

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7472018号
(P7472018)

(45)発行日 令和6年4月22日(2024.4.22)

(24)登録日 令和6年4月12日(2024.4.12)

(51)国際特許分類

F I

C O 7 H 1/00 (2006.01)

C O 7 H 1/00

C O 7 H 21/02 (2006.01)

C O 7 H 21/02

Z N A

請求項の数 19 (全338頁)

(21)出願番号	特願2020-515190(P2020-515190)	(73)特許権者	515334681
(86)(22)出願日	平成30年9月17日(2018.9.17)		ウェーブ ライフ サイエンス リミ
(65)公表番号	特表2021-500311(P2021-500311		テッド
	A)		シンガポール国 0 1 8 9 3 6 シンガポ
(43)公表日	令和3年1月7日(2021.1.7)		ール, ストレイツ ビュー 7 # 1 2 -
(86)国際出願番号	PCT/US2018/051398		0 0, マリーナ ワン イースト タワー
(87)国際公開番号	WO2019/055951	(74)代理人	110001302
(87)国際公開日	平成31年3月21日(2019.3.21)		弁理士法人北青山インターナショナル
審査請求日	令和3年9月17日(2021.9.17)	(72)発明者	ボウマン, キース アンドリュウ
(31)優先権主張番号	62/560,169		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
(32)優先日	平成29年9月18日(2017.9.18)		2 1 3 8, ケンブリッジ, コンコードア
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ヴェニュー 7 3 3, シー/オー ウェー
		(72)発明者	ブ ライフ サイエンス リミテッド
			バーギーズ, チャンドラ
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 オリゴヌクレオチド調製のための技術

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

1つ以上のサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、前記サイクルの各々は、独立に、以下のステップ：

- (1)カップリングステップであって、カップリング生成物において第一級又は第二級アミノ基を形成するカップリングステップ；
- (2)修飾前キャッピングステップ；
- (3)修飾ステップ；
- (4)修飾後キャッピングステップ；及び
- (5)脱ブロック化ステップ

を備え、カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の前記修飾前キャッピングステップのキャッピング条件は、独立に、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的であることを特徴とする方法。

【請求項2】

請求項1に記載の方法において、前記修飾前キャッピングステップと前記修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾後キャッピングステップは、酸素でない原子に結合された結合リンを各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させるステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項3】

請求項 2 に記載の方法において、前記修飾前カップリングステップは、カップリング生成物組成物を修飾前カップリング試薬系と接触させるステップを備え、前記修飾前カップリング試薬系は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの複数の非ヒドロキシル基をカップリングし、及び前記修飾ステップは、硫化を備え、前記硫化は、P=S 部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供することを特徴とする方法。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の方法において、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前カップリングステップは、独立に、強求核剤を含まないか、又はそれが 1 つ以上の強求核剤を含む場合、前記 1 つ以上の強求核剤の各々の量は、独立に、前記オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドに対して 0.1 当量以下であることを特徴とする方法。

10

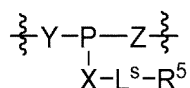
【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 の何れか 1 項に記載の方法において、当該方法が、ホスホロアミダイトを、支持体上の複数の前記脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドにカップリングするステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の方法において、各カップリングステップが、独立に、式 VII-b :

20



VII-b

(式中、

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

X、Y 及び Z の各々は、独立に、-O-、-S-、-N(-L^S-R¹)- 又は L^S であり；

30

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は C₁~30 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する C₁~30 ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1 つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、C₁~6 アルキレン、C₁~6 アルケニレン、-C≡C-、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する二価の C₁~C₆ ヘテロ脂肪族基、-C(R')₂-, -C(y)-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR') [B(R'₃)]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O- 又は -OP(OR') [B(R'₃)]O- から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び 1 つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、Cy^L に置き換えられ；

40

各 -C(y)- は、独立に、C₃~20 脂環族環と、C₆~20 アリール環と、酸素、窒素、

50

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

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

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

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

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

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

又はその塩形態のインターヌクレオチド結合を形成することを特徴とする方法。

【請求項7】

請求項1乃至6の何れか1項に記載の方法において、当該方法が、アシル化剤と塩基とを含む修飾前キャッピング試薬系を利用する修飾前キャッピングステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項8】

請求項7に記載の方法において、前記アシル化剤は、式 $R'-C(O)-L^S-R^S$

(式中、

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

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は $C_1\sim 30$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1\sim 30$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1\sim 6$ アルキレン、 $C_1\sim 6$ アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1\sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)$

10

20

30

40

50

) (R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR') [B(R'₃)]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-又は-OP(OR') [B(R'₃)]O-から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ；

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

10

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

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

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

20

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

30

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

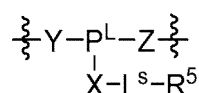
【請求項9】

請求項7又は8に記載の方法において、修飾前キャッピング試薬系は、2，6-ルチジン/Ac₂Oの溶液であることを特徴とする方法。

【請求項10】

40

請求項1乃至9の何れか1項に記載の方法において、修飾ステップが、式VII-a又はその塩形態のインターヌクレオチド結合を修飾して、式VII：



VII

(式中、

50

P^L は、 $P (=W)$ 又は $P \rightarrow B (R')_3$ であり；

W は、 O 、 S 又は Se であり；

R^1 及び R^5 の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-L^S-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^S-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ であり；

X 、 Y 及び Z の各々は、独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(-L^S-R^1)-$ 又は L^S であり；

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は $C_{1\sim30}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_{1\sim6}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される $1\sim5$ 個のヘテロ原子を有する二価の $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R'_3)]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R'_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_{3\sim20}$ 脂環族環と、 $C_{6\sim20}$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim20$ 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim20$ 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、 $C_{3\sim20}$ 脂環族環と、 $C_{6\sim20}$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim20$ 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim20$ 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基であり；

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

各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_{1\sim30}$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族と、 $C_{6\sim30}$ アリールと、 $C_{6\sim30}$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim30}$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim30$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim30$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択で、且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $0\sim10$ 個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている $3\sim30$ 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $0\sim10$ 個のヘ

10

20

30

40

50

テロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する)

又はその塩形態のインターヌクレオチド結合を提供するステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項11】

請求項10に記載の方法において、当該方法が、硫化を備える修飾ステップを備え、前記硫化は、 $-P(-)-$ 結合リン原子を $-P(=S)(-)-$ 結合リン原子に変換するステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項12】

請求項10又は11に記載の方法において、修飾試薬系は、1つ以上の硫化試薬を含む硫化試薬系であり、硫化試薬系は、 $POS(3-フェニル-1,2,4-ジチアゾリン-5-オン)$ 、 $DDTT((ジメチルアミノ-メチリデン)アミノ)-3H-1,2,4-ジチアゾリン-3-チオン$ 、 $DTD(ジメチルチアルムジスルフィド)$ 、キサンタンヒドリド(XH)、 $S-(2-シアノエチル)メタンスルホノチオエート(MTS-CNE)$ 又はフェニルアセチルジスルフィドから選択される硫化試薬を含むことを特徴とする方法。

【請求項13】

請求項1乃至12の何れか1項に記載の方法において、当該方法が、複数のヒドロキシル基をキャッピングする修飾後キャッピングステップを備えることを特徴とする方法。

【請求項14】

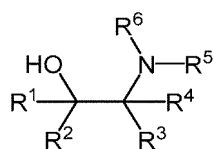
請求項13に記載の方法において、修飾後キャッピング試薬系は、2,6-ルチジン/ NMI/AC_2O の溶液であることを特徴とする方法。

【請求項15】

請求項1乃至14の何れか1項に記載の方法において、当該方法が、脱ブロック化ステップをさらに備え、脱ブロック化試薬系は、脱ブロック化試薬を含み、前記脱ブロック化試薬は、酸であることを特徴とする方法。

【請求項16】

請求項6乃至15の何れか1項に記載の方法において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ の構造であって、式I-a:



I-a

(式中、

R^1 及び R^2 の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-L^S-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^S-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ であり；

R^3 は、 $-H$ であり；

R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環のヘテロシクリル環を形成し；

R^6 は、 $-H$ であり；

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は C_{1-30} 脂肪族基と、1～10個のヘテロ原子を有する C_{1-30} ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、1～5個のヘテロ原子を有する二価の C_{1-6} ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)$

$N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

10

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

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

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

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

20

2つの R 基は、任意選択で、且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する)の化合物又はその塩であることを特徴とする方法。

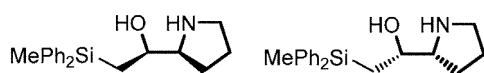
30

【請求項17】

請求項16に記載の方法において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^2 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $-H$ でないことを特徴とする方法。

【請求項18】

請求項16又は17に記載の方法において、 $H-X-L^S-R^5$ は、



または

40

であることを特徴とする方法。

【請求項19】

請求項1乃至18の何れか1項に記載の方法において、当該方法が、1)カップリングステップ；2)キャッピングステップ；3)修飾ステップ；及び4)脱ブロック化ステップからなる1つのサイクルを含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願の相互参照

本願は、2017年9月18日に出願された米国仮特許出願第62／560，169号明細書に対する優先権を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

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

【発明の概要】

【0003】

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

【0004】

オリゴヌクレオチドの特性及び有用性を改善し得る特定の技術が開発されている。例えば、オリゴヌクレオチドの特性及び有用性を改善し得る特定の修飾、例えば核酸塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合等に対する修飾が記載されている。更に、立体化学の制御及び／又は立体制御されたオリゴヌクレオチドの調製を可能にする技術が特に有用且つ有効なオリゴヌクレオチド組成物を提供することが実証されている。特定の有用な例示的技術について、例えば、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017／015555号パンフレット、国際公開第2017／015575号パンフレット、国際公開第2017／062862号パンフレット等（この各々が参照により本明細書に援用される）の1つ以上に記載されている。

【0005】

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

【0006】

とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド、特に立体制御された（例えば、立体的に純粋な）オリゴヌクレオチド組成物の調製に利用されている特定の条件及び／又は一連のステップが特定の不純物の発生に関連し得るという認識を包含する。一部の実施形態において、従って、本開示は、かかる条件及び／又はステップが利用されている戦略の問題の原因を特定し；本開示は、粗生成物純度及び収率を劇的に改善する、一部の実施形態では大幅に効率を改善し且つ／又は製造コストを削減することが記載及び実証される特定の条件及び／又は一連のステップを利用する方法を含む技術を提供する。例えば、実施例において実証されたとおり、一部の実施形態において、提供される技術は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を参照技術（完全長生成物粗純度が約30％以下であり得る）と比べてはるかに高い70％を超える粗純度（完全長生成物純度）で提供することができる。

【0007】

オリゴヌクレオチド合成は、典型的には、そのステップにおいて高度に効率的な化学変換を利用する。しかしながら、高効率にも関わらず、1つ以上のステップの生成物は、キャップがない場合に多量の不純物を導入し得る1つ以上の反応性官能基、例えばカップリング生成物についての、未反応の5'-OH基及び／又はキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成にキラル補助剤が利用されるときに新規に形成される反応基（例えば、第一級及び／又は第二級アミノ基）を含有し得る。多くの場合、かかる反応性官能基は、それから

生じる不純物を低減するため、オリゴヌクレオチド合成中にキャッピングされる。一部の実施形態において、本開示は、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成で典型的に用いられるようなキャッピングステップが、特に多くのキラル制御された（立体制御された、立体選択的な）オリゴヌクレオチド合成過程について多量の副生成物の発生につながり得るという問題の原因の認識を包含する。とりわけ、本開示は、これらの問題に対処する技術を提供する。

【0008】

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

10

【0009】

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

20

【0010】

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

30

40

【0011】

一部の実施形態において、提供される方法は、オリゴヌクレオチド合成サイクルにおい

50

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

【0012】

一部の実施形態において、本開示は、

リン原子又は糖炭素原子でないキラル原子を含むキラルヌクレオシドホスホロアミダイトを提供すること；及び

硫化又は酸化ステップの直後のキャッピングステップを含む方法を提供する。

【0013】

一部の実施形態において、本開示は、

リン原子でなく且つヌクレオシド単位の原子でないキラル原子を含むキラルヌクレオシドホスホロアミダイトを提供すること；及び

硫化又は酸化ステップの直後のキャッピングステップを含む方法を提供する。

【0014】

一部の実施形態において、本開示は、

ヌクレオシド単位又はその一部を含まないキラル単位に結合する、キラルな結合リン原子を含むオリゴヌクレオチド中間体を提供すること；及び

硫化又は酸化ステップの直後のキャッピングステップを含む方法を提供する。

【0015】

一部の実施形態において、本開示は、

ヌクレオシド単位の原子を含まないキラル単位に結合する、キラルな結合リン原子を含むオリゴヌクレオチド中間体を提供すること；及び

硫化又は酸化ステップの直後のキャッピングステップを含む方法を提供する。

【0016】

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

a) カップリングステップであって、

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

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

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

b) 任意選択で、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含む；

10

20

30

40

50

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

c) 修飾ステップであって

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

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

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

d) 任意選択で、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

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

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

e) 任意選択で、脱ブロック化ステップであって、

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

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

f) 任意選択で、ステップb)～e)を複数回繰り返すこと

を含む。

【0017】

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

【0018】

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

a) カップリングステップであって、

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

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

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

b) 任意選択で、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

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

c) 修飾ステップであって、

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

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

を含み；

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

d) 任意選択で、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

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

を含み；

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

e) 任意選択で、脱ブロック化ステップであって、

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

を含み；

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

【0019】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し、この方法は、1つ以上のサイクルを含み、サイクルの各々は、独立に、以下のステップ：

(1) カップリングステップ；

(2) 任意選択で、修飾前キャッピングステップ；

(3) 修飾ステップ；

(4) 任意選択で、修飾後キャッピングステップ；及び

(5) 脱ブロック化ステップ

を含む。

【0020】

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

【0021】

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

10

20

30

40

50

【0022】

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

【0023】

一部の実施形態において、本開示は、各々が、独立に、例えばホスホロアミダイト化学に基づく従来のオリゴヌクレオチド合成の参照キャッピングステップと同等又は同一である1つ以上のキャッピングステップ、例えば修飾前キャッピングステップ、修飾後キャッピングステップ等を含む技術を提供する。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成の方法及び／又はサイクルにおけるキャッピングステップの位置（又はタイミング）を戦略的に配置することにより、かかるキャッピングステップで形成され得る副生成物を低減する。一部の実施形態において、かかるキャッピングステップは、個別的な別々のキャッピングステップとしてか、又は他のキャッピングステップ（例えば、アミノ基、多くの場合に選択的に5'-OHをキャッピングするキャッピングステップ）と組み合わせるかの何れかで、アミノ基（典型的には第一級及び第二級）が（遊離ヒドロキシル基、特に5'-OHよりも）多くの場合に選択的にキャッピングされた後に配置される。

【0024】

一部の実施形態において、本開示は、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な条件を各々独立に含む1つ以上のキャッピングステップを含む技術を提供する。一部の実施形態において、本開示は、効率的及び／又は典型的なエステル化条件でないアミド化条件を用いる1つ以上のキャッピングステップを含む技術を提供する。当業者が容易に理解するとおり、エステル化及びアミド化について広く研究されており、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な様々な条件及びエステル化と比べたアミド化の選択性及び／又は特異性を評価する様々な方法が当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。例えば、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的な典型的な条件は、対応する効率的なエステル化条件が典型的には従来のキャッピング条件のとおり無水物、塩基及び触媒（例えば、 Ac_2O 、2, 6-ルチジン及びNMI）を必要とすることに伴い、触媒のない無水物及び塩基（例えば、 Ac_2O 及び2, 6-ルチジン）である。一部の実施形態において、本開示は、カップリングステップ、修飾ステップ（例えば、酸化、硫化等）及び1つ以上のキャッピングステップを各々独立に含む1つ以上の合

成サイクルを含む技術を提供し、ここで、カップリングステップ後及び修飾ステップ前の各キャッピングステップは、アミド化条件を含み、エステル化条件を含まない。一部の実施形態において、アミド化条件は、アシル化剤に対して及び／又は支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対して適切な対応する条件下において（同じアシル化剤及び塩基を有する）、0.01体積％、0.02体積％、0.05体積％、0.1体積％、0.2体積％、0.5体積％、1体積％、2体積％、3体積％、4体積％又は5体積％以下のエステル化用触媒を含み、且つ／又は適切な対応する条件下において（同じアシル化剤及び塩基を有する）、約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下のエステル化用触媒を含む。一部の実施形態において、アシル化剤は、無水物である。一部の実施形態において、アシル化剤は、 Ac_2O である。一部の実施形態において、触媒は、NMIである。一部の実施形態において、触媒は、DMAPである。一部の実施形態において、触媒は、求核窒素塩基である。

【0025】

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

【0026】

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



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



10

20

30

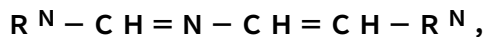
40

50

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

【0027】

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



$B-I I$

の構造の化合物であり、式中、各 R^N は、独立に、 R であり、2つの R 基がそれらの介在原子と一緒にあって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し、ここで、この化合物は $-CH=N-CH=$ を含む。一部の実施形態において、形成される環は、0~10個のヘテロ原子を窒素原子に加えて含む任意選択で置換されている $C_5 \sim 30$ ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換イミダゾリル環である。一部の実施形態において、求核塩基は、置換イミダゾールである。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、 NMI である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換ピリジニル環である。一部の実施形態において、求核塩基は、置換ピリジンである。一部の実施形態において、求核窒素塩基は、 $DMAP$ である。

【0028】

当業者が理解するとおり、求核性、例えば塩基中の塩基性窒素原子の求核性は、幾つかの要因、例えば立体障害、電子密度等に関係する。求核性を評価するための技術は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。加えて又は代わりに、様々な求核性レベルの塩基が周知であり、本開示において評価及び／又は利用することができる。一部の実施形態において、エステル化反応を効率的に触媒することのできる塩基、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成において無水物及び2, 6-フルチジンと併せて未反応の5'-OHの効率的なキャッピングに使用することのできる塩基（例えば、 $DMAP$ 、 NMI 等）は、強求核塩基であり、強求核剤を大幅に低減されたレベルのみを含むか又は全く含まないキャッピングステップ、例えばカップリングステップ後及び修飾ステップ前の任意のキャッピングステップでは回避するか又は低減されたレベルで使用するべきである。一部の実施形態において、強求核塩基は、エステル化において $DMAP$ 又は NMI を有効に置き換えることのできる塩基である。一部の実施形態において、強求核塩基は、従来のオリゴヌクレオチド合成（これは、典型的には、ホスホロアミダイト化学を使用し、キラル補助剤を使用せず、非立体選択的である／立体制御されていないと見なされる）のキャッピングステップにおいて、 $DMAP$ 又は NMI を有効に置き換えることのできる塩基である。

【0029】

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

において、非カップリングステップは、カップリングステップである。一部の実施形態において、非カップリングステップは、修飾ステップである。一部の実施形態において、かかるカップリングステップの直前の非カップリングステップは、カップリング修飾ステップである。

【0030】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0031】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0032】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドは、インターヌクレオチド結合を形成する最初のサイクル前に支持体に負荷される最初のヌクレオシドである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの調製に使用される支持体のオリゴヌクレオチド負荷容量に対するオリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドの当量は、1である。

【0033】

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

【0034】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

各サイクルは、独立に、カップリングステップと、1つ以上のカップリングステップと

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

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

【0035】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0036】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0037】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0038】

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

10

20

30

40

50

実施形態において、触媒は、式B-I-Iの化合物である。一部の実施形態において、触媒は、式B-I-Iの化合物であり、従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成において効率的なカップリングに使用することができる。一部の実施形態において、触媒は、DMA Pである。一部の実施形態において、NM Iにおける強求核塩基である。

【0039】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0040】

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

各サイクルは、独立に、インターヌクレオチド結合を形成し；

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

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

【0041】

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

【0042】

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

10

20

30

40

50

は、NMIである。

【0043】

一部の実施形態において、本開示は、

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

のステップを含むサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し；

サイクルは、ステップを(2)－(3)－(4)の順序で含み；

サイクルは、オリゴヌクレオチドの長さが実現するまで繰り返される。

10

【0044】

一部の実施形態において、本開示は、

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

のステップを含むサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法を提供し；

サイクルは、ステップを(2)－(4)－(3)の順序で含み；

サイクルは、オリゴヌクレオチドの長さが実現するまで繰り返される。

20

【0045】

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

【0046】

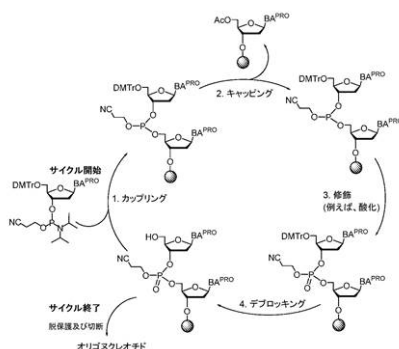
一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾前キャッピングステップである。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、修飾前キャッピング試薬系であるキャッピング試薬系を利用する。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾後キャッピングステップである。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、修飾後キャッピング試薬系であるキャッピング試薬系を利用する。

30

【0047】

一部の実施形態において、適切な参照キャッピング条件は、ホスホロアミダイト化学に基づく従来のオリゴヌクレオチド合成のキャッピング条件である。従来のホスホロアミダイトベースのオリゴヌクレオチド合成の例示的サイクルを以下に記載する。

40



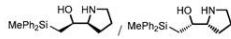
50

【0048】

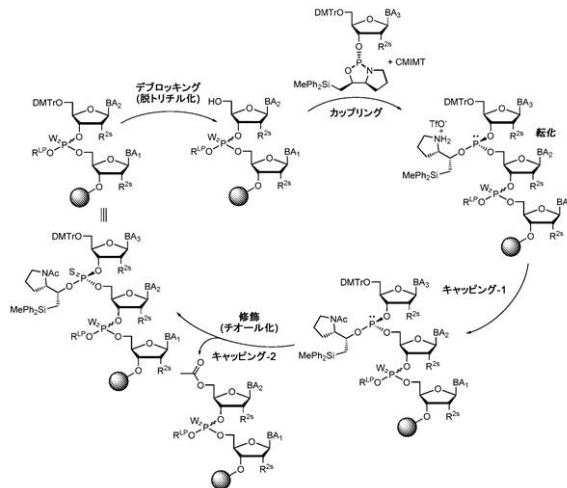
一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、低減されたレベルの強求核塩基のみを含むか又は強求核塩基を全く含まない。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、低減されたレベルのNMIのみを含む。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、NMIを全く含まない。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、低減されたレベルのDMA Pのみを含む。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、DMA Pを全く含まない。

【0049】

一部の実施形態において、提供される技術の例示的サイクルを以下に示し（種々の立体配置の結合リンのためのDPSE補助剤、



）、式中、各 $R^L P$ は、独立に、本開示に記載されるとおりの $-X-L^S-R^5$ であり、BA、W及び R^{2S} の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、キャッピング-2は、修飾後に実施される。一部の実施形態において、キャッピング-1は、修飾前キャッピングステップである。一部の実施形態において、キャッピング-2は、修飾後キャッピングステップである。一部の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化後、次のカップリング前である。



【0050】

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

【0051】

一部の実施形態において、低減されたレベルは、参照薬剤と比べて約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1又は1.2当量以下である。一部の実施形態において、参照薬剤は、アシル化剤である。一部の実施形態において、参照薬剤

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

【0052】

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

【0053】

一部の実施形態において、提供される技術は、1つ以上のキラル補助剤を用いて1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を立体選択的に形成することを含む。一部の実施形態において、提供される技術は、本開示に記載されるとおりの、例えば少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度の単量体ホスホロアミダイトを提供することを含む。多くの実施形態において、提供されるジアステレオマー純度のホスホロアミダイトは、キラル補助剤部分を含む。一部の実施形態において、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合及び／又は非キラルなインターヌクレオチド結合に従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトが利用される。本開示において利用することができるキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に好適なキラル補助剤及びホスホロアミダイトとしては、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書

、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット（これらの各々のキラル補助剤及びホスホロアミダイトについては、独立に参照により本明細書に援用される）に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、キラル補助剤は、本開示に記載されるとおりの式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はII-bのもの又はその塩である。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトは、本開示に記載されるとおりの式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造又はその塩を有する。

【0054】

一部の実施形態において、提供される技術は、本開示に記載されるとおりの式VIIの構造を有するインターヌクレオチド結合の形成を含む。

【0055】

一部の実施形態において、提供される技術は、中間体及び／又は生成物としてのオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、本開示に記載されるとおりの式VIIIのもの又はその塩である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット（これらの各々のオリゴヌクレオチドは、独立に参照により本明細書に援用される）に記載されているものである。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、式VIIIの複数のオリゴヌクレオチド又はその塩のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、提供される中間体及び／又は生成物は、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット（これらの各々のオリゴヌクレオチ

ド組成物は、独立に参照により本明細書に援用される)のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0056】

一部の実施形態において、本開示は、以下を含む組成物を提供する：

複数のオリゴヌクレオチドが修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドを含み；

試薬系が修飾前又は修飾後キャッピング試薬系であり；及び

修飾後キャッピング試薬系が複数のオリゴヌクレオチドに接触する。

【0057】

一部の実施形態において、本開示は、

式B-I又はB-IIIの構造を有する第1の化合物を含むキャッピング試薬系、

-C(O)-N(-)一部分又は-P-S一部分を含む少なくとも1つのインターヌクレオチド結合を各々含む複数のオリゴヌクレオチド

を含む組成物を提供し；

第1の化合物は、複数のオリゴヌクレオチドに対して少なくとも0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50又は100当量のレベルである。

【0058】

一部の実施形態において、本開示は、

式B-I又はB-IIIの構造を有する第1の化合物を含むキャッピング試薬系、

複数のオリゴヌクレオチドであって、複数のオリゴヌクレオチドの各インターヌクレオチド結合は、独立に、-C(O)-N(-)一部分と四価の結合リンとを含むインターヌクレオチド結合である、複数のオリゴヌクレオチド

を含む組成物を提供し；

第1の化合物は、複数のオリゴヌクレオチドに対して少なくとも0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50又は100当量のレベルである。

【0059】

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

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0060】

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

【0061】

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

第1の化合物は、DMA Pである。

【0062】

一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、支持体、例えばオリゴヌクレオチドの調製に使用される固体支持体に取り付けられる。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドのモル量は、それが取り付けられる固体支持体の負荷容量に等しい。

【0063】

一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、1) 共通の塩基配列、2) 共通の骨格結合パターン、及び3) 共通の骨格リン修飾パターンを共有し、ここで、複数のオリゴヌクレオチドは、1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、 $-C(O)-N(-)$ 一部分又は $-P-S-$ 一部分を含む少なくとも1つのインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン及び共通の骨格リン修飾パターンを共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約0.1%~100% (例えば、約1%~100%、5%~100%、10%~100%、20%~100%、30%~100%、40%~100%、50%~100%、60%~100%、70%~100%、80%~100%、90%~100%、95%~100%、50%~90%又は約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又は少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%) は、複数のオリゴヌクレオチドである。

【0064】

一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、式VIIの構造又はその塩の各々である。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット (これらの各々のオリゴヌクレオチドは、独立に参照により本明細書に援用される) のオリゴヌクレオチドである。

【0065】

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

も 50 当量である。一部の実施形態において、レベルは、少なくとも 100 当量である。

【0066】

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

【0067】

とりわけ、本開示は、高い粗純度のオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0068】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0069】

一部の実施形態において、提供されるキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、少なくとも 40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 % 又は 75 % の粗純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から且つ任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から脱塩後及び任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、任意のクロマトグラフ又はゲル精製前である。一部の実施形態において、粗純度は、% 完全長生成物である。一部の実施形態において、粗純度は、UV 260 nm で観察される LC-UV によって評価したときの % 完全長生成物である。

【0070】

一部の実施形態において、DS は、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 85 % である。一部の実施形態において、DS は、少な

10

20

30

40

50

くとも 90% である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 92% である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 95% である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 96% である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 97% である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 98% である。一部の実施形態において、DS は、少なくとも 99% である。一部の実施形態において、DS は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンにおけるジアステレオ選択性及び／又はそのジアステレオ純度である。

【0071】

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



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



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



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

【0072】

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

態において、N c は、1～7である。一部の実施形態において、N c は、1～6である。一部の実施形態において、N c は、1～5である。一部の実施形態において、N c は、1である。一部の実施形態において、N c は、2である。一部の実施形態において、N c は、3である。一部の実施形態において、N c は、4である。一部の実施形態において、N c は、5である。一部の実施形態において、N c は、6である。一部の実施形態において、N c は、7である。一部の実施形態において、N c は、8である。一部の実施形態において、N c は、9である。一部の実施形態において、N c は、10である。一部の実施形態において、N c は、11である。一部の実施形態において、N c は、12である。一部の実施形態において、N c は、13である。一部の実施形態において、N c は、14である。一部の実施形態において、N c は、15である。一部の実施形態において、N c は、16である。一部の実施形態において、N c は、17である。一部の実施形態において、N c は、18である。一部の実施形態において、N c は、19である。一部の実施形態において、N c は、20である。一部の実施形態において、N c は、21である。一部の実施形態において、N c は、22である。一部の実施形態において、N c は、23である。一部の実施形態において、N c は、24である。一部の実施形態において、N c は、25である。

10

【0073】

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

20

【0074】

本開示では、様々な支持体、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものを利用することができる。一部の実施形態において、支持体は、ポリマーである。一部の実施形態において、支持体は、固体支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は、ポリマー、例えばポリスチレンである。一部の実施形態において、固体支持体は、Primer Support（例えば、Primer Support 5G、Primer Support 200等）である。一部の実施形態において、固体支持体は、NittoPhase支持体（例えば、NittoPhase HL、NittoPhase UnyLinker等）である。一部の実施形態において、固体支持体は、コントロールドポアガラス（CPG）である。一部の実施形態において、固体支持体、例えば特定のポリスチレン系固体支持体の体積は、オリゴヌクレオチド合成中、例えば異なる合成

30

40

50

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

10

【0075】

支持体を使用するオリゴヌクレオチド合成において、典型的には、オリゴヌクレオチドは、リンカーを介して支持体に結合する。本開示では、幾つものリンカー、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書等に記載されるものを利用することができる。一部の実施形態において、本開示は、設計されたリンカーを提供する。

20

【0076】

一部の実施形態において、支持体は、アミノ基で官能化される。一部の実施形態において、支持体は、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ で官能化され、ここで、 $-\text{CH}_2$ -末端が支持体、例えばCPGに連結される。一部の実施形態において、第1のリンカーが $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、ここで、 $-\text{CH}_2$ -末端が支持体、例えばCPGに連結され、且つ $-\text{NH}-$ がヌクレオシド、例えば3'-OHに第2のリンカー、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を介して連結され、式中、 n は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 n は、1である。一部の実施形態において、 n は、7である。

30

【0077】

一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、 $-\text{CH}_2$ -末端が支持体、例えばCPGに連結され、且つ $-\text{NH}-$ がヌクレオシド、例えば3'-OHに第2のリン

40

50

カー、例えば $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$ を介して連結される。

【0078】

一部の実施形態において、必ずしも利用可能なアミノ部分の全てについて、例えば第2のリンカー $-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$ を介してヌクレオシドが負荷されるわけではない。一部の実施形態では、一部の利用可能なアミノ部分がアシル基、例えば $-C(O)-R$ でキャッピングされ、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-(CH_2)_m-NH-C(O)-X-(CH_2)_p-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)_m-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$ 又は $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-NH-C(O)-X-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-(CH_2-CH_2-CH_2-O)_m-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-R$ (式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである) を形成することができ、それにより支持体の単位負荷容量を調整することができる。一部の実施形態において、Rは、 $-(CH_2)_o-$ であり、式中、oは、0~20である。

【0079】

一部の実施形態において、oは、0~12である。一部の実施形態において、oは、0である。一部の実施形態において、oは、1である。一部の実施形態において、oは、2である。一部の実施形態において、oは、3である。一部の実施形態において、oは、4である。一部の実施形態において、oは、5である。一部の実施形態において、oは、6である。一部の実施形態において、oは、7である。一部の実施形態において、oは、8である。一部の実施形態において、oは、9である。一部の実施形態において、oは、10である。一部の実施形態において、oは、11である。一部の実施形態において、oは、12である。一部の実施形態において、oは、13である。一部の実施形態において、oは、14である。一部の実施形態において、oは、15である。

【0080】

一部の実施形態において、以下の構造：

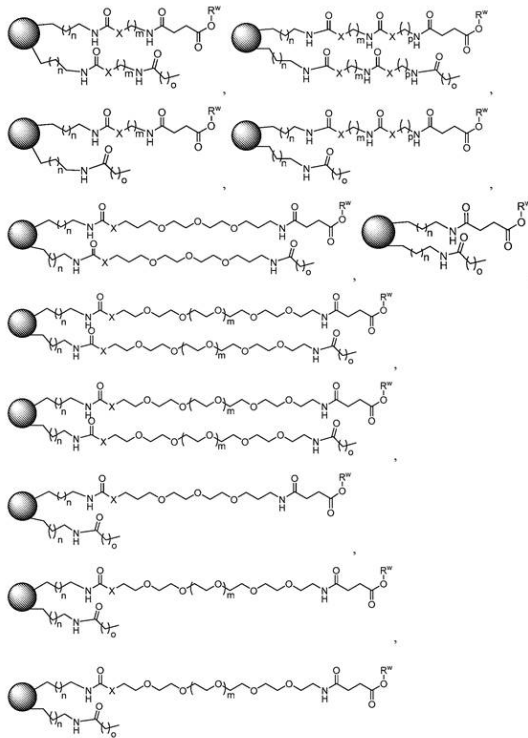
10

20

30

40

50



10

20

を有する第1のヌクレオシドの負荷後の提供される支持体であり、式中、 $-O-R^w$ は、本開示に記載されるとおりのヌクレオシド部分であり、



は、本開示に記載されるとおりの支持体であり、及び他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、

【0081】

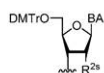
一部の実施形態において、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ であり、mは、3～15であり、nは、1又は7であり、oは、0～12であり、及びpは、3～15である。一部の実施形態において、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ であり、mは、0～10であり、nは、1又は7であり、oは、0～12であり、及びpは、3～15である。

30

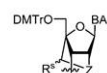
【0082】

一部の実施形態において、 $-O-R^w$ は、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのヌクレオシド部分である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、 R^w は、

40



であり、式中、 R^{2s} は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^w は、



50

であり、式中、各可変要素は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、BAは、A、T、C、U、G及び5mCから選択される保護された核酸塩基である。一部の実施形態において、BAは、C(N-4-Ac又はBz)、5-Me-C(N-4-Ac又はBz)、U、T、A(N-6-Bz)又はG(N-2-iBu)であり、R^{2s}は、-OH、-H、-F、-OCH₃又は-OCH₂CH₂OCH₃であり、Zは、-O-、-S-、-CH₂-であり、及びR^sは、-CH₃、-OCH₃又は-CH₂CH₃である。

【0083】

オリゴヌクレオチド合成は、典型的には脱ブロック化ステップを含み、これは、ブロック化されたヒドロキシル基を次のステップ、例えばカップリングステップのために脱ブロック化するものであり、これは、次のステップ、例えばカップリングステップに關与すべきでないキャッピングされたヒドロキシル基をインタクトに保つ。本開示では、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレットに記載されるものを含め、様々な脱ブロック化条件を利用することができる。一部の実施形態において、脱ブロック化によりDMT保護ヒドロキシルからDMT基が除去される（脱トリチル化）。一部の実施形態において、脱ブロック化は、オリゴヌクレオチドに酸を接触させることにより実施される。一部の実施形態において、酸は、トリクロロ酢酸又はジクロロ酢酸である。一部の実施形態において、脱ブロック化条件は、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン、トルエン等）中2%トリクロロ酢酸(TCA)又は3%ジクロロ酢酸(DCA)である。

【0084】

カップリングステップによってインターヌクレオチド結合が形成され、これは、既存のオリゴヌクレオチドにヌクレオシド単位を加えるものである。一部の実施形態において、カップリングステップ中に形成されるインターヌクレオチド結合は、亜リン酸トリエステル結合である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、例えば、典型的にはキラル補助剤部分を含む、ジアステレオマー的に純粋なホスホロアミダイトを使用したキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成にあるとおり、キラル制御して形成することができる。カップリング条件は、広く報告されており、本開示では、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレットに記載されるものを含め、多くを利用することができる。一部の実施形

10

20

30

40

50

態において、カップリング試薬系は、ヌクレオシドホスホロアミダイトと活性化剤とを含む。提供される技術では、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレットに記載されるもの並びに本開示に記載されるとおりの式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造を有するもの又はその塩を含め、様々なホスホロアミダイトを使用し得る。例示的活性化剤としては、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット及び米国特許第9403865号明細書（これらの各々の活性化剤は、独立に参照により本明細書に援用される）に記載されるものが挙げられる。一部の実施形態において、活性化剤は、CMP Tである。一部の実施形態において、活性化剤は、CMIM Tである。一部の実施形態において、活性化剤は、ETTである。一部の実施形態において、条件、例えばホスホロアミダイトの濃度、活性化剤の濃度、接触時間、溶媒等は、例えば、粗純度、収率等が改善されるようにカップリング毎に最適化することができる。

【0085】

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

【0086】

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

10

20

30

40

50

の実施形態において、硫化は、亜リン酸結合を四配位ホスホロチオエートトリエステルインターヌクレオチド結合（例えば、 $-P(=O)(S-L^S-R^5)-$ 、式中、 $-L^S-R^5$ は、水素でない）に変換する。例示的修飾及び関連技術としては、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレットに記載されるものが挙げられる。

【0087】

一部の実施形態において、提供される技術は、修飾試薬、例えば酸化試薬、硫化試薬等の選択に関してより高い柔軟性を提供する。例えば、既報告のキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成において好結果が出ない傾向のある試薬を本開示の技術と共に利用して、有意に改善された満足のいく結果をもたらすことができる。

【0088】

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

【0089】

所望の鎖長が実現した後、オリゴヌクレオチドは完全に脱保護し、精製及び／又は更なる使用のため支持体から切断することができる。本開示では、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレットに記載されるものを含め、様々な切断及び／又は脱保護技術を利用することができる。当業者が理解するとおり、切断及び／又は脱保護条件は、オリゴヌクレオチド合成中に用いられる化学、例えばオリゴヌクレオチドを支持体に連結するリンカーの特性、塩基及び／又は糖ブロック基の特性、キラル部分の特性等に依存し得る。一部の実施形態において、キラル補助剤、例えばDPSE型のキラル補助剤の除去は、TEA-HFの使用を含む。一部の実施形態において、本開示は、意外にも、CPG支持体を使用したオ

リゴヌクレオチド合成への T E A - H F の利用が成功し得ることを実証した。

【0090】

本開示に係る提供される技術では、非天然の修飾された糖及び核酸塩基を含め、各種の糖及び核酸塩基、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレットに記載される糖及び核酸塩基を利用することができる。

10

【0091】

一部の実施形態において、提供される技術は、オリゴヌクレオチドの大規模調製に有用である。一部の実施形態において、規模は、100g以上である。一部の実施形態において、規模は、200g以上である。一部の実施形態において、規模は、500g以上である。一部の実施形態において、規模は、少なくとも1000g又はそれを超える。

20

【0092】

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

30

【0093】

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

40

a) カップリングステップであって、

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

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

50

リング生成物を含むカップリング生成物組成物を提供することを含むステップ；

b) 任意選択で、修飾前キャッピングステップであって、

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

c) 修飾ステップであって、

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

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

d) 任意選択で、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

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

e) 任意選択で、脱ブロック化ステップであって、

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

【0094】

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

【0095】

本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、オリゴマー化合物は、オリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、複数のオリゴマー化合物を含む組成物は、複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、カップリングステップは、本開示にオリゴヌクレオチド合成に関して記載されるとおりのカップリングステップである。一部の実施形態において、脱ブロック化された化合

10

20

30

40

50

物は、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド、例えばオリゴヌクレオチド合成サイクルにおける脱ブロック化ステップ後のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、脱ブロック化された単量体単位は、脱ブロック化された5'末端ヌクレオシド単位である。一部の実施形態において、遊離連結基は、遊離5'-ヒドロキシル基である。一部の実施形態において、カップリング試薬系は、オリゴヌクレオチド合成サイクルにおけるカップリング試薬系である。一部の実施形態において、パートナー化合物は、本明細書にオリゴヌクレオチド合成に関して記載されるホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、カップリング生成物は、オリゴヌクレオチド合成においてカップリング後に形成されるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、脱ブロック化された単量体単位の連結基とパートナー化合物の単量体単位とを結合する結合は、カップリングステップ中に形成されるインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピングステップである。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピング前試薬系である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物組成物は、オリゴヌクレオチド合成における修飾前キャッピングステップ後の組成物である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾前キャッピングステップ後に形成される生成物である。一部の実施形態において、修飾ステップは、オリゴヌクレオチド合成で用いられるとおりの修飾ステップである。一部の実施形態において、本開示に記載されるオリゴヌクレオチド合成で実証されるとおりの修飾ステップは、インターヌクレオチド結合を修飾する。一部の実施形態において、修飾生成物組成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾ステップ後に提供されるオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、修飾生成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾ステップ後に提供されるオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピングステップである。一部の実施形態において、修飾後キャッピング試薬系は、本開示に記載されるとおりのオリゴヌクレオチド合成におけるキャッピング後試薬系である。一部の実施形態において、修飾後キャッピング生成物組成物は、オリゴヌクレオチド合成における修飾後キャッピングステップ後の組成物である。一部の実施形態において、修飾後キャッピング生成物は、オリゴヌクレオチド合成において修飾後キャッピングステップ後に形成される生成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化ステップは、本開示にオリゴヌクレオチド合成に関して記載されるとおりの脱ブロック化ステップである。一部の実施形態において、非連結基は、アミノ基である。一部の実施形態において、キラル制御されたキラル中心は、キラル制御された結合リン中心である。一部の実施形態において、単量体単位内にはないキラル原子を含むキラルなパートナー化合物は、そのヌクレオシド単位になく且つPでないキラル中心を含むホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、試薬系は、エステル化触媒を含まず、DMA Pを含まず、且つNMIを含まない。

【図面の簡単な説明】

【0096】

【図1】図1は、B6についての粗UPLCクロマトグラムである。

【図2】図2は、B19についての粗UPLCクロマトグラムである。

【図3】図3は、B56についての粗UPLCクロマトグラムである。

【図4A】図4(A)は、B110についての粗UPLCクロマトグラム(NAP後)である。

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

【発明を実施するための形態】

【0097】

1. 定義

本明細書で使用される場合、別に記載のない限り、以下の定義が適用されるものとする

。本開示の目的のために、化学元素は、元素周期表 (Periodic Table of the Elements)、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定される。加えて、有機化学の一般的原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 並びに“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. b. 及び March, J., John Wiley & Sons, New York:2001に記載されている。

【0098】

脂肪族：本明細書で使用される場合、「脂肪族」は、完全に飽和であるか、又は1つ若しくは複数の不飽和の単位を含む直鎖（即ち非分岐）若しくは分岐、置換若しくは非置換炭化水素鎖、或いは完全に飽和であるか又は1つ若しくは複数の不飽和の単位を含む、置換若しくは非置換単環、二環若しくは多環式炭化水素環又はそれらの組み合わせを意味する。特に指定されない限り、脂肪族基は、1～100個の脂肪族炭素原子を含む。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～9個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～7個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含む。更に別の実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含み、また別の実施形態では、脂肪族基は、1、2、3又は4個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基として、限定はされないが、直鎖若しくは分岐状、置換若しくは非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基及びそのハイブリッドが挙げられる。

【0099】

アルキル：本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語には、当技術分野での通常の意味が付与され、直鎖アルキル基、分岐アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基及びシクロアルキル置換アルキル基をはじめとする飽和脂肪族基が挙げられる。一部の実施形態では、アルキルは、1～100炭素原子を有する。幾つかの実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格に約1～20個の炭素原子（例えば、直鎖の場合には $C_1 \sim C_{20}$ 、分岐鎖の場合には $C_2 \sim C_{20}$ ）或いは約1～10個を有する。一部の実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造に約3～10個の炭素原子を有し（その場合、こうした環は、単環、二環若しくは多環式である）或いはその環構造に約5、6又は7個の炭素を有する。一部の実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であり得、ここで、低級アルキル基は、1～4個の炭素原子（例えば、直鎖低級アルキルの場合、 $C_1 \sim C_4$ ）を含む。

【0100】

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

【0101】

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

10

【0102】

キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物：用語「キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物」、「キラル制御された核酸組成物」などは、本明細書で使用されるとき、1) 共通の塩基配列、2) 共通の骨格結合パターン、及び3) 共通の骨格リン修飾パターンを共有する複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）を含む組成物を指し、ここで、複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）は、1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有し（キラル制御されたインターヌクレオチド結合）、且つ組成物中の複数のオリゴヌクレオチド（又は核酸）のレベルが（例えば、1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合を形成するキラル制御されたオリゴヌクレオチド調製を通じて）ランダムでない／所定のものである。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列、存在する場合には同じ核酸塩基、糖及びインターヌクレオチド結合修飾並びに同じ立体化学（R_p又はS_p）を1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リンキラル中心において独立に共有し、しかし、特定の結合リンキラル中心の立体化学は異なり得る。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約0.1%～100%、（例えば、約1%～100%、5%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、95%～100%、50%～90%又は約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又は少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%）は、複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、共通の塩基配列を共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約0.1%～100%、（例えば、約1%～100%、5%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、95%～100%、50%～90%又は約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又は少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%）は、複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン及び共通の骨格リン修飾パターンを共有するキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約0.1%～100%、（例えば、約1%～100%、5%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～

20

30

40

50

100%、90～100%、95～100%、50%～90%又は約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又は少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%)は、複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、所定のレベルは、組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列を共有する(例えば、複数のオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドタイプの)組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列、共通の骨格結合パターン及び共通の骨格リン修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの、又は共通の塩基配列、共通の塩基修飾パターン、共通の糖修飾パターン、共通のインターヌクレオチド結合タイプパターン及び/又は共通のインターヌクレオチド結合修飾パターンを共有する組成物中の全てのオリゴヌクレオチドの約0.1%～100%、(例えば、約1%～100%、5%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、95%～100%、50%～90%又は約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%又は少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%若しくは99%)は、複数のオリゴヌクレオチドである。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、約1～50(例えば、約1～10、1～20、5～10、5～20、10～15、10～20、10～25、10～30又は約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20)のキラルなインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、複数のオリゴヌクレオチドは、約0.1%～100%(例えば、約1%～100%、5%～100%、10%～100%、20%～100%、30%～100%、40%～100%、50%～100%、60%～100%、70%～100%、80%～100%、90%～100%、95%～100%、50%～90%、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%若しくは100%又は少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%若しくは99%)のキラルなインターヌクレオチド結合に同じ立体化学を共有する。一部の実施形態において、各キラルなインターヌクレオチド結合は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、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、全てのキラルなインターヌクレオチド結合がキラル制御されたインターヌクレオチド結合であるわけではなく、組成物は、部分的にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、所定のレベルの個別のオリゴヌクレオチド又は核酸タイプを含む。例えば、一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、1つのオリゴヌクレオチドタイプを所定のレベルで含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、2つ以上のオリゴヌクレオチドタイプを各々独立に所定のレベルで含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、複数のオリゴヌクレオチドタイプを各々独立に所定のレベルで含む。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、あるオリゴヌクレオチドタイプのオリゴヌクレオチドの組成物であり、この組成物は、所定のレベルのそのオリゴヌクレオチドタイプの複数のオリゴヌクレオチドを含む。

【0103】

10

20

30

40

50

脂環族：用語「脂環族」は、本明細書で使用されるとき、例えば3～30員環を有する飽和又は部分不飽和の脂肪族単環式、二環式又は多環式の環系を指し、ここで、脂肪族環系は、任意選択で置換されている。脂環族基としては、限定なしに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル及びシクロオクタジエニルが挙げられる。一部の実施形態において、シクロアルキルは、3～6個の炭素を有する。用語「脂環族」には、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチルなどの1つ以上の芳香環又は非芳香環に縮合した脂肪族環も含まれ得、ここで、ラジカル又は結合点は、脂肪族環上にある。一部の実施形態において、炭素環式基は、二環である。一部の実施形態において、炭素環式基は、三環である。一部の実施形態において、炭素環式基は、多環である。一部の実施形態において、「脂環族」（又は「炭素環」又は「シクロアルキル」）は、単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素又は完全に飽和しているか、若しくは1単位以上の不飽和を含有するが、芳香族ではない $C_8 \sim C_{10}$ 二環式炭化水素又は完全に飽和しているか、若しくは1単位以上の不飽和を含有するが、芳香族ではない $C_9 \sim C_{16}$ 三環式炭化水素を指す。

【0104】

ハロゲン：用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br又はIを意味する。

【0105】

ヘテロ脂肪族：「ヘテロ脂肪族」という用語は、当技術分野におけるその通常の意味が付与され、1つ又は複数の炭素原子が1つ又は複数のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リンなど）で置換されている、本明細書に記載のと通りの脂肪族基を指す。

【0106】

ヘテロアルキル：「ヘテロアルキル」という用語は、当技術分野におけるその通常の意味が付与され、1つ又は複数の炭素原子がヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リンなど）で置換されている本明細書に記載のアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例として、限定はされないが、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）-、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニルなどが挙げられる。

【0107】

ヘテロアリール：「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル-」という用語は、単独又はより大きい部分（例えば、「ヘテロアラールキル」若しくは「ヘテロアラールコキシ」の一部として用いられ、例えば計5～30環員を有する単環、二環若しくは多環系を指し、ここで、その系の少なくとも1つの環は、芳香族であり、少なくとも1つの芳香環原子は、ヘテロ原子である。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄である。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、5～10個の環原子（即ち単環、二環又は多環式）を有し、一部の実施形態では、5、6、9若しくは10個の環原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は、環状アレイ内に共有される6、10又は14 π 電子を有し；炭素原子の他に、1～5個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基としては、限定しないが、チエニル、フラニル、ピロニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル及びプテリジニルが挙げられる。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、ビピリジルなどのヘテロビアリール基である。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル-」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロ芳香環が、1つ若しくは複数のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環と融合しており、結合基若しくは結合点がヘテロ芳香環上にある基も含む。非限定的な例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H

10

20

30

40

50

）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環、二環又は多環式であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」という用語と置き換え可能に用い得、これらの用語は何れも、任意選択で置換される環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリール基により置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル及びヘテロアリール部分は独立に、任意選択で置換される。

【0108】

ヘテロ原子：「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素ではない原子を意味する。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、硫黄、窒素、リン、ホウ素又はケイ素（窒素、硫黄、リン又はケイ素の任意の酸化型；複素環の任意の塩基性窒素若しくは置換可能な窒素の4級化型（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合などのN）、NH（ピロリジニルの場合など）又はNR⁺（N-置換ピロリジニルの場合など）；などを含む）である。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、ホウ素、窒素、酸素、ケイ素、硫黄又はリンである。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素、ケイ素、硫黄又はリンである。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄である。

【0109】

ヘテロシクリル：本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式基」及び「複素環」という用語は、置き換え可能に使用され、飽和若しくは部分不飽和で、1つ又は複数のヘテロ原子環原子を有する単環、二環若しくは多環式環部分（例えば、3～30員の）を指す。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、ホウ素、窒素、酸素、ケイ素、硫黄又はリンである。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素、ケイ素、硫黄又はリンである。一部の実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄である。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、飽和若しくは部分不飽和の何れかであり、且つ炭素原子以外に、1つ又は複数、好ましくは1～4個のヘテロ原子（上に定義したとおり）を有する、安定な5～7員単環又は7～10員二環式複素環部分である。複素環の環原子に関して用いられるとき、「窒素」という用語は、置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄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若しくは部分不飽和環の場合、窒素は、N（3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合など）、NH（ピロリジニルの場合など）又は⁺NR（N-置換ピロリジニルの場合など）であり得る。複素環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子においてそのペンダント基に結合することができ、これにより、安定な構造が得られ、また、環原子の何れかを任意選択で置換することもできる。こうした飽和若しくは部分不飽和複素環式ラジカル例としては、限定しないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル及びキヌクリジニルが挙げられる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」及び「複素環式ラジカル」は、本明細書では同義的に使用され、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル又はテトラヒドロキノリニルなど、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリール、ヘテロアリール又は脂環族環に縮合した基も含まれ、ここで、ラジカル又は結合点は、ヘテロ脂肪族環上にある。ヘテロシクリル基は、単環、二環又は多環であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル及びヘテロシクリル部分は、独立に、任意選択で置換されている。

【0110】

インターヌクレオチド結合：本明細書で使用される場合、語句「インターヌクレオチド結合」は、概して、オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位間のリン含有結合を指し、これは、典型的には、2つの隣接する糖部分を一体に結合するものであり、「糖間結合」及

10

20

30

40

50

び「リン原子架橋」と同義である。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、天然に存在するDNA及びRNA分子に見られるとおりのホスホジエステル結合である（天然リン酸結合）。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、「修飾インターヌクレオチド結合」であり、ここで、ホスホジエステル結合の各酸素原子は、任意選択で、且つ独立に、有機又は無機部分によって置き換えられる。一部の実施形態において、かかる有機又は無機部分は、限定はされないが、 $=S$ 、 $=Se$ 、 $=NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SeR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $B(R')_3$ 、 $-S-$ 、 $-Se-$ 及び $-N(R')-$ から選択され、式中、各 R' は、独立に、以下に定義及び記載するとおりである。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、リン酸トリエステル結合、ホスホロチオエートジエステル結合



又は修飾ホスホロチオエートトリエステル結合である。当業者によれば、インターヌクレオチド結合が結合中の酸又は塩基部分の存在に起因して所与のpHでアニオン又はカチオンとして存在し得ることが理解される。

【0111】

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

【0112】

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

【0113】

オリゴヌクレオチド：用語「オリゴヌクレオチド」は、核酸塩基（天然又は非天然）、糖（天然又は非天然）及びインターヌクレオチド結合（天然又は非天然）の任意の組み合わせを含む、ヌクレオチド単量体のポリマー又はオリゴマーを指す。本開示のオリゴヌクレオチドは、様々な長さであり得る。詳細な実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約2～約200ヌクレオチド長の範囲であり得る。様々な実施形態において、オリゴヌクレオチドは、長さが約4～約10ヌクレオチド長、約10～約50ヌクレオチド長、約20～約50ヌクレオチド長、約15～約30ヌクレオチド長又は約20～約30ヌクレオチド長の範囲であり得る。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、約9～約39ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも4ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも5ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも6ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも7ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも8ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも9ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも

10

20

30

40

50

10ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも11ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも12ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも15ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも20ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも25ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも30ヌクレオチド長である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも18ヌクレオチド長の相補鎖の二重鎖である。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、少なくとも21ヌクレオチド長の相補鎖の二重鎖である。

【0114】

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

【0115】

医薬組成物：本明細書で使用されるとき、用語「医薬組成物」は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された活性薬剤を指す。一部の実施形態において、活性薬剤は、関連性のある集団に投与したとき、所定の治療効果を実現する確率が統計的に有意であることを示す治療レジメンにおける投与に適切な単位用量の分量で存在する。一部の実施形態において、医薬組成物は、以下：経口投与、例えば飲薬（水性又は非水性溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば頬側、舌下及び全身吸収を目標とするもの、ボラス、粉末、顆粒、舌への適用向けのペースト；例えば滅菌溶液又は懸濁液又は徐放性製剤としての、例えば皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与；例えば、クリーム、軟膏又は制御放出パッチ又は皮膚、肺若しくは口腔に適用されるスプレーとしての局所適用；例えば、ペッサリー、クリーム又は泡としての腔内又は直腸内；舌下；眼内；経皮；又は鼻腔、肺及び他の粘膜表面に対して適合されたものを含め、固体又は液体形態での投与用に特別に製剤化され得る。

【0116】

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

【0117】

薬学的に許容可能な担体：本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な担体」は、ある器官、又は体の一部分から別の器官、又は体の一部分への対象化合物の運搬又は輸送に関わる、材料を封入する液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤又は溶媒など、薬学的に許容可能な材料、組成物又は媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり且つ患者にとって有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体としての役割を果たし得る材料の幾つかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬ワックスなどの賦形剤；ピーナツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール類；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル類、ポリカーボネート類及び／又はポリ無水物類；及び医薬製剤に利用される他の非毒性の適合性のある物質が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0118】

薬学的に許容可能な塩：用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書で使用されるとき、薬学的コンテキストでの使用に適切であるかある化合物の塩、即ち妥当な医学的判断の範囲内において、必要以上の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わない、ヒト及び下等動物の組織との接触における使用に好適な且つ合理的なリスク対効果比に相応の塩を指す。薬学的に許容可能な塩は、周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、薬学的に許容可能な塩について、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) に詳細に記載している。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、非毒性の酸付加塩が挙げられ、これは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸と共に又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸と共に形成されるか、又はイオン交換など、他の公知の方法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、限定はされないが、提供される化合物の酸性基（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のホスホロチオエート結合基等）が塩基と共に形成するものなど、非毒性の塩基付加塩が挙げられる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が挙げられる。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、アンモニウム塩（例えば、 $-N(R)_3^+$ ）である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、ナトリウム塩である。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第4級アンモニウム並びにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1～6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【0119】

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

調製を通じて実現される。

【0120】

保護基：語句「保護基」は、本明細書で使用されるとき、潜在的に反応性のある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。かかる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並びにアルデヒド及びケトンのそれぞれアセタール及びケタールが挙げられる。「Si 保護基」は、Si-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）、Si-トリアリール、Si-アルキル-ジフェニル（例えば、*t*-ブチルジフェニルシリル）又は Si-アリール-ジアルキル（例えば、Si-フェニルジアルキル）など、Si 原子を含む保護基である。概して、Si 保護基は、酸素原子に結合する。保護基化学の分野は、レ

10

【0121】

保護ヒドロキシル基は、当技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999（その全体が参照により本明細書に援用される）に詳細に記載されるものが挙げられる。好適な保護ヒドロキシル基の例としては、更に、限定はされないが、エステル類、炭酸塩、スルホン酸塩、アリルエーテル類、エーテル類、シリルエーテル類、アルキルエーテル類、アリールアルキルエーテル類及びアルコキシアルキルエーテル類が挙げられる。好適なエステル類の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、吉草酸塩、クロトン酸塩及び安息香酸塩が挙げられる。好適なエステル類の具体的な例としては、ギ酸塩、ベンゾイルギ酸塩、クロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、*p*-クロロフェノキシ酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、4-オキソペンタン酸塩、4, 4-（エチレンジチオ）ペンタン酸塩、ピバル酸塩（トリメチル酢酸塩）、クロトン酸塩、4-メトキシクロトン酸塩、安息香酸塩、*p*-安息香酸ベンジル、2, 4, 6-トリメチル安息香酸塩が挙げられる。好適な炭酸塩の例としては、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*-ニトロベンジル炭酸塩が挙げられる。好適なシリルエーテル類の例としては、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類が挙げられる。好適なアルキルエーテル類の例としては、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の誘導体が挙げられる。アルコキシアルキルエーテル類としては、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、 β -（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-イルエーテルなど、アセタール類が挙げられる。好適なアリールアルキルエーテル類の例としては、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-ピコリルエーテル類が挙げられる。

20

30

40

【0122】

保護アミンは、当技術分野において周知であり、Greene（1999）に詳細に記載されるものが挙げられる。好適なモノ保護アミン類としては、更に、限定はされないが、アラルキルアミン類、カルバミン酸塩、アリルアミン類、アミド類などが挙げられる。好適なモノ保護アミノ部分の例としては、*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（-NHAlloc）、ベ

50

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 (—NH Bn)、フルオレニルメチルカルボニル (—NH Fmoc)、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、 ϵ -ブチルジフェニルシリルなどが挙げられる。好適なジ保護アミン類としては、上記にモノ保護アミン類として記載したもののから独立に選択される2つの置換基で置換されているアミン類が挙げられ、更に、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドなど、環状イミド類が挙げられる。好適なジ保護アミン類としては、ピロール類など、2, 2, 5, 5-テトラメチル- [1, 2, 5] アザジシロリジンなど、及びアジドも挙げられる。

【0123】

保護アルデヒド類は、当技術分野において周知であり、Greene (1999) に詳細に記載されるものが挙げられる。好適な保護アルデヒド類としては、更に、限定はされないが、非環状アセタール類、環状アセタール類、ヒドラゾン類、イミン類などが挙げられる。かかる基の例としては、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-ジオキサソラン類、1, 3-ジオキサソラン類、セミカルバゾン類及びこれらの誘導体が挙げられる。

【0124】

保護カルボン酸は、当技術分野において周知であり、Greene (1999) に詳細に記載されるものが挙げられる。好適な保護カルボン酸としては、更に、限定はされないが、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族エステル類、任意選択で置換されているアリールエステル類、シリルエステル類、活性化エステル類、アミド類、ヒドラジド類などが挙げられる。かかるエステル基の例としては、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挙げられ、ここで、各基は、任意選択で置換されている。更なる好適な保護カルボン酸としては、オキサゾリン類及びオルトエステル類が挙げられる。

【0125】

保護チオール類は、当技術分野において周知であり、Greene (1999) に詳細に記載されるものが挙げられる。好適な保護チオールとしては、更に、限定はされないが、ジスルフィド類、チオエーテル類、シリルチオエーテル類、チオエステル類、チオ炭酸塩及びチオカルバメート類などが挙げられる。かかる基の例としては、幾つか例を挙げれば、限定はされないが、アルキルチオエーテル類、ベンジル及び置換ベンジルチオエーテル類、トリフェニルメチルチオエーテル類及び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。

【0126】

置換：本明細書に記載されるとおり、本開示の化合物は、任意選択で置換されている部分及び／又は置換されている部分を含み得る。一般に、用語「置換される」は、用語「任意選択で」が前に置かれるか否かに関わらず、指定部分の1つ又は複数の水素が好適な置換基で置換されることを意味する。別に指示されない限り、「任意選択で置換される」基は、基の置換可能な位置の各々に好適な置換基を有することができ、何れか所与の構造内の2つ以上の位置が、指定された群から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じであるか又は異なり得る。本開示により考慮される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、その生産、検出並びに特定の実施形態ではその回収、精製及び本明細書に開示される1つ又は複数の目的のための使用を可能にする条件に付されたとき、実質的に変化しない化合物を指す。一部の実施形態において、例示的置換基を以下に記載する。

【0127】

好適な一価置換基は、ハロゲン；—(CH₂)_{0~4}R[○]；—(CH₂)_{0~4}OR[○]；—O(CH₂)_{0~4}R[○]、—O—(CH₂)_{0~4}C(O)OR[○]；—(CH₂)_{0~4}C

10

20

30

40

50

$H(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}Ph(R^{\circ})$ (で置換され得る); $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph(R^{\circ})$ (で置換され得る); $-CH=CHPh(R^{\circ})$ (で置換され得る);
 $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル (R° で置換され得る); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)N(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})C(S)N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)N(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSi(R^{\circ})_3$; $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)N(R^{\circ})_2$; $-C(S)N(R^{\circ})_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)N(R^{\circ})_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2N(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)N(R^{\circ})_2$; $-Si(R^{\circ})_3$; $-OSi(R^{\circ})_3$; $-P(R^{\circ})_2$; $-P(OR^{\circ})_2$; $-P(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-OP(R^{\circ})_2$; $-OP(OR^{\circ})_2$; $-OP(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-P[N(R^{\circ})_2]_2$; $-P(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-P(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-OP[N(R^{\circ})_2]_2$; $-OP(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-OP(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-N(R^{\circ})P(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(OR^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-N(R^{\circ})P[N(R^{\circ})_2]_2$; $-N(R^{\circ})P(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-N(R^{\circ})P(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-B(R^{\circ})_2$; $-B(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-B(OR^{\circ})_2$; $-OB(R^{\circ})_2$; $-OB(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-OB(OR^{\circ})_2$; $-P(O)(R^{\circ})_2$; $-P(O)(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-P(O)(R^{\circ})(SR^{\circ})$; $-P(O)(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-P(O)(OR^{\circ})_2$; $-P(O)(SR^{\circ})_2$; $-P(O)(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-P(O)(SR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-P(O)(OR^{\circ})(SR^{\circ})$; $-P(O)[N(R^{\circ})_2]_2$; $-OP(O)(R^{\circ})_2$; $-OP(O)(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-OP(O)(R^{\circ})(SR^{\circ})$; $-OP(O)(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(SR^{\circ})_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-OP(O)(SR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-OP(O)(OR^{\circ})(SR^{\circ})$; $-OP(O)[N(R^{\circ})_2]_2$; $-SP(O)(R^{\circ})_2$; $-SP(O)(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-SP(O)(R^{\circ})(SR^{\circ})$; $-SP(O)(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-SP(O)(OR^{\circ})_2$; $-SP(O)(SR^{\circ})_2$; $-SP(O)(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-SP(O)(SR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-SP(O)(OR^{\circ})(SR^{\circ})$; $-SP(O)[N(R^{\circ})_2]_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(R^{\circ})(OR^{\circ})$; $-N(R^{\circ})P(O)(R^{\circ})(SR^{\circ})$; $-N(R^{\circ})P(O)(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-N(R^{\circ})P(O)(OR^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(SR^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-N(R^{\circ})P(O)(SR^{\circ})[N(R^{\circ})_2]$; $-N(R^{\circ})P(O)(OR^{\circ})(SR^{\circ})$; $-N(R^{\circ})P(O)[N(R^{\circ})_2]_2$; $-P(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-P(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-P(NR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-P(R^{\circ})(OR^{\circ})[B(R^{\circ})_3]$; $-P(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2][B(R^{\circ})_3]$; $-P(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2][B(R^{\circ})_3]$; $-OP(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(NR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(R^{\circ})(OR^{\circ})[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(R^{\circ})[N(R^{\circ})_2][B(R^{\circ})_3]$; $-OP(OR^{\circ})[N(R^{\circ})_2][B(R^{\circ})_3]$; $-N(R^{\circ})P(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-N(R^{\circ})P(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-N(R^{\circ})P(NR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-N(R^{\circ})P(R^{\circ})(OR^{\circ})[B(R^{\circ})_3]$; $-N$

