

【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 0 7 H 21/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 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】

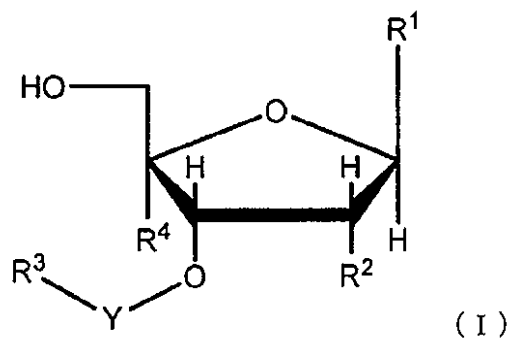
【特許請求の範囲】

【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

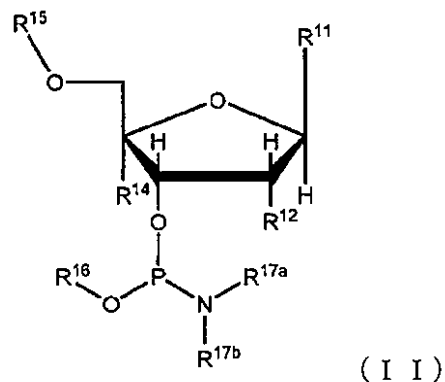
a) 式 (I) の化合物：

【化 1】



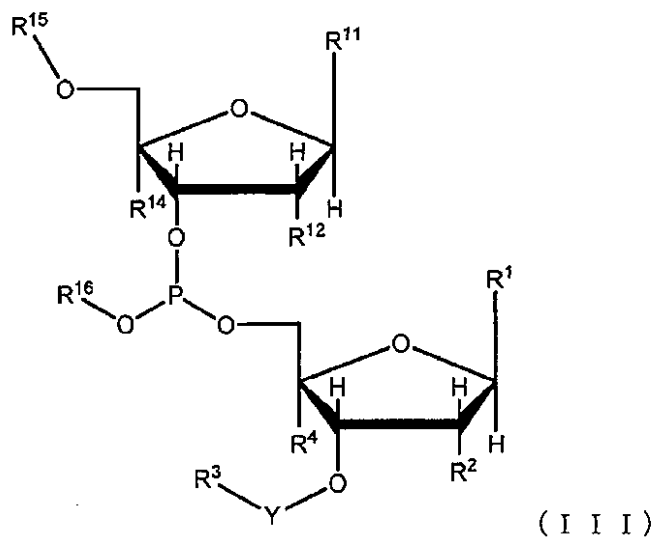
を式 (II) の化合物：

【化 2】



と反応させて、式 (III) の化合物：

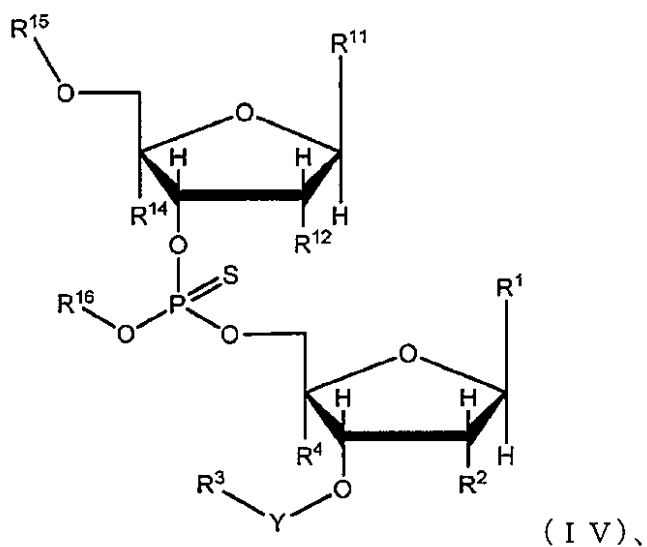
【化 3】



を形成することと；

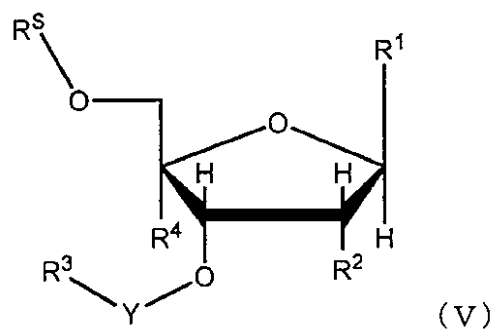
b) 前記式 (I I I) の化合物を、硫化剤を用いて硫化して、式 (I V) の化合物：

【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 R^1 及び R^{11} 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^{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 (III) 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；

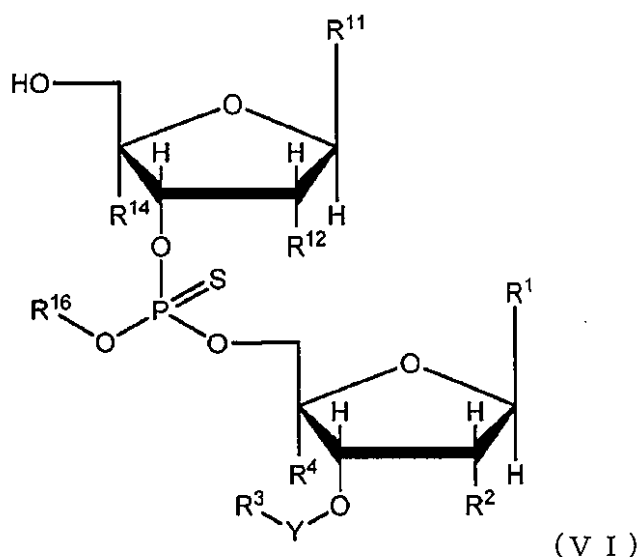
式 (I) の未反応化合物から式 (V) の化合物に実質的に完全に変換し、かつ前記式 (III) の化合物から前記式 (IV) の化合物に変換するのに十分な量の硫化剤が添加され；

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】

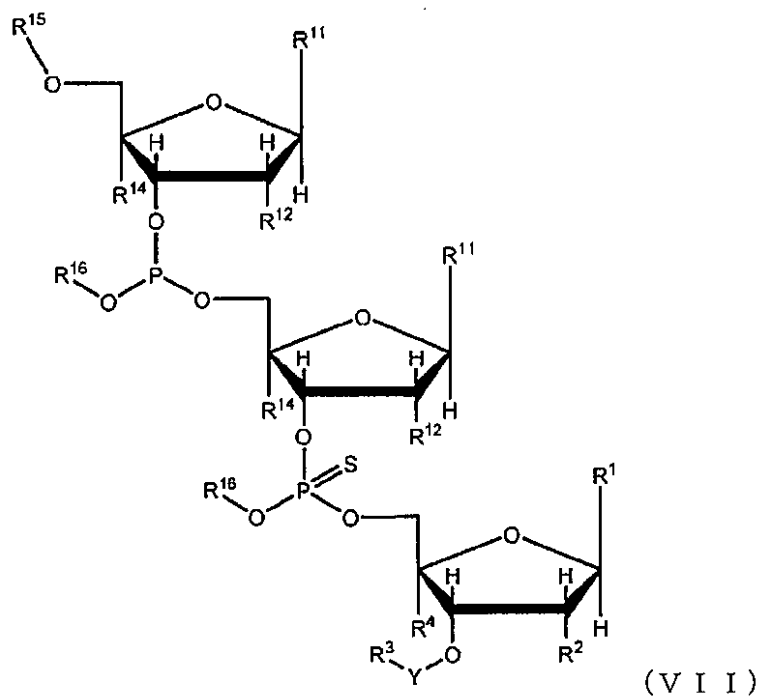


またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【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：

