

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7669280号
(P7669280)

(45)発行日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(24)登録日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 9/6558(2006.01) C 0 7 F 9/6558

請求項の数 12 (全95頁)

(21)出願番号	特願2021-556192(P2021-556192)	(73)特許権者	000004156
(86)(22)出願日	令和2年11月13日(2020.11.13)		日本新薬株式会社
(86)国際出願番号	PCT/JP2020/042506		京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1
(87)国際公開番号	WO2021/095875		4番地
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)	(74)代理人	100145403
審査請求日	令和5年11月8日(2023.11.8)		弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	特願2019-205628(P2019-205628)	(74)代理人	100156144
(32)優先日	令和1年11月13日(2019.11.13)		弁理士 落合 康
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(72)発明者	壽 悠太郎
			茨城県つくば市桜三丁目14-1 日本
			新薬株式会社内
		(72)発明者	加藤 光貴
			茨城県つくば市桜三丁目14-1 日本
			新薬株式会社内
		審査官	奥谷 暢子

最終頁に続く

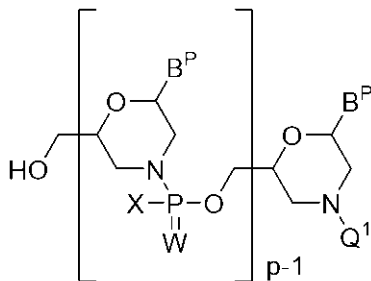
(54)【発明の名称】 オリゴ核酸化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 [B - 1 - 1] :

【化1】



[B-1-1]

[式中、

B^Pは、それぞれ同一または異なって、保護されていてもよい核酸塩基を表し；

pは、1～10の整数を表し；

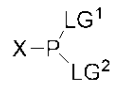
Q¹は、酸性条件下で脱離可能な基を表し；

Wは、酸素原子を表し；および

Xは、それぞれ同一または異なって、ジ(C₁～6アルキル)アミノを表す。]

で示される化合物を、一般式〔P〕：

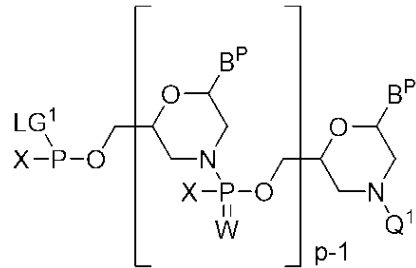
【化4】



〔P〕

〔式中、Xは前記と同義であり、LG¹及びLG²は、同一または異なって、ハロゲンである。〕の化合物と反応させて、一般式〔B-1-2〕：

【化5】



〔B-1-2〕

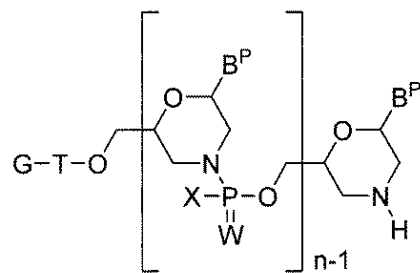
〔式中、p、B^P、Q¹、W、X、及びLG¹は前記と同義である。〕；
の化合物を形成させる工程、

工程2)

前記一般式〔B-1-2〕の化合物を、

一般式〔A-1〕：

【化6】



〔A-1〕

〔式中、

B^P、WおよびXは前記と同義であり、

Gは、下記の式：

10

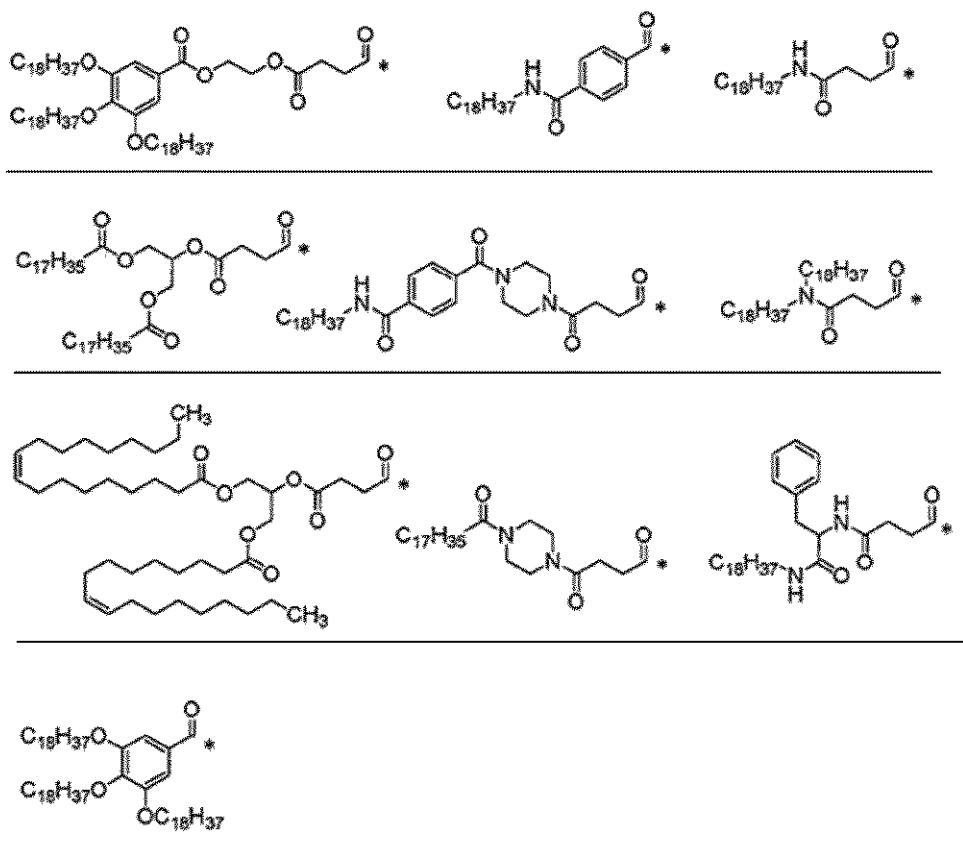
20

30

40

50

【化 4 1】



10

20

〔式中、*はTとの結合位置を表す。〕

からなる群から選択され；

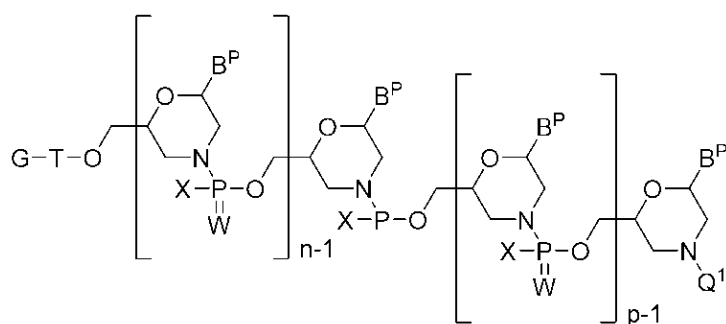
n は、1～50の整数を表し；および

T は、単結合である。]

で表される化合物と反応させて、

一般式〔C-1-1〕：

【化 1 2】



〔C-1-1〕

30

40

〔式中、n、p、B^P、Q¹、G、T、W、及びXは前記と同義である。〕

で示される化合物を形成する工程

を含み、

該核酸塩基は、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシル、またはそれらの修飾塩基であって、該修飾塩基は、シュードウラシル、3-メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5-アルキルシトシン、5-アルキルウラシル、5-ハロウラシル、6-アザピリミジン、6-アルキルピリミジン、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5'-カルボ

50

キシメチルアミノメチル-2-チオウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒポキサンチン、2,2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、N⁶-メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメチルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチルチオ-N⁶-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、プリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミダゾールおよびキサンチンからなる群から選択され、

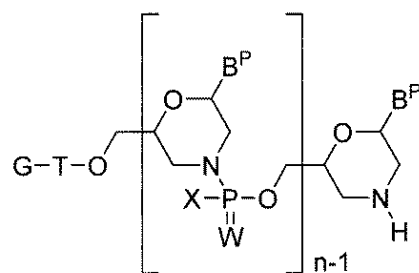
該酸性条件下で脱離可能な基が、トリチル、モノメトキシトリチル、tert-ブチルジメチルシリルおよびジメトキシトリチルからなる群から選択される、

一般式〔C-1-1〕で示される化合物の製造方法。

【請求項2】

一般式〔A-1〕：

〔化13〕

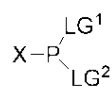


[A-1]

〔式中、n、B^P、G、T、W、及びXは請求項1と同義である。〕

で表される化合物を一般式〔P〕：

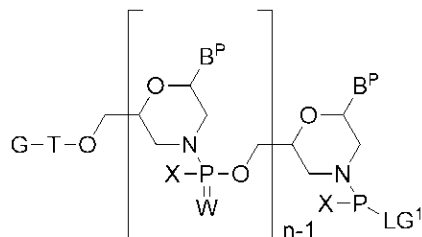
〔化14〕



[P]

〔式中、X、LG¹、及びLG²は請求項1と同義である。〕の化合物と反応させて、一般式〔A-1-3〕：

〔化15〕



[A-1-3]

〔式中、n、B^P、W、X、G、T、及びLG¹は請求項1と同義である。〕の化合物を形成する工程、および

工程2')

前記一般式〔A-1-3〕の化合物を、一般式〔B-1-1〕：

10

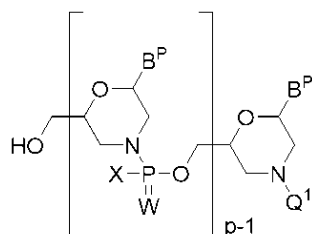
20

30

40

50

【化 16】



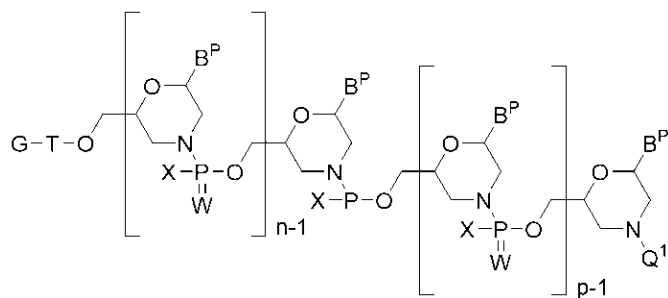
[B-1-1]

10

[式中、 p 、 B^P 、 W 、 X 、および Q^1 は請求項1と同義である。]

で示される化合物と反応させて、一般式 [C-1-1] :

【化 17】



[C-1-1]

20

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。]

で示される化合物を形成する工程

を含む、一般式 [C-1-1] で示される化合物の製造方法。

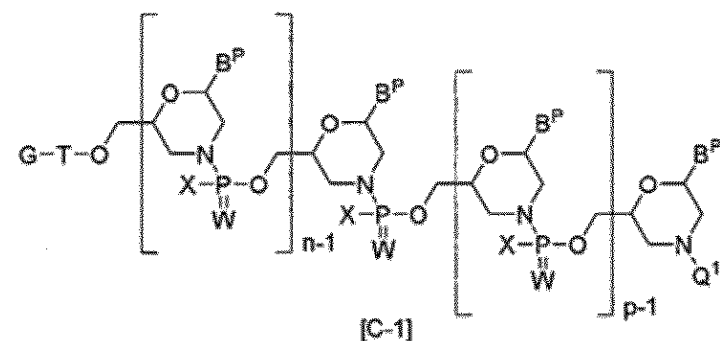
【請求項 3】

更に、請求項1または請求項2記載の方法で形成される一般式 [C-1-1] の化合物を酸化剤で処理して、

一般式 [C-1] :

30

【化 18】



[C-1]

40

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は請求項1および2と同義である。]

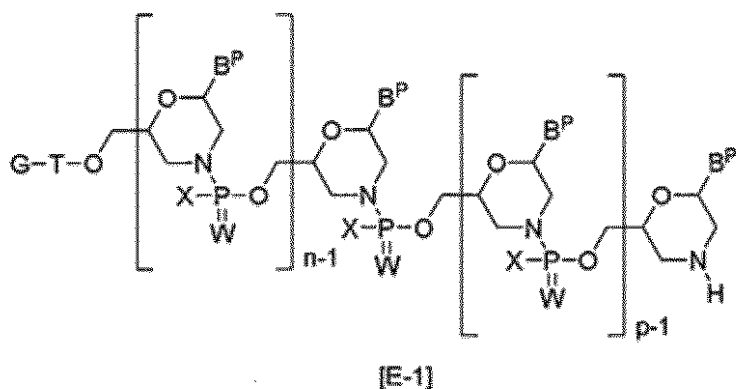
で示される化合物を形成する工程を含む、請求項1または請求項2に記載の製造方法。

【請求項 4】

更に、請求項3の方法で形成される化合物 [C-1] を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加し、同一系内で Q^1 の脱離反応を連続して実施して、一般式 [E-1] :

50

【化 19】



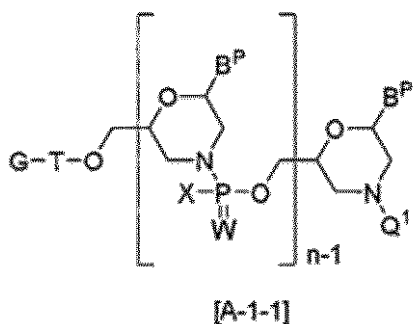
10

〔式中、 n 、 p 、 B^P 、 G 、 T 、 W 、及び X は請求項1および2と同義である。〕で表される化合物を形成することを含む、請求項1または請求項2に記載の製造方法。

【請求項5】

更に、一般式〔A-1-1〕：

【化 20】



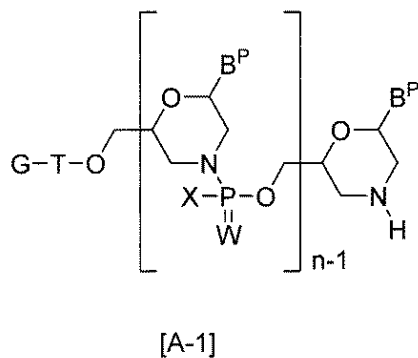
20

〔式中、 n 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は請求項1および2と同義である。〕の化合物より、 Q^1 を脱離して、

30

一般式〔A-1〕：

【化 21】



40

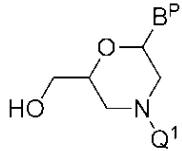
〔式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、および n は前記と同義である。〕の化合物を形成する工程を含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】

一般式〔B-0〕：

50

【化 2 6】



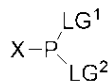
[B-0]

【式中、 B^P 及び Q^1 は請求項 1 と同義である。】

10

の化合物を、一般式 [P] :

【化 2 7】

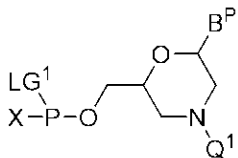


[P]

【式中、 X 、 LG^1 、及び LG^2 は請求項 1 と同義である。】
 の化合物と反応させることを含んでなる、一般式 [B-0-1] :

【化 2 8】

20



[B-0-1]

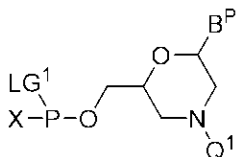
【式中、 B^P 、 Q^1 、 X 、及び LG^1 は前記と同義である。】
 の化合物の製造方法。

30

【請求項 7】

一般式 [B-0-1]

【化 2 9】



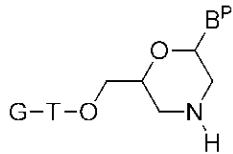
[B-0-1]

【式中、 B^P 、 Q^1 、 X 、及び LG^1 は請求項 1 と同義である。】
 の化合物を、

一般式 [A-0] :

40

【化 3 0】



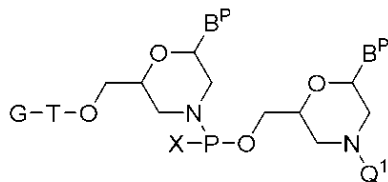
[A-0]

10

【式中、 B^P 、 G 及び T は請求項 1 と同義である。】
 の化合物と反応させることを含んでなる、

一般式 [C-0-1] :

【化 3 1】



20

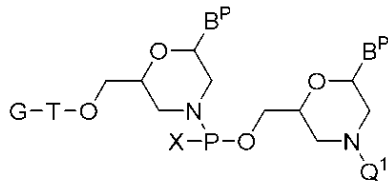
[C-0-1]

【式中、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、及び X は前記と同義である。】
 の化合物の製造方法。

【請求項 8】

一般式 [C-0-1]

【化 3 2】



30

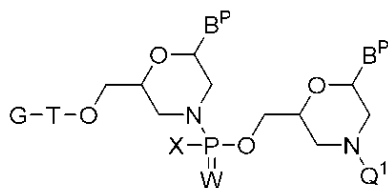
[C-0-1]

【式中、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、及び X は請求項 1 及び 2 と同義である。】
 の化合物を、酸化剤で処理することを含んでなる、

一般式 [C-0] :

40

【化 3 3】



[C-0]

50

〔式中、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。〕

の化合物を調製する方法。

【請求項 9】

n が1～25である、請求項1～8のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 10】

一般式〔C-1〕〔式中、 Q^1 が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして

n 、 p 、 B^P 、 W 、 X 、 G 、および T が前記と同義である。〕

の化合物より、

トリフルオロ酢酸および2, 2, 2-トリフルオロエタノール、および場合によりトリイソプロピルシランまたはエタノールの存在下、

Q^1 を脱離することを含む、

請求項4～9のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 11】

保護されている核酸塩基が、該核酸塩基のアミノ基または水酸基が保護基で保護された核酸塩基であり、アミノ基の保護基が、それぞれ独立して、ベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、4-tert-ブチルフェノキシアセチル、4-イソプロピルフェノキシアセチル、および(ジメチルアミノ)メチレンからなる群から選択され、水酸基の保護基が、それぞれ独立して、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、フェニルスルホニルエチル、メチルスルホニルエチル、トリメチルシリルエチル、置換可能な任意の位置で1～5個の電子吸引性基で置換されていてもよいフェニル、ジフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルフェニルカルバモイル、1-ピロリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジル、4-[(ジメチルアミノ)カルボキシ]ベンジル、および4-(フェニルカルボキシ)ベンジルからなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

酸化剤がヨウ素またはモノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物である、請求項3～11のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なオリゴ核酸化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

オリゴ核酸化合物の製造方法として、固相法と液相法が知られている。固相法は固相担体に担持された基質と反応試薬を含む溶液とを接触させながら核酸を伸長する不均一系の反応方法である。固相法ではフィルター付きの反応容器を使用して、容器内で反応を行う、いわゆるバッチ法が使用される(例えば、非特許文献1、特許文献1を参照。)。また、核酸自動合成機(例えば、DNA、RNAシンセサイザー)のように、固相担体をカラムに入れて、そのカラムに反応試薬を含む溶液を流すことで反応させる擬似的なフロー合成法も知られている。

一方、液相法は基質と反応試薬の両方を含む溶液中で反応させることによって核酸を伸長する均一系の反応方法である。液相法も容器内で反応を行うバッチ法が使用される(例えば、特許文献2、特許文献3を参照。))。

【0003】

固相法、液相法、バッチ法、擬似的なフロー合成法のいずれの場合であっても、オリゴ核酸化合物の化学的合成法では、核酸化合物上の酸素原子またはアミノ基の保護基を除去する「脱保護」反応と、脱保護されて反応できるようになった酸素原子または窒素原子とリン原子との結合形成を行う「縮合」反応を何度も繰り返すことで核酸を伸長していく。

なかでも、リン原子と酸素原子または窒素原子との結合形成を行う「縮合」反応における反応効率や反応速度を制御することはオリゴ核酸化合物の製造において非常に重要であり、この縮合反応の条件はオリゴ核酸化合物の製造期間に大きなインパクトを与える要素となる。

【0004】

固相法は固相担体と溶液との不均一系の反応であるため、固相担体による立体障害が原因で縮合反応の反応性が落ちることが知られている。固相担体としては、一般的にポリスチレン樹脂が使用されるが、反応中は使用する反応溶媒によって膨潤し、乾燥状態よりその体積が大きくなる。その膨潤度は反応溶媒に依存する。

したがって、固相法における縮合反応の反応効率および反応速度は使用する反応溶媒に依存する。特に、ポリスチレン樹脂はオリゴ核酸化合物の合成に一般的に使用されるアセトニトリルのような極性溶媒では、膨潤度がそれほど大きくなく、固相法において極性溶媒を使用するということは、縮合反応の反応効率および反応速度を向上するという側面から好ましいとはいえない。

【0005】

一方、均一系の反応方法としては、液相法と疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた合成法が知られている。

液相法は、基質と反応試薬の両方を含む溶液中で反応させる均一系の反応方法であり、固相法と比較して反応効率は高く、反応速度は速いが、不純物となる反応試薬や反応溶媒を除去するため、カラム精製などが必要となる。

疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた合成法は、液相法と同様、均一系で反応することができるため、固相法と比較して反応効率は高く、反応速度は速い。さらに、反応後、反応混合物から目的とする化合物を析出させることで不要な反応試薬や反応溶媒を除去することができる（例えば、特許文献4を参照。）。

これらの均一系の反応方法では、縮合反応においてクロロホルムのような非極性溶媒が使用されているが、例えば、モルホリノ核酸の合成で報告されているように（例えば、特許文献5を参照。）、非極性溶媒中での縮合反応は非常に長い時間を必要とするため、均一系の反応において非極性溶媒を使用するということは、縮合反応の反応効率および反応速度を向上するという側面から好ましいとはいえない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】国際公開公報第1991/09033A1

【文献】国際公開公報第2014/077292A1

【文献】国際公開公報第2013/122236A1

【文献】日本特許第5548852号

【文献】国際公開公報第2016/060135A1

【非特許文献】

【0007】

【文献】Acc. Chem. Res., Vol. 24, 278-284, 1991

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、オリゴ核酸化合物の製造期間を短縮しうる、新規な製造方法を提供することにある。

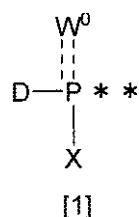
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、オリゴ核酸化合物の縮合反応において、3価のリン結合を形成することにより、効率よく縮合反応が進行することを見出し、本発明を完成した。

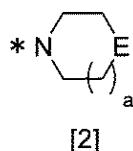
【0010】

【化 1】



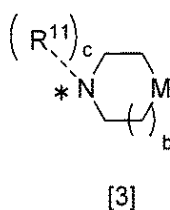
Xは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、1, 1, 3, 3-テトラ(C₁₋₆アルキル)グアニジル、C₁₋₆アルコキシ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、モノ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノまたは次の一般式〔2〕:

【化 2】



A¹はC₁₋₆アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル、トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ-C₁₋₆アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ(C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミジノで置換されているアミノまたは次の一般式〔3〕：

【化 3】



MはCH₂、酸素原子、硫黄原子またはN-（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

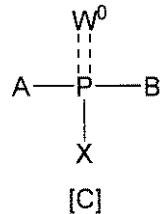
で表される置換基（以下、「置換基 [3]」という。）を表し；および

A²はC₁–₆アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（C₁–₆アルキル）アミノ–C₁–₆アルキル、ジ（C₁–₆アルキル）アミノ–C₁–₆アルキル、トリ（C₁–₆アルキル）アンモニオ–C₁–₆アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基、アリールまたはヘテロアリールを表す。）

で表される置換基（以下、「置換基 [2]」という。）を表す。]

で表されるリン原子を含む置換基（以下、「置換基 [1]」という。）を有する化合物 [B] を縮合反応に付し、次の一般式 [C]：

【化 4】



10

（式中、

W⁰およびXは前記と同義であり；

Aは化合物 [A] から当該化合物が有する水酸基または1級もしくは2級のアミノ基の1個の水素原子を除いた残基を表し；および

20

Bは化合物 [B] から置換基 [1] を除いた残基を表す。）

で表される化合物（以下、「化合物 [C]」という。）を製造するための方法であって、該縮合反応において3個のリン結合を形成する工程を含んでなることを特徴とする方法を挙げることができる。

【発明の効果】

【0011】

オリゴ核酸化合物は、2個～複数個のヌクレオシドユニットがリン結合を介して連なった構造を有する化合物である。オリゴ核酸化合物を製造するためには、何度も縮合反応を行い、隣接するヌクレオシドユニット間でリン結合を形成する必要がある。

本発明によれば、効率的にリン結合を形成しうるため、結果的にオリゴ核酸化合物の製造時間を短くすることが期待できる。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】図 1 は、連続反応に使用する反応器の模式図を例示したものである。F-1～F-5 は溶液容器を示し、P-1～P-5 はポンプを示し、R-1～R-4 は流通反応器を示し、そしてS-1～S-5 は供給流路を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、水酸基または1級もしくは2級のアミノ基を有する化合物 [A] と置換基 [1] を有する化合物 [B] を縮合反応に付し、化合物 [C] を製造するための方法であって、該縮合反応により3個のリン結合を形成することを特徴とする。

40

【0014】

（A）化合物 [A] について

本製造方法で使用しうる化合物 [A] としては、例えば、水酸基または1級もしくは2級のアミノ基を有する化合物を挙げることができる。

【0015】

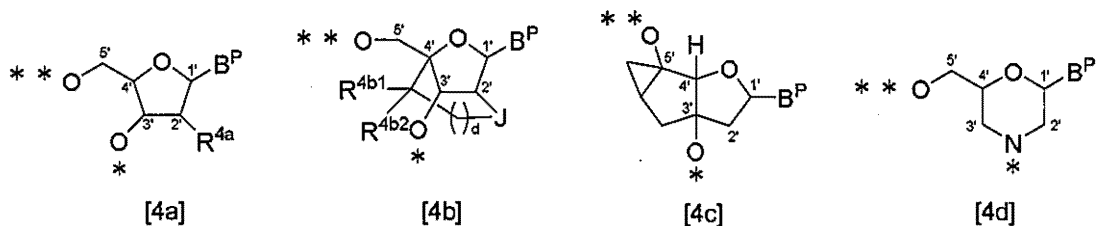
化合物 [A] の具体的な態様の1つとしては、その分子内に1個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物を挙げることができる。具体的には、1個～50個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が適当であり、1個～30個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が好ましく、1個～25個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化

50

化合物がより好ましい。

化合物 [A] に含まれるヌクレオシドユニットとしては、例えば、次の一般式 [4 a] ~ [4 d] :

【化 5】



10

【式中、

* は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの 5' 位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 次の一般式 [6] :

【化 6】



(式中、

* は化合物 [A] の残基との結合位置を表し ;

G は、

(1) ケイ素置換基、

(2) 長鎖アルキル-カルボニル、

(3) 1 個 ~ 5 個の、長鎖アルキルオキシおよび / もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは

(4) 次の一般式 [7] :

【化 7】



(式中、

* は T との結合位置を表し ;

Z は、

(1) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - オキシ、

(2) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - アミノ、

(3) 長鎖アルキルオキシ、

(4) 固相担体または

(5) 次の一般式 [8 A] ~ [8 N] :

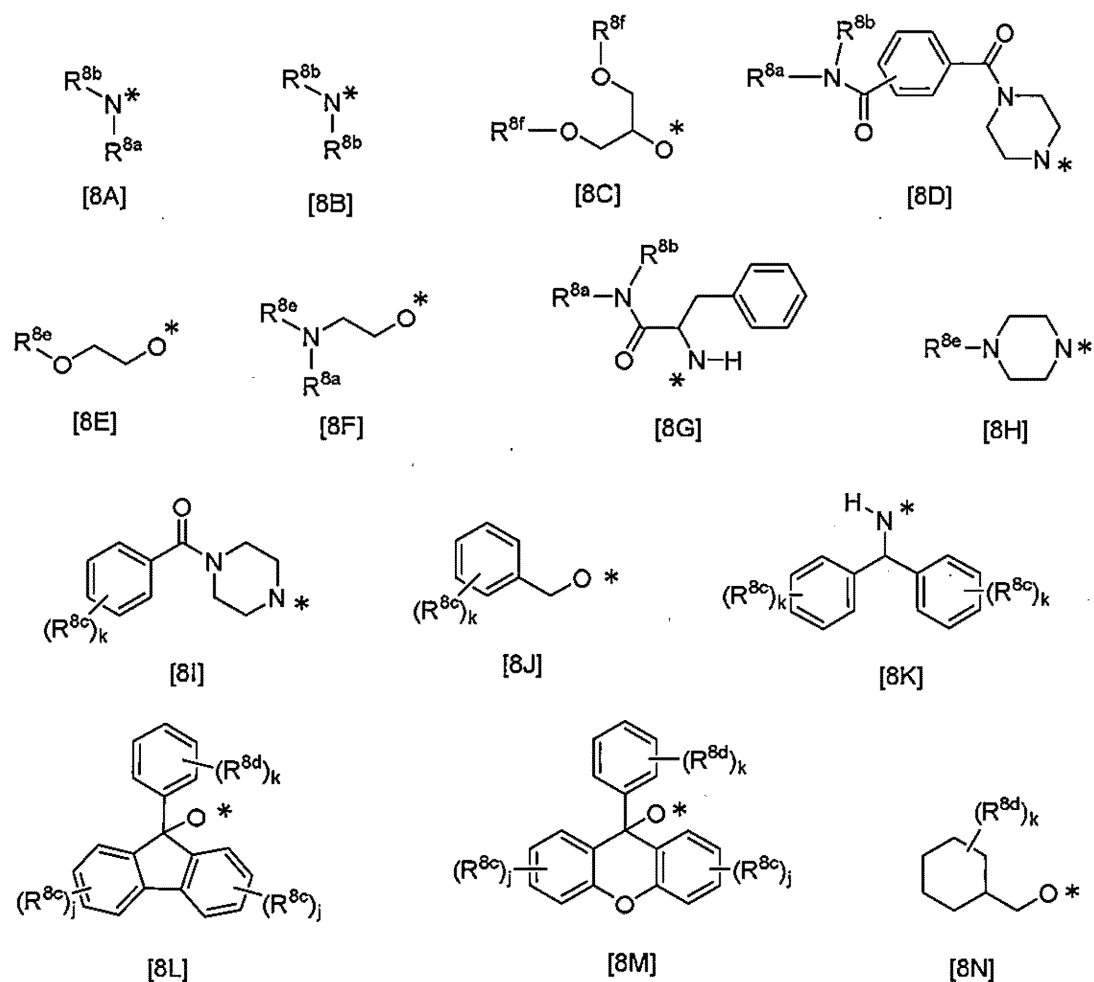
20

30

40

50

【化 8】



(式中、

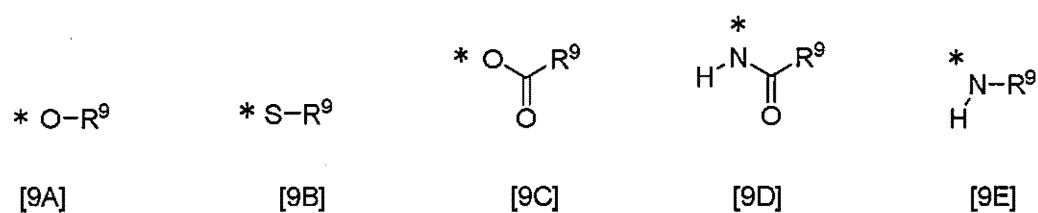
*はLとの結合位置を表し；

jは0～4の整数を表し；

kは0～5の整数を表し；

 R^{8a} は水素原子またはC₁～6アルキルを表し； R^{8b} は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し； R^{8c} は、それぞれ同一または異なって、次の一般式〔9A〕～〔9E〕：

