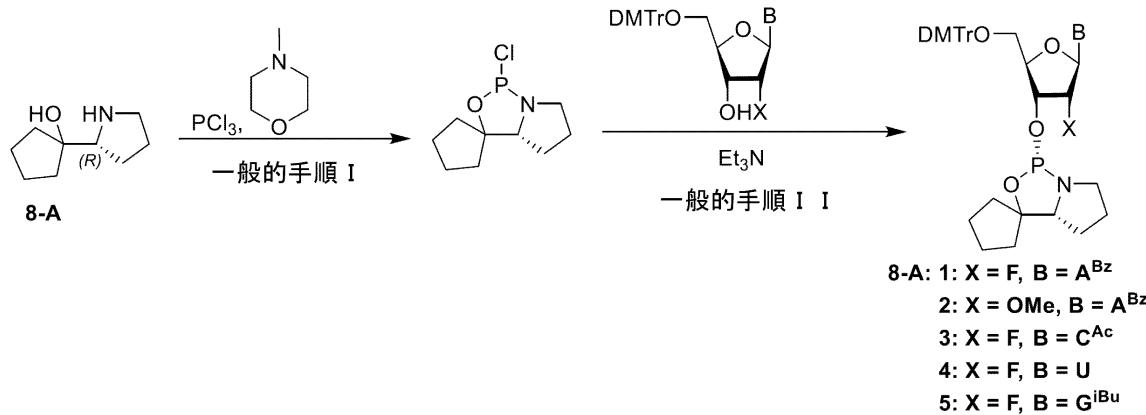
【0249】

7 - A - 2 ' F - d G^{Bu}の調製 (5) : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - (((1 ' S , 3 a ' S) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - プリノン - 2 - イル) イソブチルアミド。一般的手順 I I。[]_D²³ = + 42.80 (c 1.39, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 156.12 (d, J = 11.2 Hz)。C₄₄H₅₀FN₆O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値 840.3; 実測値 841.3 (M + H⁺)。

【0250】

スキーム 8 .

【化195】



【0251】

8 - A - C 1 の調製 : (3 a ' R) - 1 ' - クロロテトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] 。一般的手順 I I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 169.46。

【0252】

8 - A - 2 ' F - d G^{Bz}の調製 (1) : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - (((1 ' R , 3 a ' R) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド

30

40

40

50

。一般的手順II。[]_D^{2 3} = - 2 1 . 1 8 (c 1 . 3 5、C H C 1 3)。^{3 1} P NMR (1 6 2 M H z、クロロホルム - d) 1 5 5 . 6 9 (d , J = 7 . 0 H z)。C₄7 H₄8 F N₆ O₇ PについてのMS (E S I⁺) 計算値 8 5 8 . 3 ; 実測値 8 5 9 . 3 (M + H⁺)。

【0253】

8 - A - 2 ' O M e - d A^B z の調製 (2) : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - メトキシ - 4 - (((1 ' R , 3 a ' R) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド。一般的手順II。[]_D^{2 3} = - 1 0 . 5 2 (c 1 . 3 5、C H C 1 3)。^{3 1} P NMR (1 6 2 M H z、クロロホルム - d) 1 5 6 . 3 9 。C₄8 H₅1 N₆ O₈ PについてのMS (E S I⁺) 計算値 8 7 0 . 3 ; 実測値 8 7 1 . 3 (M + H⁺)。

【0254】

8 - A - 2 ' F - d C^A c の調製 (3) : N - (1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - (((1 ' R , 3 a ' R) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) アセトアミド。一般的手順II。[]_D^{2 3} = + 4 0 . 3 7 (c 1 . 8 2、C H C 1 3)。^{3 1} P NMR (1 6 2 M H z、クロロホルム - d) 1 5 8 . 5 9 (d , J = 5 . 9 H z)。C₄1 H₄6 F N₄ O₈ PについてのMS (E S I⁺) 計算値 8 7 2 . 3 ; 実測値 8 7 3 . 2 (M + H⁺)。