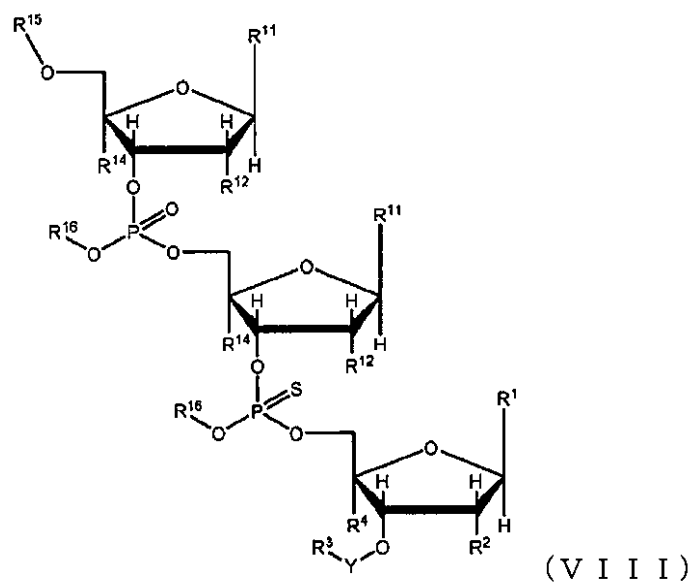
【化 7】



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】



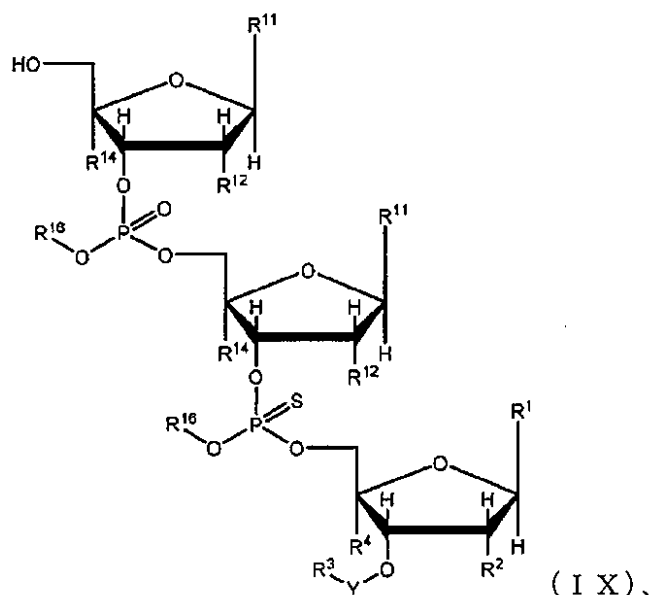
を形成する工程と

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】

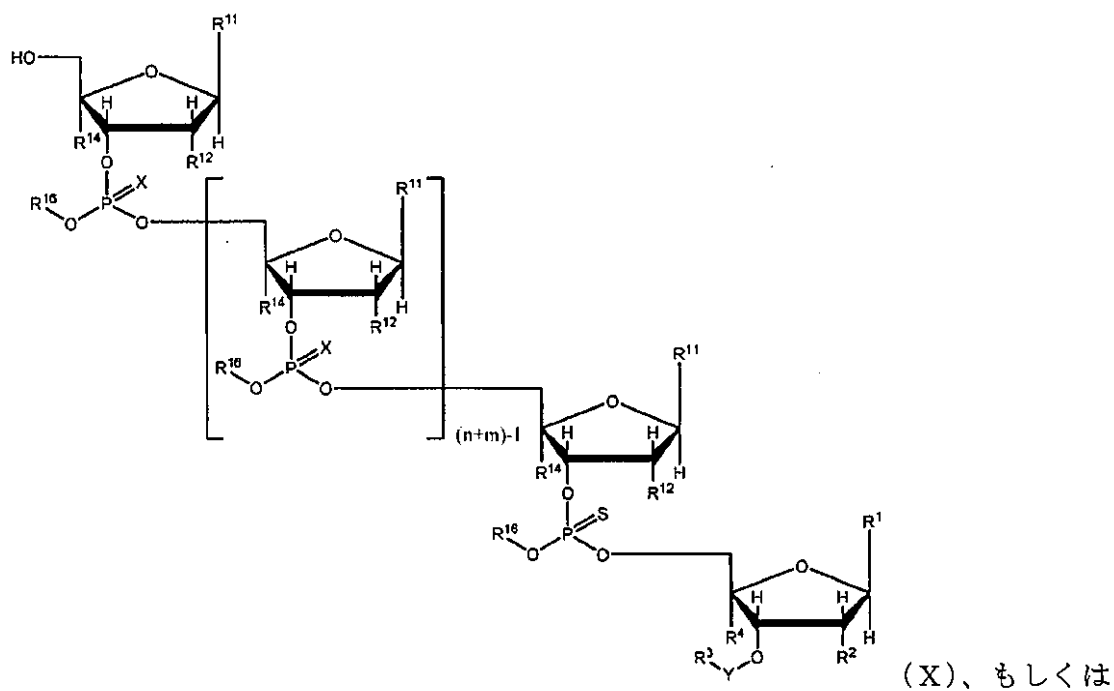


またはその薬学的に許容可能な塩
を形成する工程をさらに含む、請求項 3 に記載のプロセス。

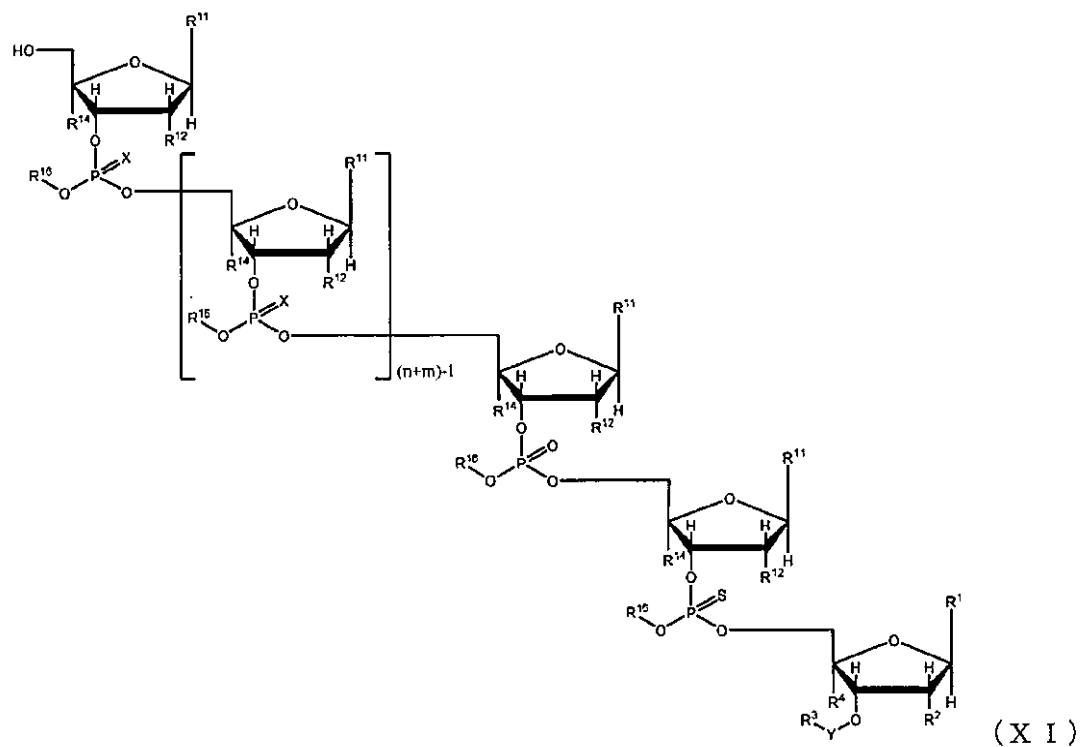
【請求項 5】

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】

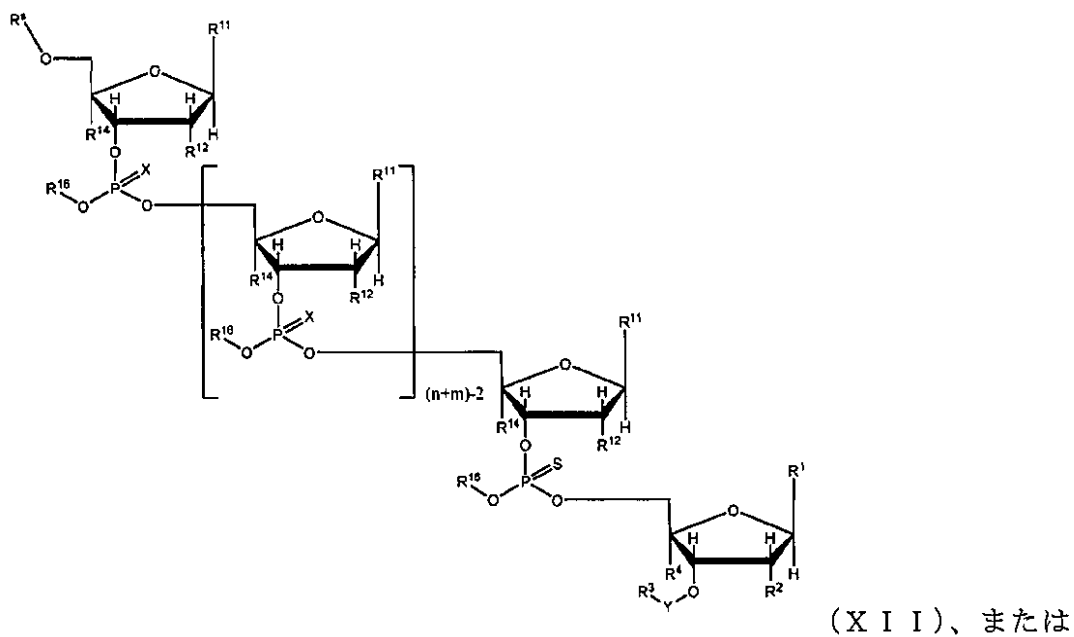


【化 1 1】



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) のいくつ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：

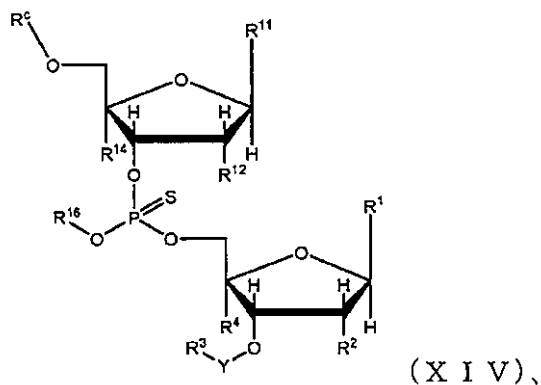
【化 1 2】



(X I I I) ;

【請求項 6】

【化 1 4】

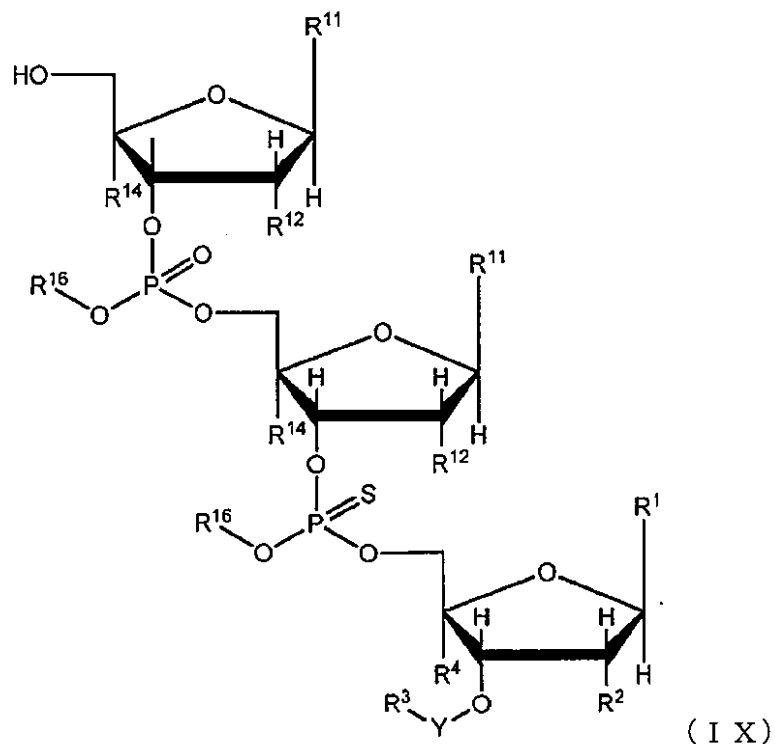


(X I V),

【請求項 7】

h) 前記式 (V I I I) の化合物を脱保護して、式 (I X) の化合物 :