【化 9】



10

20

30

40

50

(式中、

*は結合位置を表し；および

R⁹は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルを表す。)

で表される置換基（以下、それぞれ「置換基 [9 A]」、「置換基 [9 B]」、「置換基 [9 C]」、「置換基 [9 D]」、「置換基 [9 E]」という。）を表し；

R^{8 d}は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、1個～13個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルまたは1個～13個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルオキシを表し；

R^{8 e}は、

(1) 長鎖アルキル、

(2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは

(3) 1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルを表し；および

R^{8 f}は、

(1) 長鎖アルキル、

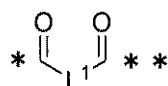
(2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは

(3) 長鎖アルケニル-カルボニルを表す。)

で表される置換基（以下、それぞれ「置換基 [8 A]」、「置換基 [8 B]」、「置換基 [8 C]」、「置換基 [8 D]」、「置換基 [8 E]」、「置換基 [8 F]」、「置換基 [8 G]」、「置換基 [8 H]」、「置換基 [8 I]」、「置換基 [8 J]」、「置換基 [8 K]」、「置換基 [8 L]」、「置換基 [8 M]」、「置換基 [8 N]」という。）を表し；および

Lは一般式 [10]：

【化10】



[10]

(式中、

*はZとの結合位置を表し；

**は酸素原子との結合位置を表し；および

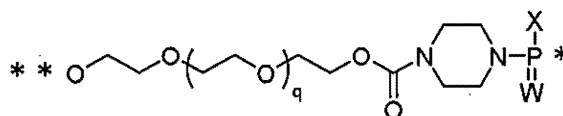
L¹は置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンを表す。)

で表される置換基（以下、「置換基 [10]」という。）を表す。)

で表される置換基（以下、「置換基 [7]」という。）を表し；および

Tは単結合または次の一般式 [11]：

【化11】



[11]

(式中、

Xは前記と同義であり；

Wは孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表し；

*はOとの結合位置を表し；

**はGとの結合位置を表し；および

qは0～10の整数を表す。）

で表される置換基（以下、「置換基 [1 1]」という。）を表すが、Gがケイ素置換基である場合、Tは単結合である。）

で表される置換基（以下、「置換基 [6]」という。）との結合位置を表し；

**は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 置換基 [6] との結合位置を表し；

dは0または1を表し；

B^Pは保護されていてもよい核酸塩基を表し；

R^{4a}は水素原子、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、C₁–6アルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6アルコキシ–C₁–6アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノを表し；

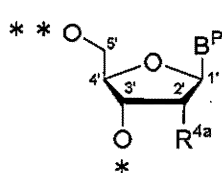
R^{4b1}およびR^{4b2}は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはC₁–6アルキルを表すか、R^{4b1}とR^{4b2}とが隣接する炭素原子と一緒にあって、カルボニルを形成し；および

Jは酸素原子またはN–R^{4b3}（R^{4b3}は、C₁–6アルキルを表す。）を表す。]で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット [4 a]」、「ヌクレオシドユニット [4 b]」、「ヌクレオシドユニット [4 c]」、「ヌクレオシドユニット [4 d]」という。）を挙げることができる。

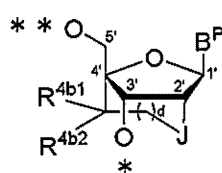
[0 0 1 6]

ヌクレオシドユニット [4 a] ~ [4 d] の好ましい態様としてはそれぞれ、例えば、次の一般式 [4 a 1] ~ [4 d 1]：

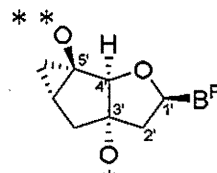
[化 1 2]



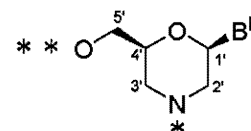
[4a1]



[4b1]



[4c1]



[4d1]

[式中、

d、B^P、J、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

*は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 置換基 [6] との結合位置を表し；および

**は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合

10

20

30

40

50

しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 置換基 [6] との結合位置を表す。]

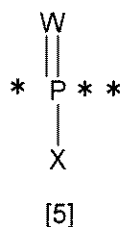
で表されるヌクレオシドユニット (以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット [4 a 1]」、「ヌクレオシドユニット [4 b 1]」、「ヌクレオシドユニット [4 c 1]」、「ヌクレオシドユニット [4 d 1]」 という。) を挙げることができる。

【0017】

化合物 [A] がその分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されていることが好ましい。

化合物 [A] を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、それぞれ同一または異なって、例えば、次の一般式 [5] :

【化13】



[式中、

Xは前記と同義であり；

*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子または3'位の窒素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表し；および

Wは孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表す。]

で表される結合 (以下、「リン結合 [5]」 という。) を挙げることができる。

Wは、好ましくは孤立電子対または酸素原子を表し、更に好ましくは酸素原子を表す。

【0018】

以下に、化合物 [A] の代表例を示す。

【0019】

(A-1) 1個～複数個のヌクレオシドユニット [4 d] で構成される化合物 [A]

前記一般式 [4 d] で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

*が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 水素原子との結合位置であり；

**が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基 [6] との結合位置である。

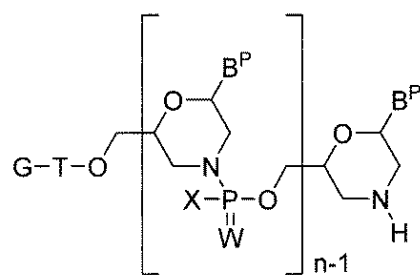
【0020】

化合物 [A] の態様の1つとしては、例えば、5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子が、例えば、置換基 [6] で置換されている化合物を挙げることができる。

その場合、化合物 [A] を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合 [5] を挙げることができる。但し、前記一般式 [5] で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

【0021】

より具体的な化合物 [A] の態様としては、例えば、次の一般式 [A-1] :
【化 1 4】



[A-1]

10

[式中、

B^P 、G、T、XおよびWは前記と同義であり；および
nは1～50の整数を表す。]

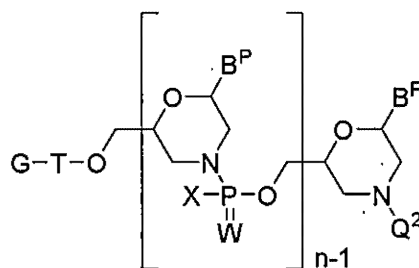
で表される化合物（以下、「化合物 [A-1] 」という。）を挙げることができる。

nは1～50の整数が適当であり、1～30の整数が好ましく、1～25の整数がより好ましい。

より具体的な化合物 [A] の態様としては、例えば、次の一般式 [A-1-2] :

式 [A-1-2] :

【化 1 5】



[A-1-2]

20

30

[式中、

B^P が、保護されていてもよい核酸塩基であり；

Q^2 が、Hであるか、または酸性条件下で脱離可能な基であり；

Wは、孤立電子対、酸素原子、または硫黄原子を表し、好ましくは孤立電子対または酸素原子を表し、更に好ましくは酸素原子を表し；

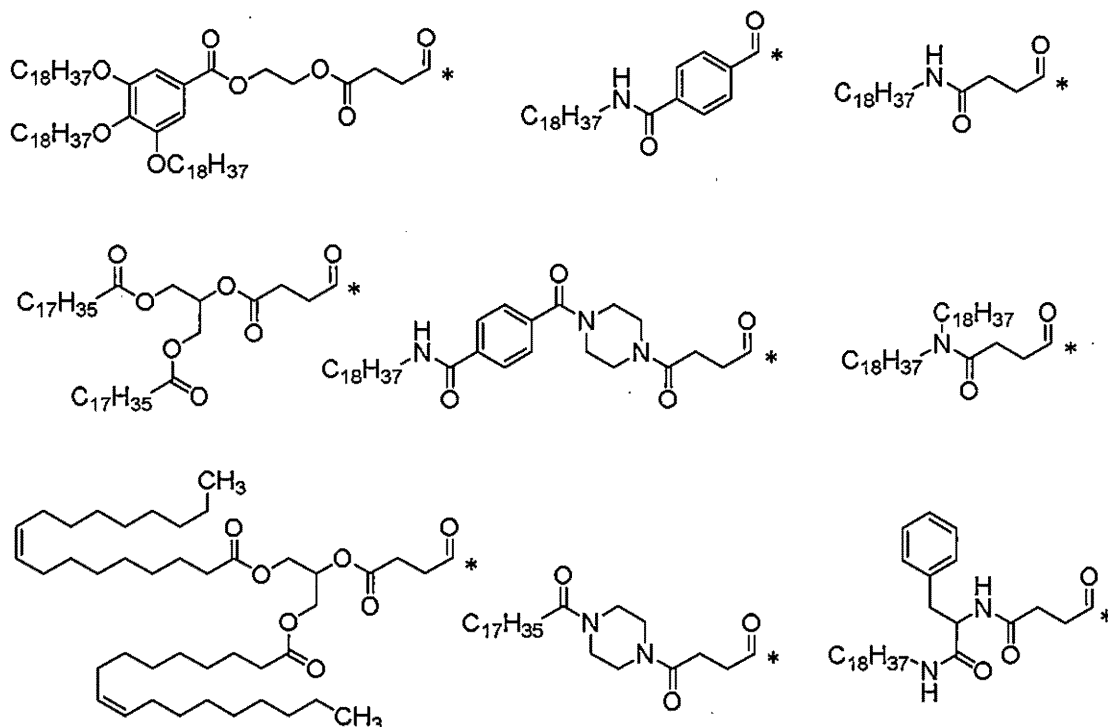
X、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノであり；

Gが、下記の式：

40

50

【化 16】



10

20

【式中、

＊はTとの結合位置を表す。】 からの群より選択され；

Tが、単結合であり；

nは、1～25である。】

の化合物が挙げられる。

30

【0022】

(A-2) ヌクレオシドユニット〔4a〕、ヌクレオシドユニット〔4b〕およびヌクレオシドユニット〔4c〕からの群から選択される1個～複数個のヌクレオシドユニットで構成される化合物〔A〕

前記一般式〔4a〕、〔4b〕および〔4c〕で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

＊が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基〔6〕との結合位置であり；

40

＊＊が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 水素原子との結合位置である。

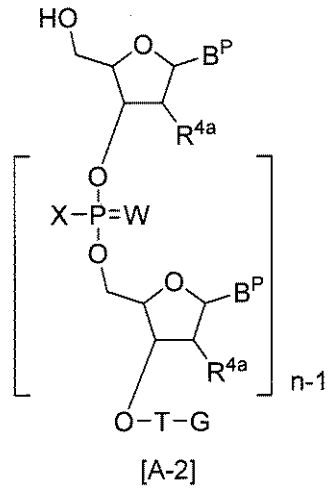
【0023】

化合物〔A〕の態様の1つとしては、例えば、3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子が、例えば、置換基〔6〕で置換されている化合物を挙げることができる。

その場合、化合物〔A〕を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合は、例えば、リン結合〔5〕が適当である。但し、前記一般式〔5〕で表されるリン結合において、＊および＊＊の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子を表し、もう一方は前記ヌク

50

レオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。
より具体的な化合物〔A〕の態様としては、例えば、次の一般式〔A-2〕：
〔化17〕



10

〔式中、

n 、 B^P 、 G 、 R^{4a} 、 T 、 X および W は前記と同義である。]

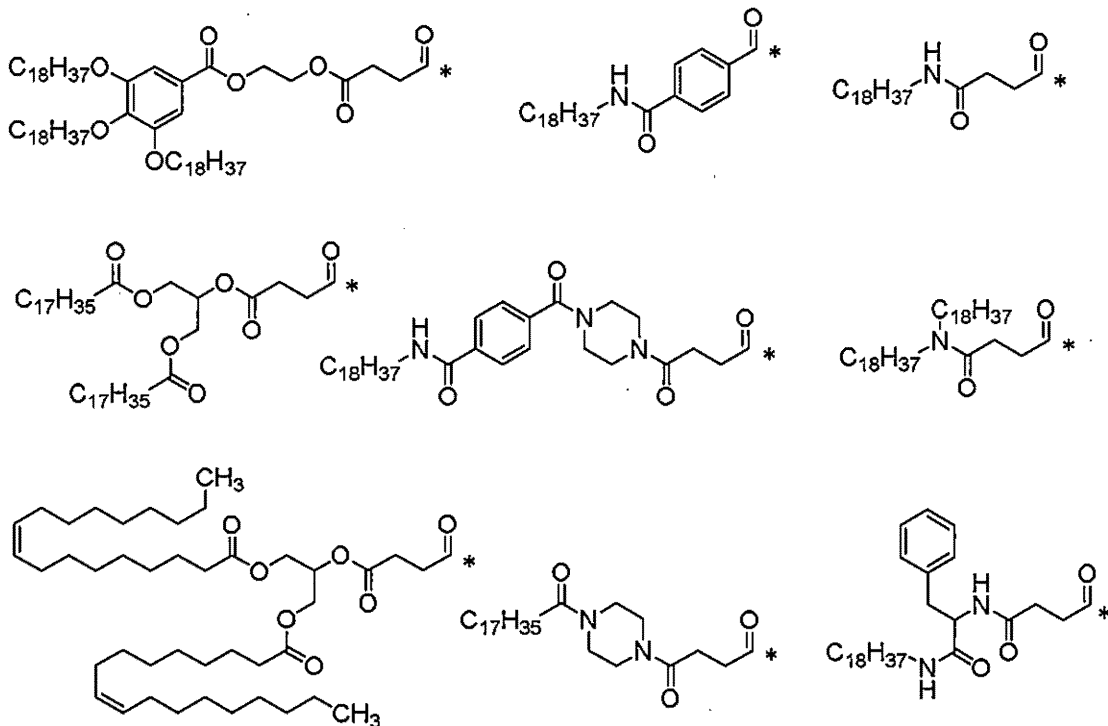
20

で表される化合物（以下、「化合物〔A-2〕」という。）を挙げることができる。

〔0024〕

化合物〔A-1〕および化合物〔A-2〕における置換基〔7〕の具体例としては、例えば、以下の置換基を挙げることができる。

〔化18〕



30

40

〔式中、

50

*はTとの結合位置を表す。]

【0025】

(B) 化合物[B]について

本製造方法で使用する化合物[B]としては、例えば、置換基[1]を有する化合物を挙げることができる。

【0026】

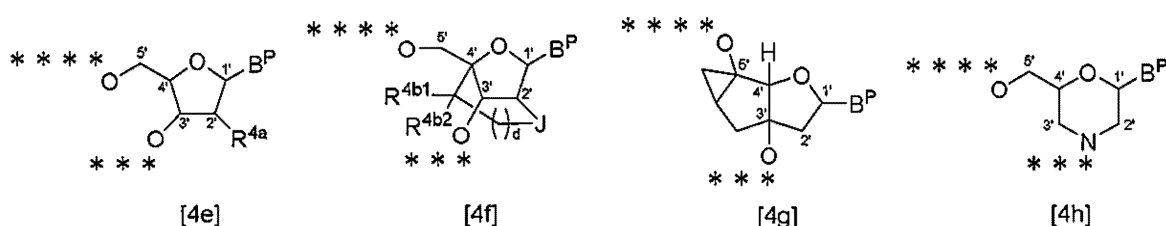
化合物[B]の具体的な態様の1つとしては、例えば、その分子内に1個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物を挙げることができる。より具体的には、1個～10個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が適当であり、1個～7個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が好ましく、1個～5個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物がより好ましい。

10

【0027】

化合物[B]に含まれるヌクレオシドユニットとしては、例えば、次の一般式[4e]～[4h]：

【化19】



20

[式中、

d、B^p、J、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

***は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基[1]との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；

****は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基[1]との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。]

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット[4e]」、「ヌクレオシドユニット[4f]」、「ヌクレオシドユニット[4g]」、「ヌクレオシドユニット[4h]」という。）を挙げることができる。

【0028】

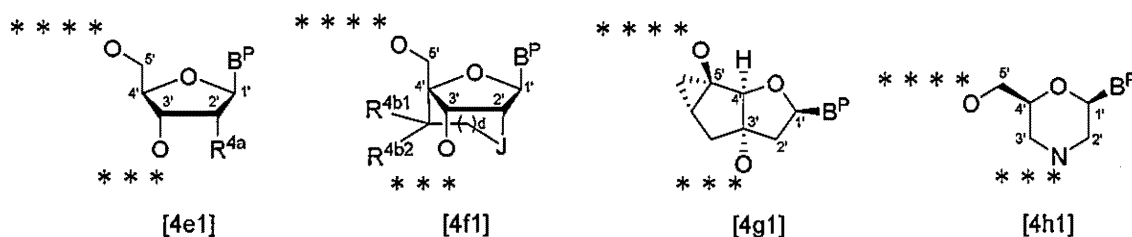
ヌクレオシドユニット[4e]～[4h]の好ましい態様としてはそれぞれ、例えば、次の一般式[4e1]～[4h1]：

30

40

50

【化 20】



10

〔式中、

d、B^P、J、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

***は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基〔1〕との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；および

****は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基〔1〕との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。]

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット〔4e1〕」、「ヌクレオシドユニット〔4f1〕」、「ヌクレオシドユニット〔4g1〕」、「ヌクレオシドユニット〔4h1〕」という。）を挙げることができる。

【0029】

化合物〔B〕がその分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されていることが好ましい。

30

その場合、化合物〔B〕を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合〔5〕を挙げることができる。但し、前記一般式〔5〕で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

【0030】

以下に、化合物〔B〕の代表例を示す。

【0031】

(B-1) 1個～複数個のヌクレオシドユニット〔4h〕で構成される化合物〔B〕

前記一般式〔4h〕で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

40

***が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置であり；

****が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基〔1〕との結合位置である。

【0032】

化合物〔B〕の態様の1つとしては、例えば、3'末端側のヌクレオシドユニットの3'

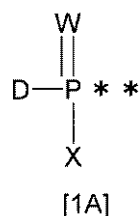
50

位の窒素原子が酸性条件下で脱離可能な基で置換されている化合物を挙げることができる。

その場合、化合物〔B〕を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合〔5〕を挙げることができる。但し、前記一般式〔5〕で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

また、化合物〔B〕の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子には、次の一般式〔1A〕：

〔化21〕



10

〔式中、

D、WおよびXは前記と同義であり；および

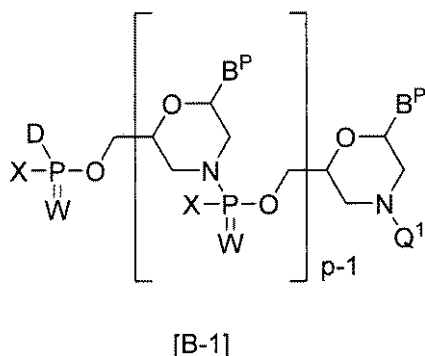
**は化合物〔B〕の残基との結合位置を表す。〕

20

で表されるリン原子を含む置換基を有することが適当である。

より具体的な化合物〔B〕の態様としては、例えば、次の一般式〔B-1〕：

〔化22〕



30

〔式中、

B^P、D、XおよびWは前記と同義であり；

pは1～10の整数を表し；および

Q¹は酸性条件下で脱離可能な基を表す。〕

で表される化合物（以下、「化合物〔B-1〕」という。）を挙げることができる。

なお、pは1～10の整数が適当であり、1～7の整数が好ましく、1～5の整数がより好ましい。

40

〔0033〕

p=1である、化合物〔B-1〕の具体例としては、例えば、以下の表1に記載の化合物を挙げることができる。

〔0034〕

50

【表 1】

略号	化学構造	略号	化学構造
morA		morU	
morC		morT	
morG			

【0035】

(B-2) ヌクレオシドユニット [4e]、ヌクレオシドユニット [4f] およびヌクレオシドユニット [4g] からなる群から選択される1個～複数個のヌクレオシドユニットで構成される化合物 [B]

前記一般式 [4e]、[4f] および [4g] で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

***が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基 [1] との結合位置であり；

****が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置である。

【0036】

化合物 [B] の態様の1つとしては、例えば、5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子が、酸性条件下で脱離可能な基で置換されている化合物を挙げることができる。

この場合、化合物 [B] を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合 [5] を挙げることができる。但し、前記一般式 [5] で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

【化 2 3】



10

で表されるリン原子を含む置換基を有することが適当である。

【化 2 4】

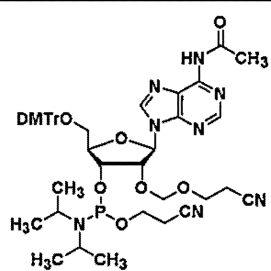
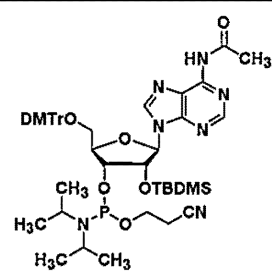
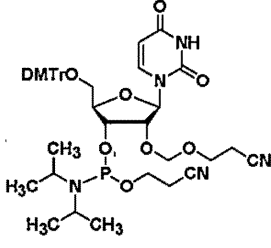
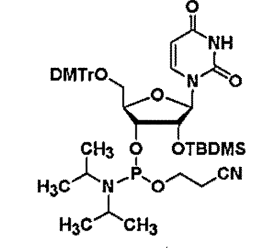
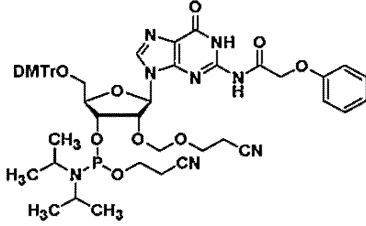
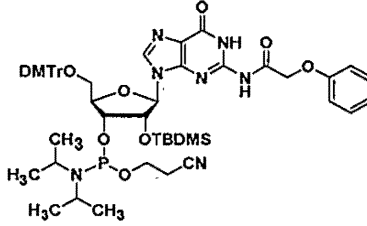
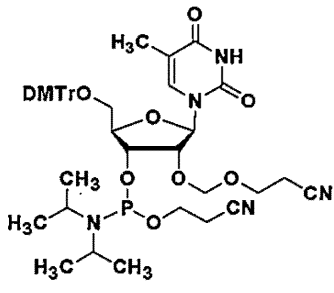
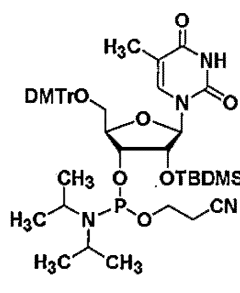
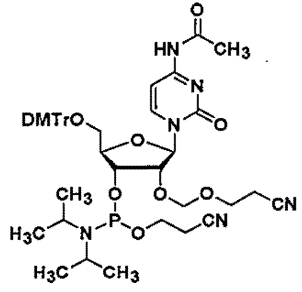
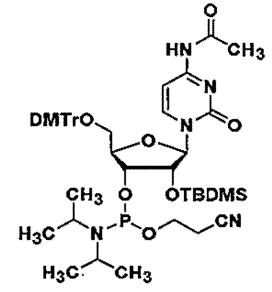


30

【 0 0 3 7 】

【 0 0 3 8 】

【表 2】

10

20

30

40

【0039】

(C) 化合物 [C] について

化合物 [C] としては、例えば、化合物 [A] と化合物 [B] とを縮合反応に付すことにより製造しうる化合物を挙げることができる。

【0040】

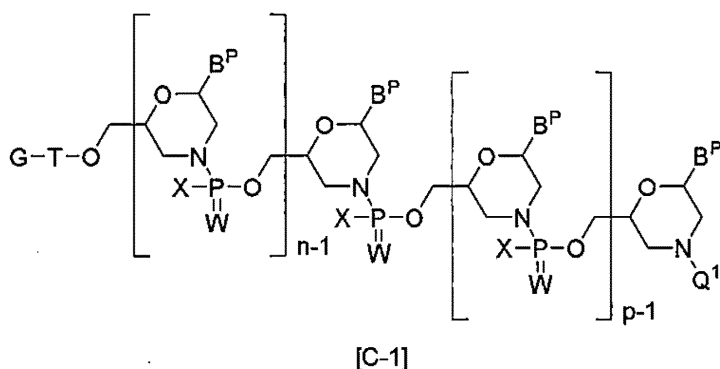
以下に、化合物 [C] の代表例を示す。

【0041】

(C-1) 1個～複数個のヌクレオシドユニット [4d] および1個～複数個のヌクレオシドユニット [4h] から構成される化合物 [C]

50

具体的な化合物 [C] の態様としては、例えば、次の一般式 [C-1] :
【化 2 5】



10

【式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 T 、 W および X は前記と同義である。】

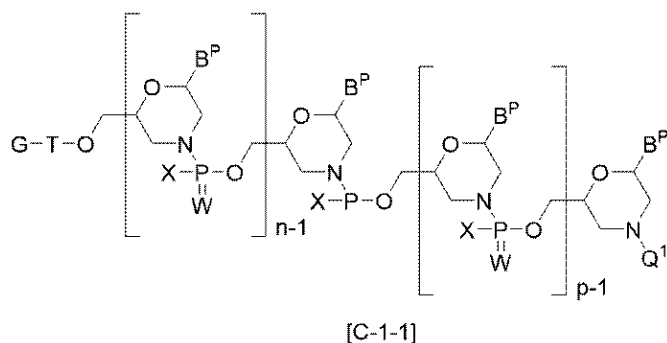
で表される化合物（以下、「化合物 [C-1]」という。）を挙げることができる。

後述するが、化合物 [A-1] と化合物 [B-1] を反応させることにより化合物 [C-1] を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば、リン結合 [5] を挙げることができる。但し、前記一般式 [5] で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

20

具体的な化合物 [C] の態様としては、例えば、次の一般式 [C-1-1] :

【化 2 6】



30

【式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。】

で表される化合物（以下、「化合物 [C-1-1]」という。）を挙げることができる。

後述するが、化合物 [A-1] と化合物 [B-1-2] を反応させることにより化合物 [C-1-1] を製造する方法及びに化合物 [A-1-3] と化合物 [B-1-1] を反応させることにより化合物 [C-1-1] を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば3価のリン結合を挙げることができる

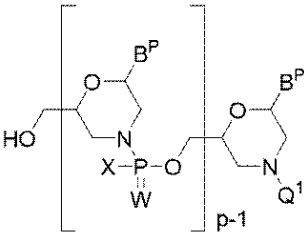
40

【0042】

化合物 [B-1-1] は、一般式：

50

【化 2 7】



[B-1-1]

【式中、 p 、 B^P 、 Q^1 、 W 、及び X は前記と同義である。】
で表される化合物である。

【0043】

$p = 1$ である、化合物【B-1-1】の具体例としては、例えば、以下の表3に記載の化合物を挙げることができる。

【0044】

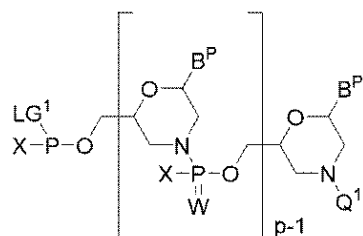
【表 3】

略号	化学構造	略号	化学構造
mor A-OH		mor A-OH2	
mor C-OH		mor C-OH2	
mor U-OH		mor T-OH	
mor G-OH		mor G-OH2	
mor G-OH3			