【0255】

8 - A - 2 ' F - d U の調製 (4) : 1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - (((1 ' R , 3 a ' R) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン。一般的手順II。[]_D^{2 3} = + 2 0 . 1 7 (c 1 . 5 2、C H C 1 3)。^{3 1} P NMR (1 6 2 M H z、クロロホルム - d) 1 5 9 . 3 5 (d , J = 6 . 3 H z)。C₃9 H₄3 F N₃ O₈ PについてのMS (E S I⁺) 計算値 7 3 1 . 2 ; 実測値 7 5 4 . 2 (M + N a⁺)。

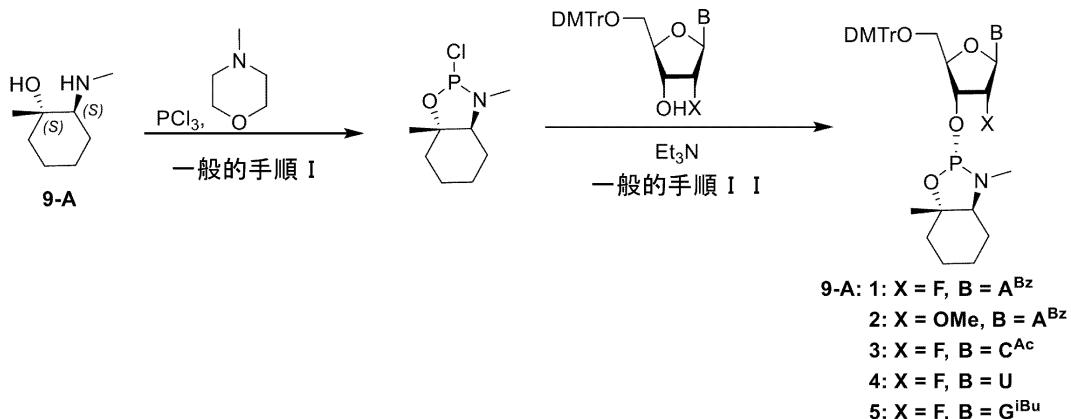
【0256】

8 - A - 2 ' F - d G^B u の調製 (5) : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 3 - フルオロ - 4 - (((1 ' R , 3 a ' R) - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3 ' - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール] - 1 ' - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル) イソブチルアミド。一般的手順II。[]_D^{2 3} = + 5 . 9 5 (c 1 . 4 8、C H C 1 3)。^{3 1} P NMR (1 6 2 M H z、クロロホルム - d) 1 5 7 . 2 9 (d , J = 7 . 0 H z)。C₄4 H₅0 F N₆ O₈ PについてのMS (E S I⁺) 計算値 8 4 0 . 3 ; 実測値 8 4 1 . 3 (M + H⁺)。

【0257】

スキーム 9 .

【化196】



【0258】

9 - A - C 1 の調製: (3aS, 7aS) - 2 - クロロ - 3 , 7a - ジメチルオクタヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] オキサザホスホール。一般的的手順 I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 178.44。

【0259】

9 - A - 2 ' F - d A^{Bz} の調製 (1) : N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((2S, 3aS, 7aS) - 3 , 7a - ジメチルヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] オキサザホスホール - 2 (3H) - イル)オキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル)ベンズアミド。一般的的手順 I I。[]_D²³ = - 31.59 (c 1.17, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 165.37 (d, J = 8.3 Hz)。C₄₆H₅₈FN₆O₇P についてのMS (ESI⁺) 計算値 846.3; 実測値 847.3 (M + H⁺)。

