

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年7月30日(2020.7.30)

【公表番号】特表2019-518778(P2019-518778A)

【公表日】令和1年7月4日(2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報2019-026

【出願番号】特願2018-567264(P2018-567264)

【国際特許分類】

C 07 H 21/04 (2006.01)

【F I】

C 07 H 21/04 B

【手続補正書】

【提出日】令和2年6月18日(2020.6.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

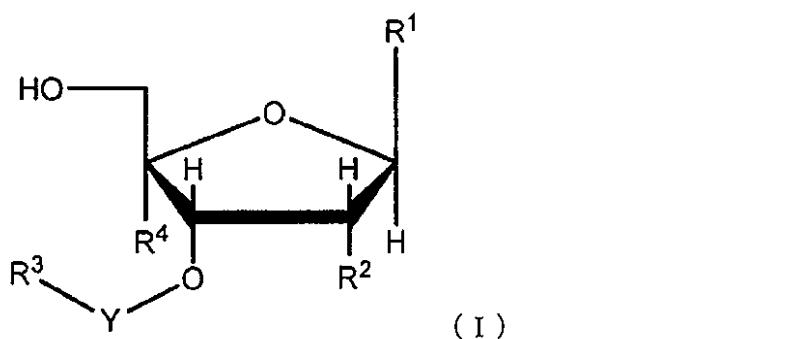
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

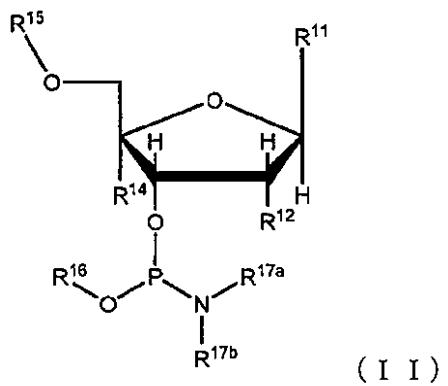
オリゴヌクレオチドを調製するためのプロセスであって
a) 式(I)の化合物：

【化1】



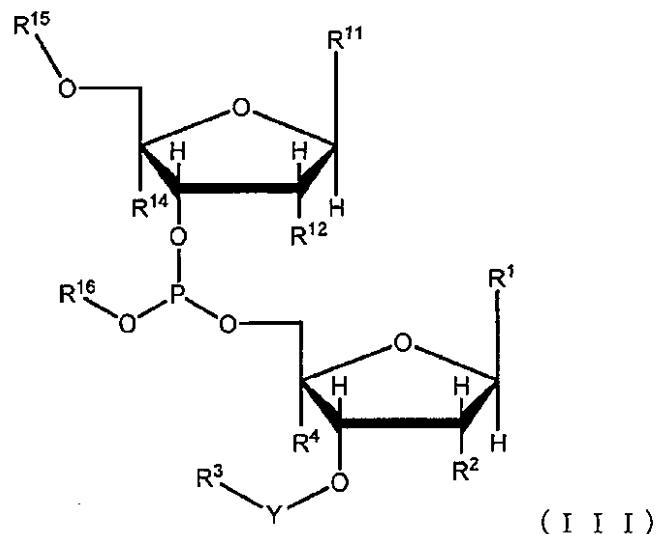
を式(II)の化合物：

【化2】



と反応させて、式(III)の化合物：

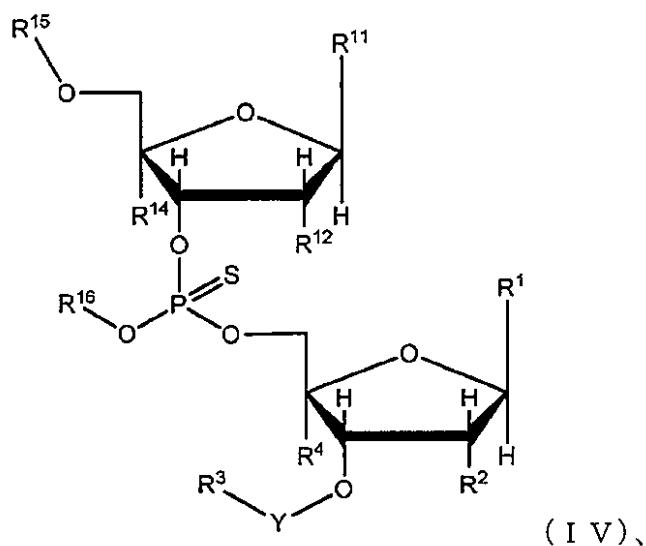
【化3】



を形成することと；

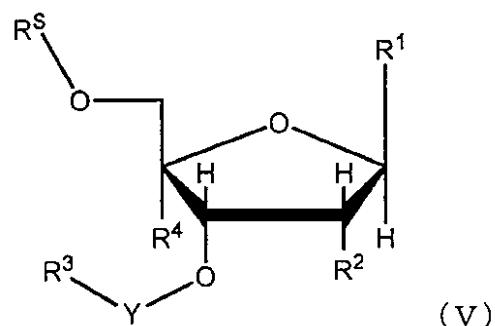
b) 前記式(III)の化合物を、硫化剤を用いて硫化して、式(IV)の化合物：

【化4】



を形成し、式(I)の未反応化合物から式(V)の化合物：

【化5】



を形成することと；

を含み、

式中

各R¹及びR¹⁻¹は、独立して、核酸塩基であり、前記核酸塩基のNH₂が、存在する場合、アミン保護基によって保護されており；

各 R^2 及び R^{12} は、H、ハロ、及び C_{1-6} アルコキシによって置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択され；

R^3 は、リンカーを含んでいてもよい固体支持体であり；

Yは、非存在、ヌクレオチド、または2以上のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドであり；

各 R^4 は、独立してHであるか、または R^2 の前記アルコキシ基と共に環を形成し；

各 R^{14} は、独立してHであるか、または R^{12} の前記アルコキシ基と共に環を形成し；

R^{15} は、ヒドロキシ保護基であり；

R^{16} は、-CNによって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^{17a} 及び R^{17b} は、独立して C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、前記硫化剤の副生成物から形成されたヒドロキシ保護基であり；

前記硫化剤は、式(I)の未反応化合物から前記式(V)の化合物に実質的に完全に変換し、かつ前記式(II)の化合物から前記式(IV)の化合物に変換するのに十分な時間量で反応され；

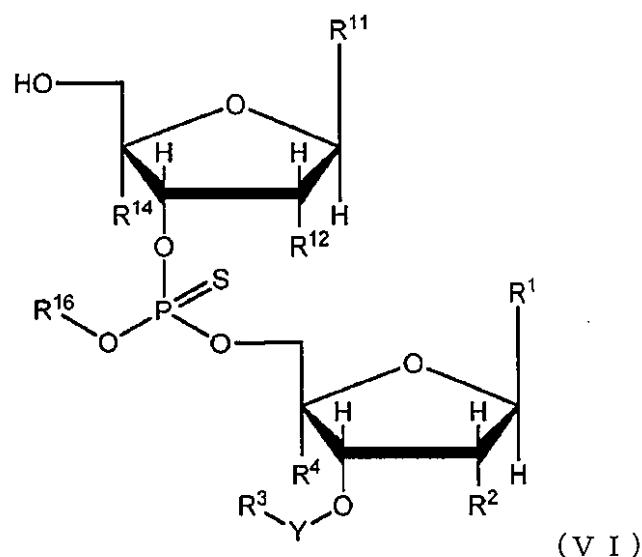
式(I)の未反応化合物から式(V)の化合物に実質的に完全に変換し、かつ前記式(II)の化合物から前記式(IV)の化合物に変換するのに十分な量の硫化剤が添加され；