10

20

30

40

50

(R°) P (R°) [$N(R^{\circ})_2$] [$B(R^{\circ})_3$]; $-N(R^{\circ}) P(OR^{\circ}) [N(R^{\circ})_2] [B(R^{\circ})_3]$; $-P(OR^{\circ}) [B(R^{\circ})_3]$; $- (C_{1\sim 4}$ 直鎖又は分枝状アルキレン) O $-N(R^{\circ})_2$; 又は $- (C_{1\sim 4}$ 直鎖又は分枝状アルキレン) C (O) O $-N(R^{\circ})_2$ (式中、各 R° は、以下に定義するとおり置換され得、独立に、水素、 $C_{1\sim 20}$ 脂肪族、窒素と酸素と硫黄とケイ素とリンとから独立に選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族である)、 $-CH_2-$ ($C_{6\sim 14}$ アリール)、 $-O(CH_2)_{0\sim 1}$ ($C_{6\sim 14}$ アリール)、 $-CH_2-$ (5~14 員環ヘテロアリール環)、窒素と酸素と硫黄とケイ素とリンとから独立に選択される 0~5 個のヘテロ原子を有する 5~20 員環の単環式、二環式又は多環式飽和、部分不飽和又はアリール環又は上記の定義にも関わらず、 R° の 2 つの独立した存在がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素と酸素と硫黄とケイ素とリンとから独立に選択される 0~5 個のヘテロ原子を有する 5~20 員環の単環式、二環式又は多環式飽和、部分不飽和又はアリール環 (以下に定義するとおり置換され得る) である。

【0128】

R° (又は R° の 2 回の独立した出現により、それらの介在原子と一緒に形成される環) に対する好適な一価置換基は、独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim 2}R^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}CH(OR^{\cdot})_2$; $-O(CH_2)_{0\sim 2}R^{\cdot}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}C(O)R^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}C(O)OR^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}SR^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NHR^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NR^{\cdot}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\cdot}_3$ 、 $-OSiR^{\cdot}_3$ 、 $-C(O)SR^{\cdot}$ 、 $-(C_{1\sim 4}$ 直鎖若しくは分岐アルキレン) C (O) $OR^{\cdot}$ 又は $-SSR^{\cdot}$ (ここで、各 $R^{\cdot}$ は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に置かれる場合、1 つ又は複数のハロゲンのみで置換されている) 並びに独立に $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim 1}Ph$ 又は独立に窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分不飽和又はアリール環である。 R° の飽和炭素原子に対する好適な二価置換基は、 $=O$ 及び $=S$ を含む。

【0129】

好適な二価置換基は、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*}_2$ 、 $=NNHC(O)R^{*}$ 、 $=NNHC(O)OR^{*}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{*}$ 、 $=NR^{*}$ 、 $=NOR^{*}$ 、 $-O(C(R^{*}_2))_{2\sim 3}O-$ 又は $-S(C(R^{*}_2))_{2\sim 3}S-$ であり、ここで、 R^{*} の各々独立した出現は、水素、以下に定義するとおりに置換され得る $C_{1\sim 6}$ 脂肪族又は独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する非置換 5~6 員飽和、部分不飽和又はアリール環から選択される。「任意選択で置換された」基の隣接置換可能炭素に結合される好適な二価置換基としては、 $-O(C(R^{*}_2))_{2\sim 3}O-$ があり、ここで、 R^{*} の各々独立した出現は、水素、以下に定義するとおり置換され得る $C_{1\sim 6}$ 脂肪族又は窒素、酸素及び硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する非置換 5~6 員飽和、部分不飽和又はアリール環から選択される。

【0130】

R^{*} の脂肪族基に対する好適な置換基は、ハロゲン、 $R^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 1}R^{\cdot}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\cdot}$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim 1}R^{\cdot}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\cdot}$ 、 $-NH_2$ 、 $NHR^{\cdot}$ 、 $-NR^{\cdot}_2$ 又は $-NO_2$ (各 $R^{\cdot}$ は、非置換であるか、又は「ハロ」が前に置かれる場合、1 つ又は複数のハロゲンのみで置換されている) 並びに独立に $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim 1}Ph$ 又は独立に、窒素、酸素及び硫黄から選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和、部分不飽和又はアリール環である。

【0131】

一部の実施形態において、置換可能な窒素に対する好適な置換基は、 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 又は $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ であり、式中、各 $R^{\dagger}$ は、独立に、水素、以下に定

10

20

30

40

50

ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R'_3)]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R'_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

10

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

20

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

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

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

30

各 t は、独立に、0～20であり；

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

各 L^P は、独立に、インターヌクレオチド結合であり；

z は、1～1000であり；

40

L^{3E} は、 $-L^s-$ 又は $-L^s-L^s-$ であり；

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

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

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

50

意選択で置換されている基であるか、又は

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

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

10

【0137】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0138】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、

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

20

を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり；

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

【0139】

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

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

30

によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプであり；

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

【0140】

一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物は、

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

40

を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であり、この組成物は、組成物中の所定のレベルのオリゴヌクレオチドが共通の塩基配列及び長さ、共通の骨格結合パターン並びに共通の骨格キラル中心パターンを有する点で単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な製剤である。

【0141】

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

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

50

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0142】

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

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；及び

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

【0143】

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

【0144】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10～30個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む

10

20

30

40

50

。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を有する。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1~100%は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、全てのキラルなインターヌクレオチド結合（キラルな結合リンを含む）の約1~100%は、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、パーセンテージは、約5%~100%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、各キラルなインターヌクレオチド結合は、キラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント（例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域）中のキラル制御されたインターヌクレオチド結合の一部分若しくはその全ては、連続している。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント（例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域）中の全てのキラル制御されたインターヌクレオチド結合は、連続している。

【0145】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1~30個の天然リン酸結合（ $-O-P(O)(OH)-O-$ 又はその塩形態でない）を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、天然リン酸結合若しくはキラルなインターヌクレオチド結合又は本明細書に記載されるとおりのキラル制御されたインターヌクレオチド結合に加えて、1~30個の天然リン酸結合（ $-O-P(O)(OH)-O-$ 又はその塩形態でない）を更に含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2~30個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5~30個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10~30個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴ

ヌクレオチドは、10個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個の天然リン酸結合を有する。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1~100%が天然リン酸結合である。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1~99%が天然リン酸結合であり、及び全てのインターヌクレオチド結合の約1~99%が非天然インターヌクレオチド結合である（例えば、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eのインターヌクレオチド結合又はその塩形態及び非天然インターヌクレオチド結合である）。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1~99%が天然リン酸結合であり、及び全てのインターヌクレオチド結合の約1~99%がキラルなインターヌクレオチド結合である（例えば、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eのインターヌクレオチド結合又はその塩形態及びキラルである）。一部の実施形態において、全てのインターヌクレオチド結合の約1~99%が天然リン酸結合であり、及び全てのインターヌクレオチド結合の約1~99%がキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物インターヌクレオチド結合である（例えば、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eのインターヌクレオチド結合又はその塩形態及びキラル制御されている）。一部の実施形態において、パーセンテージは、約5%~100%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、各非天然インターヌクレオチド結合は、独立に、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し、ここで、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態は、非天然インターヌクレオチド結合である（-O-P(O)(OH)-O-又はその塩形態でない）。一部の実施形態において、各キラル結合は、独立に、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し、ここで、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態は、天然リン酸結合でない（-O-P(O)(OH)-O-又はその塩形態でない）。一部の実施形態において、各キラル制御されたリン酸結合は、独立に、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有し、ここで、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態は、天然リン酸結合でない（-O-P(O)(OH)-O-又はその塩形態でない）。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント（例えば、5'-ウィング領域、コアウィング、3'-ウィング領域）中の天然リン酸結合の一部分又は全ては、連続している。一部の実施形態において、提供され

10

20

30

40

50

るオリゴヌクレオチド又はその1つ以上のセグメント（例えば、5'－ウィング領域、コアウィング、3'－ウィング領域）中の全ての天然リン酸結合は、連続している。

【0146】

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

【0147】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5～200、5～150、5～100、5～50、5～40、5～35、5～30、5～25、10～200、10～150、10～100、10～50、10～40、10～35、10～30、10～25、15～200、15～150、15～100、15～50、15～40、15～35、15～30又は15～25個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも16個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも17個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも18個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも19個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも20個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも21個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも22個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも23個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも24個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも25個の核酸塩基を含む。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアノシン、チミン若しくはウラシル又はその互変異性体である。

【0148】

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

10

20

30

40

50

を有する。

【0149】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域-3'-ウィング領域構造を含むか又はその構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域構造を含むか又はその構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、コア領域-3'-ウィング領域構造を含むか又はその構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域-3'-ウィング領域構造を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域構造を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、コア領域-3'-ウィング領域構造を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域-3'-ウィング領域構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'-ウィング領域-コア領域構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、コア領域-3'-ウィング領域構造である。一部の実施形態において、ウィング-コア-ウィング（即ちX-Y-X）モチーフは、例えば、5-10-4との数で表され、即ち5'-ウィング領域が5塩基長であり、コア領域が10塩基長であり、及び3'-ウィング領域が4塩基長であることを意味する。一部の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、例えば、2-16-2、3-14-3、4-12-4、5-10-5、2-9-6、3-9-3、3-9-4、3-9-5、4-7-4、4-9-3、4-9-4、4-9-5、4-10-5、4-11-4、4-11-5、5-7-5、5-8-6、8-7-5、7-7-6、5-9-3、5-9-5、5-10-4、5-10-5、6-7-6、6-8-5及び6-9-2等の何れかである。特定の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、5-10-5である。特定の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、7-7-6である。特定の実施形態において、ウィング-コア-ウィングモチーフは、8-7-5である。一部の実施形態において、ウィング-コアモチーフは、5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等である。一部の実施形態において、コア-ウィングモチーフは、5-15、6-14、7-13、8-12、9-12等である。

【0150】

一部の実施形態において、ウィング領域は、コア領域にない糖修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング領域は、2'-修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、2'-修飾を含む。一部の実施形態において、ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、同じ2'-修飾を含む。一部の実施形態において、5'-ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、同じ2'-修飾を含む。一部の実施形態において、3'-ウィング領域の各ヌクレオチド単位は、独立に、同じ2'-修飾を含む。一部の実施形態において、5'-ウィング領域の2'-修飾は、同じである。一部の実施形態において、5'-ウィング領域の2'-修飾は、異なる。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、R'は、水素でない。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₆脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-OC(=O)CH₂OMeである。一部の実施形態において、ウィング領域は、本開示に記載されるとおりの1つ以上の天然リン酸結合を含む。加えて又は代わりに、一部の実施形態において、ウィング領域は、1つ以上の非天然インターヌクレオチド結合、例えばホスホロチオエートインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上の天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上の連続天然リン酸結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上のキラルなリン酸結合を含む。一部の実施形態において、コア領域は、1つ以上の連続するキラルなリン酸結合を含む。一部の実施形態において、キラルなリン酸結合は、ホスホロチオエート結合である。一部の実施形態

10

20

30

40

50

において、キラルなリン酸結合は、キラル制御されている。

【0151】

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

【0152】

一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、式中、 $m > 2$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、式中、 n は、1であり、 $p > 1$ 及び $m > 2$ である。一部の実施形態において、 $m > 3$ である。一部の実施形態において、 $m > 4$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(S$

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

【0153】

一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m、(S p) p (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-F修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2'-OR修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、2'-OR修飾を1つ以上含み、式中、 R は、-Hでない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれであり、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mのパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオチド単位は、2'-修飾を含まない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mを含むか又はそれであり、(R p) n (S p) m、(S p) p (R p) n、(N p) p (R p) n (S p) m又は (S p) p (R p) n (S p) mのパターンを有す

るインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2' -置換を含まない(2' -位に $-CH_2-$)。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)(Rp)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Sp)m$ を含むか又はそれであり、任意選択で、 $(Sp)p$ を有するセクションと $(Sp)m$ を有するセクションとの間にn個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合及び/又はステレオランダムな(キラル制御されていない)キラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間にn個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間にn個のステレオランダムなキラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。

【0154】

一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2' -修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの2' -F修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、2' -OR修飾を1つ以上含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、オリゴヌクレオチドは、2' -OR修飾を1つ以上含む、式中、Rは、-Hでない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ のパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2' -修飾を含まない。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれであり、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Sp)p(Op)n$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ のパターンを有するインターヌクレオチド結合間の各ヌクレオシド単位は、2' -置換を含まない(2' -位に $-CH_2-$)。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Op)n$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態

10

20

30

40

50

において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Op)n$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)(Op)n(Sp)m$ を含む。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Op)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Op)n$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ である。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Sp)m$ を含むか又はそれであり、任意選択で、 $(Sp)p$ を有するセクションと $(Sp)m$ を有するセクションとの間に n 個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合及び／又はステレオランダムな（キラル制御されていない）キラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間に n 個のアキラルなホスホジエステルインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、その間に n 個のステレオランダムなキラルなインターヌクレオチド結合がある。一部の実施形態において、骨格キラル中心パターンは、 $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ を含むか又はそれである。

【0155】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一領域は、 $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ の骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む（構造的に、それぞれ $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ のパターン又は繰り返しパターンを有するインターヌクレオチド結合の最初のインターヌクレオチド結合から始まり、最後のインターヌクレオチド結合で終わる；繰り返しであるか否かに依存して、それぞれ「（繰り返しの） $(Sp)m(Rp)n$ 領域」、「（繰り返しの） $(Rp)n(Sp)m$ 領域」、「（繰り返しの） $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 領域」又は「（繰り返しの） $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ 領域」）。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド又はその一領域は、 $(Sp)m(Op)n$ 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ の骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む（構造的に、それぞれ $(Sp)m(Op)n$ 、 $(Op)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ のパターン又は繰り返しパターンを有するインターヌクレオチド結合の最初のインターヌクレオチド結合から始まり、最後のインターヌクレオチド結合で終わる；繰り返しであるか否かに依存して、それぞれ「（繰り返しの） $(Sp)m(Op)n$ 領域」、「（繰り返しの） $(Op)n(Sp)m$ 領域」、「（繰り返しの） $(Np)p(Op)n(Sp)m$ 領域」又は「（繰り返しの） $(Sp)p(Op)n(Sp)m$ 領域」）。例えば、 $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ 領域（WV-2555における $(Sp)7(Rp)1(Sp)3$ ）：

mA *

SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA *
SmU

）は、2'-OR糖修飾を含まない。一部の実施形態において、この領域中の各糖部分は、2'-位が $-CH_2-$ である。一部の実施形態において、この領域中の各糖部分は、DNAの非修飾天然2'-デオキシリボース部分である。一部の実施形態において、 $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域には5'-ウィング領域が隣接し、これは、構造的にヌクレオシド部分で終わる（このヌクレオシド部分は、その3'末端で、 $(Sp)m(Rp)n$ 、 $(Rp)n(Sp)m$ 、 $(Np)p(Rp)n(Sp)m$ 又は $(Sp)p(Rp)n(Sp)m$ を含むか又はそれである骨格キラル中心パターン又は繰り返しパターンを含む領域の最初のインターヌクレオチド結合に連結している）。例えば、WV-2555における隣接する5'-ウィング領域：

mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC *
SmUmUmUmA * SmU

10

20

30

40

50

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

mA * SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC

* SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA * SmU

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

mA *

SmGmCmUmU * SC * ST * ST * SG * ST * SC * SC * RA * SG * SC * SmUmUmUmA *

SmU (SOOQSSSSSSSSSOOS)

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

(例えば、WV-2555において、



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

【0156】

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

【0157】

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

【0158】

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

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

【0162】

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

【0163】

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

【0164】

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

ある。

【0165】

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

10

【0166】

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

20

【0167】

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

30

【0168】

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

40

【0169】

生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物は、例えば、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開

50

第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものなど、多くの目的に有用である。一部の実施形態において、提供される技術によって調製される生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物は、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものである。一部の実施形態において、生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物は、核酸配列の様々な生成物のレベル及び／又は機能を調節することができる。一部の実施形態において、生成物オリゴヌクレオチド及び組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド及び組成物は、種々の疾患の治療に有用である。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドの薬学的に許容可能な塩を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド組成物は、医薬組成物である。

【0170】

一部の実施形態において、最終生成物組成物は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545又はWV-3546のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、最終生成物組成物は、WV-2603、WV-2595、WV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-1092、WV-1497、WV-1085、WV-1086又はWV-2623のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0171】

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

含む。一部の実施形態では、ジストロフィンを標的とするオリゴヌクレオチドが1つ以上の同位体を含む。

【0172】

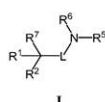
キラル補助剤

一部の実施形態において、提供される技術は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を高い粗純度及び／又は収率で調製するのに特に有用である。一部の実施形態において、キラル制御された（立体制御された／立体選択的な）オリゴヌクレオチド合成では、形成される結合リンキラル中心の立体化学を制御するため、典型的にはキラル補助剤が使用される。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成のためのキラル補助剤として利用し得る化合物、例えば式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物又はその塩を提供する。

10

【0173】

一部の実施形態において、本開示は、式Ⅰ：



の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、

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

20

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

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

各L^sは、独立に、共有結合であるか、又はC₁~30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、C₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C≡C-、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する二価のC₁~C₆ヘテロ脂肪族基、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR') [B(R'₃)]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-又は-OP(OR') [B(R'₃)]O-から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ；

30

40

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

各Cy^Lは、独立に、C₃~20脂環族環と、C₆~20アリール環と、酸素、窒素、硫

50

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

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

R^6 は、 R' であり；

R^7 は、 $-OH$ 又は $-SH$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つは、 $-H$ でなく；

各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_{1\sim30}$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族と、 $C_{6\sim30}$ アリールと、 $C_{6\sim30}$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim30}$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～30 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～30 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

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

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

【0174】

一部の実施形態において、 L は、共有結合である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



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

【0175】

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

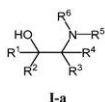
10

20

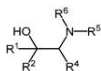
30

40

50



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

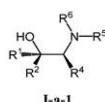


10

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

【0176】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I - a - 1) :

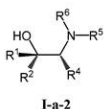


20

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

【0177】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I - a - 2) :



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

【0178】

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

30

40

【0179】

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

50

、 R^1 は、水素でなく、且つ R^2 は、水素である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の何れも水素でない。

【0180】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されている $C_1\sim 4$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されている $C_1\sim 3$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されている $C_1\sim 2$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルケニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、ビニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、エチニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、ベンジルであり、ここで、ベンジルのフェニル基は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^2 は、ベンジルである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^2 は、 $-R$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されている $-CH_2-CPh_2Me$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-CPh_2Me$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。

【0181】

一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ でなく、且つ R^2 は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、独立に、 R であり、式中、 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 R^1 は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族であり、 R^2 は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、フェニルである。

【0182】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、環部分を含む。一部の実施形態において、 R は、 $C_3\sim 20$ 脂環族、 $C_6\sim 20$ アリール、1～5個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール及び1～5個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_3\sim 20$ 脂環族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_3\sim 10$ 脂環族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_3\sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_4\sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、 R は、シ

クロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~20アリールである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、Rは、フェニルである。一部の実施形態において、Rは、1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5~20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、Rは、1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3~20員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の他方は、Rであり、式中、Rは、水素でない。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、C₁~6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、置換メチルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、Rは、置換エチルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、本開示に記載されるとおりの環式部分を含むRであり、他方は、本開示に記載されるとおりのアルキル基である。

【0183】

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

【0184】

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

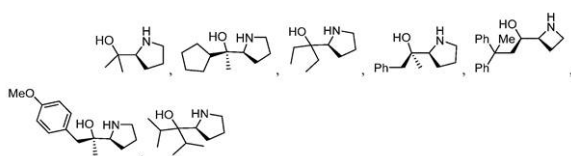
【0185】

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

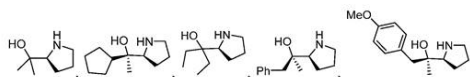
【0186】

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

ルキルであり、他方は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている $C_5 \sim 6$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、シクロペンチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、 R^2 は、ベンジルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $p-CH_3O-C_6H_4-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、シクロヘキシル及び任意選択でフェニルにおいて置換されているベンジルから選択される。一部の実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、シクロヘキシル及び任意選択でフェニルにおいて置換されているベンジルから選択される。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、メチル、エチル、シクロヘキシル及び任意選択でフェニルにおいて置換されているベンジルから独立に選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

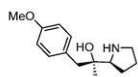
10

20

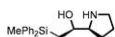
30

40

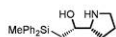
50



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

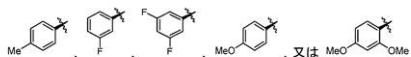


又はその塩である。

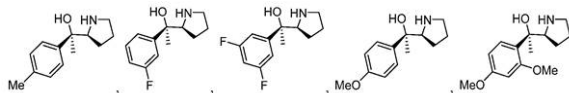
【 0 1 8 7 】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、フェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、

20

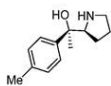


である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

又はその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

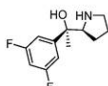


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



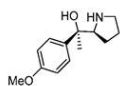
40

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

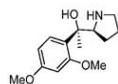


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。

10

【0188】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、独立に、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されているアリール基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、独立に、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、フェニルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。

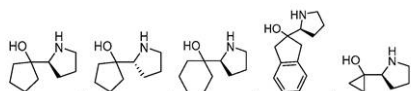
20

【0189】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、0～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている3～7員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、かかる形成される単環式の環は、3員環；一部の実施形態において4員環；一部の実施形態において5員環；一部の実施形態において6員環；一部の実施形態において7員環；一部の実施形態において8員環；一部実施形態において9員環；及び一部実施形態において10員環である。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、脂肪族である。一部の実施形態において、形成される環は、不飽和を含まない。一部の実施形態において、形成される環は、飽和、部分不飽和及び／又は部分芳香族であり、例えば縮合飽和、部分不飽和及び／又は芳香族部分を含む二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、かかる形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、かかる形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 が結合する炭素は、キラルでない。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、それらが結合する炭素は、キラルでない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 によってそれらが結合する炭素原子と一緒にあって形成される環は、不斉を導入せず、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は、キラルでない。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、異なり、それらが結合する炭素は、キラルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 によってそれらが結合する炭素原子と一緒にあって形成される環は、不斉を導入し、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子は、キラルでない。一部の実施形態において、提供される化合物は、

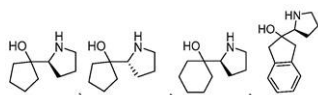
30

40



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20



又はその塩である。

【0190】

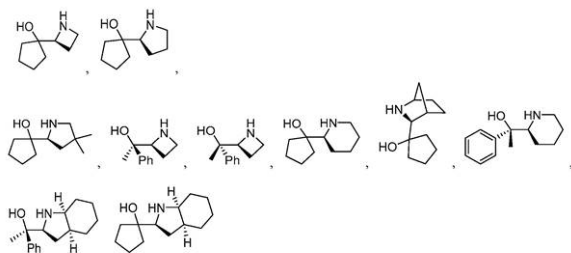
一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒に、1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、8 員環である。一部の実施形態において、形成される環は、9 員環である。一部の実施形態にお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

30

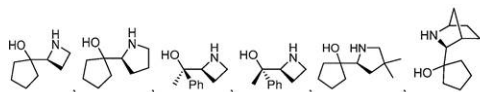
40

50

の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子(R^5 が付いているもの)を有する任意選択で置換されている8員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子(R^5 が付いているもの)を有する任意選択で置換されている9員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素原子(R^5 が付いているもの)を有する任意選択で置換されている10員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、置換されている。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、置換されていない。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、単環である。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 がそれらの介在原子と一緒にあって形成する環は、二環である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、それらの介在原子と一緒にあって、0~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3~20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子の他に追加のヘテロ原子を有しない。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子に加えて追加の環ヘテロ原子を有する。形成される例示的な環については、本開示に広範囲にわたって記載される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

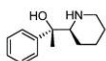


10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

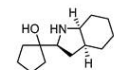


20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。

【0191】

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

40

50

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

【0192】

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

【0193】

一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



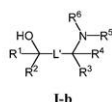
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。

【0194】

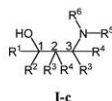
一部の実施形態において、 L は、 $-L'-C(R^2)(R^4)-$ である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-b：



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

【0195】

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



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

【0196】

一部の実施形態において、C 2 上の R³ 及び R⁴ の一方は、R⁵ と一緒になって、それらの介在原子と共に形成して、窒素原子 (R⁵ が付いているもの) を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C 3 上の R³ 及び R⁴ の一方は、R⁵ と一緒になって、それらの介在原子と共に形成して、窒素原子 (R⁵ が付いているもの) を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C 2 上の R³ 及び R⁴ の一方並びに C 3 上の R³ 及び R⁴ の一方は、それらの介在原子と一緒に、0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ炭素原子上の R³ 及び R⁴ は、その炭素原子と一緒に、0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C 2 上の R³ 及び R⁴ は、C 2 と一緒になって、0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、C 3 上の R³ 及び R⁴ は、C 3 と一緒になって、0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3 ~ 20 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。例えば、R³/R⁴ 及び R⁵、R³/R⁴ 及び R³/R⁴ 等によって形成される例示的なかかる環部分については、本開示に広範囲にわたって記載され、例えば 4 員環、5 員環、6 員環、7 員環、単環式、二環式、多環式、置換、非置換、(介在原子の他に) 追加の環ヘテロ原子を伴うもの、追加の環ヘテロ原子を伴わないもの、その組み合わせ等であり得る。

【0197】

一部の実施形態において、C 2 上の R³ は、水素である。一部の実施形態において、C 2 上の R⁴ は、水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R³ は、水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R⁴ は、水素である。一部の実施形態において、C 2 上の R³ 及び R⁴ は、両方とも水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R³ 及び R⁴ は、両方とも水素である。一部の実施形態において、C 2 上の R³ 及び R⁴ の両方並びに C 3 上の R³ 及び R⁴ の一方は、水素である。一部の実施形態において、C 3 上の R³ 及び R⁴ の両方並びに C 2 上の R³ 及び R⁴ の一方は、水素である。

【0198】

一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。

【0199】

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

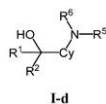
10

20

30

40

50



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



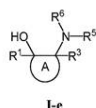
である。一部の実施形態において、- Cy - は、任意選択で置換されている



である。

【0200】

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



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

【0201】

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

環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている6員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている7員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている8員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている9員環の飽和脂肪族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている10員環の飽和脂肪族環である。

【0202】

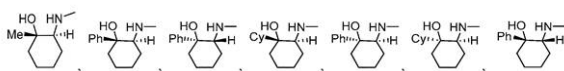
一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^1 は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族又はフェニルであり、 R^5 は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^1 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されている環を形成し、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^1 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、任意選択で置換されている5又は6員環を形成し、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^1 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、 R^5 が結合している窒素の他にヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている5員環の飽和環を形成し、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^1 及び R^5 は、それらの介在原子と一緒にあって、 R^5 が結合している窒素の他にヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている6員環の飽和環を形成し、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^5 が一緒になって形成する環は非置換である。

【0203】

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

【0204】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I-eの化合物は、



及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

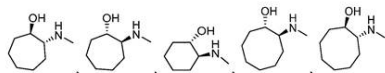


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



40

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

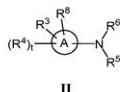


50

又はその塩である。

【0205】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I I :



の構造又はその塩を有し、式中、

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

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

各L^sは、独立に、共有結合であるか、又はC₁～30脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、C₁～6アルキレン、C₁～6アルケニレン、-C≡C-、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価のC₁～C₆ヘテロ脂肪族基、-C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')-, -P(OR')[B(R'₃)]-, -OP(O)(OR')O-, -OP(O)(SR')O-, -OP(O)(R')O-, -OP(O)(NR')O-, -OP(OR')O-, -OP(SR')O-, -OP(NR')O-, -OP(R')O-又は-OP(OR')[B(R'₃)]O-から選択される任意選択で置換される基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ；

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

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

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

tは、0～20であり；

R⁶は、R'であり；

R⁸は、-L-R⁷、-L-C(R¹)(R²)-R⁷又は-L^s-R⁷であり；

R⁷は、-OH又は-SHであり；

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

L'は、共有結合、任意選択で置換されている二価のG₁～3アルキレン、-C(R³)(R⁴)-、-C(R³)(R⁴)-C(R³)(R⁴)-、-Cy-又は-C(R³)[C(R⁴)₃]-であり；

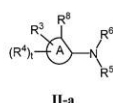
各 R は、独立に、-H であるか、又は C₁~30 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する C₁~30 ヘテロ脂肪族と、C₆~30 アリールと、C₆~30 アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する C₆~30 アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する 5~30 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する 3~30 員環ヘテロシクリルとから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

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

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

【0206】

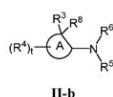
一部の実施形態において、提供される化合物は、式 II-a：



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

【0207】

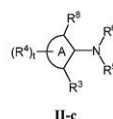
一部の実施形態において、提供される構造 II-a の化合物は、式 II-b：



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

【0208】

一部の実施形態において、提供される構造 II-a の化合物は、式 II-c：



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

【0209】

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

ルキルである。一部の実施形態において、 R^3 は、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R^3 は、シクロヘキシルである。

【0210】

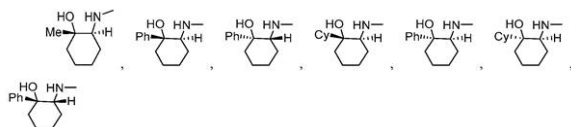
一部の実施形態において、環Aは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、環Aは、任意選択で二環系又は多環系の一部としての、少なくとも1つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、環Aは、単環である。一部の実施形態において、環Aは、少なくとも1つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分及び任意選択で1つ以上の芳香族単環部分を含む二環又は多環である。一部の実施形態において、環Aは、少なくとも1つの飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、 R^8 は、環Aの sp^3 環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^8 は、環Aの sp^3 炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^3 は、環Aの sp^3 環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^3 は、環Aの sp^3 炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、 $-N(R^5)(R^6)$ は、環Aの sp^3 環原子に連結している。一部の実施形態において、 $-N(R^5)(R^6)$ は、環Aの sp^3 炭素環原子に連結している。

10

【0211】

一部の実施形態において、環Aは、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、環Aは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、環Aは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R^8 及び $-N(R^5)(R^6)$ は、シスである。一部の実施形態において、 R^8 及び $-N(R^5)(R^6)$ は、トランスである。一部の実施形態において、提供される式IIの化合物は、

20

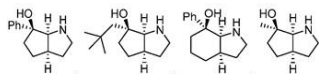


及びその塩から選択される。

30

【0212】

一部の実施形態において、提供される化合物は、II-cの化合物又はその塩である。一部の実施形態において、 R^3 及び R^5 は、Rであり、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、提供される式IIの化合物は、

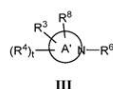


及びその塩から選択される。

40

【0213】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式Iの化合物は、式III:



の構造又はその塩を有し、式中、

環A'は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環であり、式中、環A'は $-N(R^6)-$ 部分を含み；

50

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-L^s-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ であり；

各 L^s は、独立に、共有結合であるか、又は $C_{1\sim30}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_{1\sim6}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')-$ 、 $-P(O)(SR')-$ 、 $-P(O)(R')-$ 、 $-P(O)(NR')-$ 、 $-P(S)(OR')-$ 、 $-P(S)(SR')-$ 、 $-P(S)(R')-$ 、 $-P(S)(NR')-$ 、 $-P(R')-$ 、 $-P(OR')-$ 、 $-P(SR')-$ 、 $-P(NR')-$ 、 $-P(OR')[B(R'_3)]-$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R'_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

20

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_{3\sim20}$ 脂環族環と、 $C_{6\sim20}$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、 $C_{3\sim20}$ 脂環族環と、 $C_{6\sim20}$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基であり；

30

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

t は、0～20であり；

R^6 は、 R' であり；

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

R^7 は、 $-OH$ 又は $-SH$ であり；

L は、共有結合又は任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $-L'-$ に置き換えられ；

L' は、共有結合、任意選択で置換されている二価の $G_{1\sim3}$ アルキレン、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-Cy-$ 又は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり；

40

各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_{1\sim30}$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族と、 $C_{6\sim30}$ アリールと、 $C_{6\sim30}$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim30}$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択で、且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、

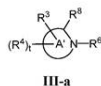
50

酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている 3～30 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

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

【0214】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 III-a：

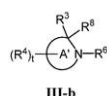


10

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

【0215】

一部の実施形態において、提供される化合物は、式 III-b：



20

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

【0216】

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

30

【0217】

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

40

【0218】

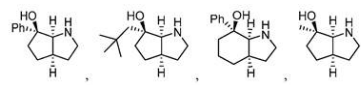
一部の実施形態において、環 A' は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環であり、式中、環 A' は、-N(R⁶)- 部分を含む。一部の実施形態において、環 A' は、本開示に記載されるとおりの環 A であり、式中、環 A は、窒素環原子を含む。一部の実施形態において、環 A' は、任意選択で二環系又は多環系の一部としての、少なくとも 1 つの単環式の飽和又は部分不飽和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、環 A' は、単環である。一部の実施形態において、環 A'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

50

和単環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、 R^8 は、環A'の sp^3 環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^8 は、環A'の sp^3 炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^3 は、環A'の sp^3 環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^3 は、環A'の sp^3 炭素環原子に連結している。一部の実施形態において、 R^6 が結合する窒素は、 sp^3 である。

【0219】

一部の実施形態において、提供される式IIIの化合物は、



10

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

表1. 例示的化合物。

化合物番号	構造	化合物番号	構造
WV-CA-001		WV-CA-012	
WV-CA-002		WV-CA-012-R	
WV-CA-002-S		WV-CA-013	
WV-CA-003		WV-CA-014	
WV-CA-004		WV-CA-014-R	
WV-CA-005-D		WV-CA-015	
WV-CA-005-L		WV-CA-016	
WV-CA-006		WV-CA-021	
WV-CA-011		WV-CA-022	
WV-CA-011-S		WV-CA-023	
WV-CA-040		WV-CA-050	

20

30

40

50

WV-CA-041-D		WV-CA-051	
WV-CA-041-L		WV-CA-052	
WV-CA-042		WV-CA-053	
WV-CA-043		WV-CA-054	
WV-CA-044-R+S		WV-CA-056	
WV-CA-045		WV-CA-056-S	
WV-CA-046		WV-CA-057	
WV-CA-048		WV-CA-058	
WV-CA-049		WV-CA-059	
WV-CA-059-R		WV-CA-073-S	
WV-CA-060		WV-CA-074-M	
WV-CA-062		WV-CA-074-R	

10

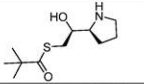
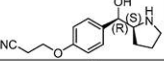
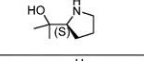
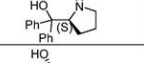
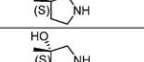
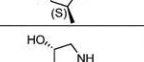
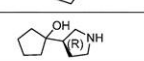
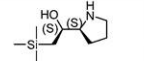
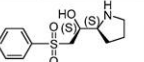
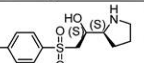
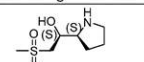
20

WV-CA-063-S		WV-CA-074-S	
WV-CA-064-S		WV-CA-076	
WV-CA-065-S		WV-CA-077	
WV-CA-067		WV-CA-078	
WV-CA-068-S		WV-CA-079	
WV-CA-069-S		WV-CA-080	
WV-CA-072-S		WV-CA-081	
WV-CA-082		WV-CA-097	
WV-CA-083		WV-CA-098	
WV-CA-084		WV-CA-099	

30

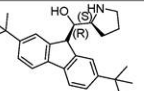
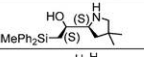
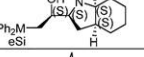
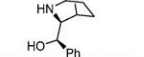
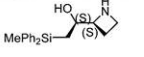
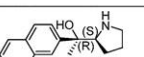
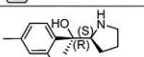
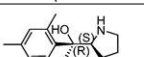
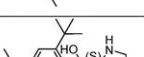
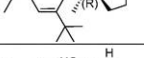
40

50

WV-CA-088		WV-CA-100-D	
WV-CA-089		WV-CA-100-L	
WV-CA-090		WV-CA-101	
WV-CA-091		WV-CA-102	
WV-CA-093		WV-CA-103	
WV-CA-094		WV-CA-104	
WV-CA-096		WV-CA-105	
WV-CA-106		WV-CA-117	
WV-CA-107		WV-CA-118	
WV-CA-108		WV-CA-118-S	
WV-CA-109		WV-CA-119	
WV-CA-109a		WV-CA-120	

10

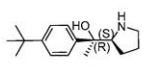
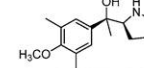
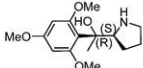
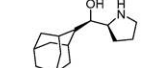
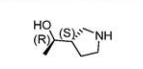
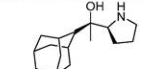
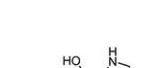
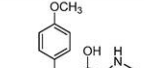
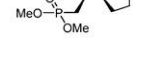
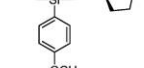
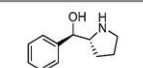
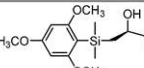
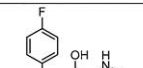
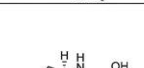
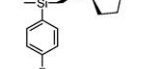
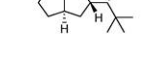
20

WV-CA-110		WV-CA-121	
WV-CA-111		WV-CA-122	
WV-CA-112		WV-CA-123	
WV-CA-113		WV-CA-124	
WV-CA-116		WV-CA-125	
WV-CA-126		WV-CA-146	
WV-CA-127		WV-CA-147	
WV-CA-128		WV-CA-148	
WV-CA-129		WV-CA-149	
WV-CA-130		WV-CA-150	

30

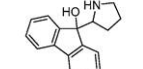
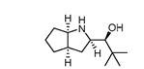
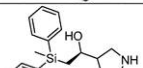
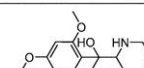
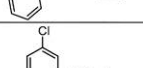
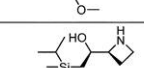
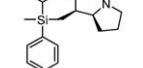
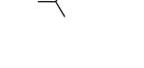
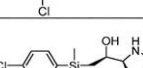
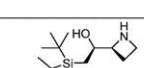
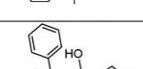
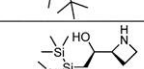
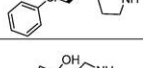
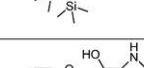
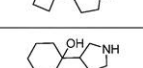
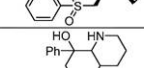
40

50

WV-CA-131		WV-CA-151	
WV-CA-132		WV-CA-152	
WV-CA-133		WV-CA-153	
WV-CA-134		WV-CA-154	
WV-CA-145		WV-CA-155	
WV-CA-156		WV-CA-172	
WV-CA-157		WV-CA-173	
WV-CA-163		WV-CA-174	

10

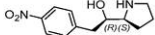
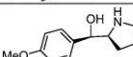
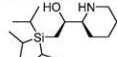
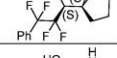
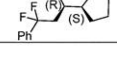
20

WV-CA-164		WV-CA-175	
WV-CA-165		WV-CA-176	
WV-CA-423		WV-CA-180	
WV-CA-424		WV-CA-181	
WV-CA-165		WV-CA-182	
WV-CA-166		WV-CA-183	
WV-CA-167		WV-CA-188	
WV-CA-201		WV-CA-229	

30

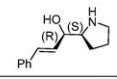
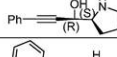
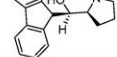
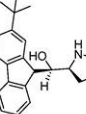
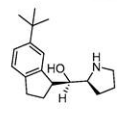
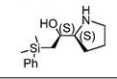
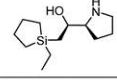
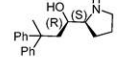
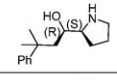
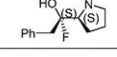
40

50

WV-CA-202		WV-CA-231	
WV-CA-203		WV-CA-233	
WV-CA-204		WV-CA-234	
WV-CA-204a		WV-CA-301	
WV-CA-206		WV-CA-304	
WV-CA-209		WV-CA-306	
WV-CA-225		WV-CA-307	
WV-CA-226		WV-CA-308	
WV-CA-227		WV-CA-309	
WV-CA-310		WV-CA-320	
WV-CA-311		WV-CA-321	

10

20

WV-CA-312		WV-CA-322	
WV-CA-313		WV-CA-323	
WV-CA-314		WV-CA-324	
WV-CA-315		WV-CA-325	
WV-CA-316		WV-CA-326	
WV-CA-317		WV-CA-327	
WV-CA-318		WV-CA-328	
WV-CA-319		WV-CA-329	
WV-CA-330		WV-CA-340	

30

40

50

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

10

20

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

30

40

50

WV-CA-372		WV-CA-372	
WV-CA-373		WV-CA-373	
WV-CA-374		WV-CA-374	
WV-CA-375		WV-CA-375	
WV-CA-376		WV-CA-376	
WV-CA-377		WV-CA-377	
WV-CA-378		WV-CA-378	
WV-CA-379		WV-CA-395	

10

20

WV-CA-380		WV-CA-396	
WV-CA-381		WV-CA-397	
WV-CA-382		WV-CA-398	
WV-CA-383		WV-CA-398a	
WV-CA-384		WV-CA-399	
WV-CA-385		WV-CA-400	
WV-CA-385a		WV-CA-408	
WV-CA-386		WV-CA-409	

30

40

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

50

【0220】

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

表2. 例示的化合物。

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

10

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

20

30

40

50

WV-CA-066-R		WV-CA-137	
WV-CA-070		WV-CA-138	
WV-CA-139		WV-CA-169	
WV-CA-140		WV-CA-170	
WV-CA-141		WV-CA-171	
WV-CA-142		WV-CA-205	
WV-CA-158		WV-CA-207	
WV-CA-159		WV-CA-208	
WV-CA-160		WV-CA-210	
WV-CA-161		WV-CA-211	
WV-CA-162		WV-CA-216	

10

20

WV-CA-168		WV-CA-217	
WV-CA-218		WV-CA-302	
WV-CA-219		WV-CA-303	
WV-CA-220		WV-CA-305	
WV-CA-221		WV-CA-362	
WV-CA-222		WV-CA-387	
WV-CA-223		WV-CA-388	
WV-CA-224		WV-CA-389	
WV-CA-228		WV-CA-390	
WV-CA-232		WV-CA-391	

30

40

50

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

10

【 0 2 2 1 】

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

20

表3. 例示的化合物。

化合物番号	構造	化合物番号	構造
WV-CA-085		WV-CA-179	
WV-CA-086		WV-CA-184	
WV-CA-087		WV-CA-185	
WV-CA-087a		WV-CA-186	
WV-CA-087b		WV-CA-187	
WV-CA-095		WV-CA-189	
WV-CA-143		WV-CA-190	
WV-CA-144		WV-CA-191	
WV-CA-177		WV-CA-192	
WV-CA-178		WV-CA-193	
WV-CA-194		WV-CA-212	

30

40

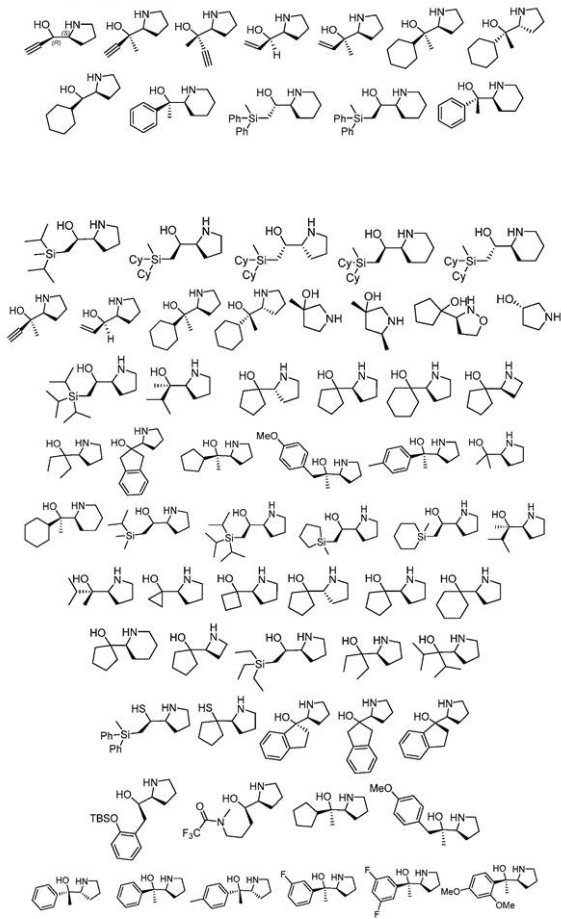
50

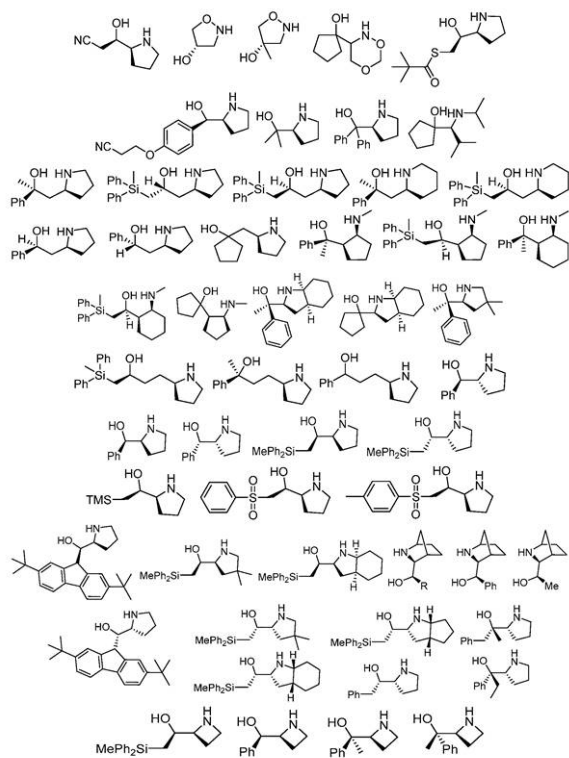
WV-CA-195		WV-CA-213	
WV-CA-196		WV-CA-214	
WV-CA-197		WV-CA-215	
WV-CA-198		WV-CA-403	
WV-CA-199		WV-CA-422	
WV-CA-200			

【 0 2 2 2 】

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

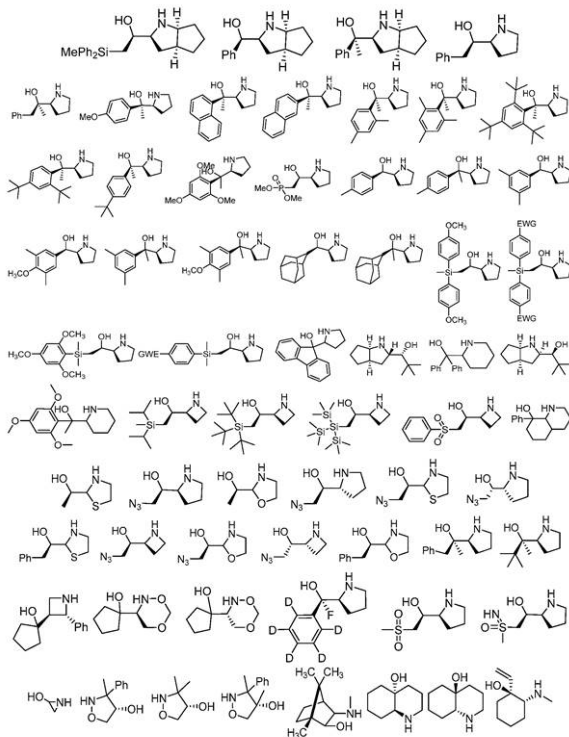
表4. 例示的化合物。





10

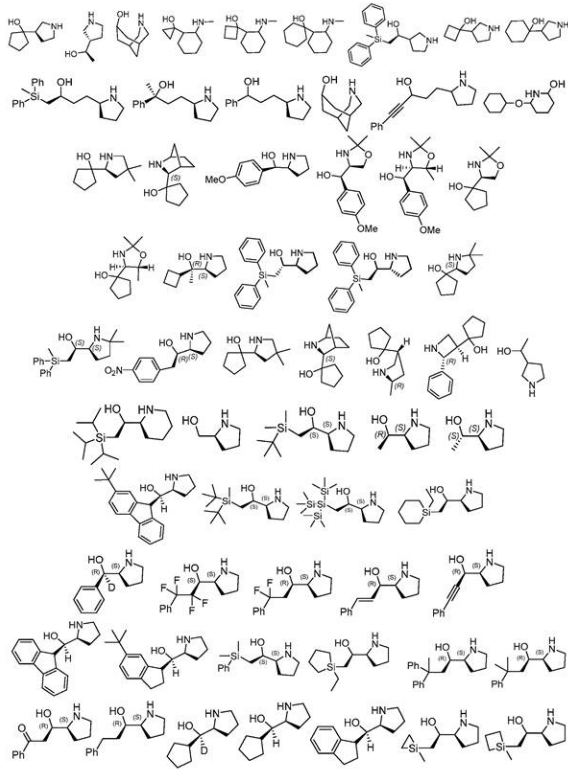
20



30

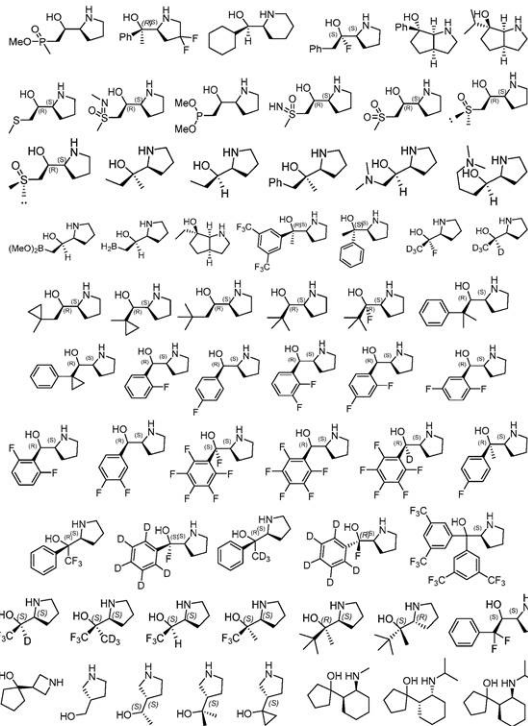
40

50



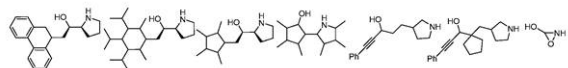
10

20



30

40



【0223】

一部の実施形態において、提供される化合物は、表4から選択される化合物のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、表4から選択

50

される化合物のジアステレオマー又はその塩である。

【0224】

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

【0225】

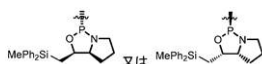
キラル補助剤化合物を調製する方法は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。化合物の大部分が、本表中の多くを含め、調製され、特徴付けられた。本明細書に記載される多くの化合物は、キラル補助剤として使用されるとき、高い立体選択性及び／又は純度をもたらし得る。

【0226】

ホスホロアミダイト類

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

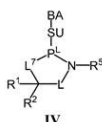
において核酸塩基がブロック化され得、これは、例えば、合成サイクル後に脱ブロック化することができる。核酸塩基のブロック化及び脱ブロック化（保護）技術は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。本開示では、ホスホロアミダイト類の調製技術を利用することができる。例示的技術としては、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものが挙げられる。示されるとおり、一部の実施形態では、ホスホロアミダイトは、



を含むDPSE-ホスホロアミダイトである。

【0227】

例えば、一部の実施形態において、本開示は、式IV：



の構造又はその塩を有する化合物を提供し、式中、

P^L は、 $P (=W)$ 、 P 又は $P \rightarrow B (R')_3$ であり；

W は、 O 、 S 又は Se であり；

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

L' は、共有結合、任意選択で置換されている二価の $G_1 \sim 3$ アルキレン、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C_y-$ 又は $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-L^S-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^S-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ であり；

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-C_y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$

—、—P(NR')—、—P(OR') [B(R₃)]—、—OP(O)(OR')O—、—OP(O)(SR')O—、—OP(O)(R')O—、—OP(O)(NR')O—、—OP(OR')O—、—OP(SR')O—、—OP(NR')O—、—OP(R')O—又は—OP(OR') [B(R'₃)]O—から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ；

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

10

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

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

L⁷は、—O—又は—S—であり；

R¹、R²、R³及びR⁴の少なくとも1つは、—Hでなく；

BAは、C₃~30脂環族と、C₆~30アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₅~30ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₃~30ヘテロシクリルと、天然核酸塩基部分と、修飾核酸塩基部分とから選択される任意選択で置換されている基であり；

20

SUは、—L^S—O—又は



であり、ここで、SUは、酸素原子を介してリン原子に連結し；

30

各R^Sは、独立に、—H、ハロゲン、—CN、—N₃、—NO、—NO₂、—L^S—R'、—L^S—Si(R)₃、—L^S—OR'、—L^S—SR'、—L^S—N(R')₂、—O—L^S—R'、—O—L^S—Si(R)₃、—O—L^S—OR'、—O—L^S—SR'又は—O—L^S—N(R')₂であり；

tは、0~20であり；

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

R^{5S}は、R^Sであり；

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

40

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

2つのR基は、任意選択で、且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、

50

酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている 3～30 員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成するか；又は

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

【0228】

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

10

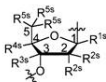
【0229】

一部の実施形態において、 SU は、 $-L^S-O-$ である。一部の実施形態において、 SU は、

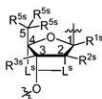


であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 SU は、

20

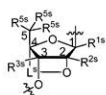


であり、 R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 及び R^{5s} の各々は、独立に、 R^s である。一部の実施形態において、 SU は、



30

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



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

40



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



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

50

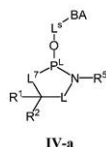
態において、S Uは、



であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0230】

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



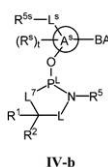
10

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

20

【0231】

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

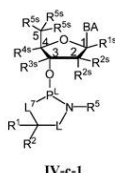


30

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

【0232】

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



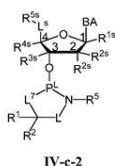
40

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

【0233】

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

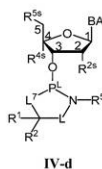
50



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

【0234】

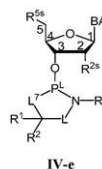
一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式Ⅳの化合物は、式Ⅳ-d：



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

【0235】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式Ⅳの化合物は、式Ⅳ-e：



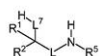
の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式Ⅳの化合物は、式Ⅳ-eの構造を有する。

【0236】

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



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



がⅠ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d又はⅠ-eの構造を有する化合物又はその塩となるような構造を有する。

【0237】

一部の実施形態において、本開示は、式Ⅳa：

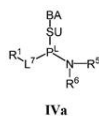
10

20

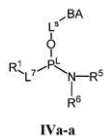
30

40

50

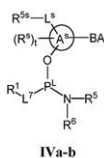


の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、本開示は、式 I V a - a :



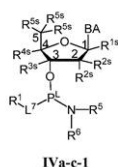
10

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



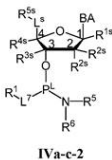
20

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

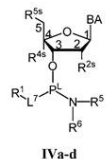


30

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



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

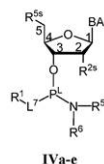


40

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

50

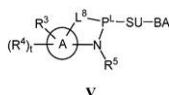
化合物である。一部の実施形態において、本開示は、式 I V a - e :



の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式 I V a の化合物は、式 I V a - e の化合物である。一部の実施形態において、 L^7 は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 R^1 、 R^5 及び R^6 の各々は、独立に、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^5 及び R^6 は、同じである。一部の実施形態において、 P^L は、 P である。一部の実施形態において、 $-L^7-R^1$ は、キラル要素を含有しない。一部の実施形態において、 $-N(R^5)(R^6)$ は、キラル要素を含有しない。一部の実施形態において、 $-L^7-R^1$ 及び $-N(R^5)(R^6)$ は、キラル要素を含有しない。一部の実施形態において、 $-L^7-R^1$ は、 $-O-CH_2CH_2-CN$ である。一部の実施形態において、 $-N(R^5)(R^6)$ は、 $-N(i-Pr)_2$ である。一部の実施形態において、式 I V a、I V a - a、I V a - b、I V a - c - 1、I V a - c - 2、I V a - d 又は I V a - e の化合物又はその塩は、キラル制御されていないオリゴヌクレオチド合成、例えば従来のホスホロアミダイト化学を用いたオリゴヌクレオチド合成のためのホスホロアミダイトである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^5 は、 R であり、それらの介在原子と一緒に、本開示に記載されるとおりの環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有し、式 I V a、I V a - a、I V a - b、I V a - c - 1、I V a - c - 2、I V a - d 又は I V a - e の化合物又はその塩は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に利用することができる。

【0238】

一部の実施形態において、本開示は、式 V :



の構造を有する化合物又はその塩を提供し、式中、

P^L は、 $P (=W)$ 、 P 又は $P \rightarrow B(R')$ であり；

W は、 O 、 S 又は Se であり；

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

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の各々は、独立に、 $-H$ 、 $-L^S-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^S-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ であり；

各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は $C_{1\sim30}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_{1\sim6}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される $1 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する二価の $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)$

) (R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR') [B(R')₃]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-又は-OP(OR') [B(R')₃] O-から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ；

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

10

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

tは、0~20であり；

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

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

20

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

BAは、C₃~30脂環族と、C₆~30アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₅~30ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₃~30ヘテロシクリルと、天然核酸塩基部分と、修飾核酸塩基部分とから選択される任意選択で置換されている基であり；

SUは、-L^S-O-又は

30



であり、ここで、SUは、酸素原子を介してリン原子に連結し；

R^{5S}は、R^Sであり；

各R^Sは、独立に、-H、ハロゲン、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L^S-R'、-L^S-Si(R)₃、-L^S-OR'、-L^S-SR'、-L^S-N(R')₂、-O-L^S-R'、-O-L^S-Si(R)₃、-O-L^S-OR'、-O-L^S-SR'又は-O-L^S-N(R')₂であり；

40

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

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

各Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁~30脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族と、C₆~30アリールと、C₆~30アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有するC₆~30アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する5~30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択

50

される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 30 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

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

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

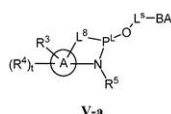
10

【0239】

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

【0240】

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

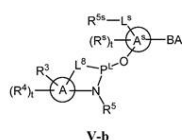


20

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

【0241】

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

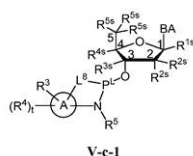


30

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

【0242】

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



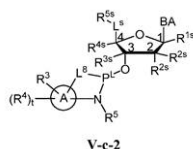
40

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

【0243】

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

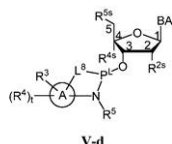
50



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式Vの化合物は、式V-c-2の構造を有する。
【0244】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式Vの化合物は、式V-d：

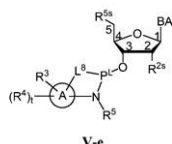
10



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式Vの化合物は、式V-dの構造を有する。
【0245】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式Vの化合物は、式V-e：

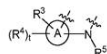
20



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される式Vの化合物は、式V-eの構造を有する。
【0246】

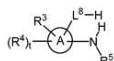
一部の実施形態において、式V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d又はV-eの化合物は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a、III-b等の化合物から調製することができる。一部の実施形態において、

30



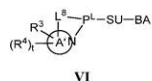
は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a、III-b等について記載されるとおりである。一部の実施形態において、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d又はIV-eの化合物は、

40



がII、II-a又はII-bの構造を有する化合物となるような構造を有する。
【0247】

一部の実施形態において、本開示は、式VI：

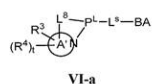


50

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

【0248】

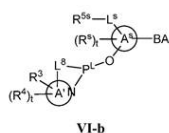
一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式ⅤⅠの化合物は、式ⅤⅠ-a：



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

【0249】

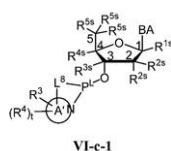
一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式ⅤⅠの化合物は、式ⅤⅠ-b：



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

【0250】

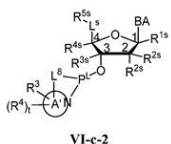
一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式ⅤⅠの化合物は、式ⅤⅠ-c-1：



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

【0251】

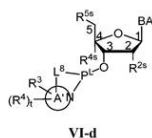
一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式ⅤⅠの化合物は、式ⅤⅠ-c-2：



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

【0252】

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



10

20

30

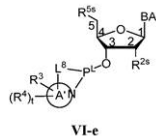
40

50

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

【0253】

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



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

【0254】

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



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



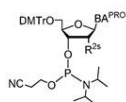
が I I I、I I I - a 又は I I I - b の構造を有する化合物となるような構造を有する。

【0255】

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

【0256】

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



であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0257】

核酸塩基

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド中の核酸塩基、例えば B A は、天然核酸塩基（例えば、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン又はウラシル）又は天然核酸塩基から誘導された修飾核酸塩基、例えば任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアノシン、チミン若しくはウラシル又はその互変異性形態である。例としては、限定はされないが、そのそれぞれのアミノ基が保護基、例えば - R、- C (O) R 等の 1 つ以上によって保護されたウラシル、チミン、アデニン、シトシン及びグアニン並び

にその互変異性形態が挙げられる。例示的な保護基は、当技術分野において広く公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、保護された核酸塩基及び／又は誘導体は、1つ以上のアシル保護基を含む核酸塩基、2-フルオロウラシル、2-フルオロシトシン、5-ブロモウラシル、5-ヨードウラシル、2, 6-ジアミノプリン、アザシトシン、プソイドイソシトシン及びプソイドウラシルなどのピリミジン類似体並びに他の修飾核酸塩基、例えば8置換プリン、キサンチン又はヒポキサンチン（後者2つは天然分解産物である）から選択される。例示的な修飾核酸塩基は、Chiu and Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048, Limbach et al. Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196及びRevankar and Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313にも開示されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換ウラシル、チミン、アデニン、シトシン又はグアニンである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン又はグアニンの、例えば水素結合及び／又は塩基対合の点での機能置き換えである。一部の実施形態において、核酸塩基は、任意選択で置換されているウラシル、チミン、アデニン、シトシン、5-メチルシトシン又はグアニンである。一部の実施形態において、核酸塩基は、ウラシル、チミン、アデニン、シトシン、5-メチルシトシン又はグアニンである。

【0258】

一部の実施形態において、修飾塩基は、任意選択で置換されているアデニン、シトシン、グアニン、チミン又はウラシルである。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、独立に、

(1) 核酸塩基が、アシル、ハロゲン、アミノ、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、カルボキシル、ヒドロキシル、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、置換シリル及びこれらの組み合わせから独立に選択される1つ以上の任意選択で置換されている基によって修飾される；

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

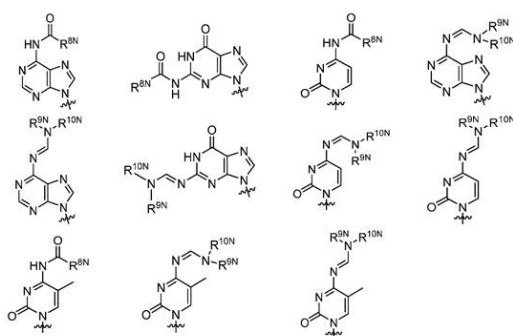
(3) 核酸塩基中の1つ以上の二重結合が独立に水素化される；又は

(4) 1つ以上の任意選択で置換されているアリール又はヘテロアリール環が独立に核酸塩基に挿入される

こととなるような1つ以上の修飾によって修飾されたアデニン、シトシン、グアニン、チミン又はウラシルである。

【0259】

以下の一般式によって表される化合物も修飾核酸塩基として企図される。

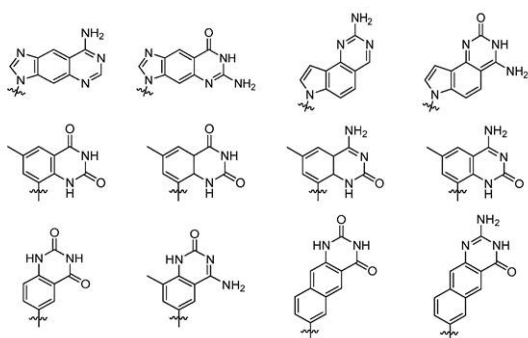


式中、 R^{8N} は、単に例として、メチル、イソプロピル、フェニル、ベンジル又はフェノキシメチル基を含め、1～30個の炭素原子及び適用可能な場合1～10個のヘテロ原子を各々有する、脂肪族、アリール、アラルキル、アリールオキシアルキル、カルボシク