【0260】

9 - A - 2 ' OMe - d A^{Bz} の調製 (2) : N - (9 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((2S, 3aS, 7aS) - 3 , 7a - ジメチルヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] オキサザホスホール - 2 (3H) - イル)オキシ) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9H - プリン - 6 - イル)ベンズアミド。一般的的手順 I I。[]_D²³ = - 33.76 (c 1.11, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 165.32。C₄₇H₅₁FN₆O₈P についてのMS (ESI⁺) 計算値 858.3; 実測値 859.2 (M + H⁺)。

【0261】

9 - A - 2 ' OMe - d C^{Ac} の調製 (3) : N - (1 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((2S, 3aS, 7aS) - 3 , 7a - ジメチルヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] オキサザホスホール - 2 (3H) - イル)オキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)アセトアミド。一般的的手順 I I。[]_D²³ = - 19.49 (c 1.31, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム - d) 165.19 (d, J = 6.7 Hz)。C₄₀H₄₆FN₄O₈P についてのMS (ESI⁺) 計算値 760.3; 実測値 761.3 (M + H⁺)。

【0262】

9 - A - 2 ' F - d U の調製 (4) : 1 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((2S, 3aS, 7aS) - 3 , 7a - ジメチルヘキサヒドロベンゾ [d] [1, 3, 2] オキサザホスホ

ール - 2 (3 H) - イル) オキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン。一般的手順 I I。[]_D²³ = - 3 . 76 (c 1 . 42, C H C 13)。³¹P NMR (162 MHz, クロロホルム - d) 165 . 40 (d, J = 7 . 2 Hz)。C₃₈H₄₃FN₃O₈P についてのMS (ESI⁺) 計算値 719 . 2 ; 実測値 758 . 5 (M + H⁺)。

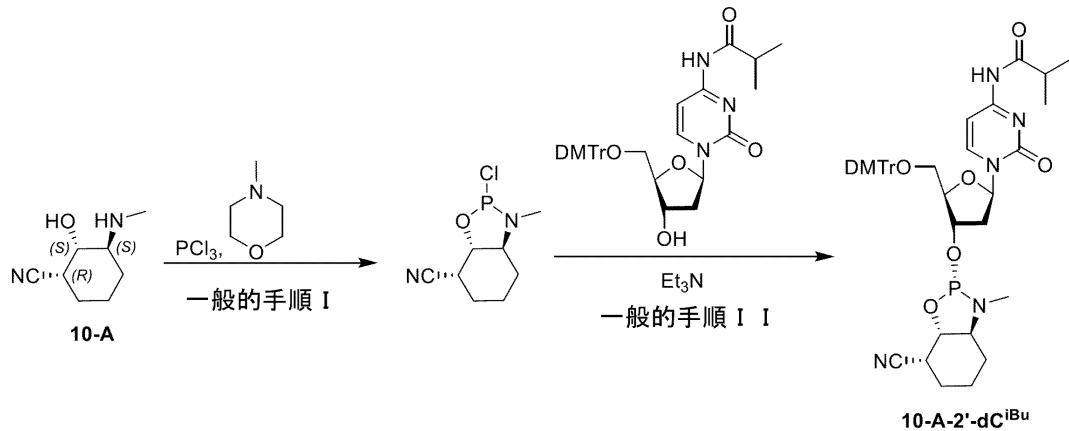
【0263】

9 - A - 2 ' - F - d C^{iBu} の調製 (5) : N - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (((2 S , 3 a S , 7 a S) - 3 , 7 a - ジメチルヘキサヒドロベンゾ [d] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール - 2 (3 H) - イル) オキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル) イソブチルアミド。一般的手順 I I。[]_D²³ = + 46 . 33 (c 1 . 41, C H C 13)。³¹P NMR (162 MHz, クロロホルム - d) 165 . 03 (d, J = 8 . 4 Hz)。C₄₃H₅₀FN₆O₈P についてのMS (ESI⁺) 計算値 828 . 3 ; 実測値 829 . 4 (M + H⁺)。

【0264】

スキーム 10 .