前記式(I)、(II)、(III)、(IV)、及び(V)の化合物が、薬学的に許容可能な塩の形態であってもよい、前記プロセス。

【請求項2】

c) 前記式(IV)の化合物を脱保護して、式(VI)の化合物：

【化6】

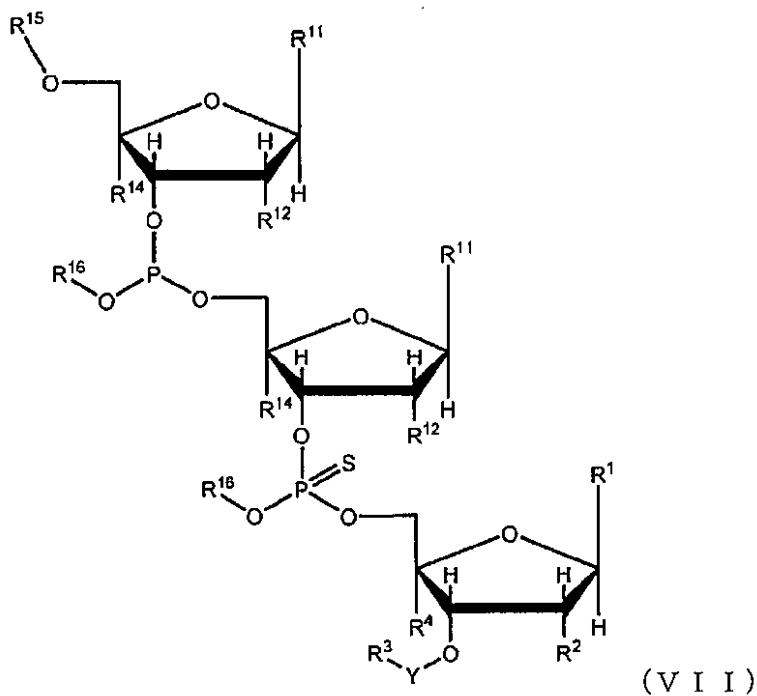


またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、請求項1に記載のプロセス。

【請求項3】

d) 前記式(VI)の化合物を式(II)の化合物と反応させて、式(VII)の化合物：

【化7】

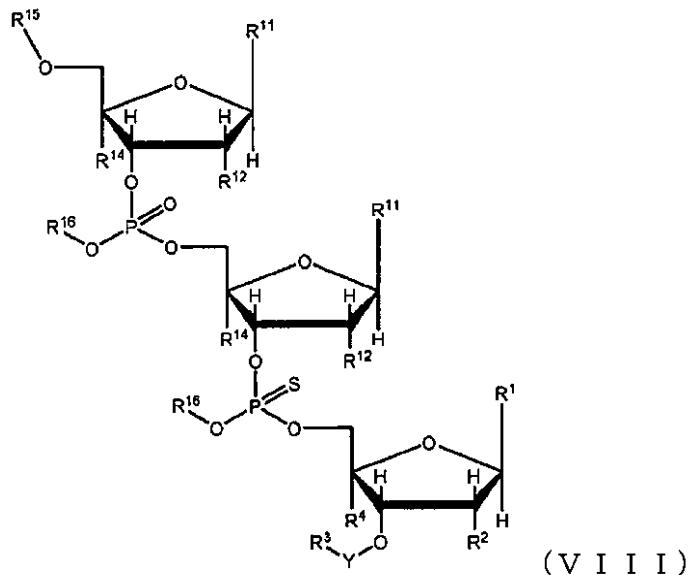


またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程と；

e) 前記式(VII)の化合物を、酸化剤を用いて酸化して、式(VIII)の化合物

：

【化8】



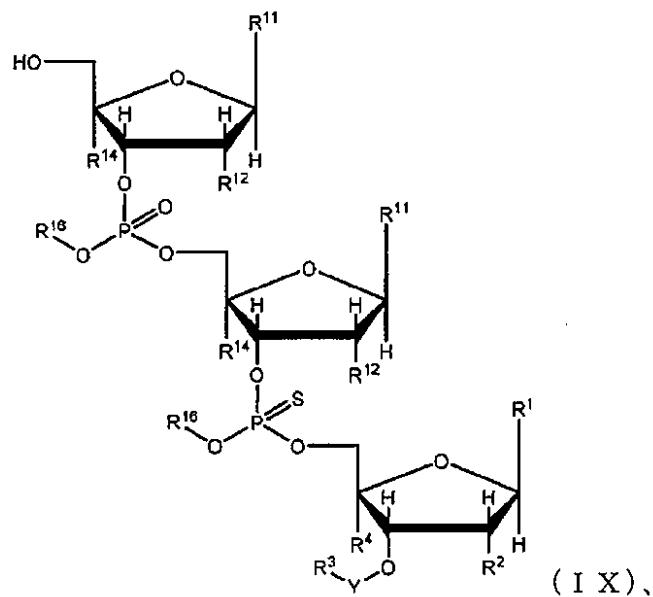
を形成する工程と

をさらに含む、請求項2に記載のプロセス。

【請求項4】

f) 前記式(VIII)の化合物を脱保護して、式(IX)の化合物：

【化9】

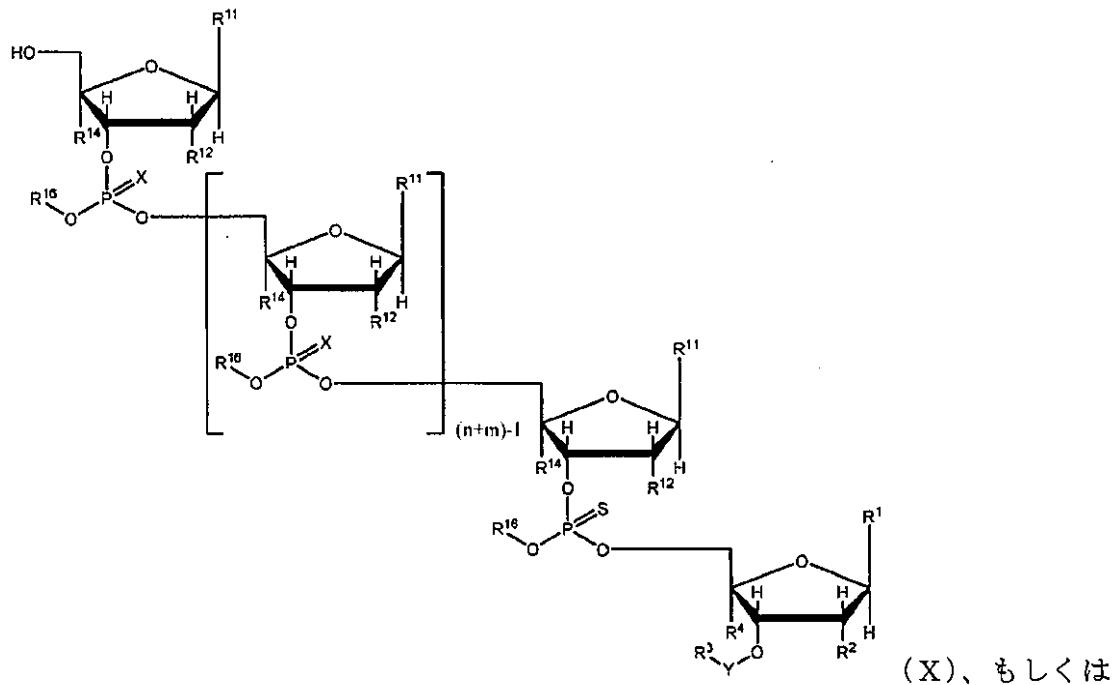


またはその薬学的に許容可能な塩
を形成する工程をさらに含む、請求項3に記載のプロセス。

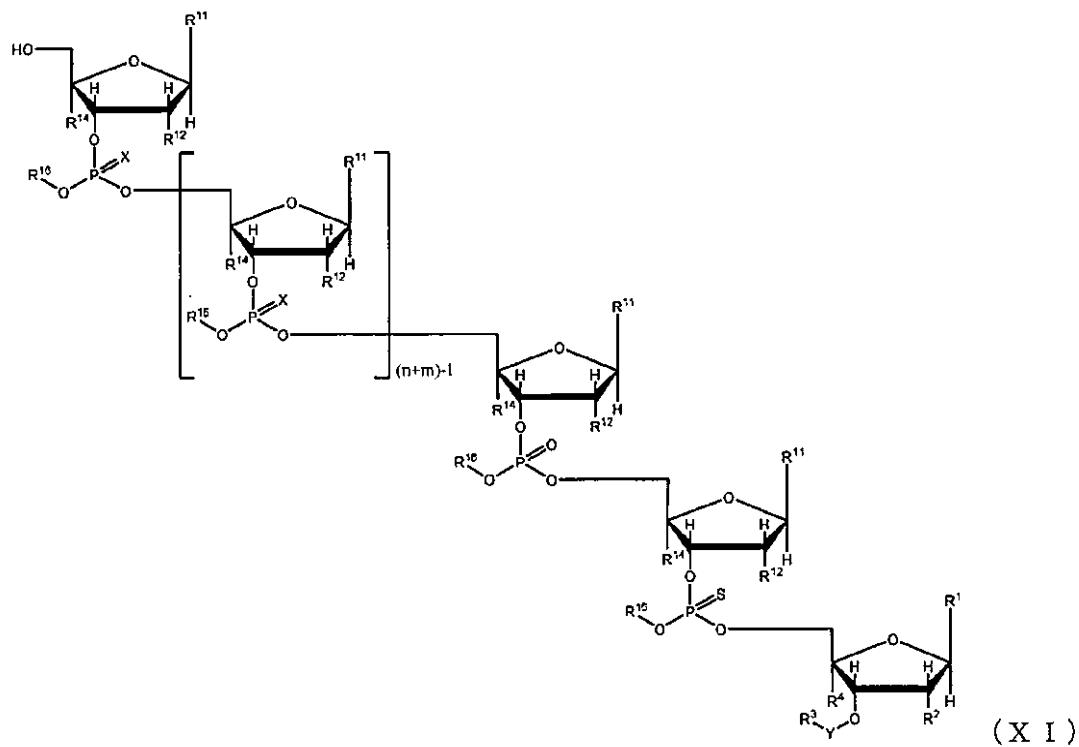
【請求項5】

前記式(VI)の化合物または前記式(IX)の化合物によって開始して、工程a)、b)、及びc)がn回繰り返され、工程d)、e)及びf)がm回繰り返され、工程a)、b)、及びc)、ならびに工程d)、e)及びf)の繰り返しが、互いに対してもいずれの順序で行われてもよく、nが少なくとも1であり、mが0、1、2、3、または4であり、式(X)もしくは(XI)のオリゴヌクレオチド：

