

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年8月18日(18.08.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/172994 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 21/04 (2006.01) C07D 263/58 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01) C07D 277/78 (2006.01)
C07D 235/28 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01) C12N 15/11 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/005362

(22) 国際出願日: 2022年2月10日(10.02.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2021-021175 2021年2月12日(12.02.2021) JP

(71) 出願人: 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 早川 敦彦 (HAYAKAWA, Nobuhiko); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 市丸 泰介 (ICHIMARU, Taisuke); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 井上 聡 (INOUE, Satoshi); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 高橋 大輔 (TAKAHASHI, Daisuke); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 高 島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

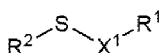
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

(54) Title: OLIGONUCLEOTIDE PRODUCTION METHOD

(54) 発明の名称: オリゴヌクレオチドの製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing an oligonucleotide having a phosphate ester bond by oxidizing an oligonucleotide precursor having a phosphite ester bond or a phosphonic acid ester bond via an oxidizing agent, wherein the oxidizing agent is a compound represented by formula (I) (not including 2, 2-dipyridyl disulfide; the definitions of the symbols in the formula are as stated in the specification).

(57) 要約: 本発明は、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体を、酸化剤によって酸化して、リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドを製造する方法であって、前記酸化剤が、式(1)で表される化合物(但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く)である方法(式中の記号の定義は明細書に記載した通りである)を提供する。

WO 2022/172994 A1

明 細 書

発明の名称： オリゴヌクレオチドの製造方法

技術分野

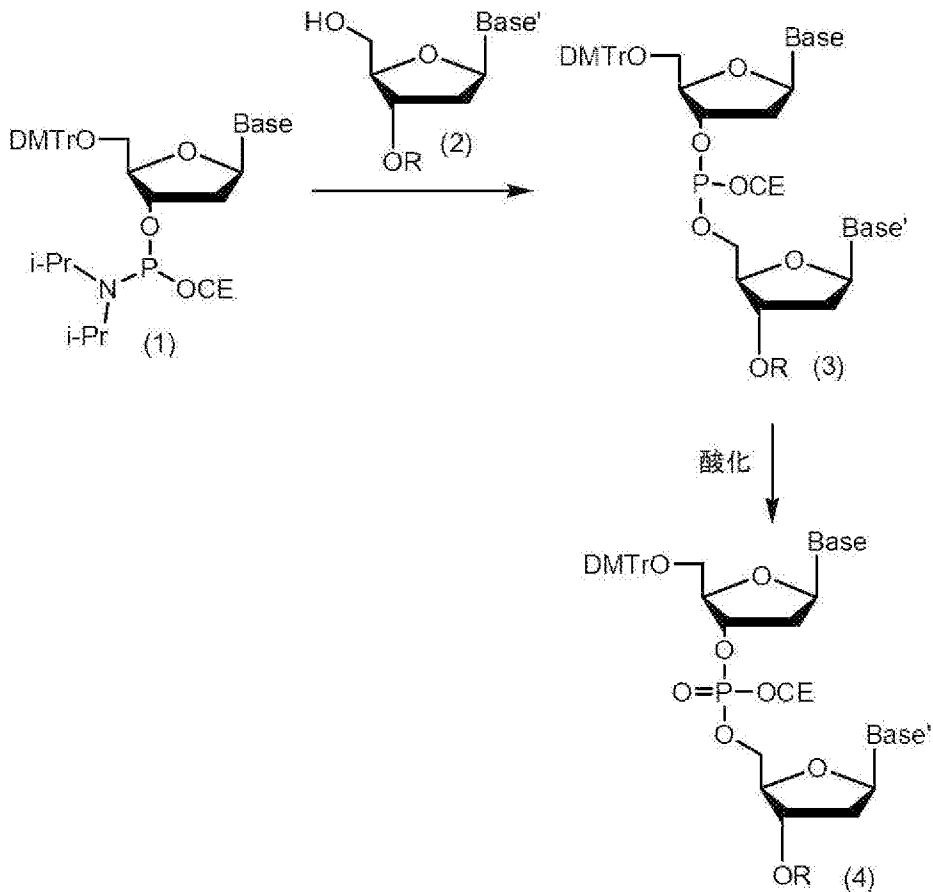
[0001] 本発明は、オリゴヌクレオチドの製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] オリゴヌクレオチドの製造方法として、ホスホロアミダイト法およびホーホスホネート法が広く用いられている。酸化を行うホスホロアミダイト法では、例えば、下記式で表されるように、ホスホロアミダイト（化合物（１））とヌクレオシド（化合物（２））とを縮合して、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体（化合物（３））を合成し、次いで該オリゴヌクレオチド前駆体を酸化することによって、オリゴヌクレオチド（化合物（４））が得られる。なお、本明細書中、「式（１）で表される化合物」を「化合物（１）」と略称することがある。他の式で表される化合物、他の式で表される基等も、同様に略称することがある。

[0003]

[化1]



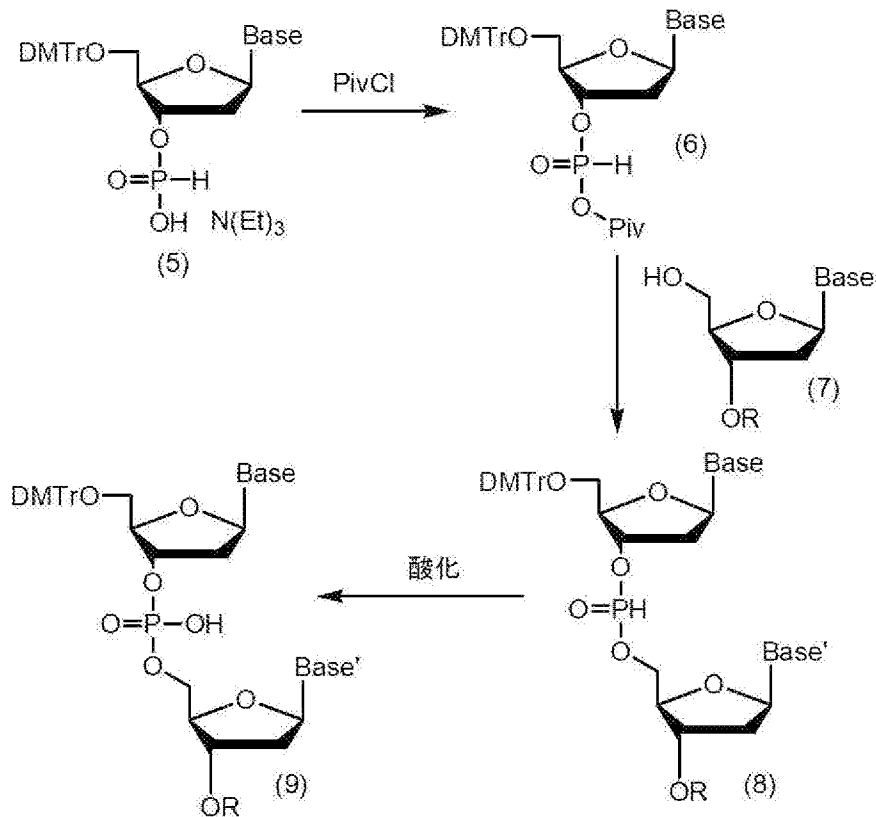
[0004] [式中、DMTrは4, 4'-ジメトキシトリチル基を示し、i-Prはイソプロピル基を示し、CEは2-シアノエチル基を示し、BaseおよびBase'は保護されていてもよい核酸塩基を示し、並びにRは保護基または固相担体を示す。]

[0005] なお、ホスホロアミダイト法では、ヌクレオシドに換えてヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（例えば、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド）を縮合させてもよい。また、ホスホロアミダイト法では、オリゴヌクレオチド前駆体の酸化に換えて、オリゴヌクレオチド前駆体の硫化を行ってもよい。

[0006] 酸化を行うH-ホスホネート法では、例えば下記式で表されるように、H-ホスホネート（化合物（5））と塩化ピバロイル（PivCl）とを反応させて、活性化されたH-ホスホネート（化合物（6））を合成し、これとヌクレオシド（化合物（7））とを縮合して、ホスホン酸エステル結合を有

するオリゴヌクレオチド前駆体（化合物（８））を合成し、次いで該オリゴヌクレオチド前駆体を酸化することによってオリゴヌクレオチド（化合物（９））が得られる。

[0007] [化2]



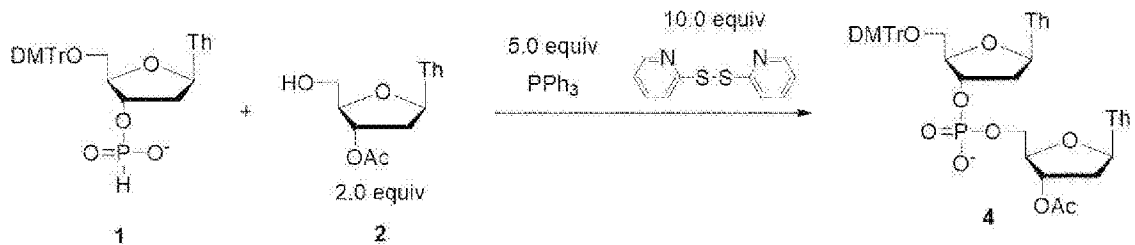
[0008] [式中、DMTrは4，4'-ジメトキシトリチルを示し、N(Et)₃はトリエチルアミンを示し、BaseおよびBase'は保護されていてもよい核酸塩基を示し、Pivはピバロイル基を示し、並びにRは保護基または固相担体を示す。]

[0009] なお、H-ホスホネート法では、ヌクレオシドに換えてヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（例えば、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド）を縮合させてもよい。また、H-ホスホネート法では、オリゴヌクレオチド前駆体の酸化に換えて、オリゴヌクレオチド前駆体の硫化を行ってもよい。

[0010] 前述のような代表的なホスホロアミダイト法およびH-ホスホネート法以外にも、様々なオリゴヌクレオチドの製造方法が提案されている。例えば、

非特許文献 1 には、下記式で示されるように、多量のトリフェニルホスフィンおよび多量の 2, 2'-ジピリジルジスルフィドの存在下で、H-ホスホネート（化合物 1）およびヌクレオシド（化合物 2）を、縮合および酸化して、ジヌクレオチド（化合物 4）を製造することが開示されている。

[0011] [化3]

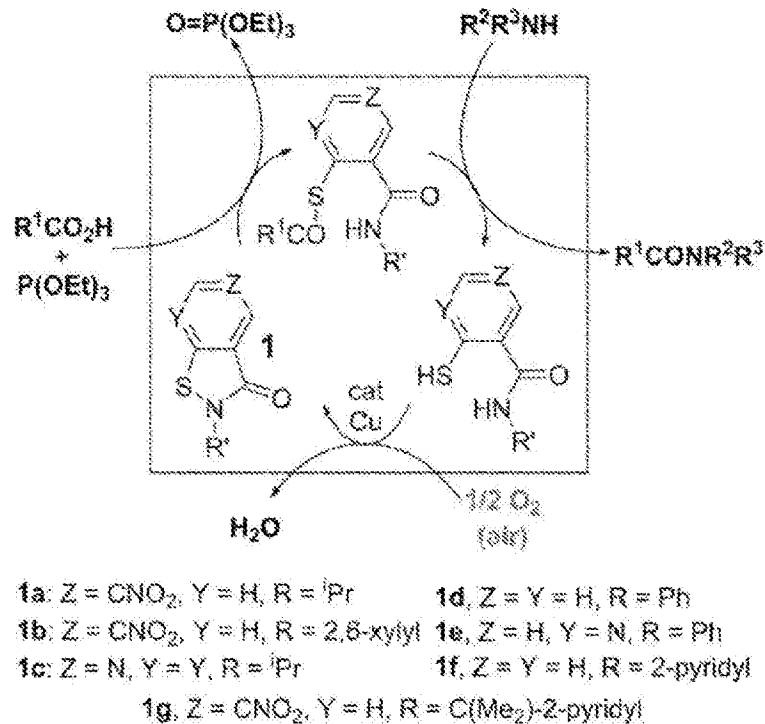


[0012] [式中、DMTrは4, 4'-ジメトキシトリチルを示し、Thはチミン塩基を示し、 PPh_3 はトリフェニルホスフィンを示し、およびAcはアセチル基を示す。]

[0013] また、非特許文献 2 および特許文献 1 には、オリゴヌクレオチドの製造方法は開示されていないが、下記式で表されるように、亜リン酸トリエチル（ $\text{P}(\text{OEt})_3$ ）によってベンゾイソチアゾロン（benzothiazolone）誘導体（化合物 1）を還元すること（言い換えれば、ベンゾイソチアゾロン誘導体（化合物 1）によって亜リン酸トリエチル（ $\text{P}(\text{OEt})_3$ ）を酸化してリン酸トリエチル（ $\text{O}=\text{P}(\text{OEt})_3$ ）を形成すること）が開示されている。

[0014]

[化4]



先行技術文献

特許文献

[0015] 特許文献1：国際公開第2017/070157号

非特許文献

[0016] 非特許文献1：ARKIVOC 2009 (iii) 264-273

非特許文献2：J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 6715-6718

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0017] ホスホロアミダイト法では、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体（例えば前記式（3）で表される化合物）の酸化に使用される酸化剤としてヨウ素が広く用いられている。また、H-ホスホネート法でも、ホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体（例えば前記式（8）で表される化合物）の酸化に使用される酸化剤としてヨウ素が広く用いられている。

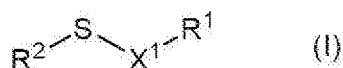
[0018] この点、本発明者らは、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体のための酸化剤としてヨウ素を用いると、前駆体の亜リン酸エステル結合部位が酸化剤と作用して分解することによって形成される副生成物（以下「欠損体」と記載することがある）が生成することを見出した。また、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体をヨウ素を用いて酸化すると、前記チオリン酸エステル結合がリン酸エステル結合に転化することによって形成される副生成物（以下「脱硫体」と記載することがある）が生成することを見出した。

[0019] 本発明は上記のような事情に着目してなされたものであって、その目的は、ヨウ素を使用する場合に比べて、前述の欠損体または脱硫体の生成を抑制することができるオリゴヌクレオチドの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

[0020] 本発明者らが鋭意検討を重ねた結果、式（I）：

[0021] [化5]



[0022] [式中、

X¹は、単結合、硫黄原子、酸素原子、 $-\text{S}(\text{=O})_2-$ または $-\text{N}(\text{—R}^3)-$ を示し、

X¹が単結合である場合、R¹は、ハロゲン原子を示し、およびR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X¹が硫黄原子または $-\text{S}(\text{=O})_2-$ である場合、R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、およびR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X¹が酸素原子である場合、R¹およびR²は、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに

X^1 が $-N(-R^3)-$ である場合、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、並びに R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成するか、または R^1 および R^3 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）を酸化剤として用いて亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体を酸化することによって、前述の副生成物の生成を抑制することができることを見出した。この知見に基づく本発明は、以下の通りである。

[0023] [1] 亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体を、酸化剤によって酸化して、リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドを製造する方法であって、

前記酸化剤が、式(1)：

[0024] [化6]



[0025] [式中、

X^1 は、単結合、硫黄原子、酸素原子、 $-S(=O)_2-$ または $-N(-R^3)-$ を示し、

X^1 が単結合である場合、 R^1 は、ハロゲン原子を示し、および R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X^1 が硫黄原子または $-S(=O)_2-$ である場合、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、および R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X¹が酸素原子である場合、R¹およびR²は、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに

X¹が—N(—R³)—である場合、R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、並びにR²およびR³は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成するか、またはR¹およびR³は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びにR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）である方法。

[0026] [2] 前記式(1)で表される化合物が、式(1a)：

[0027] [化7]



[0028] [式中、

R^{1a}は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Aは、5または6員の不飽和複素環を示し、

Y^{1a}は、—S(=O)—、—S(=O)₂—、—C(=O)—または—C(=S)—を示し、

mは、0～3の整数を示し、

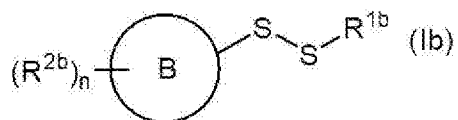
m個のR^{2a}は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

mが2以上の整数である場合、隣接する2個のR^{2a}は、環Aと共に、置換されていてもよい縮合環を形成していてもよい。]

で表される化合物、および／または式(1b)：

[0029]

[化8]



[0030] [式中、

R^{1b}は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Bは、6員の芳香族炭化水素環、または5若しくは6員の芳香族複素環を示し、

nは、0～5の整数を示し、

n個のR^{2b}は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

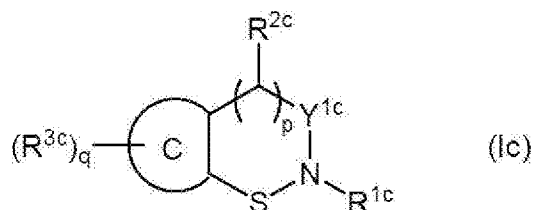
nが2以上の整数である場合、隣接する2個のR^{2b}は、環Bと共に、置換されていてもよい2環式の縮合芳香族複素環を形成していてもよい。]

で表される化合物（但し、2，2-ジピリジルジスルフィドを除く）

である、前記[1]に記載の方法。

[0031] [3] 前記式(1a)で表される化合物が、式(1c)：

[0032] [化9]



[0033] [式中、

R^{1c}は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

Y^{1c}は、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-または-C(=S)-を示し、

pは、0または1を示し、

R^{2c}は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていても

よいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、

環Cは、6員の芳香族炭化水素環、6員の含窒素芳香族複素環、または窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環を示し、

qは、0～4の整数を示し、および

q個のR³⁰は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示す。]

で表される化合物である、前記[2]に記載の方法。

[0034] [4] 前記式(1c)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ
[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾ
ロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチア
ゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン、2-(2-ピリジル)-
1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-フェニル
-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-(2, 6-ジメチル
フェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、
5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)
)-オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール
-3(2H)-オン、2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-
5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-フェニル
イソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン、2-フェニルイ
ソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3(2H)-オン、2-フェニル-5
-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-
オン、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン、
2-(2, 6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-
3(2H)-オン、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5,
4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-(4-メトキシフェニル)イ
ソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、および2-(4-
フルオロフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オ
ンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記[3]に記載の方法

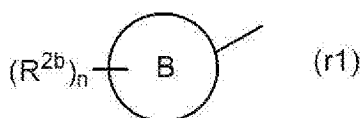
。

[0035] [5] 前記環Cが、6員の芳香族炭化水素環または6員の含窒素芳香族複素環である、前記[3]に記載の方法。

[6] 前記式(1c)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、および2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記[5]に記載の方法。

[0036] [7] 前記式(1b)で表される化合物における式(r1)：

[0037] [化10]



[0038] で表される基が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換さ

れていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリアル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい2-イミダゾリル基

である、前記[2]~[6]のいずれか一つに記載の方法。

[0039] [8] 前記式(1b)で表される化合物が、2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド、5, 5'-ジ(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド、5, 5'-ジチオビス

(1-フェニル-1H-テトラゾール)、2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)、4, 4'-ジピリジルジスルフィド、3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸、2, 2'-ジチオビス(1H-イミダゾール)、および2, 2'-ジチオビス(1-メチル-1H-イミダゾール)からなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記[7]に記載の方法。

[0040] [9] 前記酸化を水の存在下で行う、前記[1]～[8]のいずれか一つに記載の方法。

[0041] [10] 亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体が、

(1) ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体、または

(2) オリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイトとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である、前記[1]～[9]のいずれか一つに記載の方法。

[0042] [11] 亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体が、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である、前記[1]～[10]のいずれか一つに記載の方法。

[0043] [12] ワンポット合成によってオリゴヌクレオチドを製造する方法であって、

前記ワンポット合成が、

非極性溶媒を含む溶液中で、疎水性保護基を有するヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド(a)と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されており、且つホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド(b)とを縮合して、亜リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除

去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド前駆体（c）を形成する工程（1）、

工程（1）後の溶液に、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）のクエンチ剤（i）を添加して、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）をクエンチする工程（2）、

工程（2）後の溶液に酸化剤を添加して、前記オリゴヌクレオチド前駆体（c）を酸化して、リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド（d）を形成する工程（3）、

工程（3）後の溶液に酸化剤のクエンチ剤（i i）を添加して、酸化剤をクエンチする工程（4）、

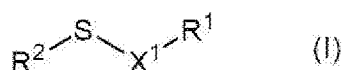
工程（4）後の溶液に酸を添加して、前記オリゴヌクレオチド（d）の酸性条件下で除去可能な一時保護基を除去して、保護されていない水酸基および疎水性保護基を有するオリゴヌクレオチド（e）を形成する工程（5）、並びに

前記オリゴヌクレオチド（e）を含む溶液に極性溶媒を添加して、前記オリゴヌクレオチド（e）を析出させる工程（7）

を含み、並びに

前記酸化剤が、式（I）：

[0044] [化11]



[0045] [式中、

X¹は、単結合、硫黄原子、酸素原子、-S(=O)₂-または-N(-R³)-を示し、

X¹が単結合である場合、R¹は、ハロゲン原子を示し、およびR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X^1 が硫黄原子または $-S(=O)_2-$ である場合、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、および R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X^1 が酸素原子である場合、 R^1 および R^2 は、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに

X^1 が $-N(-R^3)-$ である場合、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、並びに R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成するか、または R^1 および R^3 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジジルスルフィドを除く）である方法。

[0046] [13] 前記式(1)で表される化合物が、式(1a)：

[0047] [化12]



[0048] [式中、

R^{1a} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Aは、5または6員の不飽和複素環を示し、

Y^{1a} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ を示し、

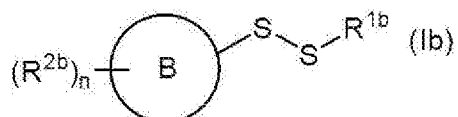
mは、0～3の整数を示し、

m個の R^{2a} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

m が2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2a} は、環Aと共に、置換されていてもよい縮合環を形成していてもよい。]

で表される化合物、および／または式(1b)：

[0049] [化13]



[0050] [式中、

R^{1b} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Bは、6員の芳香族炭化水素環、または5若しくは6員の芳香族複素環を示し、

n は、0～5の整数を示し、

n 個の R^{2b} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

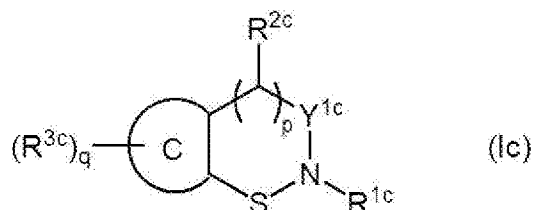
n が2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2b} は、環Bと共に、置換されていてもよい2環式の縮合芳香族複素環を形成していてもよい。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）

である、前記[12]に記載の方法。

[0051] [14] 前記式(1a)で表される化合物が、式(1c)：

[0052] [化14]



[0053] [式中、

R^{1c} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

Y^{1c} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=O)-$

= S) - を示し、

p は、0 または 1 を示し、

R^{2°} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、

環 C は、6 員の芳香族炭化水素環、6 員の含窒素芳香族複素環、または窒素原子を含有する 10 員の 2 環式の縮合芳香族複素環を示し、

q は、0 ～ 4 の整数を示し、および

q 個の R^{3°} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示す。]

で表される化合物である、前記 [13] に記載の方法。

[0054] [15] 前記式 (1c) で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-イソプロピルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-イソプロピルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-フェニルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3 (2H) -オン、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3 (4H) -オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(4-メトキシフェニル)

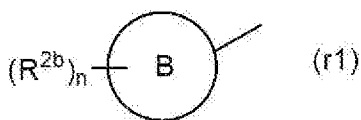
イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、および 2-(4-フルオロフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記 [14] に記載の方法。

[0055] [16] 前記環 C が、6 員の芳香族炭化水素環または 6 員の含窒素芳香族複素環である、前記 [14] に記載の方法。

[17] 前記式 (1c) で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-イソプロピルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-イソプロピルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、および 2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記 [16] に記載の方法。

[0056] [18] 前記式 (1b) で表される化合物における式 (r1) :

[0057] [化15]



[0058] で表される基が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~5 個の置換基で置換さ

れていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリアル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい2-イミダゾリル基

である、前記[13]~[17]のいずれか一つに記載の方法。

[0059] [19] 前記式(1b)で表される化合物が、2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸、3

ー（２－ベンゾチアゾリルジチオ）プロパン酸、２，２’－ジベンゾイミダゾリルジスルフィド、２，２’－ジベンゾオキサゾリルジスルフィド、５，５’－ジ（１，２，３－トリアゾリル）ジスルフィド、５，５’－ジチオビス（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール）、２，２’－ジチオビス（ピリジン－Ｎ－オキシド）、４，４’－ジピリジルジスルフィド、３－（２－ピリジルジチオ）プロパン酸、２，２’－ジチオビス（１Ｈ－イミダゾール）、および２，２’－ジチオビス（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール）からなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記〔１８〕に記載の方法。

[0060] 〔２０〕 前記クエンチ剤（ｉ）が水である、前記〔１２〕～〔１９〕のいずれか一つに記載の方法。

[0061] 〔２１〕 前記クエンチ剤（ｉｉ）が有機リン化合物である、前記〔１２〕～〔２０〕のいずれか一つに記載の方法。

〔２２〕 有機リン化合物が、ホスフィン類、亜リン酸トリエステル、亜ホスフィン酸エステル、亜ホスホン酸ジエステルおよびホスフィン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一つである、前記〔２１〕に記載の方法。

〔２３〕 有機リン化合物がホスフィン類である、前記〔２１〕に記載の方法。

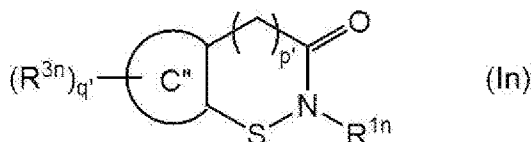
[0062] 〔２４〕 前記ワンポット合成が、工程（３）後の溶液に、芳香族アミン類を添加することをさらに含む、前記〔１２〕～〔２３〕のいずれか一つに記載の方法。

[0063] 〔２５〕 前記ワンポット合成が、工程（５）の後および工程（７）の前に、工程（５）後の溶液に塩基を添加する工程（６）をさらに含む、前記〔１２〕～〔２４〕のいずれか一つに記載の方法。

[0064] 〔２６〕 前記オリゴヌクレオチド前駆体（ｃ）が、亜リン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である、前記〔１２〕～〔２５〕のいずれか一つに記載の方法。

[0065] 〔２７〕 式（１ｎ）：

[0066] [化16]



[0067] [式中、

(1) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は0を示し、環 C'' は窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環を示し、および q' は0を示すか、

(2) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は0を示し、環 C'' は6員の含窒素芳香族複素環を示し、 q' は1を示し、および R^{3n} は C_{1-6} パーフルオロアルキル基を示すか、

(3) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は1を示し、環 C'' は6員の含窒素芳香族複素環を示し、および q' は0を示すか、または

(4) R^{1n} は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されているピリジル基を示し、 p' は0を示し、環 C'' は6員の含窒素芳香族複素環を示し、および q' は0を示す。]

で表される化合物。

[0068] [28] 前記式(1n)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3(2H)-オン、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-フェニル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン、または2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オンである前記[27]に記載の化合物。

発明の効果

[0069] 本発明によれば、ヨウ素を使用する場合に比べて、前述の欠損体または脱硫体の生成を抑制して、オリゴヌクレオチドを製造することができる。

発明を実施するための形態

[0070] 1. 用語

まず、本明細書中で使用する用語について説明する。なお、特段の記載がない限り、本明細書に記載する用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。

[0071] 1-1. 基に関する用語

本明細書中、「C_{a-b}」とは、炭素数がa以上b以下（a、bは整数を示す）を意味する。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0072] 本明細書中、「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、その具体例としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキレン基等の1価基および2価基が挙げられる。

[0073] 本明細書中、「アルキル（基）」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよい。「アルキル（基）」としては、炭素数1以上のアルキル基が挙げられ、特に炭素数範囲の限定がない場合には、好ましくはC₁₋₁₀アルキル基であり、より好ましくはC₁₋₆アルキル基である。その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0074] 本明細書中、「アルケニル（基）」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよい。「アルケニル（基）」としては、例えば、C₂₋₆アルケニル基等が挙げられる。具体的には、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等が挙げられる。

[0075] 本明細書中、「アルキニル（基）」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよい。「アルキニル（基）」としては、例えば、C₂₋₆アルキニル基等が挙げられる。その具体例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペ

ンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

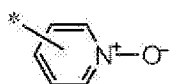
[0076] 本明細書中、「シクロアルキル（基）」は、環状アルキル基を意味し、例えば C_{3-8} シクロアルキル基、好ましくは C_{3-6} シクロアルキル基が挙げられる。その具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

[0077] 本明細書中、「アリール（基）」は、単環式または多環式（縮合）の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、1-アントリル、2-アントリル等の C_{6-14} アリール基が挙げられる。中でも C_{6-10} アリール基がより好ましく、フェニルが特に好ましい。

[0078] 本明細書中、「ヘテロアリール（基）」は、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を環構成原子として含有する単環式または多環式（縮合）の芳香族複素環基を意味する。ヘテロアリール基としては、例えば、5または6員の単環式ヘテロアリール基および8～14員の縮合多環式ヘテロアリール基が挙げられる。

[0079] 本明細書中、「5または6員の単環式ヘテロアリール（基）」としては、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、（ピリジン-N-オキシド）-イル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等が挙げられる。なお、本発明において「ヘテロアリール基」は、下記式で示される（ピリジン-N-オキシド）-イル基を包含する（下記式中、*は結合位置を示す）。

[0080] [化17]



[0081] 本明細書中、「5 または 6 員の単環式の含窒素ヘテロアリアル（基）」としては、例えば、前述の「5 または 6 員の単環式ヘテロアリアル（基）」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

[0082] 本明細書中、「8 ～ 14 員の縮合多環式ヘテロアリアル（基）」としては、例えば、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト [2, 3-b] チエニル、フェノキサチニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等が挙げられる。

[0083] 本明細書中、「8 ～ 14 員の縮合多環式の含窒素ヘテロアリアル（基）」としては、例えば、前述の「8 ～ 14 員の縮合多環式ヘテロアリアル（基）」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

[0084] 本明細書中、「アラルキル（基）」としては、 C_{7-20} アラルキル基が挙げられ、好ましくは C_{7-16} アラルキル基（ C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキル基）である。その具体例としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、1-ナフチルプロピル等が挙げられる。

[0085] 本明細書中、「アルキレン（基）」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれで

もよい。「アルキレン（基）」としては、炭素数1以上のアルキレン基が挙げられ、特に炭素数範囲の限定がない場合には、好ましくは C_{1-10} アルキレン基であり、より好ましくは C_{1-6} アルキレン基である。その具体例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが挙げられる。

[0086] 本明細書中、「アルコキシ（基）」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよい。「アルコキシ（基）」としては、炭素数1以上のアルコキシ基が挙げられ、特に炭素数範囲の限定がない場合には、好ましくは C_{1-10} アルコキシ基であり、より好ましくは C_{1-6} アルコキシ基である。その具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0087] 本明細書中、「アシル（基）」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよい。「アシル（基）」としては、例えば、 C_{1-6} アルカノイル基、 C_{7-13} アロイル基等が挙げられる。「アシル（基）」の具体例としては、ホルミル、アセチル、*n*-プロピオニル、イソプロピオニル、*n*-ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、ヘキサノイル、ベンゾイル、ナフトイル、レブリニル等が挙げられる。「アシル（基）」は、置換されていてもよい。

[0088] 本明細書中、「6員の芳香族炭化水素環」とは、ベンゼン環を意味する。「6員の芳香族炭化水素環」が縮合環の一部を形成している場合、「6員の芳香族炭化水素環」とは、縮合環の一部を形成しているベンゼン環を意味する。

[0089] 本明細書中、「5または6員の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン環、フラン環、1H-ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリジン-N-オキシド環、ピラジン環、

ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環等が挙げられる。なお、本発明において「芳香族複素環」は、ピリジン-N-オキシド環を包含する。

[0090] 本明細書中、「4～8員の含窒素複素環」としては、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピロリン環、2H-ピロール環、ピペリジン環、ピペラジン環、アザシクロヘプタン環、アザシクロオクタン環、1H-ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリジン-N-オキシド環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環等が挙げられる。

[0091] 本明細書中、「5または6員の含窒素複素環」としては、例えば、前述の「4～8員の含窒素複素環」のうち、環構成原子が5または6個であるものが挙げられる。

[0092] 本明細書中、「6員の含窒素芳香族複素環」としては、例えば、ピリジン環、ピリジン-N-オキシド環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環等が挙げられる。

[0093] 本明細書中、「2環式の縮合含窒素複素環」としては、例えば、ピロリジン環、デカヒドロイソキノリン環、デカヒドロキノリン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾトリアゾール環、インドール環、イソインドール環、1H-インダゾール環、プリン環、イソキノリン環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン環、キノリン環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン環、フタラジン環、プテリジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環等が挙げられる。

[0094] 本明細書中、「2環式の縮合芳香族複素環」としては、例えば、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾイミダゾール環

、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾトリアゾール環、インドール環、イソインドール環、1H-インダゾール環、プリン環、イソキノリン環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン環、キノリン環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン環、フタラジン環、プテリジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環等が挙げられる。なお、本明細書中の「2環式の縮合芳香族複素環」には、一つの環が芳香族複素環であり、もう一つの環が非芳香族複素環または非芳香族炭化水素環である2環式の縮合環（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン環）も含まれる。

[0095] 本明細書中、「窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環」としては、例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン環、キノリン環等が挙げられる。

[0096] 本明細書中、「電子求引性基」としては、例えば、ハロゲン原子、パークロロアルキル基（例、トリクロロメチル基）、パーフルオロアルキル基（例、トリフルオロメチル基）、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アルキルカルボニル基（ $-\text{CO}-\text{R}$ 、 R ：アルキル基）、パークロロアルキルカルボニル基（ $-\text{CO}-\text{R}$ 、 R ：パークロロアルキル基）、パーフルオロアルキルカルボニル基（ $-\text{CO}-\text{R}$ 、 R ：パーフルオロアルキル基）、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基（ $-\text{CO}-\text{OR}$ 、 R ：アルキル基）、アルキルスルホニル基（ $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}$ 、 R ：アルキル基）、スルホ基等が挙げられる。

[0097] 本明細書中、「パークロロアルキル基」とは、全ての水素原子が塩素原子で置換されたアルキル基を意味する。

本明細書中、「パーフルオロアルキル基」とは、全ての水素原子がフッ素原子で置換されたアルキル基を意味する。

[0098] 本明細書中、「リンカー」としては、例えば、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'-$

、 $-NR' C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-Si(R')(R'')O-$ 、 $-Si(R')(R'')-(R'$ および R'' は、それぞれ独立に、水素原子または C_{1-22} 炭化水素基を示す) 等が挙げられる。リンカーは、好ましくは $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-Si(R')(R'')O-$ 、または $-Si(R')(R'')-(R'$ および R'' は、それぞれ独立に、水素原子または C_{1-22} 炭化水素基を示す) である。