【化 1 5】

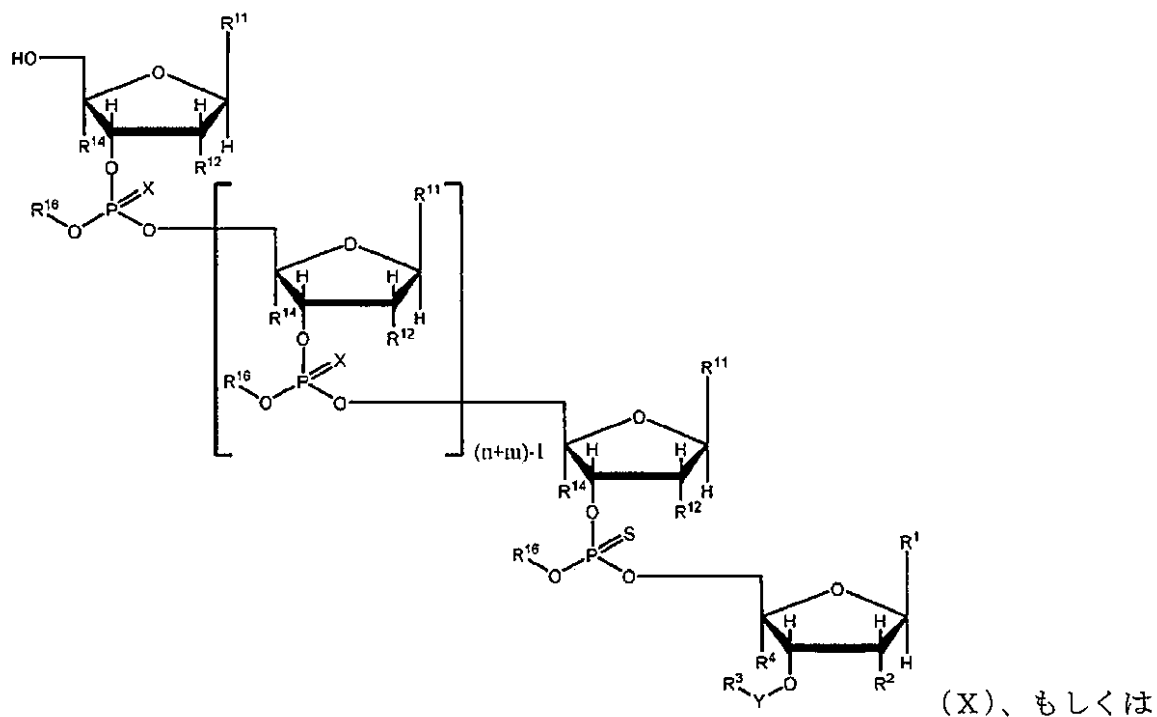


またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、請求項 6 に記載のプロセス。

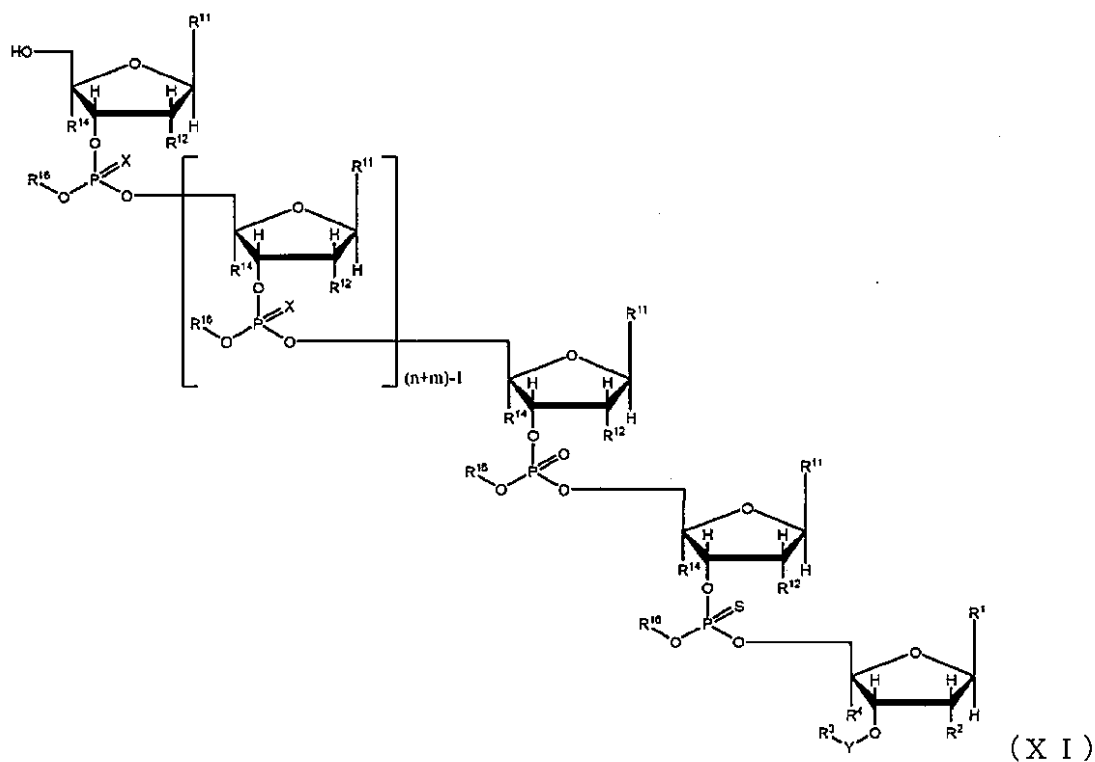
【請求項 8】

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 以上であり、式 (X) もしくは (XVII) のオリゴヌクレオチド：

【化 1 6】

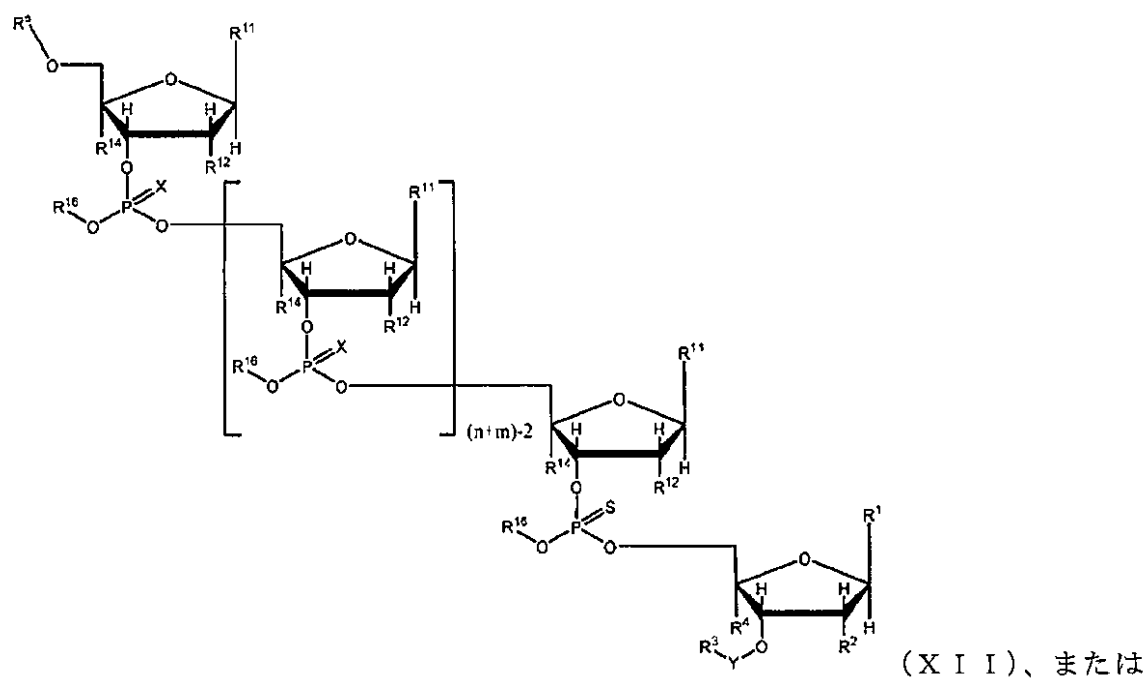


【化 17】

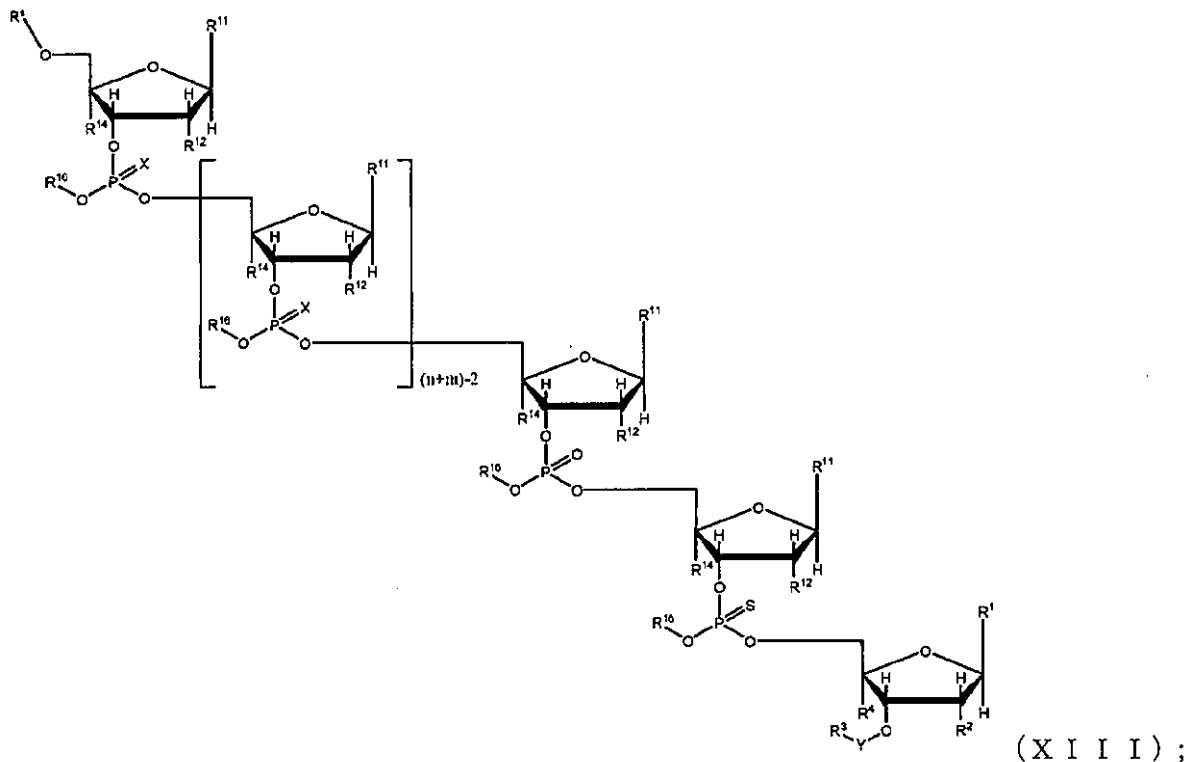


またはその薬学的に許容可能な塩を形成すること、あるいは、オリゴヌクレオチドを形成することにおいて、工程 a、b、及び c、または工程 d、e、及び f の各繰り返しにより、式 (V I) または (I X) のいくつかの未反応化合物を結果として生じ、これが、過剰の硫化剤または前記硫化工程後の前記硫化剤の副生成物と反応して、式 (X I I) または (X I I I) の化合物：

【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、

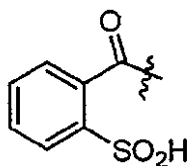
(ii) 前記硫化剤が、フェニルアセチルジスルフィド (PADS) であり、 R^S が、- C (= O) CH₂ C₆ H₅ である、