【化10】

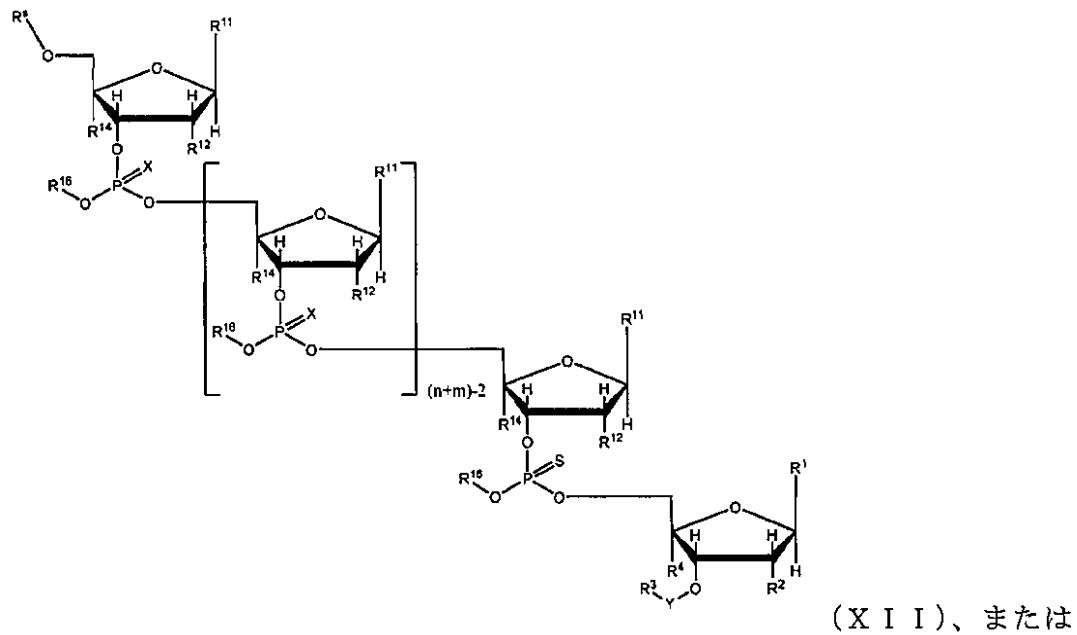


【化11】

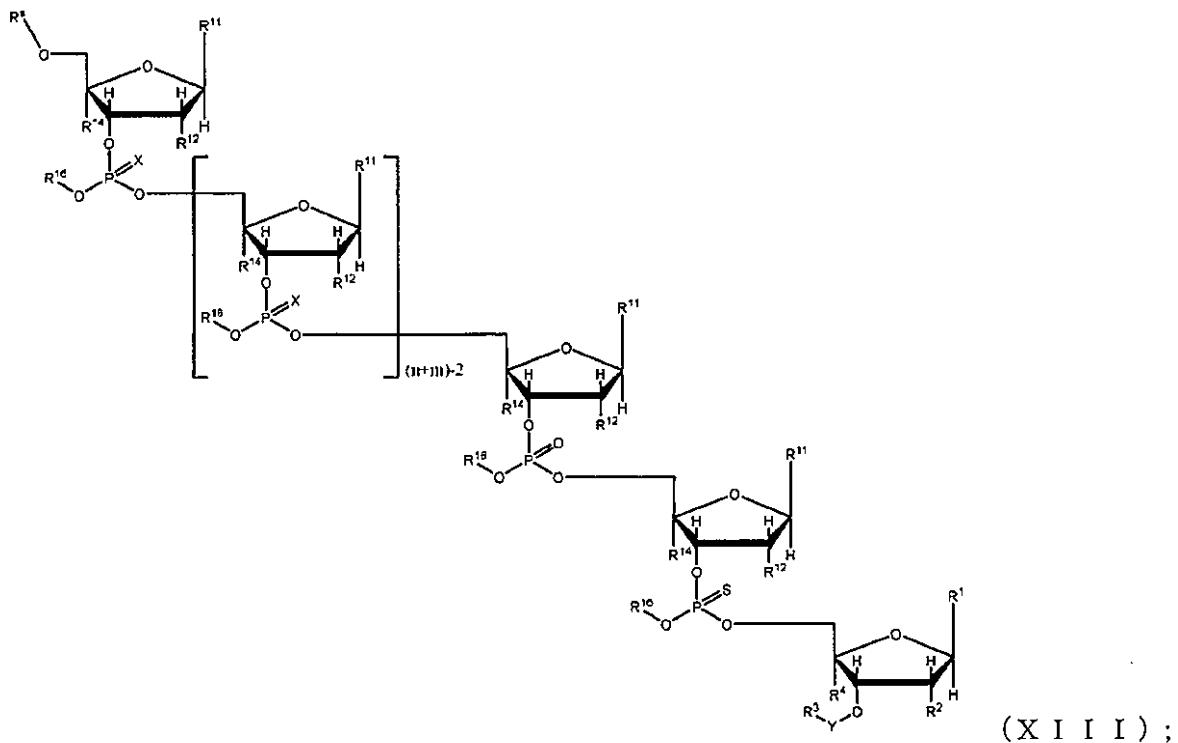


またはその薬学的に許容可能な塩を形成すること、あるいは、オリゴヌクレオチドを形成することにおいて、工程a、b、及びc、または工程d、e、及びfの各繰り返しにより、式(V I)または(X I)のいくらかの未反応化合物を結果として生じ、これが、過剰の硫化剤または前記硫化工程後の前記硫化剤の副生成物と反応して、式(X I I)または(X I I I)の化合物：

【化12】



【化 1 3】

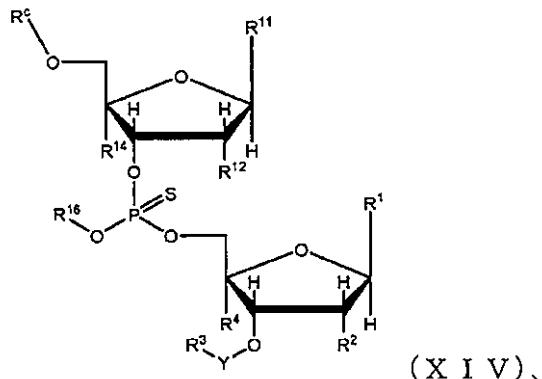


式中、各 X は、S または O から独立して選択され、ただし、前記式 (X)、(X I)、(X I I)、または (X I I I) の化合物において、4、3、2、1、または 0 回のみ、X が O である；を形成する、請求項 2 または 4 に記載のプロセス。

【請求項 6】

g) 前記式(VI)の未反応化合物をキャッピング剤と反応させて、式(XIV)の化合物：

【化 1 4】

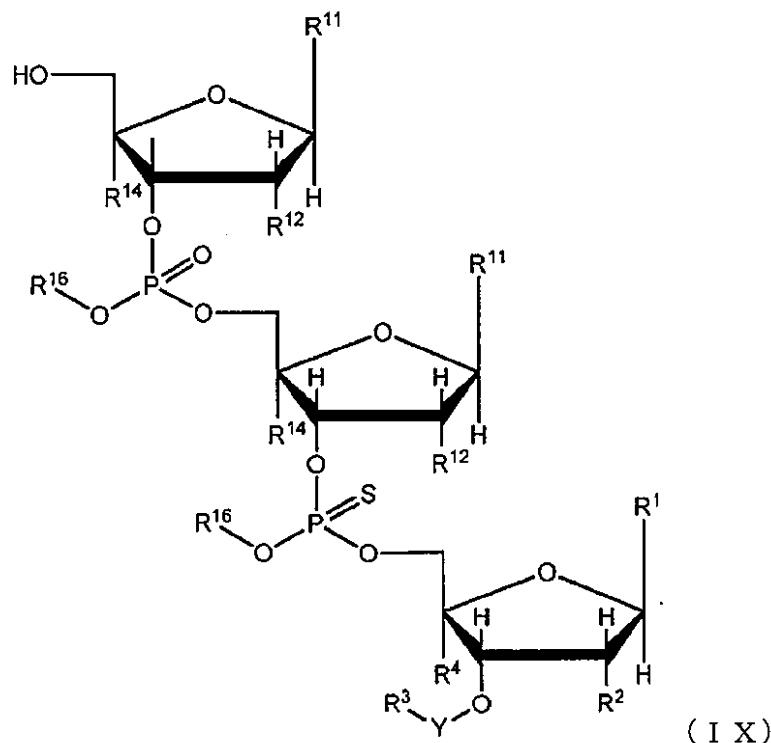


またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含み、R^cが、前記キャッピング剤から形成されたヒドロキシ保護基である、請求項3に記載のプロセス。

【請求項 7】

h) 前記式 (VII) の化合物を脱保護して、式 (IX) の化合物：

【化15】

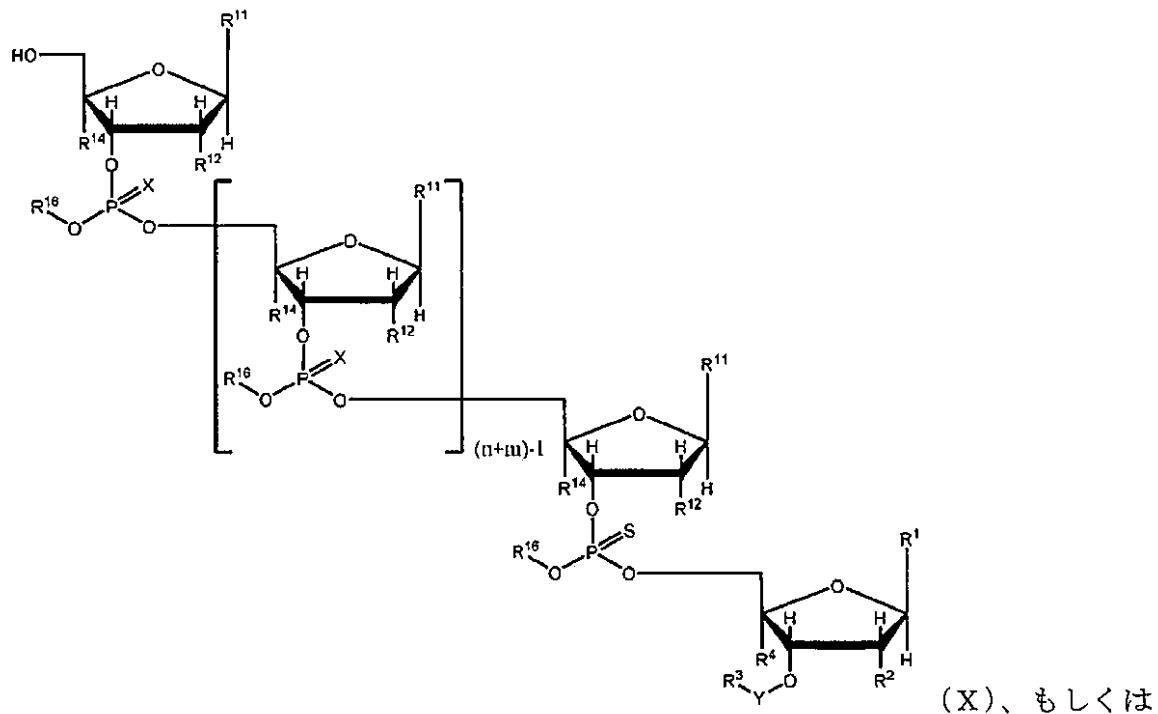


またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、請求項6に記載のプロセス。

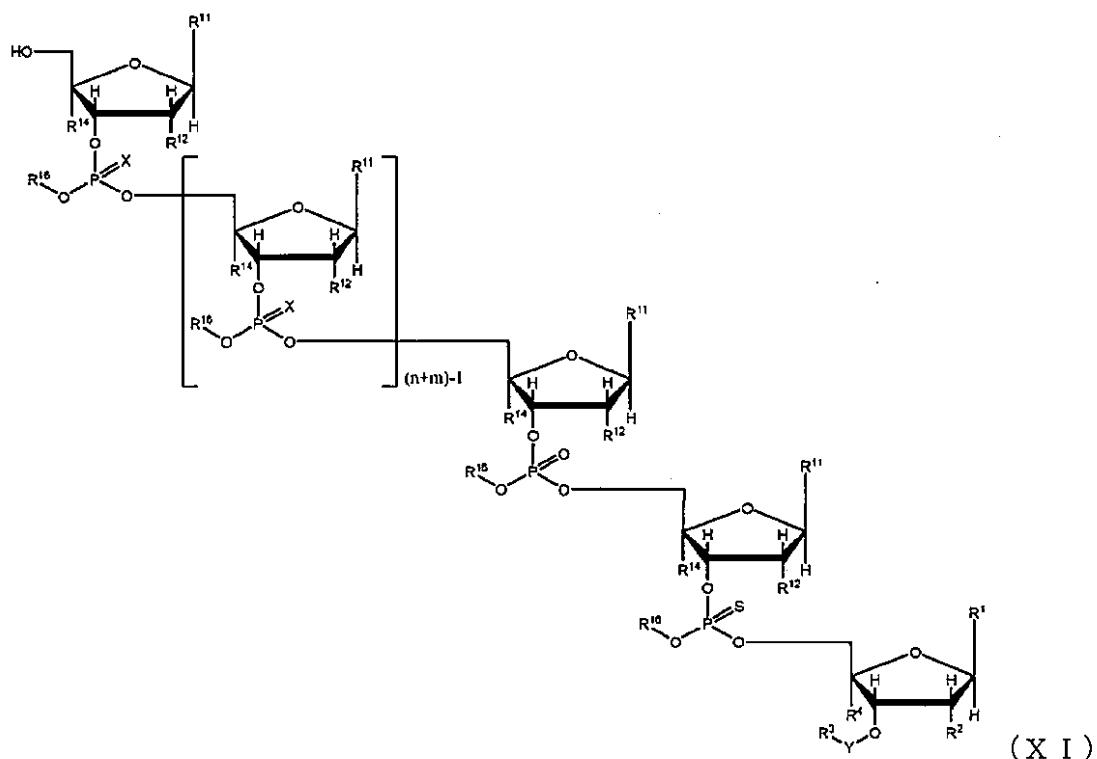
【請求項8】

前記式(VI)の化合物または前記式(IX)の化合物によって開始して、工程a)、b)、及びc)がn回繰り返され、工程d)、e)、g)及びh)がm回繰り返され、工程a)、b)、及びc)ならびに工程d)、e)、g)及びh)の繰り返しが、互いに対してもいすれの順序で行われてもよく、nが少なくとも1であり、mが0以上であり、式(X)もしくは(XVII)のオリゴヌクレオチド：