【化 197】



【0265】

10 - A - C 1 の調製 : (3 a S , 7 R , 7 a S) - 2 - クロロ - 3 - メチルオクタヒドロベンゾ [d] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール - 7 - カルボニトリル。一般的手順 I。³¹P NMR (162 MHz, クロロホルム - d) 173 . 10。

【0266】

10 - A - 2 - d C^{iBu} の調製 : N - (1 - ((2 R , 4 S , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (((2 R , 3 a S , 7 R , 7 a S) - 7 - シアノ - 3 - メチルヘキサヒドロベンゾ [d] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール - 2 (3 H) - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) イソブチルアミド。一般的手順 I I。[]_D²³ = + 70 . 47 (c 1 . 38, C H C 13)。³¹P NMR (162 MHz, クロロホルム - d) 155 . 12。C₄₂H₄₈N₅O₈P についてのMS (ESI⁺) 計算値 781 . 3 ; 実測値 782 . 3 (M + H⁺)。

【0267】

スキーム 11 .

10

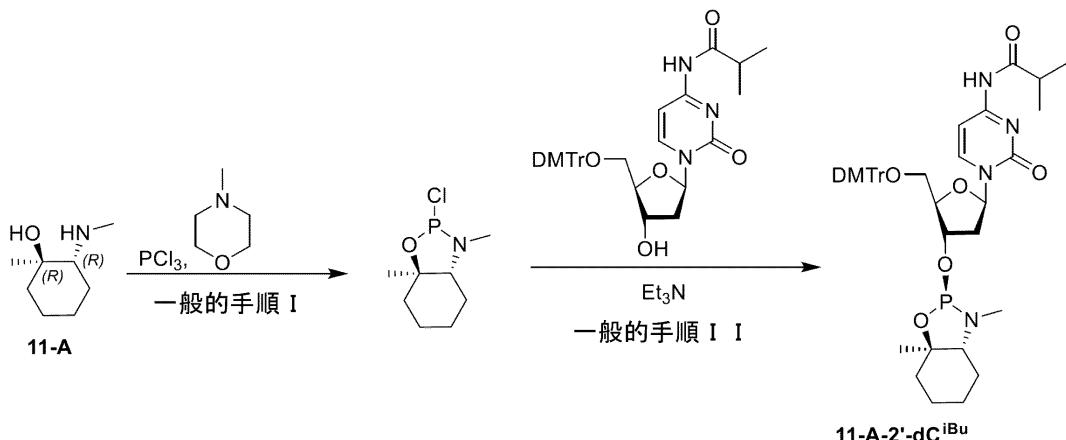
20

30

40

50

【化198】



10

【0268】

11-A-C1の調製：(3aR, 7aR)-2-クロロ-3, 7a-ジメチルオクタヒドロベンゾ[d][1, 3, 2]オキサザホスホール。一般的手順I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 178.56。

【0269】

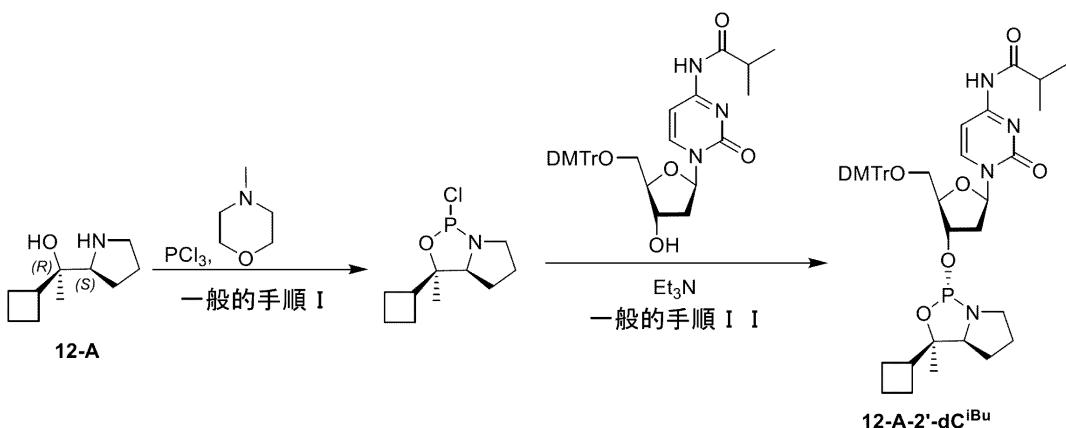
11-A-2-dC^{iBu}の調製：N-(1-((2R, 4S, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((((2R, 3aR, 7aR)-3, 7a-ジメチルヘキサヒドロベンゾ[d][1, 3, 2]オキサザホスホール-2(3H)-イル)オキシ)テトラヒドロフラン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)イソブチルアミド。一般的手順II。[]D²³ = +75.32 (c 1.15, CHCl₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 163.99。C₄₂H₅₁N₄O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値770.3; 実測値771.3 (M + H⁺)。