【0045】

化合物【B-1-2】は、一般式：

【化 2 8】



[B-1-2]

10

〔式中、 p 、 B^P 、 Q^1 及び X は前記と同義であり、 W は孤立電子対であり、 LG^1 は、脱離基、例えば、ハロゲン（クロロ、ブロモ、ヨード、特にクロロ）である。〕
で表される化合物である。

化合物〔B-1-2〕は、化合物〔B-1〕の化合物であって、 D が LG^1 であり、 W が孤立電子対である化合物である。

【0046】

$p = 1$ である、化合物〔B-1-2〕の具体例としては、例えば、以下の表4に記載の化合物を挙げることができる。

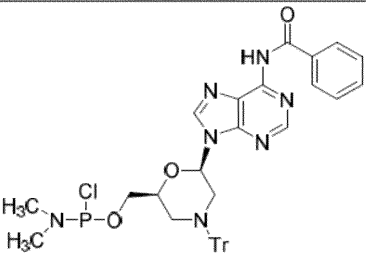
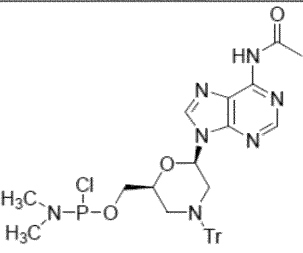
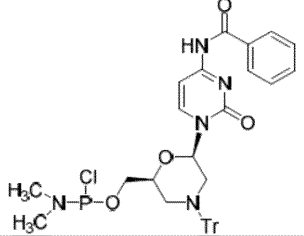
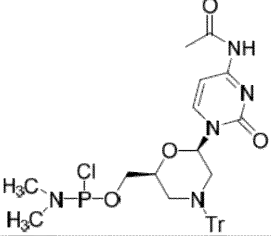
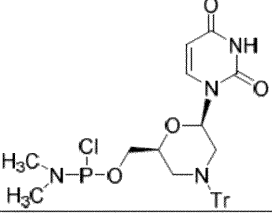
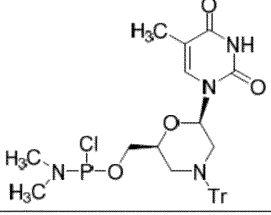
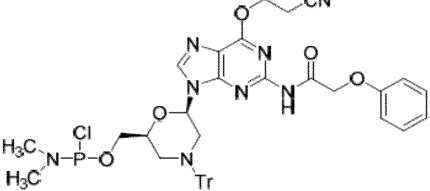
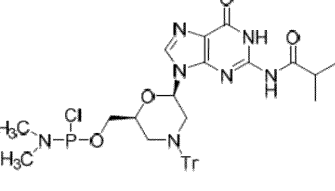
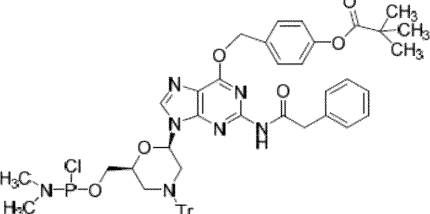
20

30

40

50

【表 4】

略号	化学構造	略号	化学構造
mor A ³		mor A ³ - 2	
mor C ³		mor C ³ - 2	
mor U ³		mor T ³	
mor G ³		mor G ³ - 2	
mor G ³ - 3			

【0047】

(C-2) ヌクレオシドユニット [4 a]、ヌクレオシドユニット [4 b] およびヌクレオシドユニット [4 c] からなる群から選択される1個~複数個のヌクレオシドユニットならびにヌクレオシドユニット [4 e]、ヌクレオシドユニット [4 f] およびヌクレオシドユニット [4 g] からなる群から選択される1個~複数個のヌクレオシドユニットから構成される化合物 [C]

【0048】

具体的な化合物 [C] の態様の1つとしては、例えば、次の一般式 [C-2]：

10

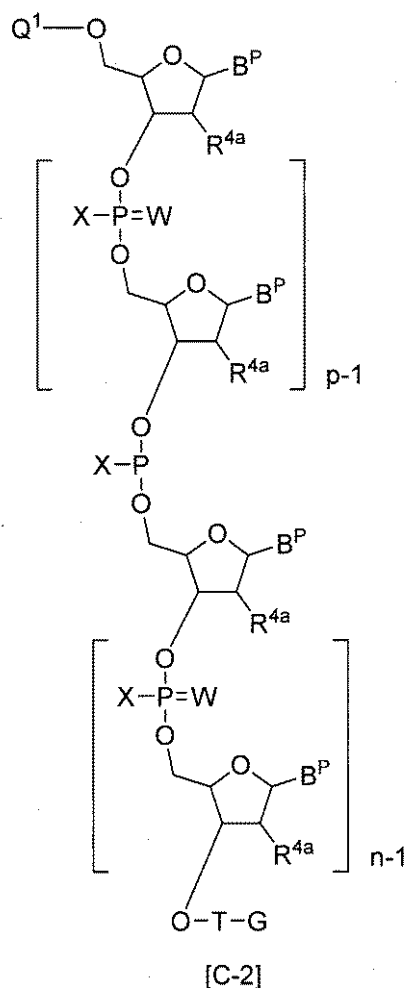
20

30

40

50

【化 2 9】



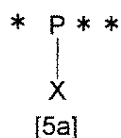
[式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。]

で表される化合物（以下、「化合物 [C-2]」という。）を挙げることができる。

後述するが、化合物 [A-2] と化合物 [B-2] を反応させることにより化合物 [C-2] を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば、次の一般式 [5a] :

【化 3 0】



[式中、

X は前記と同義であり；および

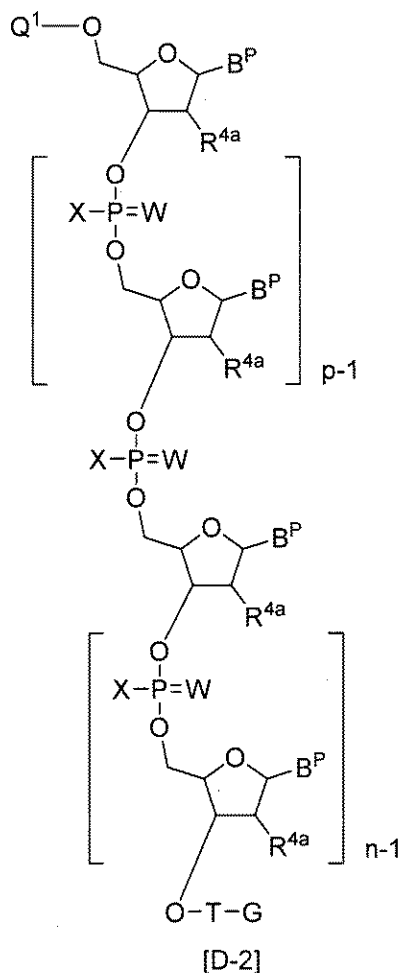
*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。]

で表されるリン原子を含む結合（以下、「リン結合 [5a]」という。）を挙げることができる。

【0049】

化合物 [C-2] を酸化剤と反応させることによって、その分子内のリン結合上のリン原子が酸化された次の一般式 [D-2] :

【化 3 1】



【式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。】
 で表される化合物（「化合物 [D-2]」という。）に変換することができる。

【0050】

（D）用語の説明

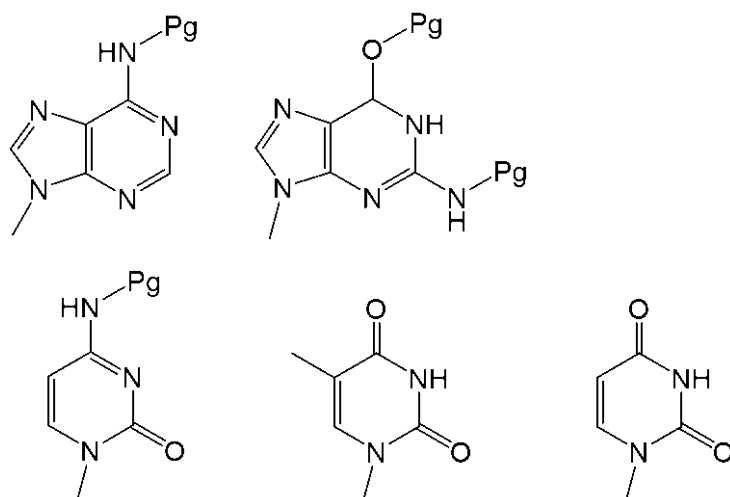
ここで、「核酸塩基」としては、例えば、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルまたはそれらの修飾塩基を挙げることができる。かかる修飾塩基としては、例えば、シュードウラシル、3-メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5-アルキルシトシン（例えば、5-メチルシトシン）、5-アルキルウラシル（例えば、5-エチルウラシル）、5-ハロウラシル（5-ブロモウラシル）、6-アザピリミジン、6-アルキルピリミジン（6-メチルウラシル）、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウラシル、5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒポキサンチン、2,2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、 N^6 -メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメチルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチルチオ- N^6 -イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、プリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミダゾール、キサンチンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。但し、 B^P に係る核酸塩基のアミノ基または水酸基は保護されていてもよい。

本明細書において使用される「保護されていてもよい核酸塩基」は、保護されていない「核酸塩基」および保護されている「核酸塩基」の両方を包含し、例えば、アミノ基および／または水酸基が保護されていないまたは保護されている、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルなどが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、核酸の保護基として使用されるものであれば特に制限されず、具体的には、例えば、ベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、4-tert-ブチルフェノキシアセチル、4-イソプロピルフェノキシアセチル、(ジメチルアミノ)メチレンを挙げることができる。アミノ基の保護基としては、ベンゾイル、アセチル、フェニルアセチル、4-tert-ブチルフェノキシアセチルが好ましい。水酸基の保護基としては、例えば、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、フェニルスルホニルエチル、メチルスルホニルエチル、トリメチルシリルエチル、置換可能な任意の位置で1～5個の電子吸引性基で置換されていてもよいフェニル、ジフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルフェニルカルバモイル、1-ピロリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジル、4-[(ジメチルアミノ)カルボキシ]ベンジル、4-(フェニルカルボキシ)ベンジルを挙げることができる(例えば、国際公開公報第2009/064471A1を参照。)。水酸基の保護基としては、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジルが好ましい。グアニンの6位水酸基の保護基は、2-シアノエチルが好ましい。

一実施形態において、保護されている核酸塩基としては、例えば以下に示すものが挙げられる。

【化32】



[式中、Pgは保護基を示す]。

より具体的な保護されている核酸塩基の態様としては、アミノ基がベンゾイルで保護されたアデニン(A^{Bz})、アミノ基がベンゾイルで保護されたシトシン(C^{Bz})、水酸基が2-シアノエチルで保護され、そしてアミノ基がフェノキシアセチルで保護されたグアニン(G^{CE, Pac})などが挙げられるが、これらに限定されない。

「長鎖アルキル」は、例えば、直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～300のアルキルを示し、好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～100のアルキルを示し、より好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～30のアルキルを示す。

「長鎖アルキル-カルボニル」および「長鎖アルキルオキシ」の「長鎖アルキル」部分は、前記「長鎖アルキル」と同じものを挙げることができる。

「長鎖アルケニル」例えば、直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～300のアルケニルを示し、好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～100のアルケニルを示し、より好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～30のアルケニルを示す。

「長鎖アルケニルオキシ」および「長鎖アルケニルカルボニル」の「長鎖アルケニル」部分は、前記「長鎖アルケニル」と同じものを挙げることができる。

「ハロゲン」は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

「5～6員の飽和環状アミノ」としては、例えば、環構成原子として、O又はSを1個有していてもよい、Nを1個又は2個有する5員～6員の飽和環状アミノ基、具体的には、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-テトラヒドロピリミジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ホモピペラジニル、オキサゾリジン-3-イルを挙げることができる。

「C₁₋₆アルキル」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキルを示し、具体的には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルを挙げることができる。

「C₁₋₆アルコキシ」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のアルコキシを示し、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシを挙げることができる。

「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル」の「C₁₋₆アルコキシ」部分は、前記「C₁₋₆アルコキシ」と同じものを挙げることができる。

「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ」、モノ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ、モノ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル、トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ-C₁₋₆アルキル、モノ(C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ、モノ(アミノ-C₁₋₆アルキル)アミノおよびジ(アミノ-C₁₋₆アルキル)アミノの「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同じものを挙げることができる。

「C₂₋₁₀アルキレン」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数2～10のアルキルから異なる構成炭素原子に結合している1つの水素原子を除去することにより生成される2価の基であり、例えば、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基を挙げることができる。かかる「アルキレン」は、置換可能な任意の位置で、1個～12個のハロゲンで置換されていてもよい。L¹に係る「アルキレン」としては、エチレンが特に好ましい。

「C₆₋₁₀アリーレン」は、炭素数6～10の単環式または多環式の芳香族炭化水素から2個の異なる環構成炭素原子に結合している2個の水素原子を除去することにより生成される2価の基であり、例えば、フェニレン、ナフチレンを挙げることができる。かかる「アリーレン」は、置換可能な任意の位置で、1個～6個のハロゲンで置換されていてもよい。L¹に係る「アリーレン」としては、フェニレンが特に好ましい。

「1, 1, 3, 3-テトラ(C₁₋₆アルキル)グアニジル」、「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル」「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ」、「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル」、「トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ」、「トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ-C₁₋₆アルキル」、「塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ(C₁₋₆アルキル)アミノ」、「塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル」、「モノ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ」、「ジ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同じものを挙げることができる。

「酸性条件下で脱離可能な基」としては、例えば、トリチル、モノメトキシトリチル、tert-ブチルジメチルシリル、ジメトキシトリチルを挙げることができる。

「塩基性条件下で脱離可能な基」としては、例えば、トリフルオロアセチルを挙げるこ

とができる。

「中性条件下で脱離可能な基」としては、例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリドまたは三フッ化水素・トリエチルアミン塩を作用させることによって脱離させることができる基を挙げることができ、例えば、2-シアノエトキシメトキシ、2-シアノエトキシ-2-エトキシ、tert-ブチルジメチルシリルを挙げることができる。

「ケイ素置換基」としては、例えば、トリフェニルシリル、ジイソプロピルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルを挙げることができる。

「アリール」は、例えば、フェニルを挙げることができる。

「ヘテロアリール」は、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラジニル、チエニル、フラニルを挙げることができる。

「固相担体」としては、一般的に、核酸、ペプチド、ペプチド核酸、糖などの固相合成に使用しうるものであれば、特に問題なく使用することができ、例えば、定孔ガラス (controlled pore glass; CPG)、オキサリル化一定孔ガラス (例えば、Nucleic Acids Research, Vol. 19, 1527 (1991)) を参照。)、TentaGel 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、Tetrahedron Letters, Vol. 34, 3373 (1993)) を参照。)、Poros-ポリスチレン/ジビニルベンゼンのコポリマー、ポリスチレン系樹脂、ポリアクリルアミド系樹脂を挙げることができる。

「有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー」としては、例えば、架橋のないスチレンポリマーやポリエチレングリコール誘導体を挙げることができる。

「(有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー)-オキシ」および「(有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー)-アミノ」の「有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー」部分は、前記「有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー」と同じものを挙げることができる。

「架橋のないスチレンポリマー」としては、例えば、ジビニルベンゼンで架橋されていないポリスチレンでポリエチレングリコール等のスペーサーを持つ誘導体 (TentaGel シリーズ、ArgoGel シリーズ) を挙げることができる。

「ポリエチレングリコール誘導体」としては、例えば、分子量 100~40000 のポリエチレングリコールで置換基を持つ誘導体等 (SUNBRIGHT (登録商標) シリーズ) を挙げることができる。

【0051】

(E) 化合物 [C] の製造方法

例えば、水酸基または 1 級のもしくは 2 級のアミノ基を有する化合物 [A] と、置換基 [1] を有する化合物 [B] とを縮合反応に付すことにより、化合物 [C] を製造することができる。

後述する実施例および試験例に記載するように、化合物 [C] の製造において 3 価のリン結合を形成することにより、効率よく縮合反応が進行しうる。

【0052】

本製造方法で使用しうる溶媒としては、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本製造方法で使用しうる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

本製造方法で使用しうるハロゲン系溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレンまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。なかでも、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタンが好ましい。

10

20

30

40

50

本製造方法においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本製造方法で使用する「塩基」としては、例えば、ジイソプロピルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルモルホリン、2，6-ルチジンを挙げることができる。

本製造方法で使用する塩基の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～10倍量の範囲内が好ましく、1倍量～5倍量の範囲内が更に好ましい。

本製造方法においては、必要に応じて、添加剤を使用してもよい。本製造方法で使用する「添加剤」としては、例えば、LiBr、LiCl、LiI、NaIが好ましい。

本製造方法で使用する添加剤の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で0.2倍量～6.0倍量の範囲内が適当であり、0.4倍量～3.0倍量の範囲内が好ましく、1.0倍量～2.5倍量の範囲内が更に好ましい。

反応温度としては、例えば、-78℃～130℃の範囲内が適当であり、-40℃～100℃の範囲内が好ましく、0℃～80℃の範囲内が更に好ましい。

反応時間としては、使用する化合物[A]の種類、化合物[B]の種類、反応溶媒の種類、塩基の種類、反応温度によって異なるが、例えば、1分～300分の範囲内が適当であり、5分～120分の範囲内が好ましい。

【0053】

オリゴ核酸化合物である化合物[C]を製造する場合、本製造方法は、バッチ法でも、フロー法でも適用する。

また、本製造方法は、オリゴ核酸化合物の製造方法として知られた、固相法、液相法、疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた液相法においても適用する。

【0054】

固相法を利用してオリゴ核酸化合物である化合物[C]を製造する場合、化合物[A]の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子においてまたは化合物[A]の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子において、固相担体に担持されたものを使用することができる。

【0055】

液相法を利用してオリゴ核酸化合物を製造する場合、化合物[A]の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子においてまたは化合物[A]の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子において、有機溶媒に溶解する可溶性ポリマーに担持されたものを使用することができる。

【0056】

疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた液相法を利用してオリゴ核酸化合物を製造する場合、化合物[A]の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子においてまたは化合物[A]の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子において、例えば、疎水性基が結合されたものまたは擬似固相に担持されたものを使用することができる（例えば、特開2010-275254号公報、国際公開第2012/157723号を参照。）。

【0057】

以下、化合物[C-1]および化合物[C-2]を例にして詳細に説明する。

【0058】

(E-1) 化合物[C-1]の製造方法

10

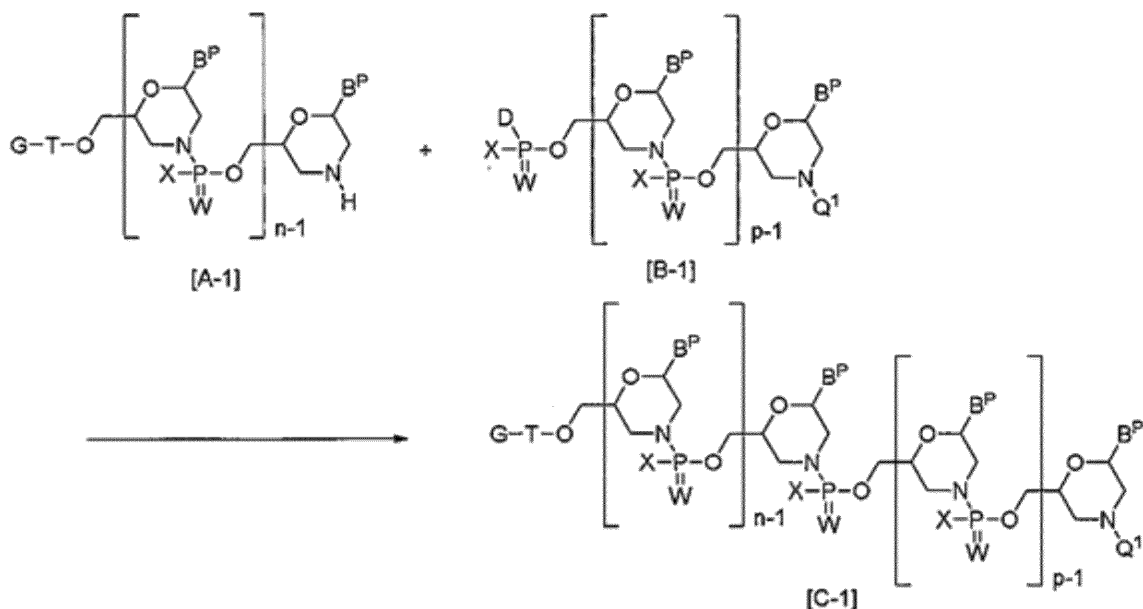
20

30

40

50

【化 3 3】



【式中、

n 、 p 、 B^P 、 D 、 G 、 Q^1 、 T 、 W および X は前記と同義である。]

【0059】

化合物[A-1]を化合物[B-1]と縮合反応に付すことによって、化合物[C-1]を製造することができる。

本製造方法で使用する溶媒としては、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本製造方法で使用する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

本製造方法で使用するハロゲン系溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレンまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。なかでも、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタンが好ましい。

本製造方法においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本製造方法で使用する「塩基」としては、例えば、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルモルホリン、2,6-ルチジンを挙げることができる。

本製造方法で使用する塩基の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～10倍量の範囲内が好ましく、1倍量～5倍量の範囲内が更に好ましい。

本製造方法においては、必要に応じて、添加剤を使用してもよい。本製造方法で使用する「添加剤」としては、例えば、LiBr、LiCl、LiI、NaIが好ましい。

本製造方法で使用する添加剤の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で0.2倍量～6.0倍量の範囲内が適当であり、0.4倍量～3.0倍量の範囲内が好ましく、1.0倍量～2.5倍量の範囲内が更に好ましい。

反応温度としては、例えば、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 130^{\circ}\text{C}$ の範囲内が適当であり、 $-40^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲内が好ましく、 $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ の範囲内が更に好ましい。

反応時間としては、使用する化合物〔A〕の種類、化合物〔B〕の種類、反応溶媒の種類、塩基の種類、反応温度によって異なるが、例えば、1分～300分の範囲内が適当であり、5分～120分の範囲内が好ましい。

【0060】

化合物〔A-1〕がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物〔A-1〕においてGが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である場合、例えば、(1)化合物〔A-1〕を適当なカラムに充填し化合物〔B-1〕を含む反応溶液を溶出するか、または(2)フィルター付きの反応容器内に化合物〔A-1〕と化合物〔B-1〕を含む反応溶液を振とうもしくは攪拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

10

【0061】

化合物〔A-1〕において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基〔7〕である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物〔A-1〕を適当な反応容器内に化合物〔A-1〕と化合物〔B-1〕を反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物〔A-1〕を含有する溶液と化合物〔B-1〕を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

20

【0062】

ここで、「供給流路」とは、溶液を連続的に供給するための流路を意味し、「反応流路」とは、溶液を流通させながら反応させることができる流路を意味し、流通反応器とは、溶液の投入、反応、生成物の回収を同時に行い、操作の途切れ目のない反応器を意味する。

化合物〔A-1〕を含有する溶液および化合物〔B-1〕を含有する溶液を供給流路に供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例えば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

流通反応器としては、例えば、マイクロリアクター、スタティックミキサーのようなインラインミキサーを挙げることができる。

30

化合物〔A-1〕を含有する溶液および化合物〔B-1〕を含有する溶液を供給流路から反応流路に導くための手段としては、例えば、多段衝突型マイクロミキサーを挙げることができる。

供給流路および反応流路の材質としては、例えば、パーフルオロアルコキシアルカン(PFA)等のフッ素系樹脂、塩化ビニル系樹脂、ポリアミド系樹脂および芳香族ポリエーテルケトン系樹脂からなる群から選択される合成樹脂製のチューブ、またはステンレス、銅およびその合金ならびにチタンおよびその合金からなる群から選択される金属製の管を挙げることができる。

供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常 $0.1\text{mm}\sim 1.0\text{mm}$ の範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、 $0.2\text{mm}\sim 1.0\text{mm}$ の範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

40

【0063】

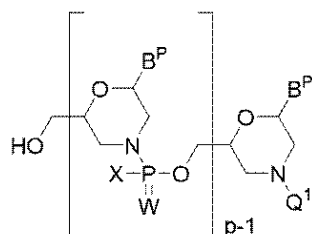
(E-1-1) 化合物〔C-1〕の製造方法

本発明の一態様として、
工程1)

一般式〔B-1-1〕：

50

【化 3 4】

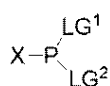


[B-1-1]

10

〔式中、 p 、 B^P 、 Q^1 、 W 、及び X は前記と同義である〕
の化合物を、一般式〔P〕：

【化 3 5】

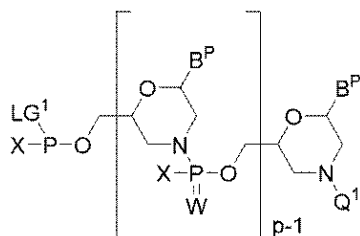


〔P〕

〔式中、 X は前記と同義であり、 LG^1 及び LG^2 は、同一または異なって、脱離基、例えば、ハロゲン（クロロ、ブロモ、ヨード、特にクロロ）である。〕の化合物と反応させて、一般式〔B-1-2〕：

20

【化 3 6】



[B-1-2]

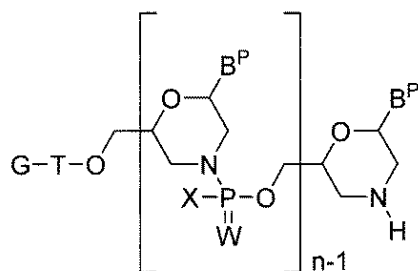
30

〔式中、 p 、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び LG^1 は前記と同義である。〕；
の化合物を形成させる工程、
工程 2）

前記一般式〔B-1-2〕の化合物を、

前記一般式〔A-1〕：

【化 3 7】



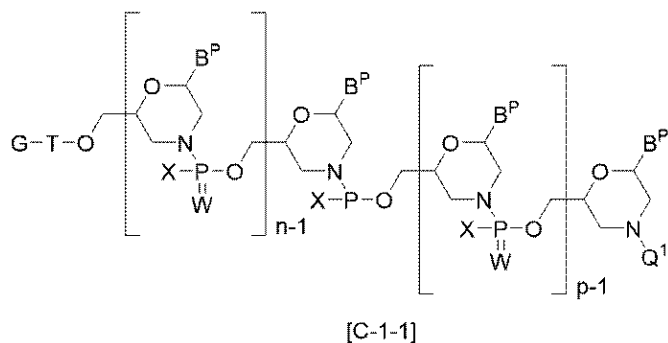
[A-1]

40

〔式中、 n 、 B^P 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。〕
の化合物と反応させて、

50

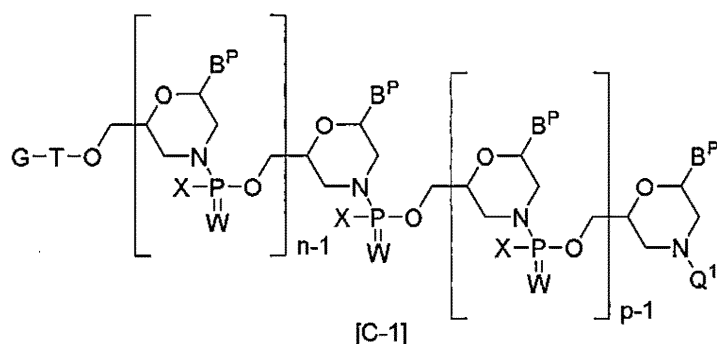
一般式 [C-1-1] :
【化 3 8】



10

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。]
の化合物を形成させる工程、及び
工程 3)

前記一般式 [C-1-1] の化合物を、酸化剤で処理する工程を含む、
前記一般式 [C-1] :
【化 3 9】



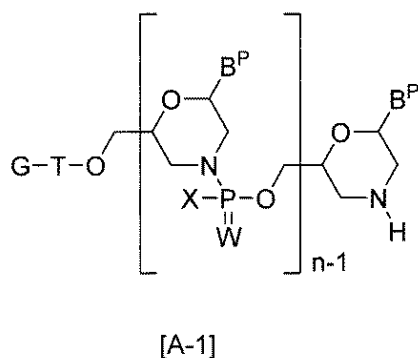
20

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。]
の化合物を調製する方法が挙げられる。
【0064】

(E-1-2) 化合物 [C-1] の製造方法

本発明の一態様として、
工程 1')

前記一般式 [A-1] :
【化 4 0】



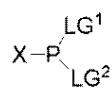
40

[式中、 n 、 B^P 、 W 、 X 、 G 、及び T は前記と同義である。]

50

の化合物を、一般式 [P] :

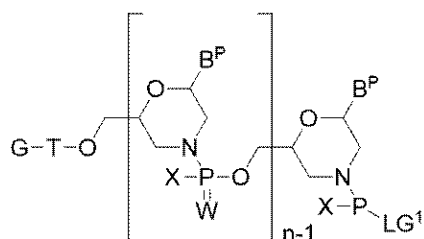
【化 4 1】



[P]