[0099] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、前述のハロゲン原子、アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、アシル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基に加えて、水酸基、ニトロ基、シアノ基、グアニジル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部は前記アルコキシ基と同様）、スルホ基、ホスホ基、アルキルスルファニル基（アルキル部は前記アルキル基と同様）、アルキルスルフィニル基（アルキル部は前記アルキル基と同様）、アルキルスルホニル基（アルキル部は前記アルキル基と同様）、アミノ基、モノアルキルアミノ基（アルキル部は前記アルキル基と同様）、ジアルキルアミノ基（アルキル部は前記アルキル基と同様）、オキソ基等が挙げられる。

[0100] 本明細書中、「水酸基の保護基」に特に限定はなく、公知の保護基を使用することができる。該保護基としては、例えば、メチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*tert*-ブチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-エトキシエチル基、2-シアノエチル基、(2-シアノエトキシ)メチル基、1-(2-シアノエトキシ)エチル基、ビス(2-アセトキシエトキシ)メチル(ACE)基、(2-ニトロベンジル)オキシメチル(NBOM)基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル(SEM)基、1-(2-シアノエトキシ)エチル基、2-((4-メチルフェニル)スルホニル)エトキシメチル(TEM)基、*tert*-ブチルジチオメチル(DTM)基、((2-(メチルチオ)

フェニル)チオ)メチル(MPTM)基、(N-ジクロロアセチル-N-メチル)アミノベンジルオキシメチル(DCMABOM)基、(2-アセチルエチル)カルボニルオキシメチル基(当該分野において「アセタールレブニリルエステル(ALE)基」とも呼ばれる)、フェニルカルバモイル基、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-チオカルバモイル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル(Tom)基、1-(4-クロロフェニル)-4-エトキシピペリジン-4-イル(Cpep)基等が挙げられる。

[0101] 本明細書中、「水酸基の酸性条件下で除去可能な一時保護基」としては、例えば、トリチル基、9-フェニル-9-キサンテニル基、9-フェニル-9-チオキサンテニル基、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1-フェニルメチル基(本明細書中「4,4'-ジメトキシトリチル基」と記載することがある)等のビス(C₁₋₆アルコキシ)トリチル基、1-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジフェニルメチル基(本明細書中「4-モノメトキシトリチル基」と記載することがある)等のモノ(C₁₋₁₈アルコキシ)トリチル基等が挙げられる。脱保護の容易さ等の観点から、前記一時保護基は、好ましくは4,4'-ジメトキシトリチル基または4-モノメトキシトリチル基であり、より好ましくは4,4'-ジメトキシトリチル基である。

[0102] 本明細書中、「アミノ基の保護基」に特に限定はなく、公知の保護基を使用することができる。該保護基としては、例えば、ピバロイル基、ピバロイロキシメチル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、フェノキシアセチル基、4-イソプロピルフェノキシアセチル基、4-tert-ブチルフェノキシアセチル基、ベンゾイル基、イソブチリル基、(2-ヘキシル)デカノイル基、ジメチルホルムアミジニル基、1-(ジメチルアミノ)エチリデン基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基を挙げることができる。これらの中で、アセチル基、フェノキシアセチル基、4-イソプロピルフェノキシアセチル基、ベンゾイル基、イソブチリル基、(2-ヘキシル)デカ

ノイル基、ジメチルホルムアミジニル基、および $=NC(R^{11})-N(R^{12})(R^{13})$ で表される基（式中、 R^{11} は、メチル基を示し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に C_{1-6} アルキル基を示すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって、それらが結合する炭素原子および窒素原子と共に 5 または 6 員の含窒素複素環を形成していてもよい。）等が挙げられる。前記 $=NC(R^{11})-N(R^{12})(R^{13})$ で表される基としては、例えば、1-（ジメチルアミノ）エチリデン基が挙げられる。

[0103] 本明細書中、「リン酸基の保護基」に特に限定はなく、公知の保護基を使用することができる。リン酸基の保護基としては、例えば、以下のものが挙げられる：

下記式（Pg-1）で表される 2-シアノエチル基、

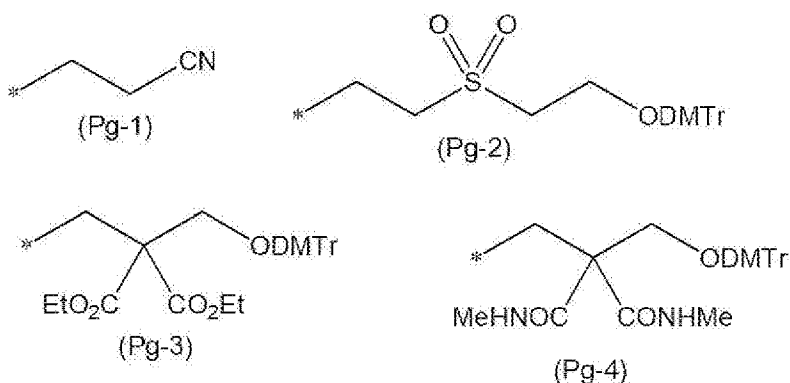
下記式（Pg-2）で表される 2-〔2-（4,4'-ジメトキシトリチルオキシ）エチルスルホニル〕エチル基、

下記式（Pg-3）で表される〔3-（4,4'-ジメトキシトリチルオキシ）-2,2-ジ（エトキシカルボニル）〕プロピル基、

下記式（Pg-4）で表される〔3-（4,4'-ジメトキシトリチルオキシ）-2,2-ジ（N-メチルカルバモイル）〕プロピル基。

リン酸基の保護基は、好ましくは 2-シアノエチル基である。

[0104] [化18]



[0105] [式中、Me は、メチル基を示し、Et は、エチル基を示し、DMTr は、4,4'-ジメトキシトリチル基を示し、および*は、リン酸基との結合位置を示す。]

[0106] 本明細書中、「疎水性保護基」としては、例えば、国際公開第2017/104836号に「アンカー」と記載されている保護基を使用することができる。

[0107] 疎水性保護基は、好ましくは、下記式 (Pg-5) で表される保護基である：

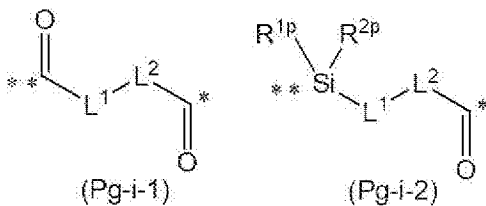


[式中、

**は保護される基との結合位置を示し；

Lは、単結合、または式 (Pg-i-1) 若しくは (Pg-i-2)：

[0108] [化19]



[0109] (式中、

*は、Yとの結合位置を示し；

**は前記と同義であり；

R^{1p}およびR^{2p}は、それぞれ独立に、C₁₋₂₂炭化水素基を示し；

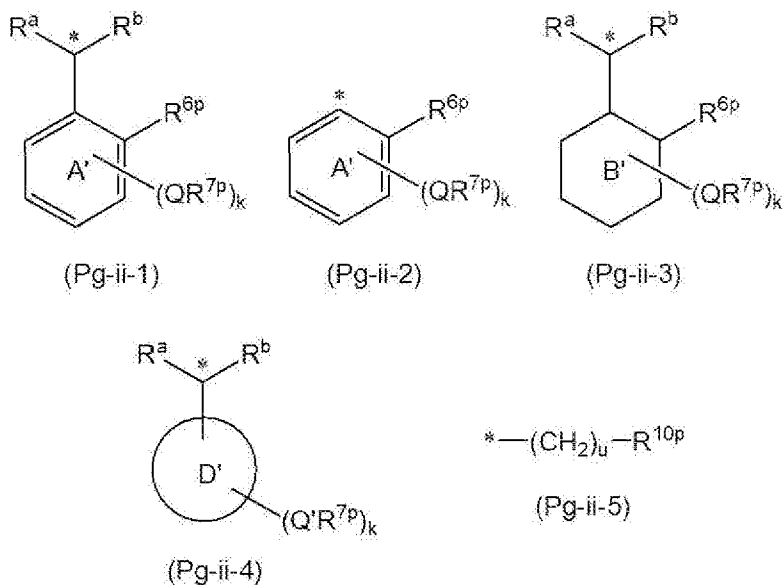
L¹は、置換されていてもよい2価のC₁₋₂₂炭化水素基を示し、前記2価のC₁₋₂₂炭化水素基中の-CH₂-はリンカーで置き換わっていてもよく；

L²は、単結合を示すか、または***C(=O)N(R^{3p})-R^{4p}-N(R^{5p})* (式中、***は、L¹との結合位置を示し、***は、C=Oとの結合位置を示し、R^{4p}は、C₁₋₂₂アルキレン基を示し、R^{3p}およびR^{5p}は、それぞれ独立に、水素原子若しくはC₁₋₂₂アルキル基を示すか、またはR^{3p}およびR^{5p}が一緒になって、環を形成していてもよい。)で表される基を示す。)で表される基を示し；

Yは、単結合、酸素原子、またはNR(Rは、水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す。)を示し；および

Zは、式 (Pg-ii-1) ~ 式 (Pg-ii-5) のいずれか：

[0110] [化20]



[0111] [式中、

*は、結合位置を示し；

環A' は、ベンゼン環を示し；

環B' は、シクロヘキサン環を示し；

環D' は、ナフタレン環または2環式の縮合芳香族複素環を示し；

R^{6p}は、水素原子であるか、或いはR^bが、下記式（Pg-iii）で表される基である場合には、環A' または環B' のR^{6p}は、R^{8p}と一緒にになって単結合または—O—を示して、環A' または環B' および環C' と共に縮合環を形成していてもよく；

kは、1～4の整数を示し；

k個のQは、それぞれ独立に、—O—、—C(=O)—、—C(=O)O—、—OC(=O)—、—NR'—、—C(=O)NR'—または—NR'C(=O)—（前記式中、R'は、それぞれ独立に、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す）を示し（k個のQは、好ましくは、それぞれ独立に、—O—、—C(=O)—、—C(=O)O—、—OC(=O)—、—C(=O)NH—または—NHC(=O)—を示し）；

k個のQ'は、それぞれ独立に、単結合、—O—、—C(=O)—、—C(=O)O—、—OC(=O)—、—NR'—、—C(=O)NR'—また

は $-NR' C(=O)-$ (前記式中、 R' は、それぞれ独立に、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) を示し；

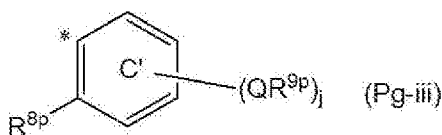
k 個の R^{7p} は、それぞれ独立に、炭素数 10 以上の直鎖状の脂肪族炭化水素基が単結合またはリンカーを介して結合した炭化水素基を示し；

環 A' および環 B' は、それぞれ独立に、 k 個の QR^{7p} に加えて、さらにハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

R^a は、水素原子を示し；および

R^b は、水素原子、または式 (Pg-iii)：

[0112] [化21]



[0113] (式中、

*は、結合位置を示し；

環 C' は、ベンゼン環を示し；

j は、0～4 の整数を示し；

j 個の Q は、それぞれ独立に、前記と同義であり；

j 個の R^{9p} は、それぞれ独立に、炭素数 10 以上の直鎖状の脂肪族炭化水素基が単結合またはリンカーを介して結合した炭化水素基を示し；

R^{8p} は、水素原子を示すか、或いは環 A' または環 B' の R^{6p} と一緒になって単結合または $-O-$ を示して、環 A' または環 B' および環 C' と共に縮合環を形成していてもよく；

環 C' は、 j 個の QR^{9p} に加えて、さらにハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有していてもよい。) で表される基を示すか、或いは

R^a および R^b が、一緒になってオキソ基を形成し；

uは、1または2を示し；および

R^{10p} は、 C_{2-21} パーフルオロアルキル基を示す。]

で表される基を示す。]

[0114] なお、環A'、環C'、 R^{6p} および R^{8p} が縮合環を形成する場合、環A'および環C'は、それぞれ、前記縮合環中のベンゼン環部分を示す。環B'、環C'、 R^{6p} および R^{8p} が縮合環を形成する場合、環C'は、前記縮合環中のベンゼン環部分を示し、環B'は、前記縮合環中のシクロヘキサン環部分を示す。

[0115] 前記炭素数10以上の直鎖状の脂肪族炭化水素基は、好ましくは直鎖状の C_{10-40} アルキル基および直鎖状の C_{10-40} アルケニル基から選ばれる基であり、より好ましくは直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり、さらに好ましくは直鎖状の C_{10-30} アルキル基であり、特に好ましくは直鎖状の C_{12-28} アルキル基であり、最も好ましくは直鎖状の C_{14-26} アルキル基である。

[0116] 前記リンカーは、好ましくは $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(=O)NR'-$ または $-NR'C(=O)-$ (R' は、水素原子または C_{1-22} 炭化水素基を示す)であり、より好ましくは $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ または $-NHC(=O)-$ であり、さらに好ましくは $-O-$ である。

[0117] 前記「炭素数10以上の直鎖状の脂肪族炭化水素基が単結合またはリンカーを介して結合した炭化水素基」は、好ましくは、直鎖状の C_{10-40} アルキル基、1〜3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基が $-O-$ を介して結合したベンジル基、または1〜3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基が $-O-$ を介して結合したシクロヘキシルメチル基である。

[0118] Qは、好ましくは $-O-$ 、 $-C(=O)NH-$ または $-NHC(=O)-$ であり、より好ましくは $-O-$ である。

[0119] Q'は、好ましくは単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)NH-$ または $-NHC(=O)-$ であり、より好ましくは単結合または $-O-$ である。

[0120] 式 (Pg - 5) において、式 (Pg - i - 1) で表される L の好ましい態様は、

L¹が、2価のC₁₋₂₂炭化水素基、またはCH₂-O-1, 4-フェニレン-O-CH₂であり；および

L²が、単結合であるか、または***C(=O)N(R^{3p})-R^{4p}-N(R^{5p})* (式中、***は、L¹との結合位置を示し、*は、C=Oとの結合位置を示し、R^{4p}は、C₁₋₆アルキレン基を示し、R^{3p}およびR^{5p}は、それぞれ独立に水素原子、若しくは置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、またはR^{3p}およびR^{5p}が一緒になって、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基を形成していてもよい。) で表される基である。

[0121] 式 (Pg - i - 1) で表される L の別の好ましい態様は、

L¹が、2価のC₁₋₂₂炭化水素基であり；および

L²が単結合である

基である。

[0122] 式 (Pg - i - 1) で表される L の別の好ましい態様は、

L¹が、エチレン基であり；および

L²が、***C(=O)N(R^{3p})-R^{4p}-N(R^{5p})* (式中、***は、L¹との結合位置を示し、*は、C=Oとの結合位置を示し、R^{4p}は、C₁₋₂₂アルキレン基を示し、R^{3p}およびR^{5p}は、それぞれ独立に、水素原子若しくはC₁₋₂₂アルキル基を示すか、またはR^{3p}およびR^{5p}が一緒になって、環を形成していてもよい。) で表される基である。

[0123] 式 (Pg - i - 1) で表される L の別の好ましい態様は、

L¹が、エチレン基であり；および

L²が、***C(=O)N(R^{3p})-R^{4p}-N(R^{5p})* (式中、***は、L¹との結合位置を示し、*は、C=Oとの結合位置を示し、N(R^{3p})-R^{4p}-N(R^{5p})部分が、1, 4-ピペラジンジイル基を

形成する。) で表される基である
基である。

[0124] 式 (P g - i - 1) で表される L の別の好ましい態様は、

L¹ が、エチレン基であり ; および

L² が、***C(=O)N(R^{3p}) - R^{4p} - N(R^{5p})**** (式中、***は、L¹ との結合位置を示し、****は、C=O との結合位置を示し、R^{4p} は、ペンチレン基、またはヘキシレン基を示し、R^{3p} および R^{5p} は、それぞれ独立に、水素原子またはメチル基を示す。) で表される基である
基である。

[0125] 式 (P g - i - 1) で表される L の別の好ましい態様は、

L¹ が、置換基を有していてもよいフェニレン基であり ; および

L² が、***C(=O)N(R^{3p}) - R^{4p} - N(R^{5p})**** (式中、***は、L¹ との結合位置を示し、****は、C=O との結合位置を示し、N(R^{3p}) - R^{4p} - N(R^{5p}) 部分が、1, 4 - ピペラジンジイル基を形成する。) で表される基である
基である。

[0126] 式 (P g - i - 1) で表される L は、特に好ましくはスクシニル基である。
。

[0127] 次に、式 (P g - 5) において式 (P g - i - 2) で表される L について説明する。

式 (P g - i - 2) 中の L¹ は、好ましくは 2 価の C₆₋₁₀ 芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニレン基である。

式 (P g - i - 2) 中の L² は、好ましくは単結合である。

式 (P g - i - 2) 中の L¹ および L² の好ましい組合せとしては、L¹ が 2 価の C₆₋₁₀ 芳香族炭化水素基であり、L² が単結合である、組合せである。式 (P g - i - 2) 中の L¹ および L² のより好ましい組合せとしては、L¹ がフェニレン基であり、L² が単結合である、組合せである。

式 (P g - i - 2) 中の R^{1p} および R^{2p} は、それぞれ独立に、好ましくは

C₁₋₂₂アルキル基であり、より好ましくはC₁₋₁₀アルキル基である。

[0128] 式 (Pg-i-2) で表されるLの好ましい態様は、

R^{1p}およびR^{2p}が、それぞれ独立に、C₁₋₂₂アルキル基であり；

L¹が、2価のC₆₋₁₀芳香族炭化水素基であり；および

L²が、単結合である

基である。

[0129] 式 (Pg-i-2) で表されるLの別の好ましい態様は、

R^{1p}およびR^{2p}が、それぞれ独立に、C₁₋₁₀アルキル基であり；

L¹が、フェニレン基であり；および

L²が、単結合である

基である。

[0130] 式 (Pg-5) におけるYがNRである場合、前記Rは、好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₆アラルキル基であり、より好ましくは水素原子、メチル、エチルまたはベンジルであり、さらに好ましくは水素原子である。Yは、好ましくは単結合、酸素原子またはNRであり、より好ましくは単結合または酸素原子である。

[0131] 式 (Pg-ii-1) において、R^{6p}は水素原子であることが好ましい。

また、式 (Pg-ii-1) において、R^aおよびR^bが、水素原子であるか、または一緒になってオキシ基を形成することが好ましい。

[0132] 式 (Pg-ii-1) で表されるZの好ましい態様は、

R^aおよびR^bが、水素原子であり；

R^{6p}が、水素原子であり；

kが、1～3の整数であり；

k個のQが、-O-であり；および

k個のR^{7p}が、それぞれ独立に、直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基である、

基である。

[0133] 式 (Pg-ii-1) で表されるZの好ましい別の態様は、

R^aおよびR^bが、水素原子であり；

R^{6p} が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個の Q が、 $-O-$ であり；および

k 個の R^{7p} が、それぞれ独立に、1～3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基が $-O-$ を介して結合したベンジル基、または1～3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基が $-O-$ を介して結合したシクロヘキシルメチル基である、基である。

[0134] 式 $(Pg-i-i-1)$ で表される Z の好ましい別の態様は、

R^a が、水素原子であり；

R^{6p} が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個の Q が、 $-O-$ であり；および

k 個の R^{7p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり；および

R^b が、式 $(Pg-i-i-i)$ (式中、 $*$ は結合位置であり、 j が、0～3の整数であり、 j 個の Q が、 $-O-$ であり、 j 個の R^{9p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり、および R^{8p} が、水素原子である。) で表される基である、基である。

[0135] 式 $(Pg-i-i-1)$ で表される Z の好ましい別の態様は、

R^a が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個の Q が、 $-O-$ であり；および

k 個の R^{7p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり；および

R^b が、式 $(Pg-i-i-i)$ (式中、 $*$ は結合位置であり、 j が、0～3の整数であり、 j 個の Q が、 $-O-$ であり、 j 個の R^{9p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり、および R^{8p} は、 R^{6p} と一緒に単

結合または—O—を示して、環A' および環C' と共に縮合環を形成する。

) で表される基である、

基である。

[0136] 式 (P g - i i - 1) で表されるZの好ましい別の態様は、

R^aおよびR^bが、一緒になってオキソ基を形成し；

R^{6p}が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個のQが、—O—であり；および

k 個のR^{7p}が、それぞれ独立に、直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基である、
基である。

[0137] 式 (P g - i i - 1) で表されるZの好ましい別の態様は、

R^aおよびR^bが、一緒になってオキソ基を形成し；

R^{6p}が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個のQが、—O—であり；

k 個のR^{7p}が、それぞれ独立に、1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基
が—O—を介して結合したベンジル基、または1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀ア
ルキル基が—O—を介して結合したシクロヘキシルメチル基である、
基である。

[0138] 式 (P g - i i - 2) で表されるZの好ましい態様は、

R^{6p}が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個のQが、—O—であり；および

k 個のR^{7p}が、それぞれ独立に、直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基、1～3個
の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基が—O—を介して結合したベンジル基、または
1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基が—O—を介して結合したシクロヘキ
シルメチル基である、
基である。

[0139] 式 (P g - i i - 3) において、 R^{6p} は水素原子であることが好ましい。

また、式 (P g - i i - 3) において、 R^a および R^b が、水素原子であるか、または一緒になってオキシ基を形成することが好ましい。

[0140] 式 (P g - i i - 3) で表される Z の好ましい態様は、

R^a および R^b が、水素原子であり；

R^{6p} が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個の Q が、-O-であり；および

k 個の R^{7p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基である、基である。

[0141] 式 (P g - i i - 3) で表される Z の好ましい別の態様は、

R^a および R^b が、水素原子であり；

R^{6p} が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個の Q が、-O-であり；および

k 個の R^{7p} が、それぞれ独立に、1～3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基が -O- を介して結合したベンジル基、または 1～3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基が -O- を介して結合したシクロヘキシルメチル基である、基である。

[0142] 式 (P g - i i - 3) で表される Z の好ましい別の態様は、

R^a が、水素原子であり；

R^{6p} が、水素原子であり；

k が、1～3の整数であり；

k 個の Q が、-O-であり；および

k 個の R^{7p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり；および

R^b が、式 (P g - i i i) (式中、* は結合位置であり、j が、0～3の整数であり、j 個の Q が、-O-であり、j 個の R^{9p} が、それぞれ独立に、

直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり、および R^{8p} が、水素原子である。)で表される基である、
基である。

[0143] 式 (Pg-i-i-3) で表されるZの好ましい別の態様は、

R^a が、水素原子であり；

kが、1～3の整数であり；

k個のQが、-O-であり；および

k個の R^{7p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり；および

R^b が、式 (Pg-i-i-i) (式中、*は結合位置であり、jが、0～3の整数であり、j個のQが、-O-であり、j個の R^{9p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基であり、および R^{8p} は、 R^{6p} と一緒に単結合または-O-を示して、環B' および環C' と共に縮合環を形成する。

)で表される基である、

基である。

[0144] 式 (Pg-i-i-3) で表されるZの好ましい別の態様は、

R^a および R^b が、一緒になってオキソ基を形成し；

R^{6p} が、水素原子であり；

kが、1～3の整数であり；

k個のQが、-O-であり；および

k個の R^{7p} が、それぞれ独立に、直鎖状の C_{10-40} アルキル基である、
基である。

[0145] 式 (Pg-i-i-3) で表されるZの好ましい別の態様は、

R^a および R^b が、一緒になってオキソ基を形成し；

R^{6p} が、水素原子であり；

kが、1～3の整数であり；

k個のQが、-O-であり；

k個の R^{7p} が、それぞれ独立に、1～3個の直鎖状の C_{10-40} アルキル基

がーOーを介して結合したベンジル基、または1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基がーOーを介して結合したシクロヘキシルメチル基である、
基である。

[0146] 式 (Pg-i-i-4) で表されるZの好ましい態様は、
環D' が、ナフタレン環であり；
R^aおよびR^bが、水素原子であり；
k が、1～3の整数であり；
k個のQ' が、ーOーであり；および
k個のR^{7p}が、それぞれ独立に、直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基、1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基がーOーを介して結合したベンジル基、または1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基がーOーを介して結合したシクロヘキシルメチル基である、
基である。

[0147] 式 (Pg-i-i-4) で表されるZの好ましい別の態様は、
環D' が、インドール環であり；
R^aおよびR^bが、水素原子であり；
k が、1であり；
Q' が、単結合であり；および
R^{7p}が、直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基、1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基がーOーを介して結合したベンジル基、または1～3個の直鎖状のC₁₀₋₄₀アルキル基がーOーを介して結合したシクロヘキシルメチル基であり；
および
R^{7p}が、インドール環の窒素原子に結合している
基である。

[0148] 式 (Pg-i-i-5) で表されるZの好ましい態様は、
u が、1または2であり；および
R^{10p}が、C₄₋₁₀パーフルオロアルキル基である
基である。

[0149] Zは、好ましくは式 (Pg-i-1)、式 (Pg-i-2) または式 (Pg-i-3) で表される基である。

[0150] 保護基 (Pg-5) は、好ましくは、

L¹が、スクシニル基であるか、または式 (Pg-i-2) で表される基 (式 (Pg-i-2) 中、R^{1p}およびR^{2p}が、それぞれ独立に、C₁₋₁₀アルキル基であり、L¹が、2価のフェニレン基であり、L²が、単結合である。) であり、および

Y-Zが、3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ基、3, 5-ビス (ドコシルオキシ) ベンジルオキシ基、3, 5-ビス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンジルオキシ基、3, 4, 5-トリス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンジルオキシ基、3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルアミノ基、2, 4-ビス (ドコシルオキシ) ベンジルアミノ基、3, 5-ビス (ドコシルオキシ) ベンジルアミノ基、ビス (4-ドコシルオキシフェニル) メチルアミノ基、4-メトキシ-2- [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンジルアミノ基、4-メトキシ-2- [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ] ベンジルアミノ基、2, 4-ビス (ドデシルオキシ) ベンジルアミノ基、フェニル (2, 3, 4-トリス (オクタデシルオキシ) フェニル) メチルアミノ基、ビス [4- (1,2-ドコシルオキシドデシルオキシ) フェニル] メチルアミノ基、3, 5-ビス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンジルアミノ基、3, 4, 5-トリス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンジルアミノ基、3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 5-ビス (ドコシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 5-ビス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ] シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 4, 5-トリス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオ

キシ) シクロヘキシルメチルオキシ] シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルアミノ基、2, 4-ビス (ドコシルオキシ) シクロヘキシルメチルアミノ基、3, 5-ビス (ドコシルオキシ) シクロヘキシルメチルアミノ基、ビス (4-ドコシルオキシシクロヘキシル) メチルアミノ基、4-メトキシ-2- [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ] シクロヘキシルメチルアミノ基、4-メトキシ-2- [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ] シクロヘキシルメチルアミノ基、2, 4-ビス (ドデシルオキシ) シクロヘキシルメチルアミノ基、フェニル (2, 3, 4-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシル) メチルアミノ基、ビス [4- (1,2-ドコシルオキシドデシルオキシ) シクロヘキシル] メチルアミノ基、3, 5-ビス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ] シクロヘキシルメチルアミノ基、または3, 4, 5-トリス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) シクロヘキシルメチルオキシ] シクロヘキシルメチルアミノ基である

基であるか、または

L-Yが、単結合またはスクシニル-1, 4-ピペラジンジイル基であり、および

Zが、3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾイル基、3, 5-ビス (ドコシルオキシ) ベンゾイル基、3, 5-ビス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンゾイル基、または3, 4, 5-トリス [3', 4', 5'-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ] ベンゾイル基である

基である。

[0151] 保護基 (Pg-5) は、より好ましくは、

Lが、スクシニル基であり、および

Y-Zが、3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルオキシ基

、3, 5-ビス(ドコシルオキシ)ベンジルオキシ基、3, 5-ビス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ]ベンジルオキシ基、3, 4, 5-トリス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ]ベンジルオキシ基、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルアミノ基、2, 4-ビス(ドコシルオキシ)ベンジルアミノ基、3, 5-ビス(ドコシルオキシ)ベンジルアミノ基、ビス(4-ドコシルオキシフェニル)メチルアミノ基、4-メトキシ-2-[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ]ベンジルアミノ基、4-メトキシ-2-[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]ベンジルアミノ基、2, 4-ビス(ドデシルオキシ)ベンジルアミノ基、フェニル(2, 3, 4-トリス(オクタデシルオキシ)フェニル)メチルアミノ基、ビス[4-(12-ドコシルオキシドデシルオキシ)フェニル]メチルアミノ基、3, 5-ビス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ]ベンジルアミノ基、3, 4, 5-トリス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ]ベンジルアミノ基、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 5-ビス(ドコシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 5-ビス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 4, 5-トリス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルアミノ基、2, 4-ビス(ドコシルオキシ)シクロヘキシルメチルアミノ基、3, 5-ビス(ドコシルオキシ)シクロヘキシルメチルアミノ基、ビス(4-ドコシルオキシシクロヘキシル)メチルアミノ基、4-メトキシ-2-[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルアミノ基、4-メトキシ-2-[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメ

チルアミノ基、2, 4-ビス（ドデシルオキシ）シクロヘキシルメチルアミノ基、フェニル（2, 3, 4-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシル）メチルアミノ基、ビス〔4-（12-ドコシルオキシドデシルオキシ）シクロヘキシル〕メチルアミノ基、3, 5-ビス〔3', 4', 5'-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシルメチルオキシ〕シクロヘキシルメチルアミノ基、または3, 4, 5-トリス〔3', 4', 5'-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシルメチルオキシ〕シクロヘキシルメチルアミノ基である

基であるか、または

L-Yが、単結合またはスクシニル-1, 4-ピペラジンジイル基であり、および

Zが、3, 4, 5-トリス（オクタデシルオキシ）ベンゾイル基、3, 5-ビス（ドコシルオキシ）ベンゾイル基、3, 5-ビス〔3', 4', 5'-トリス（オクタデシルオキシ）ベンジルオキシ〕ベンゾイル基、または3, 4, 5-トリス〔3', 4', 5'-トリス（オクタデシルオキシ）ベンジルオキシ〕ベンゾイル基である

基である。

[0152] 保護基（Pg-5）は、さらに好ましくは、

Lが、スクシニル基であり、および

Y-Zが、3, 4, 5-トリス（オクタデシルオキシ）ベンジルオキシ基、3, 4, 5-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 5-ビス（ドコシルオキシ）シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 5-ビス〔3', 4', 5'-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシルメチルオキシ〕シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 4, 5-トリス〔3', 4', 5'-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシルメチルオキシ〕シクロヘキシルメチルオキシ基、3, 4, 5-トリス（オクタデシルオキシ）シクロヘキシルメチルアミノ基、2, 4-ビス（ドコシルオキシ）シクロヘキシルメチルアミノ基、3, 5-ビス（ドコシルオキシ）シクロヘキ

シルメチルアミノ基、4-メトキシ-2-[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルアミノ基、4-メトキシ-2-[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルアミノ基、2, 4-ビス(ドデシルオキシ)シクロヘキシルメチルアミノ基、3, 5-ビス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルアミノ基、または3, 4, 5-トリス[3', 4', 5'-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ]シクロヘキシルメチルアミノ基である

基であるか、または

L-Yが、単結合またはスクシニル-1, 4-ピペラジンジイル基であり、および

Zが、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンゾイル基である基である。

[0153] 保護基(Pg-5)は、特に好ましくは、

Lが、スクシニル基であり、および

Y-Zが、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ基、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチルオキシ基またはフェニル(2, 3, 4-トリス(オクタデシルオキシ)フェニル)メチルアミノ基である

基であるか、または

L-Yが、スクシニル-1, 4-ピペラジンジイル基であり、および

Zが、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンゾイル基である基である。

[0154] 保護基(Pg-5)は、最も好ましくは、

Lが、スクシニル基であり、および

Y-Zが、3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ基、または3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)シクロヘキシルメチル

オキシ基である

基であるか、または

L-Yが、スクシニル-1, 4-ピペラジンジイル基であり、および
Zが、3, 4, 5-トリス（オクタデシルオキシ）ベンゾイル基である
基である。

[0155] 保護基（Pg-5）、およびそれを形成するために用いられる化合物は、公知の方法（例えば国際公開第2017/104836号、国際公開第2019/131719号、国際公開第2020/235658号、国際公開第2021/039935号または国際公開第2021/198883号に記載の方法）またはそれに準じた方法によって、形成または製造することができる。

[0156] 1-2. オリゴヌクレオチド合成に関する用語

本明細書中、「固相担体」とは、当該分野においてオリゴヌクレオチド合成の固相合成に使用されるものであれば特に制限されず、例えば、ガラスビーズ、樹脂ビーズ等が挙げられる。固相担体として用いられる支持体または樹脂は、当技術分野において公知であり、固相合成での使用に適した、あらゆる支持体または樹脂であり得る。前記支持体または樹脂としては、例えば、ポリスチレン支持体（ポリスチレン支持体は、例えばp-メチルベンジル-ヒドリルアミンによってさらに機能化されていてもよい）、珪藻土封入ポリジメチルアクリルアミド（ペプシンK）、シリカ、微細孔性ガラス、両親媒性のポリスチレン-ポリエチレングリコール（PEG）樹脂、PEG-ポリアミド、PEG-ポリエステル樹脂、Wang-PEGレジン、Rink-アミドPEGレジン等が挙げられる。前記支持体または樹脂は、修飾されていてもよい。修飾された支持体または樹脂としては、例えば、長鎖アルキルアミノ制御細孔ガラス（long chain alkylamino Controlled Pore Glass, lcaa CPG）等が挙げられる。

[0157] 本明細書中、オリゴヌクレオチドの構成単位となる「ヌクレオシド」とは、核酸塩基が糖（例えば、2-デオキシリボース、リボース、2位炭素原子

および4位炭素原子が2価の有機基により結合された2-デオキシリボースまたはリボース、3位炭素原子および5位炭素原子が2価の有機基により結合された2-デオキシリボースまたはリボース、3位炭素原子および4位炭素原子が2価の有機基により結合された2-デオキシリボースまたはリボースなど)の1位にN-グリコシド化により結合された化合物を意味する。

[0158] 本明細書中、「核酸塩基」とは、核酸の合成に使用されるものであれば特に制限されず、例えば、シトシル基(シトシン塩基)、ウラシル基(ウラシル塩基)、チミニル基(チミン塩基)等のピリミジン塩基、アデニル基(アデニン塩基)、グアニル基(グアニン塩基)等のプリン塩基を挙げることができる。また、「保護されていてもよい核酸塩基」とは、例えば、核酸塩基中のアミノ基、カルボニル基等が保護されていてもよいことを意味する。保護されていてもよい核酸塩基は、好ましくは前述のアミノ基の保護基でアミノ基が保護されていてもよい核酸塩基であり、より好ましくはアミノ基を有さない核酸塩基、または前述のアミノ基の保護基で保護されたアミノ基を有する核酸塩基である。

[0159] カルボニル基に、例えば、フェノール、2,5-ジクロロフェノール、3-クロロフェノール、3,5-ジクロロフェノール、2-ホルミルフェノール、2-ナフトール、4-メトキシフェノール、4-クロロフェノール、2-ニトロフェノール、4-ニトロフェノール、4-アセチルアミノフェノール、ペンタフルオロフェノール、4-ピバロイロキシベンジルアルコール、4-ニトロフェネチルアルコール、2-(メチルスルホニル)エタノール、2-(フェニルスルホニル)エタノール、2-シアノエタノール、2-(トリメチルシリル)エタノール、ジメチルカルバミン酸クロライド、ジエチルカルバミン酸クロライド、エチルフェニルカルバミン酸クロライド、1-ピロリジンカルボン酸クロライド、4-モルホリンカルボン酸クロライド、ジフェニルカルバミン酸クロライド等を反応せることによって、カルボニル基を保護することができる。