20

【0270】

スキーム12。

【化199】



30

【0271】

12-A-C1の調製：(3R, 3aS)-1-クロロ-3-シクロブチル-3-メチルテトラヒドロ-1H, 3H-ピロロ[1, 2-c][1, 3, 2]オキサザホスホール。一般的手順I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 160.54。

【0272】

12-A-2-dC^{iBu}の調製：N-(1-((2R, 4S, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((((1S, 3R, 3a

40

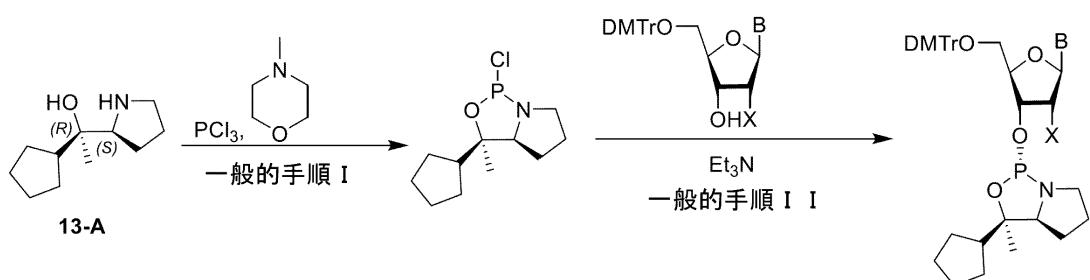
50

S) - 3 - シクロブチル - 3 - メチルテトラヒドロ - 1 H , 3 H - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール - 1 - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) イソブチルアミド。一般的手順 I I。[] D 2 3 = + 2 3 . 3 9 (c 1 . 2 0 , C H C 1 3)。 3 1 P N M R (1 6 2 M H z 、 クロ口ホルム - d) 1 5 1 . 9 4 。 C 4 4 H 5 3 N 4 O 8 P についての M S (E S I +) 計算値 7 9 6 . 3 ; 実測値 7 9 7 . 4 (M + H +)。

【 0 2 7 3 】

スキーム 13 。

【 化 2 0 0 】



13-A: 1: X = F, B = A^{Bz}
 2: X = OMe, B = A^{Bz}
 3: X = F, B = C^{Ac}
 4: X = F, B = U
 5: X = F, B = G^{iBu}

【 0 2 7 4 】

13 - A - C 1 の調製: (3 R , 3 a S) - 1 - クロ口 - 3 - シクロペンチル - 3 - メチルテトラヒドロ - 1 H , 3 H - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール。一般的手順 I 。 3 1 P N M R (1 6 2 M H z 、 クロ口ホルム - d) 1 6 1 . 3 6 、 1 7 2 . 7 7 。