〔式中、Xは前記と同義であり、LG¹及びLG²は、同一または異なって、脱離基、例えば、ハロゲン（クロロ、ブromo、ヨード、特にクロロ）である。〕の化合物と反応させて、一般式 [A-1-3] :

【化 4 2】

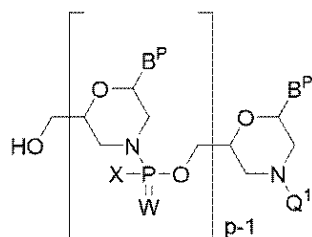


[A-1-3]

〔式中、n、B^P、W、X、G、T、及びLG¹は前記と同義である。〕
の化合物を形成する工程、
工程 2 ')

前記一般式 [A-1-3] の化合物を、前記一般式 [B-1-1] :

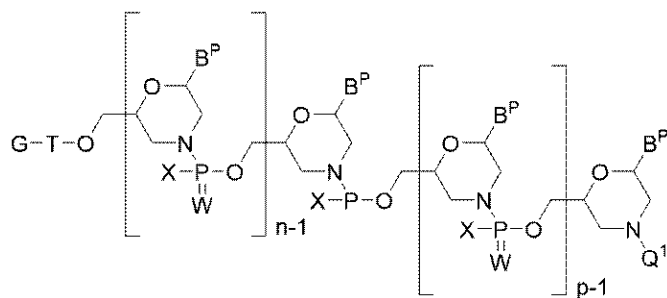
【化 4 3】



[B-1-1]

〔式中、p、B^P、Q¹、W、及びXは前記と同義である〕
の化合物と反応させて、一般式 [C-1-1] :

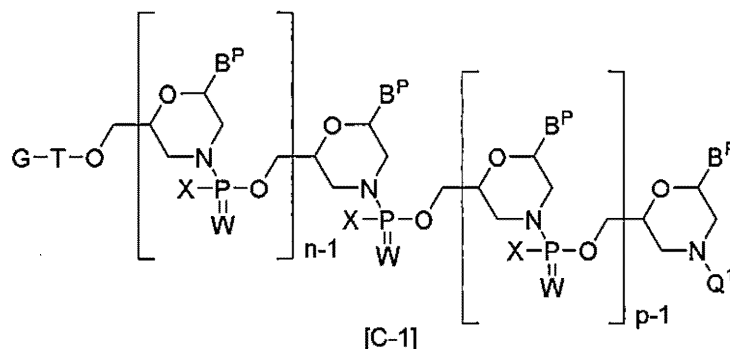
【化 4 4】



[C-1-1]

〔式中、n、p、B^P、Q¹、G、T、W、及びXは前記と同義である。〕
の化合物を形成する工程、及び
工程 3 ')

前記一般式 [C-1-1] の化合物を、酸化剤で処理する工程を含む、
前記一般式 [C-1] :
【化 4 5】



10

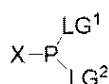
【式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。】
の化合物を調製する方法が挙げられる。

【0065】

一般式 [P] :

【化 4 6】

20



[P]

【式中、 X は前記と同義であり、 LG^1 及び LG^2 は、同一または異なって、脱離基、例えば、ハロゲン（クロロ、ブロモ、ヨード、特にクロロ）である。】の化合物は、以下、化合物 [P] ともいう。化合物 [P] は、市販されているか、または当該技術分野において通常使用される方法で調製することができる。化合物 [P] の例としては、ジクロロ（ジメチルアミノ）ホスフィンが挙げられる。

30

【0066】

（E-1-1）及び（E-1-2）の製造方法の反応条件
工程 1）及び工程 1'）

本工程においては、例えば、化合物 [A-1] 又は化合物 [B-1-1] 1 モルに対して、化合物 [P] をモル比で 0.6 倍量～4.0 倍量の範囲内であり、0.75 倍量～1.5 倍量の範囲内で使用することが好ましい。

本工程においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本工程で使用する「塩基」としては、例えば、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、ピリジン、2, 4, 6-コリジン、 N -エチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン（DBU）、1, 4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン（DABCO）、 N -メチルイミダゾールであり、好ましくは、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、ピリジン、2, 4, 6-コリジンである。

40

本製造方法で使用する塩基の使用量としては、例えば、化合物 [A] 又は化合物 [B] 1 モルに対して、モル比で 1 倍量～10 倍量の範囲内が適当であり、1 倍量～5 倍量の範囲内が好ましい。

本工程で使用する溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及びそれらを混合して使用することができ、ジクロロメタン、10%テトラヒドロフラン／ジクロロメタン、10%ジメチルスルホキシド／ジクロロメタンが好ましく、ジクロロメタン、10%テトラヒドロフラン／ジクロ

50

ロメタンが更に好ましい。

本工程の反応温度としては、特に限定されないが、例えば、 $-78 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

本工程の反応時間としては、特に限定されないが、例えば、 $0.05 \sim 20$ 分であり、 $0.2 \sim 10$ 分が好ましい。

【0067】

工程2) 及び工程2')

本工程においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本工程で使用しうる「塩基」としては、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、ピリジン、2,4,6-コリジン、N-エチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、N-メチルイミダゾールであり、好ましくは、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン、ピリジン、2,4,6-コリジンである。

本製造方法で使用しうる塩基の使用量としては、例えば、化合物[A-1]又は化合物[B-1-1] 1モルに対して、モル比で1倍量 $\sim$ 10倍量の範囲内が適当であり、1倍量 $\sim$ 5倍量の範囲内が好ましい。

本工程で使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン2-メチルテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及びそれらを混合して使用することができ、ジクロロメタン、10%テトラヒドロフラン/ジクロロメタン、10%2-メチルテトラヒドロフラン/ジクロロメタン、10%ジメチルスルホキシド/ジクロロメタンが好ましく、ジクロロメタン、10%テトラヒドロフラン/ジクロロメタン、10%2-メチルテトラヒドロフラン/ジクロロメタンが更に好ましい。

本工程の反応温度としては、特に限定されないが、例えば $-78 \sim 60^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

本工程の反応時間としては、特に限定されないが、例えば $0.5 \sim 60$ 分であり、好ましくは $2 \sim 30$ 分であり、更に好ましくは $1 \sim 30$ 分である。

【0068】

工程3) 及び工程3')

本工程においては、例えば、化合物[C-1-1] 1モルに対して、酸化剤をモル比で1倍量 $\sim$ 10倍量の範囲内であり、1.5倍量 $\sim$ 3倍量の範囲内が好ましい。

本工程においては、酸化剤は、例えば、ヨウ素、モノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物(MMPP)、過酢酸、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)、tert-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)、N-メチルモルホリンオキシド、過酸化水素、二酸化マンガンを使用することができ、ヨウ素、モノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物(MMPP)が好ましい。

本工程で使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、使用する酸化剤に応じて適宜選択すればよく、例えば、水、クロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、又はそれらを混合して使用することができる。

本工程で使用しうる溶媒としては、酸化剤として、ヨウ素を使用する場合は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、0.2%水/テトラヒドロフランを使用することができ、MMPPを使用する場合は、例えば水を使用することができ、過酢酸を使用する場合は、例えばジクロロメタンを使用することができ、mCPBAを使用する場合は、例えばジクロロメタンを使用することができ、TBHPを使用する場合は、例えば、水、ジクロロメタンを使用することができ、N-メチルモルホリンオキシドを使用する場合は、ジクロロメタンを使用することができ、過酸化水素を使用する場合は、例えば水を使用することができ、二酸化マンガンを使用する場合は、例えばジクロロメタンを使用することができる。

本工程の反応温度としては、特に限定されないが、例えば、 $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

本工程の反応時間としては、特に限定されないが、例えば、 $1 \sim 60$ 分であり、好ましくは $5 \sim 30$ 分である。

【0069】

化合物〔A-1〕がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物〔A-1〕においてGが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である場合、例えば、(1)化合物〔A-1〕を適当なカラムに充填し化合物〔B-1-1〕を含む反応溶液を溶出するか、または(2)フィルター付きの反応容器内に化合物〔A-1〕と化合物〔B-1-1〕を含む反応溶液を振とうもしくは攪拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

【0070】

化合物〔A-1〕において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基〔7〕である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物〔A-1〕を適当な反応容器内に化合物〔A-1〕と化合物〔B-1-1〕を反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物〔A-1〕を含有する溶液と化合物〔B-1-1〕を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

【0071】

ここで、「供給流路」とは、溶液を連続的に供給するための流路を意味し、「反応流路」とは、溶液を流通させながら反応させることができる流路を意味し、流通反応器とは、溶液の投入、反応、生成物の回収を同時に行い、操作の途切れ目のない反応器を意味する。

化合物〔A-1〕を含有する溶液および化合物〔B-1-1〕を含有する溶液を供給流路に供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例えば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

流通反応器としては、例えば、マイクロリアクター、スタティックミキサーのようなインラインミキサーを挙げることができる。

化合物〔A-1〕を含有する溶液および化合物〔B-1-1〕を含有する溶液を供給流路から反応流路に導くための手段としては、例えば、多段衝突型マイクロミキサーを挙げることができる。

供給流路および反応流路の材質としては、例えば、パーフルオロアルコキシアルカン(PFA)等のフッ素系樹脂、塩化ビニル系樹脂、ポリアミド系樹脂および芳香族ポリエーテルケトン系樹脂からなる群から選択される合成樹脂製のチューブ、またはステンレス、銅およびその合金ならびにチタンおよびその合金からなる群から選択される金属製の管を挙げることができる。

供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常0.1mm～1.0mmの範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、0.2mm～1.0mmの範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

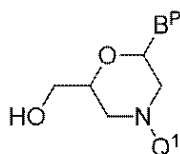
【0072】

(E-1-1)及び(E-1-2)の製造方法の反応条件は、以下の方法にも適用することができる。

<方法1>

一般式〔B-0〕:

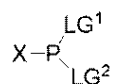
【化47】



[B-0]

〔式中、 B^P 及び Q^1 は前記と同義である〕
の化合物を、一般式〔P〕：

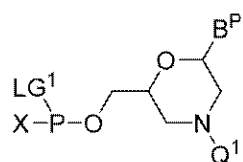
〔化 4 8〕



〔P〕

〔式中、X は前記と同義であり、 LG^1 及び LG^2 は、同一または異なって、脱離基、例えば、ハロゲン（クロロ、ブロモ、ヨード、特にクロロ）である。〕の化合物と反応させて、一般式〔B-0-1〕：

〔化 4 9〕



〔B-0-1〕

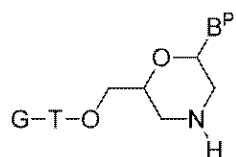
〔式中、 B^P 、 Q^1 、X、及び LG^1 は前記と同義である。〕；
の化合物を形成させる方法。

〔0073〕

<方法 2>

前記一般式〔B-0-1〕の化合物を、
一般式〔A-0〕：

〔化 5 0〕

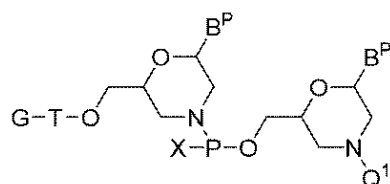


〔A-0〕

〔式中、 B^P 、G、及び T は前記と同義である。〕
の化合物と反応させて、

一般式〔C-0-1〕：

〔化 5 1〕



〔C-0-1〕

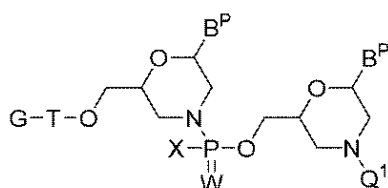
[式中、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、及び X は前記と同義である。]
の化合物を形成させる方法。

【0074】

<方法3>

前記一般式[C-0]の化合物を、酸化剤で処理して、
一般式[C-0]：

【化52】



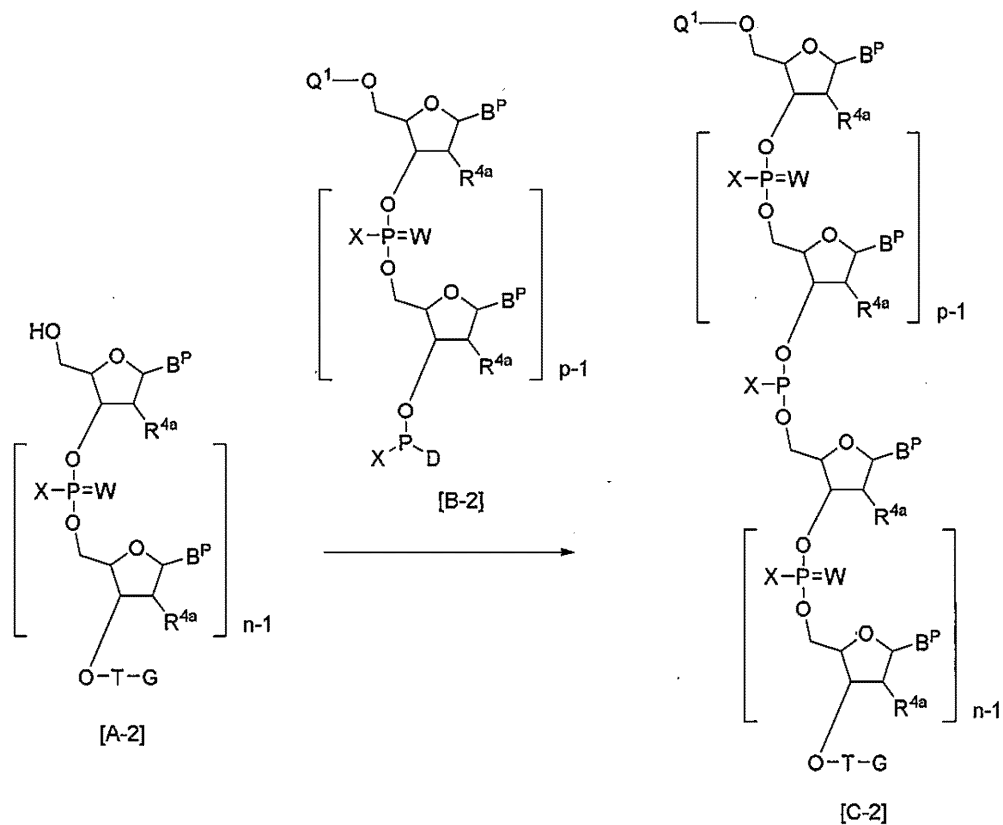
[C-0]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。]
の化合物を調製する方法。

【0075】

(E-2) 化合物[C-2]の製造方法

【化53】



[式中、

n 、 p 、 B^P 、 D 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。]

【0076】

化合物〔A-2〕を化合物〔B-2〕と縮合反応に付すことによって、化合物〔C-2〕を製造することができる。

本製造方法においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本製造方法で使用する「塩基」としては、例えば、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルモルホリン、2,6-ルチジンを挙げることができる。

【0077】

化合物〔A-2〕がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物〔A-2〕においてGが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である場合、例えば、(1)化合物〔A-1〕を適当なカラムに充填し化合物〔B-2〕を含む反応溶液を溶出するか、または(2)フィルター付きの反応容器内に化合物〔A-2〕と化合物〔B-2〕を含む反応溶液を振とうまたは攪拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

【0078】

化合物〔A-2〕において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基〔7〕である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物〔A-2〕を適当な反応容器内に化合物〔A-2〕と化合物〔B-2〕を反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物〔A-2〕を含有する溶液と化合物〔B-2〕を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

さらに、縮合反応した後、(1)反応混合物からカラムを用いて精製することによって化合物〔C-2〕を得るか、または(2)反応混合物に適当な溶媒を添加して得られる析出物をろ取し、適当な溶媒で洗浄することによって化合物〔C-2〕を得ることができる。

【0079】

化合物〔C-2〕は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット〔4a〕およびヌクレオシドユニット〔4e〕である化合物であるが、ヌクレオシドユニット〔4a〕またはヌクレオシドユニット〔4e〕の全てまたは一部が、ヌクレオシドユニット〔4b〕、ヌクレオシドユニット〔4c〕、ヌクレオシドユニット〔4f〕またはヌクレオシドユニット〔4g〕に置き換わった化合物であったとしても、上記と同様の方法で製造することができる。

【0080】

(F) 化合物〔C〕の精製方法について

化合物〔C〕がその分子内に非常に高い脂溶性を示す置換基を有する場合、カラム精製等の煩雑な操作を要することなく、晶析や抽出操作のみで簡便に単離・精製することができる。

そのような化合物としては、例えば、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕において、Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)化合物を挙げることができる。

一方、化合物〔C〕がその分子内に固相担体を有する場合、例えば、化合物〔C〕を適当なカラムに充填し、適当な溶媒を用いて化合物〔C〕を洗浄し不要物を取り除くことによって精製することができる。

そのような化合物としては、例えば、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕において、Gが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である化合物を挙げることができる。

また、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕において、Gがケイ素置換基である場合、適当な溶媒を使用してカラム精製等の操作を行うことにより、目的とする化合物を単離・精製することができる。

【0081】

(G) 化合物〔C〕の分子内のQ¹の脱離方法

化合物〔C〕が2個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物である場合、その分子内に酸性条件下で脱離可能な基で保護された水酸基または1級もしくは2級のアミノ基を有することがあり得る。

そのような場合には、分子内の酸性条件下で脱離可能な基を選択的に脱離することにより製造される新たな化合物に対して、前記「(E) 化合物〔C〕の製造方法」に記載した縮合反応を実施することにより、さらにヌクレオシドユニットが1つ増えた化合物〔C〕を製造することができる。

【0082】

以下、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕を例にして詳細に説明する。

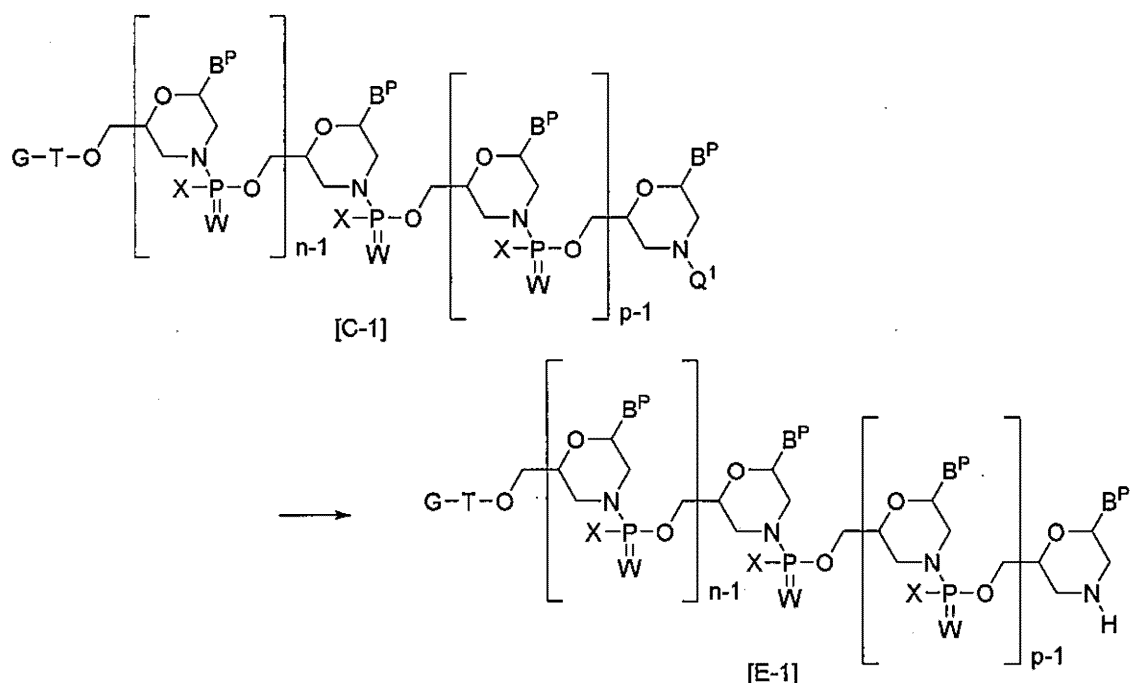
【0083】

(G-1) 化合物〔C-1〕の分子内の Q^1 の脱離方法

化合物〔C-1〕を酸と反応させることによって、化合物〔C-1〕の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子に置換されている Q^1 を脱離することができる。化合物〔C-1〕の分子内の Q^1 を脱離することによって、次の一般式〔E-1〕で表される化合物(以下、「化合物〔E-1〕」という。)を製造することができる。

【0084】

【化54】



〔式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 T 、 W および X は前記と同義である。]

【0085】

一実施形態では、化合物〔C-1-1〕の5'末端側のヌクレオシドの5'位の酸素原子に置換されている Q^1 を脱離する前に、まず酸化剤を使用して前記縮合反応で形成されるリン結合上のリン原子を3価から5価に酸化し、一般式〔C-1〕で表される化合物(以下、「化合物〔C-1〕」という。)に変換することができる。

10

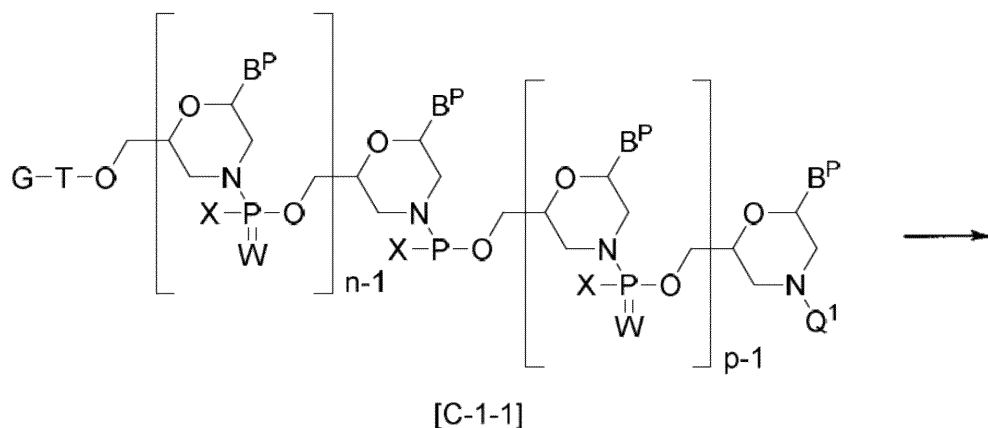
20

30

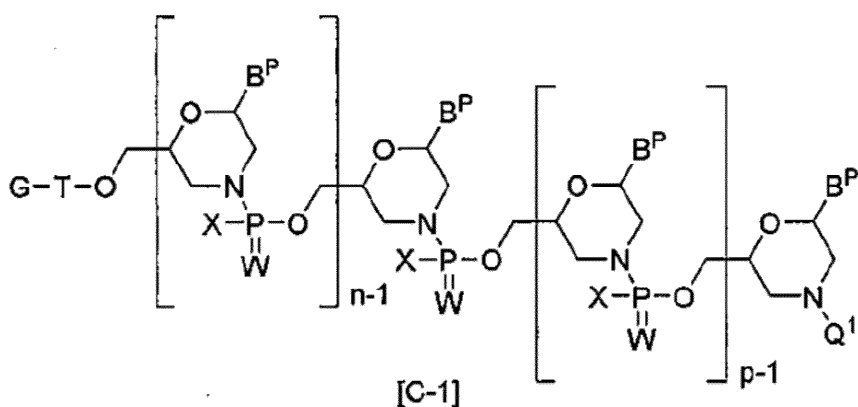
40

50

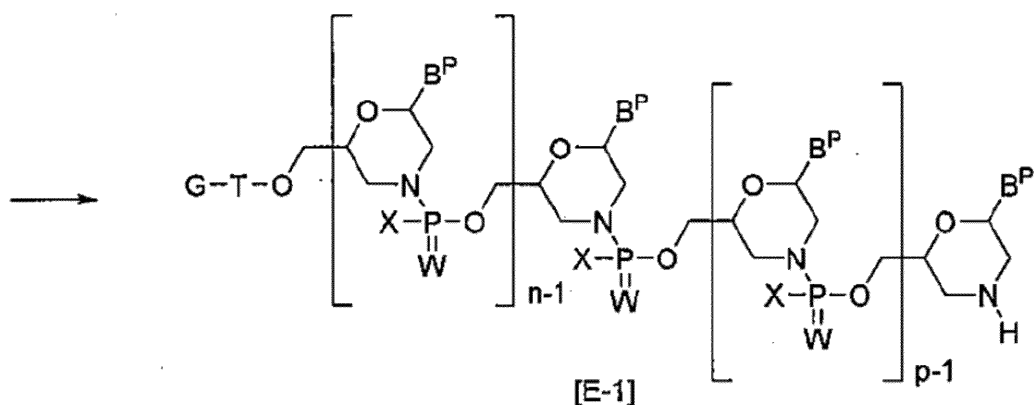
【化 5 5】



10



20



30

【0086】

化合物 [C-1] において、G が置換基 [7] であって、Z が固相担体である場合、例えば、(1) 化合物 [C-1] を適当なカラムに充填し酸を含有する溶液を溶出するか、または (2) フィルター付きの反応容器内に化合物 [C-1] と酸を含有する溶液を振とうまたは攪拌することによって、本脱離反応を実施することができる。

40

本脱離反応において使用しうる溶媒は、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本製造方法で使用しうる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる「酸」としては、例えば、トリフルオロ酢酸、シアノピ

50

リジントリフルオロ酢酸塩、トリエチルアミントリフルオロ酢酸塩、シアノ酢酸、トリクロロ酢酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸を挙げることができる。これら酸を使用する際には、塩基（例えば、トリエチルアミン）と組み合わせて、酸性度を調整して使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる酸の使用量としては、化合物〔C-1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸は、適当な溶媒を用いて、例えば、5%～80%の範囲内の濃度になるように希釈することが適当であり、5%～50%の範囲内の濃度になるように希釈することが好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸を溶解するための溶媒としては、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本脱離反応において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる「スカベンジャー」としては、例えば、エタノール、トリイソプロピルシラン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ピロール、インドール、2,2,2-トリフルオロエタノール、メタノール、アニソール、メルカプトエタノール、チオアニソールを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔C-1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0087】

化合物〔C-1〕において、Gが（1）ケイ素置換基、（2）長鎖アルキル-カルボニル、（3）1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（4）置換基〔7〕である（但し、Zが固相担体である場合を除く。）場合、例えば、（1）化合物〔C-1〕を適当な反応容器内に化合物〔C-1〕と酸を適当な反応溶媒中で攪拌するか、または（2）化合物〔C-1〕を含有する溶液と酸を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本脱離反応を実施することができる。

本脱離反応において使用しうる溶媒は、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本製造方法で使用しうる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる「酸」としては、前記と同じものを挙げることができる。これら酸を使用する際には、塩基（例えば、トリエチルアミン）と組み合わせて、酸性度を調整して使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる酸の使用量としては、化合物〔C-1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸は、適当な溶媒を用いて、例えば、5%～80%の範囲内の濃度になるように希釈することが適当であり、5%～50%の範囲内の濃度になるように希釈することが好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸を溶解するための溶媒としては、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリ

10

20

30

40

50

フルオロエタノールまたはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる「スカベンジャー」としては、前記と同じものを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔C-1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

本脱離反応において使用しうる供給流路に供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例えば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる流通反応器としては、例えば、マイクロリアクター、スタティックミキサーのようなインラインミキサーを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる供給流路から反応流路に導くための手段としては、例えば、多段衝突型マイクロミキサーを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる供給流路および反応流路の材質としては、例えば、パーフルオロアルコキシアルカン（PFA）等のフッ素系樹脂、塩化ビニル系樹脂、ポリアミド系樹脂および芳香族ポリエーテルケトン系樹脂からなる群から選択される合成樹脂製のチューブ、またはステンレス、銅およびその合金ならびにチタンおよびその合金からなる群から選択される金属製の管を挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常0.1mm～1.0mmの範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、0.2mm～1.0mmの範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

【0088】

後述する試験例および実施例に記載するように、化合物〔E-1〕を製造する方法において、反応溶媒として当該技術分野において通常使用される溶媒を使用することによって、化合物〔A-1〕と化合物〔B-1〕とを縮合反応に付すことで製造される化合物〔C-1〕を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加することにより、Q¹の脱離反応を同一系内で本連続反応として実施することができる。また、化合物〔C-1〕を製造する方法において、反応溶媒として当該技術分野において通常使用される溶媒を使用して、化合物〔A-1-1〕のQ¹の脱離反応を実施して、同一系内で、化合物〔A-1〕と化合物〔B-1〕とを縮合反応に付して化合物〔C-1〕を形成することを含む、本連続反応として実施することができる。

本連続反応において使用しうる溶媒は、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本製造方法で使用しうる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