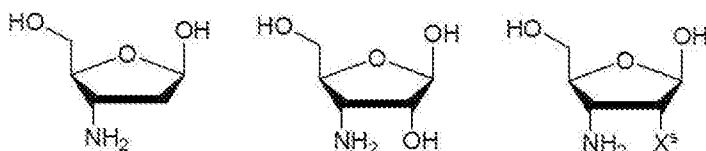
[0160] 本明細書中の「核酸塩基」には、核酸塩基が置換基(例えば、ハロゲン原

子、アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、アシル基、アルコキシアルキル基、水酸基、アミノ基、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、シアノ、ニトロ等）で置換されている修飾核酸塩基（例えば、8-ブromoアデニル基、8-ブromoグアニル基、5-ブromoシトシル基、5-ヨードシトシル基、5-ブromoウラシル基、5-ヨードウラシル基、5-フルオロウラシル基、5-メチルシトシル基、8-オキソグアニル基、ヒポキサンチニル基等）も包含される。

[0161] 本明細書中の「糖」は、水酸基がアミノ基に置き換わったアミノ糖、および2位水酸基がハロゲン原子に置き換わったりボースも包含する。

[0162] アミノ糖としては、例えば、以下に示すような3位水酸基がアミノ基に置き換わった2-デオキシリボース、3位水酸基がアミノ基に置き換わったりボース、および3位水酸基がアミノ基に、2位水酸基がハロゲンに置き換わったりボースが挙げられる（下記式中、X^oはハロゲン原子を示す。）。

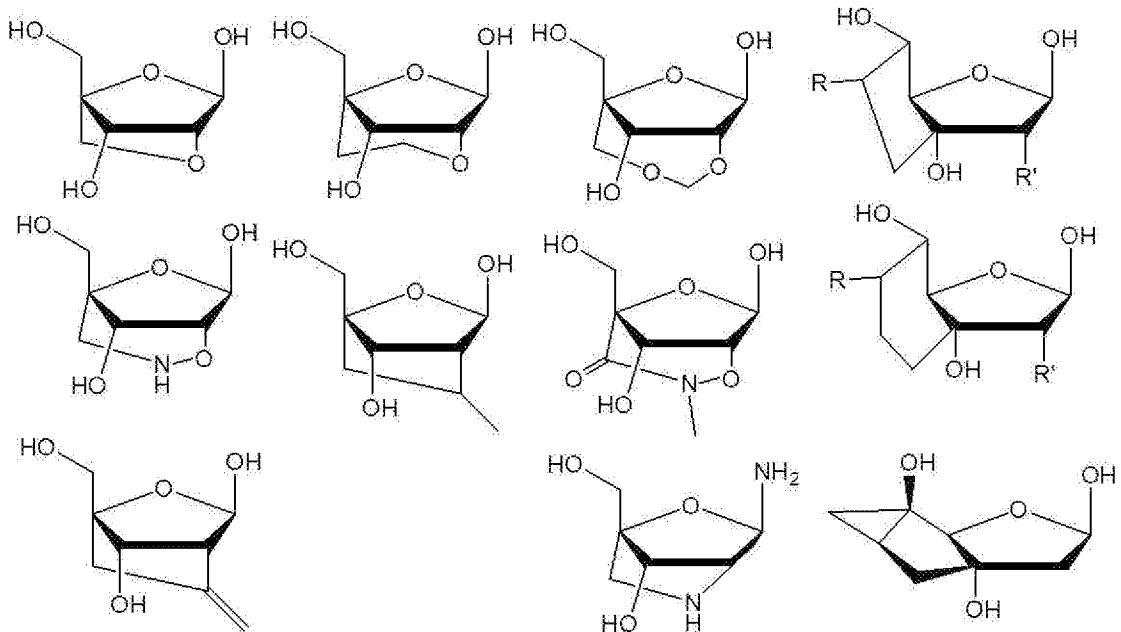
[0163] [化22]



[0164] 2位炭素原子および4位炭素原子が2価の有機基により結合された2-デオキシリボースまたはリボース、3位炭素原子および5位炭素原子が2価の有機基により結合された2-デオキシリボースまたはリボース、または3位炭素原子および4位炭素原子が2価の有機基により結合された2-デオキシリボースまたはリボースとしては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

[0165]

[化23]

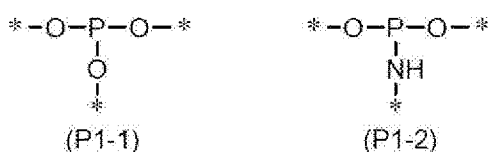


[0166] [式中、Rは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、または置換されていてもよいアミノ基を示し、およびR'は、水素原子または水酸基を示す。]

[0167] 本明細書中の「リン酸基」は、 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ だけでなく、酸素原子が硫黄原子またはNHに置き換わった基（例えば、 $-\text{O}-\text{P}(=\text{S})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{P}(=\text{S})(\text{OH})_2$ ）も包含する。また、リン酸基中の水酸基（ $-\text{OH}$ ）が $-\text{OR}^p$ （式中、 R^p は、有機基（例えば、リン酸基の保護基）を示す）に置き換わった基（例えば、保護されたリン酸基）も、「リン酸基」に包含される。

[0168] 本明細書中、「亜リン酸エステル結合」とは、下記式（P 1-1）で表される結合、または前記結合中の酸素原子がNHに置き換わった下記式（P 1-2）で表される結合を表す（下記式中、*は結合位置を示す）。

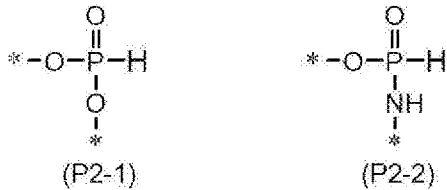
[0169] [化24]



[0170] 本明細書中、「ホスホン酸エステル結合」とは、下記式（P 2-1）で表

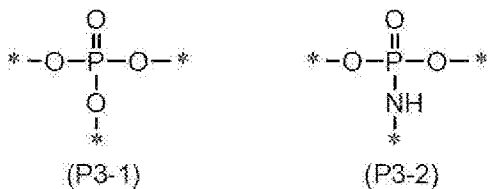
される結合、または前記結合中の酸素原子がNHに置き換わった下記式（P2-2）で表される結合を表す（下記式中、*は結合位置を示す）。

[0171] [化25]



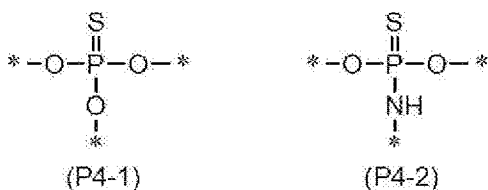
[0172] 本明細書中、「リン酸エステル結合」とは、下記式（P3-1）で表される結合、または前記結合中の酸素原子がNHに置き換わった下記式（P3-2）で表される結合を表す（下記式中、*は結合位置を示す）。

[0173] [化26]



[0174] 本明細書中、「チオリン酸エステル結合」とは、下記式（P4-1）で表される結合、または前記結合中の酸素原子がNHに置き換わった下記式（P4-2）で表される結合を表す（下記式中、*は結合位置を示す）。

[0175] [化27]



[0176] 本明細書中、「ヌクレオチド」とは、ヌクレオシドにリン酸基が結合した化合物を意味する。なお、リン酸基の説明は、前述の通りである。

[0177] 本明細書中、「オリゴヌクレオチド」とは、ヌクレオシドにヌクレオチドが1個以上連結した化合物を意味する。なお、「オリゴヌクレオチド」には、前記式（P3-1）で表されるリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドだけでなく、前記式（P3-2）で表されるリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド、前記式（P4-1）で表されるチオリン酸エステ

ル結合を有するオリゴヌクレオシド、および前記式（P 4－2）で表されるチオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオシドも包含される。本発明におけるオリゴヌクレオチド中のヌクレオシドの数は特に限定されないが、好ましくは2～50、より好ましくは2～30である。

[0178] 本明細書中、「ホスホロアミダイト」とは、亜リン酸ジエステルのモノアミド（ $P(OR)_2(NR_2)$ ）、4個のRは、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基を示し、前記 NR_2 は、二つのRが互いに結合して、環状アミノ基を形成してもよい）を意味する。

[0179] 本明細書中、「ホスホロアミダイト化されたヌクレオシド」とは、ヌクレオシドに $-X^n-P(OR)(NR_2)$ で表される基（式中、 X^n は、酸素原子またはNHを示し、3個のRは、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基を示し、前記 NR_2 は、二つのRが互いに結合して、環状アミノ基を形成してもよい）を導入することによって得られる化合物を意味する。

[0180] 本明細書中、「ホスホロアミダイト化されたヌクレオチド」とは、ヌクレオチドに $-X^n-P(OR)(NR_2)$ で表される基（式中、 X^n は、酸素原子またはNHを示し、3個のRは、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基を示し、前記 NR_2 は、二つのRが互いに結合して、環状アミノ基を形成してもよい）を導入することによって得られる、 $-X^n-P(OR)(NR_2)$ で表される基およびリン酸基を有する化合物を意味する。なお、前記リン酸基は、置換されていてもよい。

[0181] 本明細書中、「ホスホロアミダイト化されたオリゴヌクレオチド」とは、オリゴヌクレオチドに $-X^n-P(OR)(NR_2)$ で表される基（式中、 X^n は、酸素原子またはNHを示し、3個のRは、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基を示し、前記 NR_2 は、二つのRが互いに結合して、環状アミノ基を形成してもよい）を導入することによって得られる化合物を意味する。

[0182] 本明細書中、「亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体」とは、オリゴヌクレオチド中のリン酸エステル結合が亜リン酸エステル結

合に置き換わった前駆体を意味する。この前駆体を酸化することによって、リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドを製造することができる。

- [0183] 亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、好ましくは
- (1) ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとの縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体、または
 - (2) オリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイトとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。

- [0184] 亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、より好ましくはヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとの縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。

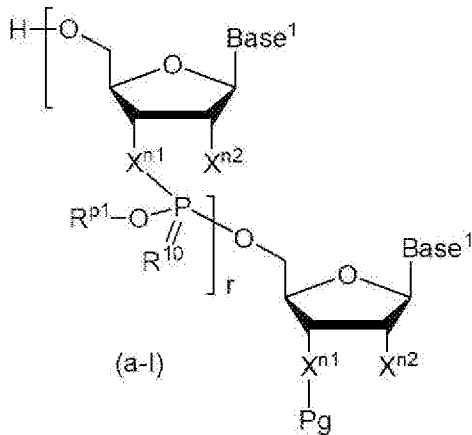
- [0185] 亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、さらに好ましくは疎水性保護基を有する、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されており、且つホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) との縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。

- [0186] 前記縮合は、3' 末端から 5' 末端へ方向にオリゴヌクレオチド鎖の伸長を行う縮合（以下「3' - 5' 縮合」と記載する）および 5' 末端から 3' 末端へ方向にオリゴヌクレオチド鎖の伸長を行う縮合（以下「5' - 3' 縮合」と記載する）のいずれでもよい。以下、3' - 5' 縮合および 5' - 3' 縮合のそれぞれにおいて好ましい前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) および前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) を順に説明する

。

[0187] 3' - 5' 縮合において、前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) としては、例えば式 (a-1) :

[0188] [化28]



[0189] [式中、

r は、0 以上の整数を示し；

$r + 1$ 個の Base^1 は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し；

$r + 1$ 個の X^{n1} は、それぞれ独立に、酸素原子または NH を示し；

$r + 1$ 個の X^{n2} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または 2 位炭素原子および 4 位炭素原子と結合する 2 価の有機基を示し；

r 個の R^{10} は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

r 個の R^{p1} は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；

Pg は、 $**\text{L}-\text{Y}-\text{Z}$ (式中、 $**$ は X^{n1} との結合位置を示す)、 $**\text{L}-\text{Y}-\text{Sp}$ (式中、 $**$ は X^{n1} との結合位置を示し、および Sp は固相担体を示す) または固相担体を示し；並びに

L 、 Y および Z の定義および説明は、前述の保護基 ($\text{Pg}-5$) での L 、 Y および Z の定義および説明と同じである。]

で表される化合物 (即ち、ヌクレオシドまたはオリゴヌクレオチド) が挙げられる。

- [0190] r が 0 である場合、化合物 (a-1) はヌクレオシドであり、 r が 1 以上である場合、化合物 (a-1) はオリゴヌクレオチドである。 r は、4-9 以下が好ましく、2-9 以下がより好ましく、1-9 以下がさらに好ましく、4 以下が特に好ましく、2 以下が最も好ましい。
- [0191] 核酸塩基である Base^1 のアミノ基は、保護基で保護されていることが好ましい。アミノ基の保護基としては、例えば前述のアミノ基の保護基が挙げられるが、 Base^1 のアミノ基の保護基は、好ましくはアセチル基、フェノキシアセチル基、4-イソプロピルフェノキシアセチル基、ベンゾイル基、イソブチリル基、(2-ヘキシル)デカノイル基、ジメチルホルムアミジニル基、および $=\text{NC}(\text{R}^{11})-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ で表される (式中、 R^{11} は、メチル基を示し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に C_{1-6} アルキル基を示すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって、それらが結合する炭素原子および窒素原子と共に 5 または 6 員の含窒素複素環を形成していてもよい。) である。化合物 (a-1) が複数のアミノ基を有する場合、アミノ基の保護基は 1 種のみでもよく、2 種以上でもよい。
- [0192] X^{n2} のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、フッ素原子がより好ましい。
- [0193] X^{n2} の保護されていてもよい水酸基の保護基としては、例えば前述の水酸基の保護基が挙げられるが、好ましくはメチル基、2-メトキシエチル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、または tert -ブチルジメチルシリル基、(2-シアノエトキシ)メチル基、1-(2-シアノエトキシ)エチル基である。
- [0194] X^{n2} の「2 位炭素原子および 4 位炭素原子と結合する 2 価の有機基」としては、ヌクレオシドの 2 位炭素原子および 4 位炭素原子と結合する限り特に限定はない。この 2 価の有機基としては、例えば、置換されていてもよい C_2-7 アルキレン基、並びに $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{33}-$ (R^{33} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す)、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OCONR}^{34}-$ (R^{34} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) および $-\text{CONR}^{35}-$ (R^{35}

⁵は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)から選ばれる2価のリンカーと、置換されていてもよいC₁₋₇アルキレン基とから構成される2価の有機基等が挙げられる。C₁₋₇アルキレン基およびC₂₋₇アルキレン基が有していてもよい置換基としては、例えば、メチリデン基(CH₂=)が挙げられる。

[0195] 「2位炭素原子および4位炭素原子と結合する2価の有機基」としては、置換されていてもよいC₂₋₇アルキレン基、-ORⁱ- (Rⁱは4位炭素原子と結合するC₁₋₆アルキレン基を示す)、-O-NR³³-R^j- (R^jは4位炭素原子と結合するC₁₋₆アルキレン基を示し、R³³は前記と同義を示す)、-O-R^k-O-R^l- (R^kはC₁₋₆アルキレン基を示し、R^lは4位炭素原子と結合架橋するC₁₋₆アルキレン基を示す)が好ましく、-ORⁱ- (Rⁱは前記と同義を示す)、-O-NR³³-R^j- (R^jおよびR³³は前記と同義を示す)、-O-R^k-O-R^l- (R^kおよびR^lは前記と同義を示す)がより好ましい。Rⁱ、R^j、R^kおよびR^lで示されるC₁₋₆アルキレン基としては、それぞれ独立に、メチレン基またはエチレン基が好ましい。

[0196] 「2位炭素原子および4位炭素原子と結合する2価の有機基」としては、-O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -O-NR³³-CH₂- (R³³は前記と同義を示す)、-O-CH₂-O-CH₂-がより好ましく、-O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -O-NH-CH₂-, -O-N(CH₃)-CH₂-, -O-CH₂-O-CH₂- (それぞれ、左側が2位炭素原子に結合し、右側が4位炭素原子に結合する。)がさらに好ましい。

[0197] r+1個のXⁿ²は、それぞれ独立に、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、または保護されていてもよい水酸基であり、より好ましくは水素原子、フッ素原子または保護されていてもよい水酸基である。

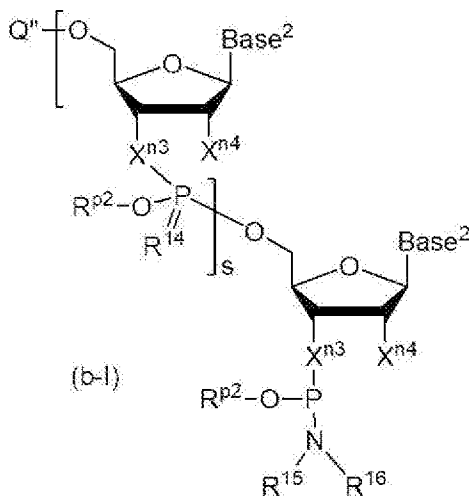
r個のR^{p1}としては、例えば前述のリン酸基の保護基が挙げられるが、好ましくは2-シアノエチル基である。

[0198] 前記式(a-1)中のP_gが**L-Y-S_p (式中、**はXⁿ¹との結合位置を示し、およびS_pは固相担体を示す)または固相担体である場合、化合物(a-1)は、固相担体に担持されたヌクレオシドまたはオリゴヌク

レオチドである。Pgは、好ましくは**L-Y-Z（式中、**はXⁿ¹との結合位置を示す）または固相担体であり、より好ましくは**L-Y-Zである。L、YおよびZの定義および説明は、前述の保護基（Pg-5）でのL、YおよびZの定義および説明と同じである。

[0199] 3'-5' 縮合において、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）としては、例えば式（b-1）：

[0200] [化29]



[0201] [式中、

sは、0以上の整数を示し；

s + 1 個の Base²は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し；

s + 1 個の Xⁿ³は、それぞれ独立に、酸素原子またはNHを示し；

s + 1 個の Xⁿ⁴は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または2位炭素原子および4位炭素原子と結合する2価の有機基を示し；

Q''は、水酸基の酸性条件下で除去可能な一時保護基を示し；

s 個の R¹⁴は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

s + 1 個の R^{p2}は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；並びに

R¹⁵およびR¹⁶は、それぞれ独立に、アルキル基を示すか、または隣接す

る窒素原子と一緒に形成する5または6員の飽和環状アミノ基を示し、かかる飽和環状アミノ基は、窒素原子の他に環構成原子として酸素原子または硫黄原子を1個有していてもよい。]

で表される化合物（即ち、ヌクレオシドまたはオリゴヌクレオチド）が挙げられる。

[0202] s が0である場合、化合物 (b-1) は、ホスホロアミダイト化されたヌクレオシドであり、 s が1以上である場合、化合物 (b-1) は、ホスホロアミダイト化されたオリゴヌクレオチドである。化合物 (b-1) において、 s は、49以下が好ましく、29以下がより好ましく、19以下がさらに好ましく、4以下が特に好ましく、2以下が最も好ましい。

[0203] 核酸塩基である Base^2 のアミノ基は、保護基で保護されていることが好ましい。該保護基としては、前述のアミノ基の保護基に加えて、前述の-L-Y-Z基を使用することができる。該保護基は、好ましくは前述のアミノ基の保護基であり、より好ましくは、アセチル基、フェノキシアセチル基、4-イソプロピルフェノキシアセチル基、ベンゾイル基、イソブチリル基、(2-ヘキシル)デカノイル基、ジメチルホルムアミジニル基、および $\text{N}(\text{C}(\text{R}^{11})-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13}))$ で表される基（式中、 R^{11} は、メチル基を示し、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に C_{1-6} アルキル基を示すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって、それらが結合する炭素原子および窒素原子と共に5または6員の含窒素複素環を形成していてもよい。）である。化合物 (b-1) が複数のアミノ基を有する場合、アミノ基の保護基は1種のみでもよく、2種以上でもよい。

[0204] 前記式 (b-1) 中の X^{n4} の説明は、前記式 (a-1) 中の X^{n2} の説明と同じである。 $s+1$ 個の X^{n4} は、それぞれ独立に、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、または保護されていてもよい水酸基であり、より好ましくは水素原子または保護されていてもよい水酸基である。

[0205] 前記式 (b-1) 中の R^{p2} の説明は、前記式 (a-1) 中の R^{p1} の説明と同じである。

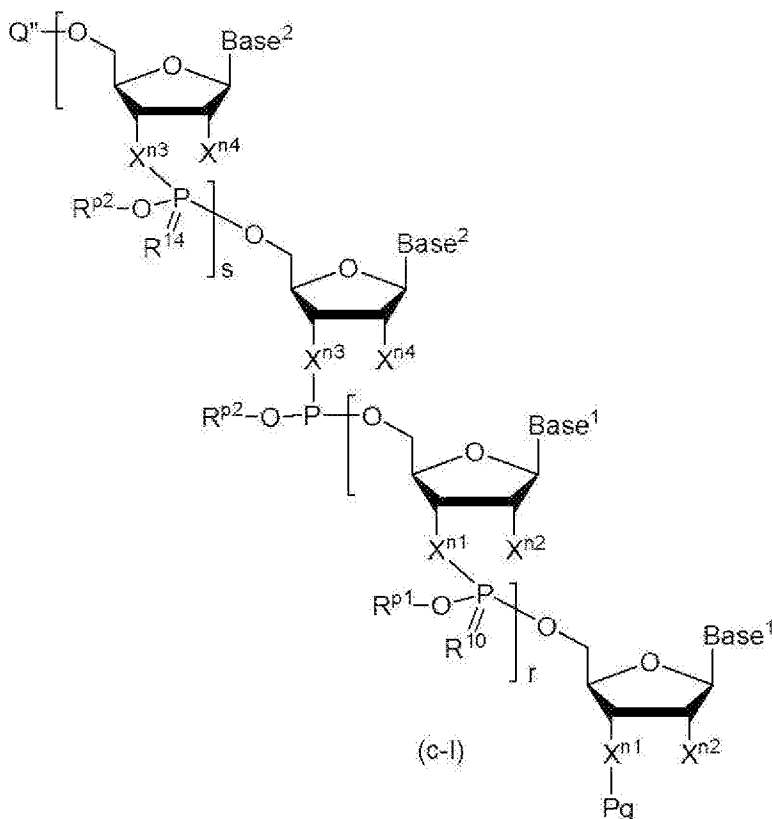
$s + 1$ 個の R^{p2} としては、例えば前述のリン酸基の保護基が挙げられるが、好ましくは 2-シアノエチル基である。

[0206] 前記式 (b-1) 中の R^{15} および R^{16} は、それぞれ独立に、好ましくは C_{1-10} アルキル基であるか、または隣接する窒素原子と一緒に形成する 5 または 6 員の飽和環状アミノ基であり、より好ましくは C_{1-10} アルキル基であり、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル基である。

[0207] 化合物 (a-1) および化合物 (b-1) は、公知の方法（例えば国際公開第 2017/104836 号に記載の方法）またはそれに準じた方法によって製造することができる。

[0208] 化合物 (a-1) および化合物 (b-1) の縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、下記式 (c-1) で表される化合物である（下記式 (c-1) の記号の定義および説明は前述の通りである）。

[0209] [化30]



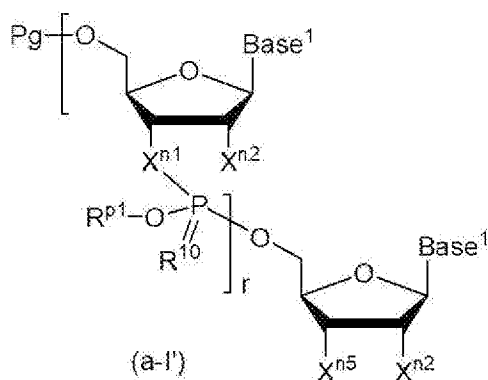
[0210] 前記式 (c-1) 中の Pg が $**L-Y-Sp$ (式中、 $**$ は X^{n1} との結

合位置を示し、およびS_pは固相担体を示す) または固相担体である場合、化合物(c-1)は、固相担体に担持されたオリゴヌクレオチド前駆体である。P_gは、好ましくは**L-Y-Z(式中、**はXⁿ⁺¹との結合位置を示す) または固相担体であり、より好ましくは**L-Y-Zである。

[0211] 前記式 (c-1) 中、s 個の R^{14} および r 個の R_{10} の少なくとも一つが硫黄原子であることが好ましい。

[0212] 5' - 3' 縮合において、前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) としては、例えば式 (a-1') :

[0213] [化31]



[0214] [式中、

r は、 0 以上の整数を示し；

$r + 1$ 個の Base^1 は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し；

r 個の X^{n1} は、それぞれ独立に、酸素原子または NH を示し；

$r + 1$ 個の X^{n2} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または 2 位炭素原子および 4 位炭素原子と結合する 2 価の有機基を示し；

Xⁿ⁵は、水酸基またはアミノ基を示し；

r 個の R¹⁰は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

r 個の R^{p1} は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；

P g は、**L-Y-Z (式中、**は、酸素原子との結合位置を示す)
、**L-Y-S p (式中、**はXⁿ⁺¹との結合位置を示し、およびS pは

固相担体を示す) または固相担体を示し; 並びに

L、Y および Z の定義および説明は、前述の保護基 (Pg-5) での L、Y および Z の定義および説明と同じである。]

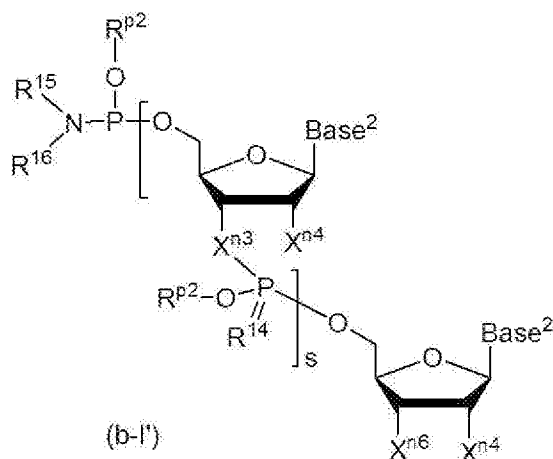
で表される化合物 (即ち、ヌクレオシドまたはオリゴヌクレオチド) が挙げられる。

[0215] 式 (a-1') 中の X^{n5} は、好ましくは水酸基である。 X^{n5} 以外の記号の説明は、前記式 (a-1) 中の記号の説明と同じである。

[0216] 前記式 (a-1') 中の Pg が $**L-Y-Sp$ (式中、** は X^{n1} との結合位置を示し、および Sp は固相担体を示す) または固相担体である場合、化合物 (a-1') は、固相担体に担持されたヌクレオシドまたはオリゴヌクレオチドである。 Pg は、好ましくは $**L-Y-Z$ (式中、** は、酸素原子との結合位置を示す) または固相担体であり、より好ましくは $**L-Y-Z$ である。

[0217] 5' - 3' 縮合において、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) としては、例えば式 (b-1') :

[0218] [化32]



[0219] [式中、

s は、0 以上の整数を示し;

s + 1 個の Base² は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し;

s 個の X^{n3} は、それぞれ独立に、酸素原子または NH を示し；

$s + 1$ 個の X^{n4} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または 2 位炭素原子および 4 位炭素原子と結合する 2 価の有機基を示し；

X^{n6} は、酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されている水酸基、または酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているアミノ基を示し；

s 個の R^{14} は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

$s + 1$ 個の R^{p2} は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；並びに

R^{15} および R^{16} は、それぞれ独立に、アルキル基を示すか、または隣接する窒素原子と一緒に形成する 5 または 6 員の飽和環状アミノ基を示し、かかる飽和環状アミノ基は、窒素原子の他に環構成原子として酸素原子または硫黄原子を 1 個有していてもよい。]

で表される化合物が挙げられる。

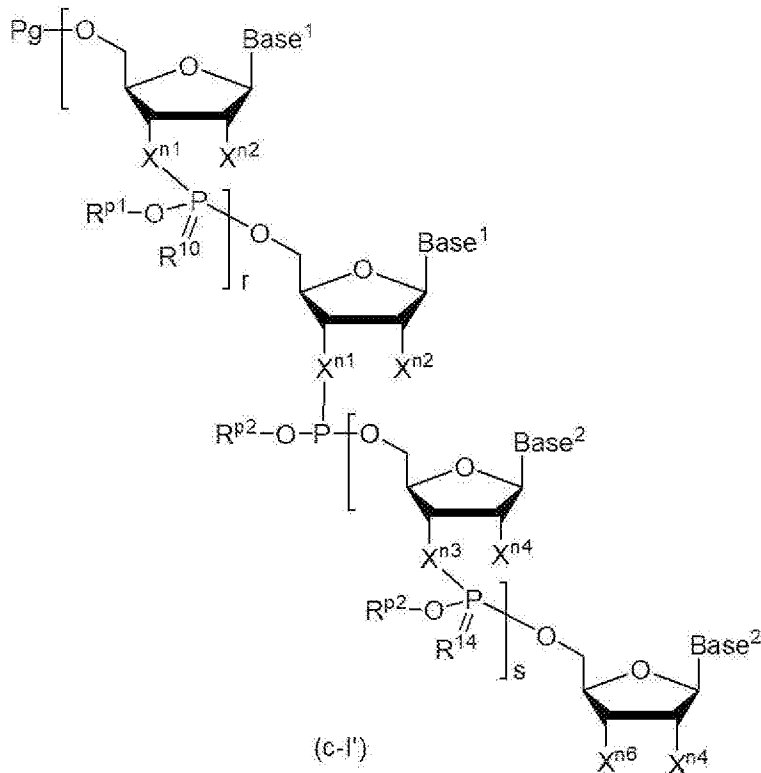
[0220] X^{n6} は、好ましくは酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されている水酸基である。 X^{n6} 以外の記号の説明は、前記式 (b-1) 中の記号の説明と同じである。

[0221] 化合物 (a-1') および化合物 (b-1') は、公知の方法（例えば国際公開第 2017/104836 号に記載の方法）またはそれに準じた方法によって製造することができる。

[0222] 化合物 (a-1') および化合物 (b-1') の縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、下記式 (c-1')：

[0223]

[化33]



[0224] [式中、

r は、0以上の整数を示し；

$r+1$ 個の $Base^1$ は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し；

$r+1$ 個の X^{n1} は、それぞれ独立に、酸素原子またはNHを示し；

$r+1$ 個の X^{n2} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または2位炭素原子および4位炭素原子と結合する2価の有機基を示し；

r 個の R^{10} は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

r 個の R^{p1} は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；

s は、0以上の整数を示し；

$s+1$ 個の $Base^2$ は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し；

s 個の X^{n3} は、それぞれ独立に、酸素原子またはNHを示し；

$s+1$ 個の X^{n4} は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護され

ていてもよい水酸基、または2位炭素原子および4位炭素原子と結合する2価の有機基を示し；

X^{n6} は、酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されている水酸基、または酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているアミノ基を示し；

s 個の R^{14} は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

$s + 1$ 個の R^{p2} は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；

P_g は、 $**L-Y-Z$ （式中、 $**$ は、酸素原子との結合位置を示す）、 $**L-Y-S_p$ （式中、 $**$ は X^{n1} との結合位置を示し、および S_p は固相担体を示す）または固相担体を示し；並びに

L 、 Y および Z の定義および説明は、前述の保護基（ P_{g-5} ）での L 、 Y および Z の定義および説明と同じである。]

で表される化合物である（式中の記号の説明は前述の通りである）。

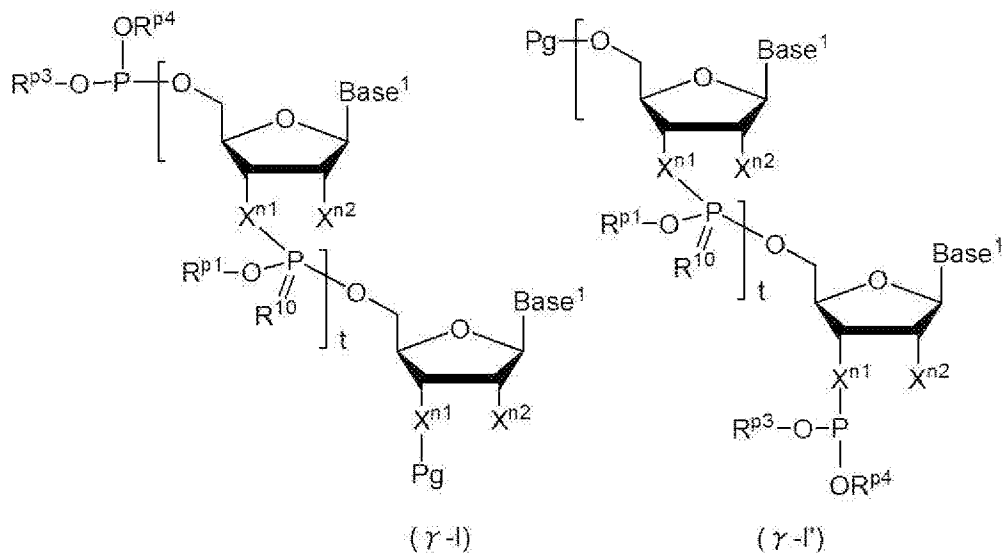
[0225] 前記式（ $c-l'$ ）中の P_g が $**L-Y-S_p$ （式中、 $**$ は X^{n1} との結合位置を示し、および S_p は固相担体を示す）または固相担体である場合、化合物（ $c-l'$ ）は、固相担体に担持されたオリゴヌクレオチド前駆体である。 P_g は、好ましくは $**L-Y-Z$ （式中、 $**$ は、酸素原子との結合位置を示す）または固相担体であり、より好ましくは $**L-Y-Z$ である。

[0226] 前記式（ $c-l'$ ）中、 r 個の R_{10} および s 個の R^{14} の少なくとも一つが硫黄原子であることが好ましい。

[0227] 次に「オリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイトとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体」を説明する。前記前駆体としては、例えば、式（ $\gamma-l$ ）または式（ $\gamma-l'$ ）：

[0228]

[化34]



[0229] [式中、

t は、1 以上の整数を示し、

t + 1 個の B a s e¹は、それぞれ独立に、保護されていてもよい核酸塩基を示し；

$t + 1$ 個の X^{n+1} は、それぞれ独立に、酸素原子または NH を示し；

t + 1 個の Xⁿ² は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または 2 位炭素原子および 4 位炭素原子と結合する 2 価の有機基を示し；

t 個の R¹⁰は、それぞれ独立に、酸素原子または硫黄原子を示し；

t 個の R^{p1} および R^{p3} は、それぞれ独立に、リン酸基の保護基を示し；

R^{p4}は、保護されたアミノ基を有するアルキル基、またはリン酸基の保護基を示し；

P g は、**L-Y-Z（式中、**は、Xⁿ¹との結合位置または酸素原子との結合位置を示す）、**L-Y-S p（式中、**はXⁿ¹との結合位置を示し、およびS pは固相担体を示す）または固相担体を示し；並びに

Ｌ、ＹおよびＺの定義および説明は、前述の保護基（Pg-5）でのＬ、ＹおよびＺの定義および説明と同じである。]

