

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-518451(P2005-518451A)

【公表日】平成17年6月23日(2005.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2005-024

【出願番号】特願2003-571292(P2003-571292)

【国際特許分類】

C 0 7 H 19/073 (2006.01)

C 0 7 H 19/173 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 19/073 C S P

C 0 7 H 19/173

C 1 2 N 15/09 Z N A A

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月5日(2005.7.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

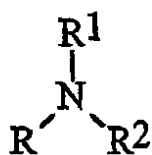
【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒドロキシル含有化合物を、ホスフィチル化剤と：

(1)以下の式I：

【化1】



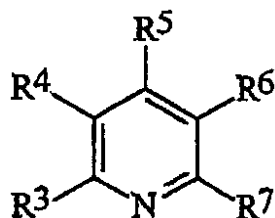
(I)

[式中、R、R¹、及びR²は、独立にC₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀シクロアルキル、C₁-C₁₀アリール、C₁-C₁₀アラルキル、C₁-C₁₀ヘテロアルキル、又はC₁-C₁₀ヘテロアリールである]

のアミン塩基から誘導される酸-塩基複合体；

(2)以下の式II：

【化 2】



(II)

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ アリール、 $C_1 - C_{10}$ アラルキル、 $C_1 - C_{10}$ ヘテロアルキル、又は $C_1 - C_{10}$ ヘテロアリールであり、そして前記 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の少なくとも一つは水素ではない]

のアミン塩基から誘導された酸 - 塩基複合体；

(3) ジアザピシクロアミン塩基から誘導された酸 - 塩基複合体；

(4) 双性イオンアミン性複合体；及び

(5) 二つ又はそれより多いこれらの組合せ；

からなる群から選択されるホスフィチル化活性化剤の存在下で反応させて、ホスフィチル化化合物を製造するための工程を含んでなる、ホスフィチル化化合物を製造する方法。

【請求項 2】

前記ホスフィチル化活性化剤が、式 I のアミン塩基から誘導された酸 - 塩基複合体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記式 I のアミン塩基が、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジエチルメチルアミン、NMM、TMEDA、トリベンジルアミン、及び二つ又はそれより多いこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記式 I のアミン塩基が、ジイソプロピルエチルアミンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ホスフィチル化活性化剤が、更にトリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、4 - ピリジニウムエチレンスルホン酸、無水塩酸、無水臭化水素、無水ヨウ化水素、及び HBF_4 からなる群から選択される酸から誘導される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記酸 - 塩基複合体が、更にトリフルオロ酢酸から誘導される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ホスフィチル化活性化剤が、式 I I のアミン塩基から誘導された酸 - 塩基複合体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記式 I I のアミン塩基が、ジメチルアニリン、DMAP、4 - ジメチルアミノピリジウム、メチルピリジン、2 - ピコリン、3 - ピコリン、ジメチルピリジン、2, 6 - ルチジン、トリメチルピリジン、2, 4, 6 - コリジン、syn - コリジン、テトラメチルピリジン、ペンタメチルピリジン、及び二つ又はそれより多いこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記式 I I のアミン塩基が、2 - ピコリン又はsyn - コリジンである、請求項 8 に記

載の方法。

【請求項 10】

前記ホスフィチル化活性化剤が、更にトリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、4-ピリジニウムエチレンスルホン酸、無水塩酸、無水臭化水素、無水ヨウ化水素、及び HBF_4 からなる群から選択される酸から誘導される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記酸-塩基複合体が、更にトリフルオロ酢酸から誘導される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ホスフィチル化活性化剤が、DBU、DBN、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン及びこれらの組合せからなる群から選択されるジアザビシクロアミン塩基から誘導される酸-塩基複合体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ホスフィチル化活性化剤が、双性イオン性アミン複合体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記双性イオン性アミン複合体が、ピリジンエタンスルホン酸を含んでなる、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記ヒドロキシル含有化合物が、ヌクレオシド又はそれから誘導されたオリゴマーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記ヌクレオシドが、5'-O-保護ヌクレオシドである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記ホスフィチル化剤が、ビス-ジイソプロピルアミノ-2-シアノエトキシホスフィン；ジアルコキシ（ジアルキルアミノ）ホスフィン；アルコキシ-アルキル（ジアルキルアミノ）ホスフィン、ビス（N,N-ジイソプロピルアミノ）-2-メチルトリフルオロアセチルアミノエトキシホスフィン；ビス（N,N-ジイソプロピルアミノ）-2-ジフェニル-メチルシリルエトキシホスフィン；（アリルオキシ）ビス（N,N-ジメチルアミノ）-ホスフィン；2-シアノエチル-N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト；メトキシ-N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト；メチル-N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト；及び二つ又はそれより多いこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記ホスフィチル化剤が、2-シアノエチル-N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト及びメトキシ-N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイトからなる群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記ホスフィチル化剤が、2-シアノエチル-N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイトである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