リル、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり； R^{9N} 及び R^{10N} の各々は、独立に、1～30個の炭素原子及び1～10個のヘテロ原子を各々有する、直鎖又は分枝状脂肪族、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される任意選択で置換されている基である。

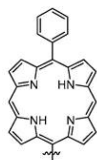
【0260】

修飾核酸塩基としては、フェニル環など、1つ以上のアリール環が付加されている拡大サイズの核酸塩基も挙げられる。Glen Researchカタログ (www.glenresearch.com)；Krueger AT et al, Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141–150；Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936–943；Benner S. A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553–543；Romesberg, F. E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723–733；Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622–627に記載される核酸塩基の置き換えが本開示における特定の提供される化合物の合成に有用と企図される。こうした拡大サイズの核酸塩基の一部の例を以下に示す。



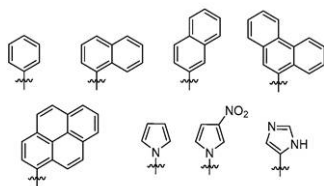
【0261】

修飾核酸塩基は、典型的な核酸塩基と見なされないが、しかし、限定はされないがコリン誘導環又はポルフィリン誘導環など、他の部分である構造も包含する。ポルフィリン誘導塩基置き換えについては、Morales-Rojas, H and Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377–4380に記載されている。以下に、塩基置き換えとして使用することのできるポルフィリン誘導環の例を示す。



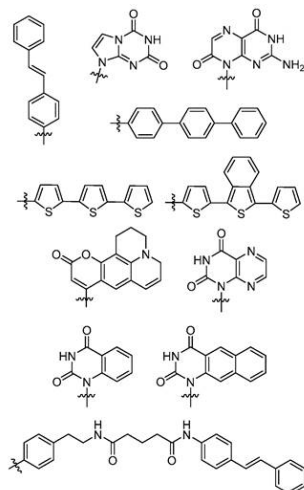
【0262】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、任意選択で置換されている以下の構造の何れか1つである。



【0263】

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、蛍光である。かかる蛍光修飾核酸塩基の例としては、以下に示すとおりフェナントレン、ピレン、スチルベン、イソキサントニン、イソキサントプテリン、テルフェニル、テルチオフエン、ベンゾテルチオフエン、クマリン、ルマジン、テザースチルベン、ベンゾーウラシル及びナフトーウラシルが挙げられる。



10

【0264】

20

一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されていない。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、置換されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、それが、例えば、ヘテロ原子、アルキル基又は結合部分であって、蛍光部分、ピオチン若しくはアビジン部分又は他のタンパク質若しくはペプチドに連結する部分を含有するように置換されている。一部の実施形態において、修飾核酸塩基は、最も古典的な意味では核酸塩基でないが、核酸塩基と同じように機能する「ユニバーサル塩基」である。かかるユニバーサル塩基の1つの例は、3-ニトロピロールである。

【0265】

一部の実施形態において、本開示に開示される技術では他のヌクレオシドも使用することができ、修飾核酸塩基又は修飾糖に共有結合的に結合した核酸塩基を取り込むヌクレオシドを挙げることができる。修飾核酸塩基を取り込むヌクレオシドの幾つかの例としては、4-アセチルシチジン；5-(カルボキシヒドロキシルメチル)ウリジン；2'-O-メチルシチジン；5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン；5-カルボキシメチルアミノメチルウリジン；ジヒドロウリジン；2'-O-メチルプソイドウリジン；β, D-ガラクトシルキューオシン；2'-O-メチルグアノシン；N⁶-イソペンテニルアデノシン；1-メチルアデノシン；1-メチルプソイドウリジン；1-メチルグアノシン；1-メチルイノシン；2, 2-ジメチルグアノシン；2-メチルアデノシン；2-メチルグアノシン；N⁷-メチルグアノシン；3-メチル-シチジン；5-メチルシチジン；5-ヒドロキシメチルシチジン；5-ホルミルシトシン；5-カルボキシルシトシン；N⁶-メチルアデノシン；7-メチルグアノシン；5-メチルアミノエチルウリジン；5-メトキシアミノメチル-2-チオウリジン；β, D-マンノシルキューオシン；5-メトキシカルボニルメチルウリジン；5-メトキシウリジン；2-メチルチオ-N⁶-イソペンテニルアデノシン；N-((9-β, D-リボフラノシル-2-メチルチオプリン-6-イル)カルバモイル)スレオニン；N-((9-β, D-リボフラノシルプリン-6-イル)-N-メチルカルバモイル)スレオニン；ウリジン-5-オキシ酢酸メチルエステル；ウリジン-5-オキシ酢酸(v)；プソイドウリジン；キューオシン；2-チオシチジン；5-メチル-2-チオウリジン；2-チオウリジン；4-チオウリジン；5-メチルウリジン；2'-O-メチル-5-メチルウリジン；及び2'-O-メチルウリジンが挙げられる。

30

40

【0266】

50

一部の実施形態において、ヌクレオシドとしては、6'-位に(R)又は(S)の何れかのキラリティーを有する6'-修飾二環式ヌクレオシド類似体が挙げられ、及び米国特許第7,399,845号明細書に記載される類似体が含まれる。一部の実施形態において、ヌクレオシドとしては、5'-位に(R)又は(S)の何れかのキラリティーを有する5'-修飾二環式ヌクレオシド類似体が挙げられ、及び米国特許出願公開第号20070287831明細書に記載される類似体が含まれる。

【0267】

一部の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基は、例えば、抗体、抗体断片、ビオチン、アビジン、ストレプトアビジン、受容体リガンド又はキレート部分など、1つ以上の生体分子結合部分を含む。他の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基は、5-ブロモウラシル、5-ヨードウラシル又は2,6-ジアミノプリンである。一部の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基は、蛍光又は生体分子結合部分による置換によって修飾される。一部の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基上の置換基は、蛍光部分である。一部の実施形態において、核酸塩基又は修飾核酸塩基上の置換基は、ビオチン又はアビジンである。

【0268】

記載される修飾核酸塩基並びに他の修飾核酸塩基の幾つかの調製について教示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、上述の米国特許第3,687,808号明細書並びに米国特許第4,845,205号明細書；同第5,130,30号明細書；同第5,134,066号明細書；同第5,175,273号明細書；同第5,367,066号明細書；同第5,432,272号明細書；同第5,457,187号明細書；同第5,457,191号明細書；同第5,459,255号明細書；同第5,484,908号明細書；同第5,502,177号明細書；同第5,525,711号明細書；同第5,552,540号明細書；同第5,587,469号明細書；同第5,594,121号明細書；同第5,596,091号明細書；同第5,614,617号明細書；同第5,681,941号明細書；同第5,750,692号明細書；同第6,015,886号明細書；同第6,147,200号明細書；同第6,166,197号明細書；同第6,222,025号明細書；同第6,235,887号明細書；同第6,380,368号明細書；同第6,528,640号明細書；同第6,639,062号明細書；同第6,617,438号明細書；同第7,045,610号明細書；同第7,427,672号明細書；及び同第7,495,088号明細書（これらの各々の修飾核酸塩基、糖及びインターヌクレオチド結合は参照によって援用される）が挙げられる。

【0269】

一部の実施形態において、塩基、例えばBAは、任意選択で置換されているA、T、C、G又はUであり、ここで、1つ以上の-NH₂は、独立に、且つ任意選択で、-C(-L-R¹)₃に置き換えられ、1つ以上の-NH-は、独立に、且つ任意選択で、-C(-L-R¹)₂-に置き換えられ、1つ以上の=N-は、独立に、且つ任意選択で、-C(-L-R¹)-に置き換えられ、1つ以上の=CH-は、独立に、且つ任意選択で、=N-に置き換えられ、及び1つ以上の=Oは、独立に、且つ任意選択で、=S、=N(-L-R¹)又は=C(-L-R¹)₂に置き換えられ、式中、2つ以上の-L-R¹は、任意選択でそれらの介在原子と一緒にあって、0~10個のヘテロ原子の原子を有する3~30員環の二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、修飾塩基は、任意選択で置換されているA、T、C、G又はUであり、ここで、1つ以上の-NH₂は、独立に、且つ任意選択で、-C(-L-R¹)₃に置き換えられ、1つ以上の-NH-は、独立に、且つ任意選択で、-C(-L-R¹)₂-に置き換えられ、1つ以上の=N-は、独立に、且つ任意選択で、-C(-L-R¹)-に置き換えられ、1つ以上の=CH-は、独立に、且つ任意選択で、=N-に置き換えられ、及び1つ以上の=Oは、独立に、且つ任意選択で、=S、=N(-L-R¹)又は=C(-L-R¹)₂に置き換えられ、式中、2つ以上の-L-R¹は、任意選択でそれらの介在原子と一緒にあって、0~10個のヘテロ原子の原子を有する3~30員環の二環式又は多環式の環を形成し、ここで、

修飾塩基は、天然A、T、C、G及びUと異なる。一部の実施形態において、塩基は、任意選択で置換されているA、T、C、G又はUである。一部の実施形態において、修飾塩基は、置換されているA、T、C、G又はUであり、ここで、修飾塩基は、天然A、T、C、G及びUと異なる。

【0270】

一部の実施形態において、修飾ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体は、Gryaznov, S; Chen, J. -K. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3143; Hendrix et al. 1997 Chem. Eur. J. 3:110; Hyrup et al. 1996 Bioorg. Med. Chem. 4:5; Jepsen et al. 2004 Oligo. 14:130-146; Jones et al. J. Org. Chem. 1993, 58, 2983; Koizumi et al. 2003 Nuc. Acids Res. 12:3267-3273; Koshkin et al. 1998 Tetrahedron 54:3607-3630; Kumar et al. 1998 Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:2219-2222; Lauritsen et al. 2002 Chem. Comm. 5:530-531; Lauritsen et al. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 13:253-256; Mesmaeker et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 Nucl. Acids Res. Supp. 1:241-242; Morita et al. 2002 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:73-76; Morita et al. 2003 Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:11-2226; Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Nielsen et al. 1997 J. Chem. Soc. Perkins Transl. 1:3423-3433; Obika et al. 1997 Tetrahedron Lett. 38(50):8735-8; Obika et al. 1998 Tetrahedron Lett. 39:5401-5404; Pallan et al. 2012 Chem. Comm. 48:8195-8197; Petersen et al. 2003 TRENDS Biotech. 21:74-81; Rajwanshi et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24:2966; Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52:10-13; Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53:8309-8318; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75:1569-1581; Seth et al. 2012 Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:296-299; Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Punit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From 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号パンフレット; 国際公開第20070900071号パンフレット; 及び国際公開第2016/079181号パンフレットの何れかに記載される任意の修飾ヌクレオチド又はヌクレオチド類似体である。

10

20

30

40

50

【0271】

例示的核酸塩基は、米国特許出願公開第20110294124号明細書、米国特許出願公開第20120316224号明細書、米国特許出願公開第20140194610号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20150197540号明細書、国際公開第2015107425号パンフレット、PCT／米国特許出願公開第2016／043542号明細書及びPCT／米国特許出願公開第2016／043598号明細書（これらの各々の核酸塩基は参照により本明細書に援用される）にも記載されている。

【0272】

糖

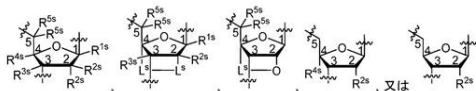
一部の実施形態において、提供される化合物、例えばオリゴヌクレオチドは、1つ以上の修飾糖部分を含む。一部の実施形態において、糖部分は、



であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖部分は、



であり、式中、 L^s は、 $-C(R^{5s})_2-$ であり、式中、各 R^{5s} は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、糖部分は、



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



の構造を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L^s は、 $-CH(R)-$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R は、 $-H$ でなく、 L^s は、 $-(R)-CH(R)-$ である。一部の実施形態において、 R は、 $-H$ でなく、 L^s は、 $-(S)-CH(R)-$ である。一部の実施形態において、本開示に記載されるとおりの R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、メチルである。

【0273】

各種の糖修飾が公知であり、本開示に利用することができる。一部の実施形態において、糖修飾は、2'-修飾である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-ORであり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-OMeである。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-MOEである。一部の実施形態において、2'-修飾は、LNA糖修飾($C2-O-CH_2-C4$)である。一部の実施形態において、2'-修飾は、($C2-O-C(R)_2-C4$)で

あり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-CHR-C4)であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(R)-CHR-C4)であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(S)-CHR-C4)であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、非置換C₁~6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-CHR-C4)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-CHR-C4)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-CHR-C4)であり、式中、Rは、メチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-CHR-C4)であり、式中、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(R)-CHR-C4)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(R)-CHR-C4)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(R)-CHR-C4)であり、式中、Rは、メチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(R)-CHR-C4)であり、式中、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(S)-CHR-C4)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(S)-CHR-C4)であり、式中、Rは、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(S)-CHR-C4)であり、式中、Rは、メチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、(C2-O-(S)-CHR-C4)であり、式中、Rは、エチルである。一部の実施形態において、2'-修飾は、C2-O-(R)-CH(CH₂CH₃)-C4である。一部の実施形態において、2'-修飾は、C2-O-(S)-CH(CH₂CH₃)-C4である。一部の実施形態において、糖部分は、天然DNA糖部分である。一部の実施形態において、糖部分は、2'で修飾されている(2'-修飾)天然DNA糖部分である。一部の実施形態において、糖部分は、任意選択で置換されている天然DNA糖部分である。一部の実施形態において、糖部分は、2'置換天然DNA糖部分である。

【0274】

一部の実施形態において、ヌクレオチドにおける結合リンは、糖又は修飾糖の様々な位置に結合することができる。例えば、一部の実施形態において、結合リンは、糖又は修飾糖の2'、3'、4'又は5'ヒドロキシル部分に結合することができる。これに関連して、本明細書に記載されるとおりの修飾核酸塩基を取り込むヌクレオチドも企図される。一部の実施形態において、本開示では保護されていない-OH部分を含むヌクレオチド又は修飾ヌクレオチドが使用される。

【0275】

本開示では、各種の修飾糖を利用することができる。一部の実施形態において、修飾糖は、-F；-CF₃、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-OR'、-SR'又は-N(R')₂(式中、各R'は、独立に、上記に定義し及び本明細書に記載するとおりである)；-O-(C₁~C₁₀アルキル)、-S-(C₁~C₁₀アルキル)、-NH-(C₁~C₁₀アルキル)又は-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)又は-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)又は-N(C₂~C₁₀アルキニル)₂；又は-O-O-(C₁~C₁₀アルキレン)-O-O-(C₁~C₁₀アルキル)、-O-(C₁

～C₁₀アルキレン)－NH－(C₁～C₁₀アルキル)又は－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)－(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又は非置換であり得、各々独立に、例えば1～30、1～20、1～10、1～9、1～8、1～7、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2又は1個の炭素を含有するか又はそうした炭素のものである)から選択される1つ以上の置換基を2'位に含有する。一部の実施形態において、置換基の例としては、－O(CH₂)_nOCH₃及び－O(CH₂)_nNH₂(式中、nは、1～約10である)、MOE、DMAOE、DMAEOEが挙げられるが、それに限定されない。一部の実施形態において、修飾糖は、国際公開第2001/088198号パンフレット；及びMartin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504に記載されるものから選択される。一部の実施形態において、修飾糖は、置換シリル基、RNA切断基、レポーター基、蛍光標識、インターカレーター、核酸の薬物動態特性を改善するための基、核酸の薬力学的特性を改善するための基又は同様の特性を有する他の置換基から選択される1つ以上の基を含む。一部の実施形態において、修飾は、3'-末端ヌクレオチド上の糖部分の3'-位及び／又は5'-末端ヌクレオチドの5'-位を含め、糖又は修飾糖部分の2'、3'、4'、5'及び／又は6'-位(存在する場合)の1つ以上に作られる。一部の実施形態において、RNAは、2'-OH又は2'-O¹R(式中、R¹は、任意選択で置換されているC₁～6アルキルである)を2'位に有する糖を含む。一部の実施形態において、2'-修飾は、2'-Fである。

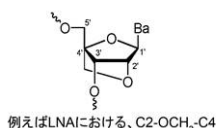
【0276】

一部の実施形態において、リボースの2'-OHが、－H、－F；－CF₃、－CN、－N₃、－NO、－NO₂、－OR'、－SR'又は－N(R'₂)(式中、各R'は、独立に、上記に定義し及び本明細書に記載するとおりである)；－O－(C₁～C₁₀アルキル)、－S－(C₁～C₁₀アルキル)、－NH－(C₁～C₁₀アルキル)又は－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)又は－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)又は－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)－(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又は非置換であり得、各々独立に、例えば1～30、1～20、1～10、1～9、1～8、1～7、1～6、1～5、1～4、1～3、1～2又は1個の炭素を含有するか又はそうした炭素のものである)から選択される置換基に置き換えられる。一部の実施形態において、2'-OHは、－Hに置き換えられる(デオキシリボース)。一部の実施形態において、2'-OHは、－Fに置き換えられる。一部の実施形態において、2'-OHは、－OR'に置き換えられ、式中、R'は、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、2'-OHは、－OMeに置き換えられる。一部の実施形態において、2'-OHは、－OCH₂CH₂OMeに置き換えられる。

【0277】

修飾糖は、ロックド核酸(LNA)の糖も含む。一部の実施形態では、糖炭素原子上の2つの置換基は、一緒になって、二価部分を形成する。一部の実施形態では、2つの置換基は、2つの異なる糖炭素原子上にある。一部の実施形態では、形成される二価部分は、本明細書に定義されるとおりの－L^s－の構造を有する。一部の実施形態において、－L^s－は、－O－C(R)₂－であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、－L^s－は、－O－CHR－であり、式中、Rは、本開

示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-(R)-CH_2-$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-(S)-CH_2-$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-CH_2-$ であり、式中、 $-CH_2-$ は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-CH(Et)-$ である。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-(R)-CH(Et)-$ である。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-O-(S)-CH(Et)-$ である。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、糖部分のC2とC4との間である。



10

【0278】

一部の実施形態において、修飾糖は、ENA又は修飾ENAの糖（例えば、Set h e t a l. , J A m C h e m S o c . 2 0 1 0 O c t o b e r 2 7 ; 1 3 2 (4 2) : 1 4 9 4 2 - 1 4 9 5 0 に記載されるものなど）である。一部の実施形態において、修飾糖は、XNA（ゼノ核酸）に見られるものの何れか、例えばアラビノース、アンヒドロヘキシトール、トレオース、2'フルオロアラビノース又はシクロヘキセンである。

20

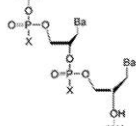
【0279】

一部の実施形態において、修飾糖は、ペントフラノシルの代わりにシクロブチル又はシクロペンチル部分などの糖模倣体である。かかる修飾糖構造の調製について教示する代表的な米国特許としては、限定はされないが、米国特許第4,981,957号明細書；同第5,118,800号明細書；同第5,319,080号明細書；及び同第5,359,044号明細書が挙げられる。一部の実施形態において、修飾糖は、リボース環内の酸素原子が窒素、硫黄、セレン又は炭素によって置き換えられている糖である。一部の実施形態において、修飾糖は、リボース環内の酸素原子が窒素に置き換えられ、且つこの窒素が任意選択でアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル等）により置換される修飾リボースである。

30

【0280】

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）類似体を形成する。GNA類似体の一例は、以下に示され、Z h a n g , R e t a l . , J . A m . C h e m . S o c . , 2 0 0 8 , 1 3 0 , 5 8 4 6 - 5 8 4 7 ; Z h a n g L , e t a l . , J . A m . C h e m . S o c . , 2 0 0 5 , 1 2 7 , 4 1 7 4 - 4 1 7 5 及び T s a i C H e t a l . , P N A S , 2 0 0 7 , 1 4 5 9 8 - 1 4 6 0 3 に記載される（ $X=O^-$ ）。

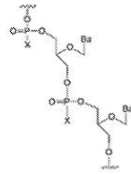


40

【0281】

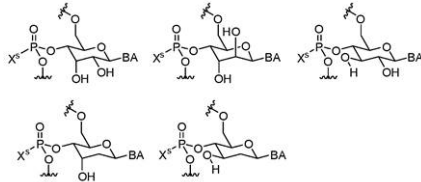
GNA誘導類似体の別の例、ホルミルグリセロールのアセタールアミナル混合物をベースとするフレキシブル核酸（FNA）が、J o y c e G F e t a l . , P N A S , 1 9 8 7 , 8 4 , 4 3 9 8 - 4 4 0 2 及び H e u b e r g e r B D a n d S w i t z e r C , J . A m . C h e m . S o c . , 2 0 0 8 , 1 3 0 , 4 1 2 - 4 1 3 に記載され、以下に示す。

50



【0282】

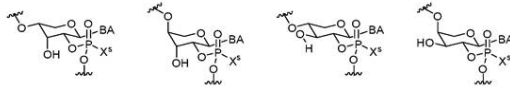
修飾糖の更なる非限定的な例としては、ヘキソピラノシル（6'→4'）、ペントピラノシル（4'→2'）、ペントピラノシル（4'→3'）又はテトロフラノシル（3'→2'）糖が挙げられる。一部の実施形態において、ヘキソピラノシル（6'→4'）糖部分は、以下の式における1つである。



式中、 X^5 は、本明細書に記載されるP修飾基「 $-X-L-R^5$ 」に対応し、及びBAは、本明細書に定義するとおりである。

【0283】

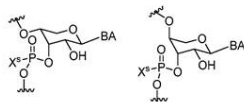
一部の実施形態において、ペントピラノシル（4'→2'）糖部分は、以下の式における1つである。



式中、 X^5 は、本明細書に記載されるP修飾基「 $-X-L-R^5$ 」に対応し、及びBAは、本明細書に定義するとおりである。

【0284】

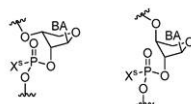
一部の実施形態において、ペントピラノシル（4'→3'）糖部分は、以下の式における1つである。



式中、 X^5 は、本明細書に記載されるP修飾基「 $-X-L-R^5$ 」に対応し、及びBAは、本明細書に定義するとおりである。

【0285】

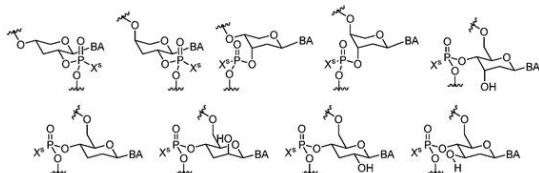
一部の実施形態において、テトロフラノシル（3'→2'）糖部分は、以下の式における1つである。



式中、 X^5 は、本明細書に記載されるP修飾基「 $-X-L-R^5$ 」に対応し、及びBAは、本明細書に定義するとおりである。

【0286】

一部の実施形態において、修飾糖部分は、以下の式における1つである。



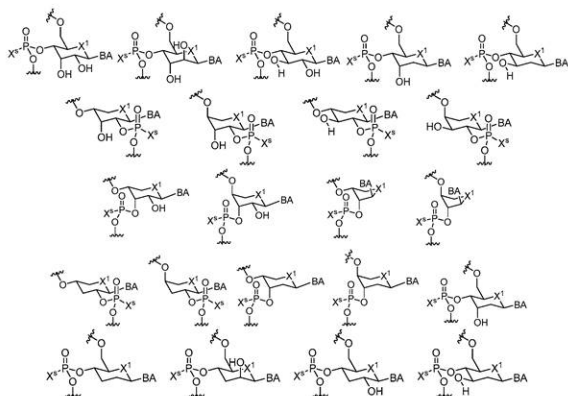
式中、 X^S は、本明細書に記載されるP修飾基「 $-X-L-R^5$ 」に対応し、及びBAは、本明細書に定義するとおりである。

【0287】

一部の実施形態では、糖部分の1つ又は複数のヒドロキシル基は、任意選択で、独立に、ハロゲン、 R' 、 $-N(R')$ 、 $-OR'$ 又は $-SR'$ で置換され、ここで、各 R' は、独立に、上記で定義され且つ本開示に記載される。

【0288】

一部の実施形態において、修飾糖部分は、以下に例示されるものであり、式中、 X^S は、本明細書に記載されるP修飾基「 $-X-L-R^5$ 」に対応し、BAは、本明細書に定義するとおりであり、及び X^1 は、 $-S-$ 、 $-Se-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NMe-$ 、 $-NEt-$ 又は $-NiPr-$ から選択される：



【0289】

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%以上（例えば、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上）（それらの間を含む）が修飾される。一部の実施形態では、プリン残基のみが修飾される（例えば、プリン残基の約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%以上 [例えば、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上] が修飾される）。一部の実施形態では、ピリミジン残基のみが修飾される（例えば、ピリミジン残基の約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、

41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%以上〔例えば、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上〕が修飾される)。一部の実施形態では、プリンとピリミジンの両方が修飾される。
【0290】

修飾糖は、本開示に従い、限定はされないが、下記のものを含め、当技術分野で公知の方法により調製され得、及び／又は提供される化合物と反応され得、及び／又はそれに組み込まれ得る：A. Eschenmoser, *Science* (1999), 284:2118; M. Bohringer 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. Chatgililoglu 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。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照文献に見出すことができる。リボースに対する具体的な修飾は、以下の参照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)。一部の実施形態では、国際公開第2012/030683号パンフレットに記載されるものの何れかである。一部の実施形態では、修飾糖は、以下に挙げる文献の何れかに記載される任意の修飾糖である：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; Kozumi 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. *Ange w. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 226; Morita et al. 2001 *Nucl. Acids Res. Supp.* 1:241-242; Morita et al. 2002 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 12:73-76; Morita et al. 2003 *Bioo. Med. Chem. Lett.* 22:11-2226; Nielsen et al. 1997 *Chem. Soc. Rev.* 73; Nielsen et al. 1997 *J. Chem. Soc. Perkins Transl.* 1:3423-3433; Obika et al. 1997 *Tetrahedron Lett.* 38(50):8735-8; Obika et al. 1998 *Tetrahedron Lett.* 39:5401-5404; Pallan et al. 2012 *Chem. Comm.* 48:8195-8197; Petersen et al. 2003 *TRENDS Biotech.* 21:74-81; Rajwanshi

10

20

30

40

50

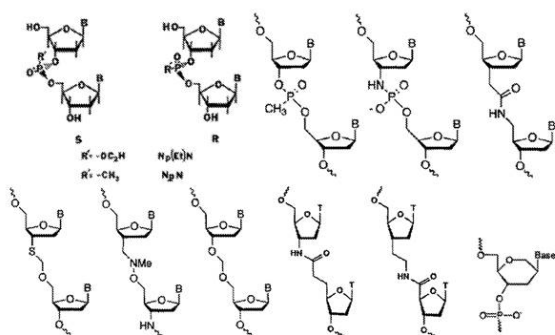
et al. 1999 Chem. Commun. 1395-1396; Schultz et al. 1996 Nucleic Acids Res. 24:2966; Seth et al. 2009 J. Med. Chem. 52:10-13; Seth et al. 2010 J. Med. Chem. 53:8309-8318; Seth et al. 2010 J. Org. Chem. 75:1569-1581; Seth et al. 2012 Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:296-299; Seth et al. 2012 Mol. Ther-Nuc. Acids. 1, e47; Seth, Punjit P; Siwkowski, Andrew; Allerson, Charles R; Vasquez, Guillermo; Lee, Sam; Prakash, Thazha P; Kinberger, Garth; Migawa, Michael T; Gaus, Hans; Bhat, Balkrishen; et al. From Nucleic Acids Symposium Series (2008), 52 (1), 553-554; Singh et al. 1998 Chem. Comm. 1247-1248; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63:10035-39; Singh et al. 1998 J. Org. Chem. 63:6078-6079; Sorensen 2003 Chem. Comm. 2130-2131; Ts'o et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1988, 507, 220; Van Aerschot et al. 1995 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34:1338; Vasseur et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4006; 国際公開第20070900071号パンフレット; 同第20070900071号パンフレット; 及び同第2016/079181号パンフレット。

【0291】

一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意選択で置換されたペントース又はヘキソース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意選択で置換されたペントースである。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意選択で置換されたヘキソース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意選択で置換されたりボース又はヘキシトール部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意選択で置換されたりボース部分である。一部の実施形態では、修飾糖部分は、任意選択で置換されたヘキシトール部分である。

【0292】

一部の実施形態において、例示的修飾インターヌクレオチド結合及び／又は糖部分は、例えば、以下にあるものから選択される。



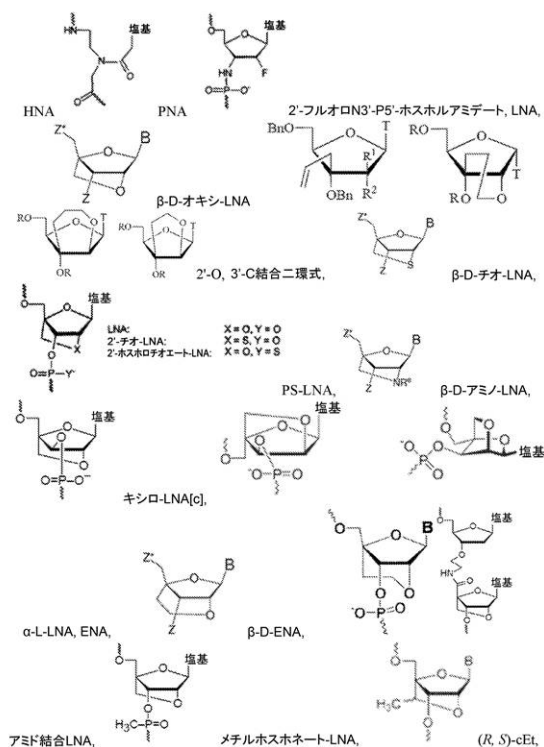
10

20

30

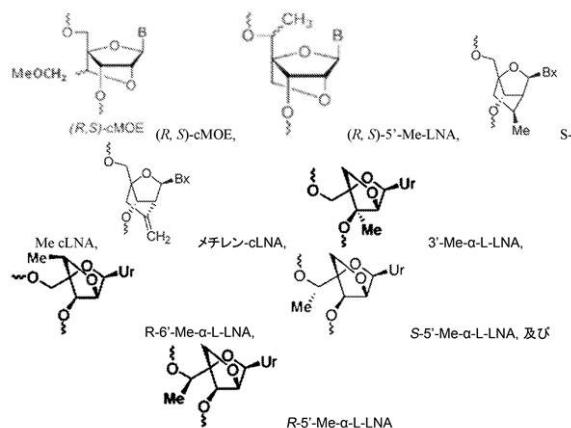
40

50



10

20



30

一部の実施形態において、 R^1 は、本開示に記載されるとおりのRである。一部の実施形態において、 R^2 は、本開示に記載されるとおりのRである。一部の実施形態において、 R^e は、本開示に記載されるとおりのRである。一部の実施形態において、 R^e は、H、 $-CH_3$ 、 $-Bn$ 、 $-COCF_3$ 、ベンゾイル、ベンジル、ピレン-1-イルカルボニル、ピレン-1-イルメチル又は2-アミノエチルである。一部の実施形態において、例示的修飾インターヌクレオチド結合及び／又は糖部分は、Ts' o 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. Me

40

50

d. Chem. 4:5; Nielsen et al. 1997 Chem. Soc. Rev. 73; Schultz et al. 1996 Nucleic 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. 22:1-2226; 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; 国際公開第20070900071号パンフレット; 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; 国際公開第2016/079181号パンフレット; 米国特許第6,326,199号明細書; 米国特許第6,066,500号明細書; 及び米国特許第6,440,739号明細書(これらの各々の塩基及び糖修飾は、本明細書において参照により援用される)に記載されるものから選択される。

【0293】

インターヌクレオチド結合

提供される技術を用いて様々なインターヌクレオチド結合、例えば米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレットのものを、効率的に、一部の実施形態では、インターヌクレオチド結合がキラルなインターヌクレオチド結合である場合に高い立体選択性(キラル制御)で形成することができる。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、天然リン酸結合である(酸性型は、 $-O-P(O)(OH)-(O)-$ であり; 様々な塩形態として存在し得る)。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエート結合である(酸性型は、 $-O-P(O)(SH)-(O)-$ であり; 様々な塩形態として存在し得る)。

【0294】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の天然リン酸結合と1つ以上の修飾されたキラルなインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の天然リン酸結合と1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の天然リン酸結合と1つ以上のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合とを含む。一部の実施形態において、1つ以上の修飾インターヌクレオチド結合は、キラルであり、各々独立にキラル制御されている。一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、それがキラルな結合リンを含む点でキラルなインターヌクレオチド結合である。

【0295】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1～30、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。

【0296】

一部の実施形態において、修飾インターヌクレオチド結合は、ホスホロチオエート結合である。

【0297】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式VII:



の構造又はその塩形態を有し、式中、

P^{L} は、 P ($=\text{W}$)、 P 又は $\text{P} \rightarrow \text{B}$ (R')₃であり；

W は、 O 、 S 又は Se であり；

R^1 及び R^5 の各々は、独立に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{L}^{\text{S}} - \text{R}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{L}^{\text{S}} - \text{Si}(\text{R})_3$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 又は $-\text{N}(\text{R})_2$ であり；

X 、 Y 及び Z の各々は、独立に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(-\text{L}^{\text{S}} - \text{R}^1)-$ 又は L^{S} であり；

各 L^{S} は、独立に、共有結合であるか、又は $\text{C}_{1\sim30}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $\text{C}_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキレン、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルケニレン、 $-\text{C} \equiv \text{C}-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-\text{C}(\text{R}')_2-$ 、 $-\text{C}(\text{Y})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')$ 、 $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')$ 、 $-\text{P}(\text{R}')$ 、 $-\text{P}(\text{OR}')$ 、 $-\text{P}(\text{SR}')$ 、 $-\text{P}(\text{NR}')$ 、 $-\text{P}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}'_3)]$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{SR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{NR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{SR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{NR}')\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(\text{R}')\text{O}-$ 又は $-\text{OP}(\text{OR}')[\text{B}(\text{R}'_3)]\text{O}-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置

10

20

30

40

50

き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

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

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

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

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

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

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

$H-X-L^S-R^5$ は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a、III-bの構造又はその塩を有する。

【0298】

一部の実施形態において、式VIIのインターヌクレオチド結合は、キラルなインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 P^L における P は、キラルな結合リンである。一部の実施形態において、キラルな結合リンは、 R_p である。一部の実施形態において、キラルな結合リンは、 S_p である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P(=W)$ である。一部の実施形態において、 P^L は、 P である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P \rightarrow B(R')_3$ である。

【0299】

一部の実施形態において、式VII-a-1：



の構造又はその塩形態を有する式VIIのインターヌクレオチド結合であり、式中、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0300】

一部の実施形態において、式VII-a-2：



の構造又はその塩形態を有する式VII又はVII-a-1のインターヌクレオチド結合であり、式中、P*は、不斉リン原子であり、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0301】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式VII-b：



10

の構造又はその塩形態を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式VIIのインターヌクレオチド結合は、式VII-bの構造を有する。

【0302】

一部の実施形態において、式VII-c：



20

の構造又はその塩形態を有する式VIIのインターヌクレオチド結合であり、式中、P*は、不斉リン原子であり、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0303】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合は、式VII-d：



30

の構造又はその塩形態を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0304】

一部の実施形態において、



の構造又はその塩形態を有する式VII-eのインターヌクレオチド結合であり、式中、P*は、不斉リン原子であり、他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

40

【0305】

一部の実施形態において、本開示は、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有する1つ以上のインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドを提供する。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有する1～100、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100個又はそ

50

れを超えるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、2個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、4個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、6個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、7個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、8個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、9個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、10個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、11個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、12個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、13個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、14個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、15個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、16個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、17個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、18個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、19個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、20個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、21個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、25個以上のかかるインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、かかるインターヌクレオチド結合は、キラルである。一部の実施形態において、本開示に記載されるとおり、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a 又は III-b の構造又はその塩を有するような構造である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 V III の構造又はその塩を有する。

【0306】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 V II、V II-a-1、V II-a-2、V II-b、V II-c、V II-d 又は V II-e の構造又はその塩形態を各々独立に有する少なくとも2つのタイプのインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、式 V II、V II-a-1、V II-a-2、V II-b、V II-c、V II-d 又は V II-e の構造又はその塩形態を各々独立に有する少なくとも2つのタイプのキラルなインターヌクレオチド結合を含む。一部の実施形態において、2つのタイプは、同じ又は異なるリン立体配置 (Rp 又は Sp) を有し得るか、又は一方若しくは両方がステレオランダムであり得る (例えば、キラル制御された合成によって形成されない)。一部の実施形態において、ステレオランダムな結合は、85%、80%、75%、70%、65%、60% 又は 55% 未満のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、P* は、ステレオランダムでなく、Rp 又は Sp の何れかである。一部の実施形態において、一方のタイプにおいて W が S であり、他方のタイプにおいて W が O である。一部の実施形態において、一方のタイプにおいて W が S であり、他方のタイプにおいて W が O であり、両方のタイプについて、

$-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の構造又はその塩を有するような構造である。一部の実施形態において、一方のタイプは天然リン酸結合($-O-P(O)(OH)-O-$ 、これは、例えば、特定のpHにおいて且つ／又は塩として提供されるとき、 $-O-P(O)(O^-)-O-$ として存在し得る)であり、他方は、ホスホロチオエート結合である($-O-P(O)(SH)-O-$ 、これは、例えば、特定のpHにおいて且つ／又は塩として提供されるとき、 $-O-P(O)(S^-)-O-$ として存在し得る)である。

【0307】

一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造を有し、及び各 L^P において、 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物又はその塩となるような構造を有する。

【0308】

一部の実施形態において、少なくとも1つの L^P は、 W を含み、式中、 W は、 S である。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個の L^P は W を含み、式中、 W は、 S である。一部の実施形態において、少なくとも1つの L^P は W であり、式中、 W は、 O である。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個の L^P は、 W を含み、式中、 W は、 O である。一部の実施形態において、 L^P は、独立に、 $-X-L^S-R^5$ を含み、式中、 $H-X-L^S-R^5$ は、式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の構造又はその塩を有する。

【0309】

サイクル

当業者が容易に理解するとおり、一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド合成の方法は、1つ以上のサイクルを含む。典型的には、オリゴヌクレオチド合成では、所望のオリゴヌクレオチド長さが実現するまで合成サイクルが繰り返される。

【0310】

一部の実施形態において、提供される方法のサイクルは、各々独立に、以下を含む：

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

ここで、各ステップは、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0311】

一部の実施形態において、サイクルは、修飾前キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、修飾後キャッピングステップを含む。一部の実施形態において、サイクルは、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとを含む。一部の実施形態において、サイクルのステップは、その所与のステップがそのサイクルのステップである場合、それらの掲載順序、例えば1～5の順序で実施される。

【0312】

一部の実施形態において、本開示は、以下のステップを含むサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する：

- (1) カップリングステップ；

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

サイクルは、ステップを(2)－(3)－(4)の順序で含み；

サイクルは、オリゴヌクレオチドの長さが実現するまで繰り返される。

【0313】

一部の実施形態において、本開示は、以下のステップを含むサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法を提供する：

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

サイクルは、ステップを(2)－(4)－(3)の順序で含み；

サイクルは、オリゴヌクレオチドの長さが実現するまで繰り返される。

【0314】

一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾前キャッピングステップである。一部の実施形態において、第1のキャッピングステップは、修飾後キャッピングステップであるが、本開示に記載されるとおりの修飾前キャッピングステップの条件を用いる。一部の実施形態において、第2のキャッピングステップは、本開示に記載されるとおりの修飾後キャッピングステップである。一部の実施形態において、第2のキャッピングは、修飾前キャッピングステップであるが、本開示に記載されるとおりの修飾後キャッピングステップの条件を用いる。

【0315】

一部の実施形態において、提供される方法のサイクルは、異なるステップ数を含む。一部の実施形態において、提供される方法のサイクルは、同じステップを含むが、1つのサイクル中の1つ以上又は全てのステップが別のサイクルと異なる。当業者は、本開示において条件が調整され得ることを理解する。

【0316】

一部の実施形態において、サイクルは、挙げられるステップを1回のみ含み、例えば一部の実施形態において、サイクルは、1回のカップリングステップのみを含み、1回の修飾前キャッピングステップのみを含み、1回の修飾ステップのみを含み、1回の修飾後キャッピングステップのみを含み、及び1回の脱ブロック化ステップのみを含む。一部の実施形態において、提供されるステップ、例えばサイクルに関して記載される任意のステップは、独立に、試薬系に複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物を接触させることを2回以上含み得る。例えば、一部の実施形態において、カップリングステップは、脱ブロック化された組成物にカップリング試薬系を2回以上接触させることを含み得る。一部の実施形態において、各接触のカップリング試薬系は、独立に、別の接触のカップリング試薬系と同じであるか又は異なり得る。一部の実施形態において、キャッピングステップは、組成物にキャッピング試薬系を2回以上接触させることを含み得、ここで、各接触のカップリング試薬系は、独立に、別の接触のカップリング試薬系と同じであるか又は異なり得；例えば、一部の実施形態において、第1のキャッピング試薬系は、ヒドロキシル基よりもアミノ基に選択的であり（例えば、 Ac_2O 及び2,6-フルチジンを含む試薬系）、第2のキャッピング試薬系は選択性が低く、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングする（例えば、 Ac_2O 、2,6-フルチジン及びNMIを含む試薬系）。同様に、一部の実施形態において、修飾ステップ及び／又は脱ブロック化ステップは、2回以上接触させることを含み得る。サイクルの例示的なステップは、本開示に記載されるとおりである。

【0317】

カップリング

一部の実施形態において、カップリングステップは、

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

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

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

【0318】

一部の実施形態において、脱ブロック化された組成物は、 $-OH$ 基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、各脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドは、 $-OH$ 基を1つ含有し、且つ1つのみを含む。一部の実施形態において、 $-OH$ 基は、 $5' - OH$ 基である。

【0319】

一部の実施形態において、脱ブロック化された組成物は、 $-OH$ 基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたヌクレオシドを含む脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、ヌクレオシドの各々は、独立に、オリゴヌクレオチドに取り込まれる「最初の」ヌクレオシドである。典型的には、これは、例えば、任意選択でリンカー部分を介して固体支持体に結合している最初のヌクレオシドである。一部の実施形態において、 $-OH$ 基は、 $5' - OH$ 基である。

【0320】

一部の実施形態において、脱ブロック化された組成物は、 $-OH$ 基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、各脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドは、 $-OH$ 基を1つ含有し、且つ1つのみを含む。一部の実施形態において、 $-OH$ 基は、 $5' - OH$ 基である。一部の実施形態において、脱ブロック化された組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化された組成物は、各々が独立に、式VIIのものの又はその塩である複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含むキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0321】

一部の実施形態において、式VIIの脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はその塩について、 R^{5s} は、 $-OH$ であり、且つ唯一の遊離ヒドロキシルである。一部の実施形態において、 R^{5s} は、 $5' - OH$ である。一部の実施形態において、各 L^p は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、各 L^p について、 P^L は、 P でない。一部の実施形態において、各 L^p について、 P^L は、 $P (=O)$ 又は $P (=S)$ である。

【0322】

一部の実施形態において、各 L^p は、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、

各 P^L は、独立に、 $P (=O)$ 又は $P (=S)$ であり；

P^L が $P (=O)$ である毎に、各 $-X - L^s - R^{5s}$ は、独立に、 $-L^7 - R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X - L^s - R^{5s}$ は、独立に、 $-S - L^s - R^{5s}$ であり；及び

P^L が $P (=S)$ である毎に、各 $-X - L^s - R^{5s}$ は、独立に、 $H - X - L^s - R^{5s}$ が式

10

20

30

40

50

I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、-C(O)Rである。

【0323】

一部の実施形態において、各L^Pは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、

各P^Lは、独立に、P(=O)又はP(=S)であり；

P^LがP(=O)である毎に、各-X-L^S-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹であり、式中、L⁷は、-O-であるか、又は-X-L^S-R⁵は、独立に、-S-L^S-R⁵であり；

P^LがP(=S)である毎に、各-X-L^S-R⁵は、独立に、H-X-L^S-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、-C(O)Rであり；及び

-X-L^S-R⁵が-S-L^S-R⁵のとき又はP^LがP(=S)のとき、各L^Pは、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

【0324】

脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドは、脱ブロック化されたヒドロキシル基を除き、他が適切にブロック化され、例えばキラル補助基のアミノ基が必要に応じて適切にブロック化される。

【0325】

一部の実施形態において、カップリング試薬系は、パートナー化合物を含む。一部の実施形態において、カップリング試薬系は、パートナー化合物と活性化剤とを含む。

【0326】

一部の実施形態において、パートナー化合物は、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造を有するヌクレオシドホスホロアミダイト又はその塩である。一部の実施形態において、キラル制御されたオリゴヌクレオチド合成には、キラル補助剤部分を含むキラル的に純粋なパートナー化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのキラル的に純粋なホスホロアミダイト又はその塩が使用される。一部の実施形態において、天然リン酸結合又はキラル制御されていない修飾インターヌクレオチド結合（例えば、ステレオランダムなホスホロチオエート結合）を形成するため、キラル的に純粋でないパートナー化合物、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトを使用することができる。一部の実施形態において、パートナー化合物のヒドロキシル基は、存在する場合、ブロック化されている。一部の実施形態において、R⁵は、-ODMT^rである。

【0327】

本開示では、様々なホスホロアミダイト、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第20

10

20

30

40

50

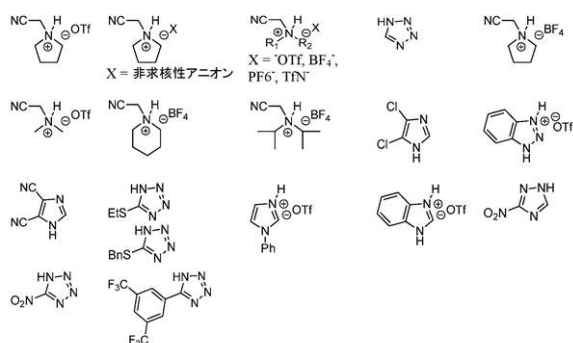
17/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものを利用することができる。

【 0 3 2 8 】

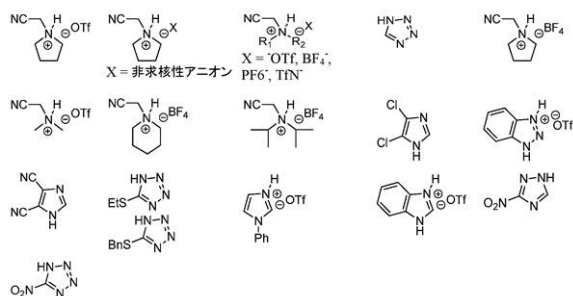
本開示では、ホスホロアミダイトとヒドロキシル基とのカップリングを促進する各種の活性化剤、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、米国特許第9403865号明細書、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものを利用することができる。一部の実施形態において、活性化剤は、1つ以上の窒素ヘテロ原子を含有する任意選択で置換されているヘテロアリアル化合物又はその塩であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、ヘテロアリアル化合物は、任意選択で置換されているテトラゾール又はその塩である。

【 0 3 2 9 】

一部の実施形態において、活性化剤は、以下から選択される。



一部の実施形態において、活性化剤は、以下から選択される。



【 0 3 3 0 】

一部の実施形態において、活性化剤は、シアノメチルイミダゾールトリフレート、シアノメチルピロリジントリフレート、ETT、フェニル（2H-テトラゾール-5-イル）

メタノン、2-（ジメチルアミノ）アセトニトリル／トリフルオロスルホン酸（2／1）、2-（1H-イミダゾール-1-イル）アセトニトリル／トリフルオロスルホン酸（2／1）及び2-（ピロリジン-1-イル）アセトニトリル／トリフルオロスルホン酸（2／1）から選択される。

【0331】

一部の実施形態において、活性化剤は、CMI MTである。一部の実施形態において、活性化剤は、CMP Tである。一部の実施形態において、活性化剤は、ETTである。一部の実施形態において、ETTは、従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトなど、キラル的に純粋でないパートナー化合物と共に利用される。

【0332】

一部の実施形態において、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのもの又はその塩である。一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基をパートナー化合物のヌクレオシド単位に連結するインターヌクレオチド結合は、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、各形成されるインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合であり、ここで、各キラル制御された結合リン（キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リン）は、独立に、カップリング生成物組成物中で少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度を有する。

【0333】

一部の実施形態において、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのもの又はその塩である。一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。

【0334】

一部の実施形態において、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式中、



に結合する L^P は、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり；
式VII中、



に結合しない各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、Pでなく、式中、



に結合しない各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

P^L が $P(=O)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であり；及び

P^L が $P(=S)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式

中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である。

【0335】

一部の実施形態において、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 V I I I のもの又はその塩であり、式中、



に結合する L^P は、式 V I I - b のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり；
式 V I I I 中、



に結合しない各 L^P は、独立に、式 V I I のもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 P でなく、式中、



に結合しない各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

P^L が $P(=O)$ である毎に、各 $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $-S-L^s-R^5$ であり；

P^L が $P(=S)$ である毎に、各 $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^s-R^5$ が式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、I I、I I - a、I I - b、I I I、I I I - a 又は I I I - b の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；及び

$-X-L^s-R^5$ が $-S-L^s-R^5$ のとき又は P^L が $P(=S)$ のとき、各 L^P は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

【0336】

一部の実施形態において、カップリング生成物オリゴヌクレオチドについての R^{5s} は、典型的なブロック化された $-OH$ 、例えば $-ODMT r$ である。

【0337】

一部の実施形態において、例えばキラル補助剤部分を含むホスホロアミダイトが使用されるとき、



に結合する L^P は、式 V I I - b のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^s-R^5$ が式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、I I、I I - a、I I - b、I I I、I I I - a 又は I I I - b の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-H$ である。従って、かかる L^P 基は、カップリング生成物組成物中に残る脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド及び／又はヌクレオシドのカップリングされていない遊離ヒドロキシル基に加えて、キャッピングする必要がある第一級又は第二級アミノ基を含有し得る。加えて及び／又は代わりに、カップリングステップ中、例えば 1 つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの脱トリチル化中に遊離ヒドロキシル基が形成され得る。

【0338】

従来のオリゴヌクレオチド合成のホスホロアミダイトをパートナー化合物として使用するとき、典型的には遊離アミノ酸基が生じないであろうことが注記される。

【0339】

当業者が理解するとおり、カップリングステップは、典型的には成長中のオリゴヌクレオチド鎖に少なくとも1つのヌクレオシド単位を付加する。

【0340】

一部の実施形態において、接触は、必要に応じて繰り返され得る。一部の実施形態において、濃度、接触時間等の反応条件は、本開示において結果を改善するため調整することができる。

【0341】

修飾前キャッピング

本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、カップリング生成物組成物は、キャッピングすべきアミノ基及びヒドロキシル基の両方を含有し得る。一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させることを含み、この接触では、カップリング生成物組成物のヒドロキシル基よりもアミノ基が選択的にキャッピングされる。代わりに又は加えて、一部の実施形態において、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させることを含み、この接触では、カップリング生成物組成物のアミノ基及びヒドロキシル基の両方がキャッピングされる。一部の実施形態において、2回の接触があるとき、典型的には初回の接触がアミノ選択的である。

【0342】

接触イベントの選択性及び活性は、修飾前キャッピング試薬系によって調整し得る。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、エステル化、例えばヒドロキシル基のキャッピングよりもアミド化、例えばアミノ基のキャッピングに選択的である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、アミド化及びエステル化の両方に効率的であり、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングすることができ、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成のキャッピング試薬系である（しかし、従来のオリゴヌクレオチド合成では、キャッピングステップ中にアミノ基のキャッピングが不要であり得る）。

【0343】

エステル化よりもアミド化に選択的な条件及び試薬系並びにアミド化及びエステル化の両方に効率的な条件及び試薬系については、周知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、選択的な試薬系は、エステル化触媒及び／又は強求核剤を全く含まないか又は大幅に低減されたレベルのみを含む。一部の実施形態において、アミド化及びエステル化の両方に効率的な試薬系は、好適なレベルのエステル化触媒及び／又は強求核剤を含む。一部の実施形態において、エステル化触媒及び／又は強求核剤は、従来のキャッピング系でヒドロキシル基のキャッピングを促進するために利用されるもの、例えばDMA P、NMI等である。

【0344】

一部の実施形態では、カップリング生成物オリゴヌクレオチドにおいて、



に結合する L^P は、式 V I I - b のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^s-R^5$ が式 I、I - a、I - a - 1、I - a - 2、I - b、I - c、I - d、I - e、I I、I I - a、I I - b、I I I、I I I - a 又は I I I - b の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-H$ であり、及び修飾前キャッピングステップは、 $-H$ である R^5 又は R^6 の少なくとも一方を $-C(O)R$ に変換することを含む。

【0345】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、アミノ基及び／又はヒドロキシル基をアシル化するアシル化剤を含む。本開示では、様々なアシル化剤を利用することができる。一部の実施形態において、アシル化剤は、無水物である。一部の実施形態において、アシル化剤は、 Ac_2O である。一部の実施形態において、アシル化剤は、ハロゲン置換無水酢酸である。一部の実施形態において、アシル化剤は、 $(\text{Pac})_2\text{O}$ である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、塩基を更に含み、これは、とりわけ、キャッピング中に発生する酸を中和し得る。一部の実施形態において、ヒドロキシル基のキャッピングには、エステル化触媒、例えばNMI、DMA P等が使用される。

【0346】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、

ピリジン／DMA P／ Ac_2O ；

2，6-ルチジン／NMI／ Ac_2O ；

2，4，6-コリジン／ Ac_2O ；

トリエチルアミン／ Ac_2O ；

DEIA／ Ac_2O ；

N-メチルモルホリン／ Ac_2O ；

2，6-ルチジン、次に所定の時間後にNMI／ Ac_2O ；

2，6-ルチジン／ Ac_2O ；

PhNCO／2，6-ルチジン；

POS；

POS、次にNMI／2，6-ルチジン／ Ac_2O ；又は

2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル／ Ac_2O

の溶液を含むか又はその溶液である。

【0347】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング試薬系は、

ピリジン(2当量)／DMA P(触媒量)／ Ac_2O (4当量)；

2，6-ルチジン(2当量)／NMI(0.25当量)／ Ac_2O (4当量)；

2，4，6-コリジン／ Ac_2O (4当量)；

トリエチルアミン／ Ac_2O (4当量)；

DEIA／ Ac_2O (4当量)；

N-メチルモルホリン／ Ac_2O (4当量)；

2，6-ルチジン(2当量)、次に5分後、NMI(1当量)／ Ac_2O (4当量)；

2，6-ルチジン／ Ac_2O (4当量)；

PhNCO／2，6-ルチジン；

POS(酸化及びプレキャッピングの両方)；

POS(酸化及びプレキャッピングの両方)、次にNMI／2，6-ルチジン／ Ac_2O ；又は

2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル／ Ac_2O

の溶液を含むか又はその溶液である。

【0348】

一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である。

【0349】

一部の実施形態において、各修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式中、



10

20

30

40

50

に結合する L^P は、式 $VII-b$ のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；

式 $VIII$ 中、



に結合しない各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 P でなく、式中、



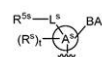
に結合しない各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

P^L が $P(=O)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であり；及び

P^L が $P(=S)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である。

【0350】

一部の実施形態において、各修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式 $VIII$ のもの又はその塩であり、式中、



に結合する L^P は、式 $VII-b$ のインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；

式 $VIII$ 中、



に結合しない各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 P でなく、式中、



に結合しない各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

P^L が $P(=O)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であり；

P^L が $P(=S)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式

中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；及び

$-X-L^S-R^5$ が $-S-L^S-R^5$ のとき又は P^L が $P(=S)$ 又は P のとき、各 L^P は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

【0351】

修飾

一部の実施形態において、修飾ステップは、三価($-P(-)-$)結合リンを修飾し、それを四価結合リンに変換する。当業者が理解するとおり、本開示では、幾つもの P 修飾、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものを利用することができる。

【0352】

一部の実施形態において、修飾は、 P に O を導入する硫化である。一部の実施形態において、修飾は、硫化である。本開示では、多くの好適な試薬、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものを利用し得る。

【0353】

一部の実施形態において、酸化試薬は、 $TBHP$ ($tert$ -ブチルヒドロペルオキシド)である。一部の実施形態において、酸化試薬は、 I_2 /水/ピリジンである。一部の実施形態において、 I_2 の濃度は、約0.05Mである。

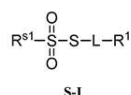
【0354】

一部の実施形態において、硫化試薬は、 $3H-1$ 、 2 -ベンゾジチオール- 3 -オン- 1 、 1 -ジオキシド又はボカージュ ($Beaucage$) 試薬、テトラエチルチウラムジスルフィド、フェニルアセチルジスルフィド、ジベンゾイルテトラスルフィド、ビス- (O , O -ジイソプロポキシホスフィノチオイル) ジスルフィド、テトラチオモリブデン酸ベンジルトリエチルアンモニウム、ビス- (p -トルエンスルホン) ジスルフィド、 3 -エトキシ- 1 、 2 、 4 -ジチアゾリン- 5 -オン ($EDITH$)、 1 、 2 、 4 -ジチアゾリン- 3 、 5 -ジオン、 3 -アミノ- 1 、 2 、 4 -ジチアゾール- 5 -チオン、 3 -メチル- 1 、 2 、 4 -ジチアゾリン- 5 -オン又は 3 -フェニル- 1 、 2 、 4 -ジチアゾリン- 5 -オンである。一部の実施形態において、硫化試薬は、例えば、 $Guzae v$, $Tetrahedron\ Letters\ 52(2011)434-437$ に記載される $3H-1$ 、 2 、 4 -ジチアゾール- 3 -チオン類及び $3H-1$ 、 2 -ジチオール- 3 -チ

オン類である。一部の実施形態において、硫化試薬は、POS（3-フェニル-1,2,4-ジチアゾリン-5-オン）、DDTT（（（ジメチルアミノ-メチリデン）アミノ）-3H-1,2,4-ジチアゾリン-3-チオン）、DTD（ジメチルチアルム（dimethylthiarum）ジスルフィド）、キサントランヒドリド（XH）、S-（2-シアノエチル）メタンスルホノチオエート（MTS-CNE）又はフェニルアセチルジスルフィドである。一部の実施形態において、硫化試薬は、POSである。一部の実施形態において、硫化試薬は、DDTTである。一部の実施形態において、硫化試薬は、DTDである。一部の実施形態において、硫化試薬は、キサントランヒドリドである。

【0355】

一部の実施形態において、チオ硫酸塩試薬は、式S-I：



10

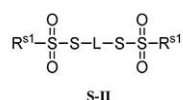
の構造を有し、式中、

$\text{R}^{\text{S}1}$ は、Rであり；及び

R、L及び R^1 の各々は、独立に、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【0356】

一部の実施形態において、硫化試薬は、ビス（チオ硫酸塩）試薬である。一部の実施形態において、ビス（チオ硫酸塩）試薬は、式S-II：



20

の構造を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0357】

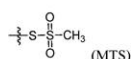
上記に概して定義されるとおり、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、Rであり、式中、Rは、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されている脂肪族、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、メチルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、シアノメチルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、ニトロメチルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されているアリールである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、フェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、p-ニトロフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、p-メチルフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、p-クロロフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、o-クロロフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、2,4,6-トリクロロフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、ペンタフルオロフェニルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}$ は、任意選択で置換されているヘテロアリールである。

30

40

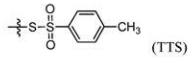
【0358】

一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}-\text{S}(\text{O})_2\text{S}-$ は、

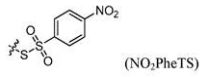


である。一部の実施形態において、 $\text{R}^{\text{S}1}-\text{S}(\text{O})_2\text{S}-$ は、

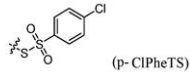
50



である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

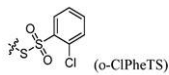


である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

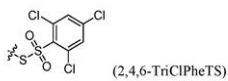


10

である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

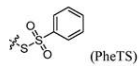


である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

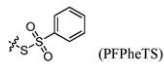


20

である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

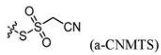


である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

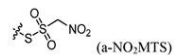


30

である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

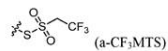


である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

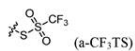


40

である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、



である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

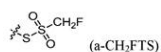


である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、

50



である。一部の実施形態において、 $R^{S1}-S(O)_2S-$ は、



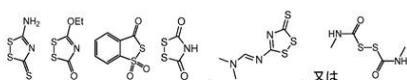
である。

【 0 3 5 9 】

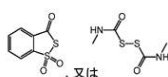
一部の実施形態において、硫化試薬は、 $S-I$ 又は $S-II$ の構造を有し、式中、 L は、任意選択で置換されているアルキレン、アルケニレン、アリーレン又はヘテロアリーレンである。

【 0 3 6 0 】

一部の実施形態において、硫化試薬は、 S_8 、



である。一部の実施形態において、硫化試薬は、 S_8 、



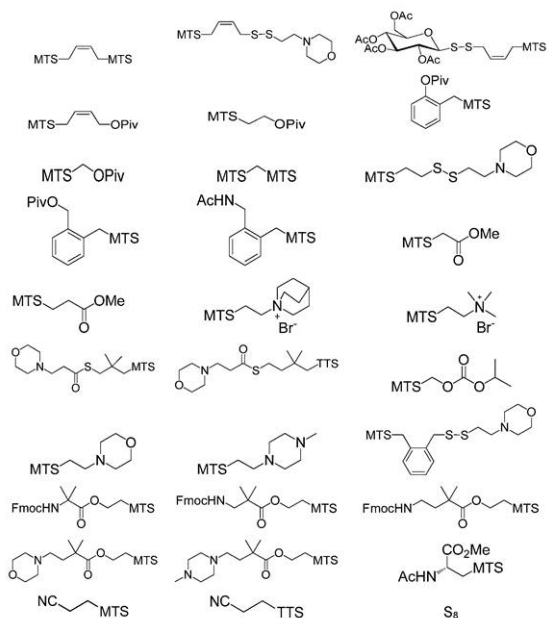
である。一部の実施形態において、硫化試薬は、

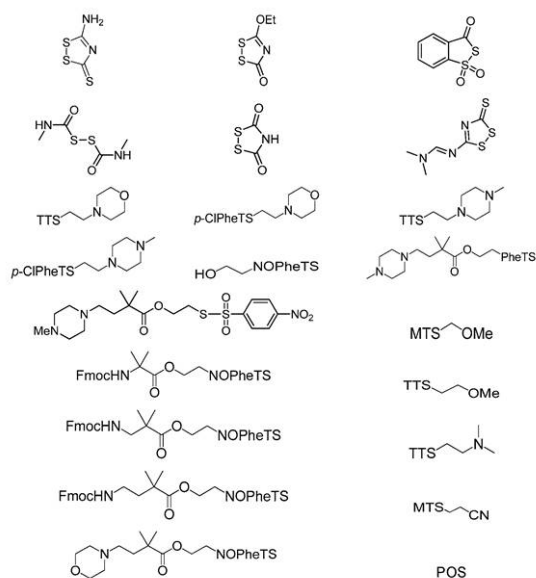


である。

【 0 3 6 1 】

例示的な硫化試薬を以下に示す。





10

【0362】

一部の実施形態において、インターヌクレオチド結合に修飾を導入するため、硫化試薬の代わりにセレン求電子剤が使用される。一部の実施形態において、セレン求電子剤は、以下の式の1つを有する化合物である：

20

Se 、 $\text{R}^{\text{S}2} - \text{Se} - \text{Se} - \text{R}^{\text{S}3}$ 又は $\text{R}^{\text{S}2} - \text{Se} - \text{X}^{\text{S}} - \text{R}^{\text{S}3}$ 、
式中、

$\text{R}^{\text{S}2}$ 及び $\text{R}^{\text{S}3}$ の各々は、独立に、脂肪族、アミノアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アシル、アミド、イミド又はチオカルボニルから選択される任意選択で置換されている基であるか；又は

$\text{R}^{\text{S}2}$ 及び $\text{R}^{\text{S}3}$ は、それらが結合する原子と一緒に、任意選択で置換されている複素環又はヘテロアリール環を形成し；

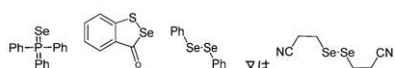
X^{S} は、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}')-$ であり；及び