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

(iv) 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 (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 ~ 2 0 回再循環される、または前記硫化剤が、1 ~ 2 0 回、1 ~ 1 0 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 . 0 2 M ~ 2 . 0 M または 0 . 0 5 M ~ 0 . 5 M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 . 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 (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 NH_2 基が、存在する場合、 $\text{PhCO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{iPrCO}-$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{}$ 、または $\text{Me}_2\text{N}-\text{CMe}=\text{}$ によって保護されている、または

(i 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、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 NH_2 基が、存在する場合、 $\text{PhCO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{iPrCO}-$ 、 $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}=\text{}$ 、または $\text{Me}_2\text{N}-\text{CMe}=\text{}$ 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 R^2 及び $\text{R}^{1,2}$ 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 R^4 が、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、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；

$\text{R}^{1,6}$ が $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ であり；

$\text{R}^{1,7a}$ 及び $\text{R}^{1,7b}$ が、独立して、 C_{1-4} アルキルであり；

各 $\text{R}^{1,4}$ が、独立して H であるか、または $\text{R}^{1,2}$ 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；

好ましくは、

各 R^2 及び $\text{R}^{1,2}$ 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；

$\text{R}^{1,5}$ が、4 , 4' - ジメトキシトリチルであり；

$\text{R}^{1,6}$ が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ であり；

$\text{R}^{1,7a}$ 及び $\text{R}^{1,7b}$ が、独立して、 C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が、 $-\text{C}(=\text{N})(\text{SH})-\text{CN}$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 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、

(i i) Y が、単一のヌクレオチドである、

(i i i) Y が、2 ~ 5 0 のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドである、

(i v) Y が、2 ~ 4 0 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) 前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】

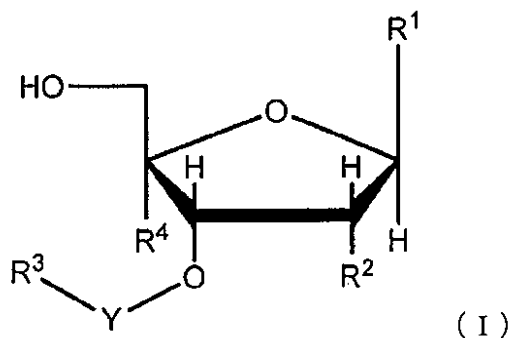
NMI：N-メチルイミダゾール

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

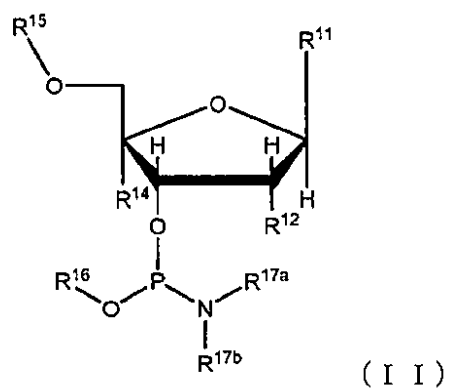
a) 式 (I) の化合物：

【化 34】



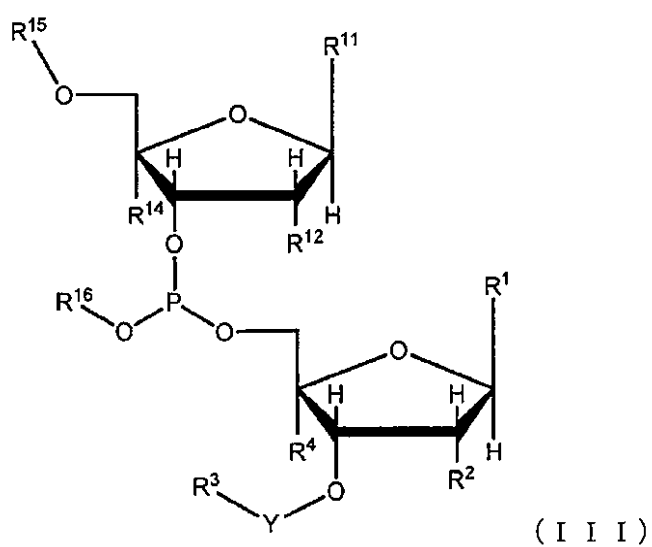
を式 (II) の化合物：

【化 3 5】



と反応させて、式 (I I I) の化合物：

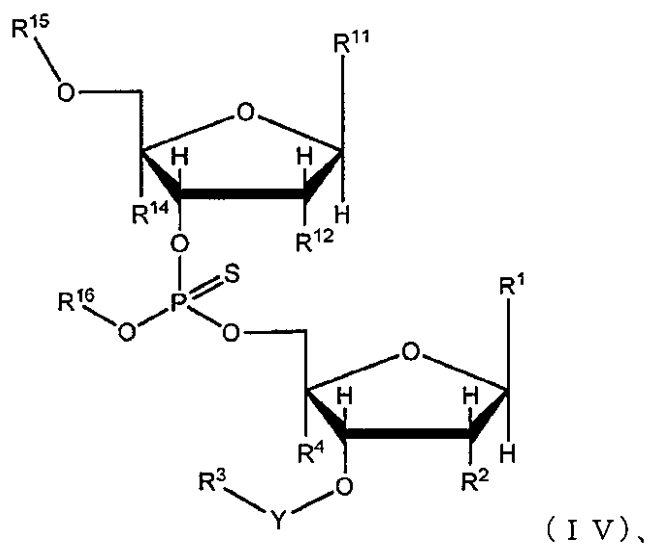
【化 3 6】



を形成することと；

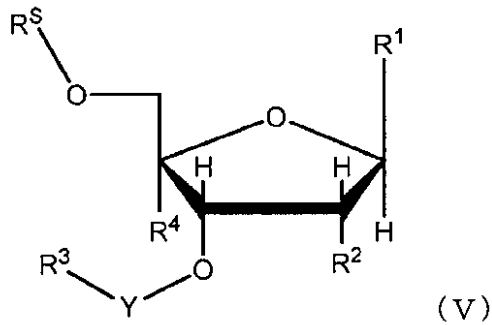
b) 前記式 (I I I) の化合物を、硫化剤を用いて硫化して、式 (I V) の化合物：

【化 3 7】



を形成し、式 (I) の未反応化合物から式 (V) の化合物：

【化 3 8】



を形成することと；

を含み、

式中

各 R^1 及び $R^{1'}$ 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；

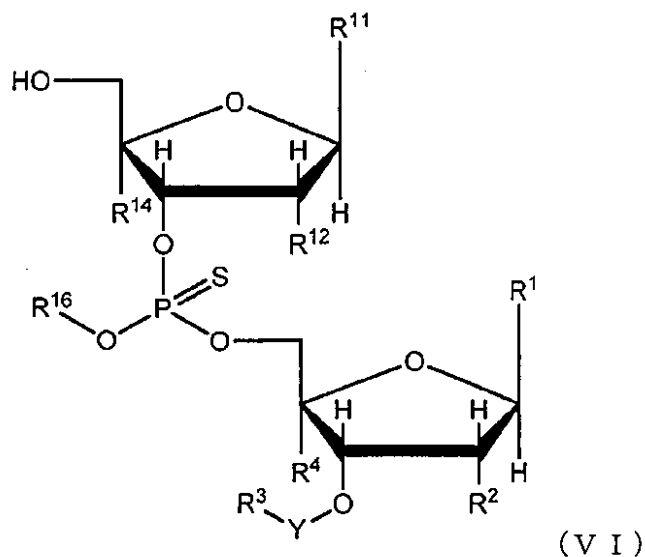
前記硫化剤は、式 (I) の未反応化合物から前記式 (V) の化合物に実質的に完全に変換し、かつ前記式 (III) の化合物から前記式 (IV) の化合物に変換するのに十分な時間量で反応され；

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 (III) 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、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；