【 0 2 7 5 】

13 - A - 2 ' F - d A^{Bz} の調製 (1) : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (((1 S , 3 R , 3 a S) - 3 - シクロペンチル - 3 - メチルテトラヒドロ - 1 H , 3 H - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール - 1 - イル) オキシ) - 3 - フルオロテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド。一般的手順 I I 。 [] D 2 3 = + 1 1 . 9 9 (c 1 . 2 1 , C H C 1 3)。 3 1 P N M R (1 6 2 M H z 、 クロ口ホルム - d) 1 5 6 . 4 1 (d , J = 1 2 . 5 H z) 。 C 4 9 H 5 2 F N 6 O 7 P についての M S (E S I +) 計算値 8 8 6 . 3 ; 実測値 8 8 7 . 8 (M + H +)。

【 0 2 7 6 】

13 - A - 2 ' O M e - A^{Bz} の調製 (2) : N - (9 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (((1 S , 3 R , 3 a S) - 3 - シクロペンチル - 3 - メチルテトラヒドロ - 1 H , 3 H - ピロ口 [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキサザホスホール - 1 - イル) オキシ) - 3 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド。一般的手順 I I 。 [] D 2 3 = + 2 . 9 5 (c 1 . 4 3 , C H C 1 3)。 3 1 P N M R (1 6 2 M H z 、 クロ口ホルム - d) 1 5 6 . 6 9 。 C 4 0 H 5 5 N 6 O 8 P についての M S (E S I +) 計算値 8 9 8 . 3 ; 実測値 8 9 9 . 8 (M + H +)。

【 0 2 7 7 】

13 - A - 2 ' F - d C^{Ac} の調製 (3) : N - (1 - ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - (((1

S, 3 R, 3 a S)-3-シクロペンチル-3-メチルテトラヒドロ-1 H, 3 H-ピロ口[1, 2-c][1, 3, 2]オキサザホスホール-1-イル)オキシ)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イル)アセトアミド。一般的的手順 I I。[]_D²³ = +57.44 (c 1.77, CHCl₁₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 157.84 (d, J = 8.4 Hz)。C₄₃H₅₀FN₄O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値 801.3; 実測値 801.4 (M + H⁺)。

【0278】

13-A-2'-F-dⁱBuの調製(4) : 1-((2 R, 3 R, 4 R, 5 R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((1 S, 3 R, 3 a S)-3-シクロペンチル-3-メチルテトラヒドロ-1 H, 3 H-ピロ口[1, 2-c][1, 3, 2]オキサザホスホール-1-イル)オキシ)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオン。一般的的手順 I I。[]_D²³ = +46.16 (c 1.30, CHCl₁₃)。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 159.43 (d, J = 6.4 Hz)。C₄₁H₄₇FN₃O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値 782.6; 実測値 801.4 (M + Na⁺)。