【化16】

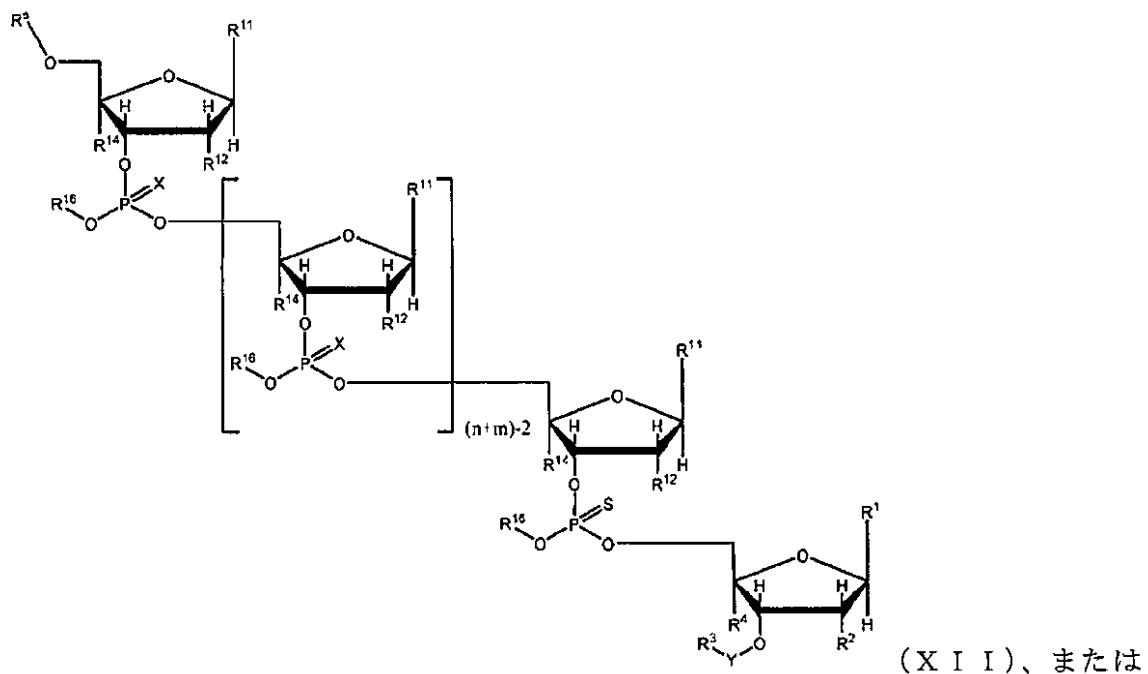


【化17】

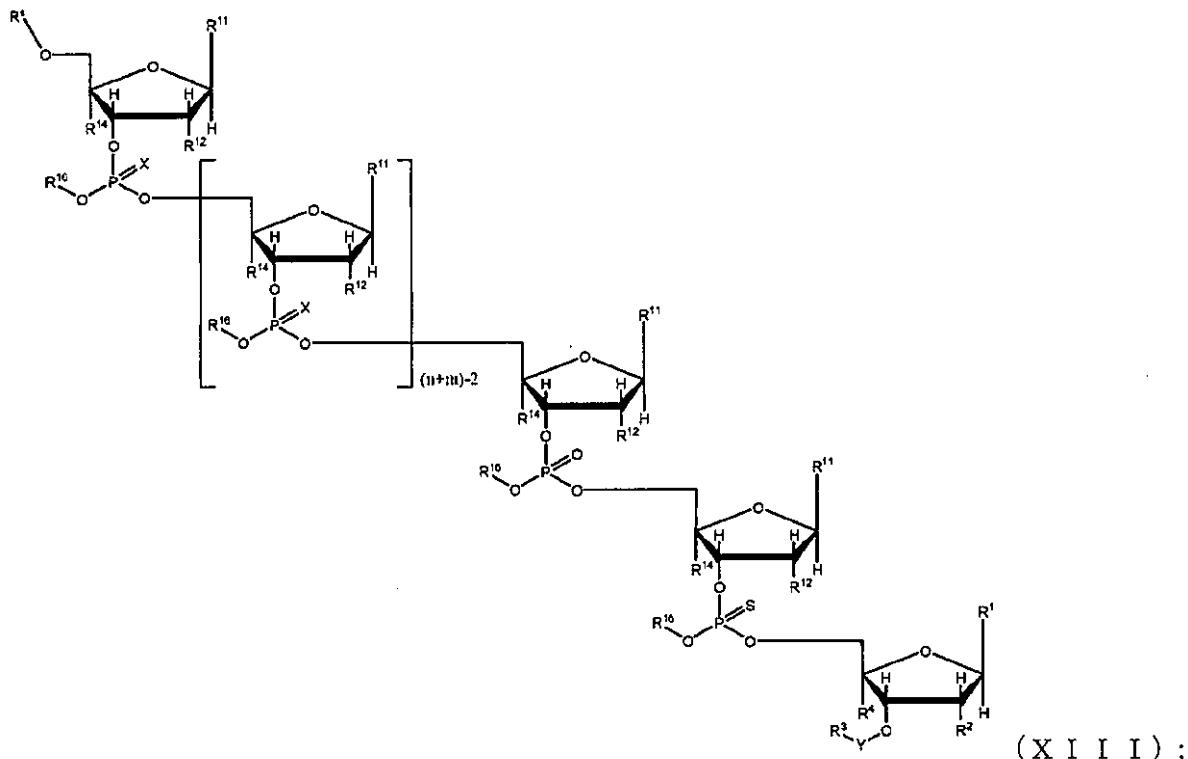


またはその薬学的に許容可能な塩を形成すること、あるいは、オリゴヌクレオチドを形成することにおいて、工程 a、b、及び c、または工程 d、e、及び f の各繰り返しにより、式 (V I) または (I X) のいくらかの未反応化合物を結果として生じ、これが、過剰の硫化剤または前記硫化工程後の前記硫化剤の副生成物と反応して、式 (X I I) または (X I I I) の化合物：

【化18】



【化19】



式中、各Xは、SまたはOから独立して選択される；を形成する、請求項7に記載のプロセス。

【請求項9】

nが、2～1000、2～500、2～100、2～50、または2～25である、請求項5または8に記載のプロセス。

【請求項10】

前記固体支持体に付着した前記リンカーが開裂される、請求項1～9のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項11】

(i) 前記硫化剤が、3-アミノ-1,2,4-ジチアゾール-5-チオン(XHまたはADTT)であり、R^Sが、-C(SH)(=N)-CNである、

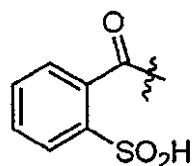
(ii) 前記硫化剤が、フェニルアセチルジスルフィド(PADS)であり、R^Sが、-C(=O)CH₂C₆H₅である、

(iii) 前記硫化剤が、3-(ジメチルアミノ-メチリデン)アミノ-3H-1,2,4-ジチアゾール(DDTT)であり、R^Sが、-C(=S)NH₂C(=S)N=C(HN(CH₃)₂)である、

(iv) 前記硫化剤が、3H-1,2-ベンゾジチオール-3-オン1,1-ジオキサイド(Beaucage試薬)である、または

(v) R^Sが、

【化20】



である、請求項1～10のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項12】

前記硫化剤が、前記硫化剤を0～30分間再循環させることによって反応する、請求項

1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 3】

前記硫化剤が、少なくとも 0 ~ 20 回再循環される、または前記硫化剤が、1 ~ 20 回、1 ~ 10 回、もしくは 1 ~ 5 回再循環される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 4】

前記硫化剤は、前記リンカー、または第 1 ヌクレオチドが前記固体支持体に直接付着しているときには前記第 1 ヌクレオチドに対して、3 ~ 6 当量の硫化剤を再循環させることによって反応する、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 5】

前記硫化試薬の濃度が、0.02M ~ 2.0M または 0.05M ~ 0.5M である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 6】

前記硫化試薬が、0.02M ~ 0.1M の濃度で添加される 3 - (ジメチルアミノ - メチリデン)アミノ) - 3H - 1, 2, 4 - ジチアゾール (DDTT) である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 7】

(i) 前記核酸塩基が、シトシン、グアニン、アデニン、チミン、ウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、7 - メチルグアニン、5, 6 - ジヒドロウラシル、5 - メチルシトシン、及び 5 - ヒドロキシメチルシトシンからなる群から選択され、前記核酸塩基の前記 NH₂ 基が、存在する場合、PhCO - 、 CH₃CO - 、 iPrCO - 、 Me₂N - CH = 、または Me₂N - CMe = によって保護されている、または

(ii) 前記核酸塩基が、シトシン、グアニン、アデニン、チミン、ウラシル、及び 5 - メチルシトシンからなる群から選択され、前記核酸塩基の前記 NH₂ 基が、存在する場合、PhCO - 、 CH₃CO - 、 iPrCO - 、 Me₂N - CH = 、または Me₂N - CMe = によって保護されている、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 8】

(i) 各 R² 及び R^{1 2} が、H、F、及び C_{1 ~ 4} アルコキシによって置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルコキシからなる群から独立して選択され；

各 R⁴ が、独立して H であるか、または R² の前記アルコキシ基と共に環を形成し、前記環が、1 ~ 3 個の C_{1 ~ 4} アルキル基によって置換されていてもよい 5 または 6 員環であり；

R^{1 6} が - CH₂CH₂CN であり；

R^{1 7 a} 及び R^{1 7 b} が、独立して、C_{1 ~ 4} アルキルであり；

各 R^{1 4} が、独立して H であるか、または R^{1 2} の前記アルコキシ基と共に環を形成し、前記環が、1 ~ 3 個の C_{1 ~ 4} アルキル基によって置換されていてもよい 5 または 6 員環である；

好みしくは、

各 R² 及び R^{1 2} が、H、または、C_{1 ~ 4} アルコキシによって置換されていてもよい C_{1 ~ 4} アルコキシから独立して選択され；

R^{1 5} が、4, 4' - ジメトキシトリチルであり；

R^{1 6} が、- CH₂CH₂CN であり；

R^{1 7 a} 及び R^{1 7 b} が、独立して、C_{1 ~ 6} アルキルであり；

R⁵ が、- C(=N)(SH) - CN または - C(=O)CH₂C₆H₅ である；

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 9】

(i) Y が存在しない、

(ii) Y が、单一のヌクレオチドである、

(iii) Y が、2 ~ 50 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、

(iv) Y が、2 ~ 40 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、

(v) Yが、2～30のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、または
(vi) Yが、2～25のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、

請求項1～18のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項20】

式(X)の化合物が、2～30のヌクレオチドを含むアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、

(i) 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、修飾RNAのみを含んでいてもよい、
(ii) 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNA及び修飾RNAを含んでいてもよい、

(iii) 記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ギャップマーであってもよい、
(iv) 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNAのみを含んでいてもよい、
(v) 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号1であってもよい、
(vi) 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号2であってもよい、