【0089】

本連続反応としては、例えば

当該技術分野において通常使用される溶媒中、

式〔A-1-1〕：

10

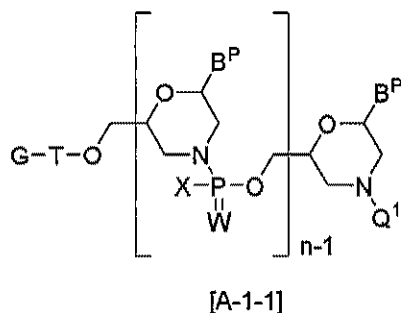
20

30

40

50

【化 5 6】



10

〔式中、

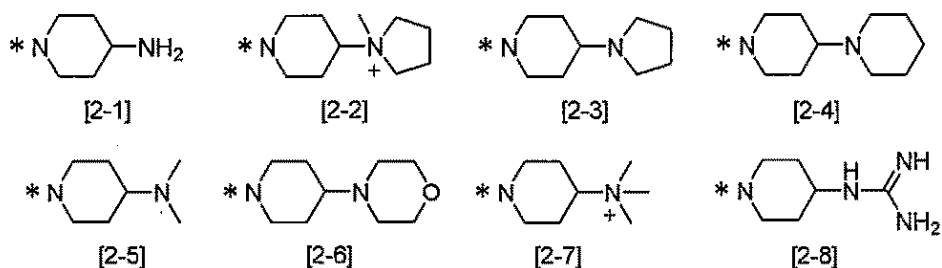
B^Pは、保護されていてもよい核酸塩基であり；Q¹は、酸性条件下で脱離可能な基であり；

Wは、孤立電子対、酸素原子または硫黄原子であり；

Xは、ジ（C₁－6アルキル）アミノであるか、または一般式〔2－1〕～〔2－8〕：

20

【化 5 7】



30

〔式中、*はPとの結合位置を表す〕

で表される置換基から選択され、好ましくはジ（C₁－6アルキル）アミノであり、更に好ましくはジメチルアミノであり；

Gは、一般式〔7〕：

【化 5 8】



40

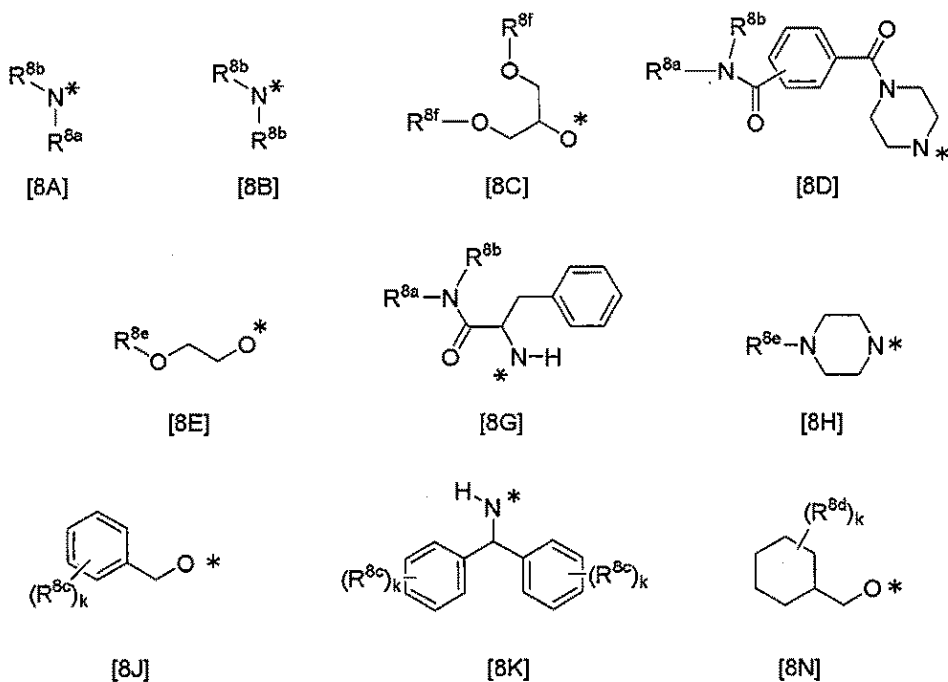
〔式中、

*はTとの結合位置を表し；

Zは、一般式〔8A〕～〔8D〕、〔8E〕、〔8G〕、〔8H〕、〔8J〕、〔8K〕、〔8N〕：

50

【化 5 9】



10

20

(式中、

*はLとの結合位置を表し；

kは0～5の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC₁～6アルキルを表し；R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式〔9A〕：

30

【化 6 0】



〔9A〕

(式中、

*は結合位置を表し；および

R⁹は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルを表す。))

40

で表される置換基を表し；

R^{8d}は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、1個～13個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルまたは1個～13個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルオキシを表し；

R^{8e}は、

(1) 長鎖アルキル、

(2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは

(3) 1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルを表し；および

50

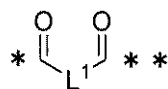
R^{8f} は、

- (1) 長鎖アルキル、
- (2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは
- (3) 長鎖アルケニル-カルボニルを表す。)

で表される置換基であり；

L は一般式 [10]：

【化 6 1】



[10]

10

(式中、

* は Z との結合位置を表し；

** は酸素原子との結合位置を表し；および

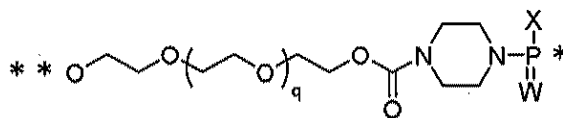
L¹ は置換されていてもよい C₂-10 アルキレンまたは置換されていてもよい C₆-10 アリーレンを表す。)

で表される置換基である。)

で表される置換基であり；

T は単結合であるか、または次の一般式 [11]：

【化 6 2】



[11]

20

30

(式中、

X および W は、前記と同義であり；

* は O との結合位置を表し；

** は G との結合位置を表し；および

q は 0 ~ 10 の整数を表す。)

で表される置換基であり、

n は、1 ~ 25 である。]

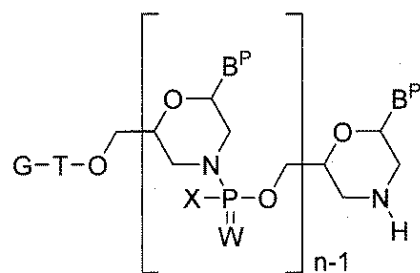
の化合物より、Q1 を脱離して、

式 [A-1]：

40

50

【化 6 3】



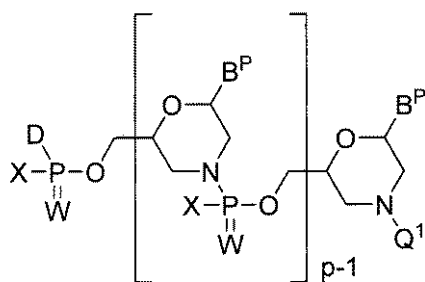
[A-1]

10

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、および n は前記と同義である。]
の化合物とし、

式 [B-1] :

【化 6 4】



[B-1]

20

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、および T は前記と同義であり；

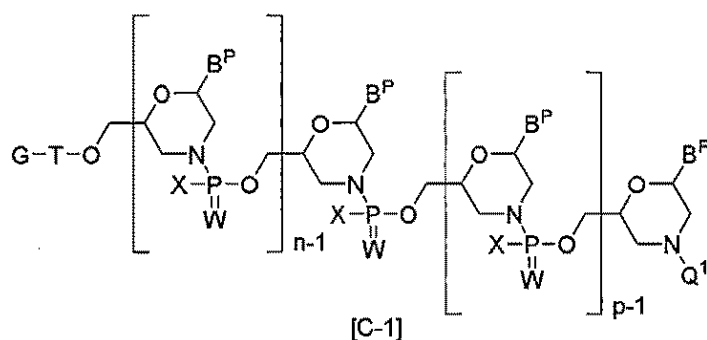
D は、ハロゲンであり、

p は 1 ~ 10 の整数である]

の化合物とを反応させて、

式 [C-1] :

【化 6 5】



[C-1]

40

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、および T は前記と同義である。]
の化合物を調製する方法が挙げられる。

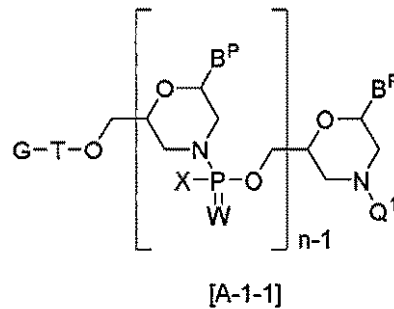
【0090】

本連続反応としては、例えば

当該技術分野において通常使用される溶媒中、

50

式 [A-1-1] :
【化 6 6】



10

【式中、

Q^1 が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして n 、 B^p 、 W 、 X 、 G 、および T が前記と同義である。]

の化合物より、

20

トリフルオロ酢酸及び 2, 2, 2-トリフルオロエタノール、場合によりトリイソプロピルシラン又はエタノールの存在下、

Q^1 を脱離することを含むことができる。

本連続反応は、流通反応器中で行うことができる。例えば、

前記一般式 [A-1-1] の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に供給して Q^1 を脱離して式 [A-1] の化合物とし、そして、

前記一般式 [A-1] の化合物を含有する溶液と前記一般式 [B-1] の化合物を含有する溶液を次の流通反応器に供給して、前記一般式 [C-1] の化合物を調製する方法が挙げられる。

場合により、式 [A-1] の化合物を含有する溶液とスカベンジャーを含有する溶液を供給する流通反応器や、余剰の式 [B-1] の化合物及び式 [C-1] の化合物を含有する溶液と、モルホリン、1-メチルピペラジン、及び N -エチルモルホリンからなる群より選択される少なくとも 1 つを含有する溶液を供給する流通反応器を使用することができる。

30

【0091】

(G-2) 化合物 [C-2] の分子内の Q^1 の脱離方法

【0092】

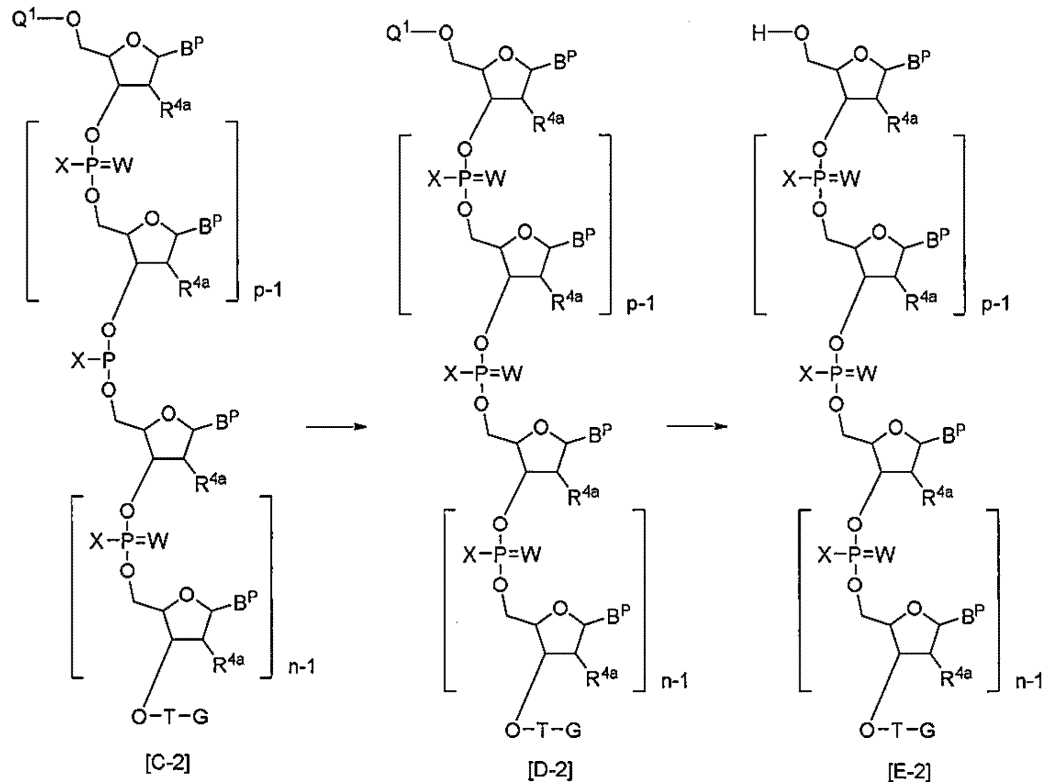
化合物 [C-2] は不安定な化合物であるため、化合物 [C-2] から、その 5' 末端側のヌクレオシドの 5' 位の酸素原子に置換されている Q^1 を脱離する前に、まず酸化剤を使用して前記縮合反応で形成されるリン結合上のリン原子を 3 価から 5 価に酸化し、次の一般式 [D-2] で表される化合物（以下、「化合物 [D-2] 」という。）に変換することが好ましい。

40

【0093】

50

【化 6 7】



【式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。】

【0094】

工程1 化合物【D-2】の製造

化合物【C-2】において、 G が置換基【7】であって、 Z が固相担体である場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる（Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry）。

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、市販の核酸合成用の酸化溶液〔酸化溶液-2、0.1 mol/L ヨウ素/78%テトラヒドロフラン/20%ピリジン/2%水、富士フィルム和光純薬株式会社製；酸化溶液、0.5 M（1S）-（+）-（10-カンファースルホニル）-オキサジリジンの0.5 Mアセトン溶液、グレンリサーチ社製）を挙げることができる。

また、リン原子を酸化してホスホロチオエート化する場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistryを参照。）。

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、市販の核酸合成用の硫化試薬〔3-（N，N-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-5-チオン（DDTT）、グレンリサーチ社製；核酸合成用 5-フェニル-3H-1，2，4-ジチアゾール-3-オン、富士フィルム和光純薬株式会社製〕を挙げることができる。

本工程においては、これら酸化剤を適当な溶媒に溶解して使用することが適当である。

【0095】

化合物【C-2】において、 G が（1）ケイ素置換基、（2）長鎖アルキル-カルボニ

ル、(3) 1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基[7]である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる(例えば、Nucleic Acids Research, Vol. 21, No. 5, 1213-1217 (1993)を参照。))。

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、(+)-カンフォリルスルホニルオキサジリジン(CSO)(+)-(8,8-ジクロロカンフォリルスルホニル)-オキサジリジン(DCSO)、メチルエチルケトン過酸化物、tert-ブチルハイドロペルオキシド(TBHP)を挙げることができる。

【0096】

工程2 化合物[E-2]の製造

化合物[D-2]を酸と反応させることによって、化合物[D-2]の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子に置換されているQ¹を脱離することができる。化合物[D-2]から、その分子内のQ¹を脱離させることにより、上記一般式[E-2]で表される化合物(以下、「化合物[E-2]」という。)を製造することができる。

【0097】

化合物[D-2]においてGが置換基[7]であって、Zが固相担体である場合、例えば、化合物[D-2]を適当なカラムに充填し酸を含有する溶液を溶出するか、またはフィルター付きの反応容器内に化合物[D-2]と酸を含有する溶液を振とうまたは攪拌することにより実施することができる。

化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことができる(例えば、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistryを参照。))。

本工程に使用しうる酸としては、例えば、市販の核酸合成用のデブロック溶液[例えば、デブロック溶液-1, 3w/v%トリクロロ酢酸/ジクロロメタン溶液(富士フィルム和光純薬株式会社製)、Deblocking Mix 3% ジクロロ酢酸/ジクロロメタン溶液(グレンリサーチ社製)]を挙げることができる。

【0098】

化合物[D-2]において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基[7]である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物[D-2]を適当な反応容器内に化合物[D-2]と酸を適当な反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物[D-2]を含有する溶液と酸を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することにより実施することができる。

化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことができる(例えば、Nucleic Acids Research, Vol. 21, No. 5, 1213-1217 (1993)を参照。))。

本工程に使用しうる酸としては、例えば、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸を挙げることができる。

【0099】

(H) 最終脱保護、核酸化合物の単離工程について

化合物[C-1]、化合物[D-2]、化合物[E-1]または化合物[E-2]がその分子内に保護基を有する場合には、保護基の種類または性質に応じた脱保護処理を実施することにより、全ての保護基が脱離された化合物を製造することができる。例えば、「Green's PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, 第4版、2006年」に記載されている脱保護方法に従い、化合物が有する全ての保護基を脱離することができる。具体的には、例えば、(1)アンモニア水、(2)アンモニア水/エタノールまたは(3)アンモニア水とメチルアミン水溶液の混合溶液で

10

20

30

40

50

処理することにより、化合物〔C-1〕、化合物〔D-2〕、化合物〔E-1〕または化合物〔E-2〕がその分子内に有する置換基〔6〕および核酸塩基のアミノ基または水酸基の保護基を脱離することができる。

また、例えば、前記「化合物〔C-1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じもの、前記「化合物〔C-2〕の分子内のQ¹の脱離方法」の「工程2 化合物〔E-2〕の製造」に記載した「酸」と同じもの、または塩酸もしくは酢酸を適当な溶媒で希釈した溶液で処理することにより、化合物〔C-1〕の3'末端側のヌクレオシドの3'位のアミノ基の保護基および化合物〔D-2〕の5'末端側のヌクレオシドの5'位の水酸基に置換されている酸性条件下で脱離可能な基を脱離することができる。

核酸塩基部の保護基を脱離した後に、化合物〔D-2〕の5'末端側のヌクレオシドの5'位の水酸基に置換されている酸性条件下で脱離可能な基を脱離する場合には、酸を水で希釈したものを用い、核酸塩基部が保護されている場合は、酸を適当な有機溶媒で希釈したものを用いる。

【0100】

〔I〕 精製分離工程について

化合物〔C-1〕または化合物〔E-1〕が有する全ての保護基が脱離された化合物は、反応混合物から通常分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、遠心分離、再結晶、C₈からC₁₈の逆相カラムクロマトグラフィー、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、透析、限界ろ過などの手段を単独または組み合わせて用いることによって単離することができる（例えば、国際公開公報第1991/09033A1を参照。）。

逆相クロマトグラフィーを用いて所望の化合物を精製する場合には、溶出溶媒として、例えば20mMのトリエチルアミン／酢酸緩衝液とアセトニトリルの混合溶液を使用することができる。

また、イオン交換クロマトグラフィーを用いて所望の化合物を精製する場合には、例えば、1Mの食塩水と10mMの水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液または50mMのリン酸緩衝液の0.3Mの食塩水を使用することができる。

【0101】

化合物〔D-2〕または化合物〔E-2〕が有する全ての保護基が脱離された化合物は、上記反応混合物から通常分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、遠心分離、再結晶、C₈からC₁₈の逆相カラムクロマトグラフィー、C₈からC₁₈逆相カートリッジカラム、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、透析、限界ろ過などの手段を単独または組み合わせて用いることによって単離精製することができる。

「溶出溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールもしくは水の単独溶媒またはそれら溶媒の任意の比率の混合溶媒を挙げることができる。この場合、添加物として、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸トリエチルアンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、トリス塩酸またはエチレンジアミン四酢酸を1mM～2Mの濃度で添加し、溶液のpHを1～9の範囲で調整することもできる。

【0102】

〔J〕 化合物〔A〕の製造

化合物〔A〕は、例えば、化合物〔A〕に対応する化合物が有する水酸基に置換基〔6〕を公知の方法に従って導入することにより製造される。

【0103】

以下に、代表的な例を紹介し、化合物〔A〕の製造方法を説明する。

【0104】

〔J-1〕 化合物〔A-1〕の製造

1個～複数個のヌクレオシドユニット〔4d〕で構成され、各ヌクレオシドユニット間

10

20

30

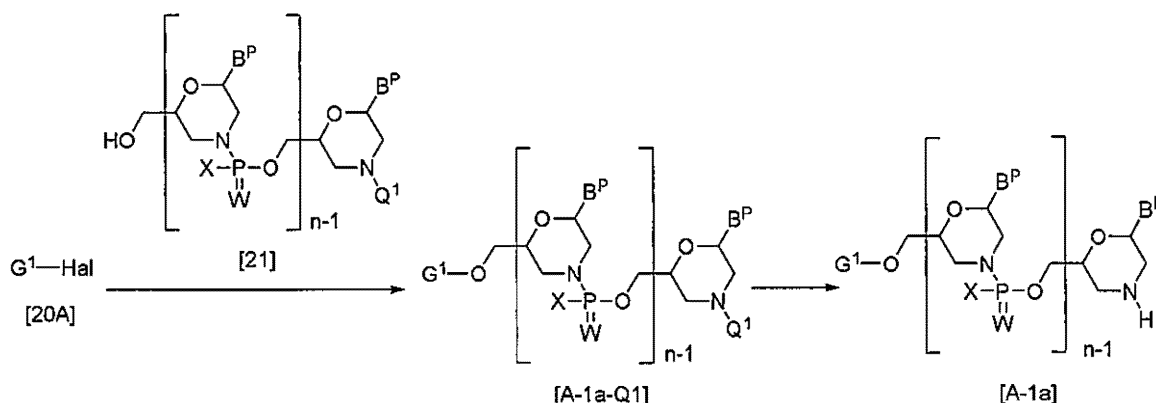
40

50

のリン結合がリン結合〔5〕である化合物〔A〕を、例えば、以下の（i）～（iv）に記載の方法に従って製造することができる。

【0105】

（i） Gがケイ素置換基であって、Tが単結合である、化合物〔A-1〕の製造
【化68】



〔式中、

n、B^P、Q¹、XおよびWは、前記と同義であり；

Halはハロゲンを表し；

G¹は、ケイ素置換基を表す。〕

上記一般式〔A-1a〕で表される化合物（以下、「化合物〔A-1a〕」という。）は、Gがケイ素置換基であって、Tが単結合である、化合物〔A-1〕である。

以下に、化合物〔A-1a〕の製造方法の一例を記載する。

【0106】

工程1 上記一般式〔A-1a-Q1〕で表される化合物（以下、「化合物〔A-1a-Q1〕」という。）の製造

上記一般式〔21〕で表される化合物（以下、「化合物〔21〕」という。）に上記一般式〔20A〕で表される化合物（以下、「化合物〔20A〕」という。）を用いて、化合物〔21〕の5'末端の水酸基にケイ素置換基を導入することにより、化合物〔A-1a-Q1〕を製造することができる。このケイ素置換基の導入反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0107】

工程2 化合物〔A-1a〕の製造

化合物〔A-1a-Q1〕を酸処理することにより、化合物〔A-1a〕を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔C-1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔A-1a-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0108】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

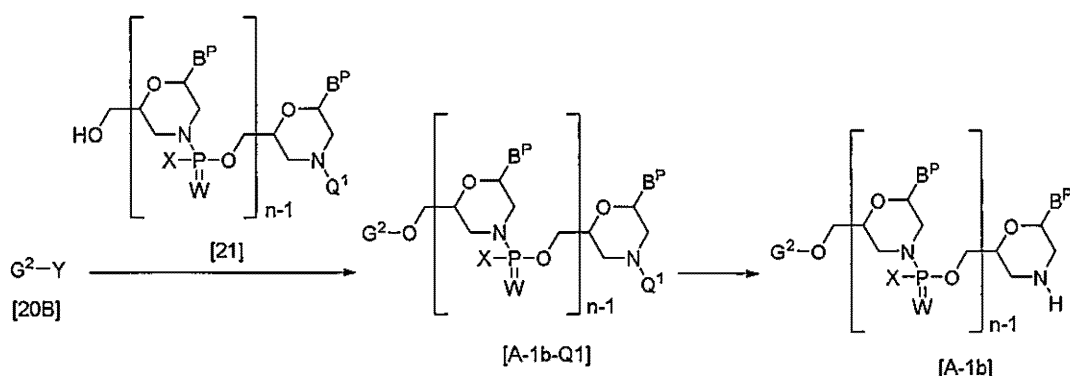
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔C-1〕の分子内の Q^1 の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔A-1a-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0109】

(ii) Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕であって、Tが単結合である、化合物〔A-1〕の製造

【化69】



〔式中、

n、B^P、Q¹、XおよびWは前記と同義であり；

G²は(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕を表し；および

Yは水酸基またはハロゲンを表す。]

【0110】

上記一般式〔A-1b〕で表される化合物(以下、「化合物〔A-1b〕」という。)は、Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕であり、Tが単結合である、化合物〔A-1〕である。

以下に、化合物〔A-1b〕の製造方法の一例を記載する。

【0111】

工程1 上記一般式〔A-1b-Q1〕で表される化合物(以下、「化合物〔A-1b-Q1〕」という。)の製造

化合物〔21〕を上記一般式〔20B〕で表される化合物(以下、「化合物〔20B〕」という。)と縮合することにより、化合物〔A-1b-Q1〕を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程においてYが水酸基である化合物〔20B〕を使用する場合、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、-20℃～100℃の範囲内で行うことができる。

本工程においてYがハロゲンである化合物〔20B〕を使用する場合、塩基の存在下において、-20℃～100℃の範囲内で行うことができる。

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1

ーエチルー３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、Ｏ－（ベンゾトリアゾールー１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾールー１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、１Ｈ－ベンゾトリアゾールー１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ピリジン、１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程においてＹが水酸基である化合物〔２０Ｂ〕を使用する場合には、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

本工程に使用しうる添加剤としては、例えば、４－ジメチルアミノピリジン、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分～２４時間の範囲内が適当である。

化合物〔２１〕および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物〔２０Ｂ〕１モルに対して１倍モル～１．５倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物〔２０Ｂ〕に対して１当量～１０当量の範囲内、好ましくは１当量～４当量の範囲内である。

【０１１２】

工程２ 化合物〔Ａ－１ｂ〕の製造

化合物〔Ａ－１ｂ－Ｑ１〕を酸処理することにより、化合物〔Ａ－１ｂ〕を製造することができる。

【０１１３】

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔Ｃ－１〕の分子内のＱ^１の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔Ａ－１ｂ－Ｑ１〕１モルに対して、例えば、モル比で１倍量～５００倍量の範囲内が適当であり、２倍量～２００倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、１，１－ジクロロエタン、１，２－ジクロロエタン、１，１，２－トリクロロエタン、１，２－ジクロロエチレン、２，２，２－トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【０１１４】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔Ｃ－１〕の分子内のＱ^１の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔Ａ－１ｂ－Ｑ１〕１モルに対して、例えば、モル比で１倍量～１００倍量の範囲内が適当であり、１倍量～５０倍量の範囲内が好ましい。

【０１１５】

（ｉｉｉ） Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基〔７〕であって、Ｔが置換基〔１１〕である、化合物〔Ａ－１〕の製造

10

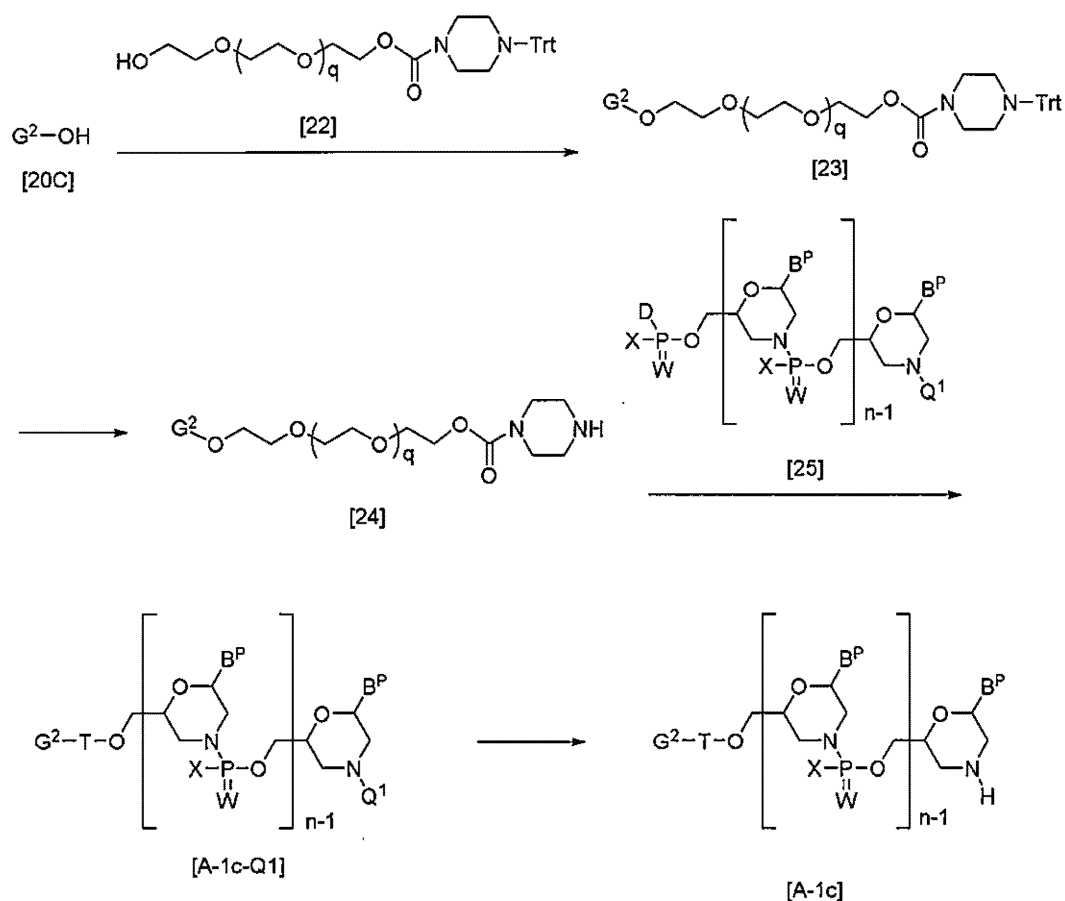
20

30

40

50

【化 7 0】



【式中、

n 、 q 、 B^P 、 D 、 G^2 、 Q^1 、 T 、 X および W は前記と同義であり；

Trt はトリチルである。]