で表される化合物が挙げられる。

[0230] 前記式 ($\gamma-1$) または式 ($\gamma-1'$) 中の P_g が $**L-Y-S_p$ (式中、 $**$ は X^{n1} との結合位置を示し、および S_p は固相担体を示す) または固相担体である場合、化合物 ($\gamma-1$) または化合物 ($\gamma-1'$) は、固相担体に担持されたオリゴヌクレオチド前駆体である。 P_g は、好ましくは $**L-Y-Z$ (式中、 $**$ は、酸素原子との結合位置を示す) または固相担体であり、より好ましくは $**L-Y-Z$ である。

[0231] 前記式 ($\gamma-1$) および式 ($\gamma-1'$) 中の記号について説明する。 t は、49以下が好ましく、29以下がより好ましく、19以下がさらに好ましく、4以下が特に好ましく、2以下が最も好ましい。 R^{p3} および R^{p4} の「リン酸基の保護基」としては、例えば、前述のリン酸基の保護基が挙げられる。 R^{p3} は、好ましくは2-シアノエチル基である。 R^{p4} の「保護されたアミノ基を有するアルキル基」中の「保護されたアミノ基」としては、例えば、前述のアミノ基の保護基で保護されたアミノ基が挙げられる。 R^{p4} の「保護されたアミノ基を有するアルキル基」は、好ましくは保護されたアミノ基を有する C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは6-(トリフルオロアセチルアミノ)ヘキシル基である。 R^{p4} は、好ましくは2-シアノエチル基または6-(トリフルオロアセチルアミノ)ヘキシル基である。その他の記号の説明は、前述の通りである。

[0232] 本明細書中、「ホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体」とは、オリゴヌクレオチド中のリン酸エステル結合がホスホン酸エステル結合に置き換わった前駆体を意味する。この前駆体を酸化することによって、リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドを製造することができる。

[0233] ホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、好ましくは、疎水性保護基を有する、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護された H-ホスホネート (B) との縮合によって得られた、ホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。前記 H-ホスホネート (B)

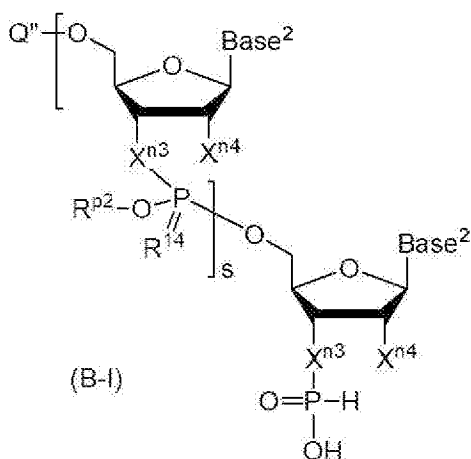
) は、トリエチルアミン塩等の塩の形態で使用してもよい。

[0234] 前記縮合は、3' - 5' 縮合および5' - 3' 縮合のいずれでもよい。3' - 5' 縮合および5' - 3' 縮合のそれぞれにおいて好ましい前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) および前記H-ホスホネート (B) を順に説明する。

[0235] 3' - 5' 縮合において、前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) は、好ましくは、前述の化合物 (a-1) である。

[0236] 3' - 5' 縮合において、前記H-ホスホネート (B) としては、例えば下記式 (B-1) で表される化合物が挙げられる (下記式 (B-1) 中の記号の定義および説明は、前記式 (b-1) 中の記号の定義および説明と同じである。)。

[0237] [化35]

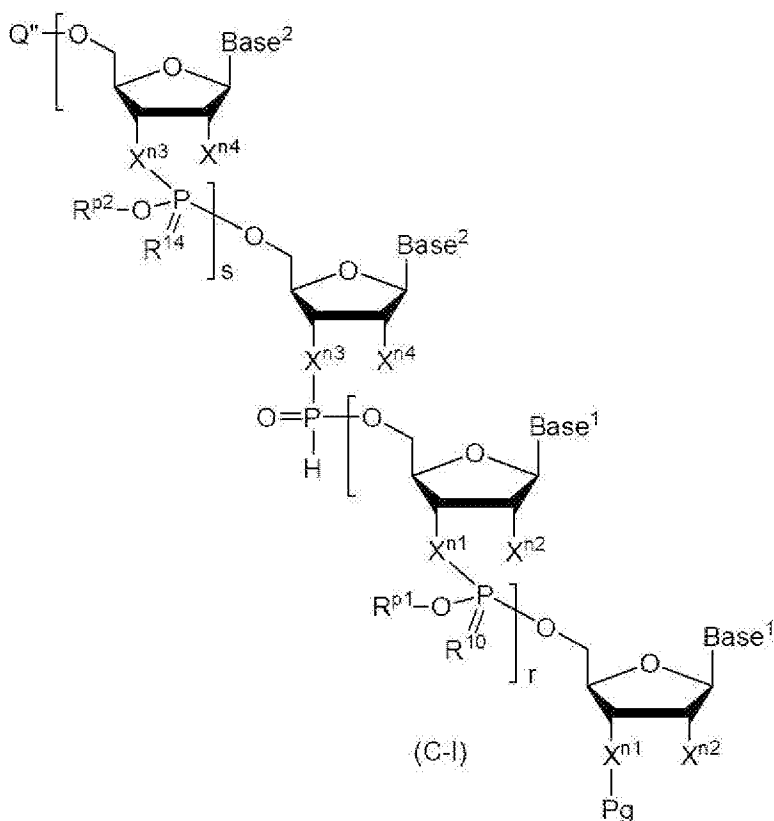


[0238] 化合物（B-1）は、公知の方法（例えば *Acta Biochimica Polonica*, 1998, 45, 907-915. に記載の方法）またはそれに準じた方法によって製造することができる。

[0239] 化合物 (a-1) および化合物 (B-1) の縮合によって得られたホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、下記式 (C-1) で表される化合物である (下記式 (C-1) 中の記号の定義および説明は、前記式 (c-1) 中の記号の定義および説明と同じである。)。

[0240]

[化36]



[0241] 前記式 (C-I) 中の P g が **L-Y-S p (式中、**は Xⁿ¹ との結合位置を示し、および S p は固相担体を示す) または固相担体である場合、化合物 (C-I) は、固相担体に担持されたオリゴヌクレオチド前駆体である。P g は、好ましくは **L-Y-Z (式中、**は、Xⁿ¹ との結合位置を示す) または固相担体であり、より好ましくは **L-Y-Z である。

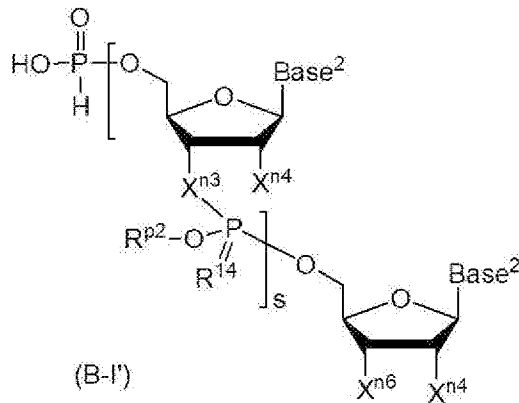
[0242] 前記式 (C-I) 中、s 個の R¹⁴ および r 個の R₁₀ の少なくとも一つが硫黄原子であることが好ましい。

[0243] 5' - 3' 縮合において、前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) は、好ましくは、前述の化合物 (a-1') である。

[0244] 5' - 3' 縮合において、H-ホスホネート (B) としては、例えば下記式 (B-1') で表される化合物が挙げられる (下記式 (B-1') の記号の定義および説明は、前記式 (b-1') 中の記号の定義および説明と同じである)。

[0245]

[化37]

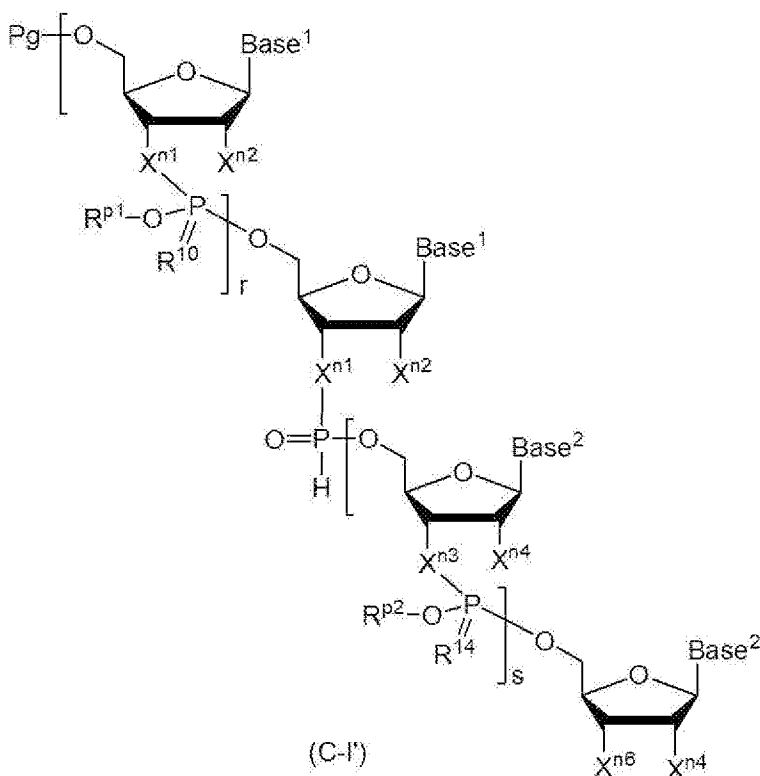


[0246] 化合物（B-I'）は、公知の方法（例えば Phosphorus Chemistry II, Topics in Current Chemistry, vol 361. Springer, Cham. Recent Advances in H-Phosphonate Chemistry に記載の方法）またはそれに準じた方法によって製造することができる。

[0247] 化合物（a-I'）および化合物（B-I'）の縮合によって得られたホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、下記式（C-I'）で表される化合物である（下記式（C-I'）中の記号の定義および説明は、前記式（c-I'）中の記号の定義および説明と同じである。）。

[0248]

[化38]



[0249] 前記式 (C-I') 中の P g が **L-Y-S p (式中、**は Xⁿ¹ との結合位置を示し、および S p は固相担体を示す) または固相担体である場合、化合物 (C-I) は、固相担体に担持されたオリゴヌクレオチド前駆体である。P g は、好ましくは **L-Y-Z (式中、**は、酸素原子との結合位置を示す) または固相担体であり、より好ましくは **L-Y-Z である。

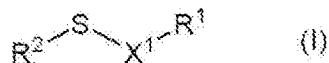
[0250] 前記式 (C-I') 中、r 個の R₁₀ および s 個の R¹⁴ の少なくとも一つが硫黄原子であることが好ましい。

[0251] 本明細書中、「ワンポット合成」とは、中間体を合成する工程および目的の最終生成物を合成する工程を含む多段階の工程からなる合成であって、前記中間体を単離しない合成を意味する。なお、前記「中間体を合成する工程」は、一つのみでもよく、二つ以上でもよい。

[0252] 2. 本発明の製造方法

以下、本発明の製造方法について説明する。本発明の製造方法は、酸化剤として下記式 (I) :

[0253] [化39]



[0254] で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）を使用して、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体を酸化して、リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドを製造することを特徴とする。化合物（1）は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0255] 2-1. 酸化剤

以下、本発明の製造方法で使用する酸化剤である、化合物（1）（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）について説明する。

[0256] 前記式（1）中の X^1 は、単結合、硫黄原子、酸素原子、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ または $-\text{N}(-\text{R}^3)-$ である。

[0257] X^1 が単結合である場合、前記式（1）中の R^1 は、ハロゲン原子であり、および前記式（1）中の R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である。

X^1 が硫黄原子または $-\text{S}(=\text{O})_2-$ である場合、前記式（1）中の R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、および前記式（1）中の R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である。

X^1 が酸素原子である場合、前記式（1）中の R^1 および R^2 は、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する。

X^1 が $-\text{N}(-\text{R}^3)-$ である場合、

（1）前記式（1）中の R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、並びに前記式（1）中の R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成するか、また

は

(2) 前記式 (1) 中の R^1 および R^3 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに前記式 (1) 中の R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である。

[0258] 2-1-1. 化合物 (1A) および化合物 (1B)

化合物 (1) の中でも、

前記式 (1) 中の、 X^1 が $-N(-R^3)-$ であり、 R^1 が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、並びに R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する化合物 (本明細書中「化合物 (1A)」と記載する)、並びに

前記式 (1) 中の、 X^1 が、硫黄原子であり、 R^1 が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、および R^2 が、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物 (但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く) (以下、化合物 (1B)」と記載する)

が好ましい。

[0259] 即ち、化合物 (1) の中でも、

X^1 が、硫黄原子または $-N(-R^3)-$ であり、

R^1 が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

X^1 が硫黄原子である場合、 R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、並びに

X^1 が $-N(-R^3)-$ である場合、 R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する化合物 (但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く) が好ましい。

以下、まず、化合物（Ⅰ A）および化合物（Ⅰ B）について説明する。

[0260] 2-1-1 A. 化合物（Ⅰ A）

まず、化合物（Ⅰ A）について説明する。化合物（Ⅰ A）において、前記式（Ⅰ）中の R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、好ましくは置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい8～14員の縮合多環式ヘテロアリール基である。

[0261] 化合物（Ⅰ A）において、前記式（Ⅰ）中の R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する。

[0262] 2-1-1 A-1. 化合物（Ⅰ a）

化合物（Ⅰ A）は、好ましくは下記式（Ⅰ a）で表される化合物である。化合物（Ⅰ a）は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0263] [化40]



[0264] 以下、化合物（Ⅰ a）の各基について説明する。

前記式（Ⅰ a）中の R^{1a} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、好ましくは置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基である。

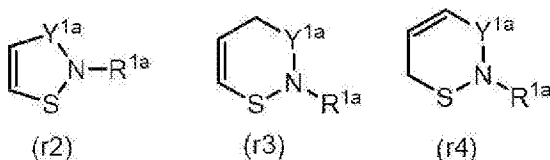
[0265] 前記式（Ⅰ a）中の環Aは、5または6員の不飽和複素環である。前記式（Ⅰ a）中の Y^{1a} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ であり、好ましくは $-C(=O)-$ である。

[0266] 前記式 (1a) 中の m は、0～3の整数であり、および m 個の R^{2a} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、好ましくは置換されていても C_{1-6} よいアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基である。ここで「 m が 0 である」とは、 R^{2a} が存在しないことを意味する。

[0267] 前記式 (1a) 中の m が 2 以上の整数である場合、隣接する 2 個の R^{2a} は、環 A と共に、置換されていてもよい縮合環を形成していてもよい。

[0268] 環 A である 5 または 6 員の不飽和複素環は、下記式 (r2) ～ (r4) のいずれかで表される環である [式中の記号の定義は前記の通りである。]。
なお、下記式 (r2) ～ (r4) では R^{2a} を省略している。

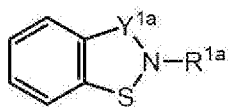
[0269] [化41]



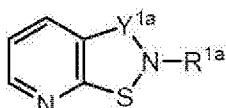
[0270] 隣接する 2 個の R^{2a} および環 A が形成する縮合環は、好ましくは 2 環式または 3 環式の縮合環であり、より好ましくは 2 環式の縮合環である。該縮合環としては、例えば、下記式 (r5) ～ (r25) のいずれかで表される環が挙げられる。該縮合環は置換されていてもよい。

[0271]

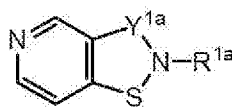
[化42]



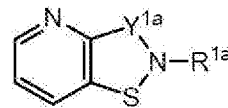
(r5)



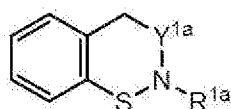
(r6)



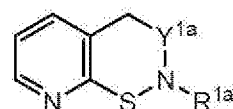
(r7)



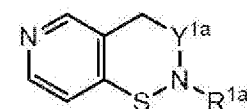
(r8)



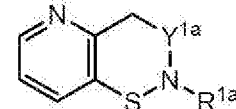
(r9)



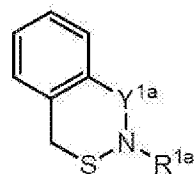
(r10)



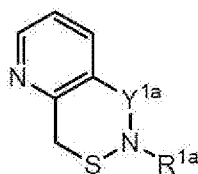
(r11)



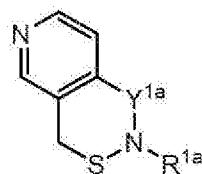
(r12)



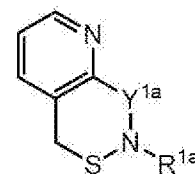
(r13)



(r14)

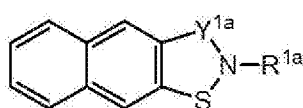


(r15)

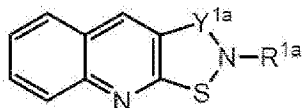


(r16)

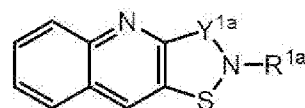
[0272] [化43]



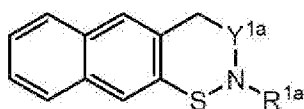
(r17)



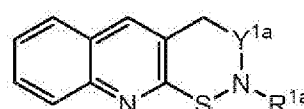
(r18)



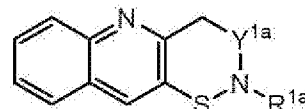
(r19)



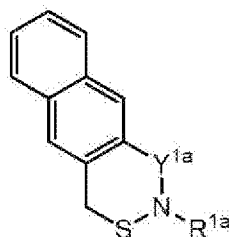
(r20)



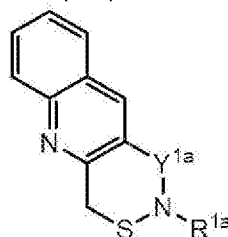
(r21)



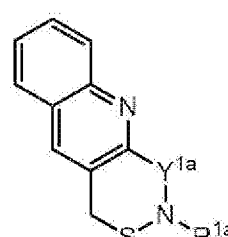
(r22)



(r23)



(r24)

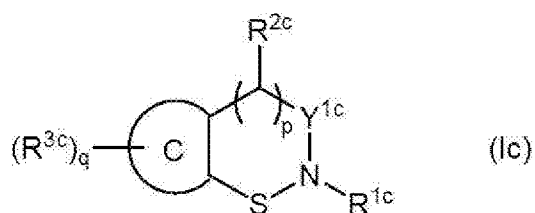


(r25)

[0273] 2-1-1A-2. 化合物 (Ic)

化合物 (Ia) は、好ましくは下記式 (Ic) で表される化合物である。

[0274] [化44]



(Ic)

[0275] 以下、化合物 (I c) の各基について説明する。

前記式 (I c) 中の $R^{1\circ}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、好ましくは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、または置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基である。

[0276] 本発明の製造方法の一態様において、 $R^{1\circ}$ は、好ましくは

(1) 置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基である。

[0277] 本発明の製造方法の別の態様において、 $R^{1\circ}$ は、好ましくは

(1) 置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいピリジル基である。

[0278] 本発明の製造方法の別の一態様において、 R^{1c} は、好ましくは

(1) 1または2個のピリジル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいピリジル基

である。

[0279] 本発明の製造方法の別の一態様において、 R^{1c} は、好ましくは

(1) 1または2個のピリジル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(2) 1または2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) ピリジル基（特に、2-ピリジル基または4-ピリジル基）

である。

[0280] 本発明の製造方法の別の一態様において、 R^{1c} は、好ましくは

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 1個の C_{1-6} アルキル基で置換されているピリジル基（例、4-メチル-2-ピリジル基）

である。

[0281] 前記式 (I c) 中の Y^{1c} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ であり、好ましくは $-C(=O)-$ である。

[0282] 前記式 (I c) 中の p は、0または1であり、好ましくは0である。ここ

で「 p が0である」とは、式(1c)中の $-\text{CH}(\text{R}^{2\circ})-$ が存在しないことを意味する。

[0283] 前記式(1c)中の $\text{R}^{2\circ}$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、好ましくは水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基である。

[0284] 前記式(1c)中の環Cは、6員の芳香族炭化水素環、6員の含窒素芳香族複素環、または窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環である。

本発明の製造方法の一態様において、前記環Cは、好ましくは6員の芳香族炭化水素環（即ち、ベンゼン環）または6員の含窒素芳香族複素環であり、より好ましくはベンゼン環またはピリジン環であり、さらに好ましくはピリジン環である。

本発明の製造方法の別の一態様において、前記環Cは、好ましくはベンゼン環、ピリジン環またはキノリン環である。

[0285] 前記式(1c)中の q は、0～4の整数であり、好ましくは0～2の整数であり、より好ましくは0または1である。ここで「 q が0である」とは、 $\text{R}^{3\circ}$ が存在しないことを意味する。

[0286] 前記式(1c)中の q 個の $\text{R}^{3\circ}$ は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基である。

本発明の製造方法の一態様において、 q 個の $\text{R}^{3\circ}$ は、それぞれ独立に、好ましくは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基であり、より好ましくはハロゲン原子またはニトロ基であり、さらに好ましくはニトロ基である。

本発明の製造方法の別の一態様において、 q 個の $\text{R}^{3\circ}$ は、それぞれ独立に、好ましくは電子求引性基であり、より好ましくはハロゲン原子、 C_{1-6} パーフルオロアルキル基またはニトロ基であり、さらに好ましくは C_{1-6} パーフル

オロアルキル基またはニトロ基であり、特に好ましくはトリフルオロメチル基である。

[0287] 好適な化合物 (I c) としては、以下の化合物が挙げられる。以下の化合物は、いずれも 1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。

[0288] (化合物 (I c - i))

前記式 (I c) 中の、

$R^{1\circ}$ が、

(1) 置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基であり、

$Y^{1\circ}$ が、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ であり、

p が、0 または 1 であり、

$R^{2\circ}$ が、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、

環 C が、6 員の芳香族炭化水素環または 6 員の含窒素芳香族複素環であり、

q が、0 ~ 4 の整数であり、並びに

q 個の $R^{3\circ}$ が、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基である化合物 (本明細書中「化合物 (I c - i)」と記載する)。

[0289] (化合物 (I c - i i))

前記式 (I c) 中の、

$R^{1\circ}$ が、

(1) 置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選ばれる選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよいピリジル基であり、

$Y^{1\circ}$ が、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ であり

p が、0または1であり、

$R^{2\circ}$ が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基であり、

環Cが、6員の芳香族炭化水素環または6員の含窒素芳香族複素環であり、

q が、0~2の整数であり、並びに

q 個の $R^{3\circ}$ が、それぞれ独立に、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基である化合物(本明細書中「化合物 (I c - i i)」と記載する)。

[0290] (化合物 (I c - i i i))

前記式 (I c) 中の、

$R^{1\circ}$ が、

(1) 1または2個のピリジル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいピリジル基

であり、

$Y^{1\circ}$ が、 $-C(=O)-$ であり

p が、0 であり、

環 C が、ベンゼン環またはピリジン環であり、

q が、0 ～ 2 の整数であり、

q 個の $R^{3\circ}$ が、それぞれ独立に、ハロゲン原子またはニトロ基である化合物（本明細書中「化合物 (I c - i i i)」と記載する）。

[0291] (化合物 (I c - i v))

前記式 (I c) 中の、

$R^{1\circ}$ が、

(1) 1 または 2 個のピリジル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

、

(2) 1 または 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) ピリジル基（特に、2-ピリジル基または4-ピリジル基）

であり、

$Y^{1\circ}$ が、 $-C(=O)-$ であり

p が、0 であり、

環 C が、ベンゼン環またはピリジン環であり、

q が、0 ～ 2 の整数であり、並びに

q 個の $R^{3\circ}$ が、ニトロ基である

化合物（本明細書中「化合物（I c - i v）」と記載する）。

[0292]（化合物（I c - i'））

前記式（I c）中の、

R^{1°}が、

（１）置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい５または６員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

（２）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる１～４個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

（３）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる１～４個の置換基で置換されていてもよい５または６員の単環式ヘテロアリール基であり、

Y^{1°}が、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-または-C(=S)-であり、

pが、０または１であり、

R^{2°}が、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、

環Cが、６員の芳香族炭化水素環、６員の含窒素芳香族複素環、または窒素原子を含有する１０員の２環式の縮合芳香族複素環であり、

qが、０～４の整数であり、並びに

q個のR^{3°}が、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基である

化合物（本明細書中「化合物（I c - i'）」と記載する）。

[0293]（化合物（I c - i i'））

前記式（I c）中の、

R^{1°}が、

(1) 置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基からなる群から選ばれる選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいピリジル基であり、

Y^{1°}が、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-または-C(=S)-であり

pが、0または1であり、

R^{2°}が、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、または電子求引性基であり、

環Cが、6員の芳香族炭化水素環、6員の含窒素芳香族複素環、または窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環であり、

qが、0～2の整数であり、並びに

q個のR^{3°}が、それぞれ独立に、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、または電子求引性基である化合物(本明細書中「化合物(Ic-i i')」)と記載する)。

[0294] (化合物(Ic-i i'))

前記式(Ic)中の、

R^{1°}が、

(1) C₁₋₆アルキル基、

(2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいピリジル基

であり、

$Y^{1\circ}$ が、 $-C(=O)-$ であり

p が、0または1であり、

環 C が、ベンゼン環、ピリジン環またはキノリン環であり、

q が、0～2の整数であり、

q 個の $R^{3\circ}$ が、それぞれ独立に、ハロゲン原子、 C_{1-6} パーフルオロアルキル基またはニトロ基である

化合物（本明細書中「化合物（I c - i i i'）」と記載する）。

[0295]（化合物（I c - i v'））

前記式（I c）中の、

$R^{1\circ}$ が、

(1) C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(3) 1または2個の C_{1-6} アルキル基で置換されているピリジル基（例、4-メチル-2-ピリジル基）

であり、

$Y^{1\circ}$ が、 $-C(=O)-$ であり

p が、0または1であり、

環 C が、ベンゼン環、ピリジン環またはキノリン環であり、

q が、0～2の整数であり、並びに

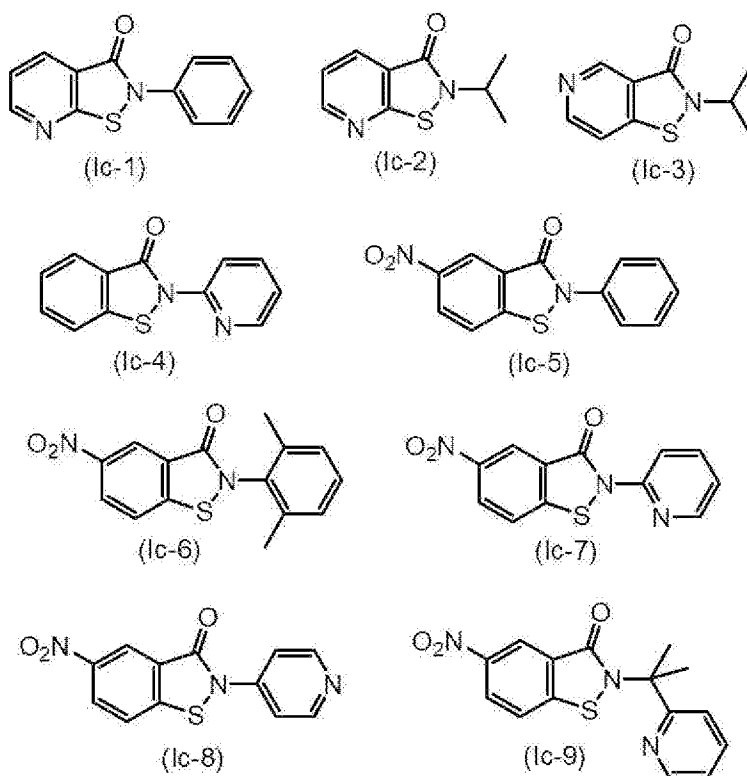
q 個の $R^{3\circ}$ が、 C_{1-6} パーフルオロアルキル基である

化合物（本明細書中「化合物（I c - i v'）」と記載する）。

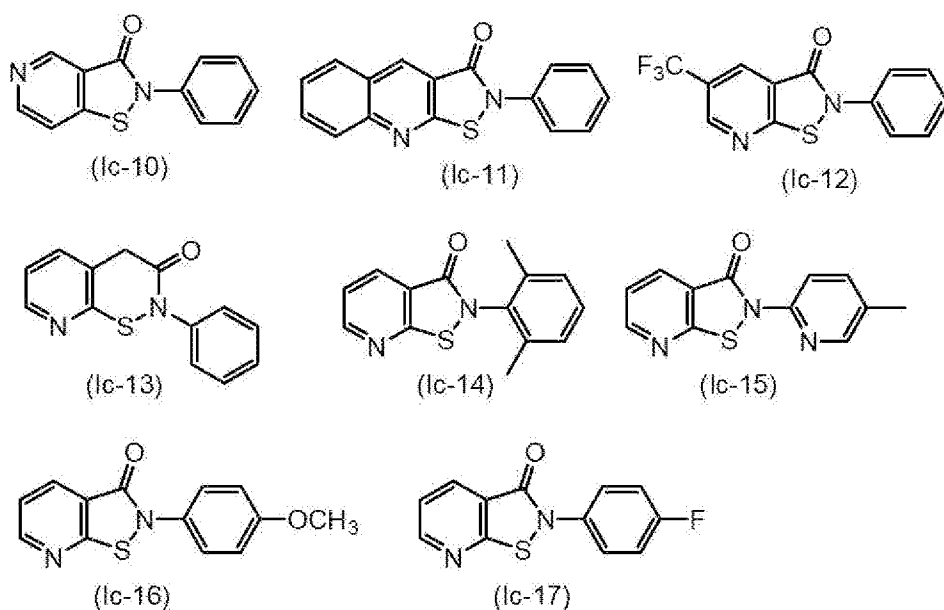
[0296]（化合物（I c）の好ましい具体例）

化合物（1c）の好ましい具体例としては、下記式（1c-1）～（1c-17）のいずれかで表される化合物が挙げられる。

[0297] [化45]



[0298] [化46]



[0299] 本発明の製造方法の一態様において、化合物（1c）は、好ましくは2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン（化合物

(1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-2))、2-イソプロピルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-3))、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-4))、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-5))、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-6))、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-7))、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-8))、2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-9))、2-フェニルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-10))、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3(2H)-オン(化合物(1c-11))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-12))、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン(化合物(1c-13))、2-(2, 6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-14))、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-15))、2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-16))、および2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-17))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0300] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1c)は、好ましくは2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジ

ン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-2))、2-イソプロピルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-3))、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-4))、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-5))、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-6))、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-7))、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-8))、および2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-9)) からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0301] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物 (1c) は、好ましくは2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-2))、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H)-オン (化合物 (1c-5))、2-フェニルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-10))、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-11))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-12))、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3 (4H)-オン (化合物 (1c-13))、2-(2, 6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-14))、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-15))、2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H)-オン (化合物 (1c-16))、および2-(4-フルオロフェニル)イソチ

アゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-17)) からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0302] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物 (1c) は、好ましくは 2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-2))、2-フェニルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-10))、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-11))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-12))、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3 (4H) -オン (化合物 (1c-13))、2-(2, 6-ジメチルフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-14))、2-(4-メチル-2-ピリジニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-15))、2-(4-メトキシフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-16))、および 2-(4-フルオロフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-17)) からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0303] 本発明の製造方法において、化合物 (1c) は、最も好ましくは 2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-1)) である。

[0304] 2-1-1 B. 化合物 (1B)

次に、化合物 (1B) について説明する。化合物 (1B) において、前記式 (1) 中の R¹ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、好ましくは置換されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式ヘテロアリール基、ま

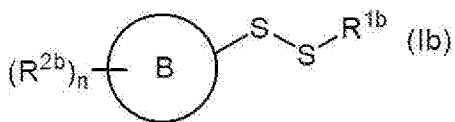
たは置換されていてもよい8～14員の縮合多環式ヘテロアリール基である。

[0305] 化合物(1B)において、前記式(1)中の R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、好ましくは置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい8～14員の縮合多環式ヘテロアリール基である。

[0306] 2-1-1B-1. 化合物(1b)

化合物(1B)は、好ましくは下記式(1b)で表される化合物(但し、2,2-ジピリジルジスルフィドを除く)である。化合物(1b)は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0307] [化47]



[0308] 以下、化合物(1b)の各基について説明する。

前記式(1b)中の R^{1b} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、好ましくは置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基、または置換されていてもよい8～14員の縮合多環式ヘテロアリール基である。

[0309] 本発明の製造方法の一態様(以下「態様(A)」と記載する)において、 R^{1b} は、より好ましくは

(1) 1個のカルボキシ基で置換されたアルキル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキ

シ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾイミダゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1H-テトラゾール-5-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 4-ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(11) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい 2-イミダゾリル基
である。

[0310] 態様(A)において、R^{1b}は、さらに好ましくは

- (1) 1個のカルボキシ基で置換されたアルキル基、
 - (2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、
 - (3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、
 - (4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、
 - (5) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、
 - (6) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリアル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、
 - (7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、
 - (8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または
 - (9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基
- である。

[0311] 態様(A)において、R^{1b}は、特に好ましくは

- (1) 1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(5) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(7) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(8) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(9) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基である。

[0312] 態様(A)において、 R^{1b} は、最も好ましくは、1個のカルボキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基である。

[0313] 本発明の製造方法の別の一態様(以下「態様(B)」と記載する)において、 R^{1b} は、より好ましくは

(1) 1個のカルボキシ基で置換されたアルキル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基である。

[0314] 態様(B)において、 R^{1b} は、さらに好ましくは

- (1) 1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、
 - (2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、
 - (3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、
 - (4) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、
 - (5) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基および置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、
 - (6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、
 - (7) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または
 - (8) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基
- である。

[0315] 態様(B)において、R^{1b}は、特に好ましくは、1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基である。

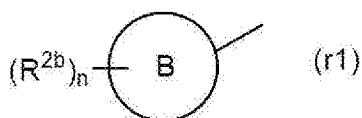
[0316] 前記式 (1b) 中の環Bは、6員の芳香族炭化水素環（即ち、ベンゼン環）、または5若しくは6員の芳香族複素環であり、好ましくは5または6員の芳香族複素環であり、より好ましくはトリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環またはピリジン-N-オキシド環であり、さらに好ましくはテトラゾール環、ピリジン環またはピリジン-N-オキシド環である。

[0317] 前記式 (1b) 中のnは、0～5の整数であり、n個の R^{2b} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、より好ましくは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基である。ここで、「nが0である」とは、 R^{2b} が存在しないことを意味する。

[0318] 前記式 (1b) 中のnが2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2b} は、環Bと共に、置換されていてもよい2環式の縮合芳香族複素環（好ましくは置換されていてもよいベンゾイミダゾール環、置換されていてもよいベンゾオキサゾール環、または置換されていてもよいベンゾチアゾール環）を形成していてもよい。

[0319] 本発明の製造方法の一態様（以下「態様(C)」と記載する）において、化合物 (1b) における式 (r1) :

[0320] [化48]



[0321] で表される基は、好ましくは

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 4-ピリジル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい 2-イミダゾリル基
である。

[0322] 態様 (C) において、基 (r1) は、より好ましくは

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換さ

れていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリアル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基
である。

[0323] 態様(C)において、基(r1)は、さらに好ましくは

(1) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋

₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基および置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 4-ピリジル基、または