または

(vii) 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は、配列番号8であってもよい、

請求項1～19のいずれか一項に記載のプロセス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0147】

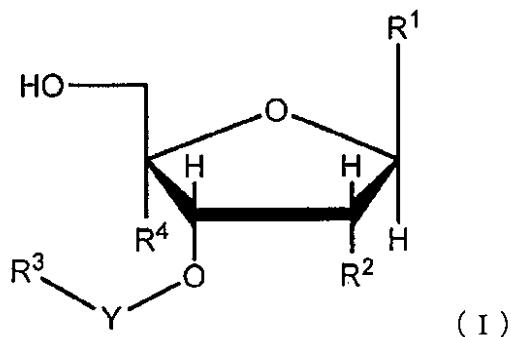
NMI：N-メチルイミダゾール

発明の態様

[態様1] オリゴヌクレオチドを調製するためのプロセスであって

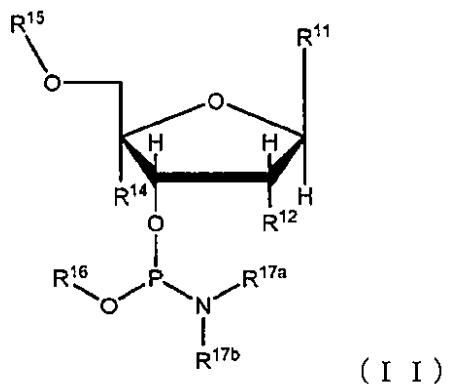
a) 式(I)の化合物：

【化34】



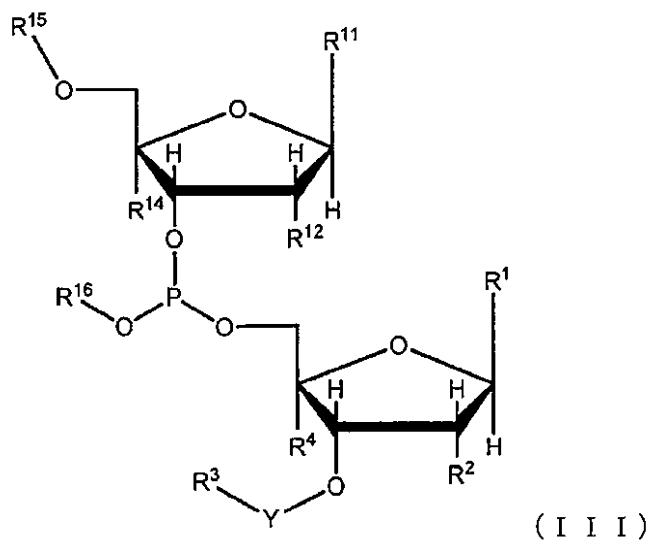
を式(II)の化合物：

【化35】



と反応させて、式(III)の化合物：

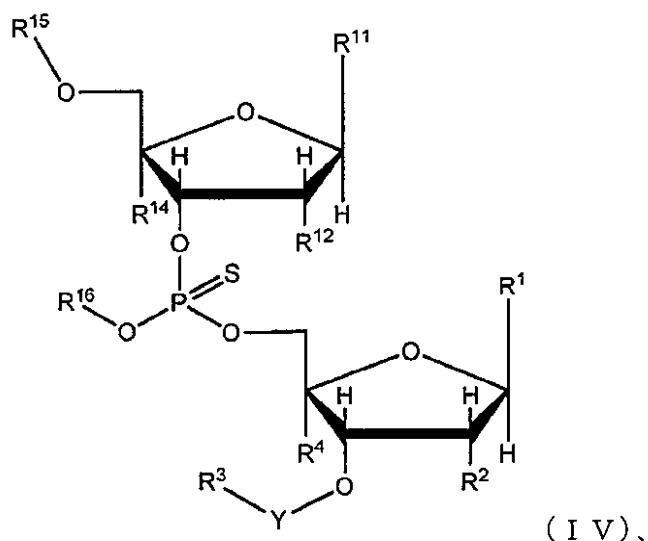
【化36】



を形成すること；

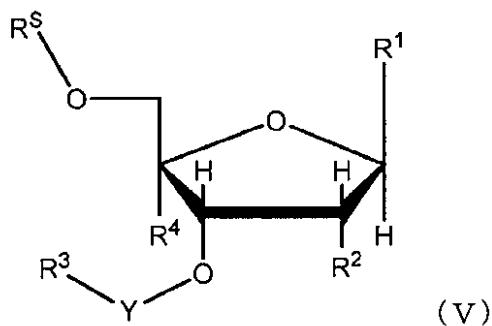
b) 前記式(III')の化合物を、硫化剤を用いて硫化して、式(IV)の化合物：

【化37】



を形成し、式(I)の未反応化合物から式(V)の化合物：

【化38】



を形成することと；

を含み、

式中

各 R^1 及び R^{1-1} は、独立して、核酸塩基であり、前記核酸塩基の NH_2 が、存在する場合、アミン保護基によって保護されており；

各 R^2 及び R^{1-2} は、H、ハロ、及び C_{1-6} アルコキシによって任意選択的に置換されている C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択され；

R^3 は、リンカーを任意選択的に含む固体支持体であり；

Y は、非存在、ヌクレオチド、または2以上のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドであり；

各 R^4 は、独立してHであるか、または R^2 の前記アルコキシ基と共に環を形成し；

各 R^{1-4} は、独立してHであるか、または R^{1-2} の前記アルコキシ基と共に環を形成し；

R^{1-5} は、ヒドロキシ保護基であり；

R^{1-6} は、-CNによって任意選択的に置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1-7a} 及び R^{1-7b} は、独立して C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、前記硫化剤の副生成物から形成されたヒドロキシ保護基であり；

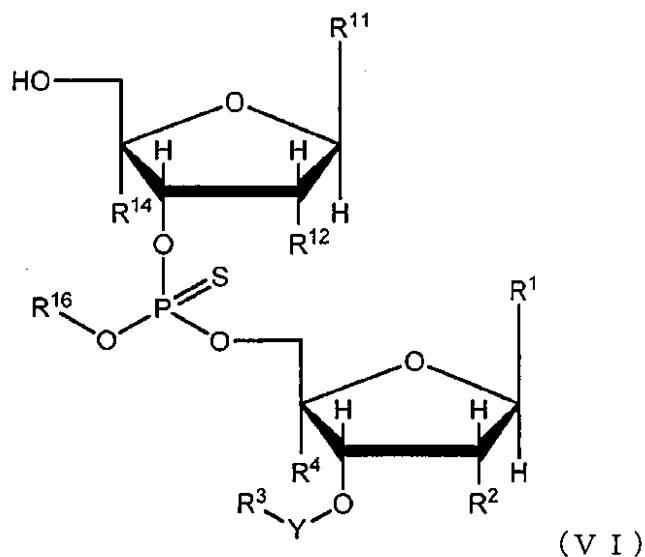
前記硫化剤は、式(I)の未反応化合物から前記式(V)の化合物に実質的に完全に変換し、かつ前記式(IIII)の化合物から前記式(IV)の化合物に変換するのに十分な時間量で反応され；

式(I)の未反応化合物から式(V)の化合物に実質的に完全に変換し、かつ前記式(IIII)の化合物から前記式(IV)の化合物に変換するのに十分な量の硫化剤が添加され；