【0116】

上記一般式 [A-1c] で表される化合物（以下、「化合物 [A-1c]」という。）は、 G が（１）長鎖アルキルカルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基 [7] であって、 T が置換基 [11] である、化合物 [A-1] である。

以下に、化合物 [A-1c] の製造方法の一例を記載する。

【0117】

工程 1 上記一般式 [23] で表される化合物（以下、「化合物 [23]」という。）の製造

上記一般式 [20C] で表される化合物（以下、「化合物 [20C]」という。）と上記一般式 [22] で表される化合物（以下、「化合物 [22]」という。）を縮合することにより、化合物 [23] を製造することができる。

化合物 [20C] はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物 [20C] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）などのエステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

なお、化合物 [22] は公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第 2014/03

30006A1を参照。)に準じて製造することができる。

また、公知の方法(例えば、国際公開公報第2014/077292A1を参照。)に準じて、Gが1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび/または長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルである、化合物[20C]を製造することができる。

【0118】

工程2 上記一般式[24]で表される化合物(以下、「化合物[24]」という。)の製造

化合物[23]を酸で分子内のトリチル基を脱離することにより、化合物[24]を製造することができる。

【0119】

工程3 上記一般式[A-1c-Q1]で表される化合物(以下、「化合物[A-1c-Q1]」という。)の製造

化合物[24]と上記一般式[25]で表される化合物(以下、「化合物[25]」という。)を縮合することにより、化合物[A-1c-Q1]を製造することができる。縮合反応、脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0120】

工程4 化合物[A-1c]の製造

化合物[A-1c-Q1]を酸処理することにより、化合物[A-1c]を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物[C-1]の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物[A-1c-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0121】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[C-1]の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[A-1c-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0122】

(iv) Gが置換基[7]であって、Tが単結合である、化合物[A-1]の製造

10

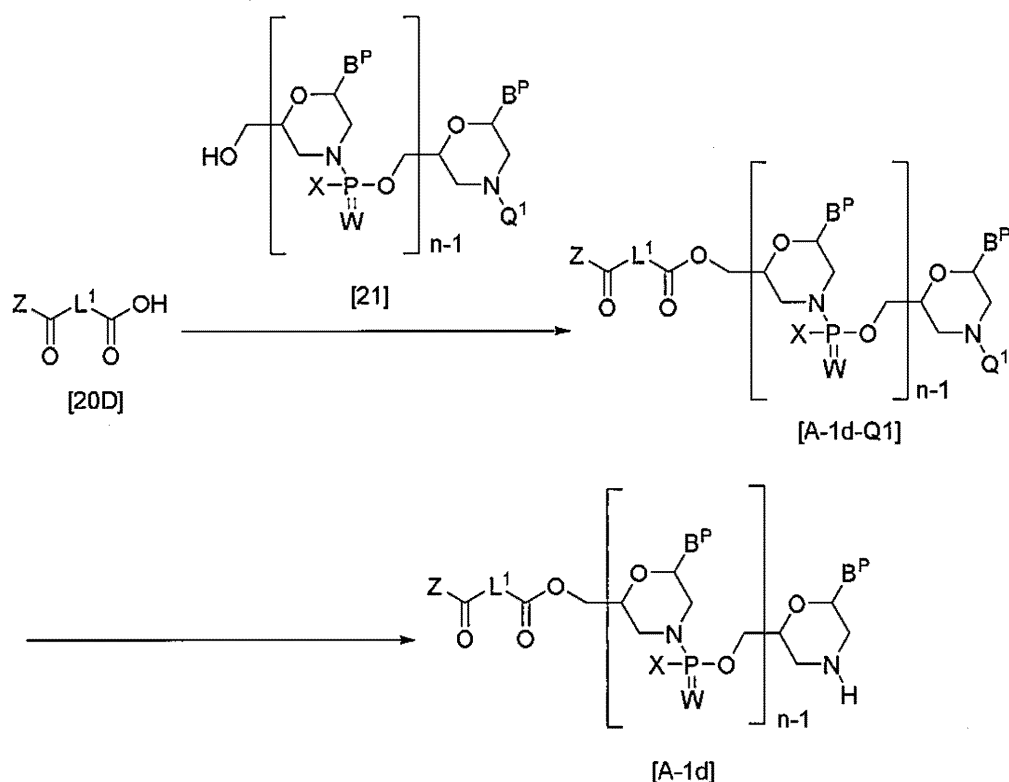
20

30

40

50

【化 7 1】



【式中、

n 、 B^P 、 L^1 、 Q^1 、 X 、 W および Z は前記と同義である。]

【0123】

上記一般式 [A-1d] で表される化合物（以下、「化合物 [A-1d]」という。）は、 G が置換基 [7] であって、 T が単結合である、化合物 [A-1] である。

以下に、化合物 [A-1d] の製造方法の一例を記載する。

【0124】

工程 1 上記一般式 [A-1d-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-1d-Q1]」という。）の製造

上記一般式 [20D] で表される化合物（以下、「化合物 [20D]」という。）を上記一般式 [21] で表される化合物（以下、化合物 [21]）という。）と縮合することにより、化合物 [A-1d-Q1] を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

化合物 [20D] はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物 [20D] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）など、エステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

化合物 [20D] を用いる場合には、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、 -20°C ～ 100°C の範囲内で反応を行うことができる。

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホス

ホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N，N－ジメチルアニリン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，0〕－7－ウンデセンなどの有機塩基を挙げることができる。

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、THF、1，4－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

10

本工程に使用しうる添加剤としては、例えば、4－ジメチルアミノピリジン、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

化合物〔21〕および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物〔20D〕1モルに対して1倍モル～1.5倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物〔20D〕に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

〔0125〕

20

工程2 化合物〔A－1d〕の製造

化合物〔A－1d－Q1〕を酸処理することにより、化合物〔A－1d〕を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔C－1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔A－1d－Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1，1－ジクロロエタン、1，2－ジクロロエタン、1，1，2－トリクロロエタン、1，2－ジクロロエチレン、2，2，2－トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

30

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔C－1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

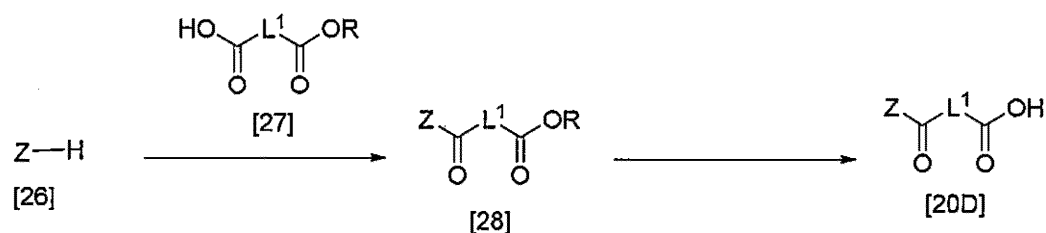
本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔A－1d－Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

〔0126〕

なお、例えば、以下に記載の製法に従って、化合物〔20D〕を製造することができる。

40

【化 7 2】



45 / 105

10

【式中、

L¹およびZは前記と同義であり；RはC₁－6アルキルを表す。】

【0127】

工程1 上記一般式〔28〕で表される化合物（以下、「化合物〔28〕」という。）の製造

上記一般式〔26〕で表される化合物（以下、「化合物〔26〕」という。）を上記一般式〔27〕で表される化合物（以下、「化合物〔27〕」という。）と縮合することによって、化合物〔28〕を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程に使用しうる試薬、反応条件などは、上記「化合物〔A－1b－Q1〕の製造」と同様のものを用いることができる。

【0128】

工程2 化合物〔20D〕の製造

化合物〔28〕をエステル加水分解することによって、化合物〔20D〕を製造することができる。エステル加水分解反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程に使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば、水やメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

本工程は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、20℃～100℃の範囲内で行われる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

【0129】

また、化合物〔26〕は、例えば、以下の（a）～（j）に記載の方法にしたがって製造することができる。

（a） 例えば、市販品として入手可能な1級アミン化合物を使用するか、または市販品として入手可能なハロゲン化アルキルをアミノ化することによって、Zが置換基〔8A〕であって、R^{8a}が水素原子であり、R^{8b}が長鎖アルキルである、化合物〔26〕を製造することができる。

（b） 例えば、市販品として入手可能な1級アミン化合物をアルキル化することによって、Zが置換基〔8A〕または置換基〔8B〕であって、R^{8a}がC₁－6アルキルであり、R^{8b}が、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルである、化合物〔26〕を製造することができる。アルキル化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

（c） 公知の方法（例えば、Cancer Res. , 2008 Nov 1 ; 68 (2

20

30

40

50

1) : 8843-8851、Chem. Sci. , 2016, 7, 2308-2321を参照。) に準じて、Zが置換基 [8C] である化合物 [26] を製造することができる。

(d) 例えば、フタル酸メチルを1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンと縮合し、その後水酸化ナトリウムなどのアルカリを用いてエステル部分を加水分解し、さらにZが置換基 [8A] である化合物 [26] と縮合した後、トリフルオロ酢酸などの酸を用いてtert-ブトキシカルボニル基を脱離することによって、Zが置換基 [8D] である化合物 [26] を製造することができる。縮合反応、アルカリを用いた加水分解反応、および酸を用いたtert-ブトキシカルボニル基の脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

(e) 例えば、エタン-1, 2-ジオールの片方のヒドロキシル基を、ハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することによって、Zが置換基 [8E] であって、R^{8e}が長鎖アルキル基である、化合物 [26] を製造することができる。

例えば、エタン-1, 2-ジオールの片方のヒドロキシル基を、長鎖アルキル-カルボニル化することによってZが置換基 [8E] であって、R^{8e}が長鎖アルキル-カルボニルである、化合物 [26] を製造することができる。長鎖アルキル-カルボニル化するために使用する化合物としては、例えば、対応するカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を使用することができる。反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミド) など、エステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

例えば、エタン-1, 2-ジオールの片方のヒドロキシル基を、化合物 [20C] と縮合することによって、Zが置換基 [8E] であって、R^{8e}が1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび/または長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイル基である、化合物 [26] を製造することができる。

(f) 例えば、エタン-1, 2-ジオールの代わりに2-アミノ-エタノールを用いて、上記Zが置換基 [8E] である化合物 (18) の製造方法と同様の方法に従って、Zが置換基 [8F] である化合物 [26] を製造することができる。

(g) 例えば、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル-フェニルアラニンを、Zが置換基 [8A] である化合物 [26] と縮合した後、ピペリジンで9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基を脱離することによって、Zが置換基 [8G] である化合物 [26] を製造することができる。縮合反応および9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基の脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

(h) 例えば、エタン-1, 2-ジオールの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンを用いて、上記Zが置換基 [8E] である化合物 [26] の製造方法と同様の方法に従って製造した後、分子内のtert-ブトキシカルボニル基を酸で脱保護することによって、Zが置換基 [8H] である化合物 [26] を製造することができる。

(i) 公知の方法 (例えば、日本特許第5705512号、Tetrahedron Letters, Vol. 53, 1936-1939 (2012)、国際公開公報第2014/189142A1、国際公開公報第2016/060135A1、国際公開公報第2016/140232A1を参照。) に従って、Zが置換基 [8I]、置換基 [8J]、置換基 [8K]、置換基 [8L]、置換基 [8N] である、化合物 [26] を製造することができる。

(j) 例えば、水酸基を有する9H-キサンテン-9-オンと水素化ナトリウムのような塩基で処理し、適当なハロゲン化-長鎖アルキルを作用することにより、対応する長鎖アルキルオキシを有する9H-キサンテン-9-オンを製造することができる。さらに置換されていてもよいフェニルマグネシウムブロミドを作用させることにより、Zが置換基 [8M] である化合物 [26] を製造することができる。なお、様々な置換基を有する、9H-キサンテン-9-オン誘導体またはフェニルマグネシウムブロミド誘導体を公知の方法に従って調整することにより、所望のZが置換基 [8M] である化合物 [26] を製造することができる。

[0130]

10

20

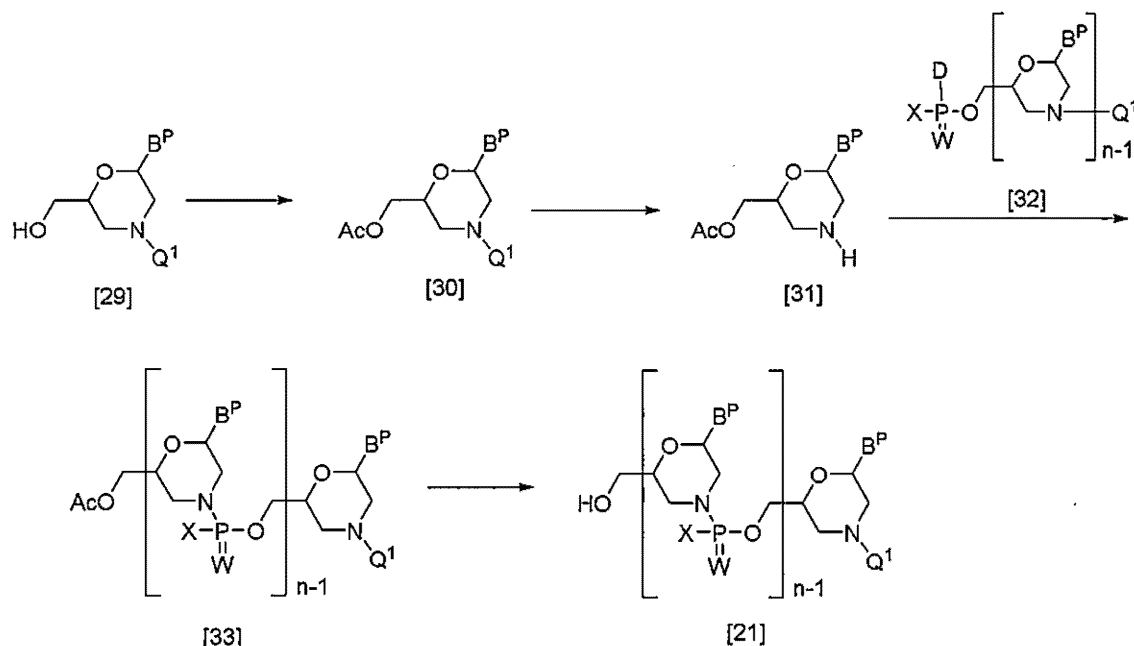
30

40

50

また、公知の方法（例えば、国際公開公報第 91 / 09033A1 を参照。）に準じて、 $n = 1$ である化合物 [21] を製造することができ、次に記載の方法に従って、 $n > 1$ である化合物 [21] を製造することができる。

【化 73】



【式中、

n 、 B^P 、 D 、 Q^1 、 X および W は前記と同義であり、

Ac はアセチルを表す。]

【0131】

工程 1 上記一般式 [30] で表される化合物（以下、「化合物 [30]」という。）の製造

塩基の存在下、上記一般式 [29] で表される化合物（例えば、国際公開公報第 91 / 09033A1 を参照。）を無水酢酸でアセチル化することにより、化合物 [30] を製造することができる。アセチル化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0132】

工程 2 上記一般式 [31] で表される化合物（以下、「化合物 [31]」という。）の製造

化合物 [30] を酸処理することにより、化合物 [31] を製造することができる。 Q^1 の脱離反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0133】

工程 3 上記一般式 [33] で表される化合物（以下、「化合物 [33]」という。）の製造

化合物 [31] を上記一般式 [32] で表される化合物（以下、「化合物 [32]」という。）と縮合することにより、化合物 [33] を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、国際公開公報第 91 / 09033A1 を参照。）に準じて行うことができる。なお、化合物 [32] は、例えば、公知の方法（例えば、国際公開公報第 91 / 09033A1 を参照。）に従って製造することができる。

【0134】

工程 4 化合物 [21] の製造

例えば、ナトリウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドを用いて、化合物 [33] のアセチル基を選択的に脱離することにより、化合物 [21] を製造することができる。アセチルの脱離反応はそれ自体公知の方法（例えば、*Tetrahedron Letters*, Vol. 50, 1751-1753 (2009) を参照。）に準じて行うことができる。

【0135】

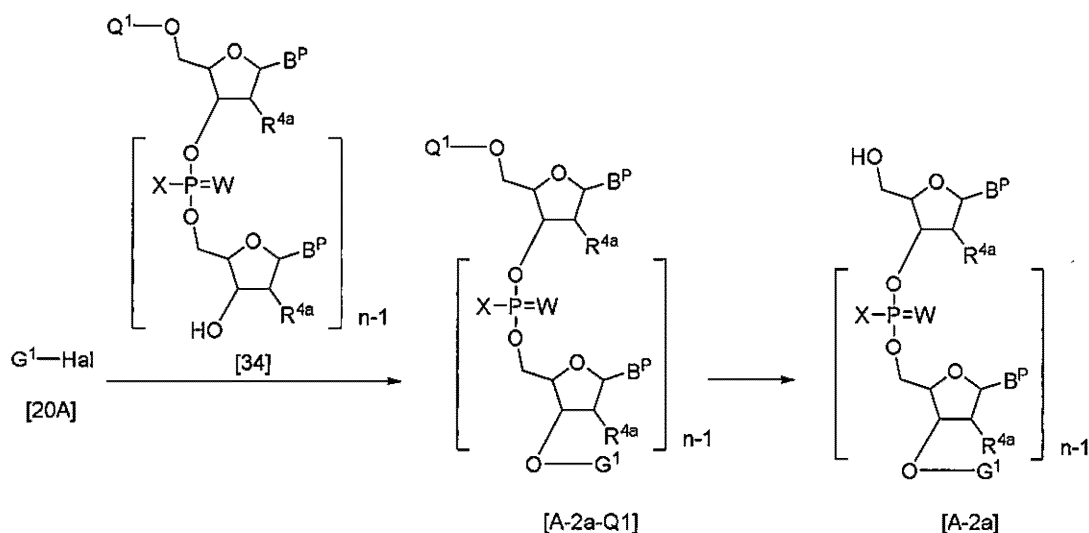
(J-2) 化合物[A-2]の製造

ヌクレオシドユニット [4a]、ヌクレオシドユニット [4b] およびヌクレオシドユニット [4c] からなる群から選択される1個～複数個のヌクレオシドユニットで構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合 [5] である化合物 [A] を、例えば、以下の (i) ~ (iv) に記載の方法に従って製造することができる。

【0136】

(i) Gがケイ素置換基であって、Tが単結合である、化合物[A-2]の製造

【化74】



[式中、

n 、 B^P 、 G^1 、 Hal 、 Q^1 、 R^{4a} 、 X および W は、前記と同義である。]

上記一般式 [A-2a] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2a]」という。）は、 G がケイ素置換基であって、 T が単結合である、化合物 [A-2] である。

以下に、化合物 [A-2a] の製造方法の一例を記載する。

【0137】

工程1 上記一般式 [A-2a-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2a-Q1]」という。）の製造

上記一般式 [34] で表される化合物（以下、「化合物 [34]」という。）に化合物 [20A] を用いて、化合物 [34] の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の水酸基にケイ素置換基を導入することにより、化合物 [A-2a-Q1] を製造することができる。このケイ素置換基の導入反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0138】

工程2 化合物 [A-2a] の製造

化合物 [A-2a-Q1] を酸処理することにより、化合物 [A-2a] を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物 [D-2] の分子内の Q^1 の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物 [A-2a-Q1] 1モルに対して、

例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0139】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

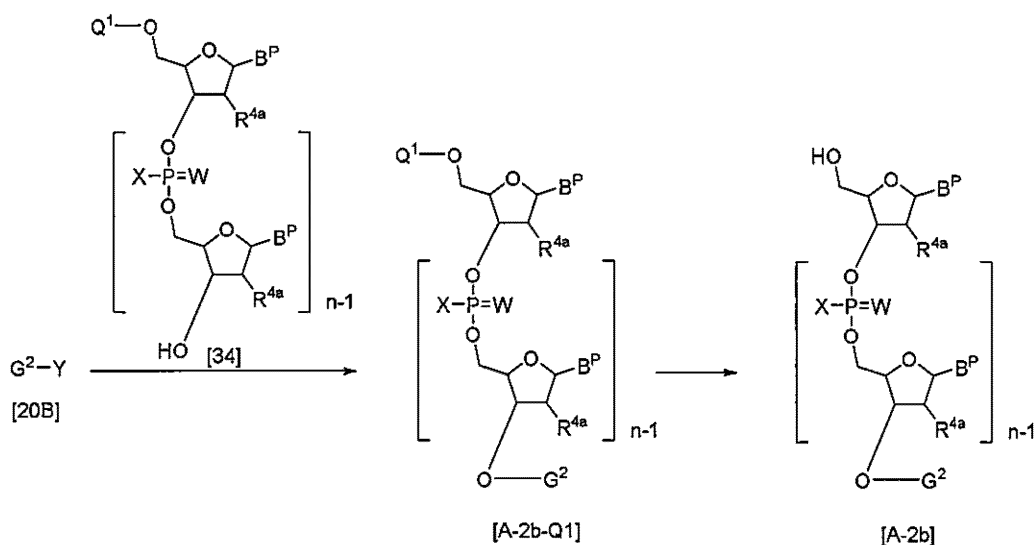
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[D-2]」の分子内の Q^1 の脱離反応において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[A-2a-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0140】

(ii) Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基[7]であって、Tが単結合である、化合物[A-2]の製造

【化75】



[式中、

n、B^P、G²、Q¹、R^{4a}、X、YおよびWは前記と同義である。]

【0141】

上記一般式[A-2b]で表される化合物(以下、「化合物[A-2b]」という。)は、Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基[7]であって、Tが単結合である、化合物[A-2]である。

【0142】

以下に、化合物[A-2b]の製造方法の一例を記載する。

【0143】

工程1 上記一般式[A-2b-Q1]で表される化合物(以下、「化合物[A-2b-Q1]」という。)の製造

化合物[20B]を化合物[34]と縮合することにより、化合物[A-2b-Q1]を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程においてYが水酸基である化合物[20B]を使用する場合、塩基の存在または

非存在下において、縮合剤を使用して、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うことができる。

本工程においてYがハロゲンである化合物〔20B〕を使用する場合、塩基の存在において、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行うことができる。

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

10

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程においてYが水酸基である化合物〔20B〕を使用する場合には、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

20

使用しうる添加剤としては、例えば、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

化合物〔20B〕および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物〔34〕1モルに対して1倍モル～1.5倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物〔34〕に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

【0144】

工程2 化合物〔A-2b〕の製造

30

化合物〔A-2b-Q1〕を酸処理することにより、化合物〔A-2b〕を製造することができる。

【0145】

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔D-2〕の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔A-2b-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレン、2, 2, 2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

40

【0146】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

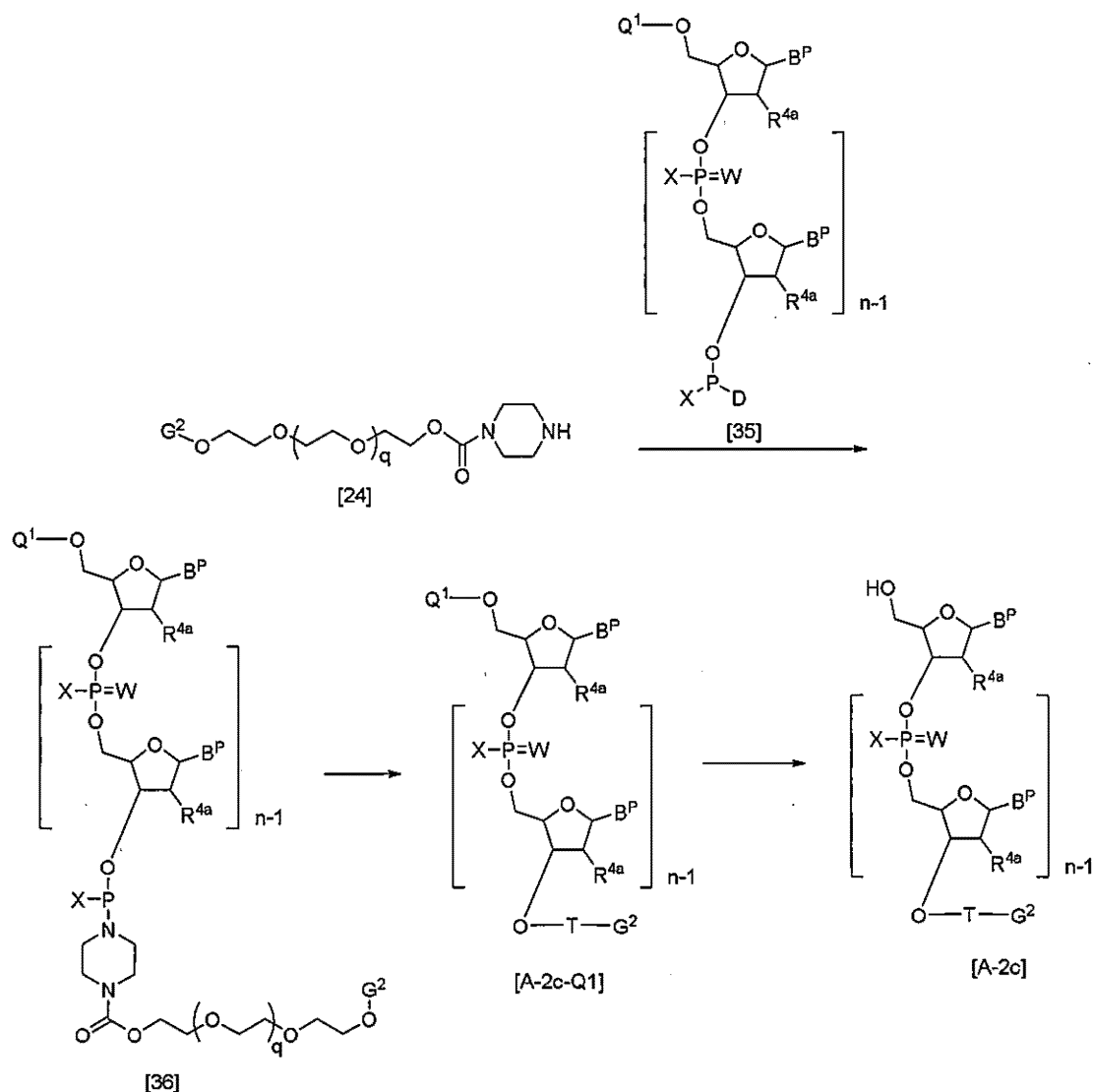
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔D-2〕の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔A-2b-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0147】

50

(iii) Gが(1)長鎖アルキルカルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕であり、Tが置換基〔11〕である、化合物〔A-2〕の製造
 【化76】



〔式中、

n、q、B^P、D、G²、Q¹、R^{4a}、T、XおよびWは前記と同義である。〕

【0148】

上記一般式〔A-2c〕で表される化合物（以下、「化合物〔A-2c〕」という。）は、Gが(1)長鎖アルキルカルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕であり、Tが置換基〔11〕である、化合物〔A-2〕である。

【0149】

以下に、化合物〔A-2c〕の製造方法の一例を記載する。

【0150】

工程1 上記一般式〔36〕で表される化合物（以下、「化合物〔36〕」という。）の製造

10

20

30

40

50

化合物〔24〕と上記一般式〔35〕で表される化合物（以下、「化合物〔35〕」という。）を縮合することにより、化合物〔36〕を製造することができる。縮合反応、脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0151】

工程2 上記一般式〔A-2c-Q1〕で表される化合物（以下、「化合物〔A-2c-Q1〕」という。）の製造

化合物〔36〕に酸化剤を作用させることによって、化合物〔A-2c-Q1〕を製造することができる。酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

「酸化剤」としては、例えば、ヨウ素、tert-ブチルヒドロペルオキシドを挙げることができる。また、本工程で使用しうる酸化剤は、0.05～2Mの濃度になるように適当な溶媒で希釈して使用することもできる。溶媒としては、特に限定されないが、ピリジン、テトラヒドロフラン、水またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。例えば、ヨウ素／水／ピリジン－テトラヒドロフランあるいはヨウ素／ピリジン－酢酸や過酸化剤（tert-ブチルハイドロパーオキシド／メチレンクロライドなど）を用いることができる。

反応温度は、20℃～50℃が好ましい。

反応時間は、使用する酸化剤の種類、反応温度によって異なるが、通常1分～30分が適当である。

酸化剤の使用量は、化合物〔36〕に対して1～100倍モル量がよく、より好ましくは10～50倍モル量である。

【0152】

工程3 化合物〔A-2c〕の製造

化合物〔A-2c-Q1〕を酸処理することにより、化合物〔A-2c〕を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔D-2〕の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔A-2c-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔D-2〕の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔A-2c-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0153】