(8) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基である。

[0324] 態様 (C) において、基 (r1) は、特に好ましくは 2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または 2-ピリジル基であり、最も好ましくは 2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、または (ピリ

ジン-N-オキシド)-2-イル基である。

[0325] 本発明の製造方法の別の一態様（以下「態様（D）」と記載する）において、基（ r_1 ）は、好ましくは

（1）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

（2）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

（3）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

（4）置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

（5）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい（ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

（6）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

（7）置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基である。

[0326] 態様（D）において、基（ r_1 ）は、さらに好ましくは

（1）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基

で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基および置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(5) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(7) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基である。

[0327] 態様(D)において、基(r1)は、特に好ましくは2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基であり、最も好ましくは2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、または(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基である。

[0328] 好適な化合物(1b)としては、以下の化合物が挙げられる。以下の化

物は、いずれも 1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。

[0329] (化合物 (I b - i))

前記式 (I b) 中の、

R^{1b}が、

- (1) 1 個のカルボキシ基で置換されたアルキル基、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾチアゾリル基、
- (3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾイミダゾリル基、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾオキサゾリル基、
- (5) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 - (1, 2, 3 - トリアゾリル) 基、
- (6) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1 H - テトラゾール - 5 - イル基、
- (7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン - N - オキシド) - 2 - イル基、
- (8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 4 - ピリジル基、
- (9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換さ

れていてもよい2-ピリジル基、

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(11) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい2-イミダゾリル基

であり、並びに

基(r1)が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリアル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ

シ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 4 - ピリジル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい 2 - イミダゾリル基

である化合物 (本明細書中「化合物 (I b - i)」と記載する)。

[0330] (化合物 (I b - i i))

前記式 (I b) 中の、

R^{1b}が、

(1) 1 個のカルボキシ基で置換されたアルキル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾチアゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾイミダゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾオキサゾリル基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 - (1, 2, 3 - トリアゾリル) 基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1 H-テトラゾール-5-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 4-ピリジル基、または

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基

であり、並びに

基 (r 1) が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1 H-

テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基

である化合物(本明細書中「化合物(1b-ii)」と記載する)。

[0331] (化合物(1b-iii))

前記式(1b)中の、

R^{1b}が、

(1) 1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、

(2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(4) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(5) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、

(6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基および置換されていてもよい

フェニル基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1
H-テトラゾール-5-イル基、

(7) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基
で置換されていてもよい (ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(8) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基
で置換されていてもよい 4-ピリジル基、または

(9) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基
で置換されていてもよい 2-ピリジル基
であり、並びに

基 (r1) が、

(1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基
で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~5 個の置換基
で置換されていてもよい 2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基
で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6}
アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置
換基で置換されていてもよい 5-(1, 2, 3-トリアゾリル) 基、

(5) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および置換されていてもよい
フェニル基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1
H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(8) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基である化合物(本明細書中「化合物(1b-iii)」と記載する)。

[0332] (化合物(1b-iv))

前記式(1b)中の、

R^{1b}が、1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基であり、および

基(r1)が、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基である化合物(本明細書中「化合物(1b-iv)」と記載する)。

[0333] (化合物(1b-v))

前記式(1b)中の、

R^{1b}が、1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル)基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、ま

たは2-ピリジル基であり、および

基 (r1) が、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、5-(1, 2, 3-トリアゾリル) 基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、または(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基である化合物(本明細書中「化合物(1b-v)」と記載することがある)である。

[0334] (化合物(1b-i'))

前記式(1b)中の、

R^{1b}が、

- (1) 1個のカルボキシ基で置換されたアルキル基、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、
- (3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、
- (5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリアル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、
- (6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、
- (7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、

であり、並びに

基 (r 1) が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1H-テトラゾール-5-イル基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 4-ピリジル基、または

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、

である化合物 (本明細書中「化合物 (I b-i') 」と記載する)。

[0335] (化合物 (I b-i i'))

前記式 (I b) 中の、

R^{1b} が、

- (1) 1個のカルボキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、
 - (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、
 - (3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、
 - (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、
 - (5) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、
 - (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、
 - (7) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、または
 - (8) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基
- であり、並びに
- 基 (r1) が、
- (1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基

で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~5 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1H-テトラゾール-5-イル基、

(5) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよい 4-ピリジル基、または

(7) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基

である化合物 (本明細書中「化合物 (I b-i i') 」と記載する)。

[0336] (化合物 (I b-i i i'))

前記式 (I b) 中の、

R^{1b} が、1 個のカルボキシ基で置換された C_{1-6} アルキル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、4-ピリジル基、または 2-ピリジル基であり、および

基 (r1) が、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基

、（ピリジン-N-オキシド）-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基である化合物（本明細書中「化合物（I b-i i'）」と記載する）。

[0337] （化合物（I b-i v'））

前記式（I b）中の、

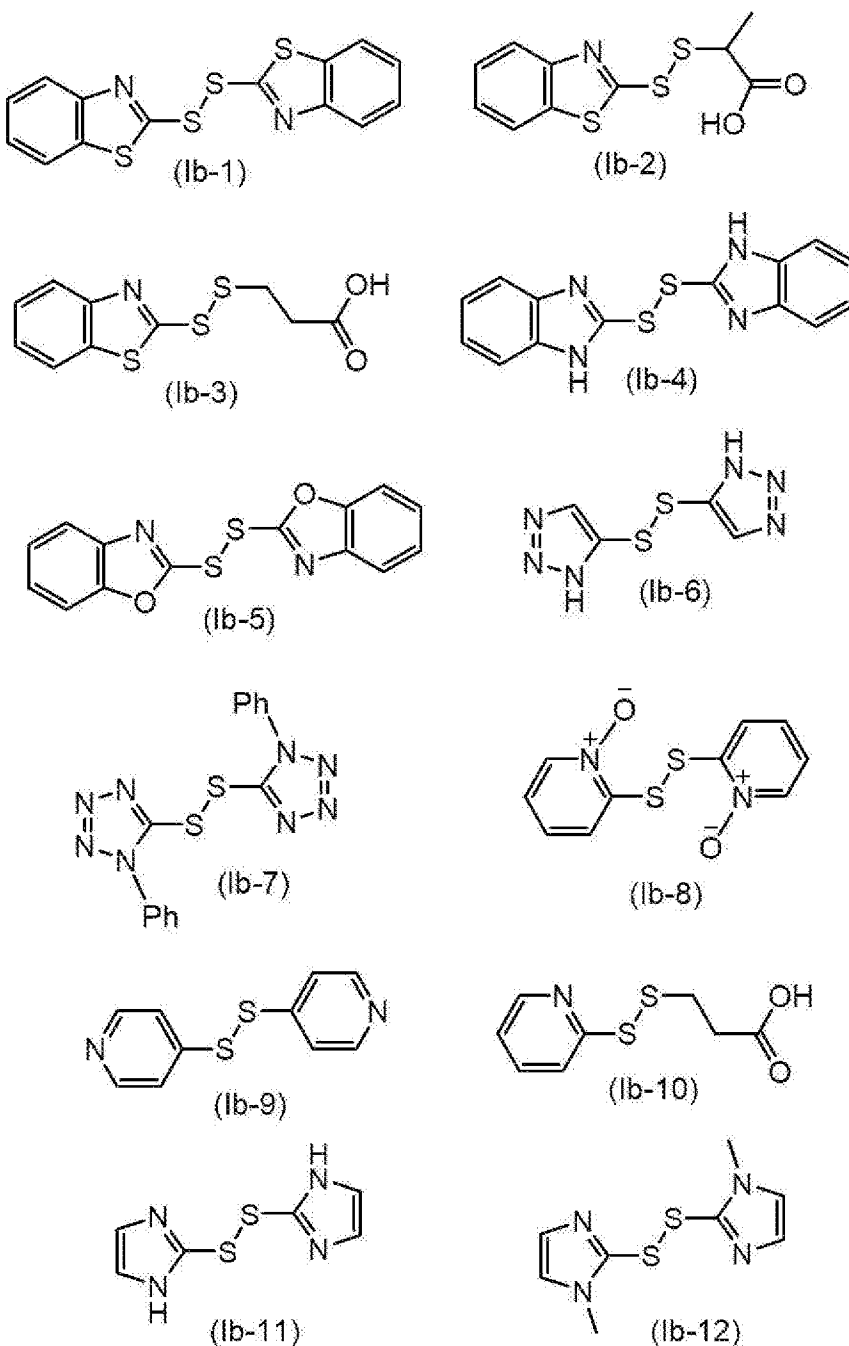
R^{1b}が、1個のカルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、（ピリジン-N-オキシド）-2-イル基、4-ピリジル基、または2-ピリジル基であり、および基（r 1）が、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル基、または（ピリジン-N-オキシド）-2-イル基である化合物（本明細書中「化合物（I b-i v'）」と記載することがある）である。

[0338] （化合物（I b）の好ましい具体例）

化合物（I b）の好ましい具体例としては、下記式（I b-1）～（I b-12）のいずれかで表される化合物が挙げられる（下記式（I b-7）中のPhはフェニル基を示す）。

[0339]

[化49]



[0340] 本発明の製造方法の一態様において、化合物 (I b) は、好ましくは 2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド (化合物 (I b-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸 (化合物 (I b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸 (化合物 (I b-3))、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド (化合物 (I b-4))、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド (化合物 (I b-5))、5, 5'-ジ

(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド(化合物(1b-6))、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))、4, 4'-ジピリジルジスルフィド(化合物(1b-9))、3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-10))、2, 2'-ジチオビス(1H-イミダゾール)(化合物(1b-11))、および2, 2'-ジチオビス(1-メチル-1H-イミダゾール)(化合物(1b-12))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0341] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1b)は、好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド(化合物(1b-5))、5, 5'-ジ(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド(化合物(1b-6))、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))、4, 4'-ジピリジルジスルフィド(化合物(1b-9))、および3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-10))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0342] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1b)は、好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド(化合物(1b-5))、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))

))、4, 4'-ジピリジルジスルフィド(化合物(1b-9))、および3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-10))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0343] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1b)は、好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド(化合物(1b-5))、5, 5'-ジ(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド(化合物(1b-6))、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、および2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0344] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1b)は、好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド(化合物(1b-5))、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、および2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0345] 本発明の製造方法において、化合物(1b)は、最も好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))である。

[0346] 2-1-2. 化合物(1D)~化合物(1G)

前述の化合物(1A)および化合物(1B)以外の化合物(1)は、以下の化合物に分類することができる：

前記式(1)中の、X¹が、単結合であり、R¹が、ハロゲン原子であり、

および前記式 (I) 中の R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物 (本明細書中「化合物 (I D)」と記載する)、

前記式 (I) 中の、 X^1 が、 $-S(=O)_2-$ であり、 R^1 が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、および R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物 (本明細書中「化合物 (I E)」と記載する)、

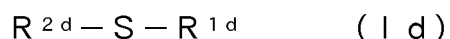
前記式 (I) 中の、 X^1 が、酸素原子であり、並びに R^1 および R^2 が、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する化合物 (本明細書中「化合物 (I F)」と記載する)、並びに

前記式 (I) 中の、 X^1 が $-N(-R^3)-$ であり、 R^1 および R^3 が、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに R^2 が、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物 (本明細書中「化合物 (I G)」と記載する)。

[0347] 化合物 (I D)、化合物 (I E)、化合物 (I F) および化合物 (I G) は、いずれも 1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。以下、化合物 (I D)、化合物 (I E)、化合物 (I F) および化合物 (I G) について順に説明する。

[0348] 2-1-2 D. 化合物 (I D)

前記式 (I) 中の X^1 が単結合である化合物 (I D) について説明する。化合物 (I D) は、下記式 (I d) :



[式中、 R^{1d} は、ハロゲン原子を示し、および R^{2d} は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表すことができる。化合物 (I d) (=化合物 (I D)) は、1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。

[0349] 前記式 (I d) 中の R^{1d} は、好ましくは塩素原子である。前記式 (I d)

中の R^{2d} は、好ましくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり、より好ましくは電子求引性基で置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基であり、さらに好ましくはニトロ基で置換されていてもよいピリジル基である。

[0350] 好適な化合物 (I d) としては、以下の化合物が挙げられる。以下の化合物は、いずれも1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0351] (化合物 (I d - i))

前記式 (I d) 中、 R^{1d} が、ハロゲン原子であり、および R^{2d} が、置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物 (本明細書中「化合物 (I d - i)」と記載する)。

[0352] (化合物 (I d - i i))

前記式 (I d) 中、 R^{1d} が、塩素原子であり、および R^{2d} が、電子求引性基で置換されていてもよい5または6員の単環式ヘテロアリール基である化合物 (本明細書中「化合物 (I d - i i)」と記載する)。

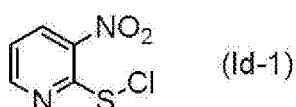
[0353] (化合物 (I d - i i i))

前記式 (I d) 中、 R^{1d} が、塩素原子であり、および R^{2d} が、ニトロ基で置換されていてもよいピリジル基である化合物 (本明細書中「化合物 (I d - i i i)」と記載する)。

[0354] (化合物 (I d) の好ましい具体例)

化合物 (I d) の好ましい具体例は、下記式 (I d - 1) で表される3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニルクロリドである。

[0355] [化50]

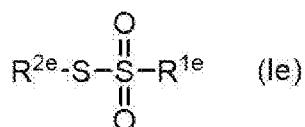


[0356] 2-1-2 E. 化合物 (I E)

前記式 (I) 中の X^1 が $-S(=O)_2-$ である化合物 (I E) について説明する。化合物 (I E) は、下記式 (I e) :

[0357]

[化51]



[0358] [式中、 R^{1e} および R^{2e} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表すことができる。化合物 (Ie) (=化合物 (IE)) は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

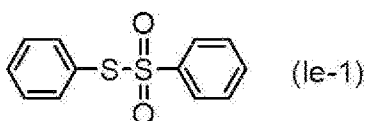
[0359] 前記式 (Ie) 中の R^{1e} および R^{2e} は、それぞれ独立に、好ましくは置換されていてもよいアリール基であり、より好ましくは置換されていてもよいフェニル基である。

[0360] (化合物 (Ie) の好ましい具体例)

化合物 (Ie) の好ましい具体例は、下記式 (Ie-1) で表される (S)-ベンゼンチオスルホナートである。

ベンゼンチオスルホナートである。

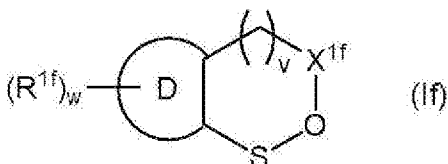
[0361] [化52]



[0362] 2-1-2 F. 化合物 (IF)

前記式 (I) 中の、 X^1 が、酸素原子であり、並びに R^1 および R^2 が、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する化合物 (IF) について説明する。化合物 (IF) は、好ましくは、下記式 (If) :

[0363] [化53]



[0364] [式中、

環Dは、6員の芳香族炭化水素環または5若しくは6員の芳香族複素環を示し、

wは、0～4の整数を示し、

w個の R^{1f} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、

X^{1f} は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または $-CH$
 $R^{2f}-$ を示し、

R^{2f} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

vは、0～3の整数を示す。]

で表される化合物である。化合物(If)は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0365] 前記式(If)中の環Dは、好ましくは6員の芳香族炭化水素環（即ち、ベンゼン環）である。

[0366] 前記式(If)中のwは、好ましくは0～2の整数であり、より好ましくは0または1である。ここで「wが0である」とは、 R^{1f} が存在しないことを意味する。

[0367] 前記式(If)中のw個の R^{1f} は、それぞれ独立に、好ましくは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基である。

[0368] 前記式(If)中の R^{2f} は、好ましくは水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または電子求引性基であり、より好ましくは水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基である。

前記式(If)中の X^{1f} は、好ましくは $-C(=O)-$ である。

[0369] 前記式(If)中のvは、好ましくは0である。ここで「vが0である」

とは、前記式 (I f) 中の括弧内の $-CH_2-$ が存在しないことを意味する。

[0370] 好適な化合物 (I f) としては、以下の化合物が挙げられる。以下の化合物は、いずれも 1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。

[0371] (化合物 (I f - i))

前記式 (I f) 中の、

環 D が、ベンゼン環であり、

w が、好ましくは 0 ~ 2 の整数であり、および

w 個の R^{1f} が、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、

X^{1f} が、 $-C(=O)-$ であり、および

v が、0 ~ 3 の整数である化合物 (本明細書中「化合物 (I f - i)」と記載する)。

[0372] (化合物 (I f - i i))

前記式 (I f) 中の、

環 D が、ベンゼン環であり、

w が、好ましくは 0 ~ 2 の整数であり、および

w 個の R^{1f} が、それぞれ独立に、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基であり、

X^{1f} が、 $-C(=O)-$ であり、および

v が、0 ~ 3 の整数である化合物 (本明細書中「化合物 (I f - i i)」と記載する)。

[0373] (化合物 (I f - i i i))

前記式 (I f) 中の、

環 D が、ベンゼン環であり、

w が、好ましくは 0 または 1 の整数であり、

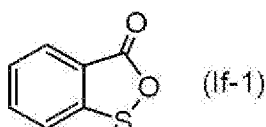
R^{1f} が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基であり、および

X^{1f} が、 $-C(=O)-$ であり、
 v が、0である化合物（本明細書中「化合物（lf-iii）」と記載する）。

[0374] （化合物（lf）の好ましい具体例）

化合物（lf）の好ましい具体例は、下記式（lf-1）で表される3H-2,1-ベンゾオキサチオール-3-オンである。

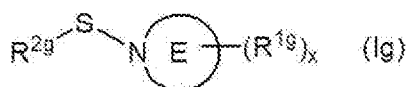
[0375] [化54]



[0376] 2-1-2 G. 化合物（lg）

前記式（l）中の、 X^1 が $-N(-R^3)-$ であり、 R^1 および R^3 が、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに R^2 が、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物（lg）について説明する。化合物（lg）は、好ましくは、下記式（lg）：

[0377] [化55]



[0378] [式中、

環Eは、4～8員の含窒素複素環を示し、

x は、0～6の整数を示し、

x 個の R^{1g} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、オキソ基、または電子求引性基を示し、

x が2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{1g} は、環Eと共に、置換されていてもよい2環式の縮合含窒素複素環を形成していてもよく、および

R^{2g} は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される化合物である。化合物（lg）は、1種のみを使用してもよく、

2種以上を併用してもよい。

[0379] 前記式 (I g) 中の R^{2g} は、好ましくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり、より好ましくは置換されていてもよい5若しくは6員の単環式の含窒素ヘテロアリール基、または置換されていてもよい8～14員の縮合多環式の含窒素ヘテロアリール基である。

[0380] R^{2g} は、さらに好ましくは

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基、または

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基である。

[0381] R^{2g} は、特に好ましくは

(1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基、または

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基である。

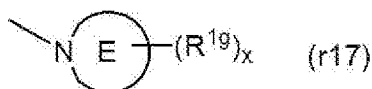
[0382] R^{2g} は、最も好ましくは2-ピリジル基または2-ベンゾチアゾリル基である。

[0383] 前記式 (I g) 中の x は、0～6の整数であり、好ましくは2～6の整数である。ここで「 x が0である」とは、 R^{1g} が存在しないことを意味する。

[0384] 前記式 (I g) 中の x 個の R^{1g} は、それぞれ独立に、好ましくは置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン原子、またはニトロ基である。

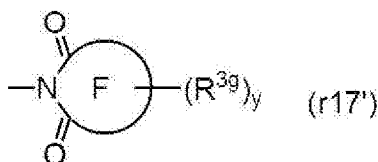
[0385] 化合物 (1 g) における式 (r 1 7) :

[0386] [化56]



[0387] で表される基は、好ましくは式 (r 1 7') :

[0388] [化57]



[0389] [式中、

環 F は、4 ～ 8 員の含窒素複素環を示し、

y は、0 ～ 4 の整数を示し、および

y 個の R^{3g} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、

y が 2 以上の整数である場合、隣接する 2 個の R^{3g} は、環 F と共に、置換されていてもよい 2 環式の縮合含窒素複素環を形成していてもよい。]

で表される基である。

[0390] 前記式 (r 1 7') 中の y は、0 ～ 4 である。ここで「y が 0 である」とは、R^{3g} が存在しないことを意味する。

[0391] 前記式 (r 1 7') 中の y 個の R^{3g} は、それぞれ独立に、好ましくは置換されていても C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、またはニトロ基であるか、または隣接する 2 個の R^{3g} は、好ましくは、環 F と共に、置換されていてもよい 2 環式の縮合含窒素複素環を形成する。前記 2 環式の縮合含窒素複素環は、好ましくは置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環であり、より好ましくは置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からな

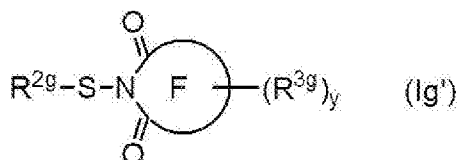
る群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環である。

[0392] 環 F は、好ましくはピロリジン環であるか、または隣接する 2 個の R^{3g} と共に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環を形成する。

[0393] 環 F は、より好ましくはピロリジン環であるか、または隣接する 2 個の R^{3g} と共に、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環を形成する。

[0394] 化合物 (I g) は、好ましくは下記式 (I g') で表される、イミド結合 ($-C(=O)-N(-S-R^{2g})-C(=O)-$) を有する化合物である (下記式中の記号の定義は、前述の通りである)。

[0395] [化58]



[0396] 好適な化合物 (I g') としては、以下の化合物が挙げられる。以下の化合物は、いずれも 1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。

[0397] (化合物 (I g-i-a))

前記式 (I g') 中の、

環 F が、ピロリジン環であり、

y が、0～4 の整数であり、

y 個の R^{3g} が、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、

R^{2g} が、置換されていてもよいヘテロアリアル基である化合物 (本明細書中「化合物 (I g-i-a)」と記載する)。

[0398] (化合物 (I g-i-b))

前記式 (I g') 中の、

環 F が、隣接する 2 個の R^{3g} と共に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環を形成し、および

R^{2g} が、置換されていてもよいヘテロアリール基である化合物（本明細書中「化合物 (I g-i-b)」と記載する）。

[0399] (化合物 (I g-i-i-a))

前記式 (I g') 中の、

環 F が、ピロリジン環であり、

y が、0 ～ 4 の整数であり、

y 個の R^{3g} が、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、および

R^{2g} が、置換されていてもよい 5 若しくは 6 員の単環式の含窒素ヘテロアリール基、または置換されていてもよい 8 ～ 14 員の縮合多環式の含窒素ヘテロアリール基である化合物（本明細書中「化合物 (I g-i-i-a)」と記載する）。

[0400] (化合物 (I g-i-i-b))

前記式 (I g') 中の、

環 F が、隣接する 2 個の R^{3g} と共に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環を形成し、および

R^{2g} が、置換されていてもよい 5 若しくは 6 員の単環式の含窒素ヘテロアリール基、または置換されていてもよい 8 ～ 14 員の縮合多環式の含窒素ヘテロアリール基である化合物（本明細書中「化合物 (I g-i-i-b)」と記載する）。

[0401] (化合物 (I g-i-i-i-a))

前記式 (I g') 中の、
環 F が、ピロリジン環であり、
y が、0～4 の整数であり、
y 個の R^{3g} が、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基であり、および
R^{2g} が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、または

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基
である化合物 (本明細書中「化合物 (I g-i-i-i-a)」と記載する)。

[0402] (化合物 (I g-i-i-i-b))

前記式 (I g') 中の、
環 F が、隣接する 2 個の R^{3g} と共に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環を形成し、
および
R^{2g} が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、または

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基
である化合物 (本明細書中「化合物 (I g-i-i-i-b)」と記載する)。

[0403] (化合物 (I g-i-v-a))

前記式 (I g') 中の、

環 F が、ピロリジン環であり、

y が、0～4 の整数であり、

y 個の R^{3g} が、それぞれ独立に、置換されていても C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、またはニトロ基であり、

R^{2g} が、

(1) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、または

(2) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基である化合物 (本明細書中「化合物 (I g-i v-a)」と記載する)。

[0404] (化合物 (I g-i v-b))

前記式 (I g') 中の、

環 F が、隣接する 2 個の R^{3g} と共に、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよいイソインドール環を形成し、および

R^{2g} が、

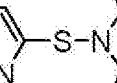
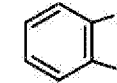
(1) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジル基、または

(2) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、およびニトロ基からなる群から選ばれる 1～4 個の置換基で置換されていてもよい 2-ベンゾチアゾリル基である化合物 (本明細書中「化合物 (I g-i v-b)」と記載する)。

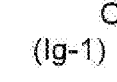
[0405] (化合物 (I g) の好ましい具体例)

化合物 (I g) の好ましい具体例としては、下記式 (I g-1) で表される 1-(2-ピリジニルチオ)-2, 5-ピロリジンジオン、下記式 (I g-2) で表される 1-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-2, 5-ピロリジンジオン、下記式 (I g-3) で表される 2-(2-ピリジニルチオ)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン、および下記式 (I g-4) で表される 2-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンが挙げられる。

[0406] [化59]

 (Ig-1) (Ig-2)




 (Ig-3) (Ig-4)

[0407] 2-1-3. 好ましい化合物 (I)

本発明の製造方法において、化合物（１）は、好ましくは化合物（１ a）および／または化合物（１ b）である。化合物（１ a）の中でも、化合物（１ c）が好ましい。

[0408] 本発明の製造方法の一態様において、化合物（Ⅰ）は、好ましくは化合物（Ⅰb）および／または化合物（Ⅰc）であり、より好ましくは化合物（Ⅰb-i）および／または化合物（Ⅰc-i）であり、より一層好ましくは化合物（Ⅰb-ii）および／または化合物（Ⅰc-ii）であり、さらに好ましくは化合物（Ⅰb-iii）および／または化合物（Ⅰc-iii）であり、さらに一層好ましくは化合物（Ⅰb-iv）および／または化合物（Ⅰc-iv）であり、特に好ましくは化合物（Ⅰb-v）および／または化合物（Ⅰc-v）であり、最も好ましくは化合物（Ⅰb-vi）および／または化合物（Ⅰc-vi）である。

合物 (Ic-iv) である。

[0409] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物 (I) は、好ましくは化合物 (Ib-i') および／または化合物 (Ic-i') であり、より好ましくは化合物 (Ib-ii') および／または化合物 (Ic-ii') であり、より一層好ましくは化合物 (Ib-iii') および／または化合物 (Ic-iii') であり、さらに好ましくは化合物 (Ib-iv') および／または化合物 (Ic-iv') である。

[0410] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物 (I) は、好ましくは 2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド (化合物 (Ib-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸 (化合物 (Ib-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸 (化合物 (Ib-3))、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド (化合物 (Ib-4))、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド (化合物 (Ib-5))、5, 5'-ジ(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド (化合物 (Ib-6))、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール) (化合物 (Ib-7))、2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド) (化合物 (Ib-8))、4, 4'-ジピリジルジスルフィド (化合物 (Ib-9))、3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸 (化合物 (Ib-10))、2, 2'-ジチオビス(1H-イミダゾール) (化合物 (Ib-11))、2, 2'-ジチオビス(1-メチル-1H-イミダゾール) (化合物 (Ib-12))、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物 (Ic-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物 (Ic-2))、2-イソプロピルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン (化合物 (Ic-3))、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン (化合物 (Ic-4))、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン (化合物 (Ic-5))、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オ

ン（化合物（1c-6））、5-ニトロ-2-（2-ピリジル）-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-7））、5-ニトロ-2-（4-ピリジル）-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-8））、および2-[1-メチル-1-（2-ピリジル）エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-9））からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0411] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物（1）は、好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド（化合物（1b-1））、2-（2-ベンゾチアゾリルジチオ）プロパン酸（化合物（1b-2））、3-（2-ベンゾチアゾリルジチオ）プロパン酸（化合物（1b-3））、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド（化合物（1b-4））、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド（化合物（1b-5））、5, 5'-ジ（1, 2, 3-トリアゾリル）ジスルフィド（化合物（1b-6））、5, 5'-ジチオビス（1-フェニル-1H-テトラゾール）（化合物（1b-7））、2, 2'-ジチオビス（ピリジン-N-オキシド）（化合物（1b-8））、4, 4'-ジピリジルジスルフィド（化合物（1b-9））、3-（2-ピリジルジチオ）プロパン酸（化合物（1b-10））、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）-オン（化合物（1c-1））、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）-オン（化合物（1c-2））、2-イソプロピルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3（2H）-オン（化合物（1c-3））、2-（2-ピリジル）-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-4））、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-5））、2-（2, 6-ジメチルフェニル）-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-6））、5-ニトロ-2-（2-ピリジル）-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c-7））、5-ニトロ-2-（4-ピリジル）-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）-オン（化合物（1c

ー8))、および2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-9))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0412] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1)は、好ましくは2,2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))、2,2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))、2,2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド(化合物(1b-5))、5,5'-ジ(1,2,3-トリアゾリル)ジスルフィド(化合物(1b-6))、5,5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))、2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-2))、2-イソプロピルイソチアゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-3))、2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-4))、5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-5))、2-(2,6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-6))、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-7))、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-8))、および2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-9))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0413] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1)は、好ましくは2,2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-(

2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))、2,2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))、2,2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド(化合物(1b-5))、5,5'-ジ(1,2,3-トリアゾリル)ジスルフィド(化合物(1b-6))、5,5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)(化合物(1b-7))、2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)(化合物(1b-8))、4,4'-ジピリジルジスルフィド(化合物(1b-9))、3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-10))、2,2'-ジチオビス(1H-イミダゾール)(化合物(1b-11))、2,2'-ジチオビス(1-メチル-1H-イミダゾール)(化合物(1b-12))、2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-2))、2-イソプロピルイソチアゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-3))、2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-4))、5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-5))、2-(2,6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-6))、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-7))、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-8))、2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン(化合物(1c-9))、2-フェニルイソチアゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-10))、2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3(2H)-オン(化合物(1c-11))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H

）－オン（化合物（1c-12））、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3（4H）－オン（化合物（1c-13））、2-（2, 6-ジメチルフェニル）イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-14））、2-（4-メチル-2-ピリジニル）イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-15））、2-（4-メトキシフェニル）イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-16））、および2-（4-フルオロフェニル）イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-17））からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0414] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物（1）は、好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド（化合物（1b-1））、2-（2-ベンゾチアゾリルジチオ）プロパン酸（化合物（1b-2））、3-（2-ベンゾチアゾリルジチオ）プロパン酸（化合物（1b-3））、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド（化合物（1b-4））、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド（化合物（1b-5））、5, 5'-ジチオビス（1-フェニル-1H-テトラゾール）（化合物（1b-7））、2, 2'-ジチオビス（ピリジン-N-オキシド）（化合物（1b-8））、4, 4'-ジピリジルジスルフィド（化合物（1b-9））、3-（2-ピリジルジチオ）プロパン酸（化合物（1b-10））、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-1））、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-2））、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3（2H）－オン（化合物（1c-5））、2-フェニルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-10））、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3（2H）－オン（化合物（1c-11））、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3（2H）－オン（化合物（1c-12））、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3（4H）－オン

(化合物 (1c-13))、2-(2,6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-14))、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-15))、2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-16))、および2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-17))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0415] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1)は、好ましくは2,2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-フェニルイソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-1))、2-イソプロピルイソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-2))、2-フェニルイソチアゾロ [4,5-c]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-10))、2-フェニルイソチアゾロ [5,4-b]キノリン-3(2H)-オン(化合物(1c-11))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-12))、2-フェニル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン(化合物(1c-13))、2-(2,6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-14))、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-15))、2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-16))、および2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ [5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-17))からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0416] 本発明の製造方法の別の一態様において、化合物(1)は、好ましくは2,2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド(化合物(1b-1))、2-フ

エニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-1))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-12))、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3 (4H) -オン (化合物 (1c-13))、2-(2, 6-ジメチルフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-14))、2-(4-メチル-2-ピリジニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-15))、2-(4-メトキシフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-16))、および2-(4-フルオロフェニル) イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-17)) からなる群から選ばれる少なくとも一つである。

[0417] 本発明の製造方法において、化合物 (1) は、特に好ましくは2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド (化合物 (1b-1)) および／または2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-1)) であり、最も好ましくは2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-1)) である。

[0418] 2-1-4. 化合物 (1) の製造方法

化合物 (1) は、市販品を使用してもよく、公知の方法によって製造してもよい。例えば、化合物 (1b-1) (即ち、2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド、MBTS) 等は市販されている。

[0419] 化合物 (1) の製造方法の例として、代表的な製造方法を以下に示すが、製造方法はこれらに限定されない。

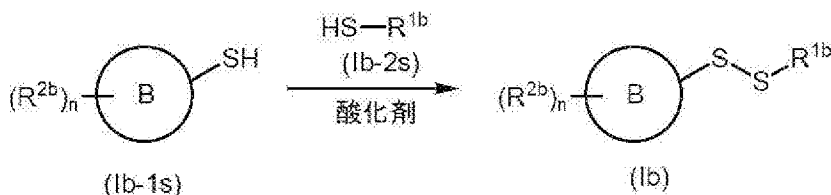
化合物 (1) は、以下に示す代表的な製造方法、後述する合成例、公知の方法 (例えば、非特許文献2の Supporting Information に記載の方法) またはそれらに準じた方法によって製造することができる。

以下、代表的な製造方法における各工程の反応の略図を示すが、略図中の各記号は、前記と同義である。

[0420] (化合物 (1b) の製造方法)

化合物 (1b) は、例えば、下記式に示すように、チオール酸化およびカップリングによって製造することができる。

[0421] [化60]



[0422] 化合物 (1b-1s) および化合物 (1b-2s) を酸化するための酸化剤としては、例えば、過酸化水素、ヨウ素、酸素、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等が挙げられる。酸化剤は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0423] 酸化剤の使用量は、化合物 (1b-1s) および化合物 (1b-2s) の合計 1 mol に対して、好ましくは 1~10 mol、より好ましくは 1~5 mol である。化合物 (1b-2s) は、化合物 (1b-1s) に対してほぼ等量で使用するが好ましい。

[0424] この反応は、反応を阻害しない適切な溶媒中で行われる。前記溶媒としては、例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の極性エーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；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等が挙げられる。前記溶媒の使用量は、化合物 (1b-1s) および化合物 (1b-2s) の合計 1 mmol に対して、好ましくは 1~20 mL、より好ましくは 3~10 mL である。