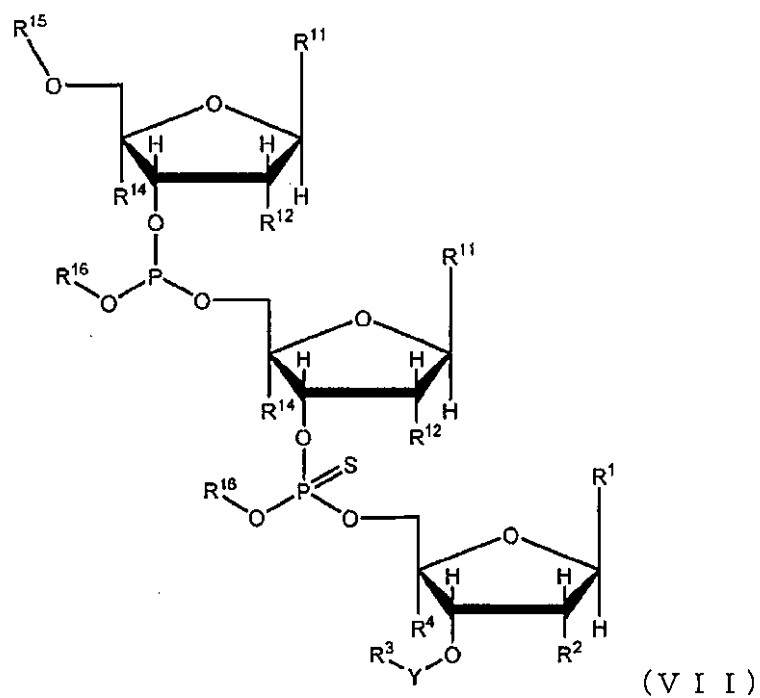
【化 3 9】



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、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 (I I) の化合物と反応させて、式 (V I I) の化合物：