（iv） Gが置換基〔7〕であって、Tが単結合である、化合物〔A-2〕の製造

10

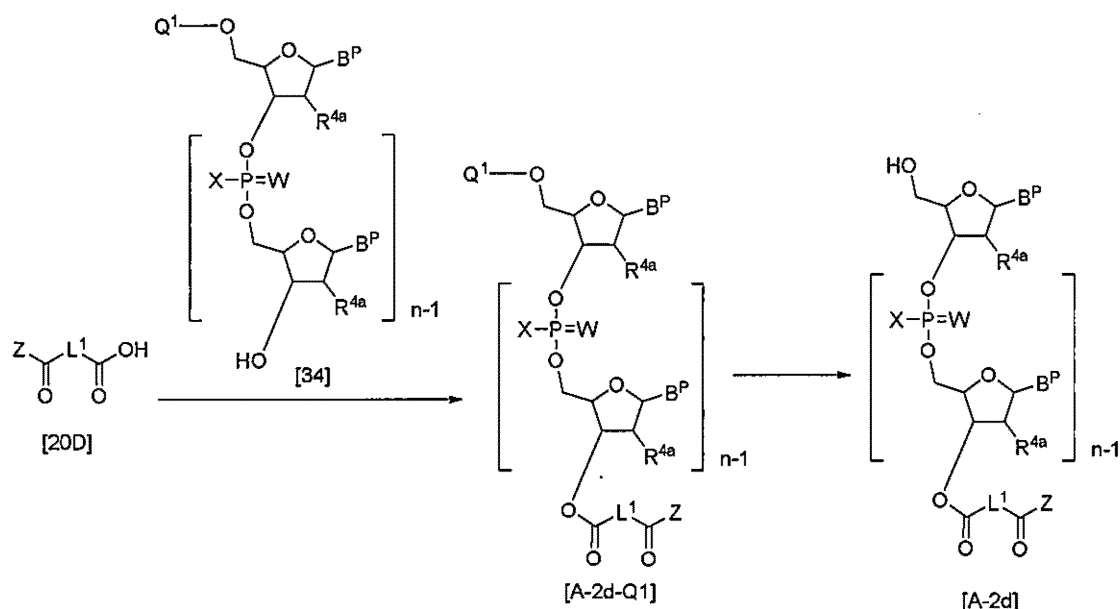
20

30

40

50

【化 7 7】



10

20

【式中、

n 、 B^{P} 、 L^1 、 Q^1 、 $\text{R}^{4\text{a}}$ 、 X 、 W および Z は前記と同義である。]

上記一般式 [A-2d] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2d]」という。）は、 G が置換基 [7] であって、 T が単結合である、化合物 [A-2] である。

【0154】

以下に、化合物 [A-2d] の製造方法の一例を記載する。

【0155】

30

工程 1

化合物 [20D] を化合物 [34] と縮合することにより、上記一般式 [A-2d-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2d-Q1]」という。）を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

化合物 [20D] はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物 [20D] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）など、エステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

化合物 [20D] を用いる場合には、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲内で反応を行うことができる。

40

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。

50

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

本工程に使用しうる添加剤としては、例えば、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

化合物[20D]および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物[34] 1モルに対して1倍モル～1.5倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物[34]に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

【0156】

工程2

化合物[A-2d-Q1]を酸処理することにより、化合物[A-2d]を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物[A-2d-Q1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[A-2d-Q1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0157】

また、公知の方法(Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry)に準じて、n=1である化合物[34]を製造することができる。また、公知の方法(例えば、米国特許出願公開公報第2010/273999A1を参照。)に従って、n>1である化合物[34]を製造することができる。

【0158】

化合物「A-2」は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット[4a]である化合物であるが、ヌクレオシドユニット[4a]の全てまたは一部がヌクレオシドユニット[4b]またはヌクレオシドユニット[4c]に置き換わった化合物も、上記と同様の方法を用いることによって製造することができる。

【0159】

(K) 化合物[B]の製造

化合物[B]は、例えば、化合物[B]に対応する化合物が有する水酸基に置換基[1]を公知の方法に従って導入することにより製造される。

【0160】

以下に、代表的な例を紹介し、化合物[B]の製造方法を説明する。

10

20

30

40

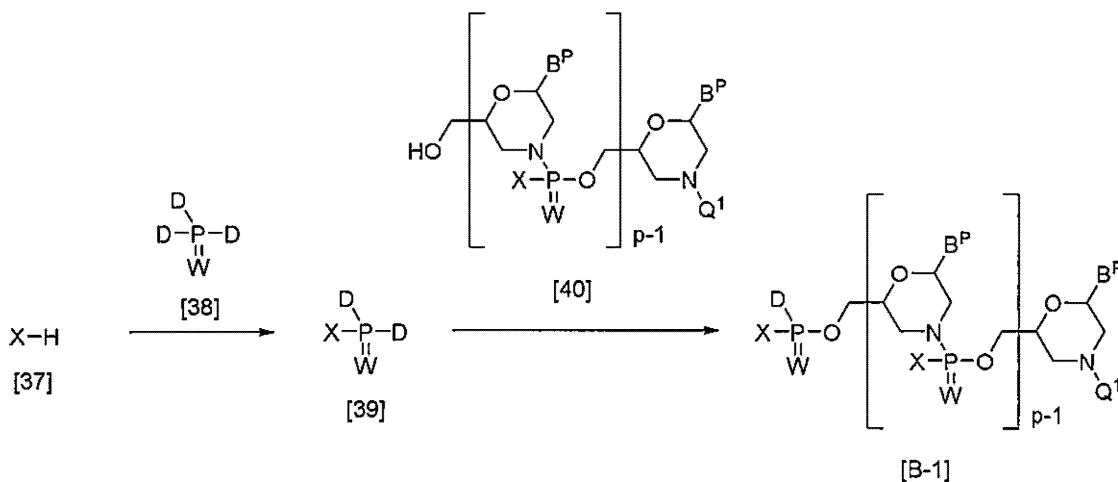
50

【 0 1 6 1 】

(K - 1) 化合物 [B - 1] の製造

1 個～複数個のヌクレオシドユニット [4 h] で構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合 [5] である化合物 [B] を、例えば、次に記載の方法に従って製造することができる。

【化 7 8】



【式中、

p、B^P、Q¹、D、XおよびWは前記と同義である。】

【 0 1 6 2 】

工程 1 上記一般式 [3 9] で表される化合物（以下、「化合物 [3 9] 」という。）の製造

上記一般式 [3 7] で表される化合物（以下、「化合物 [3 7] 」という。）を上記一般式 [3 8] で表される化合物（以下、「化合物 [3 8] 」という。）と縮合することによって、化合物 [3 9] を製造することができる。当該縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第 2 0 1 4 / 0 3 3 0 0 0 6 A 1、国際公開公報第 2 0 1 2 / 0 4 3 7 3 0 A 1、国際公開公報第 2 0 1 3 / 0 8 2 5 4 8 A 1を参照。）に準じて実施することができる。

【 0 1 6 3 】

工程 2 化合物 [B - 1] の製造

上記一般式 [4 0] で表される化合物（以下、「化合物 [4 0] 」という。）を化合物 [3 9] と縮合することによって、化合物 [B - 1] を製造することができる。当該縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第 2 0 1 4 / 0 3 3 0 0 0 6 A 1、国際公開公報第 2 0 1 2 / 0 4 3 7 3 0 A 1、国際公開公報第 2 0 1 3 / 0 8 2 5 4 8 A 1、国際公開公報第 9 1 / 0 9 0 3 3 A 1を参照。）に準じて実施することができる。

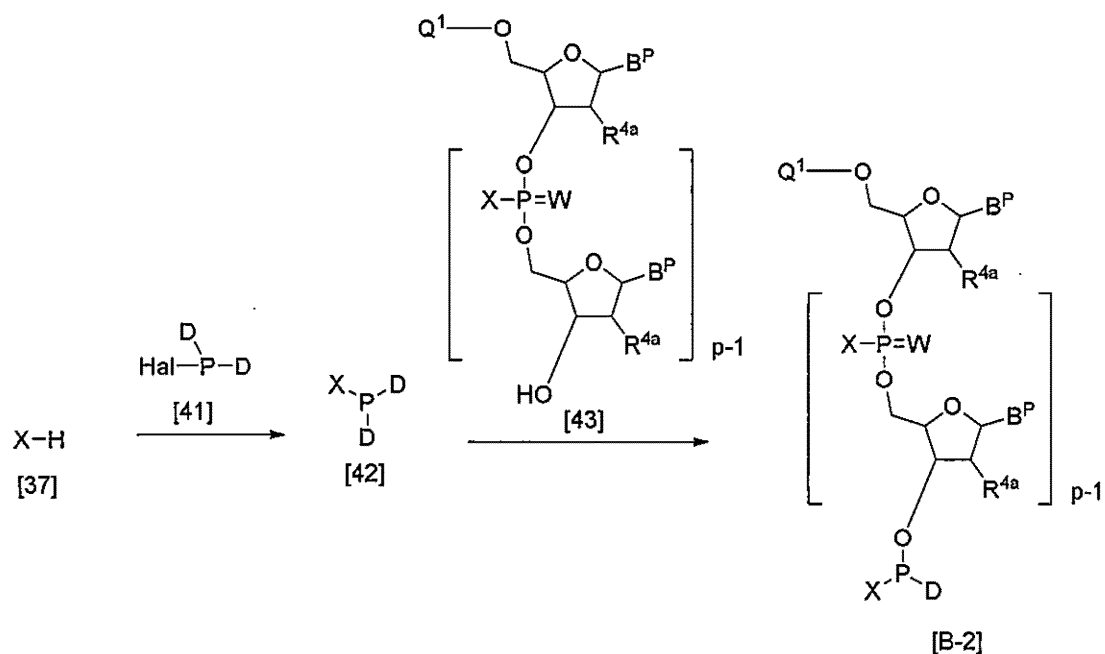
なお、前記化合物 [2 1] の製造方法と同様の方法を用いることによって、化合物 [4 0] を製造することができる。

【 0 1 6 4 】

(K - 2) 化合物 [B - 2] の製造

ヌクレオシドユニット [4 e]、ヌクレオシドユニット [4 f] およびヌクレオシドユニット [4 g] からなる群から選択される 1 個～複数個のヌクレオシドユニットで構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合 [5] である化合物 [B] を、例えば、以下に記載の方法に従って製造することができる。

【化 7 9】



【式中、

p、B^P、Hal、Q¹、D、R^{4a}、XおよびWは前記と同義である。】

【0165】

工程1 上記一般式〔42〕で表される化合物（以下、「化合物〔42〕」という。）の製造

化合物〔37〕を上記一般式〔41〕で表される化合物（以下、「化合物〔41〕」という。）と反応することによって、化合物〔42〕を製造することができる。当該反応はそれ自体公知の方法（例えば、Helvetica Chimica Acta, Vol. 70, 175-186 (1987)、国際公開公報第2003/106468A1、Acta Nature, 6, 116-118 (2014)、Russian Journal of General Chemistry, Vol. 67, No. 1, 62-64 (1997)を参照。）に準じて行うことができる。

【0166】

工程2 化合物〔B-2〕の製造

公知の方法に従って、化合物〔42〕に上記一般式〔43〕で表される化合物（以下、「化合物〔43〕」という。）を作用させ、3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の水酸基にリン原子を含む置換基を導入することによって、化合物「B-2」を実施することができる。

本工程において、必要に応じて、活性化剤を使用することもできる。

本工程に使用する溶媒としては、特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランを挙げることができる。

化合物〔42〕の使用量は、化合物〔43〕に対して、1～20倍モル量が適当であり、1～10倍モル量が好ましい。

「活性化剤」としては、例えば、1H-テトラゾール、5-エチルチオテトラゾール、4,5-ジクロロイミダゾール、4,5-ジシアノイミダゾール、ベンゾトリアゾールトリフラート、イミダゾールトリフラート、ピリジニウムトリフラート、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、2,4,6-コリジン/N-メチルイミダゾールを挙げることがで

30

40

50

きる。

「活性化剤」の使用量は、化合物〔43〕に対して、1～20倍モル量が適当であり、1～10倍モル量が好ましい。

反応温度は、0℃～120℃が適当である。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

【0167】

化合物〔B-2〕は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット〔4e〕である化合物であるが、ヌクレオシドユニット〔4e〕の全てまたは一部がヌクレオシドユニット〔4f〕またはヌクレオシドユニット〔4g〕に置き換わった化合物も、上記と同様の方法に従って製造することができる。

10

【実施例】

【0168】

以下に、実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

なお、「変換収率(%)」とは原料が目的物に変換された割合を意味し、「{高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」という。)で検出された目的物に対応するピーク面積(%)} ÷ {HPLCで検出された原料に対応するピーク面積(%) + HPLCで検出された目的物に対応するピーク面積(%)} × 100」で算出される。

HPLCの条件：

20

生成物は0.5mgをアセトニトリルまたは20%水／アセトニトリルに溶解し、以下の条件でHPLC分析を行ない、カップリング効率は、HPLCにてUV=264nmでの吸収によって得られるピーク面積の積分値を用いることにより算出した。

<ODS条件>

Column: Waters XBridge C18 (2.5 μm, 4.6 × 50 mm), 60℃

検出波長: 264 nm

移動相A: 20 mM AcONH4 aq.

移動相B: MeCN

流速: 0.75 mL/min

30

グラジェント: 40-95% B (0-15 min) 95% B (15-24 min) 40% B (24-30 min)

LC/MSの条件：

使用機器 超高速流体クロマトグラフACQUITY UPLC (waters)

四重極飛行時間型質量分析計SYNAPT-MS (waters)

Column: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 × 50 mm (waters)

温度: 50℃

流速: 0.2 mL/min

40

移動相: 10 mM アンモニア水

移動相: MeCN

グラジェント: 50-95% B (4 min)

検出器1: UV 264 nm

検出器2: 四重極飛行時間型質量分析計

イオン化法: ESI+

測定範囲: 100-2000 m/z

【0169】

実施例1

4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸[(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2

50

－イル] メチル (以下、「G1-suc-morT-OFF」という。)

【0170】

工程1 4- (オクタデシルアミノ) - 4-オキソブタン酸 (以下、「G1-suc」という。) の製造

オクタデカン-1-アミン (21.94 g) のジクロロメタン (500 mL) 溶液中に、無水コハク酸 (8.96 g, 1.1 eq) とトリエチルアミン (17 mL, 1.5 eq) を加え、室温で7時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にアセトン150 mL 加え、16時間攪拌した。沈殿物を吸引ろ過し、アセトンで洗浄 (400 mL) 後、30℃で3時間減圧乾燥し、G1-suc (29.1 g, 96.6%) を白色粉体として得た。

【0171】

工程2 4- (オクタデシルアミノ) - 4-オキソブタン酸 [(2S, 6R) - 6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル] メチル (以下、「G1-suc-morT-OFF」という。) の製造

G1-suc (14.4 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (8.56 g, 1.2 eq) を加えて室温で攪拌した。その後、1- ((2R, 6S) - 6- (ヒドロキシメチル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル) - 5-メチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (以下、「morT-OH」という。) (18 g, 1.0 eq) および4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン 4.57 g を加えて、70℃湯浴上で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、0.1 M のリン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて暫く攪拌した後、水層を除き、有機層を0.1 M のリン酸二水素ナトリウム水溶液および水で二倍希釈した飽和食塩水で1回ずつ洗浄した。水層を1つにまとめてジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、溶媒を溜去し、減圧乾燥し4- (オクタデシルアミノ) - 4-オキソブタン酸 [(2S, 6R) - 6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル] メチル (以下、「G1-suc-morT-ON」という。) (白色アモルファス、28.1 g, 89.5%) を得た。これをジクロロメタン140 mL に溶かし氷浴上で攪拌しながら2, 2, 2-トリフルオロエタノール20 mL およびトリイソプロピルシラン10.3 mL を加えて暫く攪拌した後、トリフルオロ酢酸5.1 mL を滴下した。滴下終了から1時間後に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液100 mL に氷を加えて冷却した液に攪拌しながら反応液を注ぎこんだ。水層がpH 7~8である事を確認後、ジクロロメタンを用いて水層から抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過し濃縮した。ジクロメタン-メタノール混液を移動相として用いてシリカゲルでカラムクロマト精製を行い、減圧乾燥する事で、G1-suc-morT-OFFを粉末として19.89 g 得た。

【0172】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.90 (1H, bs) ; 7.25 (1H, d, $J=1.6$ Hz) ; 5.72 (1H, dd, $J=9.6$ Hz, 2.6 Hz) ; 5.65 (1H, m) ; 4.14 (2H, d, $J=5.2$ Hz) ; 3.98 (1H, m) ; 3.23 (2H, dd, $J=12.8$ Hz, 7.0 Hz) ; 3.12 (2H, dd, $J=12$ Hz, 2.6 Hz) ; 2.95 (2H, dd, $J=12.8$ Hz, 1.8 Hz) ; 2.60~2.75 (4H, m) ; 2.47 (2H, t, $J=6.8$ Hz) ; 1.95 (3H, d, $J=1.6$ Hz) ; 1.48 (2H, m) 、1.21~1.34 (29H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=6.4$ Hz)

ESI-MS (+) : 593.36 (M+H)

【0173】

実施例2 コハク酸 { [(2S, 6R) - 6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イル) モルホリン-2-イル] メチル } { 2-オクタデカノイルオキシ-1- [(オクタデカノイルオキシメチル) エチル] } (以下、「G2-suc-morT-OFF」という。)

【0174】

工程1 4-((1,3-ビス(ステアロイルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-4-オキソブタン酸(以下、「G2-suc」という。)の製造

2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジイル ジステアラート 1g (1.60mmol) にジクロロメタン (8mL) を加え、ついで無水コハク酸 176mg (1.76mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 293mg (2.40mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸2水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、G2-sucを得た (1.40g)。

【0175】

工程2 コハク酸 { [(2S,6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-トリチル-モルホリン-2-イル]メチル} {2-オクタデカノイルオキシ-1-[(オクタデカノイルオキシメチル)エチル]} (以下、「G2-suc-morT-ON」という。)の製造

G2-suc (900mg, 1.24mmol) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 277mg (1.45mmol) にジクロロメタン (5.2mL) を加え、ついでmorT-OH 500mg (1.03mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 132mg (1.09mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液に0.1Mのリン酸2水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G2-suc-morT-ONを得た (1.09g, 89%)。

【0176】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.04 (1H, s); 7.17~7.51 (15H, m); 6.98 (1H, s); 6.12 (1H, dd, $J=9.6\text{ Hz}$, 2.4 Hz); 5.25 (1H, m); 4.34~4.37 (1H, m); 4.26~4.30 (2H, m); 4.11~4.16 (2H, m); 4.00~4.08 (2H, m); 3.35 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$); 3.10 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$); 2.60 (4H, s); 2.30 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); 1.83 (3H, s); 1.38~1.44 (2H, m); 1.24 (60H, m); 0.87 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0177】

工程3 G2-suc-morT-OFFの製造

G2-suc-morT-ONにジクロロメタン (4.2mL) を加え、0℃で攪拌した。ついでトリイソプロピルシラン 127 μL (0.62mmol)、トリフルオロ酢酸 64 μL (0.82mmol) を0℃で加え、室温で1時間攪拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G2-suc-morT-OFFを得た (373mg, 95%)。

【0178】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.04 (1H, bs); 7.24 (1H, s); 5.70 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$); 5.21~5.26 (1H, m); 4.28~4.31 (2H, m); 4.13~4.17 (4H, m); 3.96~4.00 (1H, m); 3.11 (1H, dd, $J=12.4$, 2 Hz); 2.94 (1H, dd, $J=12.8$, 2.4 Hz); 2.57~2.65 (6H, m); 2.32 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); 1.95 (3H, s); 1.25 (60H, m); 0.88 (6H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0179】

実施例3 [(2S,6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル]メチル]コハク酸1,3-ビス

10

20

30

40

50

ス（オレオイルオキシ）プロパン-2-イル（以下、「G3-suc-morT-OFF」という。）

【0180】

工程1 [{ (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル } メチル] コハク酸1, 3-ビス（オレオイルオキシ）プロパン-2-イル（以下、「G3-suc-morT-ON」という。）の製造

2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイルジオレエートを原料に、実施例2の工程1と同様の方法で4-（（1, 3-ビス（オレオイルオキシ）プロパン-2-イル）オキシ）-4-オキソブタン酸（以下、「G3-suc」という。）を製造した。ついで実施例2工程2と同様の方法でG3-suc-morT-ONを製造した。

【0181】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.00 (1H, s) ; 7.17~7.51 (15H, m) ; 6.99 (1H, s) ; 6.09~6.12 (1H, m) ; 5.29~5.38 (4H, m) ; 5.20~5.25 (1H, m) ; 4.33~4.37 (1H, m) ; 4.26~4.30 (2H, m) ; 4.12~4.16 (2H, m) ; 4.00~4.09 (2H, m) ; 3.35 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$) ; 2.15 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$) ; 2.60 (4H, m) ; 2.30 (4H, t, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 1.97~2.02 (8H, m) ; 1.83 (3H, s) ; 1.57~1.61 (2H, m) ; 1.28 (44H, m) ; 0.89 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0182】

工程2 G3-suc-morT-OFFの製造

実施例2工程3と同様の方法で製造した。

【0183】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.97 (1H, bs) ; 7.24 (1H, s) ; 5.69~5.72 (1H, m) ; 5.29~5.38 (4H, m) ; 5.21~5.25 (1H, m) ; 4.27~4.31 (2H, m) ; 4.13~4.17 (4H, m) ; 3.97~3.99 (1H, m) ; 3.11 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$) ; 2.94 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$) ; 2.57~2.67 (4H, m) 2.31 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.99~2.00 (11H, m) ; 1.26~1.29 (46H, m) ; 0.87 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0184】

実施例4 4-オキソ-4-（4-ステアロイルピペラジン-1-イル）ブタン酸 { (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル) モルホリン-2-イル } メチル（以下、「G4-suc-morT-OFF」という。）

工程1 4-オキソ-4-（4-ステアロイルピペラジン-1-イル）ブタン酸（以下、「G4-suc」という。）の製造

ステアリン酸1.68 g (5.91 mmol)、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩1.13 g (5.91 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.79 g (5.91 mmol) にテトラヒドロフラン26 mLを加え、ついでトリエチルアミン1.45 mL (10.7 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル1 g (5.37 mmol)を加え、室温で16時間攪拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-ステアロイルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た (1.64 g ; 67%)。これにジクロロメタン18 mLを加え0℃で攪拌し、トリフルオロ酢酸2.77 mL (36.2 mmol)を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、1-（ピペラジン-1-イル）オクタデカン-1-オンを得た (1.30 g

10

20

30

40

50

)。粗体 1.3 g (3.70 mmol) にジクロロメタン 18 mL を加え、ついで無水コハク酸 0.41 g (4.10 mmol)、トリエチルアミン 0.77 mL (5.50 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌。反応終了後、反応液を留去、残渣にアセトンを加えて室温で 16 時間スラリー洗浄。不溶物を吸引ろ過で集め、アセトンで洗浄、乾燥し、G4-suc を得た (1.20 g)。

【0185】

工程 2 4-オキソ-4-(4-ステアロイルピペラジン-1-イル)ブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル(以下、「G4-suc-morT-ON」という。)の製造

G4-suc (982 mg, 2.17 mmol) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 555 mg (2.90 mmol) にテトラヒドロフラン (10 mL) を加え 70℃ で攪拌した。ついで morT-OH (1 g, 2.07 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 265 mg (2.17 mmol) を加え、70℃ で 30 分攪拌した。反応終了後、室温に放冷し、反応液に 0.1 M のリン酸 2 水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G4-suc-morT-ON を得た (1.68 g, 89%)。

【0186】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.00 (1H, s) ; 7.16~7.50 (15H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.10 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$) ; 4.34~4.36 (1H, m) ; 4.04 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$) ; 3.57~3.64 (4H, m) ; 3.44~3.48 (4H, m) ; 3.32~3.34 (1H, m) ; 3.09~3.12 (1H, m) ; 2.60~2.64 (4H, m) ; 2.31 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.82 (3H, s) ; 1.23~1.42 (32H, m) ; 0.86 (3H, t, $J=6.8$)

【0187】

工程 3 G4-suc-morT-OFF の製造

実施例 2 の工程 3 と同様の方法で製造した。

【0188】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.32 (1H, bs) ; 7.23 (1H, s) ; 5.67~5.70 (1H, m) ; 4.12~4.19 (2H, m) ; 3.96~4.01 (1H, m) ; 3.47~3.67 (8H, m) 3.10~3.13 (1H, m) ; 2.95~2.98 (1H, m) ; 2.60~2.72 (4H, m) ; 2.33 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 1.95 (3H, s) ; 1.25~1.31 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0189】

実施例 5 4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸[(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル]メチル(以下、「G5-tpa-morT-OFF」という。)

工程 1 4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸[(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル]メチル(以下、「G5-tpa-morT-ON」という。)の製造

4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸を用い、実施例 2 の工程 2 と同様の方法で製造した。

【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.24 (1H, s) ; 7.97 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$) ; 7.77 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$) ; 7.17~7.46 (15H, m) ; 6.95 (1H, s) ; 6.12~6.16 (1H, m) ; 4.49~4.51 (1H, m) ;

10

20

30

40

50

4.25~4.33 (2H, m); 3.42~3.47 (2H, m); 3.35~3.38 (1H, m); 3.21~3.24 (1H, m); 1.79 (3H, s); 1.23~1.44 (34H, m); 0.86 (3H, t, J=6.8 Hz)

【0191】

工程2 G5-tpa-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で製造した。

【0192】

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.24 (1H, bs); 8.11 (2H, d, J=8.4 Hz); 7.84 (2H, d, J=8.4 Hz); 7.24 (1H, s); 6.14~6.17 (1H, m); 5.74~5.77 (1H, m); 4.40~4.45 (2H, m); 4.13~4.19 (1H, m); 3.45~3.50 (2H, m); 3.14~3.18 (1H, m); 3.05~3.08 (1H, m); 1.93 (3H, s); 1.26~1.41 (34H, m); 0.89 (3H, t, J=7.6 Hz)

【0193】

実施例6 4-(4-(4-(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G6-suc-morT-OFF」という。)

工程1 4-(4-(4-(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタン酸(以下、「G6-suc」という。)の製造

ステアリン酸のかわりに4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸を用い、実施例4の工程1と同様の方法で製造した。

【0194】

工程2 4-[4-{4-(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル}ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル(以下、「G6-suc-morT-ON」という。)の製造

実施例2の工程2と同様の方法で製造した。

【0195】

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.08 (1H, bs); 7.81 (2H, d, J=7.6 Hz); 7.16~7.50 (17H, m); 6.97 (1H, s); 6.08~6.10 (1H, m); 4.33~4.39 (1H, m); 4.02~4.04 (2H, m); 3.31~3.79 (11H, m); 3.08~3.11 (1H, m); 2.60~2.69 (4H, m); 1.81 (3H, s); 1.23~1.44 (34H, m); 0.86 (3H, t, J=6.4 Hz)

【0196】

工程3 G6-suc-morT-OFFの製造

G6-suc-morT-ON 493 mg (0.47 mmol) にジクロロメタン 4.6 mL、2, 2, 2-トリフルオロエタノール 0.4 mL を加え、0℃で攪拌した。ついでトリイソプロピルシラン 145 μL (0.70 mmol)、トリフルオロ酢酸 53 μL (0.70 mmol) を0℃で加え、室温で1時間攪拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G6-suc-morT-OFFを得た(372 mg; 98%)。

【0197】

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.05 (1H, bs); 7.79 (2H, d, J=7.6 Hz); 7.45 (2H, d, J=7.6 Hz); 7.23 (1H, s); 6.08~6.11 (1H, m); 5.67~5.69 (1H, m); 4.10~4.15 (2H, m); 3.96~3.99 (1H, m); 3.36~3.79 (8H, m); 3.08~3.11 (1H, m); 2.93~2.96 (1H, m); 2.57~2.70 (6H

, m) ; 1.92 (3H, s) ; 1.23~1.38 (34H, m) ; 0.86 (3H, t, J=7.2 Hz)

【0198】

実施例7 3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)安息香酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G7-morT-OFF」という。)

【0199】

工程1 3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)安息香酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチル-モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G7-morT-ON」という。

)の製造

3, 4, 5-トリオクタデコキシ安息香酸を用い、実施例2の工程2と同様の方法で製造した。

【0200】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.90 (1H, bs) ; 7.12~7.45 (17H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.12~6.14 (1H, m) ; 4.46~4.51 (1H, m) ; 4.28~4.32 (1H, m) ; 4.16~4.20 (1H, m) ; 3.90~4.00 (6H, m) ; 3.37~3.40 (1H, m) ; 3.22~3.25 (1H, m) ; 1.78~1.82 (5H, m) ; 1.23~1.50 (96H, m) ; 0.86 (9H, t, J=6.8 Hz)

【0201】

工程2 G7-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で製造した。

【0202】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.98 (1H, bs) ; 7.22 (3H, m) ; 5.69~5.72 (1H, m) ; 4.32~4.36 (2H, m) ; 4.08~4.12 (1H, m) ; 3.94~4.01 (6H, m) ; 3.11~3.14 (1H, m) ; 3.02~3.05 (1H, m) ; 2.64~2.72 (2H, m) ; 1.90 (3H, m) ; 1.23~1.45 (96H, m) 0.86 (9H, t, J=7.2 Hz)

【0203】

実施例8 コハク酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(2-[{3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンゾイルオキシ}オキシ]エチル)(以下、「G8-suc-morT-OFF」という。)

【0204】

工程1 3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸2-ヒドロキシエチルの製造

3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸1.5g (1.60mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩370mg (1.90mmol)、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン240mg (1.90mmol)にクロロホルム8.1mLを加え、ついでエチレングリコール120mg (1.90mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸二水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸2-ヒドロキシエチルを得た(882mg ; 56%)