30

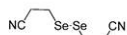
R' は、上記及び本明細書に定義及び記載されるとおりである。

【0363】

他の実施形態において、セレン求電子剤は、 Se 、 KSeCN 、



の化合物である。一部の実施形態において、セレン求電子剤は、 Se 又は



40

である。

【0364】

一部の実施形態において、修飾ステップは、結合リン原子をボロン酸化することであるか又はそれを含む。一部の実施形態において、ボロン酸化試薬は、ボランーアミン（例えば、 N ， N －ジイソプロピルエチルアミン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{DIEP}$ ）、ボランーピリジン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{Py}$ ）、ボランー2－クロロピリジン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{CPy}$ ）、ボランーアニリン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{An}$ ）、ボランーエーテル試薬（例えば、ボランーテトラヒドロフラン（ $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ）、ボランージアルキルスルフィド試薬（例えば、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ）、アニリン－シアノボラン又はトリフェニルホスフィン－カルボアルコキシボランである。一部の実施形態において、アジド試薬は、続く還元を受けてアミン基を提供する能力を有する

50

アジド基を含む。

【0365】

一部の実施形態において、修飾生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、各修飾生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのオリゴヌクレオチド又はその塩である。

【0366】

一部の実施形態において、各修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式中、

各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 P でなく、式中、

各 L^P は、遊離第一級及び遊離第二級アミノ基を含有しない。

【0367】

一部の実施形態において、各修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式中、

各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、

各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

P^L が $P(=O)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；及び

P^L が $P(=S)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である。

【0368】

一部の実施形態において、各修飾生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式中、

各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、

各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ であり；

P^L が $P(=O)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であり、式中、 L^7 は、 $-O-$ であるか、又は $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-S-L^S-R^5$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；及び

P^L が $P(=S)$ である毎に、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ であり；及び

$-X-L^S-R^5$ が $-S-L^S-R^5$ のとき又は P^L が $P(=S)$ 又は P のとき、各 L^P は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である。

【0369】

修飾後キャッピング

本開示では、修飾前キャッピングステップ、従来のキャッピングステップ等に関して記載されるものを含め、様々なキャッピング条件、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米

10

20

30

40

50

国特許第 8 8 2 2 6 7 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 2 1 1 0 0 6 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 1 7 0 0 3 7 3 9 9 号明細書、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 5 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 5 5 7 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 2 8 6 2 号パンフレット、米国特許第 9 4 0 3 8 6 5 号明細書、国際公開第 2 0 1 7 / 1 6 0 7 4 1 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 6 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 7 / 1 9 2 6 7 9 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 7 / 2 1 0 6 4 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 8 / 0 2 2 4 7 3 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 8 / 0 6 7 9 7 3 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 8 / 0 9 8 2 6 4 号パンフレット等に記載されるものを利用することができる。

【0370】

一部の実施形態において、修飾後キャッピングは、エステル化よりもアミド化に選択的である。多くの実施形態において、修飾後キャッピングは、アミド化及びエステル化の両方に効率的であり、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングする。一部の実施形態において、修飾後キャッピング試薬系は、強求核剤及び／又はエステル化触媒、例えば DMAP、NMI 等を有意な量で含む。

【0371】

一部の実施形態において、修飾後キャッピングステップは、カップリング、修飾前キャッピング及び／又は修飾ステップ後に残るか又はその最中に形成される様々な官能基、例えばヒドロキシル基、アミノ基をキャッピングする。

【0372】

一部の実施形態において、例えば修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させるとき、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドと修飾後キャッピング試薬系の 1 つ以上の試薬とを含む組成物を提供し、この試薬は、複数のオリゴヌクレオチドと接触するものである。

【0373】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドと修飾後キャッピング試薬系の 1 つ以上の試薬とを含む組成物を提供し、この試薬は、複数のオリゴヌクレオチドと接触するものであり、ここで、複数のオリゴヌクレオチドは、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドである。

【0374】

一部の実施形態において、本組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である。一部の実施形態において、試薬は、アシル化試薬、例えば Ac_2O である。一部の実施形態において、試薬は、エステル化触媒、例えば DMAP、NMI 等である。一部の実施形態において、1 つの試薬は、無水物であり、1 つの試薬は、エステル化触媒である。

【0375】

脱ブロック化

一部の実施形態において、カップリングステップは、脱ブロック化ステップ後にある。例えば、一部の実施形態において、成長中のオリゴヌクレオチドの 5' ヒドロキシル基がブロック化され（即ち保護され）、続くヌクレオシドカップリングパートナーとの反応のために又はサイクルの終了前に脱ブロック化される。

【0376】

一部の実施形態では、酸性化を用いてブロック基が除去される。一部の実施形態において、酸は、プレnstetted 酸又はルイス酸である。有用なプレnstetted 酸は、有機溶媒中又は水中（80% 酢酸の場合）における pK_a （水中 25℃）値が -0.6（トリフルオロ酢酸）～4.76（酢酸）のカルボン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、リン酸及びその誘導体、ホスホン酸及びその誘導体、アルキルホスホン酸及びその誘導体、アリールホスホン酸及びその誘導体、ホスフィン酸、ジアルキルホスフィン酸及びジアリールホスフィン酸である。酸性化ステップに使用される酸の濃度（1～80%）は酸の酸性度に依存する。強酸条件では脱プリン／脱ピリミジンが起こり、リボース環及び／又は他の糖環からプリニル又はピリミジニル塩基が切断されることになるため、酸強度に

10

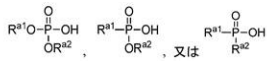
20

30

40

50

について考慮しなければならない。一部の実施形態において、酸は、 $R^{a1}COOH$ 、 $R^{a1}SO_3H$ 、 $R^{a3}SO_3H$ 、



から選択され、式中、 R^{a1} 及び R^{a2} の各々は、独立に、水素又は任意選択で置換されているアルキル若しくはアリールであり、及び R^{a3} は、任意選択で置換されているアルキル又はアリールである。

【0377】

一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中のルイス酸によって達成される。かかる有用なルイス酸の例は $Zn(X^a)_2$ であり、式中、 X^a は、 Cl 、 Br 、 I 又は CF_3SO_3 である。

【0378】

一部の実施形態において、酸性化ステップは、縮合中間体からプリン部分を除去することなくブロック基を除去するのに有効な量のプレnstッド酸又はルイス酸を加えることを含む。

【0379】

酸性化ステップにおいて有用な酸としては、限定はされないが、有機溶媒中10%リン酸、有機溶媒中10%塩酸、有機溶媒中1%トリフルオロ酢酸、有機溶媒中3%ジクロロ酢酸若しくはトリクロロ酢酸又は水中80%酢酸も挙げられる。このステップで使用される任意のプレnstッド酸又はルイス酸の濃度は、糖部分からの核酸塩基の切断を引き起こす濃度を超える酸濃度とならないように選択される。

【0380】

一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中1%トリフルオロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中約0.1%～約8%トリフルオロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中3%ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中約0.1%～約10%ジクロロ酢酸又はトリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中3%トリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、有機溶媒中約0.1%～約10%トリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、水中80%酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、水中約50%～約90%又は約50%～約80%、約50%～約70%、約50%～約60%、約70%～約90%酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、酸性化は、酸性溶媒にカチオンスカベンジャーを更に加えることを含む。特定の実施形態において、カチオンスカベンジャーはトリエチルシラン又はトリスプロピルシランであり得る。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、有機溶媒中1%トリフルオロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、有機溶媒中3%ジクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、有機溶媒中3%トリクロロ酢酸を加えることを含む。一部の実施形態において、ブロック基は、酸性化によって脱ブロック化され、これは、ジクロロメタン中3%トリクロロ酢酸を加えることを含む。

【0381】

特定の実施形態において、本開示の方法は、合成機で完了され、成長中のオリゴヌクレオチドのヒドロキシル基を脱ブロック化するステップは、ある量の溶媒を合成機カラムに供給することを含み、このカラムは、オリゴヌクレオチドを取り付ける固体支持体を含む。一部の実施形態において、溶媒は、ハロゲン化溶媒（例えば、ジクロロメタン）である。特定の実施形態において、溶媒は、ある量の酸を含む。一部の実施形態において、溶媒は、ある量の有機酸、例えばトリクロロ酢酸などを含む。特定の実施形態において、酸は、約1%～約20%w/vの量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約1%～約

10

20

30

40

50

10 % w / v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約 1 % ~ 約 5 % w / v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約 1 ~ 約 3 % w / v の量で存在する。特定の実施形態において、酸は、約 3 % w / v の量で存在する。ヒドロキシ基の脱ブロック化方法については、本明細書に更に記載される。一部の実施形態において、酸は、ジクロロメタン中に 3 % w / v で存在する。

【0382】

一部の実施形態において、キラル補助剤は、脱ブロック化ステップ前に除去される。一部の実施形態において、キラル補助剤は、脱ブロック化ステップ中に除去される。

【0383】

一部の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化ステップ前に実施される。一部の実施形態において、サイクル終了は、脱ブロック化ステップ後に実施される。

【0384】

サイクル後修飾／キラル補助剤の除去

一部の実施形態において、支持体からの切断／脱保護前、それと同時又はその後、キラル補助基がインターヌクレオチドリン原子になお結合している場合、それを除去するステップが実施される。一部の実施形態において、例えば、オリゴヌクレオチド合成サイクル中に 1 つ以上の DPSE タイプのキラル補助基がインターヌクレオチドリン原子に結合したまま残っている。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、修飾ステップ中に除去され得る。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、酸性条件下で除去され得る。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、塩基性条件下で除去され得る。一部の実施形態において、キラル補助基（キャッピングされているか又はキャッピングされていない）は、F⁻条件下で除去され得る。残留するキラル補助基の除去に好適な条件は、当技術分野において広く公知であり、例えば米国特許出願公開第 2015100197 号明細書、米国特許第 9744183 号明細書、米国特許第 9605019 号明細書、米国特許第 9394333 号明細書、米国特許第 8859755 号明細書、米国特許出願公開第 20130178612 号明細書、米国特許第 8470987 号明細書、米国特許第 8822671 号明細書、米国特許出願公開第 20150211006 号明細書、米国特許出願公開第 20170037399 号明細書、国際公開第 2017/015555 号パンフレット、国際公開第 2017/015575 号パンフレット、国際公開第 2017/062862 号パンフレット、国際公開第 2017/160741 号パンフレット、国際公開第 2017/192664 号パンフレット、国際公開第 2017/192679 号パンフレット、国際公開第 2017/210647 号パンフレット、国際公開第 2018/022473 号パンフレット、国際公開第 2018/067973 号パンフレット、国際公開第 2018/098264 号パンフレット等に例えば記載されるものなど、本開示において利用することができる。

【0385】

一部の実施形態において、DPSE タイプのキラル補助剤の除去条件は、TBAF 又は HF-Et₃N、例えば MeCN 中 0.1 M TBAF、THF 又は MeCN 中 0.5 M HF-Et₃N 等である。一部の実施形態において、本開示は、キラル補助基の除去過程ではリンカーが切断され得ることを認識する。更なる例示的条件は、本開示に記載される。

【0386】

切断／脱保護

核酸塩基又は糖部分に位置するヒドロキシ又はアミノ部分などの官能基は、ルーチンで合成中にブロック基（部分）（保護基（部分））でブロック化され、続いて脱ブロック化される。一般に、ブロック基は分子の化学官能基を特定の反応条件に対して不活性にするものであり、後に分子の残りの部分を実質的に損なうことなく分子中のかかる官能基から除去することができる（例えば、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John

10

20

30

40

50

Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい)。例えば、アミノ基は、フタルイミド、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、トリフェニルメチルスルフェニル、t-BOC、4,4'-ジメトキシトリチル (DMTr)、4-メトキシトリチル (MMTr)、9-フェニルキサントゲン-9-イル (Pixyl)、トリチル (Tr) 又は9-(p-メトキシフェニル)キサントゲン-9-イル (MOX) など、窒素ブロック基でブロック化することができる。カルボキシル基はアセチル基として保護することができる。ヒドロキシ基は、テトラヒドロピラニル (THP)、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (Ctmp)、1-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イル (Fpmp)、1-(2-クロロエトキシ)エチル、3-メトキシ-1,5-ジカルボメトキシペンタン-3-イル (MDP)、ビス(2-アセトキシエトキシ)メチル (ACE)、トリイソプロピルシリルオキシメチル (TOM)、1-(2-シアノエトキシ)エチル (CEE)、2-シアノエトキシメチル (CEM)、[4-(N-ジクロロアセチル-N-メチルアミノ)ベンジルオキシ]メチル、2-シアノエチル (CN)、ピバロイルオキシメチル (PivOM)、レブニルオキシメチル (levunyl oxymethyl) (ALE) など、保護することができる。他の代表的なヒドロキシルブロック基についても記載されている(例えば、Beaucage et al., Tetrahedron, 1992, 46, 2223を参照されたい)。一部の実施形態において、ヒドロキシルブロック基は、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、9-フェニルキサントゲン-9-イル (Pixyl) 及び9-(p-メトキシフェニル)キサントゲン-9-イル (MOX) など、酸に不安定な基である。化学官能基は、それを前駆体形態で含むことによってもブロック化することができる。従ってアジド基は、それが容易にアミンに変換されることに伴い、アミンのブロック化された形態と見なすことができる。核酸合成に利用される更なる代表的な保護基は、公知である(例えば、Agrawal et al., Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds., Humana Press, New Jersey, 1994, Vol. 26, pp. 1-72を参照されたい)。

【0387】

様々な方法が公知であり、核酸からのブロック基の除去に用いられる。一部の実施形態では、全てのブロック基が除去される。一部の実施形態において、一部のブロック基が除去される。一部の実施形態において、反応条件は、特定のブロック基を選択的に除去するように調整することができる。

【0388】

一部の実施形態において、核酸塩基ブロック基は、存在する場合、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル後に酸性試薬で切断可能である。一部の実施形態において、核酸塩基ブロック基は、存在する場合、酸性でも塩基性でもない条件下で切断可能であり、例えばフッ化物塩又はフッ化水素酸錯体で切断可能である。一部の実施形態において、核酸塩基ブロック基は、存在する場合、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル後に塩基又は塩基性溶媒の存在下で切断可能である。特定の実施形態において、核酸塩基ブロック基の1つ以上は、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル後に塩基又は塩基性溶媒の存在下で切断可能であるが、提供されるオリゴヌクレオチドのアセンブル中に現れる1つ以上の先行する脱保護ステップの特定の条件に対しては安定していることを特徴とする。

【0389】

一部の実施形態において、核酸塩基のブロック基は、不要である。一部の実施形態において、核酸塩基のブロック基は、必要である。一部の実施形態において、特定の核酸塩基が1つ以上のブロック基を必要とする一方、他の核酸塩基は、1つ以上のブロック基が不要である。

【0390】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、合成後に固体支持体から切断される。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、プロピルアミンの使用を含む。一

10

20

30

40

50

部の実施形態において、固体支持体からの切断は、ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、無水ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、無水ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、アセトニトリル、NMP、DMSO、スルホン及び／又はルチジンなどの極性非プロトン性溶媒の使用を含む。一部の実施形態において、固体支持体からの切断は、溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒及び1つ以上の第一級アミン（例えば、C₁~10アミン）並びに／又はメトキシルアミンとヒドラジンと純無水アンモニアとの1つ以上の使用を含む。

10

【0391】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態においてオリゴヌクレオチドの脱保護は、無水ピリジン中のプロピルアミンの使用を含む。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの脱保護は、無水ピリジン中の20%プロピルアミンの使用を含む。

【0392】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、切断中に脱保護される。

【0393】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、ほぼ室温で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃又は100℃より上で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃又は100℃で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約40~80℃で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約50~70℃で実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約60℃で実施される。

20

30

【0394】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、0.1時間、1時間、2時間、5時間、10時間、15時間、20時間、24時間、30時間又は40時間より長く実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約0.1~5時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約3~10時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約5~15時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約10~20時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約15~25時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約20~40時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約2時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約5時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌ

40

50

クレオチドの脱保護は、約 10 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 15 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 18 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 24 時間実施される。

【0395】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で 0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間又は 40 時間より長く実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で約 5 ~ 48 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で約 10 ~ 24 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、室温で約 18 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で 0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間又は 40 時間より長く実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、高温で約 0.5 ~ 5 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 60 °C で約 0.5 ~ 5 時間実施される。一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、約 60 °C で約 2 時間実施される。

【0396】

一部の実施形態において、固体支持体からのオリゴヌクレオチドの切断又はオリゴヌクレオチドの脱保護は、プロピルアミンの使用を含み、室温又は高温で 0.1 時間、1 時間、2 時間、5 時間、10 時間、15 時間、20 時間、24 時間、30 時間又は 40 時間より長く実施される。例示的条件は、ピリジン中 20 % プロピルアミン、室温で約 18 時間及びピリジン中 20 % プロピルアミン、60 °C で約 18 時間である。更なる例示的条件は、本開示に記載される。

【0397】

一部の実施形態において、切断／脱保護では金属キレーターが利用される。一部の実施形態において、金属キレーターは、EDTA である。一部の実施形態において、

【0398】

キラル補助剤の切断／脱保護及び除去後、提供される粗オリゴヌクレオチドは、典型的には、例えば当技術分野で利用可能な様々な分析及び精製技術によって更に分析及び精製される。一部の実施形態において、分析及び／又は精製技術は、クロマトグラフィーである。一部の実施形態において、分析及び／又は精製技術は、HPLC 及び／又は UPLC である。

【0399】

支持体及びリンカー

本開示では、オリゴヌクレオチドの調製に各種の支持体及びリンカー、例えば米国特許出願公開第 2015100197 号明細書、米国特許第 9744183 号明細書、米国特許第 9605019 号明細書、米国特許第 9394333 号明細書、米国特許第 8859755 号明細書、米国特許出願公開第 20130178612 号明細書、米国特許第 8470987 号明細書、米国特許第 8822671 号明細書、米国特許出願公開第 20150211006 号明細書、米国特許出願公開第 20170037399 号明細書、国際公開第 2017/015555 号パンフレット、国際公開第 2017/015575 号パンフレット、国際公開第 2017/062862 号パンフレット、米国特許第 9403865 号明細書、国際公開第 2017/160741 号パンフレット、国際公開第 2017/

192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレット等に記載されるものを利用し得る。一部の実施形態において、支持体は、固体支持体である。一部の実施形態において、支持体は、固体支持体でない。
【0400】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドの合成は、固体支持体上で実施される。一部の実施形態において、固体支持体上に存在する反応基は、保護されている。一部の実施形態において、固体支持体上に存在する反応基は、保護されていない。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成中、固体支持体は幾つかの合成サイクルにおいて様々な試薬で処理され、個々のヌクレオチド単位による成長中のオリゴヌクレオチド鎖の段階的伸長を実現する。固体支持体に直接結合しているオリゴヌクレオチド鎖の末端にあるヌクレオシド単位は、典型的には固体支持体に結合する第1のヌクレオシドと称される。一部の実施形態において、固体支持体に結合する第1のヌクレオシドは、リンカー部分、一端で固体支持体、例えばCPG、ポリマー又は他の固体支持体及び他端でヌクレオシドとの結合を形成するジラジカルを介して固体支持体に結合される。一部の実施形態において、リンカーは、オリゴヌクレオチド鎖をアセンブルするために実施される合成サイクル中はインタクトなままであり、鎖のアセンブル後に切断されて、支持体からオリゴヌクレオチドを遊離させる。

【0401】

本明細書において実証されるとおり、CPGは、一部の実施形態において、粗純度の改善をもたらす。一部の実施形態において、ポリスチレン支持体は、高い単位負荷容量を提供し得る。

【0402】

一部の実施形態において、固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成中にその容積が大きく変化しない固体支持体、例えばCPGである。一部の実施形態において、かかる固体支持体は、オリゴヌクレオチド合成のための試薬濃度のより容易且つより正確な制御をもたらし得る。

【0403】

一部の実施形態において、固相核酸合成のための固体支持体は、例えば、米国特許第4,659,774号明細書、同第5,141,813号明細書、同第4,458,066号明細書；Caruthers 米国特許第4,415,732号明細書、同第4,458,066号明細書、同第4,500,707号明細書、同第4,668,777号明細書、同第4,973,679号明細書及び同第5,132,418号明細書；Andrus et al. 米国特許第5,047,524号明細書、同第5,262,530号明細書；及びKoster 米国特許第4,725,677号明細書（RE34,069として再発行）に記載される支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は、有機ポリマー支持体である。一部の実施形態において、固体支持体は、無機ポリマー支持体である。一部の実施形態において、有機ポリマー支持体は、ポリスチレン、アミノメチルポリスチレン、ポリエチレングリコール-ポリスチレングラフト共重合体、ポリアクリルアミド、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、高度架橋ポリマー（HCP）又は他の合成ポリマー、セルロース及びデンプンなどの糖質又は他の糖質ポリマー又は他の有機ポリマー及び任意の共重合体、複合材料又は上記の無機若しくは有機材料の組み合わせである。一部の実施形態において、無機ポリマー支持体は、シリカ、アルミナ、コントロールド・ポア・ガラス（CPG）で（これはシリカゲル支持体である）又はアミノプロピルCPGである。一部の実施形態において、固体支持体は、フルオラス固体支持体（例えば、国際公開第2005/070859号パンフレットを参照されたい）及び長鎖アルキルアミン（LCAA）コントロールド・ポア・ガラス（CPG）固体支持体（例えば、S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder and G. R. Galluppi, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105,

10

20

30

40

50

661-663; G. R. Gough, M. J. Bruden and P. T. Gilham, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4177-4180を参照されたい)から選択される。膜支持体及びポリマー膜(例えば、*Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids*, ch 21 pp 157-162, 1994, Ed. Roger Epton及び米国特許第4,923,901号明細書を参照されたい)も核酸の合成に有用である。形成されると、膜は、核酸合成における使用のため化学的に官能化することができる。膜に官能基を取り付けるに加えて、膜と合成される鎖との間の立体障害を最小限に抑えるため、一部の実施形態では膜に取り付けられたリンカー又はスパーサー基の使用も用いられる。

10

【0404】

例示的な好適な固体支持体としては、例えば、Primer (商標) 200支持体として販売されるガラス、コントロールド・ポア・グラス (CPG)、オキサリルコントロールド・ポア・グラス(例えば、Alul, et al., *Nucleic Acids Research*, 1991, 19, 1527を参照されたい)、TENTAGEL (登録商標) 支持体-アミノポリエチレングリコール誘導体化支持体(例えば、Wright, et al., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 3373を参照されたい)及びPOROS (登録商標) -ポリスチレン/ジビニルベンゼン共重合体を含め、概して当技術分野において固相方法における使用に好適であることが公知のものも挙げられる。

20

【0405】

界面活性ポリマーは、幾つかの固体支持体媒体上での天然及び修飾核酸及びタンパク質の合成における使用が実証されている。一部の実施形態において、固体支持体材料は、完全性を失うことなく任意の付随する操作を行うのに好適に孔隙率が一樣な、十分なアミン含量及び十分な柔軟性を有する任意のポリマーである。好適な選択材料の例としては、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスチレン、ポリカーボネート及びニトロセルロースが挙げられる。一部の実施形態では、本開示における設計に応じて他の材料が固体支持体として役立ち得る。一部の実施形態では、一部の設計を考慮して、例えばコーティングされた金属、詳細には金又は白金を選択することができる(例えば、米国特許出願公開第20010055761号明細書を参照されたい)。一部の実施形態において、例えば、ヌクレオシドは、ヒドロキシル又はアミノ残基で官能化される固体支持体にアンカリングされる。一部の実施形態において、固体支持体は、トリメトキシトリチル基(TMT)などの酸に不安定なトリアルコキシトリチル基を提供するように誘導体化される。理論によって拘束されるものではないが、トリアルコキシトリチル保護基が存在すると、DNA合成機でよく用いられる条件下での初期脱トリチル化が可能となり得ることが予想される。一部の実施形態において、アンモニア水を含む溶液中でオリゴヌクレオチド材料をより速く放出させるため、任意選択で支持体にジグリコエート(diglycoate)リンカーが導入される。

30

【0406】

一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、3'から5'方向に合成される。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、5'から3'方向に合成される。一部の実施形態において、核酸は、固体支持体に成長中の核酸のその5'末端を介して取り付けられ、従って反応にはその3'基を提示し、即ち5'-ヌクレオシドホスホロアミダイトを使用して又は酵素反応において(例えば、ヌクレオシド5'-三リン酸を使用したライゲーション及び重合)取り付けられる。一部の実施形態において、5'から3'への合成では、本開示の反復ステップは変化しないままである(例えば、キラルリンに対するキャッピング及び修飾)。

40

【0407】

一部の実施形態において、固体支持体を固体支持体に結合する第1のヌクレオシド又は遊離求核部分を含む化合物に連結するため、結合部分又はリンカーが任意選択で使用され

50

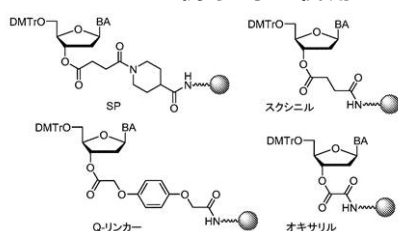
る。一部の実施形態において、好適なリンカーは、固体支持体を固相合成技法における初期ヌクレオシド分子の官能基（例えば、ヒドロキシル基）に連結する役割を果たす短い部分など、公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、結合部分は、スクシニアミド酸リンカー、又はコハク酸リンカー（ $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ）、又はオキサリルリンカー（ $-\text{CO}-\text{CO}-$ ）である。一部の実施形態において、リンカーは、スクシニアミド酸リンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、コハク酸リンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、オキサリルリンカーである。一部の実施形態において、結合部分とヌクレオシドとは、エステル結合によって一体に結合する。一部の実施形態において、結合部分とヌクレオシドとは、アミド結合によって一体に結合する。一部の実施形態において、結合部分は、ヌクレオシドを別のヌクレオチド又は核酸に連結する。好適な例示的リンカーは、例えば、*Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach*, Ekstein, F. Ed., IRL Press, N. Y., 1991, Chapter 1及び*Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis*, Pon, R. T., Curr. Prot. Nucleic Acid Chem., 2000, 3. 1. 1-3. 1. 28に開示される。

【0408】

一部の実施形態において、結合部分は、ホスホジエステル結合である。一部の実施形態において、結合部分は、H-ホスホン酸部分である。一部の実施形態において、結合部分は、本明細書に記載されるとおりの修飾リン結合である。一部の実施形態において、ヌクレオシド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド及び／又は核酸を固体支持体に取り付けるためにユニバーサルリンカー（UnyLinker）が使用される（Ravikumar et al., Org. Process Res. Dev., 2008, 12 (3), 399-410）。一部の実施形態において、他のユニバーサルリンカーが使用される（Pon, R. T., Curr. Prot. Nucleic Acid Chem., 2000, 3. 1. 1-3. 1. 28）。一部の実施形態において、様々な直交性リンカー（ジスルフィドリンカーなど）が使用される（Pon, R. T., Curr. Prot. Nucleic Acid Chem., 2000, 3. 1. 1-3. 1. 28）。

【0409】

とりわけ、本開示は、合成に用いられる一組の反応条件に適合するようにリンカーを選択又は設計し得ることを認識する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドの分解を回避し、且つ脱硫を回避するため、脱保護前に補助基が選択的に除去される。一部の実施形態において、DPSE基は、 F^- によって選択的に除去することができる。一部の実施形態において、本開示は、例えば、MeCN中0.1M TBAF、THF又はMeCN中0.5M $\text{HF}-\text{Et}_3\text{N}$ 等、DPSE脱保護条件下で安定しているリンカーを提供する。一部の実施形態において、リンカーは、SPリンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、スクシニルリンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、Q-リンカーである。一部の実施形態において、リンカーは、オキサリルリンカーである。特定のリンカーの例示的な使用について以下に示す。



【0410】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成に有用な支持体及びリンカーを提供する（ある場合にはオリゴヌクレオチド合成のための第1のヌクレオシドが負荷される）。一部の実施形態において、支持体は、アミノ基で官能化される。一部の実施

形態において、支持体は、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ で官能化され、ここで、 $-\text{CH}_2$ -末端が支持体、例えばCPGに連結される。一部の実施形態において、第1のリンカーが $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、ここで、 $-\text{CH}_2$ -末端が支持体、例えばCPGに連結され、及び $-\text{NH}-$ が第2のリンカー、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を介してヌクレオシド、例えば3'-OHに連結され、式中、 n は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 n は、1である。一部の実施形態において、 n は、7である。

【0411】

一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、第1のリンカーは、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-\text{CH}_2$ -末端が支持体、例えばCPGに連結され、及び $-\text{NH}-$ が第2のリンカー、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を介してヌクレオシド、例えば3'-OHに連結される。

【0412】

一部の実施形態では、必ずしも利用可能なアミノ部分の全てについて、例えば第2のリンカー $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ を介してヌクレオシドが負荷されるわけではない。一部の実施形態では、一部の利用可能なアミノ部分がアシル基、例えば $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ でカップリングされ、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ 又は $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ （式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである）を形成することができ、それにより支持体の単位負荷容量を調整することができる。一部の実施形態において、 R は、 $-(\text{CH}_2)_o-$ であり、式中、 o は、0～20である。

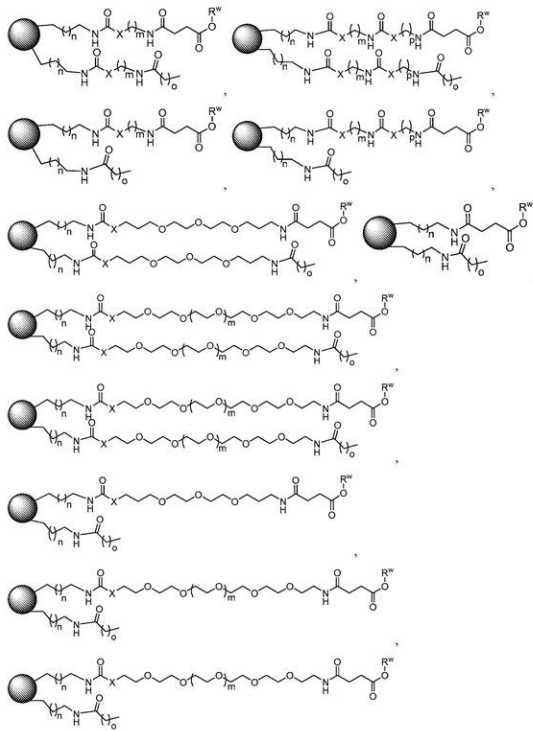
【0413】

一部の実施形態において、 o は、0～12である。一部の実施形態において、 o は、0である。一部の実施形態において、 o は、1である。一部の実施形態において、 o は、2である。一部の実施形態において、 o は、3である。一部の実施形態において、 o は、4である。一部の実施形態において、 o は、5である。一部の実施形態において、 o は、6である。一部の実施形態において、 o は、7である。一部の実施形態において、 o は、8

である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、9である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、10である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、11である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、12である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、13である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、14である。一部の実施形態において、 $\circ$ は、15である。

【0414】

一部の実施形態において、以下の構造：



10

20

を有する第1のヌクレオシドの負荷後の提供される支持体であり、式中、 $-\text{O}-\text{R}^W$ は、本開示に記載されるとおりのヌクレオシド部分であり、



30

は、本開示に記載されるとおりの支持体であり、及び他の各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において。

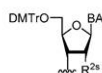
【0415】

一部の実施形態において、 X は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ であり、 m は、3~15であり、 n は、1又は7であり、 $\circ$ は、0~12であり、及び p は、3~15である。一部の実施形態において、 X は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ であり、 m は、0~10であり、 n は、1又は7であり、 $\circ$ は、0~12であり、及び p は、3~15である。

40

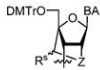
【0416】

一部の実施形態において、 $-\text{O}-\text{R}^W$ は、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのヌクレオシド部分である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、 R^W は、



50

であり、式中、 R^{2s} は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^w は、



であり、ここで、各可変要素は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、BAは、A、T、C、U、G及び4mCから選択される保護されている核酸塩基である。一部の実施形態において、BAは、C(N-4-Ac又はBz)、5-Me-C(N-4-Ac又はBz)、U、T、A(N-6-Bz)又はG(N-2-iBu)であり、 R^{2s} は、-OH、-H、-F、-OCH₃又は-OCH₂CH₂OCH₃であり、Zは、-O-、-S-、-CH₂-であり、及び R^s は、-CH₃、-OCH₃又は-CH₂CH₃である。

【0417】

一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチド合成のため、支持体及び／又はリンカーの特性、例えば化学的適合性、安定性、単位負荷容量、固体コアまでの距離等を調整する技術を提供する。

【0418】

更なる例示的な支持体及びリンカーについては、実施例に記載する。

【0419】

結果の改善

提供される技術は幾つもの利点を提供する。とりわけ、本開示で実証されるとおり、提供される技術は、特に治療目的に決定的に重要な幾つもの特性及び活性を提供する修飾された及び／又はキラル的に純粋なオリゴヌクレオチドについて、オリゴヌクレオチド合成粗純度及び収率を大幅に改善することができる。治療上重要なオリゴヌクレオチドについて予想外に高い粗純度及び収率をもたらす能力があることに伴い、提供される技術は製造コストを（例えば、簡易化された精製、大幅に改善された全収率等により）大きく削減することができる。一部の実施形態において、提供される技術は、容易にスケールアップすることができ、オリゴヌクレオチドを臨床目的に十分な量及び品質で生産することができる。

【0420】

一部の実施形態において、提供される技術は、試薬適合性の改善をもたらす。例えば、本開示で実証されるとおり、提供される技術は、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成について、酸化及び／又は硫化に異なる試薬系を使用する柔軟性を提供する。

【0421】

とりわけ、本開示は、高い粗純度のオリゴヌクレオチド組成物を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高い粗純度のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を提供する。

【0422】

一部の実施形態において、本開示は、

- 1) 共通の塩基配列；
- 2) 共通の骨格結合パターン；
- 3) 独立に約1～50個の（例えば、約5～50、約10～50、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45又は50個等の）キラルなインターヌクレオチド結合における共通の立体化学（「キラル制御されたインターヌクレオチド結合」）を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し；

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

制御されている。

【0423】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、複数のオリゴヌクレオチドは、

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

によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプであり；

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

10

【0424】

一部の実施形態において、本開示は、

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

を共有する複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、この組成物は、組成物中の所定のレベルのオリゴヌクレオチドが共通の塩基配列及び長さ、共通の骨格結合パターン並びに共通の骨格キラル中心パターンを有する点で単一のオリゴヌクレオチドの実質的に純粋な製剤である。

20

【0425】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

30

【0426】

一部の実施形態において、本開示は、複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物を提供し、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

40

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

【0427】

一部の実施形態において、提供されるキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%又は75%の粗

50

純度を有する。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から且つ任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から脱塩後及び任意の更なる精製前に切断される。一部の実施形態において、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は任意のクロマトグラフ又はゲル精製前である。一部の実施形態において、粗純度は、%完全長生成物である。一部の実施形態において、粗純度は、UV 260 nmで観察されるLC-UVによって評価したときの%完全長生成物である。

【0428】

一部の実施形態において、本開示の技術は、高度に効率的なオリゴヌクレオチド合成を提供する。一部の実施形態において、提供される技術は、ロバストで多用途、且つ柔軟性があり（例えば、収率、純度、反応条件等の点で）、様々な規模で及び／又は並行して実施することにより（例えば、複数のオリゴヌクレオチドを同時に合成（例えば、複数のカラム、プレートフォーマット、マイクロアレイ等）、任意選択で各オリゴヌクレオチドの全ての構造要素（例えば、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合等の化学修飾；結合リンの立体化学等）を制御しつつ、複数のオリゴヌクレオチドの高度に効率的な合成をもたらすことができる。一部の実施形態において、本開示は、各々の化学及び／又は立体化学を（例えば、本開示に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物にあるとおり）核酸塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合毎に個別且つ独立に設計及び制御することのできる、オリゴヌクレオチドのコレクションの高度に効率的な調製技術を提供する。当業者が理解するとおり、有用なオリゴヌクレオチド、例えば治療目的のオリゴヌクレオチドの開発は、多くの場合に幾つものオリゴヌクレオチドの評価を含む。本開示は、とりわけ、オリゴヌクレオチド、一部の実施形態ではキラル制御されたもののコレクション及びかかるコレクションの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばオリゴヌクレオチドのコレクションのものは、例えば、貯蔵、スクリーニング等のため、プレートフォーマットで調製される。一部の実施形態において、本開示は、様々なフォーマットのプレート（例えば、6、12、24、48、60、72、96又は384ウェルプレート）のための規模を含め、様々な規模でのオリゴヌクレオチドの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、マイクロアレイ上に提供される。一部の実施形態において、本開示は、各々が任意選択で、且つ独立にキラル制御されているオリゴヌクレオチドのマイクロアレイを提供する。一部の実施形態において、本開示は、必要に応じて各オリゴヌクレオチドの化学及び／又は立体化学の独立した制御を伴う、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを提供するためのチップ上でのオリゴヌクレオチドの合成技術を提供する。本開示では様々なマイクロアレイ技術（例えば、チップ、フォーマット、プロセス等）、例えばTwist、Affymetrix、Agilent等のものを利用することができる。とりわけ、本開示の化学的技術（例えば、プロセス、試薬、条件等）は、ロバストで多用途、且つ柔軟性があり；様々なマイクロアレイ／チップ技術と組み合わせると、オリゴヌクレオチド、例えば本開示に記載される化学修飾及び／又は立体化学制御を伴うオリゴヌクレオチドのマイクロアレイ調製に特に強力となる。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、且つ任意選択で、キラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25個又はそれを超える；又は少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルなインターヌクレオチド結合が独立にキラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、

10

20

30

40

50

85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%は、独立に、本明細書に記載されるとおりの少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25個又はそれを超える；又は少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルなインターヌクレオチド結合が独立にキラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。マイクロアレイは、多くの適用に強力なツールである。とりわけ、提供されるマイクロアレイは、各種の薬剤、例えばタンパク質、核酸、小分子に対するスクリーニングに利用することができる。一部の実施形態において、スクリーニングされる薬剤の立体化学的モチーフ及び／又はパターンへの差次的結合が評価される。当業者が理解するとおり、特定の規模で調製したオリゴヌクレオチド組成物は、任意選択で、且つ代替的に、所望のと通りの多くのフォーマットで提供することができる。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドのコレクションを例えば様々なプレート及び／又はマイクロアレイフォーマットのための規模で調製するのに特に有用な技術を提供する。

【0429】

一部の実施形態において、本開示の技術は、高度に効率的なオリゴヌクレオチド合成を提供する。一部の実施形態において、提供される技術は、ロバストで多用途、且つ柔軟性があり（例えば、収率、純度、反応条件等の点で）、様々な規模で及び／又は並行して実施することにより（例えば、複数のオリゴヌクレオチドを同時に合成（例えば、複数のカラム、プレートフォーマット、マイクロアレイ等）、任意選択で各オリゴヌクレオチドの全ての構造要素（例えば、糖、核酸塩基、インターヌクレオチド結合等の化学修飾；結合リンの立体化学等）を制御しつつ、複数のオリゴヌクレオチドの高度に効率的な合成をもたらすことができる。一部の実施形態において、本開示は、各々の化学及び／又は立体化学を（例えば、本開示に記載されるキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物にあるとおり）核酸塩基、糖及び／又はインターヌクレオチド結合毎に個別且つ独立に設計及び制御することのできる、オリゴヌクレオチドのコレクションの高度に効率的な調製技術を提供する。当業者が理解するとおり、有用なオリゴヌクレオチド、例えば治療目的のオリゴヌクレオチドの開発は、多くの場合に幾つものオリゴヌクレオチドの評価を含む。本開示は、とりわけ、オリゴヌクレオチド、一部の実施形態ではキラル制御されたもののコレクション及びかかるコレクションの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばオリゴヌクレオチドのコレクションのものは、例えば、貯蔵、スクリーニング等のため、プレートフォーマットで調製される。一部の実施形態において、本開示は、様々なフォーマットのプレート（例えば、6、12、24、48、60、72、96又は384ウェルプレート）のための規模を含め、様々な規模でのオリゴヌクレオチドの調製技術を提供する。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、マイクロアレイ上に提供される。一部の実施形態において、本開示は、各々が任意選択で、且つ独立にキラル制御されているオリゴヌクレオチドのマイクロアレイを提供する。一部の実施形態において、本開示は、必要に応じて各オリゴヌクレオチドの化学及び／又は立体化学の独立した制御を伴う、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを提供するためのチップ上でのオリゴヌクレオチドの合成技術を提供する。本開示では様々なマイクロアレイ技術（例えば、チップ、フォーマット、プロセス等）、例えばTwist、Affymetrix、Agilent等のものを利用することができる。とりわけ、本開示の化学的技術（例えば、プロセス、試薬、条件等）は、ロバストで多用途、且つ柔軟性があり；様々なマイクロアレイ／チップ技術と組み合わせると、オリゴヌクレオチド、例えば本開示に記載される化学修飾及び／又は立体化学制御を伴うオリゴヌクレオチドのマイクロアレイ調製に特に強力となる。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの各オリゴヌクレオ

10

20

30

40

50

チドは、独立に、且つ任意選択で、キラル制御されている。一部の実施形態において、提供されるマイクロアレイの少なくとも1つのオリゴヌクレオチドは、本明細書に記載されるとおりの少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25個又はそれを超える；又は少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルなインターヌクレオチド結合が独立にキラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイのオリゴヌクレオチドの少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%は、独立に、本明細書に記載されるとおりの少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25個又はそれを超える；又は少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超えるオリゴヌクレオチド；又は各キラルなインターヌクレオチド結合が独立にキラル制御されている）。一部の実施形態において、マイクロアレイの各オリゴヌクレオチドは、独立に、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む。マイクロアレイは、多くの適用に強力なツールである。とりわけ、提供されるマイクロアレイは、各種の薬剤、例えばタンパク質、核酸、小分子に対するスクリーニングに利用することができる。一部の実施形態において、スクリーニングされる薬剤の立体化学的モチーフ及び／又はパターンへの差次的結合が評価される。当業者が理解するとおり、特定の規模で調製したオリゴヌクレオチド組成物は、任意選択で、且つ代替的に、所望のと通りの多くのフォーマットで提供することができる。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドのコレクションを例えば様々なプレート及び／又はマイクロアレイフォーマットのための規模で調製するのに特に有用な技術を提供する。

【0430】

一部の実施形態において、提供される技術は、大規模で実施される（例えば、少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、450、500mmol等）。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約10mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約20mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約30mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約40mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約50mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約75mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約100mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約125mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約150mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約200mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約250mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約300mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約350mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約400mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約450mmolである。一部の実施形態において、規模は、少なくとも約500mmolである。一部

の実施形態において、本開示は、大規模合成に特に有用な技術を提供する。例えば、一部の実施形態において、本開示は、従来のオリゴヌクレオチド合成において典型的にはオフカラムで実施される特定の手順、例えばキラル補助剤除去、生成物切断等をオンカラムで実施するための技術を提供し、これにより作業を大幅に簡略化し、且つ／又はコストを下げるができる。

【0431】

合成技術（例えば、方法、試薬、条件等）及びオリゴヌクレオチド組成物は、精製、製剤化、濃縮等の様々な技術と適合性があり、それと組み合わせて利用することができる。かかる技術は、オリゴヌクレオチドの処理に（例えば、精製に、濃縮に、希釈に、その溶媒／緩衝液の交換に）ルーチンで（例えば、切断／脱保護後；特定の精製前又はその後等に）用いられている。一部の実施形態では、限外ろ過を利用して生成物、例えばオリゴヌクレオチドの濃度を所望の濃度、例えば少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90又は100mg/mLに増加させる。一部の実施形態では、ダイアフィльтраーションを利用して溶液、例えばオリゴヌクレオチド生成物溶液の塩を除去し及び／又は溶媒を交換する。一部の実施形態において、ダイアフィльтраーションは、ダイアフィльтраーションに供された溶液の生成物濃度（例えば、オリゴヌクレオチド濃度）を維持するか又は生成物濃度を大きく変化させない（例えば、100%、90%、80%、75%、70%、60%、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%未満の低下；100%、90%、80%、75%、70%、60%、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%未満の増加等）。一部の
10
20
実施形態では、限外ろ過及び／又はダイアフィльтраーションを利用して、例えばクロマトグラフィー又は他の精製ステップ後、生成物をその最終形態に製剤化する。一部の実施形態において、限外ろ過及び／又はダイアフィльтраーションは、粗生成物が得られた後及び特定の精製後に実施される。一部の実施形態において、粗生成物中の1つ以上の成分（例えば、フッ化物、塩基等）を除去して1つ以上の機器／装置を保護することにより寿命を延ばし、結果を改善し（例えば、収率、純度等）、試薬を節約し、且つ／又はコストを下げる事が望ましい場合もある。

【0432】

本開示では、様々な精製技術、例えば各種のHPLC、UPLC等のクロマトグラフィー技術を任意選択でUV、MS等の様々な他の技術と共に利用することができる。一部の
30
実施形態において、提供される技術は、1つ以上のHPLCプロセスを含む。一部の実施形態において、提供される技術は、カートリッジ精製を含む。本開示では、様々なカートリッジ精製技術を利用することができる。例えば、一部の実施形態において、カートリッジ精製は、逆相精製である。一部の実施形態において、カートリッジは、C18カートリッジである。一部の実施形態において、例えばC18カートリッジ精製を使用するとき、オリゴヌクレオチドのカートリッジ精製の実施時はDMTなどの5'-保護基は、付いたままにされる。とりわけ、本開示は、様々な精製技術と適合性のある合成技術を提供する。例えば、一部の実施形態において、C18カートリッジ精製について5'-DMT保護基が
40
付いたままにするため、切断条件のpHを調整する、ある場合には増加させることができる。当業者は、本開示における所望の結果を実現するため提供される技術の1つ以上のパラメータ（例えば、試薬、条件、反応時間等）を調整し得ることを理解するであろう。プレートフォーマットに有用な規模でオリゴヌクレオチドを調製する例示的手順を実施例5に記載する。

【0433】

提供される生成物、例えば本開示に記載されるとおりの様々なオリゴヌクレオチドは、本開示に記載されるとおりの様々なフォーマットで製剤化することができる。例えば、一部の実施形態において、提供される生成物は、（低い温度及び／又は圧力で）凍結乾燥し、乾燥させる。一部の実施形態において、生成物は、例えば、オリゴヌクレオチド又はその塩（例えば、ナトリウム塩又は他の薬学的に許容可能な塩）の固体として、粉末、錠剤等として提供される。一部の実施形態において、固体形態の生成物は、対象への投与前に
50

所望の溶媒、例えば水、塩溶液、緩衝液等で溶解される。一部の実施形態において、生成物は、高濃度溶液として、例えば水、塩溶液、緩衝液（例えば、PBS、DPBS等）の中に提供される。当業者が理解するとおり、かかる高濃度溶液は、対象への投与前に好適な溶媒、例えば水、塩溶液、緩衝液等によって好適な濃度に容易に希釈することができる。典型的には、生成物は、低温で貯蔵される。例えば、溶液は、貯蔵のため低温で凍結され得る。一部の実施形態において、ある形態の製剤化及び／又は貯蔵プロセス（例えば、限外ろ過及び／又はダイアフィльтраーション及び高濃度溶液）は、別の形態の製剤化及び／又は貯蔵プロセス（例えば、凍結乾燥及び固体形態）よりも良好な結果（例えば、より高い純度、投与前のより短い調製時間等）を提供し得る。

【0434】

とりわけ、本開示は、例えば、構造、式等について幾つもの可変要素を含む。特記しない限り、可変要素に関する実施形態は、任意選択で任意の他の可変要素の実施形態と組み合わせられ得る。

【0435】

一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ 、 $-L^s-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-L^s-R$ であり、式中、 L^s 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 R 、例えば本開示に記載されるとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^1 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-L^s-Si(R)_3$ であり、式中、 L^s 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の少なくとも1つの R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び $-Si(R)_3$ の少なくとも1つの R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の2つの R は、独立に、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルであり、及び $-Si(R)_3$ の1つの R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-SR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0436】

一部の実施形態において、 R^2 は、 $-H$ 、 $-L^s-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L^s-R$ であり、式中、 L^s 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R 、例えば本開示に記載されるとおりの R の実施形態である。一部の実施形態において、 R^2 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^2 は

、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-L^s-Si(R)_3$ であり、式中、 L^s 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-SR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

【0437】

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

【0438】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりであり、且つ水素でない。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 4$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 3$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 2$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルケニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ 、他方は、 R であり、式中、 R は、ビニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、エチニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 $-H$ であり、他方は、 R であり、式中、 R は、ベンジルであり、ここで、ベンジルのフェニル基は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、 R^1 は、 $-H$ であり、 R^2 は、ベンジルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。

【0439】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりであり、環部分を含む。一部の実施形態において、 R は、 $C_3 \sim 20$ 脂環族、 $C_6 \sim 20$ アリール、1～5個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール及び1～5個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり、ここで、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される。一部の実施形態において、 R は、 $C_3 \sim 20$ 脂環族、 $C_6 \sim 20$ アリール、1～5個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール及び1～5個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルから選択される任意選択で置換されている基であり、ここで、各ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 20$ 脂環族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ 脂環族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_4 \sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、 R は、シクロプロピルである。一部の実施形態において、 R は、シクロブチルである。一部の実施形態において、 R は、シクロペンチルである。一部の実施形態において、 R は、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R は、シクロヘプチルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_6 \sim 20$ アリールである。一部の実施形態において、 R は、フェニルである。一部の実施形態において、 R は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の他方は、 R であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、メチルである。一部の実施形態において、 R は、置換メチルである。一部の実施形態において、 R は、エチルである。一部の実施形態において、 R は、置換エチルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、本開示に記載されるとおりの環式部分を含む R であり、他方は、本開示に記載されるとおりのアルキル基である。

【0440】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルケニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されているメチル又はエチルであり、他方は、ビニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、メチルであり、他方は、ビニルである。

【0441】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で

置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されているメチル又はエチルであり、他方は、エチニルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、メチルであり、他方は、エチニルである。

【0442】

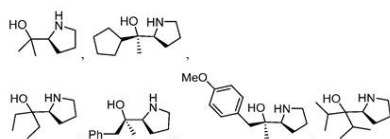
一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、独立に、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 20$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、置換されていない $C_1 \sim 20$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 20$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R は、直鎖 $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、異なる。

【0443】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、独立に、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じである。とりわけ、本開示は、 R^1 と R^2 とが同じである化合物又はそれらから調製されるホスホロアミダイトが、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製で利用されるとき、高い立体選択性、収率及び／又は純度をもたらすことを実証する。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じ任意選択で置換されている $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^1 及び R^2 は、炭素原子を2個以下のみを含む。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、両方ともメチルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、両方ともエチルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、両方ともイソプロピルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されている $C_5 \sim 6$ シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、シクロペンチルである。一部の実施形態において、 R^2 は、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ 直鎖アルキルであり、他方は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、任意選択で置換されているベンジルである。一部の実施形態において、 R^2 は、ベンジルである。一部の実施形態において、 R^2 は、 $p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$ である。一部の実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、シクロヘキシル及びベンジル（これは、任意選択でフェニルにおいて置換されている）から選択される。一部の実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、シクロヘキシル及びベンジル（これは、任意選択でフェニルにおいて置換されている）から選択される。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の各々は、メチル、エチル、シクロヘキシル及びベンジル（これは、任意選択でフェニルにおいて置換されている）から独立に選択される。

【0444】

一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

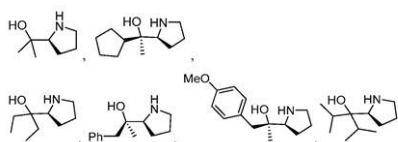
10

20

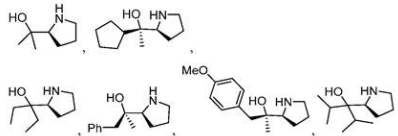
30

40

50

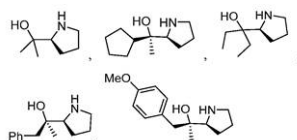


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

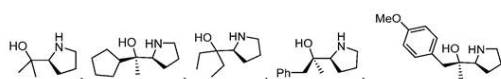


10

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

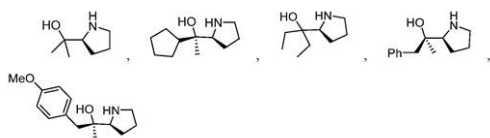


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

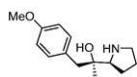


40

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

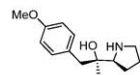


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

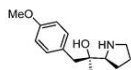


40

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

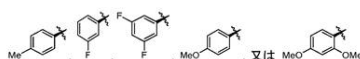
50



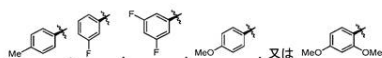
のエナンチオマー又はその塩である。

【0445】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim20}$ ヘテロ脂肪族と、 $C_{6\sim20}$ アリールと、 $C_{6\sim20}$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim20}$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、 $C_{3\sim20}$ 脂環族と、 $C_{6\sim20}$ アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、 $C_{3\sim20}$ 脂環族と、 $C_{6\sim20}$ アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、 $C_{6\sim20}$ アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{6\sim20}$ アリールである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり、他方は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルとしての R は、メチルである。一部の実施形態において、任意選択で置換されているフェニルとしての R は、



である。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、フェニルである。一部の実施形態において、 R^1 は、メチルであり、 R^2 は、



である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

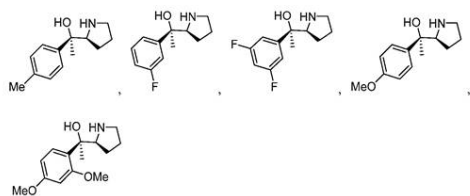
10

20

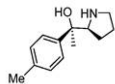
30

40

50



又はその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、

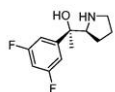


10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

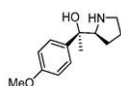


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

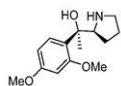


20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

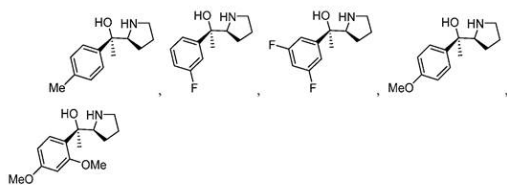


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



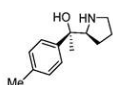
30

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



40

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

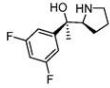


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

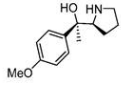


50

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

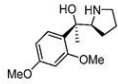


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

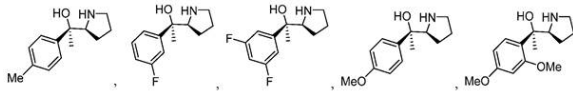


10

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

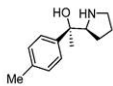


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

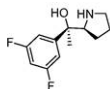


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

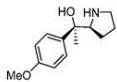


30

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

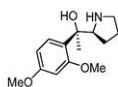


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



40

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。

【0446】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、独立に、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R は、 $C_3 \sim 20$ 脂環族と、 $C_6 \sim 20$ アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘ

50

テロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R は、C₃～20 脂環族と、C₆～20 アリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R は、C₃～20 脂環族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R は、C₆～20 アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R は、C₃～20 脂環族と C₆～20 アリールとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₃～20 脂環族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₃～20 シクロアルキルである。一部の実施形態において、R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている C₁～20 ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている C₆～20 アリールである。一部の実施形態において、R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 5～20 員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、フェニルである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。

【0447】

一部の実施形態において、R¹ 及び R² が結合している炭素原子は、キラルでない。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じである。一部の実施形態において、R¹ と R² とは、同じであり、何れも水素でない。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、メチルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、エチルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、フェニルである。一部の実施形態において、R¹ 及び R² は、R

であり、式中、2つのR基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、いかなるキラル要素も含まない。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環の脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、形成される環は、



10

である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、形成される環は、



20

である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている6員環の脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、形成される環は、



である。とりわけ、本開示は、 R^1 及び R^2 が結合している炭素原子がキラルでない提供される化合物は、それをキラル制御されたオリゴヌクレオチド合成に使用したとき、意外にも高い立体選択性をもたらすことを実証した。一部の実施形態において、かかる化合物は、高収率をもたらす。

30

【0448】

一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ 、 $-L^s-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-L^s-R$ であり、式中、 L^s 及びRの各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、R、例えば本開示に記載されるとおりのRの実施形態である。一部の実施形態において、 R^3 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-L^s-Si(R)_3$ であり、式中、 L^s 及びRの各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各Rは、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各Rは、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基で

40

50

ある。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。Rの他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-OR$ であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-SR$ であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

【0449】

一部の実施形態において、 R^4 は、 $-H$ 、 $-L^s-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-L^s-R$ であり、式中、 L^s 及びRの各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、R、例えば本開示に記載されるとおりのRの実施形態である。一部の実施形態において、 R^4 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-L^s-Si(R)_3$ であり、式中、 L^s 及びRの各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各Rは、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各Rは、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。Rの他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-OR$ であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-SR$ であり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^4 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各Rは、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

【0450】

一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、 $-H$ でない。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d又はI-eの提供される化合物は1つ以上のキラル要素を含む。一部の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、 $-H$ でなく、それらが結合する炭素はキラル中心である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、水素でなく、 R^1 と R^2 とは、異なり、及びそれらが結合する炭素は、キラル中心である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は、水素でなく、 R^1 と R^2 とは、同じであり、及びそれらが結合する炭素は、キラル中心でない。とりわけ、本開示は、提供される化合物であって、 R^1 及び R^2 が結合する炭素原子がキラルでないものが、オリゴヌクレオチド合成においてキラル補助剤として使用したとき、意外にも高い立体選択性をもたらすことを実証する。

【0451】

一部の実施形態において、 R^5 は、 $-H$ 、 $-L^s-R$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 又は $-N(R)_2$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-L^s-R$ であり、式中、 L^s 及びRの各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、R、例えば本開示に記載されるとおりのRの実施形態である。一部の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、 R^5 は、ハロゲンである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-L^s-Si(R)_3$ であり、式中、 L^s 及び R の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で置換され、及び各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-CH_2-Si(R)_3$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、 $-H$ でない。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ の各 R は、独立に、 $C_1\sim 6$ アルキル及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 $-Si(R)_3$ は、 $-Si(Ph)_2Me$ である。 R の他の非水素の実施形態については、本開示に広範囲にわたって記載され、 $-Si(R)_3$ に用いることができる。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-SR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^5 は、 $-N(R)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^2 は、 R^1 と同じであるか又は異なり、本開示に R^1 に関して記載される任意の基から選択される基である。

【0452】

一部の実施形態において、 R^5 と、 R^1 及び R^2 の一方又は両方とは、 R であり、それらの介在原子と一緒に、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^5 及び R^1 は、 R であり、それらの介在原子と一緒に、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方及び R^5 は、 R であり、それらの介在原子と一緒に、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。本開示に広範囲にわたって記載されるとおり、一緒になった2つの R 基により形成される環は、様々なサイズの単環、二環又は多環であり得、様々な数のヘテロ原子を含み得る。一部の実施形態において、環は、3員環である。一部の実施形態において、環は、4員環である。一部の実施形態において、環は、5員環である。一部の実施形態において、環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、 R^5 が結合する窒素の他に環ヘテロ原子を含有しない。一部の実施形態において、環は、飽和環である。一部の実施形態において、環は、単環である。一部の実施形態において、環は、介在ヘテロ原子以外の追加的な環ヘテロ原子を含有する。一部の実施形態において、環は、1個の環ヘテロ原子を含有する3員環である。一部の実施形態において、環は、2個の環ヘテロ原子を含有する3員環である。一部の実施形態において、環は、1個の炭素、1個の窒素及び1個の酸素環原子を含有する3員環である。

【0453】

一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の2つ以上は、独立に、 R であり、これらの R 基は、任意選択で且つ独立に一緒になって、本開示に記載されるとおりの環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 及び R^4 の一方及び R^5 が R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0454】

一部の実施形態において、例えば R^1 及び R^2 又は R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方によって形成される環は、0～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されて

いる3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、多環である。一部の実施形態において、形成される環は、脂肪族である。一部の実施形態において、形成される環は、不飽和を含まない。一部の実施形態において、形成される環は、部分不飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上の飽和単環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上の単環式部分不飽和環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上の単環式芳香環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上の飽和、部分不飽和及び／又は芳香族環部分、例えば縮合飽和、部分不飽和及び／又は芳香族単環式部分を含む二環式又は多環式の環を含む。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含まない。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上のキラル要素を含む。一部の実施形態において、形成される環は、1つ以上のキラル要素を含み、キラルである。一部の実施形態において、キラル要素は、キラル中心である。一部の実施形態において、形成される環は、ヘテロ原子を有しない任意選択で置換されている3～10員環の単環式の環である。一部の実施形態において、形成される単環式の環は、3員環；一部の実施形態において4員環；一部の実施形態において5員環；一部の実施形態において6員環；一部の実施形態において7員環；一部の実施形態において8員環；一部の実施形態において9員環；及び一部の実施形態において10員環である。一部の実施形態において、形成される環は、3員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない任意選択で置換されている5員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない非置換5員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、飽和、部分不飽和又はアリールであり得る別の任意選択で置換されている環に縮合している。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、任意選択で置換されているアリール環に縮合している。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、任意選択で置換されているフェニル環に縮合している。一部の実施形態において、本明細書に記載される5員環は、フェニル環に縮合している。一部の実施形態において、縮合は、C3及びC4においてである（C1は、R¹及びR²が結合している炭素原子である）。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

10

20

30



である。一部の実施形態において、形成される環は、



40

である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、形成される環は、



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

50



である。一部の実施形態において、形成される環は、



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている



10

である。一部の実施形態において、形成される環は、



である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている6員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない任意選択で置換されている6員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、キラル要素を含有しない非置換6員環飽和脂環族環である。一部の実施形態において、1つ以上の環部分は、例えば、上記に5員環に関して記載したとおり、6員環に縮合し得る。本明細書に記載される環の実施形態は、そのうちの2つがRであることができ、且つ一緒になって任意選択で置換されている環を形成することのできる他の可変要素に適用可能である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている

20



である。一部の実施形態において、形成される環は、

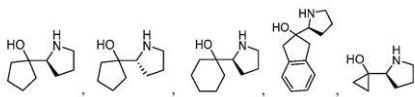


30

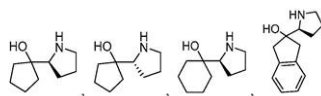
である。

【0455】

一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



40

及びその塩から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

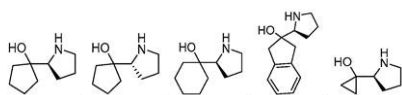


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10

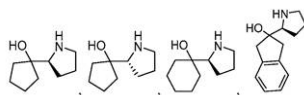


又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20



及びその塩から選択されるもののジアステレオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

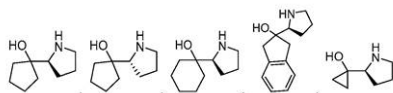


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40

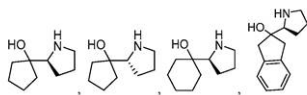


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



及びその塩から選択されるもののエナンチオマーである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

10



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20



のエナンチオマー又はその塩である。

【0456】

一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、 R であり（例えば、式 I-a の R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方）、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^3 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^4 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^2 及び R^3 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^2 及び R^4 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-e の構造又はその塩を有する。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 20$ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている $C_5 \sim 7$ 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_5 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_6 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_7 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_8 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_9 脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_{10} 脂環族環である。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、形成される環は、単環、二環又は多環であり得、1つ以上の飽和、部分飽和及び／又は芳香族単環式部分を含み得る。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 20$ 飽和単環式脂環族環である。一

30

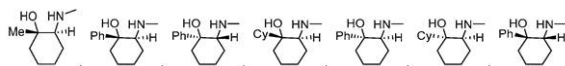
40

50

部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている $C_3 \sim 10$ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている $C_5 \sim 7$ 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_5 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_6 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_7 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_8 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_9 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている C_{10} 飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し； R^5 は、 R であり、式中、 R は、 $C_1 \sim 20$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 20$ ヘテロ脂肪族と、 $C_6 \sim 20$ アリールと、 $C_6 \sim 20$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 20$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であり； R^6 は、 $-H$ であり；及び R^7 は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し； R^5 は、 R であり、式中、 R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 20$ 脂肪族であり； R^6 は、 $-H$ であり；及び R^7 は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 の一方並びに R^3 及び R^4 の一方は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し； R^5 は、 R であり、式中、 R は、メチルであり； R^6 は、 $-H$ であり；及び R^7 は、 $-OH$ である。とりわけ、本開示は、 R^5 及び R^6 が結合する N 原子が環内にない場合の提供される化合物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド調製に使用されるとき、意外にも高い立体選択性及び／又は収率をもたらし得ることを実証した。

【0457】

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



及びそれのものである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

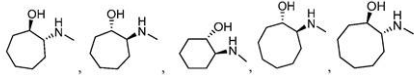


10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

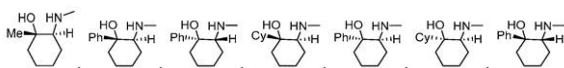
40



又はその塩である。

【0458】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I-eの化合物は、



及びそれのものである。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

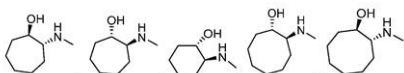
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



40

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



50

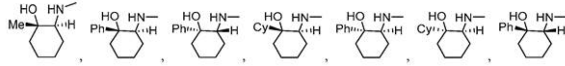
のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。