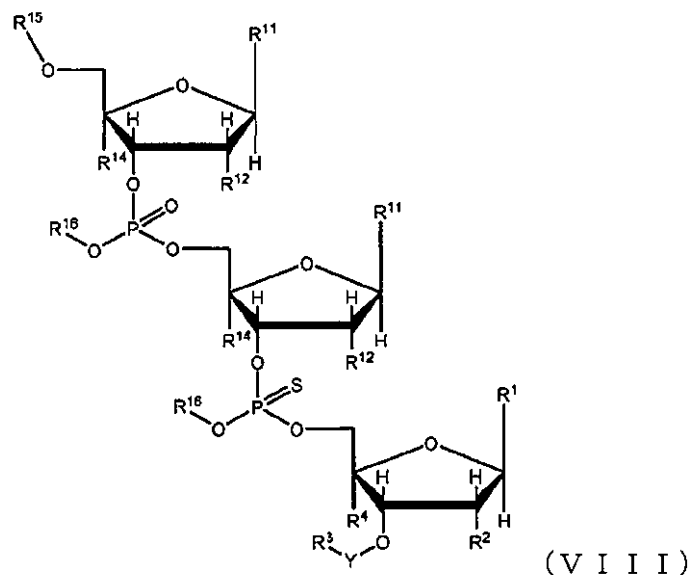
【化 4 0】



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 (V I I I) の化合物：

【化 4 1】

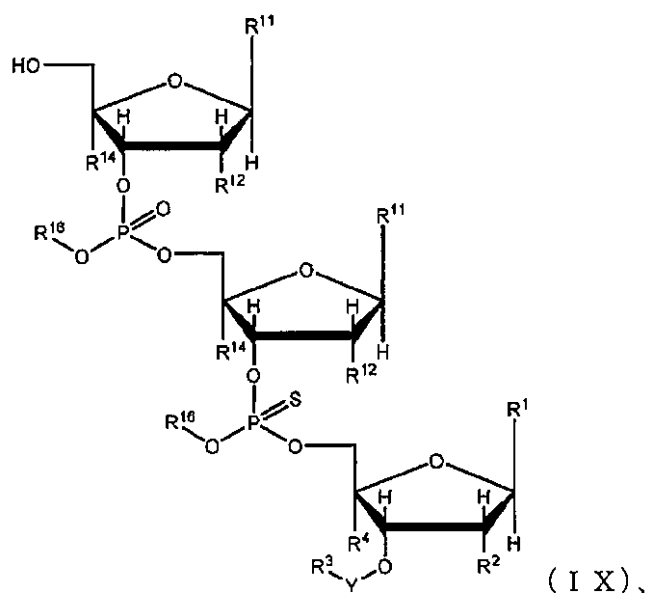


を形成する工程と

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 4 2】

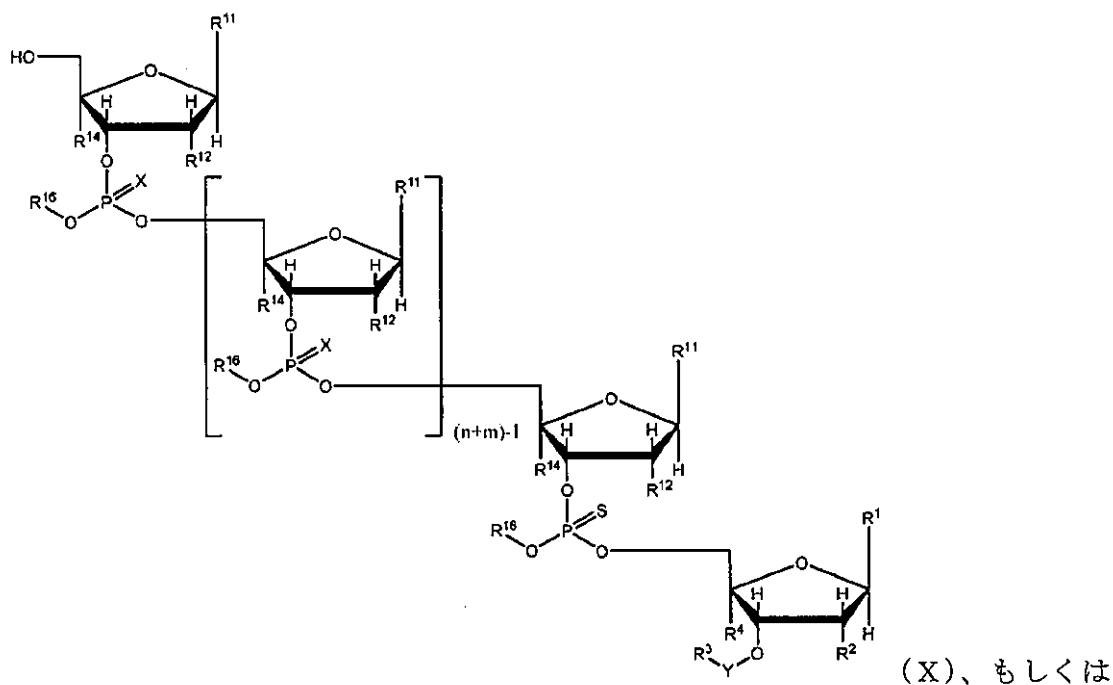


またはその薬学的に許容可能な塩

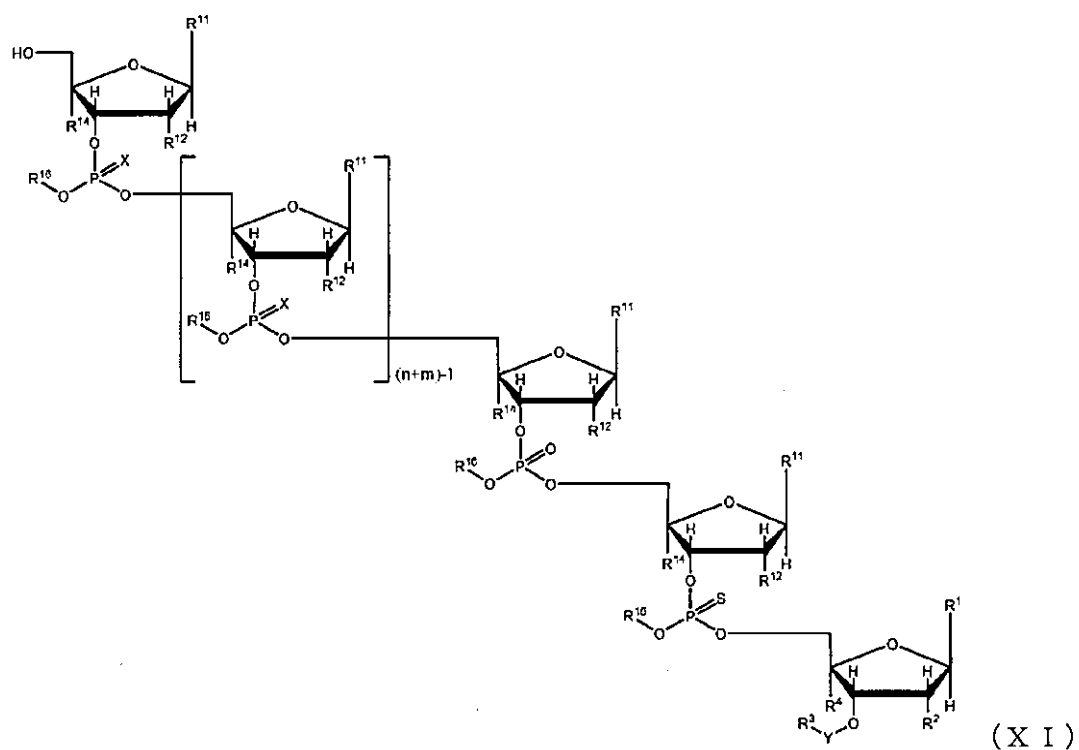
を形成する工程をさらに含む、態様 3 に記載のプロセス。

[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 4 3】

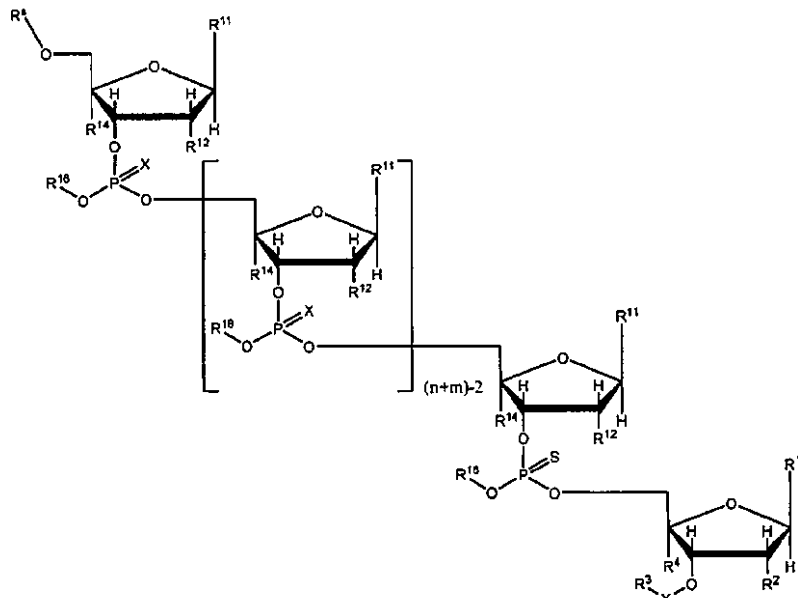


【化 4 4】



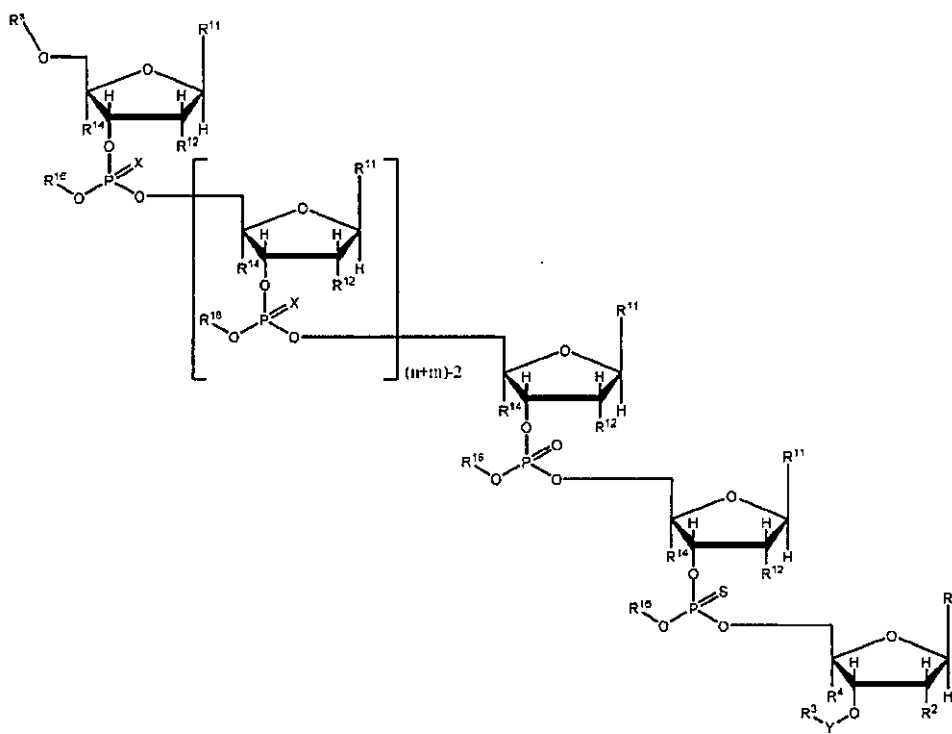