【0205】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.26 (2H, s) ; 4.45~4.47 (2H, m) ; 3.95~4.03 (8H, m) ; 1.25~1.52 (96H, m) ; 0.88 (9H, t, J=7.2 Hz)

【0206】

工程2 コハク酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル} メチル (2-[{3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾイルオキシ} オキシ] エチル) (以下、「G8-suc-morT-ON」という。) の製造

実施例2の工程1と同様の方法で、4-オキソ-4-(2-[{3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾイル} オキシ] エトキシ) ブタン酸 (以下、「G8-suc」という。) を得た後、実施例2の工程2と同様の方法でG8-suc-morT-ONを得た。

【0207】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.87 (1H, bs) ; 7.12~7.43 (17H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.07~6.10 (1H, m) ; 4.33~4.46 (5H, m) ; 3.91~4.07 (8H, m) ; 3.31~3.34 (1H, m) ; 3.07~3.10 (1H, m) ; 2.56~2.60 (4H, m) ; 1.68~1.80 (5H, m) ; 1.23~1.50 (96H, m) ; 0.86 (9H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

10

【0208】

工程3 G8-suc-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法でG8-suc-morT-OFFを得た。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.96 (1H, bs) ; 7.23 (3H, m) ; 5.67~5.69 (1H, m) ; 4.40~4.47 (5H, m) ; 3.94~4.11 (8H, m) ; 3.09~3.12 (1H, m) ; 2.89~2.92 (1H, m) ; 2.53~2.65 (6H, m) ; 1.90 (3H, s) ; 1.23~1.45 (96H, m) ; 0.86 (9H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

20

【0210】

実施例9 4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 {(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) モルホリン-2-イル} メチル (以下、「G9-suc-morT-OFF」という。)

工程1 4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 {(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル} メチル (以下、「G9-suc-morT-ON」という。) の製造

30

N-オクタデシルオクタデカン-1-アミンを原料に、実施例2の工程1と同様の方法で4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 (以下、「G9-suc」という。) を製造した。ついで実施例2の工程2と同様の方法でG9-suc-morT-ONを製造した。

【0211】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.88 (1H, bs) ; 7.17~7.43 (15H, m) ; 6.98 (1H, s) ; 6.06~6.09 (1H, m) ; 4.31~4.35 (1H, m) ; 4.01~4.03 (2H, m) ; 3.08~3.34 (8H, m) ; 2.52~2.64 (4H, m) ; 1.82 (3H, s) ; 1.23~1.52 (64H, m) ; 0.85 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

40

【0212】

工程2 G9-suc-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で製造した。

【0213】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.14 (1H, bs) ; 7.27 (1H, s) ; 5.68~5.72 (1H, m) ; 4.12~4.20 (2H, m) ; 3.98~4.01 (1H, m) ; 3.10~3.29 (5H, m) ; 2.94~2.97 (1H, m) ; 2.60~2.70 (6H, m) ; 1.95 (3H, s) ; 1.25~1.49 (64H, m) ; 0.88 (6H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

50

【0214】

実施例10 4- [{1- (オクタデシルアミノ) -1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル} アミノ] -4-オキソブタン酸 { (2S, 6R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル} メチル (以下、「G10-suc-morT-OFF」という。)

工程1 4- [{1- (オクタデシルアミノ) -1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル} アミノ] -4-オキソブタン酸 { (2S, 6R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル} メチル (以下、「G10-suc-morT-ON」という。) の製造

tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロパン酸500mg (1.88mmol) にテトラヒドロフラン9.4mLを加え、ついでN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン652μL (3.77mmol)、4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン46mg (0.38mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩505mg (2.64mmol)、オクタデカン-1-アミンを加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸二水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミドを得た (779mg, 80%)

【0215】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.18~7.28 (5H, m) ; 5.57 (1H, bs) ; 5.06 (1H, bs) ; 4.20~4.26 (1H, m) ; 2.95~3.12 (4H, m) ; 1.40 (9H, s) ; 1.14~1.28 (32H, m) ; 0.86 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0216】

tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミド779mg (1.51mmol) にジクロロメタン15mLを加え、ついでトリフルオロ酢酸1.74mL (22.61mmol)を加え、室温で3時間攪拌。反応終了後、溶媒を留去し、2-アミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミドを得た (620mg)。粗生成物のまま実施例2の工程1と同様の反応を行いG10-sucを製造した。ついで実施例2の工程2と同様の反応を行い、G10-suc-morT-ONを製造した。

【0217】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.08 (1H, bs) ; 7.16~7.32 (20H, m) ; 6.98 (1H, s) ; 6.29~6.31 (1H, m) ; 6.10~6.12 (1H, m) ; 5.56~5.59 (1H, m) ; 4.51~4.57 (1H, m) ; 4.35~4.37 (1H, m) ; 4.02 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$) ; 3.73~3.77 (1H, m) ; 2.92~3.33 (6H, m) ; 2.39~2.67 (4H, m) ; 1.84 (3H, s) ; 1.21~1.45 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0218】

工程2 G10-suc-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で目的物を得た。

【0219】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.33 (1H, bs) ; 7.16~7.32 (6H, m) ; 6.38~6.40 (1H, m) ; 5.67~5.71 (2H, m) ; 4.54~4.58 (1H, m) ; 4.08~4.16 (3H, m) ; 3.94~4.01 (1H, m) ; 2.91~3.17 (5H, m) ; 2.46~2.79 (5H, m) ; 1.94 (3H, s) ; 1.13~1.36 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0220】

以下、上記実施例 1～実施例 10 に記載の化合物の化学構造式を表 5 に示す。

【0221】

【表 5】

略号	化学構造式
G1-suc-morT-OFF	
G2-suc-morT-OFF	
G3-suc-morT-OFF	
G4-suc-morT-OFF	
G5-tpa-morT-OFF	
G6-suc-morT-OFF	
G7-morT-OFF	
G8-suc-morT-OFF	
G9-suc-morT-OFF	
G10-suc-morT-OFF	

【0222】

実施例 11 ((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチル 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタノエート (以下、G1-suc-PMO[C-T]-ON(3) という) の製造

10

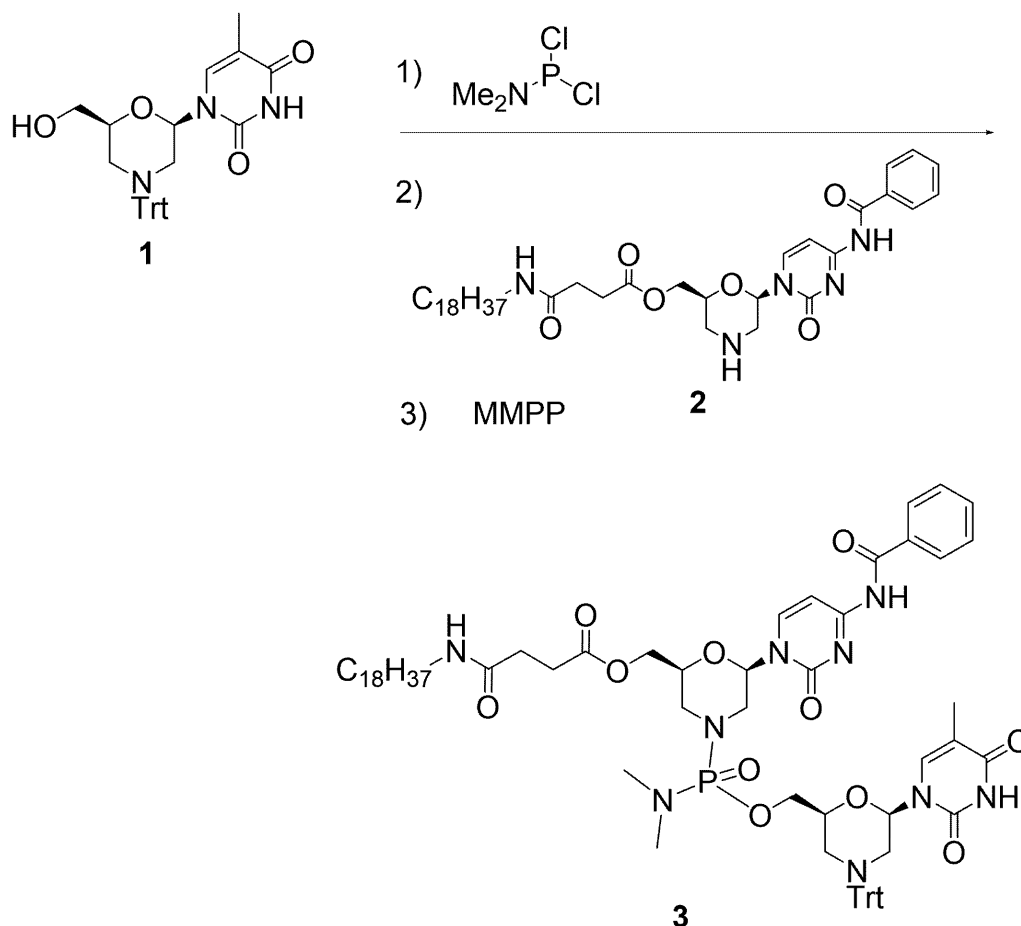
20

30

40

50

【化 80】



流速 0.1 mL / 分で送液された下記に示す a 液 2 mL と流速 0.1 mL / 分で送液された下記に示す b 液 2 mL を static mixer 中で混合した後に 0.8 mL チューブリアクター中で室温にて 4 分間反応を行った。その後、流速 0.1 mL / 分で送液された下記に示す c 液 2 mL を混合させ、5 mL チューブリアクター中で室温にて 16.7 分間反応を行った。その後さらに、流速 0.3 mL / 分で送液された下記に示す d 液を混合させ、10 mL チューブリアクター中で室温にて 16.7 分間反応を行った。得られた溶液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で回収した後、有機層をアセトニトリルにより 10 倍希釈して HPLC にて分析した（原料 Rt: 14.79 min、目的物 Rt: 17.13 min、変換収率 91.3%）。

a 液: ジクロロ (ジメチルアミノ) ホスフィン 145 μL (1.26 mmol) をジクロロメタン 9 mL に溶解させた。

b 液: 1-((2R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン (1) 609 mg (1.26 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 549 μL (3.15 mmol) をジクロロメタン 9 mL に溶解させた。

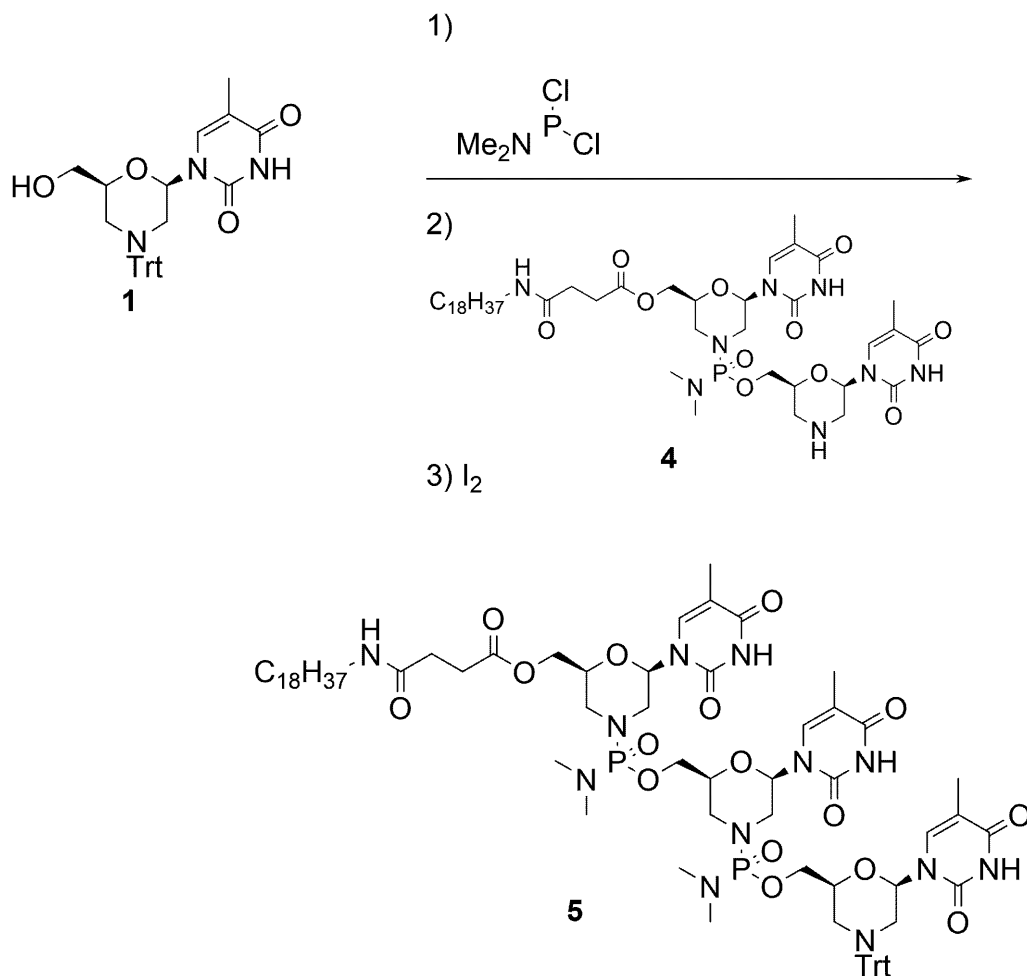
c 液: 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル]メチル (2) 430 mg (0.63 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 274 μL (1.58 mmol) をジクロロメタン 9 mL に溶解させた。

d 液: ビス(モノペルオキシフタル酸)マグネシウム六水和物 (Magnesium Monoperoxyphthalate Hexahydrate, MMPP) 651 mg (1.05 mmol) を水 42 mL に溶解させた。

【0223】

実施例 12 ((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-4-(

(ジメチルアミノ) ((2S, 6R) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) モルホリン - 2 - イル) メチル 4 - (オクタデシルアミノ) - 4 - オキソブタノエート (以下、G1-suc-PMO [T-T-T] - ON (5) という) の製造
【化 8 1】



流速 0.5 mL / 分で送液された下記に示す a 液 2 mL と流速 0.5 mL / 分で送液された下記に示す b 液 2 mL を static mixer 中で混合した後に 0.4 mL チューブリアクター中で室温にて 0.4 分間反応を行った。その後、流速 0.5 mL / 分で送液された下記に示す c 液 2 mL を混合させ、5 mL チューブリアクター中で室温にて 3.3 分間反応を行った。得られた溶液の内、100 μL を 0.02 M ヨウ素溶液 (THF / 水 = 99.8 / 0.2, v / v) 200 μL と混合し、室温で 15 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層をアセトニトリルにより 10 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 Rt : 12.69 min、目的物 Rt : 15.35 min、変換収率 90.4%)。

a 液: ジクロロ (ジメチルアミノ) ホスフィン 40 μL (0.35 mmol) をジクロロメタン 2.5 mL に溶解させた。

b 液: 1 - ((2R, 6S) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (1) 169 mg (0.35 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 137 μL (0.788 mmol) をジクロロメタン 2.5 mL に溶解させた。

c 液: G1-suc-PMO [T-T-T] - OFF (4) 162 mg (0.175 mmol)

l) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 76 μ L (0.438 mmol) をジクロロメタン 2.5 mL に溶解させた。

【0224】

実施例 13～15 においては以下の分析条件を使用した。

<ODS 条件>

Column: Waters XBridge C8 (5 μ m, 4.6 $\times$ 75 mm), 60 $^{\circ}$ C

検出波長: 264 nm

移動相 A: 50 mM TEAA aq.

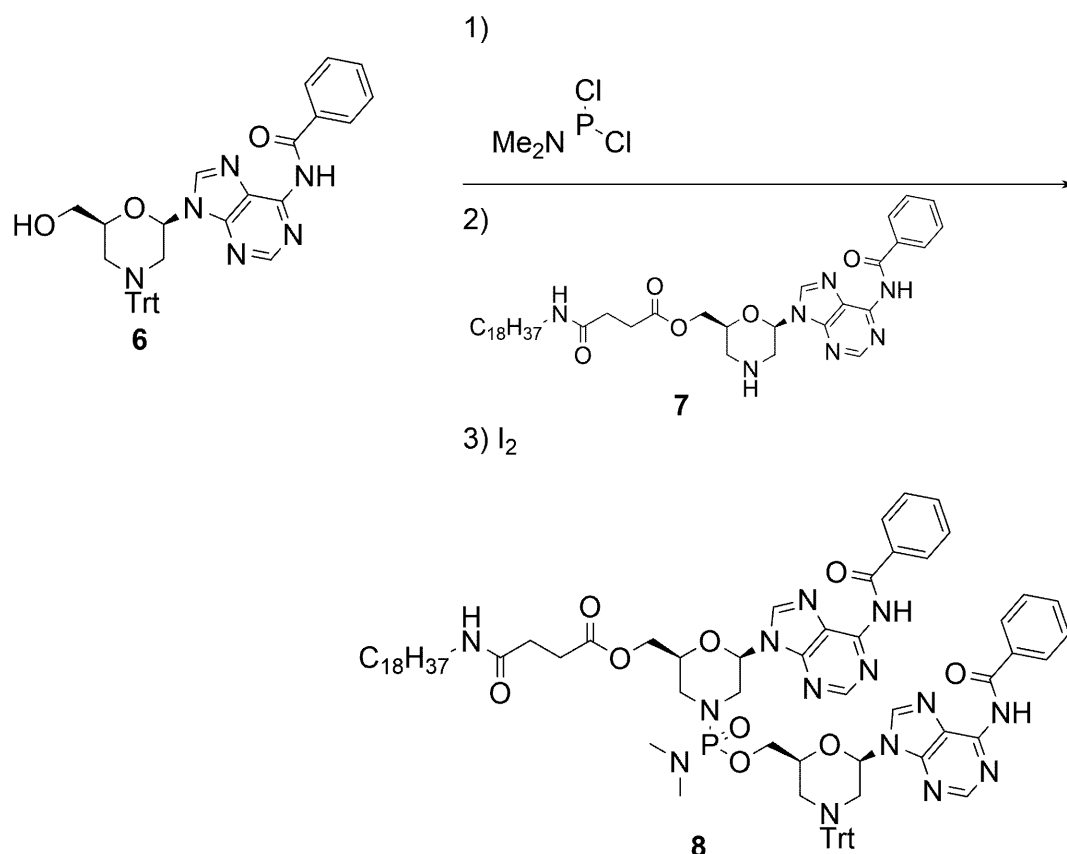
移動相 B: MeOH

流速: 0.75 mL/min

グラジェント: 70–95% B (0–20 min) 95% B (20–26 min) 75% B (26–35 min)

【0225】

実施例 13 ((2S, 6R)–6–(6–ベンズアミド–9H–プリン–9–イル)–4–((((2S, 6R)–6–(6–ベンズアミド–9H–プリン–9–イル)–4–トリチルモルホリン–2–イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン–2–イル) メチル 4–(オクタデシルアミノ)–4–オキソブタノエート(以下、G1–suc–PMO [A^{Bz}–A^{Bz}]–ON (8) という) の製造
【化 82】



流速 1 mL/分で送液された下記に示す a 液 2 mL と流速 1 mL/分で送液された下記に示す b 液 2 mL を static mixer 中で混合した後に 2 mL チューブリアクター中で室温にて 1 分間反応を行った。その後、流速 1 mL/分で送液された下記に示す c 液 2 mL を混合させ、10 mL チューブリアクター中で室温にて 3.3 分間反応を行った。得られた溶液の内、100 μ L を 0.02 M ヨウ素溶液 (THF/水 = 99.8/0.2, v/v) 200 μ L と混合し、室温で 15 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層をアセトニトリルにより 10 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 Rt: 13.40 min、目的物 Rt:

18.72 min、変換収率86.9%)。

a液： ジクロロ（ジメチルアミノ）ホスフィン15 μ L (0.132 mmol) をジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

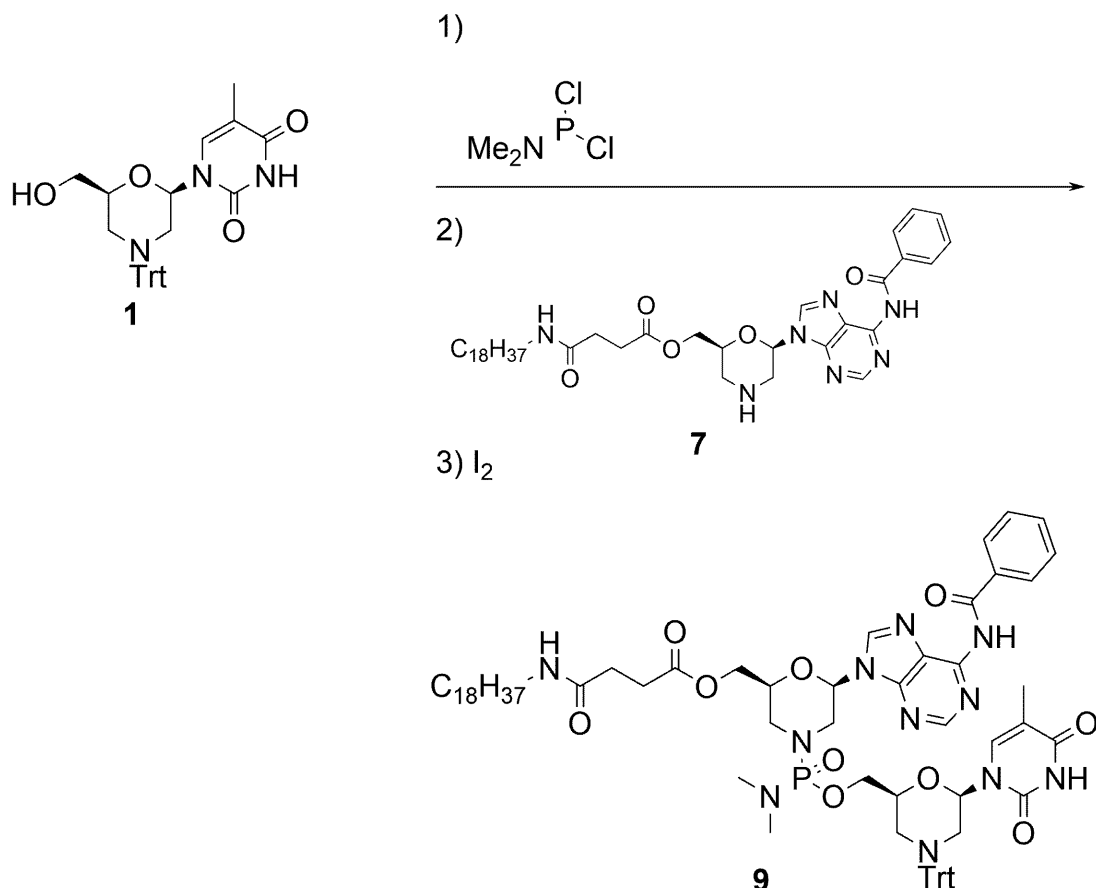
b液： N-(9-((2R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(6) 55 mg (0.114 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン50 μ L (0.290 mmol) をジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

c液： G1-suc-morA-OFF(7) 62 mg (0.0878 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン38 μ L (0.220 mmol) をジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

【0226】

実施例14 ((2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチル4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタノエート (以下、G1-suc-PMO[A^{Bz}-T]-ON(9)という)の製造

【化83】



流速1 mL/分で送液された下記に示すa液2 mLと流速1 mL/分で送液された下記に示すb液2 mLをstatic mixer中で混合した後に2 mLチューブリアクター中で室温にて1分間反応を行った。その後、流速1 mL/分で送液された下記に示すc液2 mLを混合させ、10 mLチューブリアクター中で室温にて3.3分間反応を行った。得られた溶液100 μ Lを0.02 Mヨウ素溶液 (THF/水=99.8/0.2, v/v) 200 μ Lと混合し、室温で15分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層をアセトニトリルにより10倍希釈してHPLCにて分析した (原料Rt: 13.63 min、目的物Rt: 18.

79 min、変換収率98.7%)。

a液： ジクロロ（ジメチルアミノ）ホスフィン26 μL（0.228 mmol）をジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

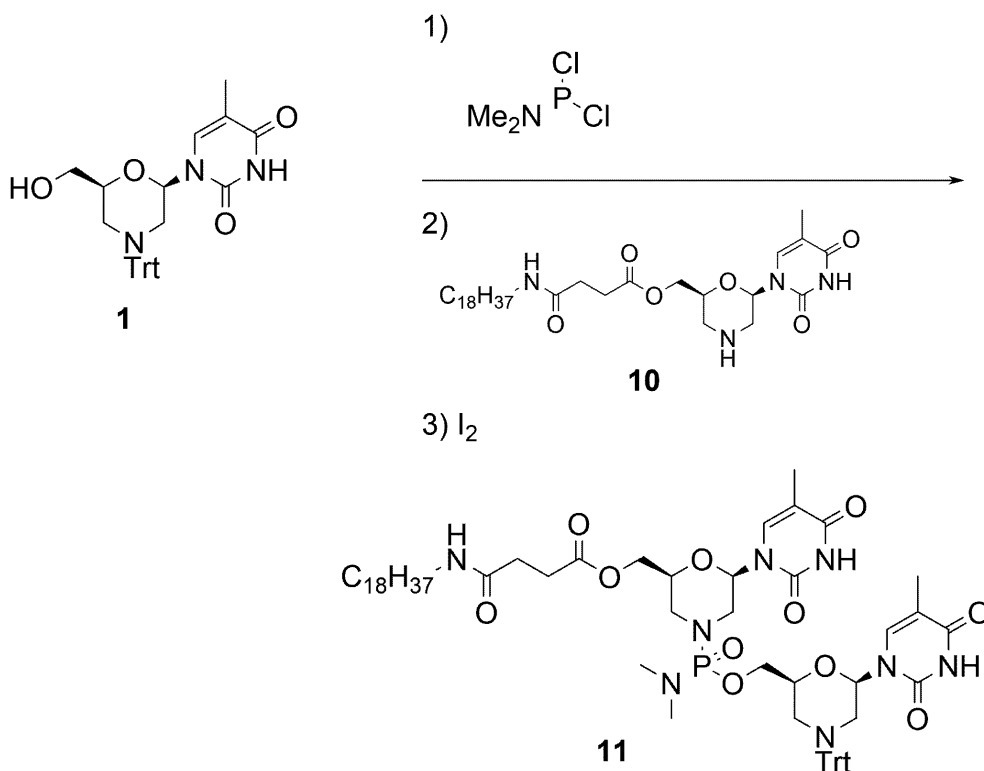
b液： 1-（（2R, 6S）-6-（ヒドロキシメチル）-4-トリチルモルホリン-2-イル）-5-メチルピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン（1）110 mg（0.216 mmol）およびN-エチルモルフォリン73 μL（0.580 mmol）をジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

c液： G1-suc-morA-OFF（7）124 mg（0.176 mmol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン76 μL（0.439 mmol）をジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

【0227】

実施例15 （（2S, 6R）-4-（（ジメチルアミノ）（（（2S, 6R）-6-（5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）-4-トリチルモルホリン-2-イル）メトキシ）ホスホリル）-6-（5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）モルホリン-2-イル）メチル4-（オクタデシルアミノ）-4-オキソブタノエート（以下、G1-suc-PMO [T-T]-ON（11））の製造

【化84】



流速0.5 mL／分で送液された下記に示すa液2 mLと流速0.5 mL／分で送液された下記に示すb液2 mLをstatic mixer中で混合した後に2 mLチューブリアクター中で室温にて2分間反応を行った。その後、流速1 mL／分で送液された下記に示すc液2 mLを混合させ、10 mLチューブリアクター中で室温にて6.7分間反応を行った。得られた溶液100 μLを0.02 Mヨウ素溶液（THF／水=99.8／0.2, v／v）200 μLと混合し、室温で15分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層をアセトニトリルにより10倍希釈してHPLCにて分析した（原料Rt：12.21 min、目的物Rt：18.10 min、変換収率96.5%）。

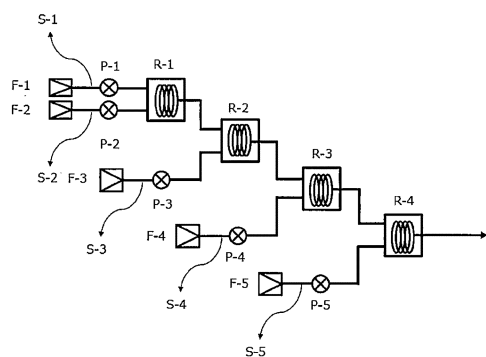
a液： ジクロロ（ジメチルアミノ）ホスフィン38 μL（0.333 mmol）をジクロロメタン2.4 mLに溶解させた。

b液： 1-((2R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)-5-メチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(1) 105mg (0.216mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン95 μ L (0.549mmol) をジクロロメタン2.4mLに溶解させた。

c液： G1-suc-morT-OFF(10) 100mg (0.166mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン72 μ L (0.416mmol) をジクロロメタン2.4mLに溶解させた。

【図面】

【図1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0234281 (US, A1)
特表2015-500204 (JP, A)
特表2002-517404 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07F
CAplus/REGISTRY (STN)