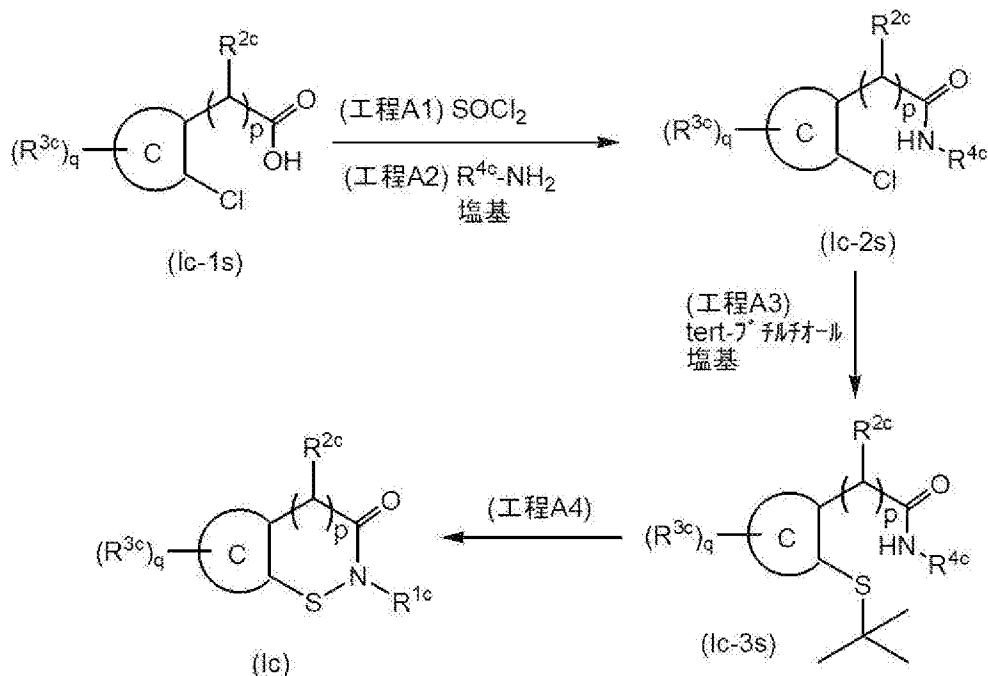
[0425] この反応温度は、好ましくは -10℃~50℃、より好ましくは 0℃~40℃であり、その反応時間は、好ましくは 1~24 時間、より好ましくは 1~10 時間である。

[0426] 前記反応後、公知の方法（例えば抽出等）によって化合物 (1b) を回収することができる。回収した化合物 (1b) は、公知の手段（例えば再結晶、クロマトグラフィー等）によって精製することができる。

[0427] (Y^{1c} がカルボニルである化合物 (1c) の製造方法)

Y^{1c} がカルボニルである化合物 (1c) は、例えば、以下に示す工程によって製造することができる。

[0428] [化61]



[0429] 工程 A 1

本工程は、化合物 (1c-1s) の酸塩化物を合成する工程である。詳しくは、反応器に、化合物 (1c-1s) と、過剰量の塩化チオニル (例えば、化合物 (1c-1s) 1 mol に対して 10 mol) とを添加し、1時間～1晩還流することによって、化合物 (1c-1s) の酸塩化物が得られる。

[0430] 本工程は、不活性雰囲気下 (例えば、アルゴン雰囲気下) で行うことが好ましい。反応完了後、塩化チオニルを留去することによって、化合物 (1c-1s) の酸塩化物を含む固体を回収することができる。

[0431] 工程 A 2

本工程は、化合物 (1c-1s) の酸塩化物と、適切なアミン ($R^{4c}-NH_2$) とを反応させることによって、化合物 (1c-2s) を合成する工程である。詳しくは、工程 A 1 で得られた化合物 (1c-1s) の酸塩化物を含

む固体、適切なアミン ($R^{4c}-NH_2$) および塩基を適切な溶媒に添加し、反応させることによって化合物 (1c-2s) が得られる。

[0432] 塩基は、有機塩基および無機塩基のいずれでもよく、好ましくはトリエチルアミンである。 $R^{4c}-NH_2$ および塩基の使用量は、それぞれ、化合物 (1c-1s) の酸塩化物 1 mol に対して、好ましくは 1 ~ 1.5 mol 程度である。

[0433] 本工程は、反応を阻害しない適切な溶媒中で行われる。前記溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF) 等の極性エーテル系溶媒が挙げられ、THF が好ましい。前記溶媒の使用量は、前記固体を溶解できれば特に限定はないが、化合物 (1c-1s) の酸塩化物 1 mmol に対して、好ましくは 5 ~ 10 mL 程度である。

[0434] 本工程は、低温 (例えば 0℃ 程度) で行うことが好ましい。反応の完了は TLC 等によって確認することができる。反応完了後、公知の手段 (例えば濃縮および抽出) によって、化合物 (1c-2s) を回収することができる。

[0435] 工程 A3

本工程は、化合物 (1c-2s) と tert-ブチルチオールとを反応させることによって、化合物 (1c-3s) を合成する工程である。詳しくは、化合物 (1c-2s) と tert-ブチルチオールとを、塩基の存在下、適切な溶媒中で反応させることによって、化合物 (1c-3s) が得られる。

[0436] tert-ブチルチオールの使用量は、化合物 (1c-2s) 1 mol に対して、好ましくは 1 ~ 1.5 mol 程度である。

[0437] 本工程で使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は、化合物 (1c-3s) 1 mol に対して、好ましくは 1 ~ 2 mol 程度である。

[0438] 本工程は、反応を阻害しない適切な溶媒中で行われる。前記溶媒としては

、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、N-メチルピペリドン等のアミド系溶媒が挙げられ、DMFが好ましい。前記溶媒の使用量は、化合物（I c-2 s）を溶解できれば特に限定はないが、化合物（I c-2 s）1 mmolに対して、好ましくは5～10 mL程度である。

[0439] 本工程の反応温度は、室温程度（例えば25℃）であり、その時間は、例えば1時間～1晩、好ましくは3～20時間程度である。反応完了後、公知の手段（例えば固液分離）によって、化合物（I c-3 s）を回収することができる。

[0440] 工程A4

本工程は、化合物（I c-3 s）の閉環反応によって、Y^{1c}がカルボニルである化合物（I c）を合成する工程である。以下の工程A4-1および工程A4-2の二通りのやり方によって、本工程を行うことができる。

[0441] 工程A4-1

本工程では、化合物（I c-3 s）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、およびクロロトリメチルシラン（TMSCl）を適切な溶媒に添加し、得られた反応混合物を室温程度（例えば25℃）で反応させることによって、Y^{1c}がカルボニルである化合物（I c）を合成する。

[0442] DMSOの使用量は、化合物（I c-3 s）1 mmolに対して、好ましくは1～2 mmol程度である。TMSClの使用量は、化合物（I c-3 s）1 mmolに対して、好ましくは1～1.5 mmol程度である。

[0443] 本工程は、反応を阻害しない適切な溶媒中で行われる。前記溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい。前記溶媒の使用量は、化合物（I c-3 s）が溶解できれば特に限定はないが、化合物（I c-3 s）1 mmolに対して、好ましくは2～5 mL程度である。

[0444] 本工程の反応時間は、例えば1時間～1晩、好ましくは5～10時間程度である。反応完了後、公知の手段（例えば固液分離）によって、Y^{1c}がカル

ボニルである化合物（I c）を回収することができる。回収した化合物（I c）は、公知の手段（例えば再結晶、クロマトグラフィー等）によって精製することができる。

[0445] 工程 A 4 - 2

本工程では、化合物（I c - 3 s）およびメタクロロ過安息香酸（mCPBA）を、適切な溶媒中で反応させ、スルホキシド中間体を得た後、これを加熱することによって、Y¹⁰がカルボニルである化合物（I c）を合成する。

[0446] mCPBAの使用量は、化合物（I c - 3 s）1 molに対して、好ましくは1 ~ 1.5 mol程度である。

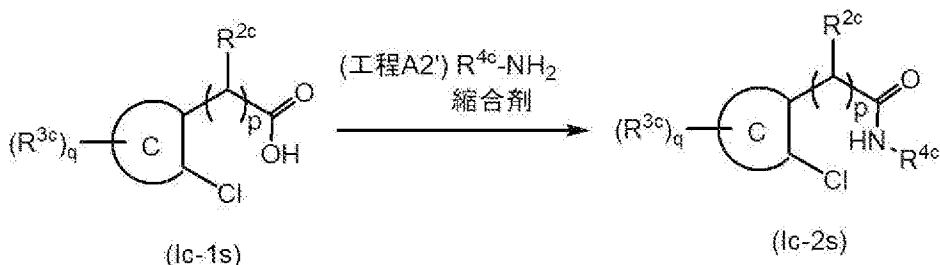
[0447] 化合物（I c - 3 s）およびメタクロロ過安息香酸（mCPBA）との反応は、反応を阻害しない適切な溶媒中で行われる。前記溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が挙げられ、ジクロロメタンが好ましい。前記溶媒の使用量は、化合物（I c - 3 s）が溶解できれば特に限定はないが、化合物（I c - 3 s）1 mmolに対して、好ましくは8 ~ 15 mL程度である。

[0448] 化合物（I c - 3 s）およびメタクロロ過安息香酸（mCPBA）との反応は、低温（例えば0℃程度）で行うことが好ましい。その反応時間は、例えば30分 ~ 1時間程度である。反応完了後、公知の手段（例えば抽出の後に濃縮および再結晶等）によって、スルホキシド中間体を回収することができる。

[0449] 回収したスルホキシド中間体を、その環化反応を阻害しない適切な溶媒中で加熱することで、Y¹⁰がカルボニルである化合物（I c）を合成することができる。前記溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ピリジンおよびこれらの組合せが挙げられ、トルエンとピリジンの組合せが好ましい。前記反応温度は70℃ ~ 120℃が好ましい。合成した化合物（I c）は、公知の手段（例えば再結晶、クロマトグラフィー等）によって精製することができる。

[0450] 前記化合物 (1c-2s) (即ち、 Y^{1c} がカルボニルである化合物 (1c)) を合成するための中間体) は、例えば、以下に示す工程によって製造することもできる。

[0451] [化62]



[0452] 工程 A 2'

本工程は、縮合剤を使用して、化合物 (1c-1s) と、適切なアミン ($R^{4c}\text{-NH}_2$) とを反応させることによって化合物 (1c-2s) を合成する工程である。

[0453] 本工程で使用する縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC) およびその塩酸塩 ($\text{EDC} \cdot \text{HCl}$)、ヘキサフルオロリン酸 (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 (PyBop)、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 テトラフルオロボレート (TBTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-5-クロロ-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 等が挙げられる。これらの中で、 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ が好ましい。

[0454] $R^{4c}\text{-NH}_2$ および縮合剤の使用量は、それぞれ、化合物 (1c-1s) 1 mol に対して、好ましくは 1~5 mol 程度である。

[0455] 本工程では塩基を使用してもよい。塩基は、有機塩基および無機塩基のいずれでもよく、好ましくはトリエチルアミンである。塩基を使用する場合、その量は、化合物 (1c-1s) 1 mol に対して、好ましくは 1~5 mol

1 程度である。

[0456] 本工程は、反応を阻害しない適切な溶媒中で行われる。前記溶媒としては、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF) 等の極性エーテル系溶媒が挙げられ、THF が好ましい。前記溶媒の使用量は、特に限定はないが、化合物 (1c-1s) 1 mmol に対して、好ましくは 1 ~ 10 mL 程度である。

[0457] 本工程の反応温度は、室温程度 (例えば 25 °C) であり、その時間は、例えば 1 時間 ~ 1 晩、好ましくは 3 ~ 20 時間程度である。本工程は、不活性雰囲気下 (例えば、アルゴン雰囲気下) で行うことが好ましい。反応の完了は TLC 等によって確認することができる。反応完了後、公知の手段 (例えば濃縮および抽出) によって、化合物 (1c-2s) を回収することができる。

[0458] 2-2. 酸化

本発明の製造方法は、化合物 (1) (但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く) を使用して、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体 (以下「オリゴヌクレオチド前駆体」と略称することがある) を酸化することを特徴とする。

[0459] 酸化剤として化合物 (1) を使用することによって、副生成物 (欠損体および脱硫体) の生成を抑制することができる。副生成物の生成を抑制するために、本発明の製造方法で使用する酸化剤全体に対する化合物 (1) の量は、好ましくは 80 mol % 以上、より好ましくは 90 mol % 以上である。本発明の製造方法において酸化剤は、さらに好ましくは化合物 (1) からなる。

[0460] 酸化反応の完結性の観点から、化合物 (1) の使用量は、オリゴヌクレオチド前駆体 1 mol に対して、好ましくは 1 ~ 15 mol、より好ましくは 1 ~ 10 mol、さらに好ましくは 1 ~ 5 mol である。

[0461] オリゴヌクレオチド前駆体は、好ましくは、
(1) ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、ホスホロ

アミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとの縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体、または

(2) オリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイトとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体

である。前記(1)のオリゴヌクレオチド前駆体としては、例えば、前記化合物(c-1)(即ち、前記化合物(a-1)と前記化合物(b-1)との縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体)、および前記化合物(c-1')(即ち、前記化合物(a-1')と前記化合物(b-1')との縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体)が挙げられる。前記(2)のオリゴヌクレオチド前駆体としては、例えば、前記化合物(γ -1)および前記化合物(γ -1')が挙げられる。

[0462] 亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体は、より好ましくはヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとの縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。

[0463] オリゴヌクレオチド前駆体は、さらに好ましくは、疎水性保護基を有する、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド(a)と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されており、且つホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド(b)との縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。

[0464] オリゴヌクレオチド前駆体は、特に好ましくは、Pgが**L-Y-Zである前記化合物(c-1)(即ち、Pgが**L-Y-Zである前記化合物(a-1)と前記化合物(b-1)との縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体)、またはPgが**L-Y

ーZである前記化合物(c-1') (即ち、Pgが**L-Y-Zである前記化合物(a-1')と前記化合物(b-1')との縮合によって得られた、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体)である。

[0465] オリゴヌクレオチド前駆体は、好ましくは亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である。チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体をヨウ素で酸化すると、チオリン酸エステル結合がリン酸エステル結合に転化して得られる副生成物(脱硫体)が生成するが、酸化剤として化合物(1)を使用する本発明によれば、この脱硫体の生成を抑制することができる。

[0466] オリゴヌクレオチド前駆体の酸化を水の存在下で行うことが好ましい。系中に存在する水は、酸素原子の供給源として作用するため、オリゴヌクレオチド前駆体の酸化を促進することができる。水の量は、オリゴヌクレオチド前駆体1molに対して、好ましくは0.5~200mol、より好ましくは1~100mol、さらに好ましくは1~50molである。

[0467] オリゴヌクレオチド前駆体の酸化の反応温度は、好ましくは10~50℃、より好ましくは15~40℃であり、その反応時間は、好ましくは5分~5時間、より好ましくは30分~3時間である。

[0468] オリゴヌクレオチド前駆体の酸化は、非極性溶媒を含む溶液で行うことが好ましい。溶液中のオリゴヌクレオチド前駆体の濃度は、それらが溶媒に溶解していれば特に限定されないが、好ましくは1~30重量%である。

[0469] 非極性溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒;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;ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等の非極性エーテル系溶媒が挙げられる。非極性溶媒は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。非極性

溶媒は、好ましくはハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、エステル系溶媒および脂肪族系溶媒からなる群から選ばれる少なくとも一つであり、より好ましくはハロゲン系溶媒およびトルエンであり、さらに好ましくはクロロホルム、ジクロロメタンおよびトルエンからなる群から選ばれる少なくとも一つであり、特に好ましくはジクロロメタンである。

[0470] 非極性溶媒を含む溶液は、さらに非プロトン性極性溶媒を含んでいてもよい。非プロトン性極性溶媒としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；テトラヒドロフラン等の極性エーテル系溶媒；ピリジン等が挙げられ、これらの中でニトリル系溶媒が好ましく、アセトニトリルまたはピリジンがより好ましい。非プロトン性極性溶媒の使用量は、非極性溶媒 100 mL に対して、好ましくは 10～100 mL、より好ましくは 10～50 mL である。

[0471] 2-3. ワンポット合成

本発明の製造方法は、ワンポット合成で行うこともできる。

該ワンポット合成は、

非極性溶媒を含む溶液中で、疎水性保護基を有する、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されており、且つホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) とを縮合して、亜リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド前駆体 (c) を形成する工程 (1)、

工程 (1) 後の溶液に、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) のクエンチ剤 (i) を添加して、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) をクエンチする工程 (2)

工程 (2) 後の溶液に酸化剤を添加して、前記オリゴヌクレオチド前駆体 (c) を酸化して、リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水

酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド（d）を形成する工程（3）、

工程（3）後の溶液に酸化剤のクエンチ剤（i i）を添加して、酸化剤をクエンチする工程（4）、

工程（4）後の溶液に酸を添加して、前記オリゴヌクレオチド（d）の酸性条件下で除去可能な一時保護基を除去して、保護されていない水酸基および疎水性保護基を有するオリゴヌクレオチド（e）を形成する工程（5）、

必要に応じて、工程（5）後の溶液に塩基を添加する工程（6）、並びに前記オリゴヌクレオチド（e）を含む溶液に極性溶媒を添加して、前記オリゴヌクレオチド（e）を析出させる工程（7）

を含み、並びに

前記酸化剤が、化合物（1）（但し、2，2-ジピリジルジスルフィドを除く）であることを特徴とする。ここで、ワンポット合成による本発明の製造方法は、中間体（即ち、工程（1）で得られたオリゴヌクレオチド前駆体（c）、および工程（3）で得られたオリゴヌクレオチド（d））を単離しないことを特徴とする。以下、該ワンポット合成の各工程を順に説明する。

[0472] （工程（1）（縮合））

工程（1）では、非極性溶媒を含む溶液中で、疎水性保護基を有する、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（a）と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されており、且つホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）とを縮合して、亜リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド前駆体（c）を形成する。

[0473] 前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（a）が有する疎水性保護基は、前記保護基（Pg-5）である。保護基（Pg-5）の説明は、前述の通りである。

[0474] 前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオ

リゴヌクレオチド（b）が有する水酸基の一時保護基は、脱保護の容易さ等の観点から、好ましくは4，4′-ジメトキシトリチル基または4-モノメトキシトリチル基であり、より好ましくは4，4′-ジメトキシトリチル基である。

[0475] 工程（1）で使用する前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（a）と前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）との組合せは、好ましくは前記化合物（a-1）と前記化合物（b-1）との組合せ、または前記化合物（a-1′）と前記化合物（b-1′）との組合せであり、より好ましくはPgが**L-Y-Zである前記化合物（a-1）と、前記化合物（b-1）との組合せ、またはPgが**L-Y-Zである前記化合物（a-1′）と、前記化合物（b-1′）との組合せである。

[0476] 工程（1）は、非極性溶媒を含む溶液中で行われる。非極性溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；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；ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等の非極性エーテル系溶媒が挙げられる。非極性溶媒は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。非極性溶媒は、好ましくはハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、エステル系溶媒および脂肪族系溶媒からなる群から選ばれる少なくとも一つであり、より好ましくはハロゲン系溶媒およびトルエンからなる群から選ばれる少なくとも一つであり、さらに好ましくはクロロホルム、ジクロロメタンおよびトルエンからなる群から選ばれる少なくとも一つであり、特に好ましくはジクロロメタンおよび／またはトルエンである。工程（1）以降の工程も、同様に非極性溶媒を含む溶液中で行われる。

[0477] 非極性溶媒を含む溶液は、さらに非プロトン性極性溶媒を含んでいてもよ

い。非プロトン性極性溶媒としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；テトラヒドロフラン等の極性エーテル系溶媒等が挙げられ、これらの中でニトリル系溶媒が好ましく、アセトニトリルがより好ましい。非プロトン性極性溶媒の使用量は、非極性溶媒 100 mL に対して、好ましくは 10～100 mL、より好ましくは 10～50 mL である。

[0478] 前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) の使用量は、前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) の使用量 1 mol に対して、例えば 1～10 mol、好ましくは 1～5 mol である。溶液中の前記ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (a) の濃度は、好ましくは 1～30 重量 % である。

[0479] 工程 (1) の反応温度は、縮合が進行しさえすれば特に限定されないが、例えば 0～100℃、好ましくは 20～50℃ 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、例えば 5 分～24 時間である。

[0480] 縮合を促進するため、公知の活性化剤を使用してもよい。活性化剤としては、例えば、ピリジン・トリフルオロ酢酸塩、テトラゾール、5-エチルチオ-1H-テトラゾール、5-ベンジルチオ-1H-テトラゾール、4,5-ジシアノイミダゾール等が挙げられる。活性化剤は、1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。活性化剤を使用する場合、その使用量は、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) 1 mol に対して、好ましくは 0.5～10 mol、より好ましくは 1～5 mol である。

[0481] (工程 (2) (ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) のクエンチ))

工程 (2) では、工程 (1) 後の溶液に、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) のクエンチ剤 (i) を添加して、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、

ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) をクエンチする。

[0482] クエンチ剤 (i) は、1 種のみを使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。クエンチ剤 (i) としては、例えば、水、アルコール類、フェノール類およびアミン類が挙げられる。

[0483] クエンチ剤 (i) として使用し得るアルコール類としては、例えば、メタノール、2-プロパノール、t-ブタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、フルフリルアルコール、2, 3-O-イソプロピリデン-D-リボフラノース、3'-O-トリイソプロピルシリル-チミジン等のハロゲン化されていてもよい1価アルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール等のハロゲン化されていてもよい多価アルコールが挙げられる。

[0484] クエンチ剤 (i) として使用し得るフェノール類としては、例えば、4-ニトロフェノールやペンタフルオロフェノールが挙げられる。クエンチ剤 (i) として使用し得るアミン類としては、例えば、モルホリンが挙げられる。

[0485] クエンチ剤 (i) の使用量は、工程 (1) でのホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) の使用量 1 mol に対して、好ましくは 1~20 mol、より好ましくは 1~10 mol、さらに好ましくは 1~5 mol である。

[0486] クエンチ剤 (i) は、好ましくは水である。クエンチ剤 (i) として水を使用することによって、その後の工程 (3) の酸化を促進することができる。クエンチ剤 (i) として水を使用する場合、その使用量は、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) の工程 (1) における使用量 1 mol に対して、好ましくは 1~20 mol、より好ましくは 2~15 mol、さらに好ましくは 2~10 mol である。

[0487] クエンチ剤 (i) の添加後の溶液の温度は、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) がクエンチ

できさえすれば特に限定されないが、好ましくは5～40℃、より好ましくは15～30℃である。クエンチ剤(i)の添加後の溶液の攪拌時間は、使用するクエンチ剤(i)の種類、温度等によって異なるが、例えば10分～3時間である。

[0488] (工程(3)(酸化))

工程(3)は、酸化剤として化合物(1)(但し、2,2-ジピリジルジスルフィドを除く)を用いて、前記オリゴヌクレオチド前駆体(c)の垂リン酸エステル結合を酸化して、リン酸エステル結合に転化することを特徴とする。詳しくは、工程(3)では、工程(2)後の溶液に酸化剤(即ち、化合物(1))を添加して、前記オリゴヌクレオチド前駆体(c)を酸化して、リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド(d)を形成する。酸化剤および酸化の説明は、前述の通りである。

[0489] 本発明の製造方法では脱硫体の生成を抑制できるため、前記オリゴヌクレオチド前駆体(c)は、垂リン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体であることが好ましい。

[0490] (芳香族アミンの添加)

工程(3)後の溶液に、芳香族アミンを添加することが好ましい。芳香族アミンは、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。芳香族アミンを添加することによって、欠損体の生成をさらに抑制することができる。芳香族アミンの添加は、工程(3)の後、工程(4)のクエンチ剤の添加前に行ってもよく、工程(4)でクエンチ剤(ii)および芳香族アミンを同時に添加してもよく、工程(4)でクエンチ剤(ii)および芳香族アミンを順次添加してもよい。

[0491] 芳香族アミンとしては、例えば、アニリン、2-クロロアニリン、3-クロロアニリン、2,4-ジクロロアニリン、2-フルオロアニリン、4-メトキシアニリン、4-ニトロアニリン、2,6-ジクロロアニリン、2,6-キシリジン等が挙げられる。

[0492] 芳香族アミンは、好ましくはアニリン、2-クロロアニリン、3-クロロアニリン、2,4-ジクロロアニリン、2-フルオロアニリン、4-メトキシアニリン、4-ニトロアニリン、2,6-ジクロロアニリン、2,6-キシリジンからなる群から選ばれる少なくとも一つであり、より好ましくは2-クロロアニリンおよび／または2,6-キシリジンであり、さらに好ましくは2,6-キシリジン（即ち、2,6-ジメチルアニリン）である。

[0493] 欠損体の抑制の観点から、芳香族アミンの使用量は、工程（3）で使用した酸化剤1molに対して、好ましくは1～20mol、より好ましくは1～10mol、さらに好ましくは1～5molである。

[0494] （工程（4）（酸化剤のクエンチ））

工程（4）では、工程（3）後の溶液に酸化剤のクエンチ剤（ii）を添加して、酸化剤をクエンチする。クエンチ剤（ii）は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0495] クエンチ剤（ii）は、好ましくは有機リン化合物である。有機リン化合物は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0496] 有機リン化合物は、好ましくはホスフィン類、亜リン酸トリエステル、亜ホスフィン酸エステル、亜ホスホン酸ジエステルおよびホスフィン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一つであり、より好ましくはホスフィン類である。前記ホスフィン類等は、いずれも、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0497] ホスフィン類は、式： $P(R)_3$ （式中、三つのRは、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基またはアリール基を示す）で表される化合物である。ホスフィン類としては、例えば、トリフェニルホスフィン、メチルジフェニルホスフィン等が挙げられる。

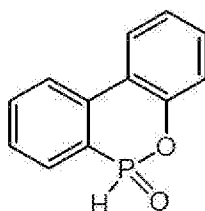
[0498] 亜リン酸トリエステルは、式： $P(OR')_3$ （式中、三つのR'は、それぞれ独立に、アルキル基またはアリール基を示す）で表される化合物である。亜リン酸トリエステルとしては、例えば、亜リン酸トリエチル等が挙げられる。

[0499] 亜ホスフィン酸エステルは、式： $P(OR')(R)_2$ （式中、二つのRは、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基またはアリール基を示し、およびR'は、アルキル基またはアリール基を示す）で表される化合物である。亜ホスフィン酸エステルとしては、例えば、エトキシジフェニルホスフィン等が挙げられる。

[0500] 亜ホスホン酸ジエステルは、式： $P(R)(OR')_2$ 、（式中、Rは、水素原子、アルキル基またはアリール基を示し、および二つのR'は、それぞれ独立に、アルキル基またはアリール基を示す）で表される化合物である。亜ホスホン酸ジエステルとしては、例えば、ジエトキシフェニルホスフィン等が挙げられる。

[0501] ホスフィン酸エステルは、式： $P(=O)(R)_2(OR')$ （式中、二つのRは、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基またはアリール基を示し、R'は、アルキル基またはアリール基を示し、並びに一つのRおよびR'は、それらが結合するリン原子および酸素原子と共に複素環を形成していてもよい）で表される化合物である。ホスフィン酸エステルとしては、例えば、下記式で表される9, 10-ジヒドロ-9-オキサー-10-ホスファフェナントレン 10-オキッド等が挙げられる。

[0502] [化63]



[0503] 本発明の製造方法の一態様において、クエンチ剤(i i)は、好ましくはトリフェニルホスフィン、メチルジフェニルホスフィン、亜リン酸トリエチル、エトキシジフェニルホスフィン、ジエトキシフェニルホスフィン、および9, 10-ジヒドロ-9-オキサー-10-ホスファフェナントレン 10-オキッドからなる群から選ばれる少なくとも一つであり、より好ましくはトリフェニルホスフィンおよび／またはメチルジフェニルホスフィンであり

、さらに好ましくはトリフェニルホスフィンである。

[0504] クエンチ剤 (i i) の使用量は、工程 (3) での酸化剤の余剰分をクエンチできればよく、酸化剤の余剰量 (即ち、「酸化剤の工程 (3) での使用量」－「前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド (b) の工程 (1) での使用量」) の 1 mol あたり、好ましくは 1～10 mol、より好ましくは 1～5 mol である。

[0505] クエンチ剤 (i i) の添加後の溶液の温度は、酸化剤がクエンチできさえすれば特に限定されないが、好ましくは 0℃～50℃、より好ましくは 10℃～40℃である。クエンチ剤 (i i) の添加後の溶液の攪拌時間は、使用するクエンチ剤 (i i) の種類、温度等によって異なるが、好ましくは 5分～5時間、より好ましくは 5分～2時間である。

[0506] (工程 (5) (一時保護基の除去))

工程 (5) では、工程 (4) 後の溶液に酸を添加して、前記オリゴヌクレオチド (d) の酸性条件下で除去可能な一時保護基を除去して、保護されていない水酸基および疎水性保護基を有するオリゴヌクレオチド (e) を形成する。酸は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0507] 酸は、一時保護基を良好に除去できれば特に限定されないが、例えば、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリクロロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。良好な一時保護基の除去の観点から、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリクロロ酢酸がより好ましく、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸がさらに好ましく、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸がさらに一層好ましく、トリフルオロ酢酸が特に好ましい。

[0508] 酸の使用量は、オリゴヌクレオチド (d) 1 mol に対し、例えば 1～100 mol、好ましくは 1～40 mol である。

[0509] 工程 (5) の反応温度は、反応が進行しさえすれば特に限定されないが、例えば -10℃～50℃、より好ましくは 0℃～40℃である。反応時間は

、使用するオリゴヌクレオチド（d）、酸の種類および非極性溶媒の種類、反応温度等により異なるが、例えば5分～5時間である。

[0510] オリゴヌクレオチド（d）の一時保護基の除去前、その間または除去後に、カチオン捕捉剤を溶液に添加することが好ましい。即ち、一時保護基の除去をカチオン捕捉剤の存在下で行うか、または一時保護基の除去後に反応液にカチオン捕捉剤を添加することが好ましい。カチオン捕捉剤は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0511] カチオン捕捉剤としては、除去された一時保護基による再保護または脱保護された官能基への副反応が進行しなければ、特に限定されないが、ピロール、2-メチルピロール、3-メチルピロール、2,3-ジメチルピロール、2,4-ジメチルピロール等のピロール誘導体；インドール、3-メチルインドール、4-メチルインドール、5-メチルインドール、6-メチルインドール、7-メチルインドール、5,6-ジメチルインドール、6,7-ジメチルインドール、5-メトキシインドール等のインドール誘導体；2-メチルフラン、2,3-ジメチルフラン、2-メチル-3-（メチルチオ）フラン、メントフラン等のフラン誘導体を使用することができる。カチオン捕捉剤の使用量は、前記オリゴヌクレオチド（d）1molに対して、好ましくは1～50mol、より好ましくは5～20molである。

[0512] （工程（6）（中和））

工程（5）で使用した酸を中和するために、前記ワンポット合成は、工程（5）の後および工程（7）の前に、工程（5）後の溶液に塩基を添加する工程（6）をさらに含んでもよい。但し、工程（7）（固液分離）および洗浄を行うことによって、工程（5）で使用した酸をオリゴヌクレオチド（e）から除去することができるため、工程（6）（中和）は必須ではない。

[0513] 塩基は1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。塩基としては、有機塩基が好ましい。有機塩基としては、例えば、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、ベンズイミダゾール、1,2,4-トリアゾール

ル、N-フェニルイミダゾール、2-アミノ-4, 6-ジメチルピリミジン、1, 10-フェナントロリン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、2-クロロベンズイミダゾール、2-ブロモベンズイミダゾール、2-メチルイミダゾール、2-フェニルベンズイミダゾール、N-フェニルベンズイミダゾール、5-ニトロベンズイミダゾールなどが挙げられる。これらの中で、ピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、ベンズイミダゾール、1, 2, 4-トリアゾール、N-フェニルイミダゾール、N-メチルイミダゾール、2-アミノ-4, 6-ジメチルピリミジン、1, 10-フェナントロリンが好ましく、ピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、ベンズイミダゾール、1, 2, 4-トリアゾール、N-フェニルイミダゾールがより好ましく、ピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、ベンズイミダゾール、1, 2, 4-トリアゾールがさらに好ましく、ピリジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、ベンズイミダゾールが特に好ましい。

[0514] 工程（6）における塩基の使用量は、工程（5）における酸の使用量1 molに対して、好ましくは1～10 molであり、より好ましくは1～3 molである。

[0515] （工程（7）（固液分離））

工程（7）では、前記オリゴヌクレオチド（e）を含む溶液（即ち、工程（5）後の溶液、または必要に応じて工程（6）後の溶液）に極性溶媒を添加して、前記オリゴヌクレオチド（e）を析出させる。

[0516] 工程（7）で使用する極性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；アセトン、2-ブタノン等のケトン系溶媒；1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の極性エーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピペリドン等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；水等が挙げられる。極性溶媒は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。これらの中でも、ニトリル系溶媒が好ましく、アセトニトリルがより好ましい。

[0517] 前記オリゴヌクレオチド（e）の回収率を高めるために、固液分離における極性溶媒の添加量は、溶液に含まれる非極性溶媒 1 mL に対して、好ましくは 1～20 mL、より好ましくは 5～20 mL、さらに好ましくは 5～10 mL である。

[0518] 前記オリゴヌクレオチド（e）の回収率を高めるために、国際公開第 2016/117663 号に記載されているような沈殿促進剤（例えば、3, 4, 5-トリス（オクタデシルオキシ）ベンジルピバレート）を使用してもよい。

[0519] 析出した前記オリゴヌクレオチド（e）は、濾過等の公知の手段によって回収することができる。

[0520] 工程（1）～（5）および（7）（好ましくは工程（1）～（7））を含むワンポット合成を繰り返すことによって、オリゴヌクレオチド鎖を伸長させることができる。このようなワンポット合成を繰り返すオリゴヌクレオチドの製造方法も、本発明の製造方法に包含される。

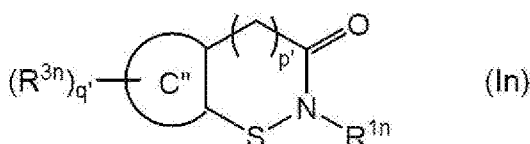
[0521] （脱保護）

本発明の製造方法では、工程（7）（固液分離）の後に、得られたオリゴヌクレオチド（e）の保護基（例えば、リン酸基の保護基、疎水性保護基）を、公知の方法によって除去する工程を含んでもよい。例えば、リン酸基の保護基である 2-シアノエチル基および前述の保護基（Pg-5）等は、アンモニア水、アンモニア水／エタノール溶液、またはアンモニア水およびメチルアミン水溶液の混合液で処理することによって除去することができる。

[0522] 3. 新規化合物

本発明は、オリゴヌクレオチドの製造方法において有用な、式（In）：

[0523] [化64]



[0524] [式中、

(1) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は0を示し、環C''は窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環を示し、および q' は0を示すか、

(2) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は0を示し、環C''は6員の含窒素芳香族複素環を示し、 q' は1を示し、および R^{3n} は C_{1-6} パーフルオロアルキル基を示すか、

(3) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は1を示し、環C''は6員の含窒素芳香族複素環を示し、および q' は0を示すか、または

(4) R^{1n} は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されているピリジル基を示し、 p' は0を示し、環C''は6員の含窒素芳香族複素環を示し、および q' は0を示す。]

で表される化合物も提供する。

[0525] 化合物(1n)は、オリゴヌクレオチドの製造方法において、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体(特に、亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体)を酸化するための酸化剤として有用である。化合物(1n)は、1種のみを使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0526] 前記式(1n)中、「 p' は0を示す」とは、式(1n)中の括弧で括られた $-CH_2-$ が存在しないことを意味する。

前記式(1n)中、「 q' は0を示す」とは、式(1n)中の R^{3n} が存在しないことを意味する。

[0527] R^{1n} の「置換されていてもよいフェニル基」は、好ましくはフェニル基である。

R^{1n} の「1個の C_{1-6} アルキル基で置換されているピリジル基」は、好ましくは1個のメチル基で置換されているピリジル基であり、より好ましくは4-メチル-2-ピリジル基である。