前記式(I)、(II)、(IIII)、(IV)、及び(V)の化合物が、任意選択的に、薬学的に許容可能な塩の形態である、前記プロセス。

[態様2] c) 前記式(IV)の化合物を脱保護して、式(VI)の化合物：

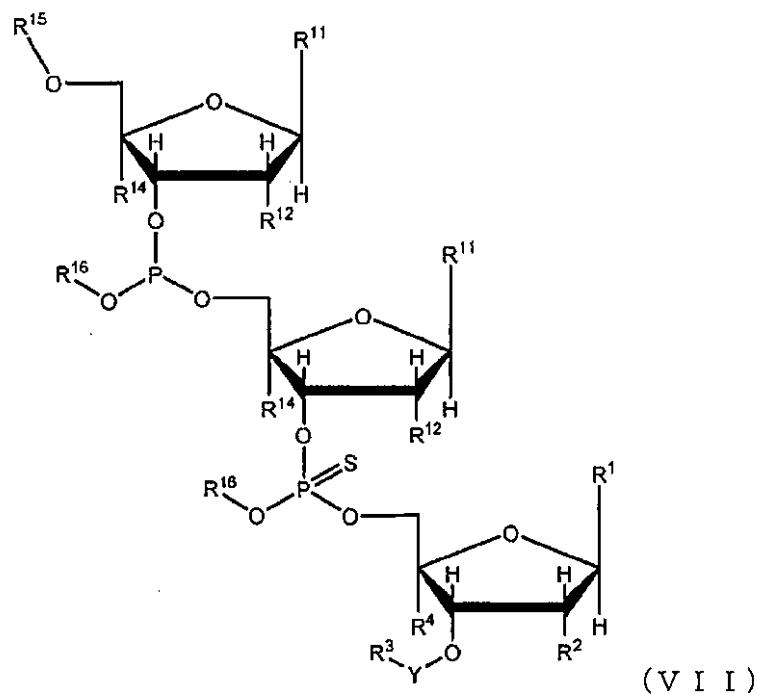
【化39】



またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、態様1に記載のプロセス。

[態様3] d) 前記式(V I)の化合物を式(II)の化合物と反応させて、式(III)の化合物：

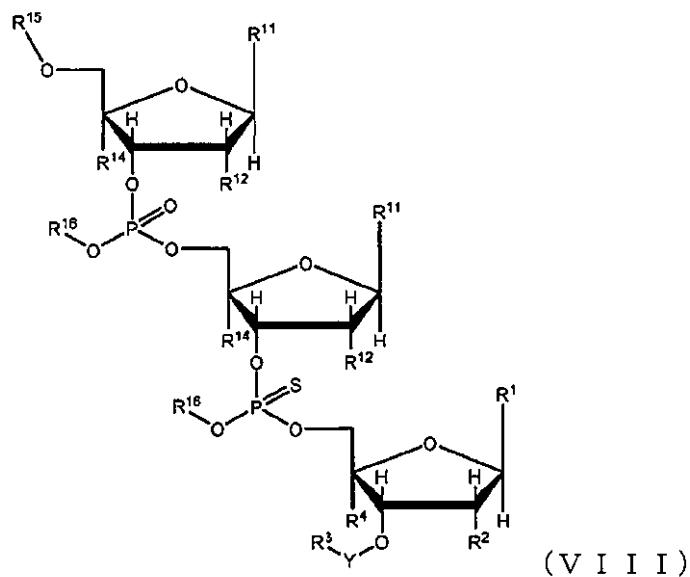
【化40】



またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程と；

e) 前記式(V I I)の化合物を、酸化剤を用いて酸化して、式(III I)の化合物：

【化41】

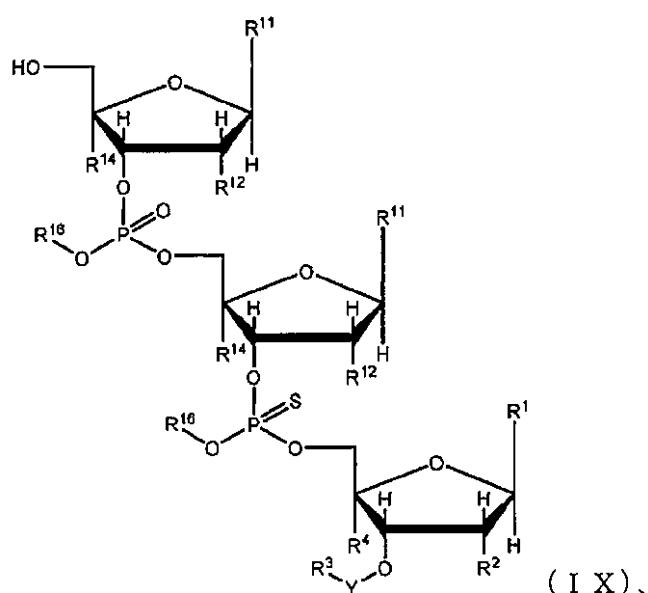


を形成する工程と

をさらに含む、態様2に記載のプロセス。

[態様4] f) 前記式(VIII)の化合物を脱保護して、式(IX)の化合物：

【化42】

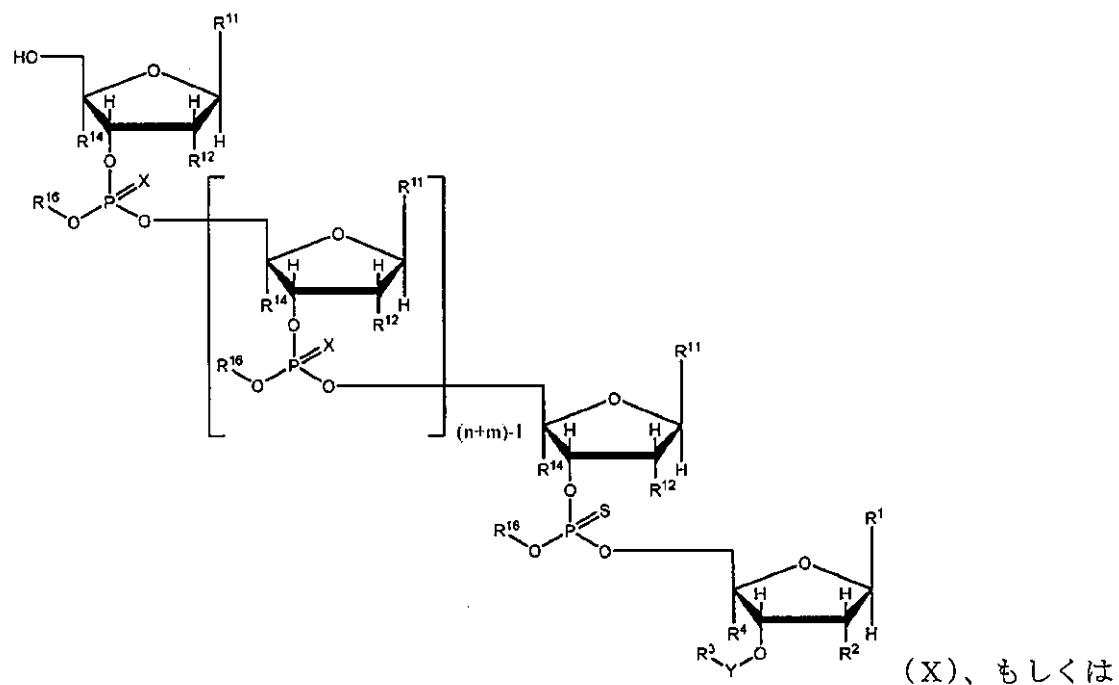


またはその薬学的に許容可能な塩

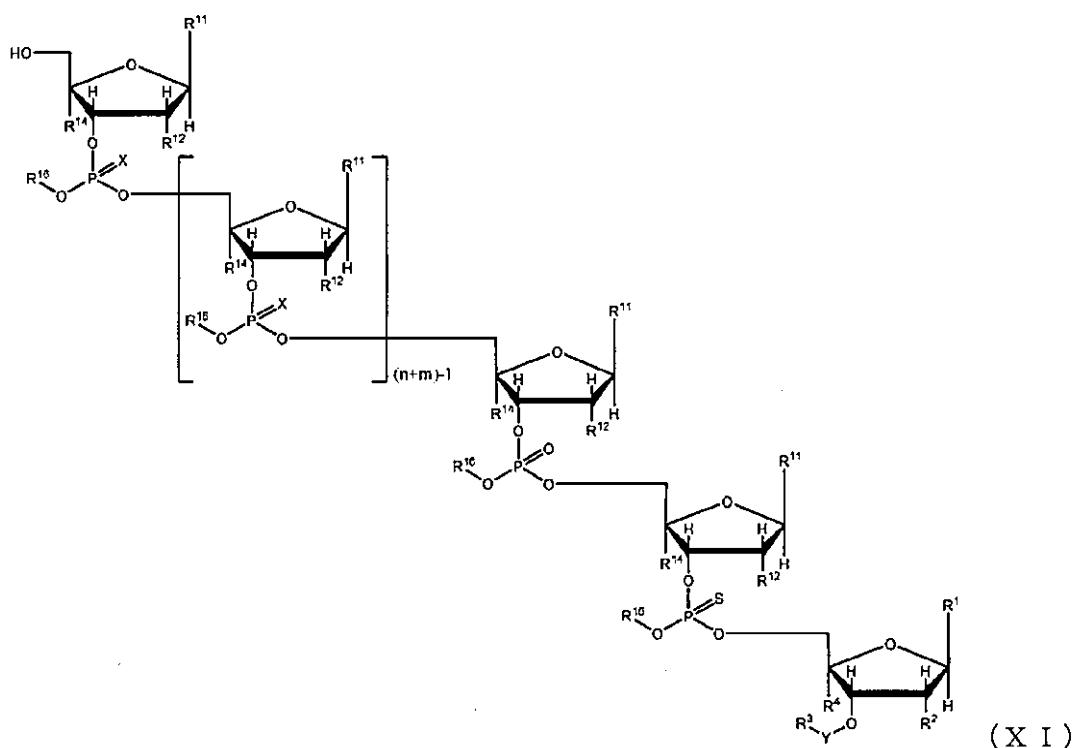
を形成する工程をさらに含む、態様3に記載のプロセス。

[態様5] 前記式(VI)の化合物または前記式(IX)の化合物によって開始して、工程a)、b)、及びc)がn回繰り返され、工程d)、e)及びf)がm回繰り返され、工程a)、b)、及びc)、ならびに工程d)、e)及びf)の繰り返しが、互いに対しているいずれの順序で行われてもよく、nが少なくとも1であり、mが0、1、2、3、または4であり、式(X)もしくは(XI)のオリゴヌクレオチド：

【化43】

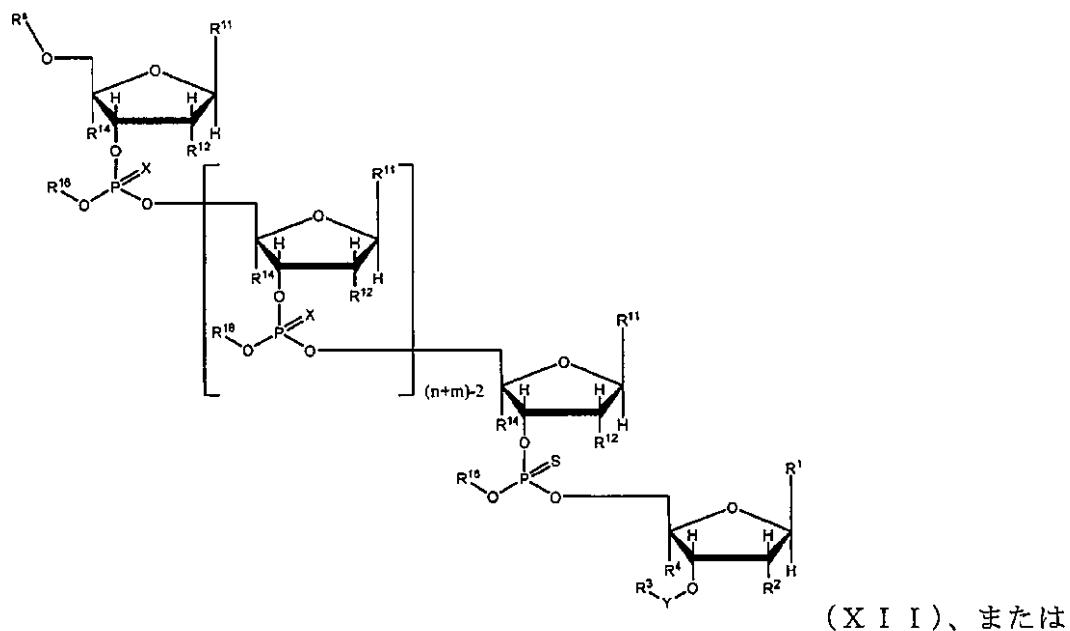


【化44】

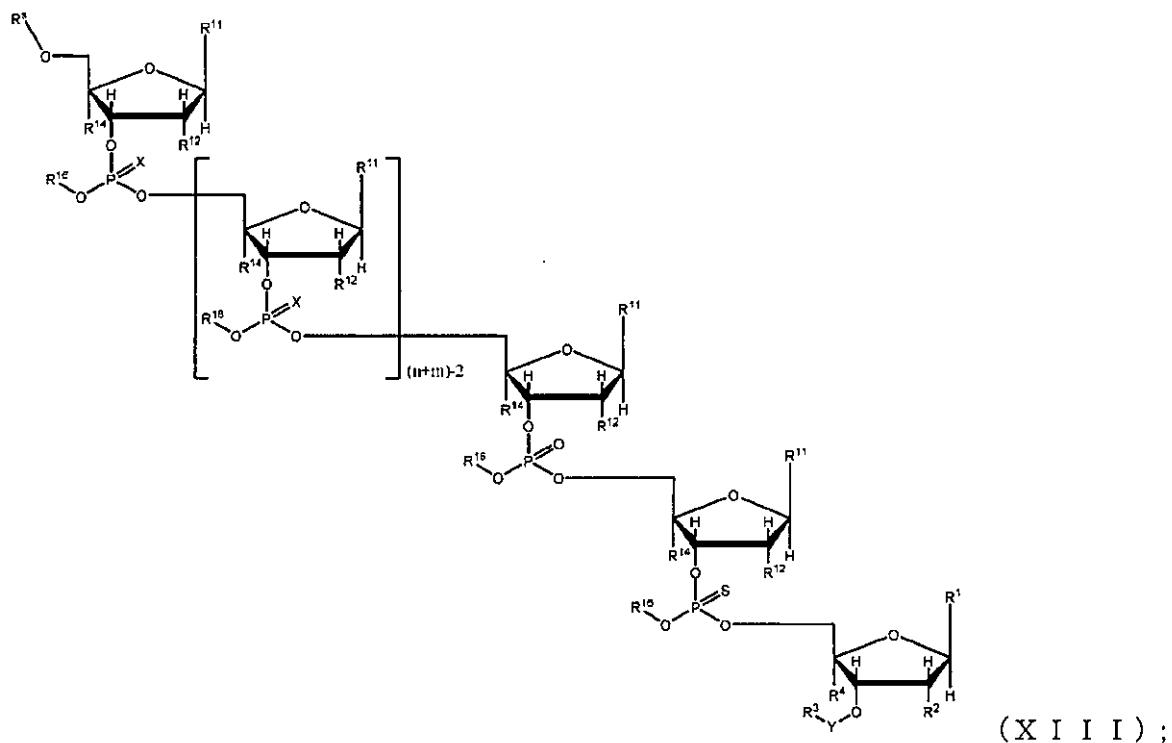


またはその薬学的に許容可能な塩を形成すること、あるいは、オリゴヌクレオチドを形成することにおいて、工程a、b、及びc、または工程d、e、及びfの各繰り返しにより、式(VI)または(VII)のいくらかの未反応化合物を結果として生じ、これが、過剰の硫化剤または前記硫化工程後の前記硫化剤の副生成物と反応して、式(XII)または(XIII)の化合物：