【0459】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I-eの化合物は、



10

及びそのものである。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

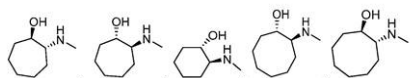


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



40

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



50

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。

【0460】

一部の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0461】

一部の実施形態において、 R^3 及び R^5 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、2つの R 基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成し； R^6 は、 $-H$ であり；及び R^7 は、 $-OH$ である。

【0462】

一部の実施形態において、形成される環は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、形成される環は、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている4～6員環の単環式の環である。一部の実施形態において、形成される環は、1個の環ヘテロ原子のみを有する任意選択で置換されている4～6員環の飽和した単環式の環であり、この唯一の環ヘテロ原子は、 R^5 が結合する窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。一部の実施形態において、形成される環は、8員環である。一部の実施形態において、形成される環は、9員環である。一部の実施形態において、形成される環は、10員環である。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子 (R^5 が付いているもの) を有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子 (R^5 が付いているもの) を有する任意選択で置換されている4～7員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であ

り、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている4員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている5員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている6員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている7員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている8員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている9員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、 R^3 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、窒素原子（ R^5 が付いているもの）を有する任意選択で置換されている10員環の単環式の環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、置換されている。一部の実施形態において、形成される環は、置換されていない。一部の実施形態において、形成される環は、単環である。一部の実施形態において、形成される環は、二環である。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子の他に追加のヘテロ原子を有しない。一部の実施形態において、形成される環は、介在原子に加えて追加の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式4員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式5員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式6員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式7員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式8員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式9員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、環ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている飽和単環式10員環であり、ここで、唯一の環ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、形成される環は、



（ R^6 は、 $-H$ である）が、一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



10

；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、

20



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



30

；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、

40



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、

50



；一部の実施形態において、



；一部の実施形態において、



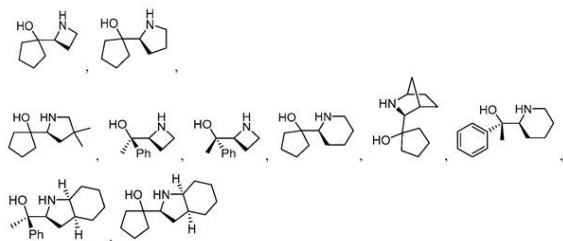
；一部の実施形態において、



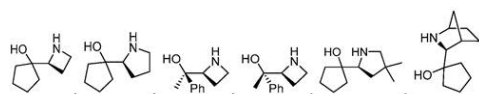
であるような構造である。

【 0 4 6 3 】

一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

20

30

40

50

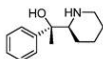
又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

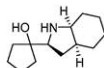


10

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

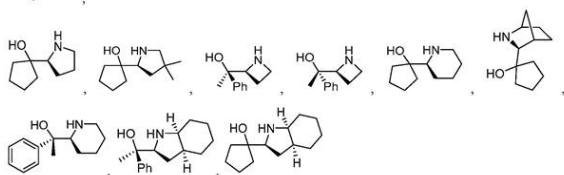


又はその塩である。

【0464】

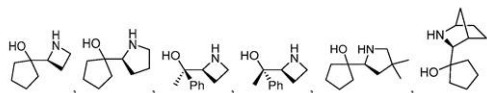
一部の実施形態において、提供される化合物は、

30



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

40



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

50



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

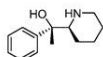


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

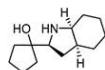


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

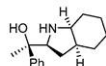


のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

30



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

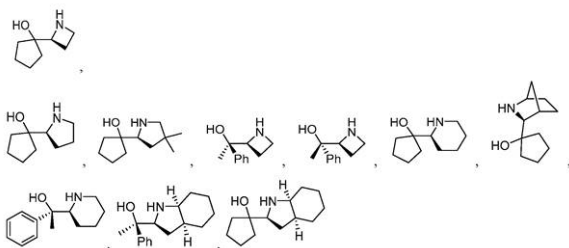


のジアステレオマー又はその塩である。

40

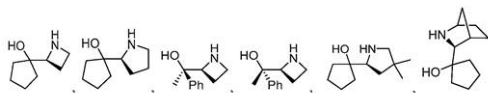
【 0 4 6 5 】

一部の実施形態において、提供される化合物は、



50

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



20

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

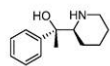


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

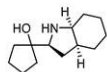


のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

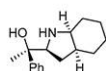


40

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



50

のエナンチオマー又はその塩である。

【0466】

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

10

【0467】

一部の実施形態において、 R^6 は、 R' であり、式中、 R' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^6 は、例えば、提供される化合物がI、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有するとき、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^6 は、オリゴヌクレオチド合成で使用される好適なキャップ基であり、その多くが広く公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-C(O)R$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成における提供される構造、例えば式VII又はVIIIの構造又はその塩にあるとき、 R^6 は、キャップ基である。一部の実施形態において、キャップ基は、 $-C(O)R$ の構造を有し、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-C(O)R$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R は、メチルである。一部の実施形態において、 R は、 $-CF_3$ である。

20

30

【0468】

一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらの R 基は、それらの介在原子と一緒にあって、本開示に記載されるとおりの1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～20員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ であり、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらの R 基は、それらの介在原子と一緒にあって、本開示に記載されるとおりの1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている4～6員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。

40

【0469】

一部の実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^7 は、 $-SH$ である。一部の実施形態において、本開示は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩を提供し、式中、 R^7 は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、本開示は、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩を提供し、式中、 R^7 は、 $-SH$ である。

50

【0470】

一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L-R^7$ 、 $-L-C(R^1)(R^2)-R^7$ 又は $-L^S-R^7$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、本開示に記載されるとおりの R^7 である。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-SH$ である。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L-R^7$ であり、式中、 L 及び R^7 の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L-OH$ であり、式中、 L^S は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L-SH$ であり、式中、 L^S は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L-C(R^1)(R^2)-R^7$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-C(R^1)(R^2)-R^7$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-CH_2-R^7$ であり、式中、 R^7 は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-CH_2OH$ である。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-CH_2SH$ である。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L^S-R^7$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L^S-OH$ であり、式中、 L^S は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^8 は、 $-L^S-SH$ であり、式中、 L^S は、本開示に記載されるとおりである。

【0471】

一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子としてその介在窒素原子を含む任意選択で置換されている4～10員環ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子として介在窒素原子を有する任意選択で置換されている4～10員環の飽和単環式ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、これらは、それらの介在原子と一緒に、唯一の環ヘテロ原子として介在窒素原子を有する任意選択で置換されている4～10員環の飽和二環式ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態において、形成される環は、3員環である。一部の実施形態において、形成される環は、4員環である。一部の実施形態において、形成される環は、5員環である。一部の実施形態において、形成される環は、6員環である。一部の実施形態において、形成される環は、7員環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されているピロリジン部分である。一部の実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^7 は、 $-SH$ である。

【0472】

一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物は、キラル要素を1つのみ含む。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物は、キラル要素を1つのみ含み、ここで、唯一の1つのキラル要素は、キラル炭素原子である。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物は、キラル要素を1つのみ含み、ここで、唯一の1つのキラル要素は、 R^3 及び R^4 が結合するキラル炭素原子である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている直鎖 $C_{1\sim3}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、炭素原子を含む置換基がない任意選択で置換されている直鎖 $C_{1\sim3}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている直鎖 $C_{1\sim2}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 とは、同じであり、炭素原子を含む置換基がない

任意選択で置換されている直鎖 $C_{1\sim 2}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、メチルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、エチルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 は、 n -プロピルである。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 及び R^2 が一緒になって、任意選択で置換されている環を形成し、ここで、環は、キラル要素を含有しない。

【0473】

一部の実施形態において、 L は、共有結合又は任意選択で置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $-L'$ に置き換えられ、式中、 L' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L は、共有結合である。一部の実施形態において、 L は、任意選択で置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $-L'$ に置き換えられ、式中、 L' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L は、任意選択で置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、独立に、 $-L'$ に置き換えられ、式中、各 L' は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0474】

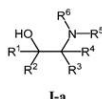
一部の実施形態において、 L は、共有結合である。一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式 I の化合物は、



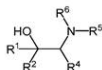
の構造又はその塩を有する。

【0475】

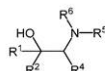
一部の実施形態において、 L は、 $-C(R^3)(R^4)-$ である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-a :



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



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、水素でない。一部の実施形態において、提供される化合物は、

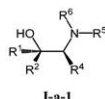


の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、 R であり、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、異なる。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、水素である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で

置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0476】

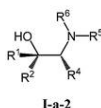
一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I-a-1) :



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、水素でなく、且つ R^2 は、 R^1 よりも大きいサイズを有する。一部の実施形態において、式 I-a の化合物は、式 I-a-1 の構造を有する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、異なる。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、水素である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0477】

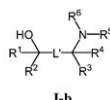
一部の実施形態において、提供される化合物は、式 (I-a-2) :



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、式中、 R^4 及び R^5 は、水素でなく、且つ R^2 は、 R^1 よりも大きいサイズを有する。一部の実施形態において、式 I-a の化合物は、式 I-a-2 の構造を有する。一部の実施形態において、 R^4 及び R^5 は、 R であり、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、異なる。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じである。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、水素である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、水素でない。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^1 と R^2 とは、同じであり、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0478】

一部の実施形態において、 L は、 $-L'-C(R^3)(R^4)-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、提供される化合物は、式 I-b :



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

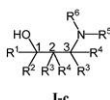
【0479】

一部の実施形態において、 L' は、共有結合である。一部の実施形態において、 L' は、任意選択で置換されている二価の $C_1 \sim 3$ アルキレンである。一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^3)(R^4)-$ であり、式中、 R^3 及び R^4 の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^3)(R^4)-C(R$

3) (R⁴)-であり、式中、R³及びR⁴の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、L'は、本開示に記載されるとおりの-Cy-である。一部の実施形態において、L'は、-C(R²)[C(R⁴)₃]-であり、式中、R³及びR⁴の各々は、独立に、本開示に記載されるとおりである。

【0480】

一部の実施形態において、L'は、共有結合である。一部の実施形態において、L'は、任意選択で置換されている二価のC₁~₃アルキレンである。一部の実施形態において、L'は、-C(R²)(R⁴)-である。一部の実施形態において、提供される化合物は、式I-c:



の構造又はその塩を有し、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、式Iの化合物は、式I-cの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、式I-bの化合物は、式I-cの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、R¹及びR²の各々は、独立に、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、且つ-Hでない。一部の実施形態において、R¹及びR²の各々は、独立に、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりであり、且つ-Hでない。一部の実施形態において、R¹及びR²の各々は、独立に、Rであり、ここで、2つのR基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R¹及びR²の一方は、-Hであり、他方は、フェニルである。一部の実施形態において、式I-cでC2に結合するR³及びR⁴の各々は、独立に、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、C2に結合するR³及びR⁴の各々は、-Hである。一部の実施形態において、C3に結合するR³及びR⁴の各々は、独立に、Rであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、C3に結合するR³及びR⁴の一方は、水素である。一部の実施形態において、C3に結合するR³及びR⁴の一方、R、R⁵は、Rであり、これらの2つのR基が一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0481】

一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているヘテロシクリル部分である。一部の実施形態において、形成される環は、1個の窒素環原子を有し且つ本開示に記載されるとおりのヘテロ原子を1個のみ有する、任意選択で置換されている単環式且つ飽和の4、5又は6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている三価アゼチジニル部分である。一部の実施形態において、形成される環は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている三価ピロリジニル部分である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている飽和脂環族環である。一部の実施形態において、形成される環は、3、4、5、6、7、8、9又は10員環である。一部の実施形態において、形成される環は、任意選択で置換されている5員環の飽和単環式脂環族環である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



10

のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、

20



のエナンチオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



30

のジアステレオマー又はその塩である。一部の実施形態において、提供される化合物は、



のエナンチオマー又はその塩である。

【0482】

40

一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^2)(R^4)-C(R^3)(R^4)-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L' は、 $-Cy-$ である。一部の実施形態において、 L' は、 $-C(R^3)[C(R^4)_3]-$ である。

【0483】

一部の実施形態において、各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環と、 $C_6 \sim 20$ アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている二価の基である。一部の実施形態において、 $-C$

50

y-は、本開示に例えばR及びC_y^Lに関して記載されるとおりの任意選択で置換されている環であり、但し二価である。

【0484】

一部の実施形態において、-C_y-は、単環である。一部の実施形態において、-C_y-は、二環である。一部の実施形態において、-C_y-は、多環である。一部の実施形態において、-C_y-は、飽和である。一部の実施形態において、-C_y-は、部分不飽和である。一部の実施形態において、-C_y-は、芳香族である。一部の実施形態において、-C_y-は、飽和環式部分を含む。一部の実施形態において、-C_y-は、部分不飽和環式部分を含む。一部の実施形態において、-C_y-は、芳香族環式部分を含む。一部の実施形態において、-C_y-は、飽和、部分不飽和及び／又は芳香族環式部分の組み合わせを含む。一部の実施形態において、-C_y-は、3員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、4員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、5員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、6員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、7員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、8員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、9員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、10員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、11員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、12員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、13員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、14員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、15員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、16員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、17員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、18員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、19員環である。一部の実施形態において、-C_y-は、20員環である。

【0485】

一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている二価のC₃~20脂環族環である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている二価の飽和C₃~20脂環族環である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている二価の部分不飽和C₃~20脂環族環である。一部の実施形態において、-C_y-は、芳香族部分を含む。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、-C_y-は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている脂環族、例えばRについての脂環族の実施形態である。

【0486】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている $C_{6\sim 20}$ アリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されているフェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている1, 2-フェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている1, 3-フェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている1, 4-フェニレンである。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている二価ナフタレン環である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているアリール、例えばRについてのアリールの実施形態である。

10

【0487】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～20員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～20員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているヘテロアリール、例えばRについてのヘテロアリールの実施形態である。

20

【0488】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～6員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている飽和二価ヘテロシクリル基である。一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている部分不飽和二価ヘテロシクリル基である。一部の実施形態において、 $-C_y-H$ は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているヘテロシクリル、例えばRについてのヘテロシクリルの実施形態である。

30

40

【0489】

一部の実施形態において、 $-C_y-$ は、任意選択で置換されている二価の3～30員環

50

カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、任意選択で置換されている二価の6～30員環アリーレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の3～30員環ヘテロシクリレンである。

10

【0490】

一部の実施形態において、各 L^S は、独立に、共有結合であるか、又は $C_{1\sim 30}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $C_{1\sim 6}$ アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1\sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')$ $[B(R'_3)]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR') [B(R'_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。

20

30

【0491】

一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は $C_{1\sim 30}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $C_{1\sim 6}$ アルケニレン、 $-C\equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1\sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')$ $[B(R'_3)]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR') [B(R'_3)]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状 $C_{1\sim 30}$ 脂肪族基であり、ここで、1つ以上のメチレ

40

50

ン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状 $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C \equiv C-$ 、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 又は $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は $C_1 \sim 10$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 10$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 及び $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換

えられ、及び1つ以上の炭素原子は、任意選択で、且つ独立に、 Cy^L に置き換えられる。一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は $C_{1\sim10}$ 脂肪族基と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim10}$ ヘテロ脂肪族基とから選択される二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 及び $-C(O)O-$ から選択される任意選択で置換されている基によって置き換えられる。

10

【0492】

一部の実施形態において、 L^S は、共有結合である。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている二価の $C_{1\sim30}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 L^S は、ホウ素、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている二価の $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族である。

【0493】

一部の実施形態において、脂肪族部分、例えば L^S 、 R 等のものは、一価又は二価又は多価の何れかであり、例えば C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 等、（任意選択の置換前に）任意の数の炭素原子をその範囲内で含有することができる。一部の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分、例えば L^S 、 R 等のものは、一価又は二価又は多価の何れかであり、例えば C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 等、任意の数の炭素原子を（任意選択の置換前に）その範囲内で含有することができる。

20

【0494】

一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-Cy-$ に置き換えられ、式中、 $-Cy-$ は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 又は $-P(S)(OR')$ で置換される。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-O-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-S-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-N(R')-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-C(O)-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-S(O)-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-S(O)_2-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(OR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(SR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(O)(NR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(OR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(SR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(S)(NR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(R')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(OR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(SR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(NR')$ に置き換えられる。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-P(OR')[B(R')_3]$ に置き換えられる。一部の実施形態において、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独

30

40

50

立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 又は $-P(S)(OR')$ で置換される。一部の実施形態において、メチレン単位は、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ （これらの各々は、独立に、インターヌクレオチド結合であり得る）に置き換えられる。

【0495】

一部の実施形態において、 L^S は、例えば、 R^S に連結しているとき、 $-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、 $-C(R)_2-$ であり、式中、少なくとも1つのRは、水素でない。一部の実施形態において、 L^S は、 $-CHR-$ である。一部の実施形態において、Rは、水素である。一部の実施形態において、 L^S は、 $-CHR-$ であり、式中、Rは、水素でない。一部の実施形態において、 $-CHR-$ のCは、キラルである。一部の実施形態において、 L^S は、 $-(R)-CHR-$ であり、式中、 $-CHR-$ のCは、キラルである。一部の実施形態において、 L^S は、 $-(S)-CHR-$ であり、式中、 $-CHR-$ のCは、キラルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 5$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 5$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 4$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 4$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 3$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている $C_1\sim 3$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている C_2 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 5$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 5$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 4$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 4$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 3$ 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 3$ アルキルである。一部の実施形態において、Rは、 C_2 脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 6$ ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 5$ ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 5$ ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 4$ ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 4$ ハロアルキルである。一部の実施形態において、Rは、 $C_1\sim 3$ ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、 C_2 ハロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、1つ以上のハロゲンで置換されているメチルである。一部の実施形態において、Rは、 $-CF_3$ である。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている $-CH=CH-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている $(E)-CH=CH-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている $(Z)-CH=CH-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、 $-C\equiv C-$ である。

【0496】

一部の実施形態において、 L^S は、少なくとも1つのリン原子を含む。一部の実施形態において、 L^S の少なくとも1つのメチレン単位は、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、 $-P(OR')[B(R')_3]$ 、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-O$

P (O) (NR') O-, -OP (OR') O-, -OP (SR') O-, -OP (NR') O-, -OP (R') O-又は-OP (OR') [B (R₃)] O-に置き換えられる。

【0497】

一部の実施形態において、L^Sは、-Cy-である。一部の実施形態において、-Cy-は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、-Cy-は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている単環式又は二環式5～20員環ヘテロシクリル環であり、ここで、少なくとも1つのヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、-Cy-は、任意選択で置換されている二価のテトラヒドロフラン環である。一部の実施形態において、-Cy-は、任意選択で置換されているフラノース部分である。

10

【0498】

一部の実施形態において、Cy^Lは、C₃～20脂環族環と、C₆～20アリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環とから選択される任意選択で置換されている四価の基である。

【0499】

一部の実施形態において、Cy^Lは、単環である。一部の実施形態において、Cy^Lは、二環である。一部の実施形態において、Cy^Lは、多環である。

【0500】

一部の実施形態において、Cy^Lは、飽和である。一部の実施形態において、Cy^Lは、部分不飽和である。一部の実施形態において、Cy^Lは、芳香族である。一部の実施形態において、Cy^Lは、飽和環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Cy^Lは、部分不飽和環部分であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Cy^Lは、芳香環部分であるか又はそれを含む。

20

【0501】

一部の実施形態において、Cy^Lは、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されているC₃～20脂環族環（例えば、Rに関して記載されるもの、但し四価）である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されている飽和C₃～20脂環族環である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されている部分不飽和C₃～20脂環族環である。脂環族環は、本開示に記載されるとおりの様々なサイズであり得る。一部の実施形態において、環は、3、4、5、6、7、8、9又は10員環である。一部の実施形態において、環は、3員環である。一部の実施形態において、環は、4員環である。一部の実施形態において、環は、5員環である。一部の実施形態において、環は、6員環である。一部の実施形態において、環は、7員環である。一部の実施形態において、環は、8員環である。一部の実施形態において、環は、9員環である。一部の実施形態において、環は、10員環である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロプロピル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロブチル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロペンチル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロヘキシル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロヘプチル部分である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されているシクロオクタニル部分である。一部の実施形態において、脂環族環は、シクロアルキル環である。一部の実施形態において、脂環族環は、単環である。一部の実施形態において、脂環族環は、二環である。一部の実施形態において、脂環族環は、多環である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して記載されるとおりの脂環族部分である。

30

40

【0502】

一部の実施形態において、Cy^Lは、任意選択で置換されている6～20員環アリール環である。一部の実施形態において、環は、任意選択で置換されている四価フェニル部分である。一部の実施形態において、環は四価フェニル部分である。一部の実施形態におい

50

て、環は、任意選択で置換されているナフタレン部分である。環は、本開示に記載される
とおりの種々のサイズであり得る。一部の実施形態において、アリール環は、6員環であ
る。一部の実施形態において、アリール環は、10員環である。一部の実施形態において
、アリール環は、14員環である。一部の実施形態において、アリール環は、単環である
。一部の実施形態において、アリール環は、二環である。一部の実施形態において、アリ
ール環は、多環である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して
記載されるとおりのアリール部分である。

【0503】

一部の実施形態において、 Cy^L は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選
択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロ
アリール環である。一部の実施形態において、 Cy^L は、酸素、窒素及び硫黄から独立に
選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテ
ロアリール環である。一部の実施形態において、本開示に記載されるとおり、ヘテロアリ
ール環は、様々なサイズであり得、様々な数及び／又はタイプのヘテロ原子を含有し得る
。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、ヘテロ原子を1個のみ含有する。一部
の実施形態において、ヘテロアリール環は、2個以上のヘテロ原子を含有する。一部の実
施形態において、ヘテロアリール環は、1タイプのヘテロ原子のみ含有する。一部の実
施形態において、ヘテロアリール環は、2タイプ以上のヘテロ原子を含有する。一部の実
施形態において、ヘテロアリール環は、5員環である。一部の実施形態において、ヘテロア
リール環は、6員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、8員環であ
る。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、9員環である。一部の実施形態にお
いて、ヘテロアリール環は、10員環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール
環は、単環である。一部の実施形態において、ヘテロアリール環は、二環である。一部の
実施形態において、ヘテロアリール環は、多環である。一部の実施形態において、ヘテロ
アリール環は、核酸塩基部分、例えばA、T、C、G、U等である。一部の実施形態にお
いて、環は、本開示に高い価数のRに関して記載されるとおりのヘテロアリール部分であ
る。

【0504】

一部の実施形態において、 Cy^L は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選
択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の
実施形態において、 Cy^L は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘ
テロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環である。一部の実施形態において、ヘテ
ロシクリル環は、飽和である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、部分不飽
和である。ヘテロシクリル環は、本開示に記載されるとおりの様々なサイズであり得る。
一部の実施形態において、環は、3、4、5、6、7、8、9又は10員環である。一部の
実施形態において、環は、3員環である。一部の実施形態において、環は、4員環であ
る。一部の実施形態において、環は、5員環である。一部の実施形態において、環は、6
員環である。一部の実施形態において、環は、7員環である。一部の実施形態において、
環は、8員環である。一部の実施形態において、環は、9員環である。一部の実施形態に
おいて、環は、10員環である。ヘテロシクリル環は、様々な数及び／又はタイプのヘテ
ロ原子を含有し得る。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、ヘテロ原子を1個
のみ含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、2個以上のヘテロ原子を
含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、1タイプのヘテロ原子のみ含
有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、2タイプ以上のヘテロ原子を
含有する。一部の実施形態において、ヘテロシクリル環は、単環である。一部の実施形態
において、ヘテロシクリル環は、二環である。一部の実施形態において、ヘテロシクリル
環は、多環である。一部の実施形態において、環は、本開示に高い価数のRに関して記載
されるとおりのヘテロシクリル部分である。

【0505】

当業者が容易に理解するとおり、多くの好適な環部分、例えばR（これは、 Cy^L に関

10

20

30

40

50

してより高い価数を有し得る) に関して記載されるものが広範囲にわたって記載され、本開示において使用することができる。

【0506】

一部の実施形態において、 Cy^L は、核酸中の糖部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、ピラノース部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、DNAに見られる任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、RNAに見られる任意選択で置換されているフラノース部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、任意選択で置換されている2'-デオキシリボフラノース部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、任意選択で置換されているリボフラノース部分である。一部の実施形態において、置換は、本開示に記載されるとおりの糖修飾を提供する。一部の実施形態において、任意選択で置換されている2'-デオキシリボフラノース部分及び／又は任意選択で置換されているリボフラノース部分は、2'-位に置換を含む。一部の実施形態において、2'-位は、本開示に記載されるとおりの2'-修飾である。一部の実施形態において、2'-修飾は、-Fである。一部の実施形態において、2'-修飾は、-ORであり、式中、Rは、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、Rは、水素でない。一部の実施形態において、 Cy^L は、LNAにおける糖部分など、修飾糖部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、ENAにおける糖部分など、修飾糖部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、インターヌクレオチド結合と核酸塩基とを連結するオリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、例えば、その末端が任意選択でリンカーを介して固体支持体に連結しているとき、オリゴヌクレオチドの末端糖部分である。一部の実施形態において、 Cy^L は、2個のインターヌクレオチド結合と核酸塩基とを連結する糖部分である。例示的な糖及び糖部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0507】

一部の実施形態において、 Cy^L は、核酸塩基部分である。一部の実施形態において、核酸塩基は、A、T、C、G、U等の天然核酸塩基である。一部の実施形態において、核酸塩基は、修飾核酸塩基である。一部の実施形態において、 Cy^L は、A、T、C、G、U及び5mCから選択される任意選択で置換されている核酸塩基部分である。例示的な核酸塩基及び核酸塩基部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0508】

一部の実施形態において、2個の Cy^L 部分が互いに結合し、ここで、一方の Cy^L は、糖部分であり、他方は、核酸塩基部分である。一部の実施形態において、かかる糖部分及び核酸塩基部分がヌクレオシド部分を形成する。一部の実施形態において、ヌクレオシド部分は、天然である。一部の実施形態において、ヌクレオシド部分は、修飾されている。一部の実施形態において、 Cy^L は、アデノシン、5-メチルウリジン、シチジン、グアノシン、ウリジン、5-メチルシチジン、2'-デオキシアデノシン、チミジン、2'-デオキシシチジン、2'-デオキシグアノシン、2'-デオキシウリジン及び5-メチル-2'-デオキシシチジンから選択される任意選択で置換されている天然ヌクレオシド部分である。例示的なヌクレオシド及びヌクレオシド部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0509】

一部の実施形態において、例えば L^S において、 Cy^L は、例えば、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-、-OP(OR')[B(R')₃]O-等、インターヌクレオチド結合に結合した任意選択で置換されているヌクレオシド部分であり、これらは、任意選択で置換されているヌクレオチド単位を形成し得る。例示的なヌクレオチド及びヌクレオシド部分については、本開示に広範囲にわたって記載される。

【0510】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、 R' は、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R' は、 $-C(O)R$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R' は、 $-C(O)OR$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R' は、 $-S(O)_2R$ であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R' は、水素である。一部の実施形態において、 R' は、水素でない。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $C_{6\sim 20}$ アリールである。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $C_{6\sim 20}$ アリール脂肪族である。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $C_{6\sim 20}$ アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $5\sim 20$ 員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R' は、 R であり、式中、 R は、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている $3\sim 20$ 員環ヘテロシクリルである。一部の実施形態において、2つ以上の R' が R であり、任意選択で、且つ独立に、一緒になって、本開示に記載されるとおりの任意選択で置換されている環を形成する。

【0511】

一部の実施形態において、各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_{1\sim 30}$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族と、 $C_{6\sim 30}$ アリールと、 $C_{6\sim 30}$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim 30}$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim 30$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim 30$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

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

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

【0512】

一部の実施形態において、各 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_{1\sim 30}$ 脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族と、 $C_{6\sim 30}$ アリールと、 $C_{6\sim 30}$ アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim 30}$ アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim 30$ 員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim 30$ 員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択で、且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は
同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、

酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成し、

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

【0513】

一部の実施形態において、各Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁～20脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～20ヘテロ脂肪族と、C₆～20アリールと、C₆～20アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆～20アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基であるか、又は

2つのR基は、任意選択で、且つ独立に、一緒にあって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成し、

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0514】

一部の実施形態において、各Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁～30脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族と、C₆～30アリールと、C₆～30アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆～30アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。

【0515】

一部の実施形態において、各Rは、独立に、-Hであるか、又はC₁～20脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～20ヘテロ脂肪族と、C₆～20アリールと、C₆～20アリール脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆～20アリールヘテロ脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリルとから選択される任意選択で置換されている基である。

【0516】

一部の実施形態において、Rは、水素である。一部の実施形態において、Rは、水素でない。一部の実施形態において、Rは、C₁～30脂肪族と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族と、C₆～30アリールと、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリール環と、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環複素環とから

10

20

30

40

50

選択される任意選択で置換されている基である。

【0517】

一部の実施形態において、Rは、水素であるか、又はC₁~20脂肪族、フェニル、3~7員環の飽和又は部分不飽和炭素環、8~10員環の二環式飽和、部分不飽和又はアリール環、窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員環単環式ヘテロアリール環、窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する4~7員環飽和又は部分不飽和複素環、窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する7~10員環二環式飽和又は部分不飽和複素環又は窒素と酸素と硫黄とから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員環二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている基である。

10

【0518】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~30脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~20脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~15脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~10脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル又はメチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているプロピルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているエチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているメチルである。一部の実施形態において、Rは、ヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、ペンチルである。一部の実施形態において、Rは、ブチルである。一部の実施形態において、Rは、プロピルである。一部の実施形態において、Rは、エチルである。一部の実施形態において、Rは、メチルである。一部の実施形態において、Rは、イソプロピルである。一部の実施形態において、Rは、n-プロピルである。一部の実施形態において、Rは、tert-ブチルである。一部の実施形態において、Rは、sec-ブチルである。一部の実施形態において、Rは、n-ブチルである。一部の実施形態において、Rは、-(CH₂)₂CNである。

20

30

【0519】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃~30脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃~20脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₃~10脂環族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロプロピルである。

40

【0520】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3~30員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3~7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている4員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている5員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている6員環の飽和又は部分不飽

50

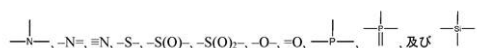
和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘプチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、シクロヘキシルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロペンチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、シクロブチルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態において、Rは、シクロプロピルである。

【 0 5 2 1 】

一部の実施形態において、Rが環構造、例えば脂環族、シクロヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール等であるか又はそれを含むとき、環構造は単環、二環又は多環であり得る。一部の実施形態において、Rは、単環構造であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Rは、二環構造であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、Rは、多環構造であるか又はそれを含む。

【 0 5 2 2 】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₁～30ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₁～20ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で1つ以上の酸化型の窒素、硫黄、リン又はセレンを含む、酸素、窒素、硫黄、リン又はケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₁～20ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、



から独立に選択される1～10個の基を含む任意選択で置換されているC₁～C₃₀ヘテロ脂肪族である。

【 0 5 2 3 】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~30アリールである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているフェニルである。一部の実施形態において、Rは、フェニルである。一部の実施形態において、Rは、置換フェニルである。

【 0 5 2 4 】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている8～10員環の二環式飽和、部分不飽和又はアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている8～10員環の二環式飽和環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている8～10員環の二環式部分不飽和環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている8～10員環の二環式アリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているナフチルである。

【 0 5 2 5 】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロ

アリール環である。

【0526】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～6員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されている5～6員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～6員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されている5～6員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員環単環式ヘテロアリール環である。

10

【0527】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素又は硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環単環式ヘテロアリール環である。

【0528】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているピロリル、フラニル又はチエニルから選択される。

20

【0529】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Rは、1個の窒素原子及び硫黄又は酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル又はイソオキサゾリルが挙げられる。

30

【0530】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているトリアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリルが挙げられる。

【0531】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているテトラゾリル、オキサトリアゾリル及びチアトリアゾリルが挙げられる。

40

【0532】

一部の実施形態において、Rは、1～4個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、1～3個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。他の実施形態において、Rは、1～2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、4個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、3個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環

50

である。特定の実施形態において、Rは、1個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロアリール環である。例示的R基としては、限定はされないが、任意選択で置換されているピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル又はテトラジニルが挙げられる。

【0533】

幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された8～10員二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたインドリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたアザインドリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたベンズイミダゾリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたベンゾチアゾリルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたベンゾキサゾリルである。幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された5,6-融合ヘテロアリール環である。

【0534】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。

【0535】

特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾフラニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾ[b]チエニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズオキサゾリルである。一部の実施形態において、Rは、

任意選択で置換されているインダゾリルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているオキサゾロピリジイル (oxazolopyridyl)、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。

【0536】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている1, 4-ジヒドロピロロ [3, 2-b] ピロリル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、4H-チエノ [3, 2-b] ピロリル、フロ [3, 2-b] フラニル、チエノ [3, 2-b] フラニル、チエノ [3, 2-b] チエニル、1H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾリル、ピロロ [2, 1-b] オキサゾリル又はピロロ [2, 1-b] チアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているジヒドロピロロイミダゾリル、1H-フロイミダゾリル、1H-チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H-ピロロオキサゾリル、4H-ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H-ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H-イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ [5, 1-b] チアゾリルである。

【0537】

幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6, 6-融合ヘテロアリール環である。他の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたキノリニルである。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたイソキノリニルである。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換された6, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Rは、任意選択で置換されたキナゾリン又はキノキサリンである。

【0538】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する3~30員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する3~30員環複素環である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する3~30員環複素環である。

【0539】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する非置換3~7員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する、置換された3~7員飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する非置換3~7員環飽和又は部分不飽和複素環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫

は、窒素である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている4員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている4員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、Rは、2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている4員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている4員環部分不飽和複素環である。

【0542】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、Rは、2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている5員環部分不飽和複素環である。

【0543】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、Rは、ヘテロ原子を1個のみ有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、Rは、2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、2個の窒素原子を有する任意選択で置換されている6員環部分不飽和複素環である。

【0544】

幾つかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する、3～7員飽和又は部分不飽和複素環である。幾つかの実施形態では、Rは、任意選択で置換されたオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパネイル、アジリジネイル、アゼチジネイル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキサラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフエノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリノニル、オキサジナノニル、オキサゼパノニル、ジオキサラノニル、ジオキサノニル、

ジオキセパノニル、オキサチオリノニル、オキサチアノニル、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキサランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル又はテトラヒドロチオピラニルである。

【0545】

特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～6員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル又はオキサゾリニル基である。

10

【0546】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている7～10員環二環式飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインドリニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているイソインドリニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。

20

【0547】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている8～10員環二環式ヘテロアリール環である。

【0548】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されている1, 4-ジヒドロピロロ[3, 2-b]ピロリル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、4H-チエノ[3, 2-b]ピロリル、フロ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]チエニル、1H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾリル、ピロロ[2, 1-b]オキサゾリル又はピロロ[2, 1-b]チアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているジヒドロピロロイミダゾリル、1H-フロイミダゾリル、1H-チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H-ピロロオキサゾリル、4H-ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H-ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H-イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ[5, 1-b]チアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5, 6-縮合ヘテロアリール環である。

30

40

50

【0549】

一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾフラニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾ [b] チエニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているアザインドリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズイミダゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンゾチアゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているベンズオキサゾリルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているインダゾリルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているオキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニルである。特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5，6－縮合ヘテロアリール環である。

【0550】

特定の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているキノリニルである。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているイソキノリニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているキナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル又はナフチリジニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているピリドピリミジニル、ピリドピリダジニル、ピリドピラジニル又はベンゾトリアジニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているピリドトリアジニル、プテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリダジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル又はピリミドピリミジニルである。一部の実施形態において、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている6，6－縮合ヘテロアリール環である。

【0551】

一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~30アリール脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~20アリール脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₆~10アリール脂肪族である。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は、6、10又は14個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は、6個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は、10個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール脂肪族のアリール部分は14個のアリール炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール部分は、任意選択で置換されているフェニルである。

【0552】

一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~30アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~30アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~20アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~20アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~10アリールヘテロ脂肪族である。一部の実施形態において、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されているC₆~10アリールヘテロ脂肪族である。

【0553】

一部の実施形態において、2つのR基は、任意選択で、且つ独立に、一緒になって共有結合を形成する。一部の実施形態では、-C=Oが形成される。一部の実施形態では、-C=C-が形成される。一部の実施形態では、-C≡C-が形成される。

【0554】

一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3~30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~10個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3~20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~5個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3~10員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~3個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3~6員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、その原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~3個のヘテロ原子をその原子に加えて有する任意選択で置換されている3~5員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0555】

一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換さ

10

20

30

40

50

れている3～30員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～20員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～10個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～10員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～5個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～10員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～3個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～6員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。一部の実施形態において、2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で、且つ独立に、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0～3個のヘテロ原子をそれらの介在原子に加えて有する任意選択で置換されている3～5員環の単環式、二環式又は多環式の環を形成する。

【0556】

一部の実施形態において、R基中又は2つ以上のR基と一緒にあって形成される構造中のヘテロ原子は、酸素、窒素及び硫黄から選択される。一部の実施形態において、形成される環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20員環である。一部の実施形態において、形成される環は、飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、部分飽和である。一部の実施形態において、形成される環は、芳香族である。一部の実施形態において、形成される環は、飽和、部分飽和又は芳香環部分を含む。一部の実施形態において、形成される環は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の芳香環原子を含む。一部の実施形態において、形成されるものは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個以下の芳香環原子を含有する。一部の実施形態において、芳香環原子は、炭素、窒素、酸素及び硫黄から選択される。

【0557】

一部の実施形態において、2つ以上のR基（又はR及びRであり得る可変要素から選択される2つ以上の基）と一緒にあって形成される環は、C₃～C₃₀脂環族、C₆～C₃₀アリール、酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員環ヘテロアリール又は酸素と窒素と硫黄とリンとケイ素とから独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員環ヘテロシクリル、Rに関して記載されるとおりの、但し二価又は多価の環である。

【0558】

一部の実施形態において、P^Lは、P（=W）である。一部の実施形態において、P^Lは、Pである。一部の実施形態において、P^Lは、P→B（R'）₃である。一部の実施形態において、P^LのPは、キラルである。一部の実施形態において、P^LのPは、R_pである。一部の実施形態において、P^LのPは、S_pである。一部の実施形態において、式V I Iの結合は、リン酸結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、式V I Iの結合は、ホスホロチオエート結合又はその塩形態である。

【0559】

一部の実施形態において、L⁷は、-O-又は-S-である。一部の実施形態において、L⁷は、-O-である。一部の実施形態において、L⁷は、-S-である。

【0560】

一部の実施形態において、 L^8 は、 $-L-O-$ 、 $-L-C(R^1)(R^2)-O-$ 又は $-L^S-O-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L^8 は、 $-L-O$ であり、式中、 L は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L^8 は、 $-L-C(R^1)(R^2)-O-$ であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 L^8 は、 $-L^S-O-$ であり、式中、 L^S は、本開示に記載されるとおりである。

【0561】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、そのキラル要素を取り込む他の化合物の調製に利用し得る。一部の実施形態において、式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの提供される化合物又はその塩は、他の化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの化合物又はその塩にキラル補助剤として取り込まれ、それにより、例えば式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eの構造又はその塩形態を有するインターヌクレオチド結合を含む（例えば、式VIIIの）オリゴヌクレオチドの立体選択的合成に、かかる他の化合物を更に利用することができるようになる。一部の実施形態において、任意選択で活性化された提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩は、ヌクレオシド又はその誘導体と反応してオリゴヌクレオチド調製のためのホスホロアミダイトを提供する。一部の実施形態において、提供されるホスホロアミダイトは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、提供されるホスホロアミダイトは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩は、本開示に記載されるとおりの純度、ジアステレオ純度及び／又はエナンチオ純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩は、本開示に記載されるとおりの純度、ジアステレオ純度及び／又はエナンチオ純度を有する。

【0562】

一部の実施形態では、BAは、 $C_3 \sim 30$ 脂環式、 $C_6 \sim 30$ アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_5 \sim 30$ ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim 30$ ヘテロシクリル、天然の核酸塩基部分並びに修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、酸素、窒素

10

20

30

40

50

、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₅～30ヘテロアリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₃～30ヘテロシクリル、天然の核酸塩基部分並びに修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₅～30ヘテロアリール、天然の核酸塩基部分並びに修飾核酸塩基部分から選択される任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されたC₅～30ヘテロアリールである。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された天然の核酸塩基及びその互変異性体である。一部の実施形態では、BAは、保護された天然の核酸塩基及びその互変異性体である。オリゴヌクレオチド合成のための様々な核酸塩基保護基が知られており、それらを本開示に従って使用することができる。一部の実施形態では、BAは、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン及びウラシル並びにそれらの互変異性体から選択される、任意選択で置換された核酸塩基である。一部の実施形態では、BAは、アデニン、シトシン、グアノシン、チミン及びウラシル並びにそれらの互変異性体から選択される、任意選択で保護された核酸塩基である。

【0563】

一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたC₃～30脂環式基である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたC₆～30アリールである。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたC₃～30ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたC₅～30ヘテロアリールである。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された天然の塩基部分である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された修飾塩基部分である。BAは、C₃～30脂環式基、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、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、BAは、C₃～30脂環式基、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の核酸塩基部分から選択される、任意選択で置換された基である。

【0564】

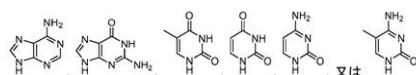
一部の実施形態において、BAは、芳香環を介してSUに連結される。一部の実施形態では、BAは、ヘテロ原子を介してSUに連結される。一部の実施形態では、BAは、芳香環の環ヘテロ原子を介してSUに連結される。一部の実施形態では、BAは、芳香環の環窒素原子を介してSUに連結される。

【0565】

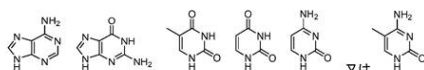
一部の実施形態では、BAは、天然の核酸塩基部分である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された天然の核酸塩基部分である。一部の実施形態では、BAは、置換された天然の核酸塩基部分である。一部の実施形態では、BAは、天然の核酸塩基A、T、C、U又はGである。一部の実施形態では、BAは、天然の核酸塩基A、T、C、U及びGから選択される、任意選択で置換された基である。

【0566】

一部の実施形態では、BAは、



から-Hを除去することにより形成される、任意選択で置換された基又はその互変異性体である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された基であり、この基は、



10

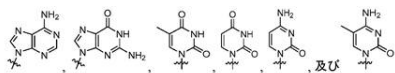
20

30

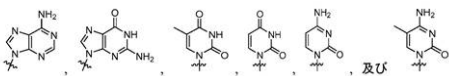
40

50

から－Hを除去することにより形成される。一部の実施形態では、B Aは、

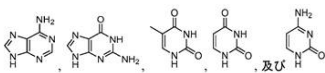


から選択される任意選択で置換された基並びにその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、

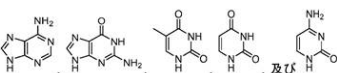


10

から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B Aは、

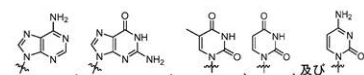


から－Hを除去することにより形成される、任意選択で置換された基並びにその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、

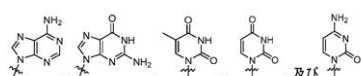


20

から－Hを除去することにより形成される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B Aは、



から選択される、任意選択で置換された基並びにその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、



30

から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された

40



である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された

50



である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された

10



である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された

20



である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された



又はその互変異性体である。一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換された

30



である。一部の実施形態では、B Aは、



である。一部の実施形態では、B Aは、

40



である。一部の実施形態では、B Aは、



である。一部の実施形態では、B Aは、

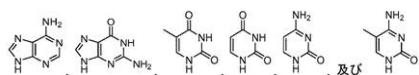
50



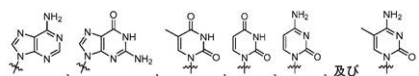
である。一部の実施形態では、BAは、



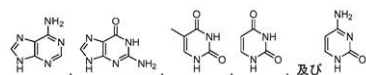
である。一部の実施形態では、提供されるオリゴヌクレオチド、例えば式VIIIIのオリゴヌクレオチドの5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された基であり、この基は、



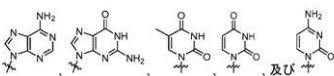
から-Hを除去することにより形成される。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、



から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された基であり、この基は、



から-Hを除去することにより形成される。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、



から選択される、任意選択で置換された基である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された



である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された



である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された



である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された



10

である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、任意選択で置換された



である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、



20

である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、



である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、



30

である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、



である。一部の実施形態では、5'-末端ヌクレオシド単位のBAは、

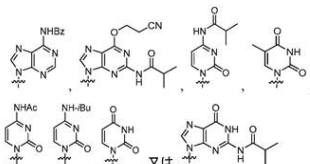


40

である。

【0567】

一部の実施形態では、BAは、

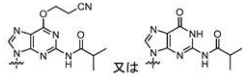


50

である。一部の実施形態では、B Aは、

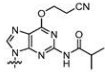


である。一部の実施形態では、B Aは、

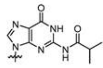


10

である。一部の実施形態では、B Aは、



である。一部の実施形態では、B Aは、



20

である。一部の実施形態では、B Aは、



である。一部の実施形態では、B Aは、



30

である。一部の実施形態では、B Aは、



である。一部の実施形態では、B Aは、



40

である。一部の実施形態では、B Aは、



である。一部の実施形態では、保護基は、-A cである。一部の実施形態では、保護基は、-B zである。一部の実施形態では、保護基は、核酸塩基に対する-i B uである。

【0 5 6 8】

一部の実施形態では、B Aは、任意選択で置換されたプリン塩基残基である。一部の実施形態では、B Aは、保護プリン塩基残基である。一部の実施形態では、B Aは、任意選

50

択で置換されたアデニン残基である。一部の実施形態では、BAは、保護アデニン残基である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたグアニン残基である。一部の実施形態では、BAは、保護グアニン残基である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたシトシン残基である。一部の実施形態では、BAは、保護シトシン残基である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたチミン残基である。一部の実施形態では、BAは、保護チミン残基である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換されたウラシル残基である。一部の実施形態では、BAは、保護ウラシル残基である。一部の実施形態では、BAは、任意選択で置換された5-メチルシトシン残基である。一部の実施形態では、BAは、保護5-メチルシトシン残基である。

【0569】

一部の実施形態では、BAは、オリゴヌクレオチド調製に用いられるような保護残基である。一部の実施形態では、BAは、米国特許第2011/0294124号明細書、米国特許第2015/0211006号明細書、米国特許第2015/0197540号明細書及び国際公開第2015/107425号パンフレットに示される塩基残基であり、それらの各々は、参照により本明細書に援用される。

【0570】

当業者は、本開示における使用に例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d、VI-e又はVIIの化合物又はその塩における種々の修飾核酸塩基が好適であることを理解する。例示的修飾塩基としては、限定はされないが、国際公開第2011/005761号パンフレット、国際公開第2013/012758号パンフレット、国際公開第2014/012081号パンフレット、国際公開第2015/107425号パンフレット、国際公開第2010/064146号パンフレット、国際公開第2014/010250号パンフレット、国際公開第2011/108682号パンフレット、国際公開第2012/039448号パンフレット及び国際公開第2012/073857号パンフレット（これらの各々の修飾核酸塩基は、本明細書によって参照により援用される）に限定されるものが挙げられる。

【0571】

一部の実施形態において、BAは、置換/保護されている核酸塩基であり、従ってホスホロアミダイトが1つ以上の保護基で適切に保護されており、オリゴヌクレオチド合成に使用することができる。核酸塩基に好適な保護基は、オリゴヌクレオチド合成に有用なものを含めて広く公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、保護基は、アセチル(Ac)、フェニルアセチル、ベンゾイル(Bz)、イソブチリル(iBu)、フェノキシアセチル(Pac)、イソプロピル-Pac、tertブチル-Pac、アルキル-Pac、ジメチルホルムアミジン(DMF)又はジアルキルホルムアミジンである。一部の実施形態において、保護基は、フタルイミド、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、トリフェニルメチルスルフェニル、t-BOC、4,4'-ジメトキシトリチル(DMTri)、4-メトキシトリチル(MMTri)、9-フェニルキサンチン-9-イル(Pixyl)、トリチル(Tr)又は9-(p-メトキシフェニル)キサンチン-9-イル(MOX)である。更なる好適な保護基については、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991並びに国際公開第2011/005761号パンフレット、国際公開第2013/012758号パンフレット、国際公開第2014/012081号パンフレット、国際公開第2015/107425号パンフレット、国際公開第2010/064146号パンフレット、国際公開第2014/010250号パンフレット、国際公開第2011/108682号パンフレット、国際公開第2012/039448号パンフレット及び国際公開第2012/073857号パンフレットを参照されたい。

10

20

30

40

50

【0572】

一部の実施形態において、SUは、 $-L^S-O-$ 又は



であり、ここで、SUは、酸素原子を介してリン原子に連結する。一部の実施形態において、SUは、糖部分である。一部の実施形態において、SUは、オリゴヌクレオチドに使用されるとおりの糖部分である。一部の実施形態において、SUは、オリゴヌクレオチドに使用されるとおりの修飾糖部分である。

【0573】

一部の実施形態において、SUは、天然又は非天然ヌクレオシド、ヌクレオチド及び／又はオリゴヌクレオチドにおける糖部分又は修飾糖部分である。

【0574】

一部の実施形態において、SUは、 $-L^S-O-$ であり、ここで、SUは、酸素原子を介してリン原子に連結する。

【0575】

一部の実施形態において、SUは、 $-L^S-O-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、 $-Cy-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている3～30員環カルボシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている6～30員環アリーレンである。一部の実施形態において、 L^S は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 L^S は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 L^S は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている3～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～30員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、1個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5～10員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、1個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、1個の酸素原子を有する任意選択で置換されている6員環ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、1又は2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている5～10員環二環式ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、1又は2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている7～10員環二環式ヘテロシクリレンである。一部の実施形態において、 L^S は、2個の酸素原子を有する任意選択で置換されている7～10員環二環式ヘテロシクリレンである。

【0576】

一部の実施形態において、SUは、オリゴヌクレオチド合成に使用される糖部分である。当業者は、種々の糖部分を有するホスホロアミダイトが、その調製に提供の技術が利用されるとき、収率及び／又は純度の改善から利益を受け得ることを理解する。一部の実施形態において、SUは、任意選択で置換されている飽和単環式、二環式又は多環式飽和脂肪族環であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、 $-O-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、SUは、天然DNA又はRNA分子に見られるリボース又はデオキシリ

10

20

30

40

50

ボース部分である。

【 0 5 7 7 】

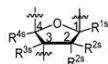
一部の実施形態において、S Uは、



であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりであり、及びS Uは、酸素原子を介してリン原子に連結する。

【 0 5 7 8 】

一部の実施形態において、環A^sは、



であり、B Aは、C 1に連結され、R^{1 s}、R^{2 s}、R^{3 s}、R^{4 s}及びR^{5 s}の各々は、独立に、R^sである。一部の実施形態において、環A^sは、



である。一部の実施形態において、環A^sは、



であり、式中、R^{2 s}は、-OHでない。一部の実施形態において、環A^sは、



であり、式中、R^{2 s}及びR^{4 s}は、Rであり、2つのR基は、それらの介在原子と一緒になって、任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、環A^sは、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、環A^sは、



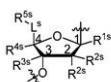
である。一部の実施形態において、環A^sは、



である。

【 0 5 7 9 】

一部の実施形態において、S Uは、

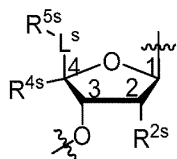


であり、式中、各可変要素は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形

態において、SUは、



である。一部の実施形態において、SUは、



10

であり、式中、 R^{4s} 及び R^{2s} は、一緒になって、任意選択で置換されている環を形成する。一部の実施形態において、SUは、



である。一部の実施形態において、SUは、

20



である。一部の実施形態において、SUは、



である。一部の実施形態において、SUは、

30



である。一部の実施形態において、 L^s は、任意選択で置換されている $-O-CH_2-$ である。一部の実施形態において、 L^s は、任意選択で置換されている $-O-CH_2-$ であり、ここで、酸素原子は、 R^{5s} に連結する。一部の実施形態において、 L^s は、任意選択で置換されている $-O-C(R)_2-$ であり、ここで、酸素原子は、 R^{5s} に連結する。一部の実施形態において、 L^s は、任意選択で置換されている $-O-CH(R)-$ であり、ここで、酸素原子は、 R^{5s} に連結する。一部の実施形態において、SUは、

40



である。一部の実施形態において、SUは、



の構造を有する修飾糖であり、式中、 R^{5s} は、 $-OR'$ であり；及び R^{2s} は、 $-F$ 、 $-$

50

CN、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R'_2)-O-L-OR'$ 、 $-O-L-SR'$ 又は $-O-L-N(R'_2)$ である。一部の実施形態において、 R^{2s} 及び R^{4s} は、一緒になって、任意選択で置換されている環を形成し、 $-L^s-$ は、C2をC1、C2、C3、C4又はC5と連結する。一部の実施形態において、 R^{2s} は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^{2s} は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 R^{2s} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態において、 R^{2s} は、 $-OCH_2CH_2OMe$ である。

【0580】

一部の実施形態において、SUは、



10

である。一部の実施形態において、SUは、



である。一部の実施形態において、SUは、

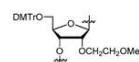


20

である。一部の実施形態において、SUは、



である。一部の実施形態において、SUは、



である。

【0581】

30

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩における糖部分は、本開示に記載されるとおりの修飾糖部分である。

【0582】

一部の実施形態において、糖部分の1つ以上のヒドロキシル基は、任意選択で、且つ独立に、ハロゲン、 $-R'-N(R'_2)$ 、 $-OR'$ 又は $-SR'$ に置き換えられ、式中、各 R' は、独立に、上記に定義し及び本明細書に記載するとおりである。

40

【0583】

一部の実施形態では、各 R^s は、独立に、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^s-R'$ 、 $-L^s-Si(R)_3$ 、 $-L^s-OR'$ 、 $-L^s-SR'$ 、 $-L^s-N(R'_2)$ 、 $-O-L^s-R'$ 、 $-O-L^s-Si(R)_3$ 、 $-O-L^s-OR'$ 、 $-O-L^s-SR'$ 又は $-O-L^s-N(R'_2)$ である。

【0584】

一部の実施形態では、 R^s は、 R' である。一部の実施形態では、 R^s は、 R である。一部の実施形態では、 R^s は、任意選択で置換された $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族である。一部の実施形態では、 R^s は、1つ又は複数のケイ素原子である。一部の実施形態では、 R^s は、 $-CH_2Si(Ph)_2CH_3$ である。

50

【0585】

一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-R'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-R'$ であり、ここで、 $-L^S-$ は、二価であり、任意選択で置換された $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族基である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-CH_2Si(P h)_2CH_3$ である。

【0586】

一部の実施形態では、 R^S は、 $-F$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-Cl$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-I$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-N_3$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-NO$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-Si(R)_3$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-Si(R)_3$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-R'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-L^S-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-O-L^S-R'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-O-L^S-Si(R)_3$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-O-L^S-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-O-L^S-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-O-L^S-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^S は、本開示に記載されるとおりの2'-修飾である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-OR$ であり、ここで、 R は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態では、 R^S は、 $-OR$ であり、ここで、 R は、任意選択で置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^S は、 $-OCH_2CH_2OMe$ である。

【0587】

一部の実施形態では、 t は、0～20である。一部の実施形態では、 t は、1～20である。一部の実施形態では、 t は、1～5である。一部の実施形態では、 t は、1である。一部の実施形態では、 t は、2である。一部の実施形態では、 t は、3である。一部の実施形態では、 t は、4である。一部の実施形態では、 t は、5である。一部の実施形態では、 t は、6である。一部の実施形態では、 t は、7である。一部の実施形態では、 t は、8である。一部の実施形態では、 t は、9である。一部の実施形態では、 t は、10である。一部の実施形態では、 t は、11である。一部の実施形態では、 t は、12である。一部の実施形態では、 t は、13である。一部の実施形態では、 t は、14である。一部の実施形態では、 t は、15である。一部の実施形態では、 t は、16である。一部の実施形態では、 t は、17である。一部の実施形態では、 t は、18である。一部の実施形態では、 t は、19である。一部の実施形態では、 t は、20である。

【0588】

一部の実施形態において、 R^{1s} 、 R^{2s} 、 R^{3s} 、 R^{4s} 及び R^{5s} の各々は、独立に、 R^S であり、式中、 R^S は、本開示に記載されるとおりである。

【0589】

一部の実施形態において、 R^{1s} は、1'-位において R^S である（ BA は1'-位にある）。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-F$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-I$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-N_3$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-NO$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-L-R'$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-R'$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-L-OR'$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-OR'$ である。一部の実施形態において、1'-位における R^S は、 $-L-SR'$ である。一部の

実施形態において、1'位におけるR^Sは、-SR'である。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~₆脂肪族である。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~₆アルキルである。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、-OMeである。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、-MOEである。一部の実施形態において、1'位におけるR^Sは、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の1'位におけるR^Sは、水素であり、他方の1'位におけるR^Sは、水素でない。一部の実施形態において、両方の1'位におけるR^Sが水素である。一部の実施形態において、一方の1'位におけるR^Sは、水素であり、他方の1'位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、R^Sは、-Fである。一部の実施形態では、R^Sは、-Clである。一部の実施形態では、R^Sは、-Brである。一部の実施形態では、R^Sは、-Iである。一部の実施形態では、R^Sは、-CNである。一部の実施形態では、R^Sは、-N₃である。一部の実施形態では、R^Sは、-NOである。一部の実施形態では、R^Sは、-NO₂である。一部の実施形態では、R^Sは、-L-R'である。一部の実施形態では、R^Sは、-R'である。一部の実施形態では、R^Sは、-L-OR'である。一部の実施形態では、R^Sは、-OR'である。一部の実施形態では、R^Sは、-L-SR'である。一部の実施形態では、R^Sは、-SR'である。一部の実施形態では、R^Sは、-L-N(R')₂である。一部の実施形態では、R^Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態では、R^Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~₆脂肪族である。一部の実施形態では、R^Sは、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~₆アルキルである。一部の実施形態では、R^Sは、-OHである。一部の実施形態では、R^Sは、-OMeである。一部の実施形態では、R^Sは、-MOEである。一部の実施形態では、R^Sは、水素である。一部の実施形態では、一方の1'位のR^Sは、水素であり、他方の1'位のR^Sは、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の1'位のR^Sが、水素である。一部の実施形態では、R^Sは、-O-L^S-OR'である。一部の実施形態では、R^Sは、-O-L^S-OR'であり、ここで、L^Sは、任意選択で置換されたC₁~₆アルキレンであり、R'は、任意選択で置換されたC₁~₆脂肪族である。一部の実施形態では、R^Sは、-O-(任意選択で置換されたC₁~₆アルキレン)-OR'である。一部の実施形態では、R^Sは、-O-(任意選択で置換されたC₁~₆アルキレン)-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~₆アルキルである。一部の実施形態では、R^Sは、-OCH₂CH₂OMeである。

【0590】

一部の実施形態において、R^{2S}は、2'位においてR^Sである（BAは、1'位にある）。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-Fである。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-Clである。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-Brである。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-Iである。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-CNである。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-N₃である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-NOである。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-NO₂である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-L-R'である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-R'である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-L-OR'である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-OR'である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-L-SR'である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-SR'である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-N(R')₂である。一部の実施形態において、2'位におけるR^Sは、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~₆脂肪族である。一部の

10

20

30

40

50

実施形態において、 $2'$ 位における R^1 は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 $2'$ 位における R^1 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態において、 $2'$ 位における R^1 は、 $-MOE$ である。一部の実施形態において、 $2'$ 位における R^1 は、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の $2'$ 位における R^1 は、水素であり、他方の $2'$ 位における R^2 は、水素でない。一部の実施形態において、両方の $2'$ 位における R^1 が水素である。一部の実施形態において、一方の $2'$ 位における R^1 は、水素であり、他方の $2'$ 位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-F$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-I$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-N_3$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-NO$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-L-R'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-L-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-L-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-MOE$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、一方の $2'$ 位の R^2 は、水素であり、他方の $2'$ 位の R^2 は、本明細書に記載のとおり、水素ではない。一部の実施形態では、両方の $2'$ 位の R^2 が、水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-O-L^S-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-O-L^S-OR'$ であり、ここで、 L^S は、任意選択で置換された $C_1\sim 6$ アルキレンであり、 R' は、任意選択で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-O-(任意選択で置換された $C_1\sim 6$ アルキレン)- OR' である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-O-(任意選択で置換された $C_1\sim 6$ アルキレン)- OR' であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OCH_2CH_2OMe$ である。$$

【0591】

一部の実施形態において、 R^3 は、 $3'$ 位において R^1 である（ BA は、 $1'$ 位にある）。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 （ BA は、 $1'$ 位にある）は、 $-F$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-Cl$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-Br$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^2 は、 $-I$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-CN$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-N_3$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-NO$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^2 は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-L-R'$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-R'$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-L-OR'$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-OR'$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-L-SR'$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-SR'$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-L-N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、 $-MOE$ である。一部の実施形態において、 $3'$ 位における R^1 は、水素である。一

部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の3'-位におけるR³は、水素であり、他方の3'-位におけるR³は、水素でない。一部の実施形態において、両方の3'-位におけるR³が水素である。一部の実施形態において、一方の3'-位におけるR³は、水素であり、他方の3'-位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、R³は、-Fである。一部の実施形態では、R³は、-Clである。一部の実施形態では、R³は、-Brである。一部の実施形態では、R³は、-Iである。一部の実施形態では、R³は、-CNである。一部の実施形態では、R³は、-N₃である。一部の実施形態では、R³は、-NOである。一部の実施形態では、R³は、-NO₂である。一部の実施形態では、R³は、-L-R'である。一部の実施形態では、R³は、-R'である。一部の実施形態では、R³は、-L-OR'である。一部の実施形態では、R³は、-OR'である。一部の実施形態では、R³は、-L-SR'である。一部の実施形態では、R³は、-SR'である。一部の実施形態では、R³は、L-L-N(R')₂である。一部の実施形態では、R³は、-N(R')₂である。一部の実施形態では、R³は、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6脂肪族である。一部の実施形態では、R³は、-OR'であり、ここで、R'は、任意選択で置換されたC₁~6アルキルである。一部の実施形態では、R³は、-OHである。一部の実施形態では、R³は、-OMeである。一部の実施形態では、R³は、-MOEである。一部の実施形態では、R³は、水素である。

【0592】

一部の実施形態において、R⁴は、4'-位においてR⁴である（BAは、1'-位にある）。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴（BAは、1'-位にある）は、-Fである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-Clである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-Brである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-Iである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-CNである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-N₃である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-NOである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-NO₂である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-L-R'である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-R'である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-L-OR'である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-OR'である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-L-SR'である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-SR'である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-L-N(R')₂である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-N(R')₂である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6脂肪族である。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-OR'であり、式中、R'は、任意選択で置換されているC₁~6アルキルである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-OMeである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、-MOEである。一部の実施形態において、4'-位におけるR⁴は、水素である。一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおり、一方の4'-位におけるR⁴は、水素であり、他方の4'-位におけるR⁴は、水素でない。一部の実施形態において、両方の4'-位におけるR⁴が水素である。一部の実施形態において、一方の4'-位におけるR⁴は、水素であり、他方の4'-位は、インターヌクレオチド結合に連結している。一部の実施形態では、R⁴は、-Fである。一部の実施形態では、R⁴は、-Clである。一部の実施形態では、R⁴は、-Brである。一部の実施形態では、R⁴は、-Iである。一部の実施形態では、R⁴は、-CNである。一部の実施形態では、R⁴は、-N₃である。一部の実施形態では、R⁴は、-NOである。一部の実施形態では、R⁴は、-NO₂である。一部の実施形態では、R⁴は、-L-R'である。一部の実施形態では、R⁴は、-R'である。一部の実施形態では、R⁴は、-L-OR'である。一部の実施形態では、R⁴は、-OR'である。一部の実施形態では、R⁴は、-L-SR'である。一部の実施形態では、R⁴は、-SR'である。一部の実施形態では、R⁴は、L-

$L-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^4S は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^4S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^4S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^4S は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^4S は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^4S は、 $-MOE$ である。一部の実施形態では、 R^4S は、水素である。

【0593】

一部の実施形態において、 R^5S は、 R' である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-F$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-Cl$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-I$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-CN$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-N_3$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-NO$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-NO_2$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-L-R'$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-R'$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-L-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OR'$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-L-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-SR'$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $L-L-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-N(R')_2$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OH$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-MOE$ である。一部の実施形態では、 R^5S は、水素である。

【0594】

一部の実施形態において、 R^5S は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、 R^5S は、任意選択で置換されている