[0528] 環C”の「窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環」は、好ましくはキノリン環である。

環C”の「6員の含窒素芳香族複素環」は、好ましくはピリジン環である。

[0529] R^{3n} の「 C_{1-6} パーフルオロアルキル基」は、好ましくはトリフルオロメチル基である。

[0530] 化合物(1n)は、好ましくは2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3(2H)-オン(化合物(1c-11))、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-12))、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン(化合物(1c-13))、または2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン(化合物(1c-15))である。

[0531] 化合物(1n)は、前述の「Y^{1c}がカルボニルである化合物(1c)の製造方法」、後述する合成例、公知の方法(例えば、非特許文献2の Supporting Information に記載の方法)またはそれらに準じた方法によって製造することができる。

実施例

[0532] 以下、実施例等を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例等によって制限を受けるものではなく、上記・下記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

[0533] 以下の実施例等に記載の「室温」とは、「20℃～30℃」を意味する。
また、以下の実施例等で使用する略号の意味は、以下の通りである。

[0534] DMF：ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

SUC：スクシニル

TOB：3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンジルオキシ

P i v - T O B : 3, 4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルピ
バレート

D D T T : [(N, N - ジメチルアミノメチリデン) アミノ] - 3 H - 1
, 2, 4 - ジチアゾリン - 3 - チオン

P O S : 5 - フェニル - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 3 - オン

D M T r : 4, 4' - ジメトキシトリチル

[0535] (ホスホロアミダイトまたはH-ホスホネート)

2' - O M e - C - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4, 4' -
ジメトキシトリチル) - N⁴ - ベンゾイル - 2' - O - メチルシチジン - 3'
- [O - (2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピル)] - ホスホロ
アミダイト

d T - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシト
リチル) - デオキシチミジン - 3' - [O - (2 - シアノエチル) - (N,
N - ジイソプロピル)] - ホスホロアミダイト

d C - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシト
リチル) - N⁴ - ベンゾイル - デオキシシチジン - 3' - [O - (2 - シアノ
エチル) - (N, N - ジイソプロピル)] - ホスホロアミダイト

5 - M e - d C (B z) - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4,
4' - ジメトキシトリチル) - N⁴ - ベンゾイル - 2' - デオキシ - 5 - メチ
ルシチジン - 3' - [O - (2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピ
ル)] - ホスホロアミダイト

d A - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシト
リチル) - N⁶ - [1 - (ジメチルアミノ) エチリデン] - デオキシアデノシ
ン - 3' - [O - (2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピル)] -
ホスホロアミダイト

d G - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシト
リチル) - N² - イソブチリル - 2' - O - メチルグアノシン - 3' - [O -
(2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピル)] - ホスホロアミダイト

ト

2' - F - A - C E ホスホロアミダイト : 5' - O - (4, 4' - ジメ
トキシトリチル) - N⁴ - ベンゾイル - 2' - フルオロ - デオキシアデノシン
- 3' - [O - (2 - シアノエチル) - (N, N - ジイソプロピル)] - ホ
スホロアミダイト

d T - H - ホスホネート T E A 塩 : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシト
リチル) - デオキシチミジン - 3' - H - ホスホネートのトリエチルアミン
塩

[0536] (オリゴヌクレオチド)

H O - T - S U C - T O B : デオキシチミジン - 3' - イル 3, 4, 5 -
トリス (オクタデシルオキシ) ベンジルスクシネート

H O - T (S) T - S U C - T O B : デオキシチミジン - 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン - 3' - イル -
[3, 4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

H O - A m (S) C m - S U C - T O B : N⁶ - ベンゾイル - 2' - O - メ
チルアデノシン - 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル
N⁴ - ベンゾイル - 2' - O - メチルシチジン - 3' - イル - [3, 4, 5 -
トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

H O - C m (O) A m (S) C m - S U C - T O B : N⁴ - ベンゾイル - 2
' - O - メチルシチジン - 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホリル

N⁶ - ベンゾイル - 2' - O - メチルアデノシン - 3' - [O - (2 - シア
ノエチル)] ホスホロチオニル N⁴ - ベンゾイル - 2' - O - メチルシチジ
ン - 3' - イル - [3, 4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル]
スクシネート

H O - T (O) T - S U C - T O B : デオキシチミジン - 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン - 3' - イル - [3,
4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

H O - C m (O) T (O) T - S U C - T O B : N⁴ - ベンゾイル - 2' -

Ｏ－メチルシチジン 3′－[O－(2－シアノエチル)] ホスホリル デ
 オキシチミジン－3′－[O－(2－シアノエチル)] ホスホリル デオキ
 シチミジン－3′－イル－[3, 4, 5－トリス(オクタデシルオキシ) ベ
 ンジル] スクシネート

HO－A f (O) C m (O) T (O) T－SUC－TOB : N⁶－ベンゾイ
 ル－2′－フルオロ－デオキシアデノシン－3′－[O－(2－シアノエチ
 ル)] ホスホリル N⁴－ベンゾイル－2′－O－メチルシチジン 3′－[
 O－(2－シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン－3′－[O－
 (2－シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン－3′－イル－[3
 , 4, 5－トリス(オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O－A f (O) C m (O) T (O) T－SUC－TOB : 5′－
 O－(4, 4′－ジメトキシトリチル)－N⁶－ベンゾイル－2′－フルオロ
 －デオキシアデノシン－3′－[O－(2－シアノエチル)] ホスホリル
 N⁴－ベンゾイル－2′－O－メチルシチジン 3′－[O－(2－シアノエ
 チル)] ホスホリル デオキシチミジン－3′－[O－(2－シアノエチル
)] ホスホリル デオキシチミジン－3′－イル－[3, 4, 5－トリス(オ
 クタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O－A f (O) C m (O) T (O) T－OH : 5′－O－(4,
 4′－ジメトキシトリチル)－2′－フルオロ－デオキシアデノシン－3′
 －ホスホリル－2′－O－メチルシチジン－3′－ホスホリル－デオキシチ
 ミジン－3′－ホスホリル－デオキシチミジン

DMT r O－A f (O) C m (O) T－OH : 5′－O－(4, 4′－ジ
 メトキシトリチル)－2′－フルオロ－デオキシアデノシン－3′－ホスホ
 リル－2′－O－メチルシチジン－3′－ホスホリル－デオキシチミジン

DMT r O－A f (O) T (O) T－OH : 5′－O－(4, 4′－ジメ
 トキシトリチル)－2′－フルオロ－デオキシアデノシン－3′－ホスホリ
 ル－デオキシチミジン－3′－ホスホリル－デオキシチミジン

HO－A (S) C (S) T (S) T－SUC－TOB : N⁶－[1－(ジメ

チルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル-デオキシシチジン 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - イル - [3, 4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O - G (I I I) A (S) C (S) T (S) T - SUC - TOB : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスフィチル N⁶- [1 - (ジメチルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル-デオキシシチジン 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - イル - [3, 4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート DMT r O - G (O) A (S) C (S) T (S) T - SUC - TOB : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホリル N⁶- [1 - (ジメチルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル-デオキシシチジン 3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - [O - (2 - シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - イル - [3, 4, 5 - トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O - G (O) A (S) C (S) T (S) T - OH : 5' - O - (4, 4' - ジメトキシトリチル) - デオキシグアノシン-3' - ホスホリル - デオキシアデノシン-3' - ホスホロチオニル-デオキシシチジン-3' - ホスホロチオニル-デオキシチミジン-3' - ホスホロチオニル-デオキシチミジン

DMT r O-T (OH) T-SUC-TOB : 5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -デオキシチミジン-3' -ホスホリル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-G (O) T (S) T-SUC-TOB : N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-A (O) G (O) T (S) T-SUC-TOB : N⁶- [1- (ジメチルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-M^eC (O) A (O) G (O) T (S) T-SUC-TOB : N⁴-ベンゾイル-2' -デオキシ-5-メチルシチジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル N⁶- [1- (ジメチルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-T (S) T (S) T-SUC-TOB : デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-T (S) T (S) T-OH : デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル-デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル-デオキシチミジン

DMTrO-C (O) T (S) T-SUC-TOB : 5' -O- (4, 4'-ジメトキシトリチル) -N⁴-ベンゾイル-デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホリル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMTrO-C (S) T (S) T-SUC-TOB : 5' -O- (4, 4'-ジメトキシトリチル) -N⁴-ベンゾイル-デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-MeC-SUC-TOB : N⁴-ベンゾイル-5-メチル-2'-デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-G (S) MeC-SUC-TOB : N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル-5-メチル-2'-デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

HO-A (S) G (S) MeC-SUC-TOB : N⁶- [1- (ジメチルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル-5-メチル-2'-デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMTrO-G (O) A (S) G (S) MeC-SUC-TOB : 5' -O-

— (4, 4′-ジメトキシトリチル) — N²-イソブチリル—デオキシグアノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホリル N⁶— [1— (ジメチルアミノ) エチリデン] —デオキシアデノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N²-イソブチリル—デオキシグアノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル—5-メチル—2′ —デオキシシチジン—3′ —イル— [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O—G (S) A (S) G (S) ^{M=C}—SUC—TOB : 5′ —O— (4, 4′-ジメトキシトリチル) — N²-イソブチリル—デオキシグアノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁶— [1— (ジメチルアミノ) エチリデン] —デオキシアデノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N²-イソブチリル—デオキシグアノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル—5-メチル—2′ —デオキシシチジン—3′ —イル— [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O—G (O) A (S) G (S) ^{M=C}—OH : 5′ —O— (4, 4′-ジメトキシトリチル) —デオキシグアノシン—3′ —ホスホリル—デオキシアデノシン—3′ —ホスホロチオニル—デオキシグアノシン—3′ —ホスホロチオニル—5-メチル—2′ —デオキシシチジン

[0537] (オリゴヌクレオチド前駆体)

DMT r O—G (I I I) A (S) C (S) T (S) T—SUC—TOB : 5′ —O— (4, 4′-ジメトキシトリチル) — N²-イソブチリル—デオキシグアノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスフィチル N⁶— [1— (ジメチルアミノ) エチリデン] —デオキシアデノシン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル—デオキシシチジン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン—3′ — [O— (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン—3′ —イル— [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベ

ンジル] スクシネート

DMT r O-C (I I I) T (S) T-SUC-T O B : 5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -N⁴-ベンゾイル-デオキシシチジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスフィチル デオキシチミジン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル デオキシチミジン-3' - イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O-T (H) T-SUC-T O B : 5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -デオキシチミジン-3' -ホスホニル デオキシチミジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

DMT r O-G (I I I) A (S) G (S) ^MeC-SUC-T O B : 5' -O- (4, 4' -ジメトキシトリチル) -N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスフィチル N⁶- [1- (ジメチルアミノ) エチリデン] -デオキシアデノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N²-イソブチリル-デオキシグアノシン-3' - [O- (2-シアノエチル)] ホスホロチオニル N⁴-ベンゾイル-5-メチル-2' -デオキシシチジン-3' -イル- [3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンジル] スクシネート

[0538] 合成例 1 : 亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体の合成

アルゴン雰囲気下、1000 mL のフラスコに H O-T-SUC-T O B (2. 5 g, 2. 0 mmol)、P i v-T O B (5. 0 g, 5. 0 mmol)、脱水ジクロロメタン (100 mL) および脱水アセトニトリル (30 mL) を加え、溶液を調製した。その後 d T-C E ホスホロアミダイト (3. 0 g, 4. 0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (270 mg, 1. 0 mmol) を加え、溶液を 30 分攪拌した。続いて、5-エチルチオ-1 H-テトラゾール (530 mg, 4. 0 mmol) を加え、溶液を室温で 45 分攪拌した。その後、溶液に 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (

1. 5 mL、20 mmol) を加え、室温で30分撹拌した後、2, 6-ジメチルアニリン (1. 8 mL、15 mmol) およびPOS (1. 0 g、5. 1 mmol) を順次加え、室温で溶液を1. 0時間撹拌した。その後、2, 3-ジメチルフラン (2. 1 mL、20 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5. 2 mL、68 mmol)、および2, 6-ジメチルアニリン (83. 5 μ L、0. 7 μ mol) を順次加え、溶液を室温で55分撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (620 μ L、8. 1 mmol) および2, 6-ジメチルアニリン (10 μ L、0. 10 μ mol) を加え、溶液を室温で15分撹拌した。続いて溶液にピリジン (19 mL、230 mmol) およびメタノール (870 μ L) を順次加え、溶液を室温にて115分撹拌した。その後、アセトニトリル (1 L) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、Piv-TOBおよび2量体であるオリゴヌクレオチドHO-T (S) T-SUC-TOBの混合物を得た (8. 1 g、収率98%)。

m/z : Calcd. 1610. 03, Found 1611. 06 [M + H]⁺

[0539] 上記で得られた固体 (8. 1 g) と、dT-CE ホスホロアミダイトの代わりにdC-CE ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様に、Piv-TOBおよび3量体であるオリゴヌクレオチドHO-C (S) T (S) T-SUC-TOBの混合物を得た (8. 7 g、収率97%)。

m/z : Calcd. 2072. 11, Found 2073. 14 [M + H]⁺

[0540] 上記で得られた固体 (2. 8 g) と、dT-CE ホスホロアミダイトの代わりにdA-CE ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様に、Piv-TOBおよび4量体であるオリゴヌクレオチドHO-A (S) C (S) T (S) T-SUC-TOBの混合物を得た (3. 0 g、収率98%)。

m/z : Calcd. 2523.23, Found 1262.63 [M + 2H]²⁺

[0541] アルゴン雰囲気下、100 mLの二口フラスコに上記で得られた固体（400 mg）、脱水ジクロロメタン（4.0 mL）および脱水アセトニトリル（1.2 mL）を加え、溶液を調製した。その後、dG-CE ホスホロアミダイト（136 mg, 161 μ mol）および5-エチルチオ-1H-テトラゾール（21.1 mg, 162 μ mol）を順次加え、溶液を室温で60分撹拌した。その後、アセトニトリル（30 mL）を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、Piv-TOBと、5量体であるオリゴヌクレオチド前駆体DMTrO-G (III) A (S) C (S) T (S) T-SUC-TOBの混合物を得た（453 mg、収率99%）。

m/z : Calcd. 3261.49, Found 1631.67 [M + 2H]²⁺

[0542] 実施例1：化合物（Ib-1）を用いた酸化

アルゴン雰囲気下、20 mLの二口フラスコに、合成例1で得られた固体（100.0 mg: DMTrO-G (III) A (S) C (S) T (S) T-SUC-TOBとして56.9 mg, 17.4 μ mol）、脱水ジクロロメタン（0.9 mL）および脱水アセトニトリル（0.3 mL）を加え、溶液を調製した。その後、水（9 μ L, 0.5 mmol）および化合物（Ib-1）（12.1 mg, 36.4 μ mol）を順次加え、溶液を室温で60分撹拌した。その後、トリフェニルホスフィン（4.6 mg, 18 μ mol）を加え、溶液を30分撹拌した。続いて、アセトニトリル（10 mL）を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、Piv-TOBと、5量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-G (O) A (S) C (S) T (S) T-SUC-TOBの混合物を得た（82 mg、収率82%）。

なお、化合物（Ib-1）は市販品を使用した。

m/z : Calcd. 3277.48, Found 1639.75 [M + 2H]²⁺

[0543] 実施例2：化合物（Ic-1）を用いた酸化

アルゴン雰囲気下、20 mLの二口フラスコに合成例1で得られた固体（100 mg : DMT r O - G (I I I) A (S) C (S) T (S) T - S U C - T O Bとして57 mg、17 μ mol）、脱水ジクロロメタン（0.9 mL）、および脱水アセトニトリル（0.3 mL）を加え、溶液を調製した。その後、水（9 μ L、0.5 mmol）および化合物（Ic-1）（8.0 mg、35 μ mol）を順次加え、溶液を室温で60分撹拌した。その後、トリフェニルホスフィン（4.7 mg、18 μ mol）を加え、溶液を30分撹拌した。続いて、アセトニトリル（10 mL）を添加し、析出した固体をキリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、P i v - T O Bおよび5量体であるオリゴヌクレオチドDMT r O - G (O) A (S) C (S) T (S) T - S U C - T O Bの混合物を得た（83 mg、収率83%）。

なお、化合物（Ic-1）は、非特許文献2のSupporting Informationに記載の方法によって合成したものを使用した。

m/z : Calcd. 3277.48, Found 1639.75 [M + 2H]²⁺

[0544] 比較例1：ヨウ素を用いた酸化

アルゴン雰囲気下、20 mLの二口フラスコに合成例1で得られた固体（100 mg : DMT r O - G (I I I) A (S) C (S) T (S) T - S U C - T O Bとして57 mg、17 μ mol）、脱水ジクロロメタン（0.9 mL）、および脱水アセトニトリル（0.3 mL）を加え、溶液を調製した。その後、水（9 μ L、0.5 mmol）、ピリジン（5.7 μ L、71 μ mol）およびヨウ素（8.8 mg、35 μ mol）を順次加え、溶液を室温で60分撹拌した。その後、トリフェニルホスフィン（4.8 mg、18 μ mol）を加え、溶液を30分撹拌した。続いて、アセトニトリル（10

mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、P i v - T O B および 5 量体であるオリゴヌクレオチド D M T r O - G (O) A (S) C (S) T (S) T - S U C - T O B の混合物を得た (8 3 m g 、 収率 8 3 %) 。

m / z : C a l c d . 3 2 7 7 . 4 8 , F o u n d 1 6 3 9 . 7 5 [M + 2 H] ²⁺

[0545] 実施例 1、実施例 2 および比較例 1 の対比

以下のようにして、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド、およびチオリン酸エステル結合がリン酸エステル結合に転化して得られた副生成物（以下「脱硫体」と記載する）を分析し、脱硫体の割合を算出した。

[0546] 実施例 1、実施例 2 または比較例 1 で得られた固体 (1 0 m g) および 2 8 重量%アンモニア水 (5 m L) をオートクレーブに入れて、6 5 ° C で 4 時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド D M T r O - G (O) A (S) C (S) T (S) T - O H （以下「目的のオリゴヌクレオチド」と記載する）を得た。
m / z : C a l c d . 1 8 2 7 . 3 6 , F o u n d 1 8 2 6 . 3 4 [M - H] ⁻

[0547] 得られた目的のオリゴヌクレオチドおよび脱硫体を含む混合物を、液体クロマトグラフィーー質量分析 (L C - M S) により分析した。観測された各化合物（目的のオリゴヌクレオチドおよび脱硫体）の抽出イオンクロマトグラム (E I C) を用いて、各化合物のピーク面積を算出し、下記式：

脱硫体の割合 (%) = (脱硫体のピーク面積 / 目的のオリゴヌクレオチドのピーク面積) × 1 0 0

により、脱硫体の割合 (%) を算出した。結果を表 1 に示す。

[0548]

[表1]

	使用した酸化剤	脱硫体の割合
実施例 1	2,2'-ジベンゾチアゾリンスルフィド (化合物(Ib-1))	0.3%
実施例 2	2-フェニルチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-1))	0.4%
比較例 1	ヨウ素	4.5%

[0549] 表1の結果から明らかなように、酸化剤として、ヨウ素の代わりに化合物(Ib-1)または化合物(Ic-1)を使用することによって、脱硫体の生成を抑制することができる。

[0550] 合成例2：ホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体の合成

アルゴン雰囲気下、200 mLの三口フラスコにH O-T-S U C-T O B (500 mg, 400 μ mol)、d T-H-ホスホネートT E A塩 (568 mg, 800 μ mol)、脱水ジクロロメタン (10 mL)、および脱水ピリジン (10 mL)を加え、溶液を調製した。続いて、塩化ピバロイル (0.2 mL, 1.6 mmol)を加え、溶液を1時間攪拌した。その後アセトニトリル (140 mL)を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いる吸引濾過で回収した後、乾燥し、2量体であるオリゴヌクレオチド前駆体D M T r O-T (H) T-S U C-T O Bを得た (727 mg、収率98%)。

[0551] 実施例3：化合物(Ic-1)を用いた酸化

アルゴン雰囲気下、50 mLの二口フラスコに合成例2で得られたオリゴヌクレオチド前駆体 (171 mg, 93 μ mol)、ジクロロメタン (4.7 mL)、およびアセトニトリル (1.4 mL)を加え、溶液を調製した。続いて、水 (60 μ L)、化合物(Ic-1) (43 mg, 189 μ mol)およびジアザビスクロウンデセン (DBU) (55 μ L, 372 μ mol)を加えて、溶液を室温で2時間攪拌した。その後、アセトニトリル (42 mL)を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収し

た後、乾燥し、2量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-T(OH)T-SUC-TOBを定量的に得た。

m/z : Calcd. 1843.16, Found 1842.15 [M-H]⁻

[0552] 実施例4：化合物(1b-1)を用いた酸化

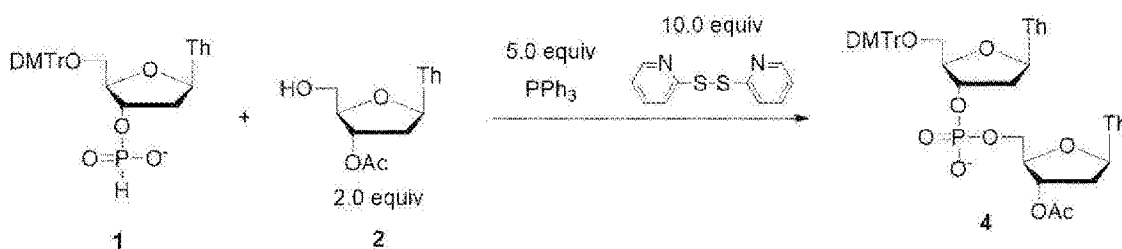
アルゴン雰囲気下、50 mLの二口フラスコに合成例2で得られたオリゴヌクレオチド前駆体(170 mg, 93 μ mol)、ジクロロメタン(4.7 mL)、およびアセトニトリル(1.4 mL)を加え、溶液を調製した。続いて、化合物(1b-1)(62 mg, 186 μ mol)およびDBU(55 μ L, 372 μ mol)を加えて、溶液を室温で2時間攪拌した。その後、アセトニトリル(42 mL)を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、2量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-T(OH)T-SUC-TOBを定量的に得た。

m/z : Calcd. 1843.16, Found 1842.15 [M-H]⁻

[0553] 実験例1

非特許文献1(ARKIVOC 2009(iii) 264-273)には、下記式で示されるように、多量のトリフェニルホスフィンおよび多量の2,2'-ジピリジルジスルフィドの存在下で、H-ホスホネート(化合物1)およびヌクレオシド(化合物2)を、縮合および酸化して、ジヌクレオチド(化合物4)を製造することが開示されている。

[0554] [化65]



[0555] また、オリゴヌクレオチド合成で伸長を繰り返していくと、意図せずに、オリゴヌクレチドのチオリン酸エステル部分の保護基(例えば、2-シアノ

エチル基)が除去されることがある。そこで、チオリン酸エステル部分の保護基が除去されたオリゴヌクレオチドと、非特許文献1で使用される2, 2'-ジピリジルジスルフィドまたは本発明で使用する化合物(1b-1)とを反応させて、2, 2'-ジピリジルジスルフィドおよび化合物(1b-1)を評価した。なお、以下の実験では、非特許文献1に記載の反応条件に合わせて、基質(即ち、チオリン酸エステル部分の保護基が除去されたオリゴヌクレオチド)に対して、多量の2, 2'-ジピリジルジスルフィドまたは多量の化合物(1b-1)を使用した。

[0556] (1) 2, 2'-ジピリジルジスルフィドおよびトリフェニルホスフィンを用いた実験

シアノエチル基が除去されたHO-T(S)T(S)T-SUC-TOBおよびPiv-TOBの混合物(40mg:HO-T(S)T(S)T-SUC-TOBとして20mg、0.012mmol)を、脱水ジクロロメタン(0.3mL)および脱水ピリジン(0.3mL)に溶解させて溶液を調製し、トリフェニルホスフィン(15mg、0.059mmol)および2, 2'-ジピリジルジスルフィド(25mg、0.12mmol)を加え、溶液を室温にて4.5時間攪拌した。その後、溶液にアセトニトリル(7mL)を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、固体を得た(31.2mg)。

[0557] 得られた固体(10mg)および28重量%アンモニア水(5mL)をオートクレーブに入れて、65℃で4時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、得られた濃縮物のLC-MS分析を行った。

[0558] (2) 化合物(1b-1)および水を用いた実験

シアノエチル基が除去されたHO-T(S)T(S)T-SUC-TOBおよびPiv-TOBの混合物(40mg:HO-T(S)T(S)T-SUC-TOBとして20mg、0.012mmol)を、脱水ジクロロメタン(0.3mL)および脱水ピリジン(0.3mL)に溶解させて溶液を調

製し、水（6 μ L、0.3 mmol）および化合物（Ib-1）（39 mg、0.12 mmol）を加え、溶液を室温にて4.5時間攪拌した。その後、溶液にアセトニトリル（7 mL）を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、定量的に固体を得た。

[0559] 得られた固体（10 mg）および28重量%アンモニア水（5 mL）をオートクレーブに入れて、65℃で4時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、得られた濃縮物のLC-MS分析を行った。

[0560] (3) 評価

チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドHO-T(S)T(S)T-OH（以下「目的のオリゴヌクレオチド」と記載する）の量、および目的のオリゴヌクレオチドと酸化剤（2, 2'-ジピリジルジスルフィドまたは化合物（Ib-1））とが反応して形成された副生成物（以下「副生成物」と記載する）の量を以下のようにして測定し、副生成物の割合を算出した。詳しくは、上記実験で得られた濃縮物をLC-MSにより分析し、観測された各化合物（目的のオリゴヌクレオチドおよび副生成物）の抽出イオンクロマトグラム（EIC）を用いて、各化合物のピーク面積を算出し、下記式：

$$\text{副生成物の割合 (\%)} = (\text{副生成物のピーク面積} / (\text{目的のオリゴヌクレオチドのピーク面積} + \text{副生成物のピーク面積})) \times 100$$

により副生成物の割合を算出した。結果を表2に示す。

[0561] [表2]

	副生成物の割合
(1) 2, 2'-ジピリジルジスルフィドおよびトリフェニルホスフィン	81%
(2) 2, 2'-ジベンジルジスルフィド（化合物(Ib-1)）および水	未検出

[0562] 表2に示すように、2, 2'-ジピリジルジスルフィドおよびトリフェニルホスフィンを用いると、多量の副生成物が生じた。一方、多量の化合物（

1b-1) および水を用いても、副生成物は検出されなかった。なお、2, 2'-ジピリジルジスルフィドおよびトリフェニルホスフィンを使用する非特許文献1に記載の方法では、この実験例1で示す結果と同様に、多量の副生成物が生じる。

[0563] 合成例3：2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-2))の合成

200 mLのナスフラスコに、テトラヒドロフラン(100 mL)、2-メルカプトプロピオン酸(10 mmol)、および化合物(1b-1)(20 mmol)を加え、溶液を24時間攪拌した。その後、溶液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物(1.6 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.91 (d, $J=8.0$, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$, 1H), 7.47 (dd, $J=8.0$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.0$, 1H), 3.89 (q, $J=7.1$, 1H), 1.58 (d, $J=7.1$, 3H)

[0564] 合成例4：3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸(化合物(1b-3))の合成

200 mLのナスフラスコに、テトラヒドロフラン(100 mL)、3-メルカプトプロピオン酸(10 mmol)、および化合物(1b-1)(20 mmol)を加えて溶液を調製し、溶液を24時間攪拌した。その後、溶液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物(1.3 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.93 (d, $J=8.0$, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.0$, 1H), 3.24 (t, $J=6.8$, 2H), 2.81 (t, $J=6.8$, 2H).

[0565] 合成例5：2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド(化合物(1b-4))の合成

300 mL のナスフラスコにジクロロメタン (150 mL)、2-メルカプトベンゾイミダゾール (20 mmol)、およびトリエチルアミン (22 mmol) を加え、その後ヨウ素 (11 mmol) を加え、溶液を3時間攪拌した。その後、溶液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、得られた濃縮物を、ジエチルエーテルおよびエタノールを用いて再結晶し、目的物 (2.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.58–7.56 (m, 4H), 7.26–7.22 (m, 4H).

[0566] 合成例6：2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド (化合物 (1b-5)) の合成

30 mL のナスフラスコに2-メルカプトベンゾオキサゾール (1.5 g, 10 mmol) および酢酸エチル (18 mL) を加えて、溶液を調製した。溶液に、過酸化水素 (33重量%, 489 μL) を0℃で60分かけて滴下した後、溶液を室温に昇温し、2.5時間攪拌した。溶液に水 (1.4 mL) を加え、混合物を10分攪拌した後、有機層を分取し、水層を酢酸エチル (5 mL) で2回抽出した。抽出で得られた溶液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、その溶媒を減圧除去した。得られた固体を氷冷したジエチルエーテルで洗浄した後、ジエチルエーテルにて再結晶した。析出した固体を濾過によって回収した後、減圧乾燥し、目的物 (210 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ = 7.76–7.69 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.42–7.32 (m, 4H).

[0567] 合成例7：2, 2'-ジチオビス (ピリジン-N-オキシド) (化合物 (1b-8)) の合成

100 mL のナスフラスコに2-メルカプトピリジン-N-オキシド (3.8 g, 30 mmol) および水 (27 mL) を加えて、溶液を調製した。溶液に、過酸化水素 (33重量%, 3.2 mL) を0℃で60分かけて滴下した後、溶液を40℃に昇温し、1時間攪拌した。溶液を濾過して、固体を

回収し、回収した固体をメタノールで洗浄し、減圧乾燥して、目的物（1.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 8.31 (d, J = 5.2, 2H), 7.62 (d, J = 6.4, 2H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 6.4, 2H).

[0568] 合成例8：亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体の合成

アルゴン雰囲気下、200 mLの二口フラスコにH O-T-S U C-T O B (2.1 g, 1.7 mmol)、脱水ジクロロメタン (87 mL) および脱水アセトニトリル (26 mL) を加え、溶液を調製した。その後、モレキュラーシーブ3A (1.7 g)、トリフェニルホスフィン (227 mg, 867 μmol)、d T-C E ホスホロアミダイト (2.6 g, 3.5 mmol) および5-エチルチオ-1 H-テトラゾール (452 mg, 3.47 mmol) を順次加え、室温で60分撹拌した。反応溶液にトリフルオロエタノール (1.3 mL, 17 mmol) を加え室温で30分撹拌した。その後、2,6-キシリジン (2.6 mL, 21 mmol) およびDDTT (892, 4.34 mmol) を加え、溶液を室温で60分撹拌した。モレキュラーシーブ3Aを濾過によって除去した後、インドール (2.0 g, 17 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (4.8 mL, 63 mmol) を順次加え、溶液を室温で30分撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (265 μL , 3.46 mmol) を加え、溶液を室温で30分撹拌した。その後、溶液にピリジン (16 mL, 200 mmol) および水 (742 μL) を順次加え、溶液を室温にて60分撹拌した。その後、アセトニトリル (858 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、2量体であるオリゴヌクレオチドH O-T (S) T-S U C-T O B を得た (2.6 g、収率94%)。

m/z : Calcd. 1610.03, Found 1611.05 [M+H]⁺

[0569] アルゴン雰囲気下、100 mLの二口フラスコにH O-T (S) T-S U

C-T O B (1.3 g, 811 μ mol)、脱水ジクロロメタン (40 mL) および脱水アセトニトリル (12 mL) を加え、溶液を調製した。その後、モレキュラーシーブ 3 A (816 mg)、トリフェニルホスフィン (109 mg, 417 μ mol)、d C (B z) -C E ホスホロアミダイト (1.4 g, 1.6 mmol) および 5-エチルチオ-1 H-テトラゾール (212 mg, 1.63 μ mol) を順次加え、溶液を室温で 60 分撹拌した。モレキュラーシーブ 3 A を濾過によって除去した後、アセトニトリル (30 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、3 量体であるオリゴヌクレオチド前駆体 DMT r O -C (I I I) T (S) T -S U C -T O B を得た (1.8 g、収率 96%)。

m/z : C a l c d. 2342.26, F o u n d 2343.28 [M + H] +

[0570] 実施例 5 ～ 15 および比較例 2 : 各種酸化剤を用いた酸化

フラスコに DMT r O -C (I I I) T (S) T -S U C -T O B (60 mg, 25 μ mol)、脱水ジクロロメタン (1.3 mL) および脱水アセトニトリル (0.4 mL) を加え、溶液を調製した。溶液に水 (17 μ L) を加えた後、下記表 3 に示す各種酸化剤 (38 μ mol) を添加し、室温で 3 時間撹拌して酸化を行い、3 量体であるオリゴヌクレオチド DMT r O -C (O) T (S) T -S U C -T O B (以下「酸化体」と記載する) を合成した。なお、下記表 3 に示すように、酸化剤として 2- (2-ベンゾチアゾリルジチオ) プロパン酸 (化合物 (I b -2)) または 3- (2-ベンゾチアゾリルジチオ) プロパン酸 (化合物 (I b -3)) を使用した実施例 6 および 7 では、上記のように水の存在下での酸化に加えて、前記操作で溶液に水を添加せず、無水条件下での酸化も行った。

[0571] なお、化合物 (I b -2) ～化合物 (I b -5) および化合物 (I b -8) は、前述の合成例 3 ～ 7 で得られたものを使用した。

化合物 (I c -1) は、非特許文献 2 の Supporting Information に記載の方法によって合成したものを使用した。

その他の酸化剤は、市販品を使用した。

[0572] 実施例 5 ～ 15 および比較例 2 の対比

実施例 5 ～ 15 および比較例 2 の酸化後の溶液（10 μ L）および DDT（1 mg）を 1 mL バイアル瓶の中に入れ、テトラヒドロフラン（450 μ L）で希釈した後、DBU（20 μ L）を入れて、溶液を室温で 30 秒間攪拌して、未反応の DMT r O - C（I I I）T（S）T - SUC - TOB を硫化して、DMT r O - C（S）T（S）T - SUC - TOB（以下「硫化体」）を合成して、酸化体および硫化体を含む試験液を調製した。得られた試験液の MS 分析を行い、観測された各化合物（酸化体（即ち、目的のオリゴヌクレオチド DMT r O - C（O）T（S）T - SUC - TOB）および硫化体）のアバンダンスを用いて、下記式：

$$\text{酸化体の割合（\%）} = \left(\text{酸化体のアバンダンス} / \left(\text{酸化体のアバンダンス} + \text{硫化体のアバンダンス} \right) \right) \times 100$$

により、酸化体の割合を算出した。結果を表 3 に示す。なお、表 3 の実施例 6 および 7 の括弧内の数値は、無水条件下で酸化を行った際の酸化体の割合を示す。

[0573]

[表3]