【化45】



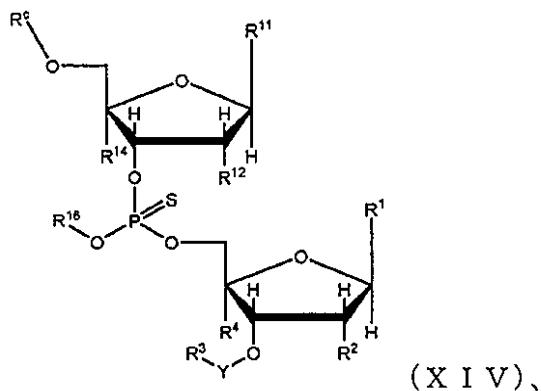
【化46】



式中、各Xは、SまたはOから独立して選択され、ただし、前記式(X)、(X-I)、(X-II)、または(X-III)の化合物において、4、3、2、1、または0回のみ、XがOである；を形成する、態様2または4に記載のプロセス。

[態様6] g) 前記式(V-I)の未反応化合物をキャッピング剤と反応させて、式(X-I-V)の化合物：

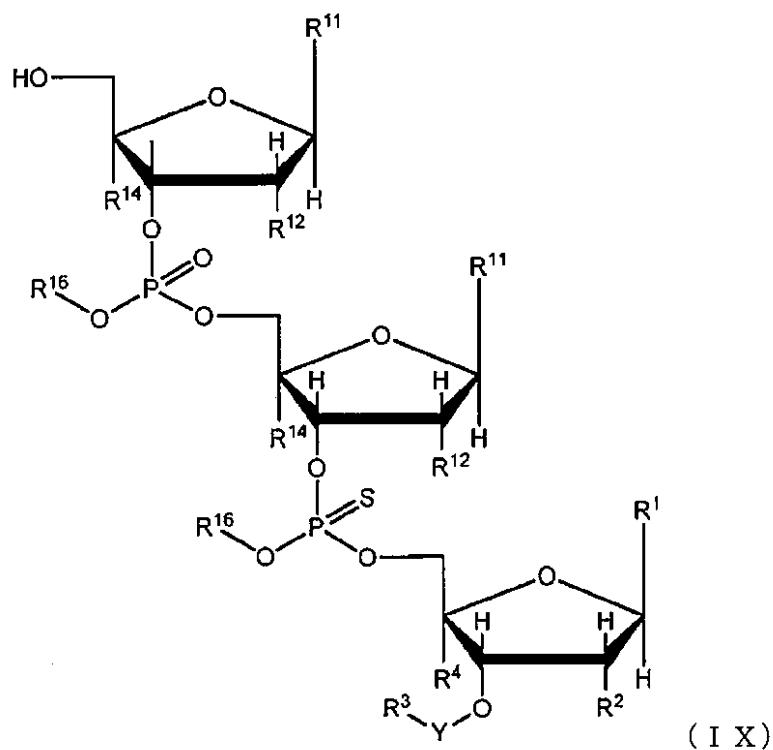
【化47】



またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含み、R^cが、前記キャッピング剤から形成されたヒドロキシ保護基である、態様3に記載のプロセス。

[態様7] h) 前記式(VIII)の化合物を脱保護して、式(IX)の化合物：

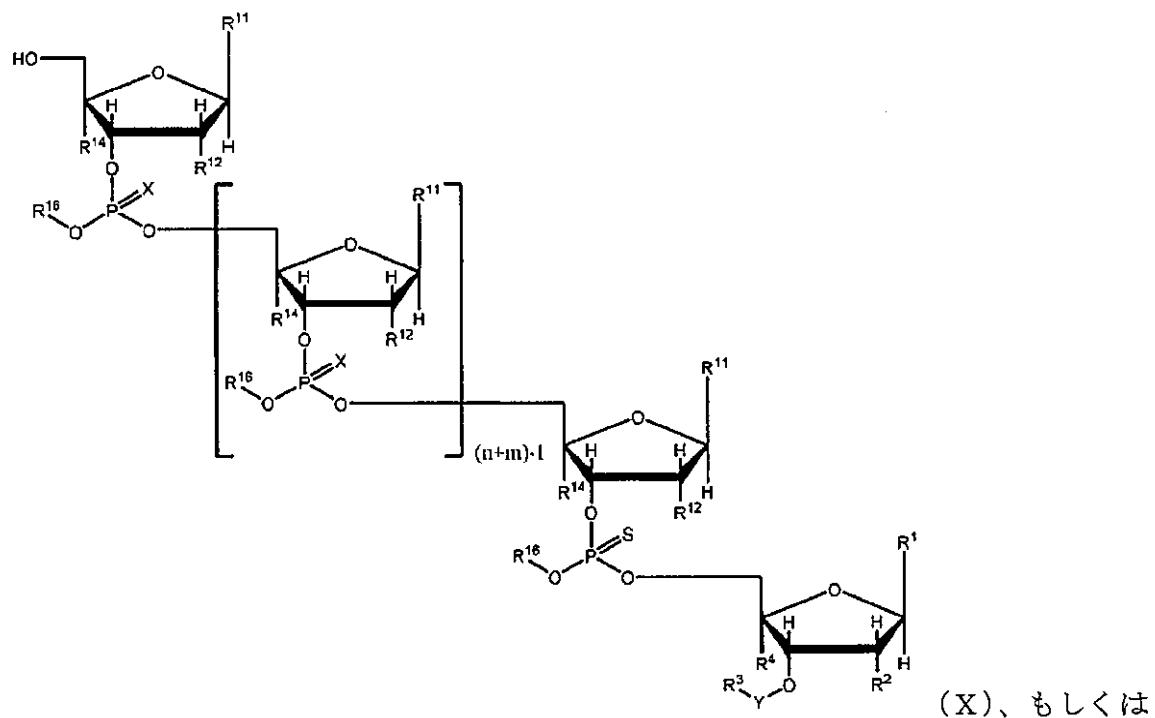
【化48】



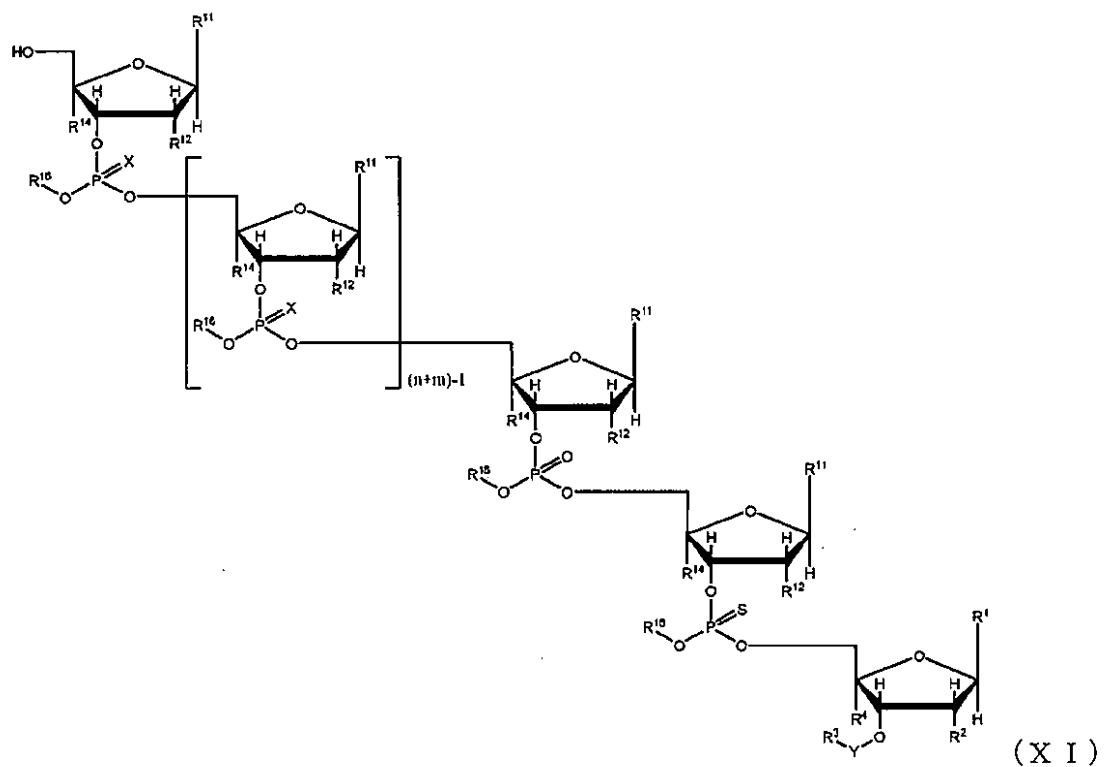
またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、態様6に記載のプロセス。

[態様8] 前記式(VI)の化合物または前記式(IX)の化合物によって開始して、工程a)、b)、及びc)がn回繰り返され、工程d)、e)、g)及びh)がm回繰り返され、工程a)、b)、及びc)ならびに工程d)、e)、g)及びh)の繰り返しが、互いに対してもよく、nが少なくとも1であり、mが0以上であり、式(X)もしくは(XVII)のオリゴヌクレオチド：