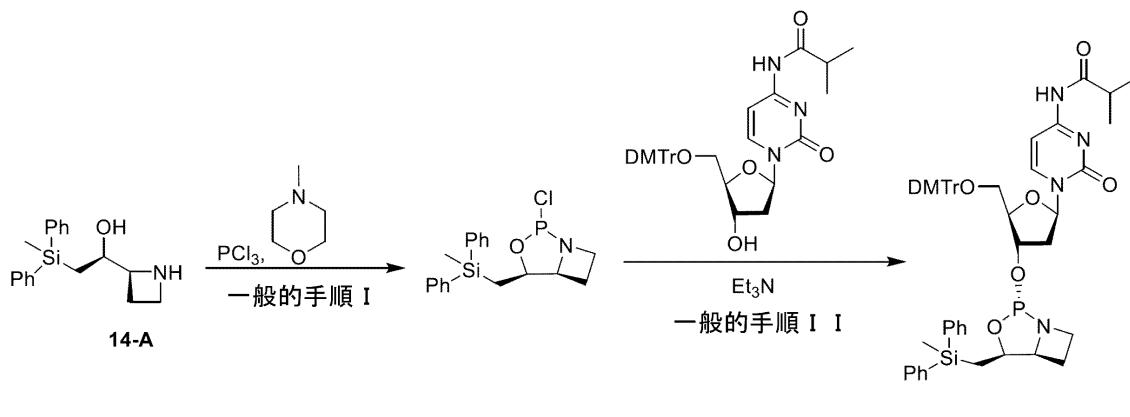
【0279】

13-A-2'-F-dⁱBuの調製(5) : N-((9-((2 R, 3 R, 4 R, 5 R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((1 S, 3 R, 3 a S)-3-シクロペンチル-3-メチルテトラヒドロ-1 H, 3 H-ピロ口[1, 2-c][1, 3, 2]オキサザホスホール-1-イル)オキシ)-3-フルオロテトラヒドロフラン-2-イル)-6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1 H-プリン-2-イル)イソブチルアミド。一般的的手順 I I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 155.64 (d, J = 12.6 Hz)。C₄₆H₅₄FN₆O₈PについてのMS (ESI⁺) 計算値 782.6; 実測値 869.8 (M + Na⁺)。

【0280】

スキーム 14 .

【化201】



【0281】

14-A-C1の調製 : (4 S, 5 S)-2-クロロ-4-((メチルジフェニルシリル)メチル)-3-オキサ-1-アザ-2-ホスファビシクロ[3.2.0]ヘプタン。一般的的手順 I。³¹P NMR (162 MHz、クロロホルム-d) 177.31, 181.73。

【0282】

14-A-2'-dⁱBuの調製 : N-((1-((2 R, 4 S, 5 R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((2 S, 4 S, 5 S)-4-((メチルジフェニルシリル)メチル)-3-オキサ-1-アザ-2-ホスフ

10

20

30

40

50

アビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 2 - イル) オキシ) テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) イソブチルアミド。一般的手順 I I 。 ^{31}P NMR (162 MHz, クロロホルム - d) 155.68。C₅₂H₅₇N₄O₈PSi についての MS (ESI⁺) 計算値 924.3 ; 実測値 925.3 (M + H⁺)。

【 0283 】

提供されたホスホラミダイトは、キラル制御オリゴスクレオチド組成物、例えば、WV - 1092、WV - 2595、WV - 2603、WV - 1510、WV - 2378、WV - 2380、WV - 2417、WV - 2418、WV - 2601、WV - 2602、WV - 2671、WV - 3473、WV - 2528、WV - 2531、WV - 3047、WV - 3153 等のキラル制御オリゴスクレオチド組成物を首尾よく調製した、且つ / 又はそれらを調製するために用いることができる。

【 0284 】

キラル制御オリゴスクレオチド組成物の自動固相合成は、本明細書に示される実施例のサイクルに従って行われた。

【表 1 】

工程	操作	試薬及び溶媒	体積	待ち時間	
1	脱トリチル化	トルエン中 3 % DCA	1.0 mL	65 秒	20
2	カップリング	ⁱ PrCN 中 0.15M モノマー + MeCN 中 0.5M CMIMT	0.5 mL	5 分	
3	キャッピング	20 % Ac ₂ O、MeCN 中 30 % 2,6-ジメチルチジン + MeCN 中 20 % MeIM	1.2 mL	60 秒	
4	酸化又は硫化	DCM-デカン中 1.1M TBHP 又は MeCN 中 0.1M POSS	1.0 mL	300 秒	