またはその薬学的に許容可能な塩を形成すること、あるいは、オリゴヌクレオチドを形成することにおいて、工程 a、b、及び c、または工程 d、e、及び f の各繰り返しにより、式 (VI) または (IX) のいくつかの未反応化合物を結果として生じ、これが、過剰の硫化剤または前記硫化工程後の前記硫化剤の副生成物と反応して、式 (XII) または (XIII) の化合物：

【化 4 5】



(XII)、または

【化 4 6】

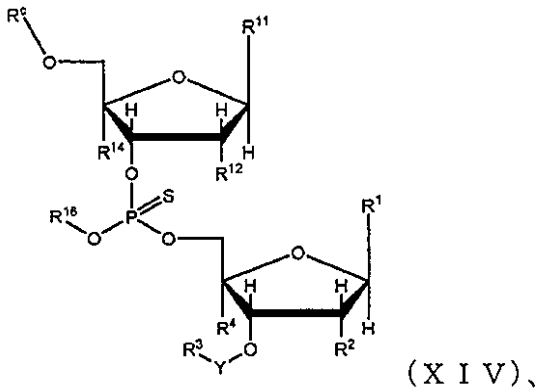


(XIII) ;

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)、(XI)、(XII)、または (XIII) 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 (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：

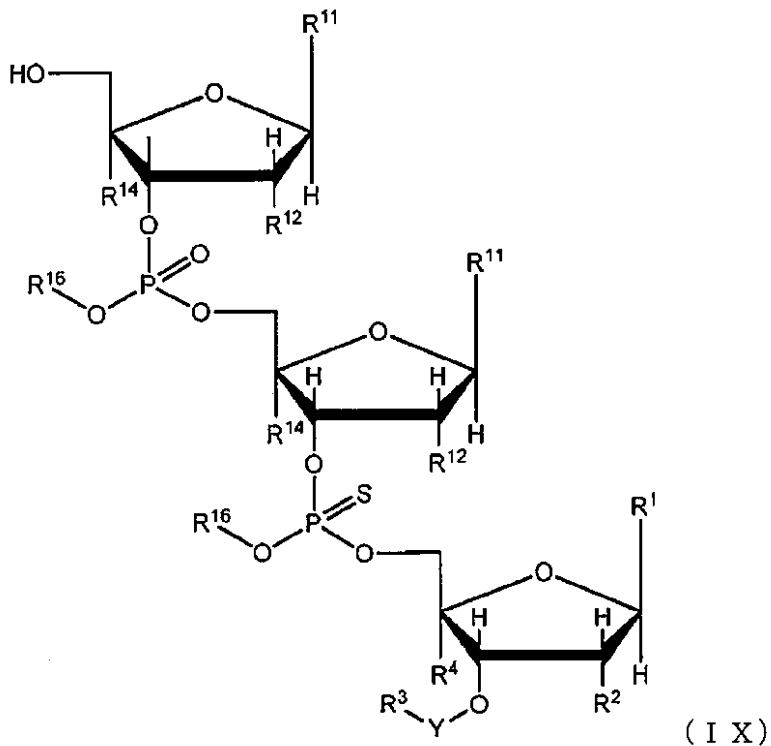
【化 4 7】



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、前記カップリ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 (VII) の化合物を脱保護して、式 (IX) の化合物：