である。

【0595】

一部の実施形態では、 R^5S は、オリゴヌクレオチド合成に好適な保護ヒドロキシル基である。一部の実施形態では、 R^5S は、 $-OR'$ であり、ここで、 R' は、任意選択で置換された C_{1-6} 脂肪族である。一部の実施形態では、 R^5S は、DMTrO-である。本開示に従い使用される保護基の例は、広く知られている。更に別の例については、Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991並びに国際公開第2011/005761号パンフレット、国際公開第2013/012758号パンフレット、国際公開第2014/012081号パンフレット、国際公開第2015/107425号パンフレット、国際公開第2010/064146号パンフレット、国際公開第2014/010250号パンフレット、国際公開第2011/108682号パンフレット、国際公開第2012/039448号パンフレット及び国際公開第2012/073857号パンフレット（それらの各々の保護基は、参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

【0596】

一部の実施形態において、 $-L^S-R^5S$ は、 R^E である。一部の実施形態において、 $-C(R^5S)_3$ は、 R^E である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド、例えば各々独立に式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-

c、V I I - d 又は V I I - e の 1 つ以上のインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチド又はその塩形態、式 V I I I のオリゴヌクレオチド又はその塩等は、 R^E を含む。一部の実施形態において、5' 末端ヌクレオチドは、 R^E を含む。一部の実施形態において、本開示は、 R^E を取り込むと、例えば RNA i におけるオリゴヌクレオチドの特性及び／又は活性が有意に改善され得るという認識を包含する。

【0597】

一部の実施形態において、 R^E は、R である。一部の実施形態において、 R^E は、-H である。一部の実施形態において、 R^E は、-OR' である。一部の実施形態において、 R^E は、-OH である。一部の実施形態において、 R^E は、-OR' であり、式中、R' は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^E は、-OR' であり、式中、R' は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、R' は、メチルである。一部の実施形態において、R' は、エチルである。一部の実施形態において、R' は、n-プロピルである。一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂OCH₃ である。一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂F である。一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂OH である。

【0598】

一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂OP(O)(OR)₂ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂OP(O)(OH)₂ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂OP(O)(OR)(SR) 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-CH₂OP(O)(SH)(OH) 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、-CH=CHP(O)(OR)₂ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-(E)-CH=CHP(O)(OR)₂ 又はその塩形態であり、式中、各 R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-(E)-CH=CHP(O)(OH)₂ である。

【0599】

一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R)-OR' である。一部の実施形態において、 R^E は、-(R)-CH(R)-OR' である。一部の実施形態において、 R^E は、-(S)-CH(R)-OR' である。一部の実施形態において、R は、水素でない。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、R は、任意選択で置換されている $C_{1\sim3}$ アルキルである。一部の実施形態において、R は、直鎖である。一部の実施形態において、R は、置換されていない。一部の実施形態において、R は、置換されている。一部の実施形態において、R は、非置換直鎖 $C_{1\sim3}$ アルキルである。一部の実施形態において、R は、直鎖 $C_{1\sim3}$ ハロアルキルである。一部の実施形態において、R は、メチルである。一部の実施形態において、R は、エチルである。一部の実施形態において、R' は、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態において、R' は、-C(O)R である。一部の実施形態において、R' は、DMTr である。

【0600】

一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R')-OH、式中であり、R' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R')-OP(O)(R)₂ 又はその塩形態であり、式中、各 R' 及び R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R')-OP(O)(OR)₂ 又はその塩形態であり、式中、各 R' 及び R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R')-OP(O)(OH)₂ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R')-OP(O)(OR)(SR) 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、-CH(R')-OP(O)(O

H) (SH) 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(R')-OH$ であり、式中、 R' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(R')-OP(O)(R)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R' 及び R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R' 及び R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OH)_2$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(R')-OH$ であり、式中、 R' は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(R')-OP(O)(R)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R' 及び R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 R' 及び R は、独立に、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OH)_2$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OR)(SR)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(R')-OP(O)(OH)(SH)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R' は、任意選択で置換されている C_1 、 C_2 、 C_3 又は C_4 脂肪族である。一部の実施形態において、 R' は、 C_1 、 C_2 、 C_3 又は C_4 脂肪族又はハロ脂肪族である。一部の実施形態において、 R' は、任意選択で置換されている $-CH_3$ である。一部の実施形態において、 R' は、 $-CH_2$ である。

【0601】

一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(XR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 X は、独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R')-$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(XR)_2$ 又はその塩形態であり、式中、各 X は、独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は共有結合である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)_2$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)(SR)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)(R)$ 又はその塩形態である。一部の実施形態において、 L^S は、共有結合であるか、又は二価の任意選択で置換されている直鎖又は分枝状 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で、且つ独立に、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-N(R')-$ に置き換えられる。一部の実施形態において、 R^E は、 $-X-L^S-R$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-X-L^S-R^5$ である。一部の実施形態において、 R^5 は、1～5個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5～20員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R^5 は、1～4個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている5員環ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R^E は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、 R^E は、



である。一部の実施形態において、 R^E は、



10

20

30

40

50

又はその塩形態である。一部の実施形態において、 R^E は、



である。一部の実施形態において、 R^E の X は、 $-C(R)_2-$ である。一部の実施形態において、 X は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 X は、 $-S-$ である。一部の実施形態において、 X は、 $-N(R)-$ である。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている二価又は多価の



10

基を含む。一部の実施形態において、 L^S は、任意選択で置換されている



基を含む。一部の実施形態において、 L^S は、



20

基を含む。一部の実施形態において、 R は、独立に、 $-H$ であるか、又は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ アリル及び $C_6 \sim 14$ アリールから選択される任意選択で置換されている基である。一部の実施形態において、 R は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^E は、任意選択で置換されている



である。一部の実施形態において、 R^E は、



30

である。

【0602】

一部の実施形態において、 R^E は、 $-CHR-O-R^S$ であり、式中、 R は、 $-H$ 又は任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 R^S は、ヒドロキシル保護基である。一部の実施形態において、 R は、メチルであり、 R^S は、DMTrである。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(R)-CH(Me)-ODMT r$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(S)-CH(Me)-ODMT r$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)_2$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-L^S-P(O)(OR)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 $-L^S-$ は、 $-(E)-CH=CH-$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(E)-CH=CH-P(O)(OR)_2$ である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(E)-CH=CH-P(O)(OR)_2$ であり、式中、各 R は、独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^E は、 $-(E)-CH=CH-P(O)(OMe)_2$ である。

40

【0603】

一部の実施形態において、式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eのインターヌクレオチド結合又はその塩形態は、キラルなインターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、 P^L における P は、キラルな結合リンである。一部の実施形態において、キラルな結合リンは、 R_p である

50

。一部の実施形態において、キラルな結合リンは、 S_p である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P (=W)$ である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P (=O)$ である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P (=S)$ である。一部の実施形態において、 P^L は、 P である。一部の実施形態において、 P^L は、 $P \rightarrow B (R')_3$ である。

【0604】

一部の実施形態において、 Y は、 $-O-$ であり、 Z は、 $-O-$ であり、 X は、 $-O-$ 又は $-S-$ である。一部の実施形態において、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 X は、 $-S-$ であり、 Y 及び Z は、 $-O-$ である。

【0605】

一部の実施形態において、 W は、 O である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 X は、 $-S-$ であり、 Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 W は、 S である。一部の実施形態において、 W は、 S であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 W は、 S であり、 X は、 $-S-$ であり、 Y 及び Z は、 $-O-$ である。

【0606】

一部の実施形態において、本開示に記載されるとおり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a、III-bの構造又はその塩を有するような構造である。

【0607】

一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-OR$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-OR$ であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-OR$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-OR$ であり、式中、 R は、水素でない。

【0608】

一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-SR$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-SH$ である。一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-SR$ であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-SR$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-SH$ である。一部の実施形態において、 W は、 O であり、 $-X-L^S-R^5$ は、 $-SR$ であり、式中、 R は、水素でない。

【0609】

一部の実施形態において、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの構造又はその塩を有するような構造である。一部の実施形態において、 R^7 は、 $-OH$ であり、 R^6 は、 $-H$ 又は $-R$ である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-R$ であり、式中、 R は、水素でない。一部の実施形態において、 R は、キャップ基である。オリゴヌクレオチド合成に好適なキャップ基は、例えば、米国特許出願公開第2015/0211006号明細書、米国特許出願公開第2017/0037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレット（この各々が参照により本明細書に援用される）に記載されるものなど、当業者に周知である。一部の実施形態において、 R^6 は、 $-C(O)R$ である。本開示に記載されるとおり、一部の実施形態において、カップリング直後、 $-X-L^S-R^5$ は

、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の構造又はその塩を有するような構造であり、式中、 R^6 は、式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ において $-H$ であり、結合は、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造又はその塩形態を有し得る。一部の実施形態において、キャッピング後、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の構造又はその塩を有するような構造であり、式中、 R^6 は、キャップ基、例えば $-C(O)R$ の構造を有する基であり、結合は、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造又はその塩形態を有し得る。一部の実施形態において、 R^5 が結合する窒素原子は、 $R-C(O)-$ 基でキャッピングされ、 $-N(R^5)(-C(O)-R)$ の基を形成する。一部の実施形態において、キャップ基は、 $-C(O)-CH_3$ である。一部の実施形態において、キャップ基は、 $-C(O)-CF_3$ である。一部の実施形態において、追加的な化学修飾ステップ後、結合は、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造又はその塩形態を有し得る。

【0610】

一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、インターヌクレオチド結合である。一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造又はその塩形態を有する。一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、式 VII 、 $VII-a-1$ 、 $VII-a-2$ 、 $VII-b$ 、 $VII-c$ 、 $VII-d$ 又は $VII-e$ の構造又はその塩形態を有し、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物又はその塩である構造である。一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、式 VII 、 $VII-a-1$ 又は $VII-a-2$ の構造又はその塩形態を有し、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物又はその塩である構造であり、 W は、 O 又は S である。一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、式 VII 、 $VII-a-1$ 又は $VII-a-2$ の構造又はその塩形態を有し、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物又はその塩である構造であり、 W は、 O 又は S であり、 X は、 O である。一部の実施形態において、各 L^P は、独立に、式 VII 、 $VII-a-1$ 又は $VII-a-2$ の構造又はその塩形態を有し、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物又はその塩である構造であり、 W は、 O 又は S であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式 VII の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式 VII の構造又はその塩を有し、式中、 W は、 O 又は S であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式 $VII-a-1$ の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式 $VII-a-1$ の構造又はその塩を有し、式中、 W は、 O 又は S であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式 $VII-a-2$ の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式 $VII-a-2$ の構造又はその塩を有し、式中、 W は、 O 又は S であり、 X 及び Y 及び Z は、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式 $VII-b$ の構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式 $VII-b$ の構造又はその塩を有し、式中、 X 及び Y 及び

Zは、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式V I I - cの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式V I I - cの構造又はその塩を有し、式中、X及びY及びZは、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式V I I - dの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式V I I - dの構造又はその塩を有し、式中、X及びY及びZは、 $-O-$ である。一部の実施形態において、 L^P は、式V I I - eの構造又はその塩を有する。一部の実施形態において、 L^P は、式V I I - eの構造又はその塩を有し、式中、X及びY及びZは、 $-O-$ である。一部の実施形態において、Lは、天然リン酸結合である。一部の実施形態において、Lは、ホスホロチオエート結合又はその塩形態である。一部の実施形態において、各Lは、独立に、天然リン酸結合又はホスホロチオエート結合又はその塩である。

10

【0611】

一部の実施形態において、少なくとも1つの L^P がWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、約1~20個の L^P がWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個の L^P がWを含み、式中、Wは、Sである。一部の実施形態において、少なくとも1つの L^P がWを含み、式中、Wは、Oである。一部の実施形態において、約1~20個の L^P がWを含み、式中、Wは、Oである。一部の実施形態において、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個の L^P がWを含み、式中、Wは、Oである。

20

【0612】

一部の実施形態において、zは、1である。一部の実施形態において、zは、2である。一部の実施形態において、zは、3である。一部の実施形態において、zは、4である。一部の実施形態において、zは、5である。一部の実施形態において、zは、6である。一部の実施形態において、zは、7である。一部の実施形態において、zは、8である。一部の実施形態において、zは、9である。一部の実施形態において、zは、10である。一部の実施形態において、zは、11である。一部の実施形態において、zは、12である。一部の実施形態において、zは、13である。一部の実施形態において、zは、14である。一部の実施形態において、zは、15である。一部の実施形態において、zは、16である。一部の実施形態において、zは、17である。一部の実施形態において、zは、18である。一部の実施形態において、zは、19である。一部の実施形態において、zは、20である。一部の実施形態において、zは、21である。一部の実施形態において、zは、22である。一部の実施形態において、zは、23である。一部の実施形態において、zは、24である。一部の実施形態において、zは、25である。一部の実施形態において、zは、26である。一部の実施形態において、zは、27である。一部の実施形態において、zは、28である。一部の実施形態において、zは、29である。一部の実施形態において、zは、30である。一部の実施形態において、zは、少なくとも2である。一部の実施形態において、zは、少なくとも3である。一部の実施形態において、zは、少なくとも4である。一部の実施形態において、zは、少なくとも5である。一部の実施形態において、zは、少なくとも6である。一部の実施形態において、zは、少なくとも7である。一部の実施形態において、zは、少なくとも8である。一部の実施形態において、zは、少なくとも9である。一部の実施形態において、zは、少なくとも10である。一部の実施形態において、zは、少なくとも11である。一部の実施形態において、zは、少なくとも12である。一部の実施形態において、zは、少なくとも13である。一部の実施形態において、zは、少なくとも14である。一部の実施形態において、zは、少なくとも15である。一部の実施形態において、zは、少なくとも16である。一部の実施形態において、zは、少なくとも17である。一部の実施形態において、zは、少なくとも18である。一部の実施形態において、zは、少なくとも19である。一部の実施形態において、zは、少なくとも20である。一部の実施形態において、zは、少なくとも21である。一部の実施形態において、zは、少なくとも22である。

30

40

50

一部の実施形態において、 z は、少なくとも 23 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 24 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 25 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 26 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 27 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 28 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 29 である。一部の実施形態において、 z は、少なくとも 30 である。

【0613】

一部の実施形態において、 L^3E は、 $-L^S-$ 又は $-L^S-L^S-$ である。一部の実施形態において、 L^3E は、 $-L^S-$ である。一部の実施形態において、 L^3E は、 $-L^S-L^S-$ である。一部の実施形態において、 L^3E は、共有結合である。一部の実施形態において、 L^3E は、オリゴヌクレオチド合成において使用されるリンカーである。一部の実施形態において、 L^3E は、固相オリゴヌクレオチド合成において使用されるリンカーである。各種のリンカーが公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、リンカーは、コハク酸リンカー ($-O-C(O)-CH_2-CH_2-C(O)-$) である。一部の実施形態において、リンカーは、オキサリルリンカー ($-O-C(O)-C(O)-$) である。一部の実施形態において、 L^3E は、スクシニル-ピペリジンリンカー (SP) リンカーである。一部の実施形態において、 L^3E は、スクシニルリンカーである。一部の実施形態において、 L^3E は、Q-リンカーである。

【0614】

一部の実施形態において、 R^3E は、 $-R'$ 、 $-L^S-R'$ 、 $-OR'$ 又は固体支持体である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-R'$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-L^S-R'$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、固体支持体である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 $-L^3-R^3E$ は、 $-H$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 $-L^3-R^3E$ は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。一部の実施形態において、 R^3E は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OH$ である。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、水素でない。一部の実施形態において、 R^3E は、 $-OR'$ であり、式中、 R' は、任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。一部の実施形態において、 R^3E は、3' 末端キャップ (例えば、RNAi 技術において使用されるもの) である。

【0615】

一部の実施形態において、 R^3E は、固体支持体である。一部の実施形態において、 R^3E は、オリゴヌクレオチド合成のための固体支持体である。各種の固体支持体が公知であり、本開示において利用することができる。一部の実施形態において、固体支持体は、HCP である。一部の実施形態において、固体支持体は、CPG である。

【0616】

一部の実施形態において、 s は、0~20 である。一部の実施形態において、 s は、1~20 である。一部の実施形態において、 s は、1 である。一部の実施形態において、 s は、2 である。一部の実施形態において、 s は、3 である。一部の実施形態において、 s は、4 である。一部の実施形態において、 s は、5 である。一部の実施形態において、 s は、6 である。一部の実施形態において、 s は、7 である。一部の実施形態において、 s は、8 である。一部の実施形態において、 s は、9 である。一部の実施形態において、 s は、10 である。一部の実施形態において、 s は、11 である。一部の実施形態において、 s は、12 である。一部の実施形態において、 s は、13 である。一部の実施形態において、 s は、14 である。一部の実施形態において、 s は、15 である。一部の実施形態において、 s は、16 である。一部の実施形態において、 s は、17 である。一部の実施形態において、 s は、18 である。一部の実施形態において、 s は、19 である。一部の実施形態において、 s は、20 である。

【0617】

一部の実施形態において、各環 A^S は、独立に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0～10 個のヘテロ原子を有する任意選択で置換されている 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環である。一部の実施形態において、環 A は、任意選択で置換されている環であり、この環は、本開示に記載されるとおりである。一部の実施形態において、環は、



である。一部の実施形態において、環は、



である。一部の実施形態において、環 A は糖部分の環であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、環 A は修飾糖部分の環であるか又はそれを含む。

【0618】

一部の実施形態では、提供される化合物は、1つ若しくは複数の二価又は多価の、任意選択で置換された環、例えば環 A、環 A^S 、環 A' 、 $-Cy-$ 、 Cy 、一緒になった 2 つ以上の R 基 (R 及び R' であり得る変数 (の組み合わせ)) により形成されるものを含む。一部の実施形態では、環は、脂環式、アリール、ヘテロアリール又は二価若しくは多価を除く R について記載したヘテロシクリル基である。当業者には理解されるように、他の変数の要件、例えばヘテロ原子、原子価などの数が満たされれば、1つの変数、例えば環 A について記載される環部分は、他の変数、例えば環 A' 、 $-Cy-$ 、 Cy などにも適用可能であり得る。環の例を本開示に詳細に記載する。

【0619】

一部の実施形態では、例えば、環 A、環 A^S 、R などにおける環は、任意選択で置換されており、これは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する、3～20 員単環、二環若しくは多環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員環の単環式、二環式又は多環式の環であり、ここで、環は、 $-N(R^6)-$ 部分を含む。

【0620】

一部の実施形態では、環は、その範囲内の任意のサイズ、例えば 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 若しくは 20 員であり得る。

【0621】

一部の実施形態では、環は、単環式である。一部の実施形態では、環は、飽和単環式である。一部の実施形態では、環は、単環式且つ部分不飽和である。一部の実施形態では、環は、単環式且つ芳香族である。

【0622】

一部の実施形態では、環は、二環式である。一部の実施形態では、環は、多環式である。一部の実施形態では、二環又は多環は、2 つ以上の単環部分を含み、それらの各々は、飽和、部分不飽和又は芳香族であり得、それらの各々は、ヘテロ原子を全く含まないか又は 1～10 個のヘテロ原子を含有し得る。一部の実施形態では、二環又は多環は、飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、1つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、ヘテロ原子を含有しない部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、1つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する部分飽和単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環

10

20

30

40

50

又は多環は、ヘテロ原子を含有しない芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、1つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する芳香族単環を含む。一部の実施形態では、二環又は多環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、1つ若しくは複数のヘテロ原子を含有する。一部の実施形態では、二環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は1つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、二環は、芳香環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は1つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、飽和環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は1つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環と部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は1つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、多環は、芳香環、飽和環及び部分飽和環を含み、それらの各々は、独立に、ヘテロ原子を含まないか又は1つ若しくは複数のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも1個の窒素原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも1個の酸素原子を含む。一部の実施形態では、環は、少なくとも1個の硫黄原子を含む。

【0623】

本開示により当業者には理解されるように、環は、典型的に、任意選択で置換されている。一部の実施形態では、環は、非置換である。一部の実施形態では、環は、置換されている。一部の実施形態では、環は、その炭素原子の1つ又は複数の置換されている。一部の実施形態では、環は、そのヘテロ原子の1つ又は複数の置換されている。一部の実施形態では、環は、その炭素原子の1つ又は複数の置換及びそのヘテロ原子の1つ又は複数の置換されている。一部の実施形態では、2つ以上の置換基を同じ環原子に配置することができる。一部の実施形態では、全ての利用可能な原子が置換される。一部の実施形態では、利用可能な環原子の全てが置換されているわけではない。一部の実施形態において、環が他の構造に連結していると指示される提供される構造（例えば、



にあるとおりの環 A^S) において、「任意選択で置換されている」とは、既に連結されている構造に加え、存在する場合には残りの置換可能な環位置が任意選択で置換されることを意味する（例えば、



では、環 A^S は、R^{5S} - L^S -、t 個の R^S、-O- 及び - に加えて、任意選択で1つ以上の置換基を有し得る）。

【0624】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₃ ~ C₃₀ 脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₃ ~ C₂₀ 脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 C₃ ~ C₁₀ 脂環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 3 ~ 30 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 3 ~ 7 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 3 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 4 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 5 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 6 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価 7 員飽和若しくは部分不飽和炭素環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロヘキシル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロペンチル環である。一部の実施形態では、環は

、二価又は多価シクロブチル環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価シクロプロピル環である。

【0625】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価C₆～30アリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価フェニル環である。

【0626】

一部の実施形態では、環は、二価又は多価8～10員二環式飽和、部分不飽和若しくはアリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価8～10員二環式飽和環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価8～10員二環式部分不飽和環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価8～10員二環式アリール環である。一部の実施形態では、環は、二価又は多価ナフチル環である。

10

【0627】

一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5～30員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～10個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5～30員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5～30員ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5～30員ヘテロアリール環である。

20

【0628】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5～6員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、硫黄及び酸素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5～6員単環式ヘテロアリール環である。

【0629】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5員単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、二価又は多価6員単環式ヘテロアリール環である。

30

【0630】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環単環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピロリル、フラニル又はチエニル環である。

【0631】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、1個の窒素原子及び硫黄又は酸素から選択される追加のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル又はイソオキサゾリル環である。

40

【0632】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のトリアゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリル環である。

【0633】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のテトラゾリル、オキサトリアゾリル及びチアトリアゾリル環である。

50

【0634】

一部の実施形態において、環は、1～4個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、1～3個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、1～2個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、4個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、3個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、2個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、1個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル又はテトラジニル環である。

10

【0635】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の8～10員環二環式ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザビシクロ[3.2.1]オクタニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズイミダゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾチアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズオキサゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインダゾリル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。

20

30

【0636】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。

40

【0637】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5,6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾフラニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の

50

ベンゾ [b] チエニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズイミダゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾチアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズオキサゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインダゾリル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 3 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 4 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 5 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 5, 6-縮合ヘテロアリアル環である。

【0638】

一部の実施形態において、環は、二価又は多価の 1, 4-ジヒドロピロロ [3, 2-b] ピロリル、4H-フロ [3, 2-b] ピロリル、4H-チエノ [3, 2-b] ピロリル、フロ [3, 2-b] フラニル、チエノ [3, 2-b] フラニル、チエノ [3, 2-b] チエニル、1H-ピロロ [1, 2-a] イミダゾリル、ピロロ [2, 1-b] オキサゾリル又はピロロ [2, 1-b] チアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のジヒドロピロロイミダゾリル、1H-フロイミダゾリル、1H-チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H-ピロロオキサゾリル、4H-ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H-ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H-イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ [5, 1-b] チアゾリル環である。

【0639】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のイソキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 2 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 6, 6-縮合ヘテロアリアル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキナゾリン又はキノキサリンである。

【0640】

一部の実施形態では、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する、二価又は多価 3~30 員複素環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1~10 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3~30 員環複素環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3~30 員環複素環である。一部の実施形態において、環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1~5 個のヘテロ原子を有する二価又は多価の 3~30 員環複素環である。

【0641】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される 1~3 個のヘテ

。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の4員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の4員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の4員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、環は、2個の酸素原子を有する二価又は多価の4員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、2個の窒素原子を有する二価又は多価の4員環部分不飽和複素環である。

【0644】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、環は、2個の酸素原子を有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、2個の窒素原子を有する二価又は多価の5員環部分不飽和複素環である。

【0645】

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6員環飽和又は部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、窒素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は、酸素である。一部の実施形態において、環は、ヘテロ原子を1個のみ有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環であり、ここで、ヘテロ原子は硫黄である。一部の実施形態において、環は、2個の酸素原子を有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、2個の窒素原子を有する二価又は多価の6員環部分不飽和複素環である。

【0646】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の3～7員環飽和又は部分不飽和複素環である。特定の実施形態において、環は、二価又は多価のオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、ジオキサラニル、オキサチオラニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチオラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジチアニル、ジオキセパニル、オキサゼパニル、オキサチエパニル、ジチエパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、オキセパノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、アゼパノニル、ジヒドロチオフェノニル、テトラヒドロチオピラノニル、チエパノニル、オキサゾリジノニル、オキサジナノニル (oxazinonyl)、オキサゼパノニル、ジオキサラノニル、ジオキサノニル、ジオキセパノニル、オキサチオリノニル (oxa

10

20

30

40

50

thiolinonyl)、オキサチアノニル(oxathianonyl)、オキサチエパノニル、チアゾリジノニル、チアジナノニル(thiazinanonyl)、チアゼパノニル、イミダゾリジノニル、テトラヒドロピリミジノニル、ジアゼパノニル、イミダゾリジンジオニル、オキサゾリジンジオニル、チアゾリジンジオニル、ジオキサランジオニル、オキサチオランジオニル、ピペラジンジオニル、モルホリンジオニル、チオモルホリンジオニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフエニル又はテトラヒドロチオピラニル環である。

【0647】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5～6員環部分不飽和単環である。特定の実施形態において、環は、二価又は多価のテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル又はオキサゾリニル基である。

10

【0648】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する、二価又は多価7～10員二環式飽和若しくは部分不飽和複素環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のイソインドリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザビシクロ[3.2.1]オクタニル環である。

20

【0649】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する、二価又は多価8～10員二環式ヘテロアリール環である。

【0650】

一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態では、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する、二価又は多価5, 6-融合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価の1, 4-ジヒドロピロロ[3, 2-b]ピロリル、4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、4H-チエノ[3, 2-b]ピロリル、フロ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]チエニル、1H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾリル、ピロロ[2, 1-b]オキサゾリル又はピロロ[2, 1-b]チアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のジヒドロピロロイミダゾリル、1H-フロイミダゾリル、1H-チエノイミダゾリル、フロオキサゾリル、フロイソオキサゾリル、4H-ピロロオキサゾリル、4H-ピロロイソオキサゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイソオキサゾリル、4H-ピロロチアゾリル、フロチアゾリル、チエノチアゾリル、1H-イミダゾイミダゾリル、イミダゾオキサゾリル又はイミダゾ[5, 1-b]チアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5, 6-縮合ヘテロアリール環である。

30

40

【0651】

50

一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾフラニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾ[b]チエニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のアザインドリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズイミダゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンゾチアゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のベンズオキサゾリル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のインダゾリル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のオキサゾロピリジイル、チアゾロピリジニル又はイミダゾピリジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のプリニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、オキサゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル又はイミダゾピリダジニル環である。特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の5，6－縮合ヘテロアリール環である。

【0652】

特定の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。他の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のイソキノリニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される2個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のキナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル又はナフチリジニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される3個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピリドピリミジニル、ピリドピリダジニル、ピリドピラジニル又はベンゾトリアジニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される4個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。一部の実施形態において、環は、二価又は多価のピリドトリアジニル、プテリジニル、ピラジノピラジニル、ピラジノピリダジニル、ピリダジノピリダジニル、ピリミドピリダジニル又はピリミドピリミジニル環である。一部の実施形態において、環は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される5個のヘテロ原子を有する二価又は多価の6，6－縮合ヘテロアリール環である。

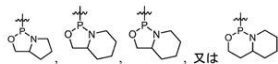
【0653】

一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、典型的に、任意選択で置換されており、これは、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和5～7員環である。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まな

い単環式飽和 5 員環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和 6 員環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に追加ヘテロ原子を含まない単環式飽和 7 員環である。

【0654】

一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する、二環式、飽和、部分不飽和若しくはアリール 5 ～ 30 員環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する、二環式、飽和、部分不飽和若しくはアリール 5 ～ 30 員環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和 8 ～ 10 員二環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和 8 員二環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和 9 員二環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、追加ヘテロ原子を含まない二環式且つ飽和 10 員二環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、二環式であり、且つ 5 員環に融合した 5 員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、二環式であり、且つ 6 員環に融合した 5 員環を含む。一部の実施形態では、5 員環は、1 つ又は複数の介在窒素、リン及び酸素原子を環原子として含む。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、



の骨格構造を有する環系を含む。

【0655】

一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する、多環式、飽和、部分不飽和若しくはアリール 3 ～ 30 員環である。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、存在する場合、介在ヘテロ原子以外に、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する、多環式、飽和、部分不飽和若しくはアリール 3 ～ 30 員環である。

【0656】

一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1 つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む 5 ～ 10 員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1 つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む 5 ～ 9 員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1 つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む 5 ～ 8 員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1 つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む 5 ～ 7 員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1 つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む 5 ～ 6 員単環を含む。

【0657】

一部の実施形態では、一緒になった 2 つ以上の基により形成される環は、単環、二環若

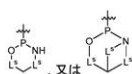
しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む5員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む6員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む7員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む8員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む9員単環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、1つ又は複数の介在窒素、リン及び／若しくは酸素原子を含む10員単環を含む。

【0658】

一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される5員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される6員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される7員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される8員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される9員環を含む。一部の実施形態では、一緒になった2つ以上の基により形成される環は、単環、二環若しくは多環式であり、その環原子が、炭素原子と、介在窒素、リン及び酸素原子とから構成される10員環を含む。

【0659】

一部の実施形態において、2つ以上の基が一緒になって形成される環は、



の骨格構造を有する環系を含む。

【0660】

一部の実施形態では、本明細書に記載の環は、非置換である。一部の実施形態では、本明細書に記載の環は、置換されている。一部の実施形態では、置換基は、本開示に提供される化合物の例に記載されるものから選択される。

【0661】

一部の実施形態において、提供される特徴、例えば純度（例えば、全体的な純度、ジアステレオマー純度、エナンチオマー純度等）、選択性（例えば、全体的な選択性、領域選択性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性等）、レベル（例えば、所定のレベル（オリゴヌクレオチド、キラル補助剤等の）、活性のレベル等）等は、パーセンテージ又はパーセンテージの範囲として記載される。パーセンテージは、提供される範囲内の任意のパーセンテージであり得る。例えば、一部の実施形態において、存在する場合には範囲に応じて、パーセンテージは、約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、存在する場合には範囲に応じて、パーセンテ

50

%である。一部の実施形態において、パーセンテージは、約 99 % である。一部の実施形態において、パーセンテージは、1 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、2 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、3 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、4 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、5 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、10 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、15 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、20 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、25 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、30 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、35 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、40 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、45 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、50 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、55 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、60 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、65 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、70 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、75 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、80 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、85 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、90 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、91 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、92 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、93 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、94 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、95 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、96 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、97 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、98 % 未満である。一部の実施形態において、パーセンテージは、99 % 未満である。

【0662】

提供される方法は、室温よりも高い及び／又は低い温度の使用を含み得る。一部の実施形態において、例えばホスホロアミダイトを形成する反応における提供される方法は、約 -78、-75、-70、-65、-60、-55、-50、-45、-40、-35、-30、-25、-20、-15、-10、-5、0、5、10、15 又は 20 °C 以下の温度など、低温の使用を含む。一部の実施形態において、例えばホスホロアミダイトを形成する反応における提供される方法は、約 25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140 又は 150 °C 以上など、高温の使用を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、低温から別の低温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、低温から室温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、室温から高温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、低温から高温への温度上昇を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、高温から別の高温への温度低下を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、高温から室温への温度低下を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、室温から低温への温度低下を含む。一部の実施形態において、提供される方法は、高温から低温への温度低下を含む。

【0663】

提供される方法では、様々な溶媒が使用に好適である。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトを形成するための反応は、エーテルを含む溶媒中で実施される。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトを形成するための反応は、THF を含む溶媒中で実施される。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトを形成するための反応は、THF 中で実施される。好適な溶媒は、広く公知であり（例えば、米国特許出願公開第 2011/029412 号明細書、米国特許出願公開第 2015/021100 号明細書、米国特許出願公開第 2017/003739 号明細書、国際公開第 2017/015555 号パンフレット、国際公開第 2017/062862 号パンフレット、国際公開第 2

10

20

30

40

50

017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレット（これらの各々の溶媒は、参照により本明細書に援用される）にあるもの）、本開示において利用することができる。

【0664】

一部の実施形態において、1つ以上のステップは、不活性ガス下で実施される。一部の実施形態において、ホスホロアミダイトの形成は、不活性ガス下で実施される。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド合成サイクルの1つ以上のステップは、不活性ガス下で実施される。一部の実施形態において、不活性ガスは、アルゴンである。一部の実施形態において、不活性ガスは、窒素である。

10

【0665】

一部の実施形態において、1つ以上のステップは、昇圧下で実施される。一部の実施形態において、1つ以上のステップは、真空下で実施される。一部の実施形態において、ろ過は、真空下で実施される。

【0666】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物又はその塩、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c、VI-c-1、VI-c-2、VI-d若しくはVI-eの化合物若しくはその塩又は式VIIのオリゴヌクレオチド若しくはその塩等は、約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%又はそれより高い純度を有する。一部の実施形態において、純度は、約50%以上である。一部の実施形態において、純度は、約55%以上である。一部の実施形態において、純度は、約60%以上である。一部の実施形態において、純度は、約65%以上である。一部の実施形態において、純度は、約70%以上である。一部の実施形態において、純度は、約75%以上である。一部の実施形態において、純度は、約80%以上である。一部の実施形態において、純度は、約85%以上である。一部の実施形態において、純度は、約90%以上である。一部の実施形態において、純度は、約91%以上である。一部の実施形態において、純度は、約92%以上である。一部の実施形態において、純度は、約93%以上である。一部の実施形態において、純度は、約94%以上である。一部の実施形態において、純度は、約95%以上である。一部の実施形態において、純度は、約96%以上である。一部の実施形態において、純度は、約97%以上である。一部の実施形態において、純度は、約98%以上である。一部の実施形態において、純度は、約99.5%以上である。

20

30

【0667】

一部の実施形態において、提供される化合物、例えばキラル補助剤、ホスホロアミダイト、オリゴヌクレオチド等は、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも60%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも70%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも80%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも85%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも90%のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも91%の

40

50

ジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 92 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 93 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 94 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 95 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 96 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 97 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 98 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 99 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物は、少なくとも 99.5 % のジアステレオマー純度を有する。

10

【0668】

一部の実施形態において、提供される化合物のキラル要素、例えばキラル中心（炭素、リン等）は、60 % ~ 100 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、提供される化合物のキラル要素、例えばキラル中心（炭素、リン等）は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル要素は、キラル炭素である。一部の実施形態において、キラル要素は、キラルリン（例えば、キラルなインターヌクレオチド結合における結合リン原子）である。一部の実施形態において、キラル要素は、少なくとも 60 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 70 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 80 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 85 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 90 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 91 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 92 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 93 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 94 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 95 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 96 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 97 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 98 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 99 % のジアステレオマー純度を有する。一部の実施形態において、キラル中心は、少なくとも 99.5 % のジアステレオマー純度を有する。

20

30

【0669】

一部の実施形態において、本開示は、高い立体選択性を伴う方法、例えばキラル補助剤、ホスホロアミダイト、オリゴヌクレオチド等を調製する方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高いジアステレオ選択性を伴う方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高いエナンチオ選択性を伴う方法を提供する。一部の実施形態において、本開示は、高いジアステレオ選択性及び高いエナンチオ選択性の両方を伴う方法を提供する。一部の実施形態において、選択性は、約 60 % ~ 100 % である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、ジアステレオ選択性は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実施形態において、エナンチオ選択性は、少なくとも 60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % 又は 99 % である。一部の実

40

50

施形態において、ジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性の両方は、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも60%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも70%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも80%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも85%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも90%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも91%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも92%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも93%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも94%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも95%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも96%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも97%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも98%である。一部の実施形態において、選択性は、少なくとも99.5%である。

10

【0670】

本明細書において実証されたとおり、提供される技術は、意外にも、収率及び／又は純度を改善することができる。一部の実施形態において、絶対的改善は、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超える。一部の実施形態において、絶対的改善は、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又はそれを超えてより高い。一部の実施形態において、提供される技術による収率は、約80%より高い一方、対応する技術による収率は、約60%より低い（20%より高い絶対的改善に対応する）。一部の実施形態において、対応する技術との相対的な改善は、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%又はそれを超えてより高い。

20

【0671】

一部の実施形態において、当業者が容易に理解するとおり、提供されるオリゴヌクレオチド組成物中でオリゴヌクレオチドは、塩として存在し得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチド組成物は、医薬組成物である。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、薬学的に許容可能な塩として存在する。

30

【0672】

一部の実施形態において、オリゴヌクレオチドには、1つ以上の脂質部分、1つ以上のターゲティング部分及び／又は1つ以上の炭水化物部分が、独立に、且つ任意選択で取り込まれ得る。一部の実施形態において、提供されるオリゴヌクレオチドは、1つ以上の脂質部分、1つ以上のターゲティング部分及び／又は1つ以上の炭水化物部分を含む。例示的な脂質部分、ターゲティング部分及び炭水化物部分は、広く公知であり（例えば、米国特許出願公開第2015/0211006号明細書、米国特許出願公開第2017/0037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット及び国際公開第2018/098264号パンフレット（これらの各々の脂質部分、ターゲティング部分及び炭水化物部分は参照により本明細書に援用される）にあるもの）、本開示において利用することができる。

40

【0673】

一部の実施形態において、本開示は、提供されるオリゴヌクレオチドのマルチマーを提

50

供する。一部の実施形態において、本開示は、各々が独立に式V I I Iの構造又はその塩を有する提供されるオリゴヌクレオチドのマルチマーを提供する。一部の実施形態において、提供されるマルチマーは、同じ構造のオリゴヌクレオチドのものである。一部の実施形態において、提供されるマルチマーは、異なる構造のオリゴヌクレオチドのものである。

【0674】

特に指定されない限り、本明細書に示される構造には、あらゆる異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又は配座））形態の構造が含まれることも意図される。特に指定されない限り、本開示の化合物のあらゆる互変異性形態が含まれる。加えて、特に指定されない限り、本明細書に示される構造には、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意図される。例えば、水素が重水素及び／又はトリチウムに置き換えられていること又は炭素が ^{11}C 、 ^{13}C 及び／又は ^{14}C によって置き換えられていることを除けば本構造を有する化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツール又は生物学的アッセイのプロープとして有用である。特記しない限り、化合物、例えばオリゴヌクレオチド等には、その塩が含まれる。

【0675】

一部の実施形態において、提供される化合物は、同位体標識される。一部の実施形態において、標識された化合物は、1つ以上の特性の診断、検出、調節、活性の調節等に有用である。一部の実施形態において、同位体標識は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 等から選択される。一部の実施形態において、同位体標識は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 及び ^{35}S から選択される。一部の実施形態において、同位体は、安定同位体である。一部の実施形態において、同位体は、 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 及び ^{18}O から選択される。一部の実施形態において、同位体は、放射性である。一部の実施形態において、同位体は、 ^3H 、 ^{32}P 及び ^{35}S から選択される。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^2H 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^3H 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{11}C 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{13}C 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{14}C 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{15}N 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{18}O 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{32}P 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、 ^{35}S 標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、同位体標識を1つ含み、且つ1つのみ含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、2種以上の同位体標識を含む。一部の実施形態において、提供される化合物は、1種以上の同位体標識を含み、その各々は、独立に、天然レベルの少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、50、100、1,000、5,000、10,000倍又はそれを超えて濃縮される。一部の実施形態において、標識は、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の原子%である。一部の実施形態において、標識は、少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の原子%である。一部の実施形態において、1つ以上の位置における本質的に全ての原子が標識される（99%より高い原子%）。

【0676】

オリゴヌクレオチドの骨格の立体化学パターン及び／又は特定のインターヌクレオチド結合の立体化学の確認又は同定及び／又は1つ以上のキラルなインターヌクレオチド結合のジアステレオ選択性の決定には、本明細書に記載される又は当技術分野において公知の様々な方法を利用することができる。有用な技術には、非限定的な例として：NMR（例えば、1D（一次元）及び／又は2D（二次元） ^1H - ^{31}P HETCOR（異核相関分

10

20

30

40

50

光法))、HPLC、RP-HPLC、質量分析法、LC-MS及び／又は立体特異的ヌクレアーゼが含まれる。一部の実施形態において、立体特異的ヌクレアーゼには、Rp配置のインターヌクレオチド結合（例えば、Rp配置のPS）に特異的なベンゾナーゼ、ミクロコッカスヌクレアーゼ及びsvPDE（ヘビ毒ホスホジエステラーゼ）；及びSp配置のインターヌクレオチド結合（例えば、Sp配置のPS）に特異的なヌクレアーゼP1、マングビーンヌクレアーゼ及びヌクレアーゼS1が含まれる。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、本開示は、少なくとも一部の場合、特定のヌクレアーゼの立体特異性を、糖の修飾（例えば2'-修飾）によるか、塩基配列によるか、又は立体化学的コンテキストによって変化させ得ることを指摘しておく。例えば、少なくとも一部の場合、Rpインターヌクレオチド結合に特異的なベンゾナーゼ及びミクロコッカスヌクレアーゼは、両方ともPS Spインターヌクレオチド結合に隣接するPS Rpインターヌクレオチド結合を切断することができなかった。

10

【0677】

とりわけ、本開示は、以下の例示的实施形態を提供する。

【0678】

1. 複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法であって、

a) カップリングステップであって、

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

20

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

を含み、

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

b) 任意選択で、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

30

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

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

c) 修飾ステップであって、

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

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

40

を含み；

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

d) 任意選択で、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

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

を含み；

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

50

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

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

f) 任意選択で、ステップb)～e)を複数回繰り返すこと
を含む、方法。

【0679】

2. 1つ以上のサイクルを含む、複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物を調製する方法であって、各サイクルは、独立に、

a) カップリングステップであって、

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

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

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

b) 任意選択で、修飾前キャッピングステップであって、

カップリング生成物組成物を修飾前キャッピング試薬系と接触させること；及び

カップリング生成物組成物の1つ以上の官能基をキャッピングすること

を含み；

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

c) 修飾ステップであって、

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

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

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

d) 任意選択で、修飾後キャッピングステップであって、

修飾生成物組成物を修飾後キャッピング試薬系と接触させること；及び

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

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

e) 任意選択で、脱ブロック化ステップであって、

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

遊離ヒドロキシル基を各々が独立に含む複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチ

10

20

30

40

50

ドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、脱ブロック化ステップを含む、方法。

【0680】

3. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、

修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾後キャッピングステップは、酸素でない原子に結合した結合リンを各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、方法；又は

修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾前キャッピング試薬系は、修飾後試薬系と異なる、方法；又は

修飾前キャッピング試薬系が複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの複数の非ヒドロキシル基をキャッピングする修飾前キャッピングステップと、硫化を含む修飾ステップとを含み、この硫化は、 $P=S$ 部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法；又は

キラル中心を含み、且つ同じ組成を有する修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%のオリゴマー化合物がキラル中心において同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御された少なくとも1つのキラル中心を含む結合を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、修飾後キャッピングステップを含む、方法；又は

修飾後キャッピングステップと、オリゴマー化合物の単量体単位を含むキラルなパートナー化合物を含むカップリング試薬系であって、キラルなパートナー化合物が単量体単位内にはないキラル原子を含むカップリング試薬系とを含む、方法；又は

カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、その修飾前キャッピング試薬系がエステル化触媒を含まず、且つキャッピングしようとする複数のオリゴヌクレオチドに修飾前キャッピング試薬系が接触したときにエステル化触媒に変換される薬剤を含まない、方法；

カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、修飾前キャッピングステップは、ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする、方法。

【0681】

4. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾後キャッピングステップは、酸素でない原子に結合した結合リンを各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、方法。

【0682】

5. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの両方を含み、修飾前キャッピングステップと修飾後キャッピングステップとの間に修飾ステップ以外のステップがなく、修飾前キャッピング試薬系は、修飾後試薬系と異なる、方法。

【0683】

6. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系が複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの複数の非ヒドロキシル基をキャッピングする修飾前キャッピングステップと、硫化を含む修飾ステップとを含み、この硫化は、 $P=S$ 部分を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法。

【0684】

7. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、キラル中心を含み、且つ同じ組成を有する修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%のオリゴマー化合物がキラル中心において同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御された少なくとも1つのキラル中心を含む結合を各々が独立に含む複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を接触させることを含む、修飾後キャッピングステップを含む、方法。

【0685】

8. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップと、オリゴマー化合物の単量体単位を含むキラルなパートナー化合物を含むカップリング試薬系であって、キラルなパートナー化合物は、単量体単位内にないキラル原子を含む、カップリング試薬系とを含む、方法。

10

【0686】

9. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、その修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒を含まず、且つキャッピングしようとする複数のオリゴヌクレオチドに修飾前キャッピング試薬系が接触したときにエステル化触媒に変換される薬剤を含まない、方法。

20

【0687】

10. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリングステップ、修飾ステップ及びカップリングステップと修飾ステップとの間の1つ以上の修飾前キャッピングステップを含み、カップリングステップと修飾ステップとの間の各修飾前キャッピングステップについて、修飾前キャッピングステップは、ヒドロキシル基よりもアミノ基を選択的にキャッピングする、方法。

【0688】

11. オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、
リン原子又は糖炭素原子でないキラル原子を含むキラルヌクレオシドホスホロアミダイトを提供すること；及び
修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化ステップ又は次のカップリングステップ前の修飾後キャッピングステップを含む、方法。

30

【0689】

12. 1つ以上のサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、サイクルの各々は、独立に、
硫化又は酸化を含む修飾ステップの直前の修飾前キャッピングステップ及び修飾ステップの直後の修飾後キャッピングステップを含む、方法。

【0690】

13. オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、
ヌクレオシド単位内にないキラル中心に結合するキラルな結合リン原子を含むオリゴヌクレオチド中間体を提供すること；及び
修飾ステップ後、但し次の脱ブロック化ステップ又は次のカップリングステップ前の修飾後キャッピングステップを含む、方法。

40

【0691】

14. 実施形態11～13の何れか1つの実施形態であって、修飾後キャッピングステップは、実施形態1の修飾後キャッピングステップである、実施形態。

【0692】

15. 実施形態11～14の何れか1つの実施形態であって、カップリングステップを

50

含む、実施形態。

【0693】

16. 実施形態11～14の何れか1つの実施形態であって、実施形態1のカップリングステップを含む、実施形態。

【0694】

17. 実施形態11～16の何れか1つの実施形態であって、修飾前キャッピングステップを含む、実施形態。

【0695】

18. 実施形態11～16の何れか1つの実施形態であって、実施形態1の修飾前キャッピングステップを含む、実施形態。

【0696】

19. 実施形態11～18の何れか1つの実施形態であって、修飾ステップを含む、実施形態。

【0697】

20. 実施形態11～18の何れか1つの実施形態であって、実施形態1の修飾ステップを含む、実施形態。

【0698】

21. 実施形態11～20の何れか1つの実施形態であって、脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【0699】

22. 実施形態11～20の何れか1つの実施形態であって、実施形態1の脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【0700】

23. 1つ以上のサイクルを含む、オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、サイクルの各々は、独立に、以下のステップ：

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

を含む、方法。

【0701】

24. 実施形態23の方法であって、カップリングステップは、実施形態1のカップリングステップである、方法。

【0702】

25. 実施形態23～24の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップを含み、修飾前キャッピングステップは、実施形態1の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0703】

26. 実施形態23～25の何れか1つの方法であって、修飾ステップを含み、修飾ステップは、実施形態1の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0704】

27. 実施形態23～24の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップを含み、修飾後キャッピングステップは、実施形態1の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0705】

28. 実施形態23～24の何れか1つの方法であって、修飾後脱ブロック化ステップを含み、脱ブロック化ステップは、実施形態1の修飾前キャッピングステップである、方法。

【0706】

10

20

30

40

50

29. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップのキャッピング条件は、独立に、エステル化よりもアミド化に選択的又は特異的である、方法。
【0707】

30. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前である1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、強求核剤を含まないか、又はそれが1つ以上の強求核剤を含む場合、1つ以上の強求核剤の各々のレベルは、独立に、適切な参照キャッピング条件と比較して低減される、方法。

【0708】

31. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、強求核剤を含まないか、又はそれが1つ以上の強求核剤を含む場合、1つ以上の強求核剤の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドに対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である、方法。

【0709】

32. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、エステル化触媒を含まないか、又はそれが1つ以上のエステル化触媒を含む場合、1つ以上のエステル化触媒の各々のレベルは、独立に、適切な参照キャッピング条件と比較して低減される、方法。

【0710】

33. カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の1つ以上の修飾前キャッピングステップ

を含むオリゴヌクレオチド合成の方法であって、

カップリングステップ後且つ次の修飾ステップ前の各修飾前キャッピングステップは、独立に、エステル化触媒を含まないか、又はそれが1つ以上のエステル化触媒を含む場合、1つ以上のエステル化触媒の各々のレベルは、独立に、オリゴヌクレオチドの最初に取り込まれるヌクレオシドに対して約0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5又は1当量以下である、方法。

【0711】

34. 実施形態29～33の何れか1つの実施形態であって、修飾前キャッピングステップは、実施形態1の修飾前キャッピングステップである、実施形態。

【0712】

35. 実施形態29～34の何れか1つの実施形態であって、カップリングステップは、実施形態1のカップリングステップである、実施形態。

【0713】

36. 実施形態29～35の何れか1つの実施形態であって、修飾ステップは、実施形態1の修飾ステップである、実施形態。

【0714】

37. 実施形態29～36の何れか1つの実施形態であって、修飾後キャッピングステ

10

20

30

40

50

ップを含む、実施形態。

【0715】

38. 実施形態29～37の何れか1つの実施形態であって、実施形態1の修飾後カップリングステップを含む、実施形態。

【0716】

39. 実施形態29～38の何れか1つの実施形態であって、脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【0717】

40. 実施形態29～39の何れか1つの実施形態であって、実施形態1の脱ブロック化ステップを含む、実施形態。

【0718】

41. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドが支持体に負荷されるカップリングステップを含む、方法。

【0719】

42. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリングステップについて、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドは、支持体に負荷される、方法。

【0720】

43. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIの構造又はその塩を有する、方法。

【0721】

44. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリングステップについて、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIの構造を有する、方法。

【0722】

45. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIの構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、Pでない、方法。

【0723】

46. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIの構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P (=W)$ であり、式中、Wは、O又はSである、方法。

【0724】

47. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIの構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、遊離アミノ基を含有しない、方法。

【0725】

48. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIの構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【0726】

49. 実施形態48の方法であって、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)CH_3$ である、方法。

【0727】

50. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴ

10

20

30

40

50

ヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠの構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、各 X は、独立に、 $-O-$ 又は $-S-$ である、方法。

【0728】

51. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠの構造又はその塩を有し、式中、各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、 Y 及び Z の各々は、 $-O-$ である、方法。

【0729】

52. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠの構造又はその塩を有し、式中、各 $-X-L^S-R^S$ は、独立に、遊離アミノ基を含有しない、方法。

10

【0730】

53. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの各オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠの構造又はその塩を有し、式中、各 R^S は、 $-OH$ である、方法。

【0731】

54. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

20

【0732】

55. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

30

【0733】

56. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドの遊離ヒドロキシル基は、 $5'-OH$ である、方法。

【0734】

57. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、パートナー化合物は、ヌクレオシドホスホロアミダイトであり、ここで、糖単位の各 $-OH$ は、独立に、ブロック化されている、方法。

40

【0735】

58. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、パートナー化合物は、



の構造を有するヌクレオシド単位を含み、式中、 R^S は、 $-OR$ であり、式中、 R は、 $-H$ でない、方法。

【0736】

50

59. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、パートナー化合物は、



の構造を有するヌクレオシド単位を含み、式中、 R^{5s} は、 $-OR$ であり、式中、 R はDMTrである、方法。

【0737】

60. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、パートナー化合物は、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのもの又はその塩である、方法。

10

【0738】

61. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、パートナー化合物は、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩であり、式中、 P^L は、 P である、方法。

20

【0739】

62. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリングステップについて、パートナー化合物は、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IVa、IVa-a、IVa-b、IVa-c-1、IVa-c-2、IVa-d、IVa-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩であり、式中、 P^L は、 P である、方法。

【0740】

63. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング試薬系は、パートナー化合物と活性化剤とを含む、方法。

【0741】

64. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、任意選択で置換されているテトラゾールである、方法。

30

【0742】

65. 実施形態1～61の何れか1つの方法であって、活性化剤は、シアノメチルイミダゾールトリフレート、シアノメチルピロリジントリフレート、ETT、フェニル(2H-テトラゾール-5-イル)メタノン、2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル/トリフルオロスルホン酸(2/1)、2-(1H-イミダゾール-1-イル)アセトニトリル/トリフルオロスルホン酸(2/1)及び2-(ピロリジン-1-イル)アセトニトリル/トリフルオロスルホン酸(2/1)から選択される、方法。

【0743】

66. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、CMIMTである、方法。

40

【0744】

67. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、CMIMTであり、及びパートナーは、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

【0745】

68. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、CMIMTであり、

50

及びパートナー化合物は、ジアステレオマー的に純粋であるカップリングステップを含む、方法。

【0746】

69. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、パートナー化合物は、ジアステレオマー的に純粋である各カップリングステップについて、活性化剤は、C M I M Tである、方法。

【0747】

70. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、C M P Tである、方法。

【0748】

71. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、C M P Tであり、及びパートナーは、式I V、I V-a、I V-b、I V-c-1、I V-c-2、I V-d、I V-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、V I、V I-a、V I-b、V I-c-1、V I-c-2、V I-d又はV I-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

【0749】

72. 実施形態1～71の何れか1つの方法であって、活性化剤は、C M P Tであり、及びパートナー化合物は、ジアステレオマー的に純粋であるカップリングステップを含む、方法。

【0750】

73. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、E T Tである、方法。

【0751】

74. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、E T Tであり、及びパートナーは、式I V、I V-a、I V-b、I V-c-1、I V-c-2、I V-d、I V-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、V I、V I-a、V I-b、V I-c-1、V I-c-2、V I-d又はV I-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

【0752】

75. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、活性化剤は、E T Tであり、及びパートナー化合物は、式I V a、I V a-a、I V a-b、I V a-c-1、I V a-c-2、I V a-d又はI V a-eのもの又はその塩であるカップリングステップを含む、方法。

【0753】

76. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリングステップは、独立に、式V I I-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態を形成する、方法。

【0754】

77. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、1つ以上のカップリングステップは、各々独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成する、方法。

【0755】

78. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、1つ以上のカップリングステップは、各々独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合を形成し、各キラル制御された結合リン（キラル制御されたインターヌクレオチド結合の結合リン）は、独立に、カップリング生成物組成物内で少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%のジアステレオマー純度を有する、方法。

【0756】

79. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、1つ以上のカップリングステップは、各々独立に、キラル制御されていないインターヌクレオチド結合を形成する、方法。

【0757】

80. 前出のステップの何れか1つの方法であって、カップリングステップは、複数の

10

20

30

40

50

カップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

【0758】

81. 前出のステップの何れか1つの方法であって、各カップリングステップは、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、各カップリング生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

【0759】

82. 実施形態80～81の何れか1つの方法であって、カップリングステップについて、カップリング生成物オリゴヌクレオチドの式ⅤⅠⅠⅠの $z(z^{CP})$ は、対応する脱ブロック化されたオリゴヌクレオチドの式ⅤⅠⅠⅠの $z(z^{DB})$ より大きい、方法。

10

【0760】

83. 実施形態80～81の何れか1つの方法であって、カップリングステップについて、 $z^{CP} = z^{DB} + 1$ である、方法。

【0761】

84. 前出のステップの何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、

20



に結合する各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠ-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態である、方法。

【0762】

85. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



30

に結合しない各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、Pでない、方法。

【0763】

86. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



40

に結合しない各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P(=W)$ であり、式中、Wは、O又はSである、方法。

【0764】

87. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



に結合する各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S$

50

—R⁵は、独立に、—L⁷—R¹であるか、又はH—X—L^s—R⁵が式I、I—*a*、I—*a*—1、I—*a*—2、I—*b*、I—*c*、I—*d*、I—*e*、II、II—*a*、II—*b*、III、III—*a*又はIII—*b*の化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、—Hである、方法。

【0765】

88. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、少なくとも1つのカップリングステップについて、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドは、式VIIIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式VIIII中、



10

に結合するL^Pは、独立に、式VIIIIのもの又はその塩形態であり、式中、各—X—L^s—R⁵は、独立に、—L⁷—R¹である、方法。

【0766】

89. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、少なくとも1つのカップリングステップについて、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドは、式VIIIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式VIIII中、



20

に結合するL^Pは、独立に、式VIIIIのもの又はその塩形態であり、式中、各—X—L^s—R⁵は、独立に、H—X—L^s—R⁵が式I、I—*a*、I—*a*—1、I—*a*—2、I—*b*、I—*c*、I—*d*、I—*e*、II、II—*a*、II—*b*、III、III—*a*又はIII—*b*の化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、—Hである、方法。

【0767】

90. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIIIのもの又はその塩であり、式VIIII中、



30

に結合しない各L^Pは、独立に、式VIIIIのもの又はその塩形態であり、式中、各—X—L^s—R⁵は、独立に、—L⁷—R¹であるか、又はH—X—L^s—R⁵が式I、I—*a*、I—*a*—1、I—*a*—2、I—*b*、I—*c*、I—*d*、I—*e*、II、II—*a*、II—*b*、III、III—*a*又はIII—*b*の化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、—C(O)Rである、方法。

【0768】

91. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIIIのもの又はその塩であり、式VIIII中、



40

に結合しない各L^Pは、独立に、式VIIIIのもの又はその塩形態であり、且つ遊離第一級又は第二級アミノ基を含有しない、方法。

【0769】

92. 実施形態90の方法であって、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、—C(O)CH₃である、方法。

【0770】

50

93. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩形態であり、式中、各Xは、独立に、 $-O-$ 又は $-S-$ である、方法。

【0771】

94. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、 $-O-$ である、方法。

【0772】

95. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリングステップを含み、カップリングステップは、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、カップリング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、方法。

【0773】

96. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリングステップは、独立に、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物を提供し、カップリング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、方法。

【0774】

97. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【0775】

98. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドを含むこのカップリング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0776】

99. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、遊離 $-OH$ を各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【0777】

100. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリング生成物組成物は、遊離 $-OH$ を各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【0778】

101. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリング生成物組成物は、遊離 $-OH$ を各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【0779】

102. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリング生成物組成物は、遊離 $-OH$ を各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌク

10

20

30

40

50

レオシドを含む、方法。

【0780】

103. 実施形態99～102の何れか1つの方法であって、遊離-OHは、遊離5'-OHである、方法。

【0781】

104. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、1つのカップリングステップのカップリング試薬系を脱ブロック化された組成物と接触させる時間は、他と異なる、方法。

【0782】

105. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、カップリングステップは、毎回独立に同じ又は異なるカップリング試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

10

【0783】

106. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含む、方法。

【0784】

107. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - L^S - R^S$ のものである、方法。

【0785】

108. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - L^S - R^S$ のものであり、式中、 $R' - C(O) -$ は、 $-L^S - R^S$ のヘテロ原子に結合する、方法。

20

【0786】

109. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - L^S - R^S$ のものであり、式中、 $R' - C(O) -$ は、 $-L^S - R^S$ の酸素、窒素、ハロゲン又は硫黄に結合する、方法。

【0787】

110. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、無水物である、方法。

【0788】

111. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、 $R - NCO$ である、方法。

30

【0789】

112. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、アシル化剤は、 $Ph - NCO$ である、方法。

【0790】

113. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、POSを含み、これは、任意選択でインターヌクレオチド結合を修飾し及びキャッピングする、方法。

【0791】

114. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、塩基を含む、方法。

40

【0792】

115. 実施形態111の方法であって、塩基は、式 $N(R^3)$ のものであり、式中、窒素原子は、 α -置換を有しない、方法。

【0793】

116. 実施形態111の方法であって、塩基は、任意選択で置換されているピリジンである、方法。

【0794】

117. 実施形態111の方法であって、塩基は、2'-位及び6'-位に置換基を含む置換ピリジンである、方法。

【0795】

50

118. 実施形態111の方法であって、塩基は、ピリジンである、方法。
【0796】
119. 実施形態111の方法であって、塩基は、2,6-ルチジンである、方法。
【0797】
120. 実施形態111の方法であって、塩基は、2,6-ルチジンである、方法。
【0798】
121. 実施形態111の方法であって、塩基は、トリエチルアミンである、方法。
【0799】
122. 実施形態111の方法であって、塩基は、DIEAである、方法。
【0800】
123. 実施形態111の方法であって、塩基は、N-メチルモルホリンである、方法。
【0801】
124. 実施形態111の方法であって、塩基は、2-(ジメチルアミノ)アセトニトリルである、方法。
【0802】
125. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、強求核剤を含まず、且つカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含まない、方法。
【0803】
126. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒を含まず、且つカップリング生成物組成物と接触したときにエステル化触媒を提供することのできる試薬を含まない、方法。
【0804】
127. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMAP又はNMIである、方法。
【0805】
128. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、NMIである、方法。
【0806】
129. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMAPである、方法。
【0807】
130. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、強求核剤又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。
【0808】
131. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、エステル化触媒又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。
【0809】
132. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMAP又はNMIである、方法。
【0810】
133. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、NMIである、方法。
【0811】
134. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMAPである、方法。
【0812】
135. 実施形態130~134の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試

10

20

30

40

50

薬系は、低減されたレベルの各強求核剤、カップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる各試薬、各エステル化触媒及びカップリング生成物組成物と接触したときにエステル化触媒を提供することのできる各試薬を含み、この低減されたレベルは、独立に、アシル化剤、塩基又はカップリング生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量以下である、方法。

【0813】

136. 実施形態135の方法であって、低減されたレベルは、独立に、修飾前キャッピング試薬系の全てのアシル化剤に対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2又は0.5当量以下である、方法。

10

【0814】

137. 実施形態135の方法であって、低減されたレベルは、独立に、修飾前キャッピング試薬系の全ての塩基に対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2又は0.5当量以下である、方法。

【0815】

138. 実施形態135の方法であって、低減されたレベルは、独立に、カップリング生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して0.01、0.02、0.05、0.1、0.2又は0.5当量以下である、方法。

【0816】

139. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、エステル化よりもアミド化に選択的である、方法。

20

【0817】

140. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、遊離ヒドロキシル基のエステル化キャッピングよりも第一級及び第二級アミノ基のキャッピングに選択的である、方法。

【0818】

141. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各カップリング生成物は、独立に、式VII（式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-H$ である）の1つ以上のインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチドである、複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチド；

30

及び遊離5'-OH基を各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む系であって、

式VIIのインターヌクレオチド結合中の少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の $-X-L^S-R^5$ 基（式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-H$ である）が、対応する $-X-L^S-R^5$ 基（式中、 $-X-L^S-R^5$ は、 $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である）にアミド化によって変換されるとき、遊離ヒドロキシル基の1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%以下が $-O-C(O)R$ に変換される点で、修飾前キャッピングステップは、遊離ヒドロキシル基のキャッピングよりも第一級及び第二級アミノ基のキャッピングに選択的である、方法。

40

【0819】

142. 実施形態141の方法であって、遊離ヒドロキシル基の1%、5%、10%、

50

20%、30%、40%又は50%以下は、 $-O-C(O)R$ に変換される、方法。

【0820】

143. 実施形態1～138の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物の遊離ヒドロキシル基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

【0821】

144. 実施形態1～138の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物のオリゴヌクレオチドの遊離5-OHの少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

10

【0822】

145. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、1つ以上のアミノ基をキャッピングする、方法。

【0823】

146. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物の遊離第一級及び第二級アミノ基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

20

【0824】

147. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、各々独立に、カップリング生成物組成物のオリゴヌクレオチドである複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のアミノ基をキャッピングする、方法。

【0825】

148. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、カップリング生成物組成物を第1の修飾前キャッピング系と接触させること；及びカップリング生成物組成物を第2の修飾前キャッピング系と接触させることを含む、方法。

【0826】

149. 実施形態148の方法であって、第1及び第2の修飾前キャッピング系は、異なる、方法。

30

【0827】

150. 実施形態148の方法であって、第1の修飾前キャッピング試薬系は、ヒドロキシル基よりもアミノ基のキャッピングに選択的であり、第2の修飾前キャッピング試薬系は、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングする、方法。

【0828】

151. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、
 ピリジン/DMAPI/Ac₂O；
 2, 6-ルチジン/NMI/Ac₂O；
 2, 4, 6-コリジン/Ac₂O；
 トリエチルアミン/Ac₂O；
 DIEA/Ac₂O；
 N-メチルモルホリン/Ac₂O；
 2, 6-ルチジン、次に所定の時間後にNMI/Ac₂O；
 2, 6-ルチジン/Ac₂O；
 PhNCO/2, 6-ルチジン；
 POS；
 POS、次にNMI/2, 6-ルチジン/Ac₂O；又は
 2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル/Ac₂O
 の溶液である、方法。