【 0285 】

いくつかの実施形態では、合成後、樹脂を DMF - H₂O (3 : 1, v / v ; 1 mL) 中の 1M TEA - HF で 50 で 2 時間処理した。PS5G 支持体を MeCN 、 H₂O で洗浄し、AMA (濃 NH₃ - 40 % MeNH₂ (1 : 1, v / v)) (1 mL) を 50 で 45 分間添加した。混合物を室温に冷却し、膜濾過によって樹脂を除去した (2 mL の H₂O で洗浄) 。濾液を約 1 mL になるまで減圧下で濃縮した。残渣を 1 mL の H₂O で希釈し、AEX - HPLC 及び R P - UPLC - MS により精製 / 分析した。さらなるサイクル及び / 又は条件、例えば、その各々が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第 2011 / 0294124 号、同第 2015 / 0211006 号、同第 2015 / 0197540 号、及び国際公開第 2015 / 107425 号に記載のものを、本開示に従って利用して、1つ又は複数の提供されたホスホラミダイトを用いてキラル制御オリゴスクレオチド組成物を調製することもできる。

【 0286 】

本明細書において実証されるように、とりわけ、本開示は、水性の後処理及び / 又は抽出がホスホラミダイトの収率を低下させ得ることを確認した。いくつかの実施形態では、本開示は、水性の後処理及び / 又は抽出を用いずにホスホラミダイトを調製するための技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は時間を節約し、コストを削減する。いくつかの実施形態では、抽出を使用しないことにより、提供される技術は廃棄物を減らし、特に場合によっては、抽出から生じた有毒且つ取り扱い困難なクロロホルム廃棄物を完全に回避する。理論に縛られることを望むものではないが、特定のホスホラミダイト生成物は、空気及び / 又は水に触れると不安定になり得るため、空気及び / 又は水への露出を減らすことによって、提供される技術はホスホラミダイト生成物の分解を減らす

10

30

40

50

ことができると出願人は提示している。収率が通常約 60% 又はそれ以下である初期の従来法と比較して、提供される技術は多くのホスホラミダイトについて一貫して約 80% 又はそれ以上の収率を提供することができる。無制限の例として、提供される技術は、2' - F - G、2' - メトキシ - U、2' - メトキシ - A、2' - メトキシ - G 等の収率及び / 又は純度を大いに改善する。本明細書において実証されるように、提供される技術は、驚くことに、O⁶ 保護なしで G ホスホラミダイトを調製することができる。

【 0 2 8 7 】

本開示のいくつかの実施形態を本明細書に記載し例示したが、当業者は、本明細書に記載の機能を実行し、且つ / 或いは結果及び / 又は 1 つ又は複数の利点を得るための多様な他の手段及び / 又は構造を容易に想像するであろう、そしてそのような変動及び / 又は修正の各々は、本開示の範囲内にあるとみなされる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載される全てのパラメータ、寸法、材料、及び構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料、及び / 又は構成が、本開示の教示が使用される特定の 1 つ又は複数の用途に依存することを容易に認識するであろう。当業者は、日常的な実験のみで、本明細書に記載される開示の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識する、又は確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は単なる例として提示され、添付の特許請求の範囲及びそれと等価なものの範囲内で、本開示は、具体的に記載され請求される以外の方法で実施されてもよい。本開示は、本明細書に記載の個々の特徴、システム、物品、材料、キット、及び / 又は方法に関する。更に、2 つ以上のこのような特徴、システム、物品、キット、及び / 又は方法の任意の組合せは、このような特徴、システム、物品、材料、キット、及び / 又は方法が相互に矛盾しない場合、本開示の範囲内に含まれる。

10

【配列表】

0007296882000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 カンダサミー パチャムトゥ
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ, ケンブリッジ 733 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 マラッパン スプラマニアン
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ, ケンブリッジ 733 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 パイク イクヒヨン
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ, ケンブリッジ 733 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 クマラサミー ジャヤカンタン
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ, ケンブリッジ 733 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

(72)発明者 ボミネニ ゴバル レディ
アメリカ合衆国 02138 マサチューセッツ, ケンブリッジ 733 コンコード アベニュー
ウェイブ ライフ サイエンシズ リミテッド内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特開2005-089441 (JP, A)
特表2015-528002 (JP, A)
特表2015-523316 (JP, A)
国際公開第2016/079181 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07H
Caplus / REGISTRY (STN)