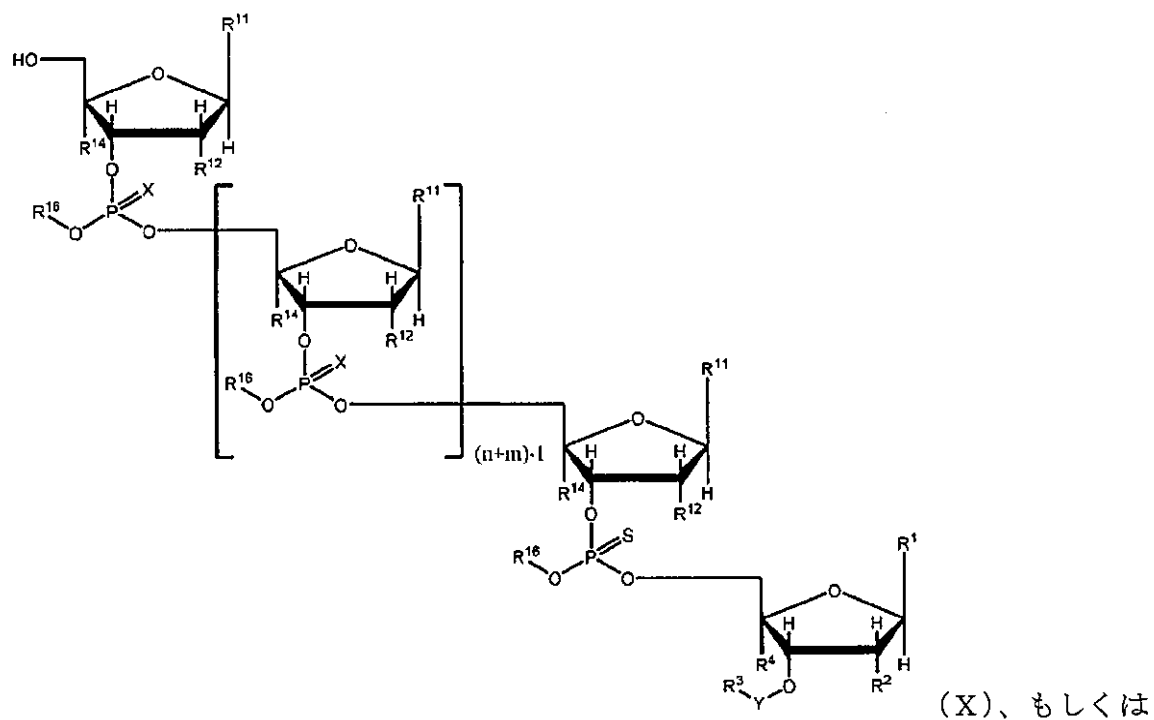
【化 4 8】



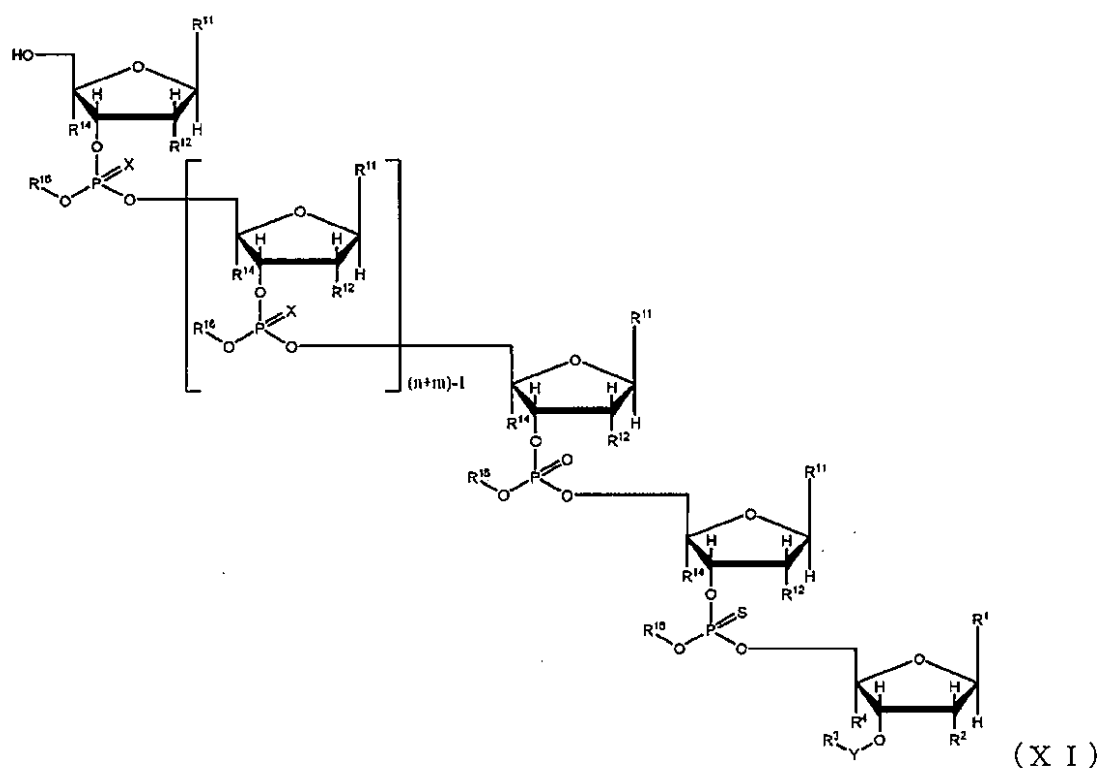
またはその薬学的に許容可能な塩を形成する工程をさらに含む、態様 6 に記載のプロセス。

[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 以上であり、式 (X) もしくは (XVII) のオリゴヌクレオチド：

【化 4 9】



【化 5 0】



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) のいくつ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：

The diagram illustrates a branched nucleic acid derivative. It consists of a central sugar-phosphate unit connected via a phosphate group to a chain of $(n+1)m-2$ repeating sugar-phosphate units. The structure includes various substituents: R^3 , R^4 , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{16} , and R^2 . The phosphate group is shown with a double bond to X or S . The sugar units are in a chair conformation.

(X I I)、または

(X I I I) ;

[態様 1 4] 前記固体支持体に付着した前記リンカーが開裂される、態様 1 ~ 1 3 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 (XH または ADTT) であり、 R^S が、 $-C(SH)(=N)-CN$ である、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

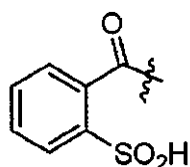
〔態様 16〕前記硫化剤が、フェニルアセチルジスルフィド (PADS) であり、 R^S が、 $-C(=O)CH_2C_6H_5$ である、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

〔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 - 3H - 1, 2, 4 - ジチアゾール (DDTT) であり、 R^S が、 $-C(=S)NHC(=S)N=CHN(CH_3)_2$ 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、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、態様 1 ~ 14 のいずれかに記載のプロセス。

〔態様 19〕 R^S が、

【化 53】



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、0.02 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、0.05 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、0.02 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 - 3H - 1, 2, 4 - ジチアゾール (DDTT) 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 NH_2 基が、存在する場合、 $PhCO-$ 、 CH_3CO- 、 $iPrCO-$ 、 $Me_2N-CH=$ 、または $Me_2N-CMe=$ 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 NH_2 基が、存在する場合、 $PhCO-$ 、 CH_3CO- 、 $iPrCO-$ 、 $Me_2N-CH=$ 、または $Me_2N-CMe=$ 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 R^2 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 R^4 が、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、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；

R^{16} が $-CH_2CH_2CN$ であり；

R^{17a} 及び R^{17b} が、独立して、 C_{1-4} アルキルであり；

各 R^{14} が、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、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員環である；

態様1～28のいずれかに記載のプロセス。

[態様30] 各 R^2 及び R^{12} が、H、または、 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} アルコキシから独立して選択され；

R^{15} が、4,4'-ジメトキシトリチルであり；

R^{16} が、 $-CH_2CH_2CN$ であり；

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

R^5 が、 $-C(=N)(SH)-CN$ または $-C(=O)CH_2C_6H_5$ 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RNA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、DNA及び修飾RNA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、DNA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。