40

50

【0829】

152. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、
 ピリジン（2当量）／DMA P（触媒量）／Ac₂O（4当量）；
 2，6-ルチジン（2当量）／NMI（0.25当量）／Ac₂O（4当量）；
 2，4，6-コリジン／Ac₂O（4当量）；
 トリエチルアミン／Ac₂O（4当量）；
 DIEA／Ac₂O（4当量）；
 N-メチルモルホリン／Ac₂O（4当量）；
 2，6-ルチジン（2当量）、次に5分後にNMI（1当量）／Ac₂O（4当量）；
 2，6-ルチジン／Ac₂O（4当量）；
 PhNCO／2，6-ルチジン；
 POS（酸化及びプレキャッピングの両方）；
 POS（酸化及びプレキャッピングの両方）、次にNMI／2，6-ルチジン／Ac₂O；又は
 2-（ジメチルアミノ）アセトニトリル／Ac₂O
 の溶液である、方法。

10

【0830】

153. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、
 2，6-ルチジン／Ac₂Oの溶液である、方法。

20

【0831】

154. 実施形態151～153の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング試薬系は、アセトニトリル中の溶液である、方法。

【0832】

155. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング組成物を提供し、各修飾前キャッピング生成物は、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

【0833】

156. 前出のステップの何れか1つの方法であって、各修飾前キャッピングステップは、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供し、各修飾前キャッピング生成物は、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

30

【0834】

157. 実施形態155～156の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップについて、修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの式VIIのz（z^{PR}）は、対応するカップリング生成物オリゴヌクレオチドの式VIIのz（z^{CP}）と同じである、方法。

【0835】

158. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、各々が独立に式VIIのもの又はその塩である（式VII中、

40



に結合する各L^Pは、独立に、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態である）複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む、方法。

【0836】

159. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩である（式VII中、

50



に結合しない各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 L^P は、独立に、 P でない)、方法。

【0837】

160. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $VIII$ のもの又はその塩である (式 $VIII$ 中、

10



に結合しない各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 L^P は、独立に、 $P (=W)$ であり、式中、 W は、 O 又は S である)、方法。

【0838】

161. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $VIII$ のもの又はその塩である (式 $VIII$ 中、

20



に結合する各 L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である)、方法。

【0839】

30

162. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、少なくとも1つの修飾前キャッピングステップについて、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式 $VIII$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式 $VIII$ 中、



に結合する L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【0840】

163. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、少なくとも1つの修飾前キャッピングステップについて、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドは、式 $VIII$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式 $VIII$ 中、

40



に結合する L^P は、独立に、式 VII のもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

50

【0841】

164. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのものの又はその塩である（式VII中、



に結合しない各L^Pは、独立に、式VIIのものの又はその塩形態であり、式中、各-X-L^s-R⁵は、独立に、-L⁷-R¹であるか、又はH-X-L^s-R⁵が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、-C(O)Rである）、方法。

10

【0842】

165. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのものの又はその塩である（式VII中、



20

に結合しない各L^Pは、独立に、式VIIのものの又はその塩形態であり、且つ遊離第一級又は第二級アミノ基を含有しない）、方法。

【0843】

166. 実施形態90の方法であって、R⁵又はR⁶の少なくとも一方は、-C(O)CH₃である、方法。

【0844】

167. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのものの又はその塩である（式中、各L^Pは、独立に、式VIIのものの又はその塩形態であり、式中、各Xは、独立に、-O-又は-S-である）、方法。

30

【0845】

168. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのものの又はその塩である（式中、各L^Pは、独立に、式VIIのものの又はその塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、-O-である）、方法。

【0846】

169. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供し、修飾前キャッピング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、方法。

40

【0847】

170. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾前キャッピングステップは、独立に、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を提供し、修飾前キャッピング生成物の各々は、独立に、支持体に負荷されたオリゴヌクレオチドである、方法。

【0848】

171. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

50

【0849】

172. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

10

【0850】

173. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【0851】

174. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

20

【0852】

175. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【0853】

176. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾前キャッピング生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【0854】

177. 実施形態173～176の何れか1つの方法であって、遊離-OHは、遊離5'-OHである、方法。

30

【0855】

178. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾前キャッピングステップは、毎回独立に同じ又は異なる修飾前キャッピング試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

【0856】

179. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、カップリング生成物組成物を接触させること、及び1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾することにより、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供することを含む、方法。

40

【0857】

180. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、カップリング生成物組成物を接触させること、及び1つ以上のカップリング生成物オリゴヌクレオチドの1つ以上のインターヌクレオチド結合を修飾することにより、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供することを含む、方法。

【0858】

181. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、直前のカップリングステップにおいて形成されたインターヌクレオチド結合を修飾することを含む、方法。

【0859】

50

182. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、5'末端インターヌクレオチド結合を修飾することを含む、方法。

【0860】

183. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、 $-P(-)-$ である結合リンを持つインターヌクレオチド結合を修飾することを含む、方法。

【0861】

184. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、Pである）を修飾することを含む、方法。

【0862】

185. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、 P^L は、Pである）を修飾して式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、Pでない）を形成することを含む、方法。

【0863】

186. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、 P^L は、Pである）を修飾して式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、P（=O）又は（P=S）である）を形成することを含む、方法。

【0864】

187. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩における式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態を修飾することを含む、方法。

【0865】

188. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩における式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態を修飾することを含み、ここで、式VIIのインターヌクレオチド結合又は塩は、



に結合する L^P である、方法。

【0866】

189. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、各々が独立に式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩（式中、



に結合する L^P は、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^L は、Pである）である複数のカップリング生成物オリゴヌクレオチドを含むカップリング生成物組成物又は複数の修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾前キャッピング生成物組成物を修飾すること；及び

各々が独立に式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩（式中、



に結合する L^P は、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^L は、Pでない）である複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供することを含む、方法。

【0867】

190. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、酸化を含む、方法。

【0868】

191. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、酸化を含み、この酸化は、 $-P(-)-結合リン原子$ を $-P(=O)(-)-結合リン原子$ に変換する方法。

【0869】

192. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、1つ以上の酸化試薬を含む酸化試薬系である、方法。

【0870】

193. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、TBHPを含む、方法。

【0871】

194. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、TBHP/デカン/DCMを含む、方法。

【0872】

195. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、TBHP/デカン/DCMを含み、ここで、TBHPの濃度は、約1.1Mである、方法。

【0873】

196. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、 I_2 を含む、方法。

【0874】

197. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、 I_2 /水/ピリジンを含む、方法。

【0875】

198. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、 I_2 /水/ピリジンを含み、ここで、 I_2 の濃度は、約0.05Mである、方法。

【0876】

199. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、硫化を含み、この硫化は、 $-P(-)-結合リン原子$ を $-P(=S)(-)-結合リン原子$ に変換することを含む、方法。

【0877】

200. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、硫化を含み、この硫化は、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は、 $-O-$ である）を式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、 P^L は、 $P(=S)$ であり、及びX、Y及びZの各々は、 $-O-$ である）に変換することを含む、方法。

【0878】

201. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、硫化を含み、この硫化は、 $-P(-)-結合リン原子$ を $-P(=O)(-X-L^S-R^5)-結合リン原子$ （式中、Xは、 $-S-$ である）に変換することを含む、方法。

【0879】

202. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、硫化を含み、この硫化は、式VII-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は、 $-O-$ である）を式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、 P^L は、 $P(=O)$ であり、且つXは、 $-S-$ であり、Yは $-O-$ であり、及びZは、 $-O-$ である）に変換することを含む、方法。

【0880】

203. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、硫化を含み、

10

20

30

40

50

この硫化は、式ⅤⅠⅠ-bのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、X、Y及びZの各々は、-O-であり、-X-L^S-R⁵は、-S i (R)₃基を含む）を式ⅤⅠⅠのインターヌクレオチド結合又はその塩（式中、P^Lは、P (=O)であり、且つXは、-S-であり、Yは、-O-であり、及びZは、-O-である）に変換することを含む、方法。

【0881】

204. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、1つ以上の硫化試薬を含む硫化試薬系である、方法。

【0882】

205. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、硫化試薬系は、POS（3-フェニル-1, 2, 4-ジチアゾリン-5-オン）、DDTT（（ジメチルアミノ-メチリデン）アミノ）-3H-1, 2, 4-ジチアゾリン-3-チオン）、DTD（ジメチルチアルムジスルフィド）、キサントランヒドリド（XH）、S-（2-シアノエチル）メタンスルホノチオエート（MTS-CNE）又はフェニルアセチルジスルフィドから選択される硫化試薬を含む、方法。

10

【0883】

206. 実施形態205の方法であって、硫化試薬は、POSである、方法。

【0884】

207. 実施形態205の方法であって、硫化試薬は、DDTTである、方法。

【0885】

208. 実施形態205の方法であって、硫化試薬は、DTDである、方法。

20

【0886】

209. 実施形態205の方法であって、硫化試薬は、キサントランヒドリドである、方法。

【0887】

210. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、アセトニトリル中のPOSであるか又はそれを含む、方法。

【0888】

211. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、アセトニトリル中のPOSであるか又はそれを含み、ここで、POSの濃度は、約0.1Mである、方法。

30

【0889】

212. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、ピリジン中のキサントランヒドリドであるか又はそれを含む、方法。

【0890】

213. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾試薬系は、ピリジン中のキサントランヒドリドであるか又はそれを含み、ここで、キサントランヒドリドの濃度は、約0.2Mである、方法。

【0891】

214. 実施形態209の方法であって、キサントランヒドリドの濃度は、約0.05～0.5Mである、方法。

40

【0892】

215. 実施形態209の方法であって、キサントランヒドリドの濃度は、約0.1Mである、方法。

【0893】

216. 実施形態209の方法であって、キサントランヒドリドの濃度は、約0.15Mである、方法。

【0894】

217. 実施形態209の方法であって、キサントランヒドリドの濃度は、約0.2Mである、方法。

【0895】

50

218. 実施形態209の方法であって、キサンタンヒドリドの濃度は、約0.25 Mである、方法。

【0896】

219. 実施形態214～218の何れか1つの方法であって、溶媒は、ピリジンであるか又はそれを含む、方法。

【0897】

220. 実施形態214～219の何れか1つの方法であって、溶媒は、アセトニトリルであるか又はそれを含む、方法。

【0898】

221. 実施形態214～220の何れか1つの方法であって、溶媒は、ピリジン及びアセトニトリルを含み、且つピリジン：アセトニトリル比は、約5：1～1：5 v/vであるか、又は約5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4又は1：5である、方法。

10

【0899】

222. 実施形態221の方法であって、ピリジン：アセトニトリル比は、約1：1 v/vである、方法。

【0900】

223. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾ステップは、各々独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾組成物を提供する、方法。

20

【0901】

224. 前出のステップの何れか1つの方法であって、各修飾ステップは、各々独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法。

【0902】

225. 実施形態218～224の何れか1つの方法であって、修飾ステップについて、修飾生成物オリゴヌクレオチドの式VIIの z (z^{MD}) は、対応するカップリング生成物オリゴヌクレオチド (z^{CP}) 又は修飾前キャッピング生成物オリゴヌクレオチド (z^{PR}) の式VIIの z と同じである、方法。

【0903】

30

226. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、



に結合する各 L^P は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^L は、 P でない、方法。

【0904】

40

227. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、



に結合する各 L^P は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 P ($=W$) であり、式中、 W は、 O 又は S である、方法。

【0905】

228. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修

50

飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



に結合する各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P (=W)$ であり、式中、 W は、 O 又は S であり、式中、各 $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^s-R^5$ が式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

10

【0906】

229. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



に結合する各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P (=S)$ であり、式中、各 $-X-L^s-R^5$ は、 $H-X-L^s-R^5$ が式Ⅰ、Ⅰ-a、Ⅰ-a-1、Ⅰ-a-2、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、ⅠⅠ、ⅠⅠ-a、ⅠⅠ-b、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠ-a又はⅠⅠⅠ-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

20

【0907】

230. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



30

に結合する各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P (=O)$ であり、式中、各 $-X-L^s-R^5$ は、 $-S-L^s-R^5$ である、方法。

【0908】

231. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式ⅤⅠⅠⅠ中、



40

に結合する各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P (=O)$ であり、式中、各 $-X-L^s-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【0909】

232. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式ⅤⅠⅠⅠのもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式ⅤⅠⅠのもの又はその塩形態であり、且つ遊離第一級又は第二級アミノ基を含有しない、方法。

50

【0910】

233. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、Y及びZの各々は、-O-である、方法。

【0911】

234. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法。

【0912】

235. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾ステップは、独立に、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物を提供する、方法。

【0913】

236. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【0914】

237. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0915】

238. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【0916】

239. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数のオリゴヌクレオチドを含む、方法。

【0917】

240. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【0918】

241. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾生成物組成物は、遊離-OHを各々が独立に含む複数の脱ブロック化されたオリゴヌクレオチド又はヌクレオシドを含む、方法。

【0919】

242. 実施形態238~241の何れか1つの方法であって、遊離-OHは、遊離5'-OHである、方法。

【0920】

243. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾ステップは、毎回独立に同

10

20

30

40

50

じ又は異なる修飾試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

【0921】

244. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、複数のヒドロキシル基をキャッピングする、方法。

【0922】

245. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、複数の5'-OH基をキャッピングする、方法。

【0923】

246. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含む、方法。

【0924】

247. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - L^S - R^S$ のものである、方法。

【0925】

248. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - L^S - R^S$ のものであり、式中、 $R' - C(O) -$ は、 $-L^S - R^S$ のヘテロ原子に結合する、方法。

【0926】

249. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、式 $R' - C(O) - L^S - R^S$ のものであり、式中、 $R' - C(O) -$ は、 $-L^S - R^S$ の酸素、窒素、ハロゲン又は硫黄に結合する、方法。

【0927】

250. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、無水物である、方法。

【0928】

251. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、 $R - NCO$ である、方法。

【0929】

252. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アシル化剤を含み、ここで、アシル化剤は、 $Ph - NCO$ である、方法。

【0930】

253. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、塩基を含む、方法。

【0931】

254. 実施形態253の方法であって、塩基は、式 $N(R^3)$ のものであり、式中、窒素原子は、 α -置換を有しない、方法。

【0932】

255. 実施形態253の方法であって、塩基は、任意選択で置換されているピリジンである、方法。

【0933】

256. 実施形態253の方法であって、塩基は、2'-位及び6'-位に置換基を含む置換ピリジンである、方法。

【0934】

257. 実施形態253の方法であって、塩基は、ピリジンである、方法。

【0935】

258. 実施形態253の方法であって、塩基は、2,6-ルチジンである、方法。

【0936】

259. 実施形態253の方法であって、塩基は、2,6-ルチジンである、方法。

10

20

30

40

50

【0937】

260. 実施形態253の方法であって、塩基は、トリエチルアミンである、方法。

【0938】

261. 実施形態253の方法であって、塩基は、DIEAである、方法。

【0939】

262. 実施形態253の方法であって、塩基は、N-メチルモルホリンである、方法。

【0940】

263. 実施形態253の方法であって、塩基は、2-(ジメチルアミノ)アセトニトリルである、方法。

【0941】

264. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、強求核剤又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。

【0942】

265. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、エステル化触媒又はカップリング生成物組成物と接触したときに強求核剤を提供することのできる試薬を含む、方法。

【0943】

266. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMAP又はNMIである、方法。

【0944】

267. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、NMIである、方法。

【0945】

268. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤又はエステル化触媒は、DMAPである、方法。

【0946】

269. 実施形態130~134の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、強求核剤、カップリング生成物組成物と接触したときに1つ以上の強求核剤を提供することのできる1つ以上の試薬、1つ以上のエステル化触媒及びカップリング生成物組成物と接触したときに1つ以上のエステル化触媒を提供することのできる1つ以上の試薬から選択される1つ以上の試薬を含み、ここで、併用されるかかる1つ以上の試薬のレベルは、アシル化剤、塩基又は修飾生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して少なくとも0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量である、方法。

【0947】

270. 実施形態269の方法であって、レベルは、修飾後キャッピング試薬系の全てのアシル化剤に対して少なくとも0.2、0.5、1、1.1、1.2、1.5又は2当量である、方法。

【0948】

271. 実施形態269の方法であって、レベルは、修飾生成物組成物の複数の生成物オリゴヌクレオチドに対して少なくとも1、1.1、1.2、1.5又は2当量である、方法。

【0949】

272. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、アミド化及びエステル化に効率的である、方法。

【0950】

273. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップが、修飾生成物組成物中の少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の第一級及び第二級アミノ基並びに少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%

10

20

30

40

50

、 97%、98%又は99%の遊離ヒドロキシル基をキャッピングする点で、修飾後キャッピングステップは、第一級及び第二級アミノ基のキャッピング並びに遊離ヒドロキシル基のキャッピングに効率的である、方法。

【0951】

274. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、修飾生成物組成物の遊離ヒドロキシル基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

【0952】

275. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、修飾生成物組成物の遊離5'-OH基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

10

【0953】

276. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、1つ以上のアミノ基をキャッピングする、方法。

【0954】

277. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、カップリング生成物組成物の遊離第一級及び第二級アミノ基の少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%をキャッピングする、方法。

【0955】

20

278. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、カップリング生成物組成物を第1の修飾後キャッピング系と接触させること；及びカップリング生成物組成物を第2の修飾後キャッピング系と接触させることを含む、方法。

【0956】

279. 実施形態148の方法であって、第1及び第2の修飾後キャッピング系は、異なる、方法。

【0957】

280. 実施形態279の方法であって、第1の修飾後キャッピング試薬系は、ヒドロキシル基よりもアミノ基のキャッピングに選択的であり、第2の修飾後キャッピング試薬系は、アミノ基及びヒドロキシル基の両方を効率的にキャッピングする、方法。

30

【0958】

281. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、ピリジン/DMAP/Ac₂O；

2, 6-ルチジン/NMI/Ac₂O；

2, 4, 6-コリジン/Ac₂O；

トリエチルアミン/Ac₂O；

DIEA/Ac₂O；

N-メチルモルホリン/Ac₂O；

2, 6-ルチジン、次に所定の時間後にNMI/Ac₂O；

2, 6-ルチジン/Ac₂O；

PhNCO/2, 6-ルチジン；又は

2-(ジメチルアミノ)アセトニトリル/Ac₂O

を含む、方法。

40

【0959】

282. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、ピリジン(2当量)/DMAP(触媒量)/Ac₂O(4当量)；

2, 6-ルチジン(2当量)/NMI(0.25当量)/Ac₂O(4当量)；

2, 4, 6-コリジン/Ac₂O(4当量)；

トリエチルアミン/Ac₂O(4当量)；

50

$\text{DIEA} / \text{Ac}_2\text{O}$ (4当量) ;
 $\text{N-メチルモルホリン} / \text{Ac}_2\text{O}$ (4当量) ;
 $2,6\text{-ルチジン}$ (2当量)、次に5分後 NMI (1当量) / Ac_2O (4当量) ;
 $2,6\text{-ルチジン} / \text{Ac}_2\text{O}$ (4当量) ;
 $\text{PhNCO} / 2,6\text{-ルチジン}$; 又は
 $2\text{- (ジメチルアミノ) アセトニトリル} / \text{Ac}_2\text{O}$

を含む、方法。

【0960】

283. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、 $2,6\text{-ルチジン} / \text{NMI} / \text{Ac}_2\text{O}$ の溶液である、方法。

10

【0961】

284. 実施形態281~283の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング試薬系は、アセトニトリル中の溶液である、方法。

【0962】

285. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、各々独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング組成物を提供する、方法。

【0963】

286. 前出のステップの何れか1つの方法であって、各修飾後キャッピングステップは、各々独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、方法。

20

【0964】

287. 実施形態285~286の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップについて、修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドの式VIIの z (z^{PT}) は、対応する修飾生成物オリゴヌクレオチドの式VIIの z (z^{MD}) と同じである、方法。

【0965】

288. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、各 L^{P} は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^{L} は、 P でない、方法。

30

【0966】

289. 前出のステップの何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、各 L^{P} は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^{L} は、独立に、 P ($=O$) 又は P ($=S$) である、方法。

【0967】

290. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、各 L^{P} は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^{\text{S}}-R^{\text{S}}$ は、独立に、 $-L^{\text{T}}-R^{\text{L}}$ であるか、又は $H-X-L^{\text{S}}-R^{\text{S}}$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^{S} 又は R^{L} の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

40

【0968】

291. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に

50

、1つ以上の L^P を含む式 $V I I I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 O であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【0969】

292. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式 $V I I I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 O であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-S-L^S-R^5$ である、方法。

【0970】

293. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式 $V I I I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 S であり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

【0971】

294. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $V I I I$ のもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式 $V I I$ のもの又はその塩形態であり、式中、 Y 及び Z の各々は、 $-O-$ である、方法。

【0972】

295. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、方法。

【0973】

296. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各修飾後キャッピングステップは、独立に、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物を提供する、方法。

【0974】

297. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【0975】

298. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【0976】

299. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、毎回独立に同じ又は異なる修飾後キャッピング試薬系との接触を繰り返すことを含む、

方法。

【0977】

300. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、強求核剤及び／又はエステル化触媒は、キャッピング試薬系中3～10%（液体化合物について体積／体積；固体化合物について重量／体積）濃度で、溶媒としてのACN又はTHF中5～10% Ac_2O （ v/v ）、5～15% 2, 6-ルチジン（ v/v ）と共に、且つキャッピング試薬系と0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10分間接触する全てのオリゴヌクレオチドと比べて10当量超で使用したとき、複数のオリゴヌクレオチドの5'-OHのエステル化の少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は99.5%の完了を提供する化合物である、方法。

10

【0978】

301. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、修飾後キャッピングステップは、キャッピングしようとするヒドロキシル基のキャッピング効率に関してホスホロアミダイト化学に基づく従来のオリゴヌクレオチド合成のキャッピング条件と同等又は同一である、方法。

【0979】

302. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップを含み、脱ブロック化試薬系は、脱ブロック化試薬を含み、脱ブロック化試薬は、酸である、方法。

【0980】

20

303. 実施形態299の方法であって、酸は、DCA（ジクロロ酢酸）である、方法。

【0981】

304. 実施形態299の方法であって、脱ブロック化試薬系は、トルエン中3% DCAである、方法。

【0982】

305. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップを含み、ここで、

接触させる修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立にオリゴヌクレオチドであるか；又は

接触させる修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立にオリゴヌクレオチドであり；及び

30

脱ブロック化基は、修飾又は修飾後キャッピング複数のオリゴヌクレオチドの複数のブロック化されたヒドロキシル基を複数の遊離ヒドロキシル基に変換する、方法。

【0983】

306. 実施形態305の方法であって、脱ブロック化基は、修飾又は修飾後キャッピング複数のオリゴヌクレオチドの複数の5'-ブロック化されたヒドロキシル基を複数の5'-遊離ヒドロキシル基に変換する、方法。

【0984】

307. 実施形態305の方法であって、脱ブロック化ステップは、修飾又は修飾後キャッピング複数のオリゴヌクレオチドの複数のDMTrブロック化された5'-ブロック化ヒドロキシル基を複数の5'-遊離ヒドロキシル基に変換する、方法。

40

【0985】

308. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップを含み、ここで、

接触させる修飾生成物組成物は、複数の修飾生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 R^{S} は、-ORであり、式中、Rは、-Hでなく、及び各 L^{P} は、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^{L} は、Pでなく；又は

接触させる修飾後キャッピング生成物組成物は、複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその

50

塩であり、式中、 R^5 は、 $-OR$ であり、式中、 R は、 $-H$ でなく、及び各 L^P は、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^L は、 P でなく；及び脱ブロック化ステップは、 $-OR$ （式中、 R は、 $-H$ でない）からの R^5 を $-OH$ に変換する、方法。

【0986】

309. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化基は、直前のカップリングステップのカップリングされたパートナー化合物のヌクレオシド単位に対応するヌクレオシド単位中のブロック化されたヒドロキシル基のみを脱ブロック化する、方法。

【0987】

310. 前出のステップの何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップは、各々独立に、式V I I Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチドを含む修飾後キャッピング組成物を提供する、方法。

10

【0988】

311. 前出のステップの何れか1つの方法であって、各脱ブロック化ステップは、各々独立に、式V I I Iのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、方法。

【0989】

312. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップについて、脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドの式V I I Iの z (z^{DB})は、対応する修飾生成物オリゴヌクレオチド (z^{MD}) 又は修飾後キャッピング生成物オリゴヌクレオチド (z^{PT}) の式V I I Iの z と同じである、方法。

20

【0990】

313. 前出のステップの何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式中、 R^5 は、 $-OH$ である、方法。

【0991】

314. 前出のステップの何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式中、 R^5 は、 $5' - OH$ である、方法。

【0992】

315. 前出のステップの何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 P^L は、 P でない、方法。

30

【0993】

316. 前出のステップの何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P (=O)$ 又は $P (=S)$ である、方法。

40

【0994】

317. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのもの又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、式V I Iのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X - L^S - R^5$ は、独立に、 $-L^7 - R^1$ であるか、又は $H - X - L^S - R^5$ が式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bの化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

【0995】

318. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、

50

複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式 $V I I I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 O であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【0996】

319. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式 $V I I I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 O であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-S-L^S-R^5$ である、方法。

【0997】

320. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式 $V I I I$ のオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、 S であり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式 I 、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 $I I$ 、 $I I-a$ 、 $I I-b$ 、 $I I I$ 、 $I I I-a$ 又は $I I I-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

【0998】

321. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化生成物組成物は、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式 $V I I I$ のもの又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式 $V I I$ のもの又はその塩形態であり、式中、 Y 及び Z の各々は、 $-O-$ である、方法。

【0999】

322. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップは、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、方法。

【1000】

323. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各脱ブロック化ステップは、独立に、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物を提供する、方法。

【1001】

324. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1002】

325. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の脱ブロック化生成物オリゴヌクレオチドを含む脱ブロック化生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【1003】

326. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、脱ブロック化ステップは、毎回独立に同じ又は異なる脱ブロック化試薬系との接触を繰り返すことを含む、方法。

【1004】

327. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のオリゴヌクレオチドの所望の長さが実現して複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物が提供されるまでステップb)～e)を複数回繰り返すことを含む、方法。

【1005】

328. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各サイクル後生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である、方法。

【1006】

329. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各サイクル後生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態である、方法。

10

【1007】

330. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各サイクル後生成物オリゴヌクレオチドは、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、 P^L は、Pでない、方法。

【1008】

331. 前出のステップの何れか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、各 L^P は、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ 又は $P(=S)$ である、方法。

20

【1009】

332. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの又はその塩であり、式VII中、各 L^P は、独立に、式VIIのもの又はその塩形態であり、式中、各 $-X-L^S-R^5$ は、独立に、 $-L^7-R^1$ であるか、又は $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

【1010】

30

333. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、Oであり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-L^7-R^1$ である、方法。

【1011】

334. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、Oであり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-S-L^S-R^5$ である、方法。

【1012】

40

335. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、1つ以上の L^P を含む式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式中、 P^L は、Sであり、及び $H-X-L^S-R^5$ が式I、 $I-a$ 、 $I-a-1$ 、 $I-a-2$ 、 $I-b$ 、 $I-c$ 、 $I-d$ 、 $I-e$ 、 II 、 $II-a$ 、 $II-b$ 、 III 、 $III-a$ 又は $III-b$ の化合物となるような構造であり、式中、 R^5 又は R^6 の少なくとも一方は、 $-C(O)R$ である、方法。

【1013】

336. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後生成物組成物は、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのもの

50

の又はその塩であり、式中、各 L^P は、独立に、式 $V I I$ のもの又はその塩形態であり、式中、 Y 及び Z の各々は、 $-O-$ である、方法。

【1014】

337. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後ステップは、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物を提供する、方法。

【1015】

338. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各サイクル後ステップは、独立に、各々独立に支持体に負荷されているオリゴヌクレオチドである複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物を提供する、方法。

10

【1016】

339. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1017】

340. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを含むサイクル後生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

20

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

【1018】

341. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを更に修飾することを含む、方法。

30

【1019】

342. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを脂質部分とコンジュゲートすることを含む、方法。

【1020】

343. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドをターゲティング部分とコンジュゲートすることを含む、方法。

【1021】

344. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドをターゲティング部分とコンジュゲートすることを含み、このターゲティング部分は、細胞受容体リガンドである、方法。

40

【1022】

345. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドをターゲティング部分とコンジュゲートすることを含み、このターゲティング部分は、炭水化物部分である、方法。

【1023】

346. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のサイクル後生成物オリゴヌクレオチドを炭水化物部分とコンジュゲートすることを含む、方法。

【1024】

347. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、

50

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物をサイクル後修飾試薬系と共に提供すること；
複数のオリゴヌクレオチドから1つ以上のキラル補助剤部分を除去すること
を含むサイクル後修飾ステップを含む、方法。

【1025】

348. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾ステップを含み、
サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物をサイクル後修飾試薬系と共に提供すること；
1つ以上の式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、 P （ $=S$ ）である）をホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（ $-O-P(=O)(-SH)-O-$ 又はその塩形態）に変換すること
を含む、方法。

10

【1026】

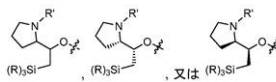
349. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾ステップを含み、
サイクル後修飾ステップは、

複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物をサイクル後修飾試薬系と共に提供すること；
1つ以上の式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態（式中、 P^L は、 P （ $=S$ ）であり、及び $-X-L^S-R^5$ は、 $-Si(R)_3$ 部分を含む）をホスホロチオエートインターヌクレオチド結合（ $-O-P(=O)(-SH)-O-$ 又はその塩形態）に変換すること
を含む、方法。

20

【1027】

350. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、 $X-L^S-R^5$ は、



である $-Si(R)_3$ 部分を含む、方法。

【1028】

351. 実施形態350の方法であって、 R' は、 $-H$ である、方法。

【1029】

352. 実施形態350の方法であって、 R' は、 $-C(O)R$ である、方法。

30

【1030】

353. 実施形態350の方法であって、 R' は、 $-C(O)CH_3$ である、方法。

【1031】

354. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、 F^- を含む、方法。

【1032】

355. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、 HF -ピリジンを含む、方法。

【1033】

356. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、 $3HF-TFA$ を含む、方法。

40

【1034】

357. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、フッ化テトラブチルアンモニウムを含む、方法。

【1035】

358. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、サイクル後修飾試薬系は、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケートを含む、方法。

【1036】

359. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数のオリゴヌクレオチドを1

50

つ以上の切断／脱保護試薬系と接触させること

を含む切断／脱保護ステップを含み；

切断／脱保護ステップは、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物を提供する、方法。

【1037】

360．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、各々が独立に支持体に負荷されている複数のオリゴヌクレオチドを1つ以上の切断／脱保護試薬系と接触させること

を含む切断／脱保護ステップを含み；

切断／脱保護ステップは、各々固体支持体から切断される複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物を提供する、方法。

10

【1038】

361．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護ステップは、

各々が独立に支持体に負荷されている複数のオリゴヌクレオチドを1つ以上の切断／脱保護試薬系と接触させること；

オリゴヌクレオチドの1つ以上のブロック基を脱保護すること；

支持体からオリゴヌクレオチドを切断すること

を含み；及び

切断／脱保護ステップは、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物を提供する、方法。

【1039】

362．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、塩基を含む、方法。

20

【1040】

363．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、濃NH₄OHを含む、方法。

【1041】

364．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、金属キレーターを含む、方法。

【1042】

365．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、メルカプトエタノール、1-ドデカンチオール、ジチオスレイトール（DTT）、チオフェノール、1,2-ジアミノエタン、1,3-ジアミノプロパン、2,3-メルカプト1-プロパンスルホン酸、2,3-メルカプトプロパン-1-オール又はメソ2,3-ジメルカプトコハク酸を含む、方法。

30

【1043】

366．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護試薬系は、EDTAを含む、方法。

【1044】

367．前出の実施形態の何れか1つの方法であって、切断／脱保護ステップは、高温を含む、方法。

40

【1045】

368．前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、各々が独立に式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩である複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1046】

369．前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式VII中、各L^Pは、独立に、式VIIのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、P^Lは、Pでない、方法。

【1047】

50

370. 前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 P^L は、独立に、 $P(=O)$ である、方法。

【1048】

371. 前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む、その各々は、独立に、式V I I Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、各 X は、独立に、 $-O-$ 又は $-S-$ である、方法。

【1049】

372. 前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、式V I Iのインターヌクレオチド結合又はその塩形態であり、式中、 Y 及び Z の各々は、 $-O-$ である、方法。

【1050】

373. 前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含み、その各々は、独立に、式V I I Iのオリゴヌクレオチド又はその塩であり、式V I I I中、各 L^P は、独立に、天然リン酸結合($-O-P(=O)(-OH)-O-$ 又はその塩形態)又はホスホロチオエート結合($-O-P(=O)(-SH)-O-$ 又はその塩形態)である、方法。

【1051】

374. 前出のステップの何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、各々が支持体に負荷されていない複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む、方法。

【1052】

375. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1053】

376. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、複数の最終生成物オリゴヌクレオチドを含む最終生成物組成物は、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物であり、ここで、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【1054】

377. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%又は75%の粗純度の最終生成物組成物を提供する、方法。

【1055】

378. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、粗純度は、%完全長生成物である、方法。

【1056】

379. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、粗純度は、UV260nmで観

10

20

30

40

50

察される LC-UV によって評価したときの % 完全長生成物である、方法。

【1057】

380. 前出の実施形態の何れか 1 つの方法であって、クロマトグラフィー又は電気泳動法を用いて最終生成物組成物を精製することを含む、方法。

【1058】

381. 前出の実施形態の何れか 1 つの方法であって、HPLC を用いて最終生成物組成物を精製することを含む、方法。

【1059】

382. 複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物であって、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

【1060】

383. 複数のオリゴヌクレオチドを含むキラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物であって、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

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

少なくとも 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70% 又は 75% の粗純度を有する、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物。

【1061】

384. 実施形態 381～383 の何れか 1 つの組成物であって、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から且つ任意の更なる精製前に切断される、組成物。

【1062】

385. 実施形態 381～383 の何れか 1 つの組成物であって、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、支持体から脱塩後及び任意の更なる精製前に切断される、組成物。

【1063】

386. 前出の実施形態の何れか 1 つの組成物であって、キラル制御された粗オリゴヌクレオチド組成物は、任意のクロマトグラフ又はゲル精製前である、組成物。

【1064】

387. 前出の実施形態の何れか 1 つの方法又は組成物であって、粗純度は、% 完全長生成物である、方法又は組成物。

【1065】

10

20

30

40

50

388. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、粗純度は、UV260nmで観察されるLC-UVによって評価したときの%完全長生成物である、方法又は組成物。

【1066】

389. 組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドと試薬系の試薬とを含み、
複数のオリゴヌクレオチドは、前出の実施形態の何れか1つの修飾生成物組成物の複数のオリゴヌクレオチドであり；

試薬系は、前出の実施形態の何れか1つの修飾前又は修飾後キャッピング試薬系であり；及び

修飾後キャッピング試薬系は、複数のオリゴヌクレオチドに接触する、組成物。

10

【1067】

390. 実施形態389の組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、支持体に負荷される、組成物。

【1068】

391. 実施形態389～390の何れか1つの組成物であって、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ塩基配列を共有し；

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ骨格結合パターンを共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

20

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

【1069】

392. 実施形態389～390の何れか1つの組成物であって、

複数のオリゴヌクレオチドは、同じ組成を共有し；及び

複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1つのキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み、このインターヌクレオチド結合は、複数のオリゴヌクレオチドがインターヌクレオチド結合のキラルな結合リンに同じ立体化学配置を共有する点でキラル制御されており；

30

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

【1070】

393. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、DSは、少なくとも90%である、方法。

40

【1071】

394. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、DSは、少なくとも92%である、方法。

【1072】

395. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、DSは、少なくとも95%である、方法。

【1073】

396. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、DSは、少なくとも98%である、方法。

50

【1074】

397. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、支持体は、固体支持体である、方法又は組成物。

【1075】

398. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、支持体は、ポリスチレン支持体である、方法又は組成物。

【1076】

399. 実施形態1～393の何れか1つの方法又は組成物であって、支持体は、CPG支持体である、方法又は組成物。

【1077】

400. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、支持体は、約50～300 $\mu\text{mol/g}$ の単位負荷容量を有する、方法又は組成物。

【1078】

401. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、支持体は、約50～80、80～100、100～120、120～140、140～160、160～180、180～210又は210～250 $\mu\text{mol/g}$ の単位負荷容量を有する、方法又は組成物。

【1079】

402. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、オリゴヌクレオチド又はヌクレオシドは、リンカーを介して固体支持体に連結される、方法又は組成物。

【1080】

403. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24又は25核酸塩基の長さを有する、方法又は組成物。

【1081】

404. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、各核酸塩基又はBAは、独立に、A、T、C、G及びUから選択される任意選択で置換又は保護されている核酸塩基である、方法又は組成物。

【1082】

405. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、1つ以上の修飾糖部分を含む、方法又は組成物。

【1083】

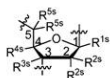
406. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1084】

407. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1085】

408. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、

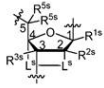
10

20

30

40

50



の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1086】

409. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



10

の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1087】

410. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



20

の構造を有する1つ以上の糖部分を含み、式中、 $-L^s-$ は、 $-CH_2-$ である、方法又は組成物。

【1088】

411. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含み、式中、 $-L^s-$ は、 $-(S)-CHR-$ であり、式中、Rは、 $-H$ でない、方法又は組成物。

30

【1089】

412. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含み、式中、 $-L^s-$ は、 $-(R)-CHR-$ であり、式中、Rは、 $-H$ でない、方法又は組成物。

40

【1090】

413. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含み、式中、 $-L^s-$ は、 $-CHR-$ である、方法又は組成物。

【1091】

50

414. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1092】

415. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、独立に、



の構造を有する1つ以上の糖部分を含む、方法又は組成物。

【1093】

416. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、C1は、核酸塩基又はBAに連結される、方法又は組成物。

【1094】

417. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-H$ である、方法又は組成物。

【1095】

418. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2~20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-H$ である、方法又は組成物。

【1096】

419. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-H$ でない、方法又は組成物。

【1097】

420. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2~20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-H$ でない、方法又は組成物。

【1098】

421. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-F$ である、方法又は組成物。

【1099】

422. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2~20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-F$ である、方法又は組成物。

【1100】

423. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-OR$ である、方法又は組成物。

【1101】

424. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2~20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-OR$ である、方法又は組成物。

10

20

30

40

50

【1102】

425. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-OMe$ である、方法又は組成物。

【1103】

426. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2～20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-OMe$ である、方法又は組成物。

【1104】

427. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも1個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-MOE$ である、方法又は組成物。

10

【1105】

428. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2～20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分について、 R^{2s} は、 $-MOE$ である、方法又は組成物。

【1106】

429. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、少なくとも2～20個又は少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の糖部分は、連続している、方法又は組成物。

20

【1107】

430. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、1～20個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含む(N_c は、1～20又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20である)、方法又は組成物。

【1108】

431. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、1～20個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたホスホリチオエート結合を含む(N_c は、1～20又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20である)、方法又は組成物。

30

【1109】

432. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、1～20個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の天然リン酸結合を含む、方法又は組成物。

【1110】

40

433. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、1～20個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合は、連続している、方法又は組成物。

【1111】

434. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、1～20個又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の天然リン酸結合は、連続している、方法又は組成物。

【1112】

435. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレ

50

オチドは、 $(Rp)n(Sp)p$ (式中、 n は、 $1 \sim 10$ であり、 p 及び m の各々は、独立に、 $1 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1113】

436. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ (式中、 n は、 $1 \sim 10$ であり、 p 及び m の各々は、独立に、 $1 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1114】

437. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Rp)n(Sp)p$ (式中、 n は、 1 であり、 m は、 $2 \sim 50$ であり、及び p は、 $2 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1115】

438. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Rp)n(Sp)p$ (式中、 n は、 1 であり、 m は、 $2 \sim 50$ であり、及び p は、 $2 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1116】

439. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、 $1 \sim 10$ であり、 p 及び m の各々は、独立に、 $1 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1117】

440. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、 $1 \sim 10$ であり、 p 及び m の各々は、独立に、 $1 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1118】

441. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、 1 であり、 m は、 $2 \sim 50$ であり、及び p は、 $2 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1119】

442. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Sp)m(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、 1 であり、 m は、 $2 \sim 50$ であり、及び p は、 $2 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1120】

443. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、 $(Rp)n(Sp)p$ 又は $(Op)n(Sp)p$ (式中、 n は、 1 であり、各 p は、独立に、 $2 \sim 50$ である)から独立に選択される2つ以上の単位を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1121】

444. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、2つ以上の $(Rp)n(Sp)p$ (式中、 n は、 1 であり、各 p は、独立に、 $2 \sim 50$ である)を含む骨格キラル中心パターンを含む、方法又は組成物。

【1122】

445. 実施形態435～444の何れか1つの方法であって、複数のオリゴヌクレオチドは、それぞれ骨格キラル中心パターンを含む領域を含む、方法。

【1123】

446. 実施形態445の方法であって、領域の各糖部分は、独立に、2個の $2'$ -Hを有する、方法。

【1124】

10

20

30

40

50

447. 実施形態445～446の何れか1つの方法であって、領域に、1つ以上の糖修飾を含む5'－領域が隣接する、方法。

【1125】

448. 実施形態447の方法であって、5'－領域の各糖部分は、独立に、糖修飾を含む、方法。

【1126】

449. 実施形態445～448の何れか1つの方法であって、領域に、1つ以上の糖修飾を含む3'－領域が隣接する、方法。

【1127】

450. 実施形態449の方法であって、3'－領域の各糖部分は、独立に、糖修飾を含む、方法。

【1128】

451. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、DMD配列の一部と同一の又は相補的な塩基配列を共有する、方法又は組成物。

【1129】

452. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、HTT配列の一部と同一の又は相補的な塩基配列を共有する、方法又は組成物。

【1130】

453. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、SNPを含有するHTT配列の一部と同一の又は相補的な塩基配列を共有する、方法又は組成物。

【1131】

454. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、最終オリゴヌクレオチド生成物は、固体である、方法。

【1132】

455. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、最終オリゴヌクレオチド生成物は、オリゴヌクレオチド溶液である、方法。

【1133】

456. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット又は国際公開第2018/098264号パンフレットの塩基配列であるか又はそれを含む塩基配列を共有する、方法又は組成物。

【1134】

457. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット又は国際公開第2018/098264号パンフレットの骨格キラル中心パターンであるか又はそれを含む骨格

10

20

30

40

50

キラル中心パターンを共有する、方法又は組成物。

【1135】

458. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、複数のオリゴヌクレオチドは、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレットのオリゴヌクレオチドと同じであり且つそれである、方法又は組成物。

10

【1136】

459. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、生成物組成物は、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレットのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法又は組成物。

20

【1137】

460. 前出の実施形態の何れか1つの方法又は組成物であって、最終生成物組成物は、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット、国際公開第2018/067973号パンフレット又は国際公開第2018/098264号パンフレットのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法又は組成物。

30

【1138】

461. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット、国際公開第2017/160741号パンフレット、国際公開第2017/192664号パンフレット、国際公開第2017/192679号パンフレット、国際公開第2017/210647号パンフレット、国際公開第2018/022473号パンフレット又は国際公開第2018/067973号パンフレット、国際公開第2018/098264号パンフレットのオリゴヌクレオチドのキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

40

【1139】

462. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、選択は、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット及び国際公開第2017/062862号パンフレットからである、方法。

50

【1140】

463. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、WV-887、WV-892、WV-896、WV-1714、WV-2444、WV-2445、WV-2526、WV-2527、WV-2528、WV-2530、WV-2531、WV-2578、WV-2580、WV-2587、WV-3047、WV-3152、WV-3472、WV-3473、WV-3507、WV-3508、WV-3509、WV-3510、WV-3511、WV-3512、WV-3513、WV-3514、WV-3515、WV-3545又はWV-3546のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【1141】

464. 前出の実施形態の何れか1つの方法であって、最終生成物組成物は、WV-2603、WV-2595、WV-1510、WV-2378、WV-2380、WV-1092、WV-1497、WV-1085、WV-1086又はWV-2623のキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物である、方法。

【実施例】

【1142】

以下に非限定的な例を提供した。当業者は、他の化合物及び組成物、例えば式I、I-a、I-a-1、I-a-2、I-b、I-c、I-d、I-e、II、II-a、II-b、III、III-a又はIII-bのキラル補助剤又はその塩、式IV、IV-a、IV-b、IV-c-1、IV-c-2、IV-d、IV-e、IV-a、IV-a-a、IV-a-b、IV-a-c-1、IV-a-c-2、IV-a-d、IV-a-e、V、V-a、V-b、V-c-1、V-c-2、V-d、V-e、VI、VI-a、VI-b、VI-c、VI-c-1、VI-c-2、VI-d又はVI-eのホスホロアミダイト又はその塩、式VIIのオリゴヌクレオチド又はその塩、各々独立に式VII、VII-a-1、VII-a-2、VII-b、VII-c、VII-d又はVII-eのインターヌクレオチド結合又はその塩形態を1つ以上含むオリゴヌクレオチド、提供される化合物の組成物、例えば提供されるオリゴヌクレオチドの組成物（様々なキラル制御された組成物を含む）等も同様に調製し、本開示において利用し得ることを理解する。

【1143】

実施例1. 例示的試薬及び／又はオリゴヌクレオチド

当業者が理解するとおり、本開示では、多くの支持体、キラル補助剤、ホスホロアミダイト、カップリング試薬、キャッピング試薬（修飾前キャッピング及び修飾後キャッピングの両方）、修飾試薬（例えば、酸化試薬、硫化試薬等）、脱ブロック化試薬、サイクル後修飾試薬、切断試薬、脱保護試薬等を利用して種々のオリゴヌクレオチド及びその組成物を提供することができる。例示的な試薬及び／又は生成物オリゴヌクレオチド及びその組成物としては、米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット等に記載されるものが挙げられ、本例で実証されるとおり、本開示の技術において利用し得る。当業者が容易に理解するとおり、本明細書に記載される例示的条件は、本開示において調整され得る。一部の実施形態において、提供される方法のステップは、本明細書に記載される条件又はその変法を用いる。

【1144】

実施例2. 例示的支持体及びリンカー

本開示では、多くの支持体及び／又はリンカーを利用することができる。一部の実施形態において、ある種の支持体及び／又はリンカーは、様々な販売業者、例えばPrime

10

20

30

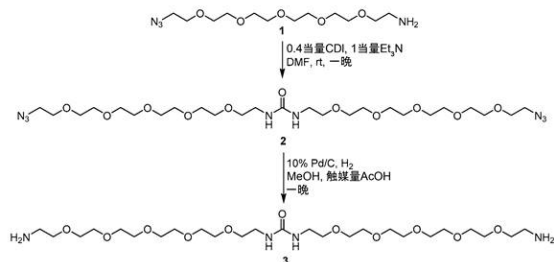
40

50

Synthese、GE等から市販されている。とりわけ、本開示は、オリゴヌクレオチド／ヌクレオシドを固体支持体に負荷するための修飾された支持体及びリンカーを提供する。当業者が容易に理解するとおり、本明細書に記載される支持体及び／又はリンカーが、加えて及び／又は代わりに、他の支持体及び／又はリンカーと共に利用され得る。

【1145】

スキーム1：1，3-ビス（17-アミノ-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデシル）尿素（3）の調製



10

1，3-ビス（17-アジド-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデシル）尿素（2）の調製：DMF（100 mL）中の17-アジド-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデカン-1-アミニウム（1）（30 g、97.73 mmol）の溶液に、アルゴン下、室温でトリエチルアミン（TEA）（9.89 g、97.73 mmol）及び1，1-カルボニルジイミダゾール（7.80 g、0.22 mmol）を順次加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させると2がやや黄色の油として得られ（24 g、75%収率）、これを更なる精製なしに使用した。 $C_{25}H_{50}N_8O_{11}$ のMS（ESI⁺）計算値：638.4；実測値：639.3（M+H⁺）。

20

【1146】

1，3-ビス（17-アジド-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデシル）尿素（3）の調製：MeOH（80 mL）中の1，3-ビス（17-アミノ-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデシル）尿素（24 g、37.57 mmol）の溶液に、10%湿潤Pd/C（2 g）及び酢酸（約2当量）を加えた。この反応混合物を真空の助けを借りて脱気し、1気圧H₂ガスバルーンでパージし（この手順は3回繰り返した）、H₂ガス下で一晩撹拌した。TLCにより出発物質の消失が示され、次にセライトパッドでろ過した。ろ液を濃縮し、トルエン（3×80 mL）と共蒸発させると3が黄色いシロップとして得られ（21.5 g、98%収率）、これを精製なしに次のステップに使用した。 $C_{25}H_{54}N_4O_{11}$ のMS（ESI⁺）計算値：586.4 実測値：587.3（M+H⁺）。

30

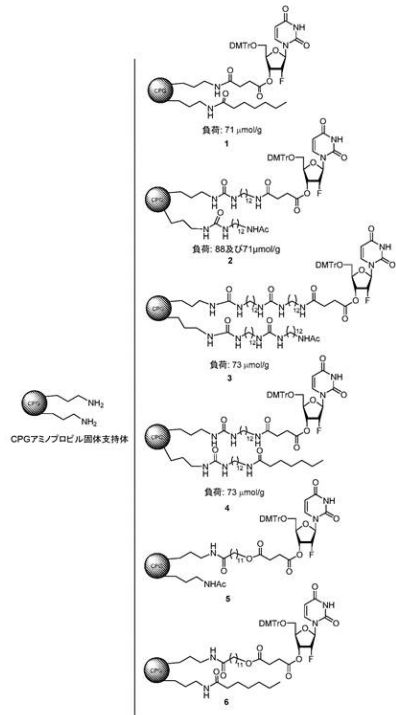
【1147】

例示的CPG固体支持体の調製

スキーム2：例示的アミノプロピル-CPG固体支持体

40

50

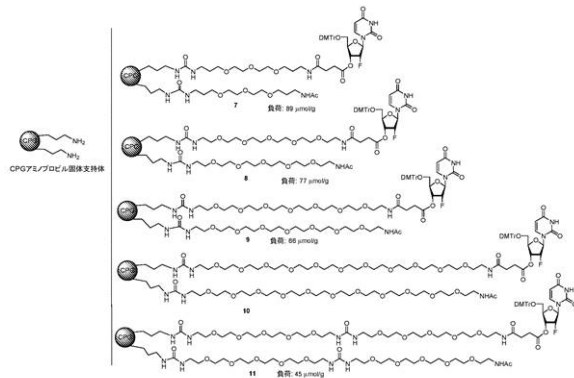


10

20

【1148】

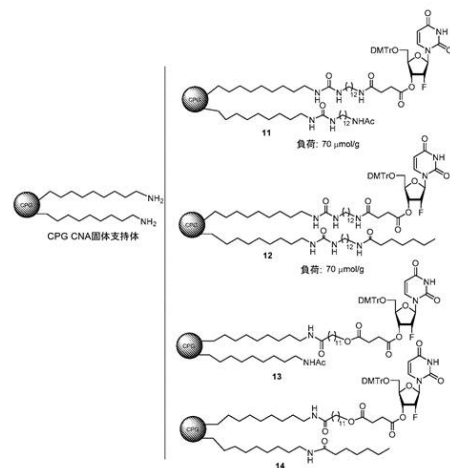
スキーム3：例示的アミノプロピル-CPG固体支持体



30

【1149】

スキーム4：アミノノニル-CPG固体支持体

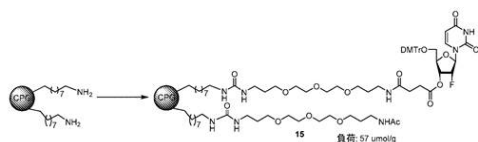


40

50

【1150】

スキーム5：アミノノニル-CPG固体支持体



【1151】

CPG-p-ニトロフェニルカルバメートの一般的手順Ⅰ：乾燥した2 L RBフラスコを真空下で冷却し、次にアルゴンを充填した。次にDCM (375 mL、7.5 mL/gのCPG) 及びp-ニトロフェニルクロロホルメート (12 g、0.24 g/gのCPG) をアルゴン下に加え、フラスコを3分間振盪し、p-ニトロフェニルクロロホルメートが溶解したら、次にピリジン (50 mL、1 mL/gのCPG) を加え、この段階で、僅かな発熱反応を伴い白色固体が形成された。次にすぐにアミノ官能化した支持体 (アミノプロピル-CPG又はアミノノニル-CNA-CPG) を加え、この反応混合物を5分間振盪し、機械式リストシェーカー (mechanical wrist shaker) に一晩かけた。ろ過し、DCM (3×350 mL) 及び続いてTHF (3×350 mL) で洗浄し、及び固体 (アミノプロピル-CPG-又はCNA-p-ニトロフェニルカルバメート) を1 L RBフラスコに取り、約4時間真空下で乾燥させた。この乾燥アミノプロピル-CPG-又はCNA-p-ニトロフェニルカルバメートにピリジン (200 mL) 及びAc₂O (50 mL) を加え、オーバヘッドシェーカー (overhead shaker) に1時間かけた。CPGをろ過し、THF (350 mL×3) 及びCH₃CN (350 mL×3) で洗浄し、真空下で一晩乾燥させると、アミノプロピル-CPG-又はアミノノニル-CPG-p-ニトロフェニルカルバメートが得られた。負荷：130～201 μmol/g。

【1152】

CPG尿素誘導体の一般的手順ⅠⅠ：真空下で冷却し、アルゴンでパージした過乾燥1 L RBフラスコに対して、NH₂-(CH₂)_n-NH₂又はNH₂-(PEG)_n-NH₂ (20当量) をDCM (10 mL/gのCPG) に溶解し、続いてピリジン (1 mL/gのCPG) を加えた。次に直ちにこの反応混合物にCPG-p-ニトロフェニルカルバメートを加え、オーバヘッドシェーカーに一晩かけた。ろ過し、MeOH (3×300 mL)、続いてDCM (3×300 mL) で洗浄し、固体 (CPG-NH₂-CO-NH₂-(CH₂)_n-NH₂又はCPG-NH₂-CO-NH₂-(PEG)_n-NH₂) を1 L RBフラスコに取り、真空下で一晩乾燥させた。

【1153】

ヌクレオシド負荷の一般的手順ⅠⅠⅠ：真空下で冷却し、アルゴンでパージした過乾燥500 mL RBフラスコに対して。次にこのフラスコに5'-DMTr-2'-F-dU-3'-トリエチルアンモニウム-コハク酸塩 (1当量) 及びHBTU (2.5当量)、続いてCH₃CN (10 mL/gのCPG) を加えた。この懸濁液に、DIPEA (5.0当量) を加え、直ちにCPG-NH₂-CO-NH₂-NH₂-(CH₂)_n-NH₂又はCPG-NH₂-CO-NH₂-(PEG)_n-NH₂又は適切なアミノリンカーを加え、機械式リストシェーカーに一晩かけた。この段階で、少量のCPGをDCM/MeOHで洗浄し、乾燥させて、CPG負荷を確認すると、負荷は60～90 μmol/gであった。次にCPGをろ過し、MeOH及びDCMで洗浄し、固体を500 mL RBフラスコに取り、真空下で約4時間乾燥させて、ピリジン/Ac₂O (3:1) 又はヘプタン酸/Ac₂O (3:1) でキャッピングし、続いてオーバヘッドシェーカーに1～4時間かけた。CPGをろ過し、MeOH及びDCMで洗浄し、真空下で一晩乾燥させると、CPG-リンカー-スクシニル-尿素-2'-F-dUが得られた (負荷：60～90 μmol/g)。

【1154】

CPG固体支持体 (3、スキーム2) の手順：CPG支持体3 (スキーム2) を作製す

るため、以下のステップに順次従ったとおり：C P G - p - ニトロフェニルカルバメートの一般的手順 I、次に C P G 尿素誘導体の一般的手順 I I、及び再び C P G - p - ニトロフェニルカルバメートの一般的手順 I、及び C P G 尿素誘導体の一般的手順 I I、及び最後にヌクレオシド負荷の一般的手順 I I I。

【1155】

C P G 固体支持体（5、6、13、14）の手順：アミノ官能化支持体（アミノプロピル - C P G 又はアミノ - ノニル - C P G）（2 g）、12 - ジメトキシトリチルヒドロキシドデカン酸（0.8 mmol）、4 - ジメチルアミノピリジン（0.4 mmol）、H B T U（2.4 mmol）、トリエチルアミン（0.4 mL）及びピリジン（30 mL）を室温で振盪した（16時間）。支持体をろ過して取り出し、洗浄し、乾燥させた。トリチル分析によってリンカー負荷を決定した。トリチル基の脱保護後、上記のヌクレオシド負荷の一般的手順 I I I に従いヌクレオシドスクシネートを負荷した。

10

【1156】

例示的支持体及び／又はリンカーは、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含め、様々な、例えば塩基配列、修飾、骨格キラル中心パターン等のオリゴヌクレオチドの組成物の調製に利用することができる。例えば、例示的支持体及び／又はリンカーを利用して、50%超及び多くの場合60%又は65%超の粗純度でキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物が調製された。

【1157】

実施例3．例示的サイクル後修飾及び切断／脱保護条件

20

一部の実施形態において、本開示は、提供される技術において、例えばキラル補助剤の除去、ブロック化された核酸塩基の脱保護及び支持体からのオリゴヌクレオチドの切断等に用いられる種々の条件を提供する。本明細書には例示的条件が記載される。当業者は、本開示において他の条件が利用され得ることを理解する。

【1158】

A M A 条件（例えば、1 μ mol 規模）：合成後、樹脂を A M A（濃 NH_3 - 40% MeNH_2 （1:1、v/v））（1 mL）によって50°Cで45分間処理した（オリゴヌクレオチドが2' F - ヌクレオシドを含有する場合、35°Cで2時間が有益であり得ると共に、典型的にはこれを用いた）。その後、一部の実施形態では、混合物を室温に冷却し、膜ろ過によって樹脂を除去した（2 mL について H_2O で洗浄した）。一部の実施形態では、ろ液を約1 mL になるまで減圧下で濃縮した。一部の実施形態では、残渣を1 mL の H_2O で希釈し、R P - U P L C - M S によって分析した。

30

【1159】

T B A F 条件（例えば、S P - リンカー、1 μ mol 規模）：合成後、樹脂を MeCN （1 mL）中0.1 T B A F によって室温で2時間（概して、30分で十分である）処理し、 MeCN で洗浄し、乾燥させて、濃 NH_3 （1 mL）を55°Cで12時間加えた（これにより、とりわけ、ブロック化された核酸塩基が脱保護され、支持体からオリゴヌクレオチドが切断され得る）。その後、一部の実施形態では、混合物を室温に冷却し、膜ろ過によって樹脂を除去した。一部の実施形態では、ろ液を約1 mL になるまで減圧下で濃縮した。一部の実施形態では、残渣を1 mL の H_2O で希釈した。一部の実施形態では、任意選択で、分析前に粗生成物を脱塩した。一部の実施形態では、粗生成物を R P - U P L C - M S によって分析した。

40

【1160】

T E A - H F 条件（s u c . リンカー、1 μ mol 規模）：合成後、樹脂を $\text{DMF} - \text{H}_2\text{O}$ （3:1、v/v；1 mL）中の1 M T E A - H F によって50°Cで2時間処理した。支持体、例えば P S 5 G、C P G 等を MeCN 及び H_2O で洗浄し、A M A（濃 NH_3 - 40% MeNH_2 （1:1、v/v））（1 mL）（これにより、とりわけ、ブロック化された核酸塩基が脱保護され、支持体からオリゴヌクレオチドが切断され得る）を50°Cで45分間加えた（オリゴヌクレオチドが2' F - ヌクレオシドを含有する場合、35°Cで2時間が有益であり得る）。その後、一部の実施形態では、混合物を室温に冷却し、膜

50

ろ過によって樹脂を除去した（2 mL について H₂O で洗浄した）。一部の実施形態では、ろ液を約 1 mL になるまで減圧下で濃縮した。一部の実施形態では、残渣を 1 mL の H₂O で希釈した。一部の実施形態では、任意選択で、分析前に粗生成物を脱塩した。一部の実施形態では、粗生成物を RP-UPLC-MS によって分析した。一部の実施形態では、特定のキラル補助剤を使用したとき、他の条件と比較して TEA-HF がより良好な収率及び／又は純度をもたらした。

【1161】

一部の実施形態において、例示的サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件は、以下に記載するとおりである。

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
1	Aq. MA, 40°C, 45 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
2	Aq. MA, 室温, 5 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	Aq. MA, pH>10, 室温, 2 時間
3	DMF/H ₂ O 中 TEA.HF, pH 6.7, 50°C, 1 時間	a. ろ過, AMA, pH>10, 室温, 2 時間 b. CPG, AMA, 室温, 2 時間	N/A
4	H ₂ O 中 1M KF, 50°C, 1.5 時間	CPG, AMA, 室温, 2 時間	N/A
5	濃 NH ₄ OH, 室温, 10 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	AMA, pH>10, 室温, 2.5 時間, 一晚

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
6	a. 濃 NH ₄ OH, 室温, 10 分. b. ろ過のため, Aq. MA を加える	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	AMA, pH>10, 室温, 2 時間, 一晚
7	AMA, 室温, 2 時間	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間, 1.5 時間	N/A
8	AMA, 室温, 15 分	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 1 時間	AMA, pH>10, 室温, 2 時間, 一晚
9	濃 NH ₄ OH, 室温, 一晚	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
10	AMA(Aq. NH ₃ /MA=9/1, v/v), 室温, 一晚	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
11	AMA(Aq. NH ₃ /MA=3/1, v/v), 室温, 一晚	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
12	Aq. NH ₃ /EtOH = 3/1, v/v, 40°C, 一晚	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
13	濃 NH ₄ OH, 40°C, 一晚	TEA.3HF, pH 5, 50°C, 2 時間	N/A
14	1 倍濃度の TEA.HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
15	2.5 倍濃度の TEA.HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
16	5 倍濃度の TEA.HF, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
17	1 倍濃度の TEA.HF, 5 時間, 室温	AMA, 室温, 3~10 時間	N/A
18	1 倍濃度の TEA.HF, 5 時間, 室温	Aq. MeNH ₂ , 室温, 3~10 時間	N/A
19	1 倍濃度の TEA.HF/金属キレート剤, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A
20	2.5 倍濃度の TEA.HF/金属キレート剤, 5 時間, 室温	濃 NH ₄ OH, 35°C, 24 時間	N/A

10

20

30

40

50

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
21	5 倍濃度の TEA.HF/金属キレート剤、5 時間、室温	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間	N/A
22	1 倍濃度の TEA.HF、5 時間、室温	AMA/金属キレート剤、室温、3~10 時間	N/A
23	2.5 倍濃度の TEA.HF、5 時間、室温	Aq. MeNH ₂ /金属キレート剤、室温、2~3 時間	N/A
24	5 倍濃度の TEA.HF、3~12 時間、室温	濃 NH ₄ OH/-、チオール、9/1、v/v、35℃、24 時間	N/A
25	1 倍濃度の TEA.HF/EDTA、5 時間、室温	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間	N/A
26	2.5 倍濃度の TEA.HF/EDTA、5 時間、室温	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間	N/A
27	5 倍濃度の TEA.HF/EDTA、5 時間、室温	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間	N/A
28	1 倍濃度の TEA.HF、5 時間、室温	濃 NH ₄ OH/EDTA、35℃、24 時間	N/A
24	2.5 倍濃度の TEA.HF、3~12 時間、室温	濃 NH ₄ OH/EDTA、35℃、24 時間	N/A
25	5 倍濃度の TEA.HF、3~5 時間、室温	濃 NH ₄ OH/EDTA、35℃、24 時間	N/A
26	TBAF、DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間 又は AMA、室温、3~8 時間	N/A
27	テトラブチルアンモニウム ジフルオロトリフェニル シリケート、DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間 又は AMA、室温、3~8 時間	N/A
28	テトラブチルアンモニウム ジフルオロトリフェニル シリケート/酢酸(1/1)、DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間 又は AMA、室温、3~8 時間	N/A
29	テトラブチルアンモニウム ジフルオロトリフェニル シリケート/酢酸(1/1)、DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間 又は AMA、室温、3~8 時間	N/A

10

20

番号	1 回目の処理	2 回目の処理	3 回目の処理
30	ヒリジン.HF、DMF 又は DMSO 又は ACN	濃 NH ₄ OH、35℃、24 時間 又は AMA、室温、3~8 時間	N/A
31	DMF/水中 1M TEA.HF、50℃、1~2.5 時間	濃 NH ₄ OH、40~55℃、16~24 時間	N/A

一部の実施形態において、金属キレート剤（金属キレーター）は、メルカプトエタノール、1-ドデカンチオール、ジチオスレイトール（DTT）、チオフェノール、1, 2-ジアミノエタン、1, 3-ジアミノプロパン、2, 3-メルカプト1-プロパンスルホン酸、2, 3-メルカプトプロパン-1-オール又はメソ2, 3-ジメルカプトコハク酸である。

30

【1162】

一部の実施形態において、サイクル後修飾（例えば、TBAF又はTEA-HF条件及び切断／脱保護ステップはワンポットで実施した。一部の実施形態において、ワンポット反応で多量の塩が生じた。一部の実施形態では、粗オリゴヌクレオチド純度の分析前にワンポットプロセスの粗生成物をまず脱塩した。