【化49】

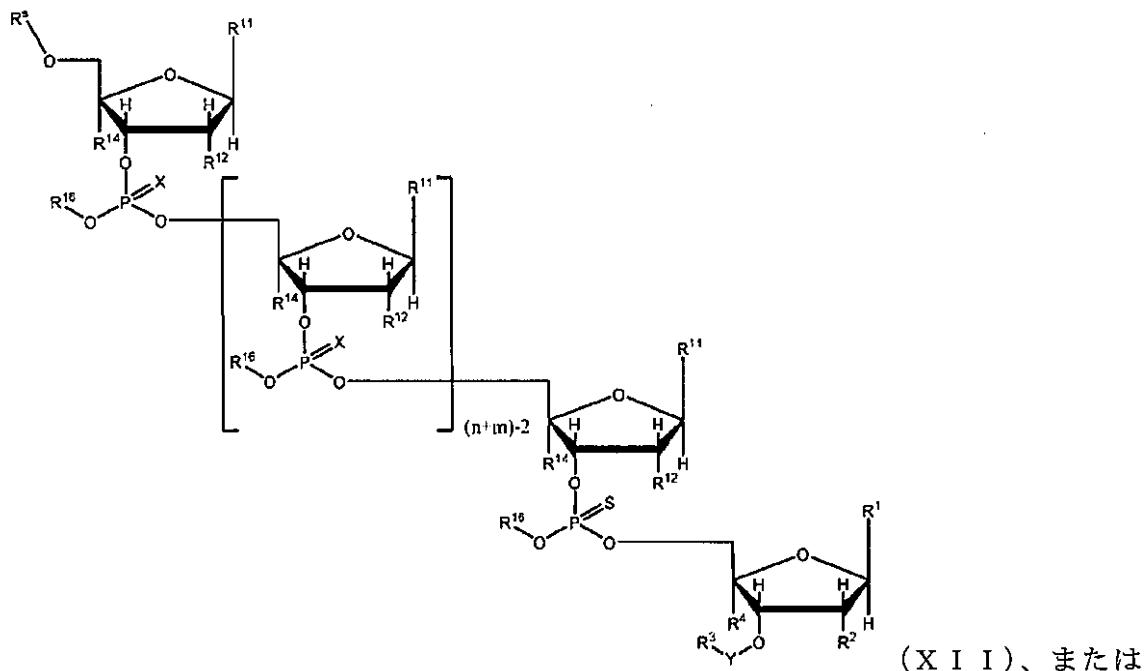


【化50】

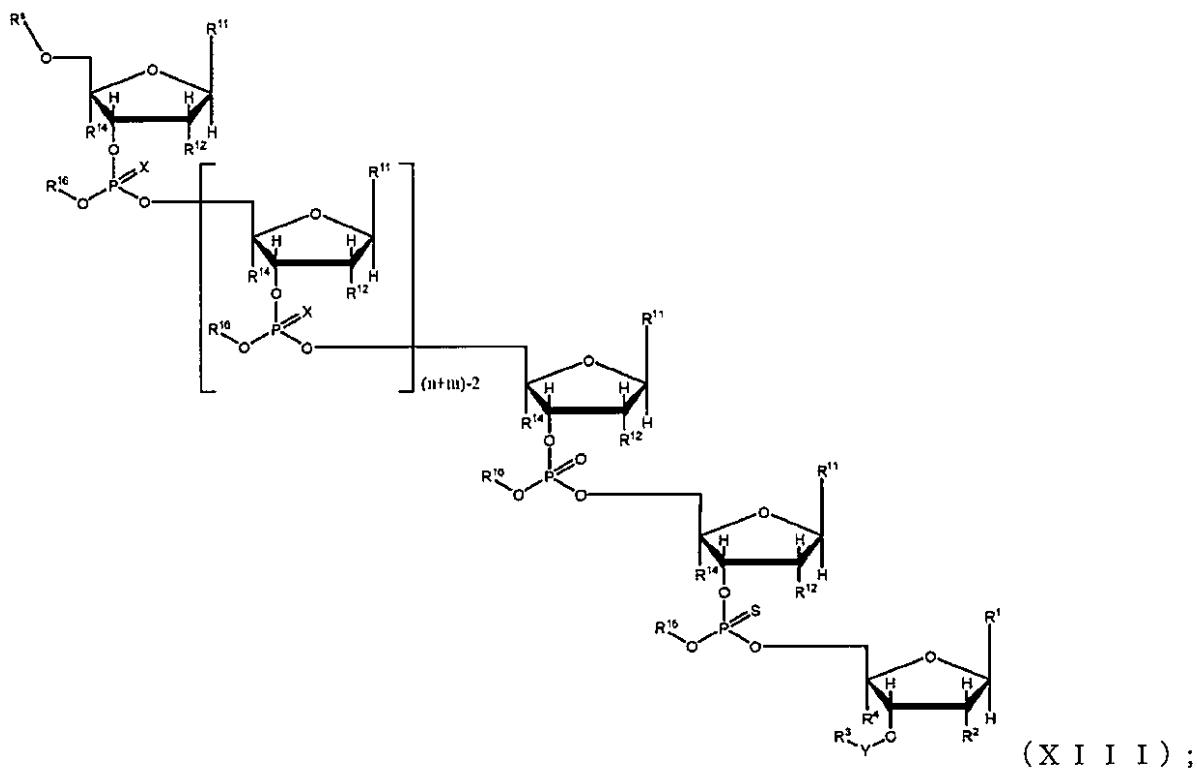


またはその薬学的に許容可能な塩を形成すること、あるいは、オリゴヌクレオチドを形成することにおいて、工程a、b、及びc、または工程d、e、及びfの各繰り返しにより、式(VI)または(VII)のいくらかの未反応化合物を結果として生じ、これが、過剰の硫化剤または前記硫化工程後の前記硫化剤の副生成物と反応して、式(XII)または(XIII)の化合物：

【化 5 1】



【化 5 2】



式中、各 X は、 S または O から独立して選択される；を形成する、態様 7 に記載のプロセス。

[態様 9] n が、 2 ~ 1 0 0 0 である、 態様 5 または 8 に記載のプロセス。

[態様 10] n が、 2 ~ 500 である、 態様 5 または 8 に記載のプロセス。

「**態様 11**」**n** が、2 ~ 100 である、**態様 5** または **8** に記載のプロセス。

「**様12**」nが、2～50である、**様5**または**8**に記載のプロセス。

「態様13」nが、2～25である、態様5または8に記載のプロセス。

[様様 14] 前記固体支持体に付着した前記リンクが開裂される、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 15] 前記硫化剤が、3 - アミノ - 1 , 2 , 4 - ジチアゾール - 5 - チオン (X H または A D T T) であり、R^S が、- C (S H) (= N) - C N である、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

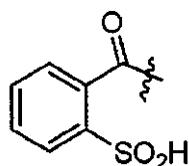
[態様 16] 前記硫化剤が、フェニルアセチルジスルフィド (P A D S) であり、R^S が、- C (= O) C H₂ C₆ H₅ である、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 17] 前記硫化剤が、3 - (ジメチルアミノ - メチリデン)アミノ) - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾール (D D T T) であり、R^S が、- C (= S) N H C (= S) N = C H N (C H₃)₂ である、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 18] 前記硫化剤が、3 H - 1 , 2 - ベンゾジチオール - 3 - オン 1 , 1 - ジオキサイド (B e a u c a g e 試薬) である、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 19] R^S が、

【化 5 3】



である、態様 14 に記載のプロセス。

[態様 20] 前記硫化剤が、前記硫化剤を 0 ~ 30 分間再循環させることによって反応する、態様 1 ~ 19 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 21] 前記硫化剤が、少なくとも 0 ~ 20 回再循環される、態様 1 ~ 20 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 22] 前記硫化剤が、1 ~ 20 回、1 ~ 10 回、または 1 ~ 5 回再循環される、態様 1 ~ 20 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 23] 前記硫化剤は、前記リンカー、または第 1 ヌクレオチドが前記固体支持体に直接付着しているときには前記第 1 ヌクレオチドに対して、3 ~ 6 当量の硫化剤を再循環させることによって反応する、態様 1 ~ 22 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 24] 前記硫化試薬の濃度が、0 . 0 2 M ~ 2 . 0 M である、態様 1 ~ 23 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 25] 前記硫化試薬の濃度が、0 . 0 5 M ~ 0 . 5 M である、態様 1 ~ 24 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 26] 前記硫化試薬が、0 . 0 2 M ~ 0 . 1 M の濃度で添加される 3 - (ジメチルアミノ - メチリデン)アミノ) - 3 H - 1 , 2 , 4 - ジチアゾール (D D T T) である、態様 1 ~ 25 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 27] 前記核酸塩基が、シトシン、グアニン、アデニン、チミン、ウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、7 - メチルグアニン、5 , 6 - ジヒドロウラシル、5 - メチルシトシン、及び 5 - ヒドロキシメチルシトシンからなる群から選択され、前記核酸塩基の前記 N H₂ 基が、存在する場合、P h C O - 、 C H₃ C O - 、 i P r C O - 、 M e₂ N - C H = 、または M e₂ N - C M e = によって保護されている、態様 1 ~ 26 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 28] 前記核酸塩基が、シトシン、グアニン、アデニン、チミン、ウラシル、及び 5 - メチルシトシンからなる群から選択され、前記核酸塩基の前記 N H₂ 基が、存在する場合、P h C O - 、 C H₃ C O - 、 i P r C O - 、 M e₂ N - C H = 、または M e₂ N - C M e = によって保護されている、態様 1 ~ 27 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 29] 各 R² 及び R^{1 - 2} が、H、F、及び C_{1 - 4} アルコキシによって任意選択的に置換されている C_{1 - 4} アルコキシからなる群から独立して選択され；

各 R⁴ が、独立して H であるか、または R² の前記アルコキシ基と共に環を形成し、前記環が、1 ~ 3 個の C_{1 - 4} アルキル基によって任意選択的に置換されている 5 または 6 員環であり；

R¹~⁶ が - C H₂ C H₂ C N であり；

R¹~⁷^a 及び R¹~⁷^b が、独立して、C₁~₄ アルキルであり；

各 R¹~⁴ が、独立して H であるか、または R¹~² の前記アルコキシ基と共に環を形成し、前記環が、1~3 個の C₁~₄ アルキル基によって任意選択的に置換されている 5 または 6 員環である；

態様 1~28 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 30] 各 R² 及び R¹~² が、H、または、C₁~₄ アルコキシによって任意選択的に置換されている C₁~₄ アルコキシから独立して選択され；

R¹~⁵ が、4, 4'-ジメトキシトリチルであり；

R¹~⁶ が、- C H₂ C H₂ C N であり；

R¹~⁷^a 及び R¹~⁷^b が、独立して、C₁~₆ アルキルであり；

R⁵ が、- C (= N) (S H) - C N または - C (= O) C H₂ C₆ H₅ である；

態様 1~29 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 31] Y が存在しない、態様 1~30 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 32] Y が、単一のヌクレオチドである、態様 1~30 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 33] Y が、2~50 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、態様 1~30 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 34] Y が、2~40 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、態様 1~30 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 35] Y が、2~30 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、態様 1~30 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 36] Y が、2~25 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、態様 1~30 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 37] 式 (X) の化合物が、2~30 のヌクレオチドを含むアンチセンスオリゴヌクレオチドである、態様 1~36 のいずれかに記載のプロセス。

[態様 38] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、修飾 R N A のみを含む、態様 37 に記載のプロセス。

[態様 39] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、D N A 及び修飾 R N A を含む、態様 37 に記載のプロセス。

[態様 40] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、態様 37 に記載のプロセス。

[態様 41] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、D N A のみを含む、態様 37 に記載のプロセス。

[態様 42] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 1 である、態様 37 に記載のプロセス。

[態様 43] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 2 である、態様 37 に記載のプロセス。

[態様 44] 前記アンチセンスオリゴヌクレオチドの配列が、配列番号 8 である、態様 37 に記載のプロセス。