更に沈殿溶媒中でホスフィチル化化合物を沈殿させる工程を含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記沈殿工程が、ホスフィチル化化合物及び溶媒を含んでなる化合物の溶液を用意し、そして前記化合物の溶液を沈殿溶媒と接触させて、ホスフィチル化化合物を沈殿させることを含んでなる、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記沈殿溶媒が、石油エーテルを含んでなる請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

5' - O - 保護 - ヌクレオシドを、ホスフィチル化剤と、トリフルオロ酢酸 - ジイソプロピルエチルアミン複合体の存在下で反応させて、3' - O - ホスホロアミダイトを形成させる工程を含んでなる、ホスフィチル化化合物を製造する方法。

【請求項 2 4】

前記ホスフィチル化剤が、2 - シアノエチル - N, N, N', N' - テトライソプロピルホスホロジアミダイトである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 5' - O - 保護 - ヌクレオシドが、N⁶ - ベンゾイル - 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - 2' - デオキシアデノシン、N⁴ - ベンゾイル - 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - 2' - デオキシシチジン、N² - イソブチロイル - 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - 2' - デオキシグアノシン、及び 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - チミジンからなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 3' - O - ホスホロアミダイトが、5' - O - ジメトキシトリチル - 2' - デオキシアデノシン (N⁶ - ベンゾイル) - 3' - N, N - ジイソプロピルアミノ - O - (2 - シアノエチル) ホスホロアミダイト、5' - O - ジメトキシトリチル - 2' - (N⁴ - ベンゾイル) - 3' - N, N - ジイソプロピルアミノ - O - (2 - シアノエチル) ホスホロアミダイト、5' - O - ジメトキシトリチル - 2' - デオキシグアノシン (N² - イソブチロイル) - 3' - N, N - ジイソプロピルアミノ - O - (2 - シアノエチル) ホスホロアミダイト、及び 5' - O - ジメトキシトリチル - チミジン - 3' - N, N - ジイソプロピルアミノ - O - (2 - シアノエチル) ホスホロアミダイトからなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 3' - O - ホスホロアミダイトが、前記 3' - O - ホスホロアミダイトの沈殿溶媒中の沈殿によって精製される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 3 に記載の方法によって製造されたホスフィチル化化合物。

【請求項 2 9】

5' - O - 保護 - ヌクレオシドから誘導されたオリゴマーを、3' - O - ホスホロアミダイトと、トリフルオロ酢酸 - ジイソプロピルエチルアミン複合体の存在下で反応させて、ホスフィチル化オリゴマー化合物を形成させる工程を含んでなる、ホスフィチル化化合物を製造する方法。

【請求項 3 0】

前記反応が、自動化 DNA 合成装置中で行われる、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

請求項 2 9 に記載の方法によって製造されたホスフィチル化オリゴマー化合物。

【請求項 3 2】

ホスフィチル化化合物及び溶媒を含んでなる化合物の溶液を用意し、そして前記化合物の溶液を沈殿溶媒と接触させて、精製されたホスフィチル化化合物を沈殿させる工程を含んでなる、ホスフィチル化化合物を精製する方法。

【請求項 3 3】

前記沈殿溶媒が、石油エーテルを含んでなる、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記接触工程が、約 5 °C ないし約 25 °C の温度で行われる、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記接触工程が、ステンレス鋼の容器中で行われる、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記反応工程が、更に、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸 n - プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、酢酸イソブチル、テトラヒドロフラン、及び二つ又はそれより多いこれらの組合せからなる群から選択される溶媒の存在中で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 37】

前記溶媒が、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、及び二つ又はそれより多いこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 36 に記載の方法。