【1163】

一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件はAMA条件であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件はTBAF条件であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件はTEA-HF条件であるか又はそれを含む。一部の実施形態において、サイクル後修飾及び／又は切断／脱保護条件は、AMA条件、TBAF条件及び／又はTEA-HF条件の組み合わせであるか又はそれを含む。当業者が理解するとおり、様々なステップ、例えばカップリング、修飾前キャッピング、修飾、修飾後キャッピング、脱ブロック化、サイクル後修飾、切断／脱保護等の条件は、本開示において、本開示に提供される例示的条件を調整することを含め、各々個別に最適化することができる。

40

【1164】

とりわけ、本開示は、キラル補助剤として用いられる多様な特性を備えた化合物及び全

50

体的なオリゴヌクレオチド調製スキームと適合性がありながらも特定の種類のキラル補助剤をその特性に応じて有効に除去することのできる様々な脱保護条件を提供し、それにより非常に大きい柔軟性及び選択肢をもたらすものであり、そのためオリゴヌクレオチドを所望の収率、純度及び／又は選択性で調製することができるようになる。

【1165】

実施例4．提供される技術は大幅に改善された結果を生み出す

とりわけ、本開示は、適切な参照技術、例えば従来のオリゴヌクレオチド合成にあるとおりのホスホロアミダイト化学に基づくキャッピングステップを用いるものと比較して、大幅に改善された結果、例えば予想外に高い粗純度及び収率を実現することのできる技術を提供する。提供される技術を利用して、キラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を含め、様々な配列長さ、塩基配列、塩基修飾、糖修飾、インターヌクレオチド結合（天然リン酸結合及びキラル制御されたキラル修飾インターヌクレオチド結合を含めた修飾インターヌクレオチド結合を含む）、修飾パターン、骨格キラル中心パターン等を含むオリゴヌクレオチドのオリゴヌクレオチド組成物を調製した。提供される技術は、塩基配列、化学修飾、立体化学等とは無関係に、オリゴヌクレオチド組成物、特にキラル制御されたオリゴヌクレオチド組成物を高効率で提供することができる。本例は、特定の手順及びWV-3473の調製の結果について記載する。

【1166】

分子量6732.82（遊離酸）及び消衰係数（ $M^{-1}cm^{-1}$ ）204,500のWV-3473、5'- $fU^*SfC^*SfA^*SfA^*SfG^*SfG^*SmAfA^*SmGmA^*SfU^*SmGmGfC^*SfA^*SfU^*SfU^*SfU^*SfC^*SfU-3'$ （ $m:2'-OMe$ 、 $f:2'-F^*$;：ホスホロチオエート結合；*S：Sp ホスホロチオエート結合；塩基間に*がないのは、天然リン酸結合を表す）を調製するための、DPSEをキラル補助剤として使用した例示的ランを以下に記載し、提供される技術の様々な利点、例えば予想外に高い粗純度及び収率、反応条件の柔軟性の増加等が実証された。



（Sp：Spホスホロチオエート結合（酸性型は $-O-P(O)(SH)-O-$ であり、式中、PはSp型である；—：ホスホジエステル結合（天然リン酸結合、酸性型は $-O-P(O)(OH)-O-$ である））。

例示的合成サイクル。

パッチ	B6	B19	B56	B110
プロセス	脱トリチル化	脱トリチル化	脱トリチル化	脱トリチル化
ステップ	カップリング	カップリング	カップリング	カップリング
	Pre-Cap B	Pre-Cap B	Pre-Cap B	Pre-Cap B
	Cap	N/A	N/A	N/A
	チオール化	チオール化	チオール化	チオール化
	N/A	Post-Thio-Cap	Post-Thio-Cap	Post-Thio-Cap

【1167】

一部の実施形態において、脱トリチル化は脱ブロック化ステップである。一部の実施形態において、カップリングはカップリングステップである。一部の実施形態において、pre-Cap Bは修飾前キャッピングステップであるか、又は修飾前キャッピングステップの条件を用いる。一部の実施形態において、Capは修飾後キャッピングステップであるか、又は修飾後キャッピングステップの条件を用いる。一部の実施形態において、チオール化は、硫化（チオール化）を含む修飾ステップである。一部の実施形態において、Post-Thio-Capは修飾後キャッピングステップである。

例示的条件。

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
合成カラム及び合成機	規模	0.315mMol	0.315mMol	0.430mMol	0.396mMol
	固体支持体	PS 5G	PS 5G	NittoPhase HL	CPG
	支持体負荷	149μmol/g	149μmol/g	205μmol/g	73μmol/g
	支持体密度	0.11 g/mL	0.11 g/mL	0.109 g/mL	0.24 g/mL
	カラム直径	3.5cm	3.5cm	3.5cm	2.0cm
	カラム容積	19.2mL	19.2mL	19.2mL	22.0mL
	カラム高さ	2.0cm	2.0cm	2.0cm	7.0cm
	合成機	Akta100	Akta100	Akta100	Akta100
合成前洗浄	ルーブ容積	8mL	8mL	8mL	8mL
	合成前洗浄前駆	アセトニトリル	アセトニトリル	アセトニトリル	アセトニトリル
	合成前洗浄流量	(424cm/時間)	(424cm/時間)	(424cm/時間)	(424cm/時間)
UV Watch コマンド 脱トリチル化	合成前洗浄容積	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV
	試薬	3% DCA /トルエン	3% DCA /トルエン	3% DCA /トルエン	3% DCA /トルエン
	制御モード	UV Watch コマンド	UV Watch コマンド	UV Watch コマンド	UV Watch コマンド
	Watch コマンド波長	436nm	436nm	436nm	436nm
	UV オートゼロ	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン	最初の 脱トリチル化前 バイパス中 3% DCA オートゼロオン
	Watch コマンド設定	250mAU	250mAU	250mAU	500mAU
	Watch コマンド開始	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV
	脱トリチル化流量	220 及び 260cm/時間	220 及び 260cm/時間	300cm/時間	424cm/時間
	脱トリチル化後 ACN 洗浄	(212cm/時間) 2 CV (424cm/時間) 2 CV	(212cm/時間) 2 CV (424cm/時間) 2 CV	(212cm/時間) 2 CV (424cm/時間) 2 CV	(212cm/時間) 2 CV (424cm/時間) 2 CV

10

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
カップリング	立体アミダイト当量	4 当量	4 当量	4 当量	2.5 当量
	立体DPSE	2'-F-A-L, 2'-F-C-L, 2'-F-G-L にアセトニトリル			
	アミダイトの希釈剤	2'-F-U-L, 2'-OMe-A-L に 20%gBN/80%ACN			
	立体DPSE				
	アミダイトの濃度	0.175M	0.2M	0.2M	0.2M
	立体DNA				
	活性化因子	CMIMT			
	CMIMT 濃度	0.6 M			
	CMIMT 溶媒	アセトニトリル			
	CMIMT 当量 /支持体	20.60	28.00	28.00	15.25
	CMIMT/DPSE アミダイト-モル比	5.2:1	7.0:1	7.0:1	6.1:1
	CMIMT 活性化因子の %容積	60%	70%	70%	67%
	標準アミダイト当量	3.5 当量	3.5 当量	3.5 当量	2.5 当量
	標準アミダイト前駆	アセトニトリル			
	標準アミダイト濃度	0.175M	0.2M	0.2M	0.2M
	標準アミダイト 活性化因子	ETT			
	ETT 濃度	0.6M			
	ETT 溶媒	アセトニトリル			
	ETT 当量/支持体	18.0当量	15.75	15.75	11.25
	ETT: 標準 アミダイト-モル比	5.1:1	4.5:1	4.5:1	4.5:1
	%容積ETT 活性化因子	60%			
	押出し容積	アミダイト/活性化因子ポート依存でカップリングチャージを再循環 ループに完全に迅速する			
	再循環流量	300cm/時間	300cm/時間	300cm/時間	212cm/時間
	立体DPSE アミダイト 再生処理時間	10 分	15 分	15 分	10 分
	標準アミダイト 再生処理時間	8 分			
	カップリングACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間	424cm/時間
	カップリングACN 洗浄容積	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV

20

30

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
Pre-Cap B	モード	フロースルー			
	試薬	20%; 30%; 50% = Ac ₂ O:2,6-ルチジン: ACN(v/v/v)			
	チャージ容積	1 CV	2 CV	2 CV	1 CV
	接触時間	1.2 分	2 分	2 分	4 分
	ACN 洗浄容積	1.2 CV	1.2 CV	1 CV	2 CV
Cap	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間			
	モード	フロースルー			
	試薬	Cap A = 20%; 80% = NMI:ACN(v/v) Cap B = 20%; 30%; 50% = Ac ₂ O: 2,6-ルチジン:ACN(v/v/v)			
	チャージ容積 (Cap A と Cap B との 1:1 混合物)	1.2 CV	N/A	N/A	N/A
	接触時間	1.5 分	N/A	N/A	N/A
	ACN 押出し流量	キャッピング チャージ流量と 同じ	N/A	N/A	N/A
	CV CT contacttime	1.3 CV	N/A	N/A	N/A
	ACN 押出し流量	424cm/時間	N/A	N/A	N/A
チオール化	ACN 洗浄容積	1.2 CV	N/A	N/A	N/A
	モード	フロースルー			
	試薬	アセトニトリル中 POS	アセトニトリル中 POS	アセトニトリル中 POS	ヒリジン中 XH
	濃度	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.2 M
	当量チオール /支持体	12.2当量	12.2当量	12.2当量	6.7当量
	チャージ容積	2 CV	2 CV	2 CV	0.6 CV
	接触時間	6 分	6 分	6 分	6 分
	CV CT contacttime	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm/時間			424cm/時間
	ACN 洗浄容積	2.0 CV			2.0 CV

40

50

プロセスステップ	パラメータ	B6	B19	B56	B110
酸化	モード	フロースルー			
	酸化試薬	TBHP/ デカン/DCM	TBHP/ デカン/DCM	TBHP/ デカン/DCM	ヨウ素/水/ ピリジン
	酸化溶液の濃度	1.1 M	1.1 M	1.1 M	0.05 M
	当量酸化/支持体	77当量	77当量	77当量	3.5当量
	接触時間	2分	2分	2分	2分
	ACN 押し出し容積	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間
	ACN 洗浄容積	2.0 CV	2.0 CV	2.0 CV	2.0 CV
チオール化/酸化 後 Cap	モード	フロースルー			
		Cap A = 20%; 80% =NMI: ACN(v/v) Cap B = 20%; 30%; 50% = Ac ₂ O:2,6-ルチジン: ACN(v/v/v)			
	チャージ容積 (Cap A と Cap B との 1:1 混合物)	N/A	0.5 CV	0.5 CV	0.4 CV
	接触時間	N/A	0.5 分	0.5 分	0.8 分
	ACN 押し出し流量	N/A	キャッピング チャージ流量と 同じ	キャッピング チャージ流量と 同じ	キャッピング チャージ流量と 同じ
	CV, CT, contactime	N/A	1.3 CV	1.3 CV	1.3 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	N/A	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間
	ACN 洗浄容積	N/A	1.2 CV	1.2 CV	1.2 CV
ACN による最終 カラム洗浄	モード	フロースルー			
	ACN 洗浄容積	2 CV	2 CV	2 CV	2 CV
	ACN 洗浄流量 (LFlow AB)	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間	424cm ³ /時間

例示のサイクル後修飾、切断及び脱保護条件。本節には例示的二段階切断及び脱保護プロセス
パラメータを記載した。

プロセスステップ	パラメータ	例
窒素で 固体支持体を 乾燥させる	温度	室温
	アルゴン圧	LT 30psi
	乾燥時間	NLT 30 分
	反応ベッセル	高圧定格ボトル
1M TEA-HF 処理	試薬	DMF/H ₂ O, 3/1, v/v 中 1.0 M TEA-HF
	容積	80 ±5mL/mmol
	反応温度	50 ± 2.5℃
	反応時間	2.0～2.5 時間
	固体支持体洗浄溶媒	WFI 及び ACN
	洗浄容積	WFI: 200～250mL/mmol ACN: 200～250mL/mmol
	ベッセル	高圧定格ボトル
切断及び 脱保護	試薬	濃 NH ₄ OH(28～30%); エタノール = 3/1, v/v
	試薬容積	80 ±5mL/mmol
	反応時間	16～18 時間
	反応温度	55 ± 2.5℃
	ろ過	Bio-automation 又は Nalgene フィルタ
	支持体洗浄溶液	WFI
	支持体洗浄容積	200～350mL/mmol

【1168】

DMF／水中の 1M TEA-HF（フッ化水素酸トリエチルアミン）は、立体的に定義付けられたヌクレオチドのインターヌクレオチド結合から DPSE 補助基を除去する。加熱条件下で濃水酸化アンモニウム水溶液／エタノールによって固体支持体から粗材料を放出させた。

【1169】

CPG 支持体を使用した B110 については、ワンポット法を利用した。

例示のサイクル後修飾、切断及び脱保護条件。

プロセスステップ	パラメータ	例
窒素で 固体支持体を 乾燥させる	温度	室温
	アルゴン圧	LT 30psi
	乾燥時間	NLT 30 分
	反応ベッセル	高圧定格ボトル
C&D 1	試薬	DMSO/H ₂ O, 5/1, v/v 中(5×) TEA-HF
	容積	100 ±5mL/mmol
	反応温度	27 ± 2.5℃
	反応時間	3.0～4.0 時間
	C&D 1 後の 反応混合物冷却	氷浴
	冷却時間	NLT 30 分
	ベッセル	高圧定格ボトル
C&D 2	モード	ワンポット反応
	試薬	濃 NH ₄ OH(28～30%)
	試薬容積	200 ±10mL/mmol
	反応時間	24 ±0.5 時間
	反応温度	35 ± 2.5℃
	ろ過	Bio-automation 又は Nalgene フィルタ, 0.2µm
	支持体洗浄溶液	WFI
	支持体洗浄容積	200～350mL/mmol

10

20

30

40

50

DMF/水、3/1、v/v 中 1M TEA.HF 溶液の例示的レシピ。

試薬	溶媒/試薬	容積(mL)	総容積(mL)
DMF/水、3/1、 v/v 中 1M TEA.HF	DMF	64.3	100
	水	21.4	
	トリエチルアミン (TEA)	9.0	
	フッ化水素酸 トリエチルアミン (TEA.3HF)	5.3	

DMSO/水、5/1、v/v 中 TEA.HF の 5×溶液のレシピ。

試薬	溶媒/試薬	容積(mL)	総容積(mL)
DMSO/水、 5/1、v/v 中(5X) TEA.HF	DMSO	55.0	100
	水	11.0	
	トリエチルアミン(TEA)	9.0	
	フッ化水素酸 トリエチルアミン (TEA.3HF)	25.0	

例示的結果。

バッチ番号	固体支持体	粗純度(% FLP)
B6	PS 5G	34.0
B19	PS 5G	47.6
B56	NittoPhaseHL	44.3
B110	CPG	75.2(59.0)

【1170】

() は、UPLC への注入時点での粗試料の純度を示す。75.2% は、脱塩後、任意の他の精製方法（例えば、NAP）前である。例示的結果を図1～図4に示した。使用した例示的 NAP-10 は、以下のとおりであった：

カラムに過剰量の貯蔵溶液を流した；

カラムを MILLIQ（登録商標）水（3mL×2）で平衡化した；

カラムに 1mL 水中 250D（約 1mg）を適用した；

脱塩したオリゴヌクレオチドを 1.5mL の水でカラムから溶出させた；

溶出したオリゴヌクレオチドを UPLC に注入して粗純度を評価した。

【1171】

例示的 UPLC 分析的方法は、以下のとおりであった。本出願人は、実行条件、例えば緩衝液のバッチ、グラジエント、試料組成等に起因して滞留時間が変わり得ることを指摘しておく。

A：水中 100mM HFIP、10mM TEA

B：100% アセトニトリル

流量：0.8mL／分

温度：55℃

カラム：Waters Acquity BEH C18 1.7μm 2.1×50mm

グラジエント：10分で3～13%

【1172】

実証されたとおり、提供される技術は、とりわけ、予想外に高い粗純度及び／又は収率を生じさせることができる（例えば、B6の34%と比較して、B19について47.6%、B56について44.3%及びB110について75.2%（59%））。提供される技術を用いて数百グラムの治療用オリゴヌクレオチド薬剤が作製された。

【1173】

当業者は、改善された結果（例えば、収率、純度等）を実現するため、記載される技術（例えば、試薬、濃度、条件、溶媒等）を調整し得ることを理解する。例えば、一部の実施形態において、XHは、上記に記載されるよりも低い濃度（例えば、0.2M未満）で利用され得る。一部の実施形態において、XHは約0.1Mで利用した。一部の実施形態において、XHは、塩基を含む溶液中、例えばピリジン-アセトニトリル溶液中約0.1Mで利用した（例えば、ピリジン及びアセトニトリル中1：1v／v 0.2M XH）。一部の実施形態において、より低い濃度は生成物収率及び／又は純度の改善（例えば、特定の望ましくない生成物（例えば、所望のホスホロチオエート結合の代わりにリン酸結合

を有する副生成物)の点で、1.5、2、3、4、5倍又はそれを超える改善)をもたらす。一部の実施形態において、硫化試薬組成物は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%未満又はおよそその割合の塩基、例えばピリジンを含む(v/v)。一部の実施形態において、チオール化方法は極めてロバストである；例えば、新鮮な無水アセトニトリル及びピリジンを新しいボトルから直接使用した場合、追加的な乾燥ステップは不要であった。一部の実施形態において、接触時間は同じ長さ、例えば6分に保った。一部の実施形態において、試薬、例えばXHの当量を低濃度に維持するため、溶液の総量を増加させ得る。一部の実施形態において、酸化は、より安全で且つ純度及び／又は収率の増加をもたらすピリジン／水中のヨウ素を使用して実施した。一部の実施形態において、固体支持体、例えばCPGは、最適化され得；例えば、一部の実施形態において、例えば約50~90、60~70、60~80、60~90、70~80、70~90 $\mu\text{mol/g}$ 等の第1の塩基の負荷及び／又は例えば0.1~0.3、0.1~0.15、0.1~0.2、0.1~0.25、0.15~0.2、0.15~0.25、0.15~0.3、0.20~0.21、0.20~0.22、0.20~0.23、0.20~0.24、0.20~0.25、0.20~0.26、0.20~0.27、0.20~0.28、0.20~0.29、0.20~0.30、0.22~0.23、0.22~0.24、0.22~0.25、0.22~0.26、0.22~0.27、0.22~0.28、0.22~0.29、0.22~0.30、0.25~0.26、0.25~0.27、0.25~0.28、0.25~0.29、0.25~0.30、0.26~0.27、0.26~0.28、0.26~0.29、0.27~0.28、0.27~0.29、0.27~0.3、0.28~0.29、0.28~0.3、0.29~0.3 cc/g 等のかさ密度を有するCPG。

【1174】

粗オリゴヌクレオチドは、ある場合において、様々なクロマトグラフィー技術、例えば米国特許出願公開第2015100197号明細書、米国特許第9744183号明細書、米国特許第9605019号明細書、米国特許第9394333号明細書、米国特許第8859755号明細書、米国特許出願公開第20130178612号明細書、米国特許第8470987号明細書、米国特許第8822671号明細書、米国特許出願公開第20150211006号明細書、米国特許出願公開第20170037399号明細書、国際公開第2017/015555号パンフレット、国際公開第2017/015575号パンフレット、国際公開第2017/062862号パンフレット等に記載されるものを用いて精製した。

【1175】

実施例5. 提供される技術はオリゴヌクレオチドを高効率で提供することができる。

とりわけ、提供される技術は、高収率及び／又は純度での、任意選択で各オリゴヌクレオチドの化学及び立体化学を精密に制御した、高度に効率的なオリゴヌクレオチド合成に特に有用である。一部の実施形態において、本開示は、オリゴヌクレオチドのコレクションをプレートフォーマットで調製する方法を提供する。以下には、プレートフォーマットに有用な規模での並列でのオリゴヌクレオチド合成の例示的手順を記載する。一部の実施形態において、本開示は、任意選択で各オリゴヌクレオチドの化学修飾及び立体化学を独立して制御したハイスループットオリゴヌクレオチド調製技術を提供する。当業者は、正確な条件、例えば溶媒、濃度、反応時間等が更に調整され得ることを理解する。

【1176】

DPSE (キラル制御されたインターヌクレオチド結合用) 及びシアノエチルアミダイト (ステレオランダムな又はリン酸インターヌクレオチド結合用) をイソブチロニトリル、アセトニトリル又はこれらの組み合わせ中に0.1Mで調製した。典型的にはイソブチロニトリルを使用した。一部の実施形態では、イソブチロニトリルとアセトニトリルとの組み合わせを利用した。一部の実施形態では、特定のアミダイトについて、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランを例えば約10%、15%、20%等で利用した。1 μmol の標準CPGカラムを使用した。他の支持体、例えばNittophase (例えば、N

10

20

30

40

50

ITTOPHASE（登録商標）固体支持体、NITTOPHASE（登録商標）HL固体支持体等）、ユニバーサル支持体等も利用することができる。一部の実施形態では、合成には96個の1 μ molカラムのプレートを使用した。ここで、各カラムは、独立に、且つ任意選択で、所望に応じてその構造要素を制御した設計オリゴヌクレオチドの調製に利用することができる。一部の実施形態では、精製にC18カートリッジ精製を使用すべき場合、合成は、DMT付きで実施した。使用した例示的試薬は、以下であった：

脱ブロック化溶液－ジクロロメタン中3%トリクロロ酢酸

活性化剤1－アセトニトリル中0.25M ETT

活性化剤2－アセトニトリル中0.5M CMIMT

キャップA－テトラヒドロフラン／2,6-ルチジン／無水酢酸（80／10／10）

酸化－THF／ピリジン／H₂O（70／20／10）中0.02Mヨウ素

チオール化試薬－ピリジン中0.2Mキサンタンヒドリド

キャップB－THF中16%n-メチルイミダゾール

【1177】

典型的なサイクルは、以下のとおりであった：

脱ブロック化；次に二重カップリング；次にキャップAのみ；次に酸化又はチオール化；次にキャップA及びB（典型的には1：1）

アミダイトは全て、典型的には二重カップリングした。各カップリングにつき成長鎖に対して9.5当量のアミダイトであった。活性化剤1は、典型的にはシアノエチルアミダイトと使用した。活性化剤2は、典型的にはDPSEアミダイトと使用した。活性化剤1／シアノエチルアミダイト比は、典型的には2.9であった。活性化剤2／DPSEアミダイト比は、典型的には、5.8であった。カップリング時間は、アミダイトに応じて約2～6分の範囲であった。

【1178】

オリゴヌクレオチド鎖の合成後、第1の脱保護ステップは、典型的にはジエチルアミン洗浄であった：各カラムに400 μ Lの20%DEAを加え、5分かけて流下させて、次に完全に引き抜いた。この洗浄を合計1200 μ L及び15分にわたって更に2回繰り返した。次にオリゴヌクレオチド／固体支持体を5×200 μ Lのアセトニトリルで洗浄し、真空をかけることにより乾燥させた。一部の実施形態において、ステップは、5'－保護基を付けたままの試薬及び／又は条件を利用する；例えば、一部の実施形態において、第2のステップはDMTを付けたままである。一部の実施形態において、提供される技術は追加的な塩基を含む。当業者は、本開示における支持体の種類、2'－修飾、5'－保護（例えば、DMT）の有無等を考慮して条件及び／又は試薬が調整され得ることを理解する。一部の実施形態において、第2の脱保護ステップは、DMF／水／TEA／TEA・3HF、続いて水酸化アンモニウムによる処理であった：ジメチルホルムアミド／水／トリエチルアミン／トリエチルアミン三フッ化水素酸塩溶液を比：TEA・3HF 0.5 mL；TEA 0.877 mL；DMF 7.77 mL；及び水1.55 mLで調製した。250 μ Lのこのフッ化物溶液を固体支持体、例えばCPGに加え、好適な時間、例えば5時間にわたって室温でインキュベートした。次に375 μ LのNH₄OHを直接加え、35℃で24時間インキュベートした。96ウェルプレートフィルタ（PTFE 0.45 μ M）を使用して試料をろ過した。次にそれらを4×250 μ Lの水で洗浄した。次に任意選択で生成物をカートリッジ精製及び／又は他の精製方法によって精製した。一部の実施形態において、DMTは1つ以上の精製過程で除去することができる。或いは、5'－保護基、例えばDMTは、精製（例えば、HPLC、UPLC等）前に除去することができる。

【1179】

実施例6．提供される技術は作業を大幅に簡略化することができる。

とりわけ、提供される技術は、特に大規模オリゴヌクレオチド合成について、作業を大幅に改善することができる。当業者が理解するとおり、異なるステップのため固体支持体を容器間で移すことは、著しく効率を下げ、コストを増加させ得る。一部の実施形態において、本開示は、典型的には従来のオリゴヌクレオチド合成においてオフカラムで実施さ

10

20

30

40

50

れる特定のプロセスをオンカラムで実施するための技術を提供し、それにより効率を改善し、且つ／又はコストを削減する。一部の実施形態において、本開示は、オンカラム脱保護及び／又は切断技術を提供する。一部の実施形態において、提供される技術は規模拡張性を改善する。一例を以下に記載した。

【1180】

キラル補助剤のオンカラム除去

一部の実施形態において、本開示は、キラル補助剤をオンカラムで除去するための技術を提供する。例えば、一部の実施形態では、D P S E 補助剤をオンカラムで除去した。一部の実施形態において、T E A - H F カクテルを反応ベッセルに入れた（100 mL / mmol）。反応ベッセルを上向き流でカラムに接続した。好適なポンプを使用してT E A - H F カクテルを好適な温度（一部の実施形態では、室温）で 6 ± 0.5 時間循環させることにより、D P S E キラル補助剤の除去を完了した。このステップの間に例えば約80%で支持体から切断された幾らかの生成物があり得る。キラル補助剤の脱保護は、典型的には 6 ± 0.5 時間後に完了した。カラムから好適な量、例えば1 cvのDMSO：水（5：1）溶液でT E A - H F カクテルをフラッシュしてカラムからT E A - H F カクテルを除去した。このステップは、次のステップで水酸化アンモニウムを加えたときの沈殿を防ぎ得る。一部の実施形態において、反応及び／又はベッセルは、例えば、0℃に冷却した。

【1181】

支持体からの生成物のオンカラム切断

一部の実施形態において、水酸化アンモニウム（200 mL / mmol）によって室温で30分間処理することにより、残った生成物を支持体から切断する。カラムを1 cvの新鮮水酸化アンモニウムでフラッシュしてカラムからの生成物の回収を完了する。一部の実施形態において、切断ステップからの生成物溶液は、キラル補助剤のオンカラム除去の生成物溶液が入ったベッセルと異なる別のベッセルに収集した。

【1182】

脱保護

T E A - H F 生成物ベッセルに水酸化アンモニウム生成物溶液を攪拌しながら移した。温度を上昇させて、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ に24時間維持した。一部の実施形態において、上昇させた温度の維持は、特定の保護基、例えばグアノシン塩基の環外の環上のi B uの除去の完了に決定的に重要であった。本出願人は、この温度が高過ぎてはならないことを注記する。一部の実施形態において、反応温度が高い場合（例えば、 45°C ）、粗試料中のリン酸含有量が（所望のホスホロチオエートインターヌクレオチド結合の代わりに）増加し得ることが観察された。

【1183】

ろ過

粗脱保護材料を10 μM フィルタ、続いて0.45 μM フィルタでろ過した。一部の実施形態において、2回目のろ過は精製器具（例えば、ポンプ、カラム等）を保護し、且つ／又は精製プロセスを促進する。

1×TEA.HF 溶液(1 L)の例示的調製レシピ

溶媒/試薬	所要容積(mL)	総調製容積(mL)
DMSO	777 ± 39	1000
水	155 ± 7.8	
トリエチルアミン(TEA)	18 ± 0.9	
フッ化水素酸トリエチルアミン(TEA.3HF)	50 ± 2.5	

10

20

30

40

50

例示的 WV-3473 切断及び脱保護パラメータ

プロセスステップ	パラメータ	PD キャンペーン
窒素で固体支持体を乾燥させる	温度	室温
	窒素又はアルゴン圧	LT 30psi
	乾燥時間	NLT 30 分
1×TEA-HF 処理 (1 回目の C&D)	反応ベッセル	TEA~HF 溶液用に適宜
	試薬	DMSO/H ₂ O, 5/1, v/v 中 1.0×TEA-HF
	容積	100 ±5mL/mmol
	反応温度	27± 2.5℃
	流量	400cm ³ /時間
	反応時間	6+/-0.5 時間
	カラムフラッシュ	DMSO:水 5:1
	カラムフラッシュ容積	1cv
オンカラムでの 支持体からの切断	ベッセル	TEA~HF/水酸化アンモニウム 溶液用に適宜
	試薬	濃 NH ₄ OH(28~30%)
	試薬容積	200 ±5mL/mmol
	反応時間	24 ± 1 時間
	反応温度	37+/-2℃
	カラムフラッシュ	水酸化アンモニウム
保護基の除去	ベッセル	TEA~HF/水酸化アンモニウム 溶液用に適宜
	試薬	濃 NH ₄ OH(28~30%)
	試薬容積	200 ±5mL/mmol
	反応時間	24 ± 1 時間
	反応温度	37+/-2℃
	カラムフラッシュ	1cv
ろ過	粗ろ過	10~40µm フィルタ
	精密ろ過	0.45~0.2µm フィルタ
	支持体洗浄溶液	WFI
	支持体洗浄容積	200~350mL/mmol

【1184】

実施例 7. 固体又は溶液としてのオリゴヌクレオチド生成物

本開示は、様々な形態のオリゴヌクレオチド生成物を提供することができる。一部の実施形態において、生成物は固体として提供した。一部の実施形態において、生成物は溶液として、例えば水、塩溶液又は緩衝液中に提供した。

【1185】

一部の実施形態において、例えば生成物、例えば上記の実施例からの WV-3473 を凍結乾燥し、例えば HDPE ボトルに包装した。投与のための薬物生成物は、凍結乾燥固体を好適な目標濃度となるように適切な媒体（例えば、水、塩溶液、生理食塩水等）に再構成することにより作製し得る。

【1186】

一部の実施形態において、生成物、例えば上記の実施例からの WV-3473 は、対象への投与に用いられる濃度と比較して典型的には高い濃度の溶液として提供した。本開示では、様々な溶媒を利用することができる。例えば、一部の実施形態において、溶媒は水（例えば、注射グレードの水）である。一部の実施形態において、溶媒は塩溶液、例えば薬物製剤、注射等に使用される生理食塩水である。一部の実施形態において、溶媒は緩衝液、例えば PBS、DPBS 等である。対象への投与前、生成物は、好適な目標濃度となるように適切な媒体（例えば、水、塩溶液、生理食塩水等）を使用して再構成することができる。一部の実施形態において、液体製剤は特定の有益をもたらし、例えば一部の実施形態では、凍結乾燥処理及び関連する作業の削減により、高い純度及び／又は収率をもたらす。一部の実施形態において、液体製剤（液体薬物物質）が薬物生成物のバイアル化ステップを簡略化し、効率を改善し、且つ／又はコストを下げる。

【1187】

以下には、最終 DF ステップにおいてダイアフィルトレーション（DF）緩衝液として DPBS を使用する手順を記載した。当業者が理解するとおり、様々な他の溶液、例えば塩溶液、緩衝液（例えば、PBS）等が利用され得る。オリゴヌクレオチドは、様々なプロセス化学技術の試験オリゴヌクレオチドである WV-3473 であった。

10

20

30

40

50

特定の機器、原材料及びプロセス助剤

機器/材料	説明/量	アセット ID/ロット番号	販売業者
機器	SARTOFLOW® Smart TFF システム (クロスフロー過システム)	100368-703-TFF-001	Sartorius
カセット	2K SARTOCON® CELL(slice 精密ろ過セット)	71146123	Sartorius
試料	WV-3473 精製後プール	PD_1821020101_プール	N/A
注射用水(WFI)	20L	1959059	Gibco
DPBS 1×	6L	1967621	Gibco
500mL Corning 貯蔵ボトル	1	430282	Corning
150mL Corning 貯蔵ボトル	3	431175	Corning
pH/導電率計	Mettler-Toledo	100317-204-PCM-001	Mettler-Toledo

10

DPBS 1×(カルシウム不含、マグネシウム不含)培地製剤

成分	分子量	濃度(mg/L)	mM
塩化カリウム(KCl)	75.0	200.0	2.666667
リン酸二水素カリウム(KH ₂ PO ₄)	136.0	200.0	1.4705882
塩化ナトリウム(NaCl)	58.0	8000.0	137.93103
リン酸水素二ナトリウム(Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O)	268.0	2160.0	8.059702

【1188】

例示的限外ろ過（UF）／DFユニット作業フロー：初期濃度（UF）（目標20mg／mL）、次に1回目のダイアフィルトレーション（DF）（透過液導電率：≦1mS／cm）、次に2回目のダイアフィルトレーション（DF）（DPBS、≧10DV、pH7）、次に最終濃縮及びリンス（DPBS）（目標≧36mg／mL）。

【1189】

20

WV-3473の初期濃度（UF）

2×0.1M² 2K SARTOCON（登録商標）Sliceセルロース膜をSARTOFLOW（登録商標）Smart TFFシステムに装着し、ユニットを0.5N NaOH及びWFIでクリーニングした。次に20L LDPEボトル中の精製ステップからのプール試料（13.8L、362，112OD）を、このシステムに接続した外部蠕動ポンプに取り付けた。

【1190】

600OD／mLの濃度を目標として、WIRC2100ロードセルモジュールを「自動」モードで使用して再循環供給タンク重量を600g（600mL）に設定した。次にノブを反時計回りに回すことにより透過液制御バルブを全開にした。循環ポンプ設定を30％とし、且つTMP2.5～3.0バールを目標として、PIR2600が2.5～3.0バールの値を記録するまで濃縮液圧制御バルブを慎重に時計回りに回した。これらの設定で、最高77g／分の初期透過液流量が記録された。次に初期限外ろ過を以下に要約するとおり実施した。

30

初期 UF:

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
試料容積	13,800mL
目標 UF 容積	600mL
目標 UF 濃度	600 OD/mL
循環ポンプ設定	30%
TMP	2.5～3.0 バール
初期透過液流速	77mL/分
最終透過液流速	60mL/分
濃縮液 pH	9.75
初期透過液導電率	103.1 mS/cm

40

【1191】

水による1回目のダイアフィルトレーション（DF）：供給タンク内の試料を600mL、600OD／mLに濃縮した後、20L LDPEボトルをWFIの20Lバッグに交換し、外部蠕動ポンプに取り付けた。上記設定と同じ条件を用いて、透過液導電率が≦1000μS／cmになるまで以下に要約するとおりダイアフィルトレーション（DF）を実施した。

50

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
供給タンク容積	600mL
供給タンク濃度	600 OD/mL
循環ポンプ設定	30%
TMP	2.5~3.0 バール
透過液流速	60~77mL/分
初期濃縮液 pH	9.75
最終濃縮液 pH	8.65
初期透過液導電率	103.1 mS/cm
最終透過液導電率	866µS/cm

【1192】

DPBSによる2回目のダイアフィルトレーション（DF）：上記に記載したとおりのDF後、WFIバッグを6LのDPBSに交換し、外部蠕動ポンプに取り付けた。上記設定と同じ条件を用いて、10DVが入れ替わるまでDPBSを使用して最終ダイアフィルトレーション（DF）を実施した。このステップの間、pHが8.65から7.03に降下した。最終透過液導電率の計測値は $\geq 13\text{ mS} / \text{cm}$ であった。例示的な一組のパラメータを以下に要約した。

10

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
供給タンク容積	600mL
供給タンク濃度	600 OD/mL
循環ポンプ設定	30%
TMP	2.5~3.0 バール
透過液流速	60~77mL/分
初期濃縮液 pH	8.65
最終濃縮液 pH	7.03
初期透過液導電率	866 mS/cm
最終透過液導電率	13.65 µS/cm

20

【1193】

最終濃度及びリンス：DPBS DFステップの完了後、WIRC2100ロードセルモジュールを「オフ」モードに設定することにより外部蠕動ポンプを停止させた。他のパラメータは全て上記に記載したとおりのままとして、供給タンク重量が100g（100mL）になるまで試料を濃縮した。次にノブを反時計回りに回すことにより濃縮液圧制御バルブを全開にした。次にノブを時計回りに回すことにより透過液制御バルブを全開にした。循環ポンプ設定を70%として、次に生成物を500mL滅菌Corningボトルに排出させた。供給タンクを2×50mLのDPBSでリンスし、リンス液を2つの別個の150mL滅菌Corningボトルに排出させた。次にこれらの3つのボトルのODを測定して収率及び回収率を決定した。次にバルク生成物及び2回のリンスを組み合わせ1523OD/mLの濃度の生成物を得た。例示の結果を以下に要約した。

30

パラメータ	設定値
カセット	2K SARTOCON® CELL
試料量	362,112 OD
カセット面積	2 x 0.1 M ²
初期供給タンク容積	600mL
最終供給タンク容積	100mL
循環ポンプ設定	70%
TMP	0.0~3.5 バール
バルク容積	140mL
バルク OD	273,700
リンス1 容積	50
リンス1 OD	55,050
リンス2 容積	50mL
リンス2 OD	36,750
最終生成物濃度	1523 OD/mL
回収率	365,500
%回収率	100.9%

40

【1194】

実施例8．粗生成物のUF／DF

一部の実施形態において、提供される技術は、1回以上の精製ステップ前の試薬、副生成物、塩等の除去を含む。一部の実施形態において、かかる化学物質の除去は、機器の保護、作業の促進、効率及び結果の改善及び／又はコスト低下の助けとなる。UF／DFを

50

用いる例を以下に記載した。

【1195】

粗WV-3473をろ過し(0.22 μM)、2℃で保存した。一部の実施形態では、例えば、いかなる理論による限定も意図することなく、粗溶液中にあった塩、有機溶媒等に起因して保存時に沈殿が起こり、溶液が不透明な混濁した混合物になり得る。典型的には、混合物の試料を水で希釈すると(例えば、5倍)、澄明な溶液が形成された。混濁した材料は、ろ過(0.22 μM)によっても澄明な溶液となり得る。

【1196】

1つの例示的な手順において、ろ過した粗材料(600 mL、61,200 OD)を5 L培地ボトル中に水で5倍希釈した。SARTOFLOW(登録商標)Smart TF Fシステムを0.1 M² 2K SARTOCON(登録商標)Sliceセルロース膜と共に使用して、例示的試料UF/DFパラメータ及びデータを以下に要約した。

パラメータ	PD 設定値
カセット	2K SARTOCON® Slice カセットセルロース膜
試料量	61,200 OD
カセット面積	1 x 0.1 M ²
試料容積	600 mL
希釈後試料容積	3000 mL
目標UF容積	200 mL
目標UF濃度	300 OD/mL
DF容積	NLT 7 DV
循環ポンプ設定	30%
TMP	3.0 バール
透過液流速	45 mL/分
初期濃縮液pH	11.5
最終濃縮液pH	9.4
初期濃縮液導電率	3.1 mS/cm
最終濃縮液導電率	1.037 mS/cm
回収率	58,000 OD
%回収率	95%
UF/DF 前粗純度	60.1%
UF/DF 後粗純度	62.6%

【1197】

実施例9. 例示的合成後プロセス

オリゴヌクレオチドの精製、製剤化等には、様々な技術を利用することができる。以下には、精製、UF/DF、凍結乾燥等を含めた、オリゴヌクレオチドの合成後処理に有用な特定の例示的プロセスを記載する。一部の実施形態において、提供される技術は陰イオン交換樹脂精製を含む。一部の実施形態において、提供される技術はAEX精製を含む。一部の実施形態において、AEX精製は、LEWA精製スキッドを使用して20 mg/mLの負荷を目標としてTSK gel Super Q 5PW(20 μm)で実施される。一部の実施形態において、陰イオン交換樹脂は精製純度及び収率の改善をもたらす。一部の実施形態において、SARTOFLOW(登録商標)AdvancedシステムでUF/DFを実施した一方、VirTis Lyoシステムで凍結乾燥を実施した。一部の実施形態において、オリゴヌクレオチド、例えばWV-3473は、CPG固体支持体上に例えば1.26 mmolで調製した。例として、一部の実施形態では、調製は、固相合成(1.26 mmol)、次に脱シリル化(1×溶液)(DPSE補助剤の除去)、次に切断及び脱保護(濃NH₄OH)、次に精製(TSK gel Super Q 5PW)、次にUF/DF(SARTOCON(登録商標)2K)、次に凍結乾燥(これは、任意選択で、例えば上記の実施例に記載されるとおり、生成物オリゴヌクレオチドを高濃度溶液として提供しようとする場合にはUF/DFに置き換えることができる)を含む。

10

20

30

40

50

特定の略称:

ACN	アセトニトリル
AEX	陰イオン交換クロマトグラフィー
C&D	切断及び脱保護
cGMP	現行適正製造基準
DNA	デオキシリボ核酸
DPSE	(S)-2-(メチルジフェニルシリル)-1-((S)-ヒロリジン-2-イル)-エタン-1-オール
HDPE	高密度ポリエチレン
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量スペクトル
MP	モックアップ
MWCO	分子量カットオフ
NA	非該当
NLT	以上
NMT	以下
OD	光学濃度
OP 400	Oligo Pilot 400 合成機
TFF	タンジェンシャルフロー過
UF/DF	限外ろ過/ダイアフィルトレーション
UPLC	超高压液体クロマトグラフィー
UV	紫外

10

【1198】

例示的クロマトグラフィー

例示的TSKgel SuperQ 5PW (20 μm) カラム充填条件

圧縮係数: 1.20

カラム充填目標 ≧ 10 パール (150 psi)

充填前に 2 ~ 3 回脱微細化

充填前スラリー濃度: 65 ~ 70 %

充填緩衝液: 20 % エタノール

20

流動床を落ち着かせるためカラムを一晩圧力下 (DAC モード) に置く

20 mg / mL 負荷では、2 ~ 8 °C で保存したときに中和画分中に沈殿が観察される

例示のカラム効率試験

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
平衡化	流量	60cm/時間	60cm/時間
	温度	周囲	周囲
	平衡化溶液	0.4 M NaCl/水	0.4 M NaCl/水 又は 0.4 M NaCl/15% EtOH
	平衡化容積	NLT 3 CV	NLT 3 CV
注入	注入溶液	0.8 M NaCl/水	0.8 M NaCl/水 又は 0.8 M NaCl/15% EtOH/7%アセトン
	注入容積	1~3% CV	1~3% CV
溶出	溶出溶液	0.4 M NaCl/水	0.4 M NaCl/水 又は 0.4M NaCl/15% EtOH
	溶出容積	NLT 1.5 CV	NLT 1.5 CV
リンス	リンス容積	水	水
	リンス溶液	NLT 2 CV	NLT 2 CV
保存	保存溶液	20% EtOH/水	20% EtOH/水
	保存容積	NLT 2 CV	NLT 2 CV
判定基準	非対称性	0.8~3.5	0.8~3.5

30

例示的クロマトグラフィープロセスパラメータ

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	
粗調製	温度	周囲	周囲
	ろ過	0.2~1.2 μm フィルタユニット	0.2~1.2 μm フィルタユニット
	WFI による粗希釈	必要に応じて 導電率 ≤ 12 mS/cm ⁻¹ に 希釈	必要に応じて 導電率 ≤ 12 mS/cm ⁻¹ に 希釈
	規模	0.4~1mmol	10mmol
クロマトグラフィー カラム	媒体	TSKgel SuperQ 5PW	TSKgel SuperQ 5PW
	直径	2.5cm	10cm
	床高さ	30 ± 2cm	30 ± 2cm
	CV	目標 147.3mL	目標 2.4 L
	ローディング範囲 (mg/mL)	10~20mg/mL	10~20mg/mL
	ローディング範囲 (OD/mL)	300~600 OD/mL	300~600 OD/mL
	カラム温度	周囲	周囲
	移動相	溶出液 A 20mM NaOH 溶出液 B 20mM NaOH + 2.5 M NaCl 溶出液 B 168 ± 5 mS/cm ⁻¹ 目標導電率 CIP A 溶液 20mM NaOH CIP B 溶液 20mM NaOH, 2.5M NaCl, 7% ACN 含有 SIP 溶液 0.5 M NaOH リンス溶液 WFI	20mM NaOH 20mM NaOH + 2.5 M NaCl 168 ± 5 mS/cm ⁻¹ 20mM NaOH 20mM NaOH, 2.5M NaCl, 7% ACN 含有 0.5 M NaOH WFI
カラム CIP/消毒	高 pH 洗浄 I (カラム洗浄)	組成 100% SIP 溶液 容積 1 CV 流量 200cm/時間	100% SIP 溶液 1 CV 200cm/時間

40

50

プロセスステップ	パラメータ		PD 設定値	
	溶出液 B 平衡化 (カラム洗浄)	組成	100% CIP B 溶液	100% CIP B 溶液
		容積	2 CV	2 CV
		流量	200cm/時間	200cm/時間
	溶出液 A 平衡化 (カラム洗浄)	組成	100%溶出液 A	100%溶出液 A
		容積	1 CV	1 CV
		流量	200cm/r	200cm/r
	A/B グラジエント CIP	流量	200cm/時間	200cm/時間
		組成	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		容積(CV)	0.5	0.5
		組成	0%A; 100% B (イソクラティック保持)	0%A; 100% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.4	0.4
		組成	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		容積(CV)	0.1	0.1
		組成	100% A; 0% B (イソクラティック保持)	100% A; 0% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.5	0.5
		組成	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		容積(CV)	0.5	0.5
		組成	0%A; 100% B (イソクラティック保持)	0%A; 100% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.4	0.4
		組成	0%A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0%A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		容積(CV)	0.1	0.1
		組成	100% A; 0% B (イソクラティック保持)	100% A; 0% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.5	0.5
		組成	100% A --> 0% A; 0% B --> 100 %B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100 %B
		容積(CV)	0.5	0.5

10

プロセスステップ	パラメータ		PD 設定値	
カラム CIP/消毒		組成	0% A; 100% B (イソクラティック保持)	0% A; 100% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.4	0.4
		組成	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B	0% A --> 100% A; 100% B --> 0% B
		容積(CV)	0.1	0.1
		組成	100% A; 0% B (イソクラティック保持)	100% A; 0% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.5	0.5
		組成	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B	100% A --> 0% A; 0% B --> 100% B
		容積(CV)	0.5	0.5
		組成	0% A; 100% B (イソクラティック保持)	0% A; 100% B (イソクラティック保持)
		容積(CV)	0.4	0.4
	高 pH 洗浄 (カラム消毒)	組成	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
		容積	0.6 CV	0.6 CV
		流量	115cm/時間	115cm/時間
	高 pH 洗浄 (カラム消毒)	組成	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
		容積	0.4 CV	0.4 CV
		流量	200cm/時間	200cm/時間
	高 pH 洗浄 (カラム消毒)	組成	100% SIP 溶液	100% SIP 溶液
		容積	0.5 CV	0.5 CV
	高 pH 保持	流量	200cm/時間	200cm/時間
		保持時間	NLT 60 分	NLT 60 分
	水洗浄 (カラム消毒)	組成	100%水	100%水
		容積	NLT 4.5 CV 又は pH ≤ 9 まで	NLT 4.5 CV 又は pH ≤ 9 まで
		流量	200cm/時間	200cm/時間
	水サンプリング (カラム消毒)	組成	100%水	100%水
		容積	1.3 CV	1.3 CV
	QC 検査	流量	NLT 40cm/時間	NLT 40cm/時間
		エンドトキシン UV	<0.25 EU/mL <0.05 AU	<0.25 EU/mL <0.05 AU

20

30

40

50

プロセスステップ	パラメータ		PD 設定値	
プレローディング/ 平衡化	A 洗浄 1	組成	200cm/時間	200cm/時間
		容積	NLT 2 CV	NLT 2 CV
		流量	200cm/時間	200cm/時間
	B 洗浄	組成	N/A	N/A
		容積	N/A	N/A
		流量	N/A	N/A
	A 洗浄 2	組成	N/A	N/A
		容積	N/A	N/A
		流量	N/A	N/A
ローディング/ ローディング後 洗浄	試料 ローディング	温度	周囲	周囲
		流量	200cm/時間	200cm/時間
		組成	100%溶出液 A	100%溶出液 A
	ローディング後 洗浄/ 再平衡化	容積	NLT 2 CV	NLT 2 CV
		流量	200cm/時間	200cm/時間
グラジエント溶出	バイパスを通じた 混合ループ平衡化		N/A	N/A
	イソクラティックスステップ		N/A	N/A
	イソクラティックスステップ容積		N/A	N/A
	グラジエント出発点		0% B	0% B
	導電率開始		TBA	TBA
	グラジエント 1 終点		25% B	25% B
	導電率終了		TBA	TBA
	グラジエント 1 持続時間		5 CV(0~25%)	5 CV(0~25%)
	イソクラティック保持		25% B	25% B
	イソクラティック保持容積		1 CV	1 CV
	グラジエント 2 出発点		25%	25%
	導電率開始		TBA	TBA
	グラジエント 2 終点		90% B	90% B
	導電率終了		TBA	TBA
	グラジエント 2 持続時間		15 CV(25~90%)	15 CV(25~90%)
	流量		200cm/時間	200cm/時間
	分画 UV watch 280nm		≥1000 mAU	≥1000 mAU
	分画サイズ		目標 20% CV	目標 20% CV
	分画容積		30mL	500mL
	画分中和及び 保存	試薬	2 M 第一リン酸 ナトリウム緩衝液	2 M 第一リン酸 ナトリウム緩衝液
		容積	1mL 画分当たり NLT 10 µL	1mL 画分当たり NLT 10 µL
		目標 pH	7.0~8.0	7.0~8.0
		推定画分濃度	N/A	
		推定画分分数	N/A	
		画分保存条件	2~8°C	2~8°C

10

20

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	
溶出後洗浄及び カラム平衡化	洗浄 B 組成	100%溶液 B	100%溶液 B
	洗浄 B 容積	NLT 3 CV	NLT 3 CV
	流量	200cm/時間	200cm/時間
	洗浄 A 組成	100%溶液 A	100%溶液 A
	洗浄 A 容積	NLT 3 CV	NLT 3 CV
予想回収率	FLP 回収率	≥ 80%	≥ 80%
予想プール純度	%FLP	≥ 85%	≥ 85%

【 1 1 9 9 】
限外ろ過（UF）／ダイアフィルトレーション（DF）

UF/DF プロセスパラメータ。一部の実施形態において、膜は、再使用検査に合格した場合、再使用するこ
とができる。

30

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
セットアップ	カセット	SARTOCON® Slice カセットセルロース膜	SARTOCON® Slice カセットセルロース膜
	規模	0.5~2.0mmol	10mmol
	カセット面積	2 x 0.1 M ²	1 x 0.6 M ²
	CIP 溶液	100% HPW 又は WFI	100% HPW 又は WFI
	CIP 循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	CIP 溶液	100% WFI	100% WFI
	CIP 容積	NLT 2 L	NLT 4
	SIP 溶液	0.5 N NaOH	0.5 N NaOH
	SIP 循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	SIP 溶液	0.5 N NaOH	0.5 N NaOH
	SIP 容積	NLT 2 L	NLT 4 L
	SIP 保持時間	NLT 60 分	NLT 60 分
	膜リンス溶液	100% HPW 又は WFI	100% HPW 又は WFI
	膜リンスエンドポイント	透過液導電率 ≤ 1.0 mS/cm	透過液導電率 ≤ 1.0 mS/cm
	膜リンスエンドポイント エンドトキシシン	透過液 pH 5~7 <0.25 EU/mL	透過液 pH 5~7 <0.25 EU/mL
	UV	<0.050 AU	<0.050 AU
膜コンディショニング	膜コンディショニング溶液	25mM HCl	25mM HCl
	膜コンディショニング エンドポイント	透過液 pH 2~4	透過液 pH 2~4
膜洗浄	膜洗浄溶液	100% HPW 又は WFI	100% HPW 又は WFI
	膜洗浄容積	NLT 2 L	NLT 10 L
プール 中和	試薬	0.1M HCl 及び 0.1N NaOH	0.1M HCl 及び 0.1N NaOH
	pH	6.7~7.3	6.7~7.3

40

50

プロセスステップ	パラメータ	PD 設定値	MFG 設定値
初期濃縮	目標濃度	NMT 600 OD/mL	NMT 600 OD/mL
	目標容積	200~100mL	MBR で計算
	循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	目標TMP	目標 1.5~3.5 バール	目標 1.5~3.5 バール
塩交換	ダイアフィルトレーション 溶液		
	交換回数		
	ダイアフィルトレーション後 透過液導電率		
	ダイアフィルトレーション 溶液	WFI	WFI
ダイアフィルトレーシ ョン	交換回数	NLT 7	NLT 7
	目標TMP	1.5~3.5 バール	1.5~3.5 バール
	循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	目標TMP	1.5~3.5 バール	1.5~3.5 バール
	最終 pH 確認前の導電率	NMT 1000 μ S/cm ¹	NMT 1000 μ S/cm ¹
	最終 pH 確認 (濃縮液)	必要に応じて 0.1M HCl pH $\leq$ 6.7 の場合 0.1 N NaOH のみ	必要に応じて 0.1M HCl pH $\leq$ 6.7 の場合 0.1 N NaOH のみ
	ダイアフィルトレーション後 透過液導電率	NMT 50 μ S/cm	NMT 50 μ S/cm
	目標濃度	システム容量に 制限されない限り NLT 1500 OD/mL	システム容量に制限されない 限り NLT 1500 OD/mL (接触管理)
最終濃縮	目標容積	収率に基づき計算	MBR で計算
	最終濃縮液 pH	6.7~7.3	6.7~7.3
	循環ポンプ設定	30~70%	30~70%
	目標TMP	1.5~3.5 バール	1.5~3.5 バール
濃縮液回収率	リンス用水	25~30mL	250~500mL
	目標水リンス3~6	5 分毎に再循環	5 分毎に再循環
カセット保存	保存洗浄	精製水で NMT 0.050 OD/mL に する	精製水で NMT 0.050 OD/mL にする
	保存洗浄	0.1 N NaOH	0.1 N NaOH
	保存条件	2~8℃	2~8℃
	予想回収率	>95%	>95%

10

20

凍結乾燥
例示的凍結乾燥パラメータ

番号	作業		PD 設定値		
			温度(℃)	圧力(mTorr)	時間(分)
1	ローディング	ローディング棚温度	室温	atm	
2	凍結	棚温度	-40		120
3	排気	棚温度	-40	400	30
4	一次乾燥	棚温度	-10	300	480
5	一次乾燥	棚温度	-5	300	480
6	一次乾燥	棚温度	0	300	480
7	一次乾燥	棚温度	10	300	480
8	一次乾燥	棚温度	20	300	480
9	一次乾燥	棚温度	25	300	480
10	二次乾燥	棚温度	25	100	480
11	解凍	ガス種 乾燥 N ₂	25	atm	-
12	アンローディング	棚温度	室温	atm	-

【1 2 0 0】
均等物

本開示の幾つかの例示的实施形態を説明したが、当業者には、上記が単に例示で、限定するものではなく、あくまでも例として提示されているに過ぎないことが明らかなはずである。数多くの変形例及び他の例示的な実施形態が当業者の範囲内にあり、本開示の範囲内に含まれるものと企図される。詳細には、本明細書に提示される例の多くに方法動作又はシステム要素の具体的な組み合わせが含まれるが、それらの動作及びそれらの要素を他の方法で組み合わせて同じ目的を達成し得ることが理解されなければならない。1つの実施形態にのみ関連付けて考察される動作、要素及び特徴が、他の実施形態における同様の役割から除外されることを意図されない。更に、以下の特許請求の範囲に記載される1つ以上のミーンズ・プラス・ファンクション限定について、記載される機能の実施に際してその手段が本明細書に開示される手段に限定されることを意図されず、記載される機能を実施するための現在公知の又は後に開発される任意の手段の範囲を包含することが意図される。

【1 2 0 1】

特許請求の範囲におけるクレーム要素を修飾するための「第1」、「第2」、「第3」等の序数を示す用語の使用は、それ自体は、1つのクレーム要素の別のクレーム要素と比べたいかなる優先度、優先順位若しくは順序又は方法の動作が実施される時間的順序を含意するものではなく、単に特定の名称を有する1つのクレーム要素を同じ名称を有する別の要素と区別して（但し、通常用語を使用するため）、それらのクレーム要素を区別するための表示として使用されるに過ぎない。同様に、a）、b）等、又はi）、ii）等

50

の使用は、それ自体は特許請求の範囲におけるステップのいかなる優先度、優先順位又は順序も含意するものではない。同様に、本明細書におけるこれらの用語の使用は、それ自体はいかなる必要な優先度、優先順位又は順序も含意するものではない。

【1202】

前述の明細書の記載は、当業者によって本発明が実施可能となるのに十分であると見なされる。提供される例は本発明の一態様の単なる例示として意図され、他の機能的に均等な実施形態が本発明の範囲内にあるため、本開示がそれらの例によって範囲上限定されることはない。本明細書に示され及び説明されるものに加えて、当業者には、前述の説明から本発明の様々な変形例が明らかになるであろうと共に、それらは添付の特許請求の範囲内に含まれる。必ずしも本発明の各実施形態に本発明の利点及び目的が包含されるわけではない。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

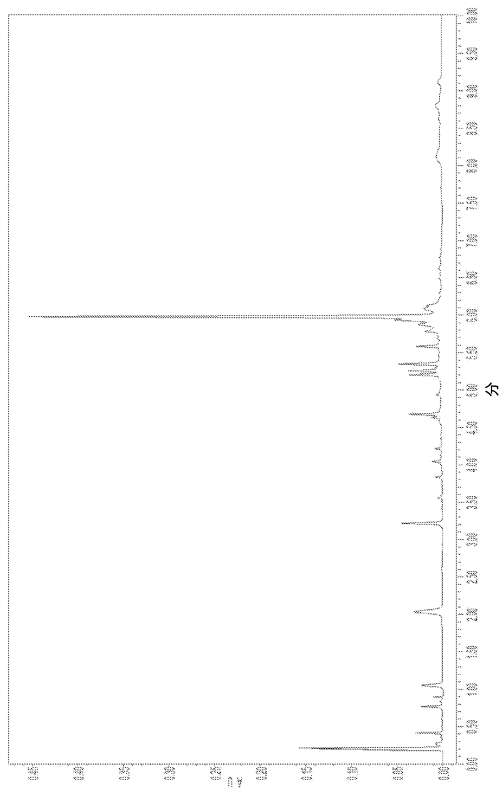


図 1

【図 2】

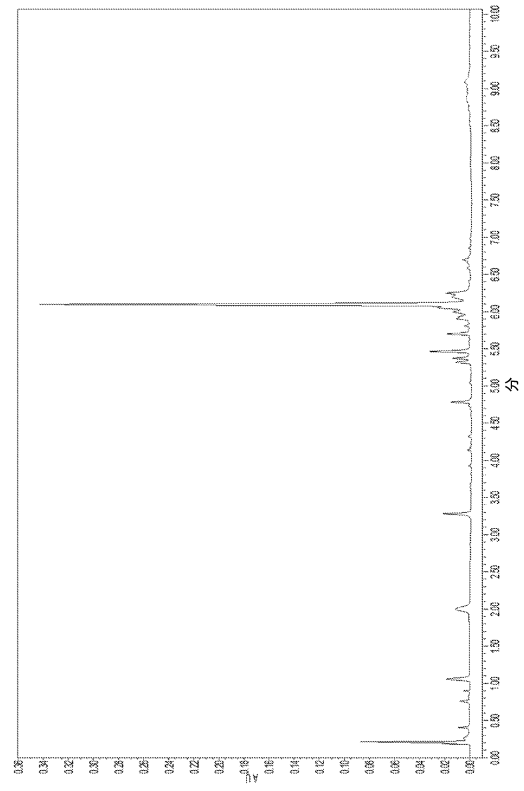


図 2

【図 3】

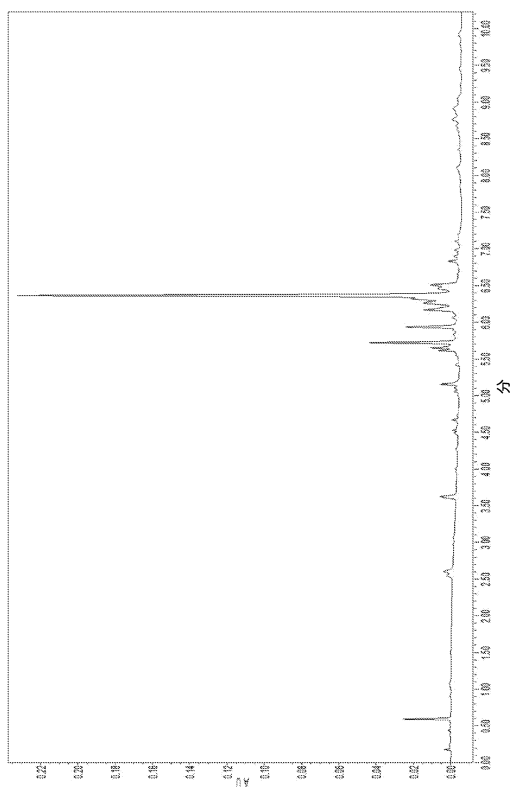


図 3

【図 4 - 1】

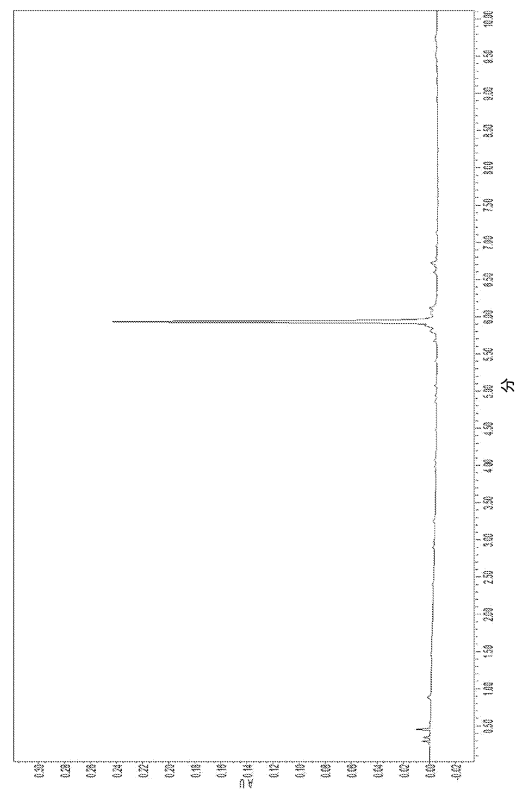


図 4 (ノイズ除去)

10

20

30

40

50

【図 4 - 2】

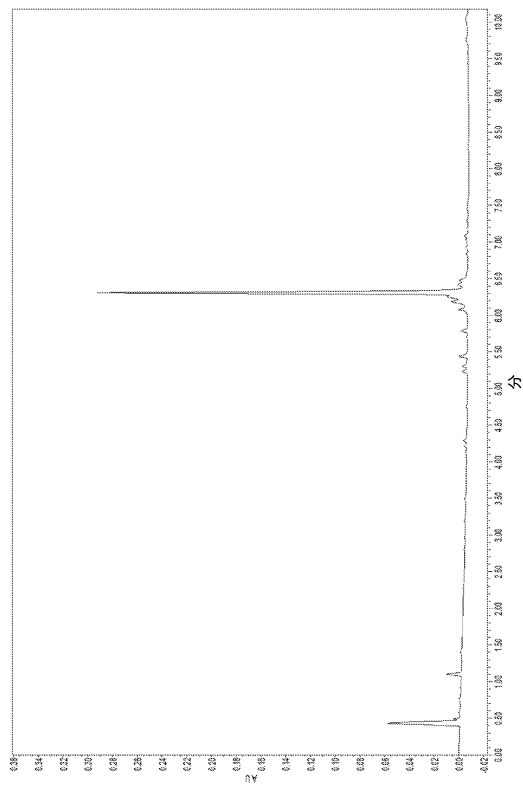


図 4(パネルB)

【配列表】

0007472018000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 2138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 バトラー, デイヴィッド チャールズ ドネル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 カンダサミ, パチャムトゥ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 アラム, モハメド ロウション
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 清水 護
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 スタンドレー, ステファニー ミッシェル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 アデュダ, ヴィンセント
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 ボミネニ, ゴーパール レッディ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 トゥリパーティー, スネーラタ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- (72)発明者 コーボウ, イリア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02138, ケンブリッジ, コンコードアヴェニュー 733, シー／オー ウェーブ ライフ サイエンスズ リミテッド
- 審査官 早川 裕之
- (56)参考文献 特表2015-523316 (JP, A)
特表2015-528002 (JP, A)
国際公開第2017/062862 (WO, A1)
国際公開第2014/010250 (WO, A1)
国際公開第2017/160741 (WO, A1)
Nucleic Acids Res., 1997年, 25, 3590-3593
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07H
CAplus/REGISTRY/CASREACT (STN)