	使用した酸化剤	酸化体の割合
実施例 5	2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド (化合物 (Ib-1))	>90%
実施例 6	2-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロパノ酸 (化合物 (Ib-2))	>90% (>90%)
実施例 7	3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロパノ酸 (化合物 (Ib-3))	>90% (>90%)
実施例 8	2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド (化合物 (Ib-4))	>90%
実施例 9	2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド (化合物 (Ib-5))	>90%
実施例 10	5, 5'-ジ(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド (化合物 (Ib-6))	>90%
実施例 11	5, 5'-ジチピス(1-フェニル-1H-テトラゾール) (化合物 (Ib-7))	>90%
実施例 12	2, 2'-ジチピス(ヒリジン-N-オキソ) (化合物 (Ib-8))	>90%
実施例 13	4, 4'-ジピリリルジスルフィド (化合物 (Ib-9))	61%
実施例 14	3-(2-ピリリルチオ)プロパノ酸 (化合物 (Ib-10))	59%
実施例 15	2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物 (Ic-1))	>90%
比較例 2	2, 2'-ジピリリルジスルフィド	23%

[0574] 表3に示されるように、酸化剤として化合物(Ib-1)～化合物(Ib-10)または化合物(Ic-1)を使用することによって、非特許文献1(ARKIVOC 2009 (iii) 264-273)で使用されている2, 2'-ジピリリルジスルフィドに比べて、オリゴヌクレオチド前駆体を効率的に酸化することができる。

[0575] 実施例 16：酸化剤として化合物(Ib-1)を用いたDMTrO-Af(O)Cm(O)T(O)T-OHの合成

アルゴン雰囲気下、300 mLの二口フラスコにHO-T-SUC-TOB(351 mg, 284 μmol)、Piv-TOB(350 mg, 350 μmol)、脱水ジクロロメタン(14 mL)および脱水アセトニトリル(4 mL)を加え、溶液を調製した。その後、dT-CE ホスホロアミダイ

ト (402 mg, 540 μmol) および 5-エチルチオ-1H-テトラゾール (69.9 mg, 537 μmol) を順次加え、溶液を室温で 45 分撹拌した。さらに、dTCE ホスホロアミダイト (21 mg, 29 μmol) および 5-エチルチオ-1H-テトラゾール (3.7 mg, 28 μmol) を加え、溶液を室温で 35 分撹拌した。その後、水 (184 μL , 10.2 mmol) を加え、溶液を室温で 30 分撹拌した。溶液に化合物 (I b-1) (282 mg, 848 μmol) を加え、溶液を室温で 60 分撹拌した。その後、トリフェニルホスフィン (74.2 mg, 283 μmol) を加え、溶液を 30 分撹拌した後、2,3-ジメチルフラン (298 μL , 2.83 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (563 μL , 7.35 mmol) を順次加え、溶液を室温で 30 分撹拌した。さらに、トリフルオロ酢酸 (86.6 μL , 1.13 mmol) を加え、溶液を室温で 30 分撹拌した。続いて溶液にピリジン (2.0 mL, 25 mmol) および水 (120 μL) を順次加え、溶液を室温にて 60 分撹拌した。その後、アセトニトリル (170 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、Piv-TOB および 2 量体であるオリゴヌクレオチド HO-T(O)-T-SUC-TOB の混合物を得た (766 mg、収率 96%)。

m/z : Calcd. 1594.06, Found 1595.07 [M+H]⁺

[0576] 上記で得られた固体 (766 mg) と、dTCE ホスホロアミダイトの代わりに 2'-OMe-C-C-E ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様にして Piv-TOB および 3 量体であるオリゴヌクレオチド HO-Cm(O)-T(O)-T-SUC-TOB の混合物を得た (875 mg、収率 98%)。

m/z : Calcd. 2070.17, Found 2071.19 [M+H]⁺

[0577] アルゴン雰囲気下、200 mL の二口フラスコに上記で得られた固体 (8

75 mg)、脱水ジクロロメタン (13 mL) および脱水アセトニトリル (4 mL) を加え、溶液を調製した。その後、2'-F-A-CE ホスホロアミダイト (441 mg, 503 μmol) および5-エチルチオ-1H-テトラゾール (65.7 mg, 505 μmol) を順次加え、溶液を室温で45分撹拌した。さらに、2'-F-A-CE ホスホロアミダイト (25 mg, 28 μmol) および5-エチルチオ-1H-テトラゾール (3.4 mg, 26 μmol) を加え、溶液を室温で60分撹拌した。続いて、水 (172 μL , 9.54 mmol) を加え、溶液を室温で60分撹拌した後、溶液に化合物 (Ib-1) (266 mg, 800 μmol) を加え、溶液を室温で60分撹拌し、その後トリフェニルホスフィン (71.1 mg, 271 μmol) を加え、溶液を室温で30分撹拌した。その後、アセトニトリル (129 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、Piv-TOBおよび4量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-Af(O)Cm(O)T(O)T-SUC-TOBの混合物を得た (1007 mg、収率93%)。

m/z : Calcd. 2860.41, Found 2861.42 [M+H]⁺

[0578] 上記で得られた固体 (9.3 mg) および28重量%アンモニア水 (5 mL) をオートクレーブに入れて、65℃で4時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、DMTrO-Af(O)Cm(O)T(O)T-OHの水溶液を得た。

m/z : Calcd. 1498.39, Found 1497.37 [M-H]⁻

[0579] 実施例17: 酸化剤として化合物 (Ic-1) を用いたDMTrO-Af(O)Cm(O)T(O)T-OHの合成

化合物 (Ib-1) を化合物 (Ic-1) に変えたこと以外は実施例16と同様にしてDMTrO-Af(O)Cm(O)T(O)T-OHの水溶液

を得た。

m/z : Calcd. 1498.39, Found 1497.37 [M-H]⁻

[0580] 比較例3：酸化剤としてヨウ素を用いたDMTrO-Af(O)Cm(O)T(O)T-OHの合成

アルゴン雰囲気下、200 mLの二口フラスコにHO-T-SUC-TOB (354 mg, 286 μmol) およびPiv-TOB (351 mg, 352 μmol) を加え、次いで脱水ジクロロメタン (14 mL) および脱水アセトニトリル (4.2 mL) を加え、溶液を調製した。その後、dT-C E ホスホロアミダイト (406 mg, 545 μmol) および5-エチルチオー1H-テトラゾール (70.1 mg, 539 μmol) を順次加え、溶液を室温で45分撹拌した。さらに、dT-C E ホスホロアミダイト (23 mg, 31 μmol) および5-エチルチオー1H-テトラゾール (4.0 mg, 31 μmol) を加え、溶液を室温で35分撹拌した。続いて、水 (180 μL , 10.2 mmol) を加え、溶液を室温で30分撹拌した後、溶液にピリジン (91 μL , 1.1 mmol) およびヨウ素 (145 mg, 569 μmol) を順次加え、溶液を室温で90分撹拌した。その後、2,3-ジメチルフラン (298 μL , 2.83 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (650 μL , 8.48 mmol) を順次加え、溶液を室温で30分撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (86.6 μL , 1.13 mmol) を加え、溶液を室温で30分撹拌した後、溶液にピリジン (2.3 mL, 29 mmol) および水 (120 μL) を順次加え、溶液を室温にて60分撹拌した。その後、アセトニトリル (140 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、Piv-TOBおよび2量体であるオリゴヌクレオチドHO-T(O)T-SUC-TOBの混合物を定量的に得た (827 mg)。

m/z : Calcd. 1594.06, Found 1595.07 [M+H]⁺

[0581] 上記で得られた固体 (812 mg) と、d T-C E ホスホロアミダイトの代わりに 2'-O M e-C-C E ホスホロアミダイトを用いたこと以外は上記と同様にして、P i v-T O B および 3 量体であるオリゴヌクレオチド H O-C m (O) T (O) T-S U C-T O B の混合物を得た (893 mg、収率 94%)。

m/z : C a l c d. 2070.17, F o u n d 2071.19 [M+H]⁺

[0582] アルゴン雰囲気下、200 mL の二口フラスコに上記で得られた固体 (889 mg)、脱水ジクロロメタン (13 mL) および脱水アセトニトリル (4.0 mL) を加え、溶液を調製した。その後、2'-F-A-C E ホスホロアミダイト (729 mg, 833 μmol) および 5-エチルチオ-1 H-テトラゾール (107 mg, 819 μmol) を順次加え、溶液を室温で 105 分攪拌した。続いて、水 (174 μL, 9.63 mmol) を加え、溶液を室温で 30 分攪拌した後、溶液にピリジン (200 μL, 2.48 mmol) およびヨウ素 (317 mg, 1.25 mmol) を順次加え、溶液を室温で 60 分攪拌した。さらにトリフェニルホスフィン (109 mg, 414 μmol) を加え、溶液を室温で 30 分攪拌した。その後、アセトニトリル (137 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、P i v-T O B および 4 量体であるオリゴヌクレオチド D M T r O-A f (O) C m (O) T (O) T-S U C-T O B の混合物を得た (1052 mg、収率 95%)。

m/z : C a l c d. 2860.41, F o u n d 2861.42 [M+H]⁺

[0583] 上記で得られた固体 (9.8 mg) および 28 重量%アンモニア水 (5 mL) をオートクレーブに入れて、65℃で 4 時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、D M T r O-A f (O) C m (O) T (O) T-O H の水溶液を得た。

m/z : Calcd. 1498.39, Found 1497.37 [M-H] -

[0584] 実施例 16、実施例 17 および比較例 3 の対比

実施例 16、実施例 17 および比較例 3 で得られた水溶液中の DMT r O - A f (O) C m (O) T (O) T - O H (以下「目的のオリゴヌクレオチド」と記載する)、および目的のオリゴヌクレオチドから 2 残基目または 3 残基目がそれぞれ欠損した 3 量体である DMT r O - A f (O) C m (O) T - O H または DMT r O - A f (O) T (O) T - O H (以下「欠損体」と記載する) を MS 分析で測定した。MS 分析は、観測された各化合物 (目的のオリゴヌクレオチドおよび欠損体) の抽出イオンクロマトグラム (E I C) を用いて、各化合物のピーク面積を算出し、下記式:

欠損体量の割合 (%) = (各欠損体のピーク面積の合計 / 目的のオリゴヌクレオチドのピーク面積) × 100

により欠損体の割合を算出した。結果を表 4 に示す。

[0585] [表4]

	使用した酸化剤	欠損体の割合
実施例 16	2,2'-ジベンゾチアゾリジスルフィド (化合物 (Ib-1))	<0.4%
実施例 17	2-フェニルチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物 (Ic-1))	<0.4%
比較例 3	ヨウ素	1.2%

[0586] 表 4 の結果から明らかなように、酸化剤として、ヨウ素の代わりに化合物 (Ib-1) または化合物 (Ic-1) を使用することによって、欠損体の生成を抑制することができる。

[0587] 実施例 18 : 酸化剤として化合物 (Ic-1) を用いた H O - A f (O) C m (O) T (O) T - S U C - T O B の合成 (芳香族アミンの添加有り)

アルゴン雰囲気下、3 L の三つ口フラスコに H O - T - S U C - T O B (6.4 g, 5.2 mmol)、P i v - T O B (13 g, 13 mmol)、脱水ジクロロメタン (349 mL) および脱水アセトニトリル (98 mL)

を加え、溶液を調製した。その後 d T - C E ホスホロアミダイト (7.3 g, 9.8 mmol) および 5 - エチルチオ - 1 H - テトラゾール (1.3 g, 9.8 mmol) を順次加え、溶液を室温で 65 分撹拌した。さらに、d T - C E ホスホロアミダイト (385 mg, 517 μ mol) および 5 - エチルチオ - 1 H - テトラゾール (67.3 mg, 517 μ mol) を加え、溶液を室温で 30 分撹拌した後、水 (932 μ L, 51.7 mmol) を加え、溶液を室温で 40 分撹拌した。続いて、化合物 (I c - 1) (3.5 g, 15 mmol) を加え、溶液を 60 分撹拌した。溶液に、トリフェニルホスフィン (1.4 g, 5.2 mmol) および芳香族アミンとして 2, 6 - キシリジン (5.5 mL, 45 mmol) を順次加え、溶液を室温で 30 分撹拌した。その後、2, 3 - ジメチルフラン (5.4 mL, 52 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (13.8 mL, 180 mmol) を順次加え、室温で 80 分撹拌した。続いて溶液にピリジン (43.7 mL, 541 mmol) および水 (2.5 mL) を順次加え、溶液を室温にて 90 分撹拌した。その後、アセトニトリルを添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、P i v - T O B および 2 量体であるオリゴヌクレオチド H O - T (O) T - S U C - T O B の混合物を得た (21 g, 収率 98%)。

m/z : C a l c d. 1594.06, F o u n d 1595.07 [M + H] +

[0588] 上記で得られた固体 (21 g) と、d T - C E ホスホロアミダイトの代わりに 2' - O M e - C - C E ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様にして、P i v - T O B および 3 量体であるオリゴヌクレオチド H O - C m (O) T (O) T - S U C - T O B の混合物を定量的に得た (23 g)。

m/z : C a l c d. 2070.17, F o u n d 2071.19 [M + H] +

[0589] 上記で得られた固体 (21 g) と、2' - O M e - C - C E ホスホロア

ミダイトの代わりに 2' -F-A-CE ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様にして、P i v-T O B および 4 量体であるオリゴヌクレオチド H O-A f (O) C m (O) T (O) T-S U C-T O B の混合物を得た (23 g、収率 99%)。

m/z : Calcd. 2558.28, Found 2559.29 [M+H]⁺

[0590] また、芳香族アミンの添加の効果を確認するために、2, 3-ジメチルフランを加える前の反応溶液から 1.3 mL を引き抜いた溶液にアセトニトリル (9 mL) を添加し、析出した固体をキリヤマ漏斗で吸引濾過した後、乾燥することで P i v-T O B および 4 量体であるオリゴヌクレオチド D M T r O-A f (O) C m (O) T (O) T-S U C-T O B の混合物を得た (69 mg)。

m/z : Calcd. 2860.41, Found 2861.42 [M+H]⁺

[0591] 上記で得られた D M T r O-A f (O) C m (O) T (O) T-S U C-T O B (3.4 mg) および 28 重量%アンモニア水 (5 mL) をオートクレーブに入れて、65℃で4時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、D M T r O-A f (O) C m (O) T (O) T-O H の水溶液を得た。

m/z : Calcd. 1498.39, Found 1497.37 [M-H]⁻

[0592] 実施例 17 および実施例 18 の対比

実施例 17 および実施例 18 で得られた水溶液中の D M T r O-A f (O) C m (O) T (O) T-O H (以下「目的のオリゴヌクレオチド」と記載する)、および目的のオリゴヌクレオチドから 2 残基目または 3 残基目がそれぞれ欠損した 3 量体である D M T r O-A f (O) C m (O) T-O H または D M T r O-A f (O) T (O) T-O H (以下「欠損体」と記載する

）をMS分析で測定した。MS分析は、観測された各化合物（目的のオリゴヌクレオチドおよび欠損体）の抽出イオンクロマトグラム（EIC）を用いて、各化合物のピーク面積を算出し、下記式：

$$\text{欠損体量の割合 (\%)} = (\text{各欠損体のピーク面積の合計} / \text{目的のオリゴヌクレオチドのピーク面積}) \times 100$$

により欠損体の割合を算出した。結果を表5に示す。

[0593] [表5]

	使用した酸化剤	芳香族アミンの添加	欠損体の割合
実施例17	2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-1))	無し	<0.4%
実施例18	2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-1))	有り	<0.2%

[0594] 表5の結果から明らかなように、化合物(1c-1)を用いる酸化工程後に、芳香族アミン(2,6-キシリジン)を添加することによって、欠損体の生成をさらに抑制することができる。

[0595] 実施例19：酸化剤として化合物(1b-1)を用いたHO-MeC(O)A(O)G(O)T(S)T-SUC-TOBの合成

アルゴン雰囲気下、30mLの2口フラスコにHO-T(S)T-SUC-TOB(250mg, 88μmol)、脱水ジクロロメタン(4.4mL)および脱水アセトニトリル(1.3mL)を加え、溶液を調製した。その後dG-CE ホスホロアミダイト(149mg, 176μmol)および5-エチルチオ-1H-テトラゾール(23mg, 0.18mmol)を順次加え、溶液を室温で45分撹拌した。その後、溶液に2,2,2-トリフルオロエタノール(38μL, 0.53mmol)を加え、溶液を室温で30分撹拌した。続いて、水(70μL)および化合物(1b-1)(59mg, 18mmol)を加え、溶液を室温で60分撹拌した。溶液の一部をサンプリングした後、溶液に2,3-ジメチルフラン(46μL, 0.88mmol)およびトリフルオロ酢酸(102μL, 1.32mmol)を順次加え、溶液を室温で80分撹拌した。続いて溶液にピリジン(319μL,

3. 95 mmol) および水 (19 μ L) を順次加え、溶液を室温にて90分攪拌した。その後、アセトニトリルを添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、3量体であるオリゴヌクレオチドHO-G(O)T(O)T-SUC-TOBを得た(111mg)。

m/z : Calcd. 2062.15, Found 2063.16 [M+H]⁺

[0596] 上記で得られた固体(111mg, 34 μ mol)と、dG-CE ホスホロアミダイトの代わりにdA-CE ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様にして、4量体であるオリゴヌクレオチドHO-A(O)G(O)T(S)T-SUC-TOBを得た(113mg, 収率90%)。
 m/z : Calcd. 2497.30, Found 2498.32 [M+H]⁺

[0597] 上記で得られた固体(99mg, 27 μ mol)と、dA-CE ホスホロアミダイトの代わりに5-Me-dC(Bz)-CE ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様にして、5量体であるオリゴヌクレオチドHO-MeC(O)A(O)G(O)T(S)T-SUC-TOBを得た(93mg, 収率84%)。
 m/z : Calcd. 2957.41, Found 1479.71 [M+2H]²⁺

[0598] 実施例20: 酸化剤として化合物(1b-1)を用いたHO-MeC(O)A(O)G(O)T(S)T-SUC-TOBの合成(芳香族アミンの添加有り)

酸化工程(即ち、溶液に化合物(1b-1)を加え、溶液を室温で30分間攪拌した工程)の後に、芳香族アミンとして2,6-キシリジン(化合物(1b-1)1molに対して3mol)を溶液に加え、溶液を室温で30分間攪拌する工程を追加したこと以外は実施例19と同様にして、HO-MeC(O)A(O)G(O)T(S)T-SUC-TOBを得た(121mg)。

[0599] 実施例 19 および実施例 20 の対比

実施例 19 および実施例 20 で得られた $\text{HO-MeC (O) A (O) G (O) T (S) T-SUC-TOB}$ をテトラヒドロフランに溶解させた後、DBU でリン酸エステル部分およびチオリン酸エステル部分に結合した保護基（2-シアノエチル基）を除去し、保護基を除去したオリゴヌクレオチド（以下「目的のオリゴヌクレオチド」と記載する）、および目的のオリゴヌクレオチドから MeC 、 A および G のいずれかが欠損した、4 量体であるオリゴヌクレオチド（以下「欠損体」と記載する）を MS 分析で測定した。MS 分析は、観測された各化合物（目的のオリゴヌクレオチドおよび欠損体）の抽出イオンクロマトグラム（EIC）を用いて、各化合物のピーク面積を算出し、下記式：

$$\text{欠損体の割合 (\%)} = (\text{各欠損体のピーク面積の合計} / \text{目的のオリゴヌクレオチドのピーク面積}) \times 100$$

により欠損体の割合を算出した。

[0600] [表6]

	使用した酸化剤	芳香族アミンの添加	欠損体の割合
実施例 19	2,2'-ジベンゾチアゾリジスルフィド (化合物 (Ib-1))	無し	0.95%
実施例 20	2,2'-ジベンゾチアゾリジスルフィド (化合物 (Ib-1))	有り	<0.50%

[0601] 表 6 の結果から明らかなように、化合物 (Ib-1) を用いる酸化工程後に、芳香族アミン（2, 6-キシリジン）を添加することによって、欠損体の生成をさらに抑制することができる。

[0602] 実施例 21 : 20 量体であるオリゴヌクレオチド ($\text{DMTrO-Um (O) Cm (O) Am (O) Am (O) Gm (S) Gm (S) Am (S) Am (S) Gm (S) Am (S) Um (S) Gm (S) Gm (S) Cm (S) Am (S) Um (S) Um (S) Um (S) Cm (S) Um-OH}$)（配列番号 1）の固相合成

前記配列の 20 mer 量体であるオリゴヌクレオチドをホスホロアミダイ

ト法による固相合成で合成した（前記配列中、A_mは、2′-O-メチルアデノシン残基を示し、C_mは、2′-O-メチルシチジン残基を示し、G_mは、2′-O-メチルグアノシン残基を示し、U_mは、2′-O-メチルウリジン残基を示し、（O）は、前記式（P3-1）で表されリン酸エステル結合を示し、および（S）は、前記式（P4-1）で表されるチオリン酸エステル結合を示す）。

[0603] 具体的には5′-O-（4, 4′-ジメトキシトリチル）-2′-O-メチルウリジンが41 μmol/gで担持された多孔質ガラス（CPG）固相担体（ChemGenes 社製）（固相担体の量：24 mg、5′-O-（4, 4′-ジメトキシトリチル）-2′-O-メチルウリジン量：1 μmol）をガラスフィルター付きのカラムに入れ、オリゴヌクレオチド合成機（商品名「nS-8」、ジーンデザイン社製）を使用し、3′側から5′側に向かって合成を行なった。ホスホロアミダイトとして、N⁶-ベンゾイル-5′-O-（4, 4′-ジメトキシトリチル）-2′-O-メチルアデノシンホスホロアミダイトとN⁴-アセチル-5′-O-（4, 4′-ジメトキシトリチル）-2′-O-メチルシチジンホスホロアミダイト、N²-イソブチリル-5′-O-（4, 4′-ジメトキシトリチル）-2′-O-メチルグアノシンホスホロアミダイト、5′-O-（4, 4′-ジメトキシトリチル）-2′-O-メチルウリジンホスホロアミダイトのそれぞれのアセトニトリル溶液を、活性化剤として5-エチルチオ-1H-テトラゾールのアセトニトリル溶液を、硫化剤としてDDTTのピリジン溶液を、キャッピング試薬として10重量%無水酢酸のTHF溶液および1-メチルイミダゾールおよびピリジンのTHF溶液の混合溶液を、脱トリチル試薬としてトリクロロ酢酸（TCA）のジクロロメタン溶液を用いた。酸化剤として、（1）0.01 Mの化合物（Ib-1）のピリジン溶液、（2）0.1 Mの化合物（Ic-1）のピリジン溶液、または（3）0.02 Mの化合物（Ic-1）のアセトニトリル溶液を用いた。

[0604] 合成したオリゴヌクレオチドの固相担体からの切り出しおよびその塩基部

の脱保護のために、28重量%アンモニア水およびエタノールの混合溶液（アンモニア水：エタノールの体積比＝3：1）を用いて、55℃および15時間、合成したオリゴヌクレオチドを処理した後、固相担体を濾別し、濾液を遠心濃縮機で減圧濃縮した。合成したオリゴヌクレオチドをLC-MSで分析を行い、分子量を測定した。その結果、酸化剤として化合物（1b-1）または化合物（1c-1）を用いる固相合成によって、目的のオリゴヌクレオチドを合成できたことが確認された。

m/z : Calcd. 7215.88, Found 2404.43 [M-3H]³⁻

[0605] 合成例9：2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3(2H)-
ーオン（化合物（1c-11））の合成

アルゴン雰囲気下、100mLのフラスコに2-クロロキノリン-3-カルボン酸（2.5g、12mmol）、および塩化チオニル（40mL）を加え、混合物を80℃で17時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下で留去し、さらにトルエン（30mL）を加え、得られた溶液を減圧濃縮し、再度トルエン（60mL）を加え、得られた溶液を減圧下で乾燥し、固体を得た。得られた固体にTHF（15mL）を加え、氷浴下でトリエチルアミン（2.5mL、18mmol）とアニリン（1.3mL、14mmol）をゆっくり滴下した。得られた混合物を室温に昇温し、THF（2mL）およびトリエチルアミン（0.5mL、3.6mmol）を加え、2.5時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去し、ジクロロメタン（50mL）を加えた。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過で除去した後、濾液を減圧下で乾燥して、固体を得た。

[0606] 前記固体に脱水DMF（10mL）を加えて、希釈液を調製した。また、アルゴン雰囲気下、100mLフラスコに脱水DMF（2mL）、水酸化ナトリウム（0.48g、12mmol）、およびtert-ブチルメルカプタン（1.4mL、12mmol）を加え、氷冷下で攪拌し、得られた混合

物に、前記希釈液を滴下した後、混合物を室温に昇温し、4時間攪拌した。その後、混合物に、氷浴下で水（120 mL）をゆっくり滴下した。析出した固体を濾過により回収し、エタノール（400 mL）を加え、混合物を100℃で攪拌した後、混合物を室温まで冷却した。混合物から析出した固体を濾過によって回収し、得られた固体を減圧下で乾燥した（1.7 g）。また、濾液を減圧下で濃縮し、エタノール（400 mL）を加え、混合物を100℃で攪拌した後、水（200 mL）を滴下し、混合物を室温まで冷却した。混合物から析出した固体を濾過によって回収し、得られた固体を減圧下で乾燥した（0.85 g）。得られた1.7 gの固体と、0.85 gの固体とを混合し、このうちの2.0 gの固体を次の工程に使用した。

[0607] アルゴン雰囲気下、100 mL フラスコに前記固体（2.0 g）およびジクロロメタン（19 mL）を加え、混合物を氷冷下で15分間攪拌した。得られた混合物に、メタクロロ過安息香酸（1.5 g、6.4 mmol）を加え、1時間攪拌して、有機層を調製した。得られた有機層に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）を加えて室温で30分間攪拌した。析出固体を濾過で除去し、濾液の水層を除去した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（20 mL）および飽和食塩水（20 mL）で有機層を順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した（1.3 g）。得られた濃縮液に、トルエン（72 mL）およびピリジン（7.2 mL）を加え、混合物を100℃に昇温し、2時間攪拌した。その後、混合物を室温に冷却し、析出した固体を濾過によって回収した後、得られた固体にエタノール（200 mL）を加え、混合物を100℃で攪拌した後、水（67 mL）を滴下し、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾過によって回収した後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルの体積比＝2／1）にて精製した後、減圧濃縮した。得られた濃縮液にエタノールを加え、混合物を100℃で攪拌した後、水を滴下し、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾過によって回収した後し、減圧下で乾燥し、目的物を得た（121 mg）。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.85 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H).

m/z : Calcd. 278.05, Found 279.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0608] 合成例 10 : 2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン (化合物 (1c-12)) の合成

200 mL のフラスコに 2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボン酸 (2.5 g, 11 mmol) および塩化チオニル (37 mL) を加え、混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。塩化チオニルを減圧下で留去した後、トルエン (30 mL) を加え、得られた溶液を減圧下濃縮して、濃縮液を得た。

[0609] 前記濃縮液に脱水 THF (5 mL) を加えて、氷冷下で攪拌して、希釈液を調製した。前記希釈液に、トリエチルアミン (1.9 mL, 13 mmol)、アニリン (1.2 mL, 13 mmol) および脱水 THF (10 mL) の溶液を加え、得られた混合物を室温に昇温し、2.5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣にジクロロメタン (30 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、攪拌した。水層を除去した後、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で乾燥して、固体を得た (3.1 g)。

[0610] 前記固体に脱水 DMF (5 mL) を加えて、希釈液を調製した。また、アルゴン雰囲気下、100 mL フラスコに、脱水 DMF (2 mL)、水酸化ナトリウム (0.47 g, 12 mmol) および *tert*-ブチルメルカプタン (1.3 mL, 11 mmol) を加え、氷冷下で攪拌し、得られた混合物に、前記希釈液を滴下した後、混合物を室温に昇温し、4 時間攪拌した。その後、混合物に、氷冷下で水 (70 mL) をゆっくり滴下した。析出した固体を濾過により回収し、エタノール (30 mL) を加え、混合物を 100 °C

で攪拌した後、水（30 mL）を滴下し、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾過によって回収し、得られた固体を減圧下で乾燥した。得られた固体にエタノール（30 mL）を加え、混合物を100℃で攪拌した後、水（30 mL）を滴下し、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾過によって回収し、得られた固体を減圧下で乾燥した（3.4 g）。

[0611] アルゴン雰囲気下、100 mL フラスコに前記固体（3.4 g）およびジクロロメタン（32 mL）を加え、混合物を氷冷下で15分間攪拌した。得られた混合物に、メタクロロ過安息香酸（2.5 g、10 mmol）を加え、2時間攪拌して、有機層を調製した。得られた有機層に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）を加えて室温で1時間攪拌し、水層を除去した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（50 mL）および飽和食塩水（50 mL）で有機層を順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した（3.4 g）。得られた濃縮液に、トルエン（186 mL）およびピリジン（19 mL）を加え、混合物を100℃に昇温し、1.5時間攪拌した。その後、混合物を室温に冷却し、減圧下で溶媒を除去した。得られた残渣に、エタノール（160 mL）を加え、混合物を100℃に昇温し、水（80 mL）をゆっくり滴下した。さらに混合物を、室温で1時間、氷冷下で15分間攪拌し、析出した固体を濾過によって回収し減圧下で乾燥した。得られた固体に、エタノール（120 mL）を加え、混合物を100℃に昇温し、水（50 mL）をゆっくり滴下した。さらに混合物を、室温で1時間、氷冷下で15分間攪拌し、析出した固体を濾過によって回収し、減圧下で乾燥し、目的物を得た（2.1 g）。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H).

m/z : Calcd. 296.02, Found 297.03[M+H] $^+$

[0612] 合成例 11 : 2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3 (4H) -オン (化合物 (1c-13)) の合成

アルゴン雰囲気下、300 mLのフラスコに2-クロロピリジン-3-アセトニトリル(5.0 g、33 mmol)、および4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(75 mL)を加え、混合物を110℃で1時間攪拌した。混合物を、室温まで冷却した後、1時間攪拌し、氷冷下で6 mol/L塩酸(60 mL)をゆっくり滴下し、1時間攪拌した。析出した固体を濾過によって回収し、2-プロパノール(40 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥した(5.6 g)。

[0613] アルゴン雰囲気下、200 mLのフラスコに前記固体および脱水THF(109 mL)を加え、氷冷下で15分間攪拌した。得られた混合物に、トリエチルアミン(9.2 mL、66 mmol)、アニリン(3.6 mL、39 mmol)、および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(9.4 g、49 mmol)を順次加え、室温に昇温し、2時間攪拌した。混合物に酢酸エチル(100 mL)を加え、得られた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で3回、飽和食塩水(100 mL)で1回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過で除去した後、濾液を減圧濃縮して、濃縮液を得た(8.1 g)。

[0614] 前記濃縮液に脱水DMF(20 mL)を加えて、希釈液を調製した。また、アルゴン雰囲気下、300 mLフラスコに脱水DMF(2 mL)、水酸化ナトリウム(2.6 g、64 mmol)、およびtert-ブチルメルカプタン(4.4 mL、39 mmol)を加え、氷冷下で10分間攪拌し、得られた混合物に、前記希釈液を滴下した後、混合物を110℃にて23時間攪拌した。その後、混合物に、氷冷下で水(260 mL)をゆっくり滴下した。混合物に、ジクロロメタンを加え、得られた有機層を、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過で除去した後、濾液を減圧濃縮して、濃縮液を得た。得られた濃縮液を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルの体積比=1/1)で精製し、減圧下で濃縮して、濃縮液を得た。(1.4 g)。

[0615] アルゴン雰囲気下、前記濃縮液にジクロロメタン（16 mL）を加え、混合物を氷冷下で15分間攪拌した。得られた混合物に、メタクロロ過安息香酸（1.2 g、5.2 mmol）を加え、1時間攪拌して、有機層を調製した。得られた有機層に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（16 mL）を加えて室温で30分間攪拌し、水層を除去した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（20 mL）、飽和食塩水（20 mL）で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、減圧濃縮した（1.3 g）。得られた濃縮液に、トルエン（85 mL）およびピリジン（8.5 mL）を加え、混合物を100℃に昇温し、1時間攪拌した後、120℃に昇温し、4時間攪拌した。その後、混合物を室温に冷却し、減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルの体積比＝1／3）にて精製した後、減圧下で濃縮して、濃縮液を得た。得られた濃縮液に、エタノールを加え、100℃に昇温し、水をゆっくり滴下した。混合物を室温に冷却した後、析出した固体を濾過によって回収し、目的物を得た（146 mg）。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.82 – 8.71 (m, 1H), 8.28 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 4.00 (s, 2H).

m/z: Calcd. 242.05, Found 243.05[M+H]⁺

[0616] 合成例 12 : 2 – (4 – メチル – 2 – ピリジニル) イソチアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 3 (2 H) – オン (化合物 (1c – 15)) の合成

アルゴン雰囲気下、100 mL のフラスコに 2 – クロロピリジン – 3 – カルボニルクロリド（5.0 g、28 mmol）および脱水 THF（12 mL）を加え、混合物を氷冷下で攪拌した。得られた混合物に、トリエチルアミン（4.8 mL、34 mmol）、2 – アミノ – 5 – メチルピリジン（3.7 g、34 mmol）および脱水 THF（28 mL）の溶液を30分間かけて滴下し、室温に昇温し23時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣にジクロロメタン（50 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液（50 mL）を加え、攪拌した。水層を除去した後、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）および飽和食塩水（50 mL）で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、濃縮液を得た（7.1 g）。

[0617] 前記濃縮液に脱水DMF（20 mL）を加えて、希釈液を調製した。また、アルゴン雰囲気下、300 mLフラスコに、脱水DMF（4 mL）、水酸化ナトリウム（1.3 g、34 mmol）、およびtert-ブチルメルカプタン（3.6 mL、32 mmol）を加え、氷冷下で攪拌し、得られた混合物に、前記希釈液を滴下した後、混合物を室温に昇温し、5時間攪拌した。その後、混合物に、氷冷下で水（240 mL）を25分間かけてゆっくり滴下した。析出した固体を濾過により回収し、エタノール（60 mL）を加え、混合物を100℃で攪拌した後、水（60 mL）を滴下し、混合物を氷冷下で冷却した。析出した固体を濾過によって回収し、得られた固体を減圧下で乾燥した（5.4 g）。

[0618] アルゴン雰囲気下、100 mLフラスコに前記固体、およびジクロロメタン（60 mL）を加え、混合物を氷冷下で15分間攪拌した。得られた混合物に、メタクロロ過安息香酸（4.7 g、20 mmol）を加え、2時間攪拌して、有機層を調製した。得られた有機層に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（60 mL）を加えて室温で1時間攪拌した後、析出した固体を濾過によって除去した。濾液の水層を除去した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（50 mL）および飽和食塩水（50 mL）で有機層を順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、減圧濃縮した（5.7 g）。得られた濃縮液に、トルエン（356 mL）およびピリジン（36 mL）を加え、混合物を100℃に昇温し、1時間攪拌した。その後、混合物を室温に冷却し、析出した固体を濾過によって除去した後、濾液の溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチルの体積比＝1／1）にて精製した後、減圧下で濃縮して、目的物を得た（1.3 g）。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.82 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

m/z : Calcd. 243.05, Found 244.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0619] 合成例 13 : 亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体の合成

アルゴン雰囲気下、500 mL のフラスコに $\text{HO}-\text{Me}-\text{C}-\text{SUC}-\text{TOB}$ (15.1 g, 11.2 mmol)、 $\text{Piv}-\text{TOB}$ (30.1 g, 30.2 mmol)、脱水クロロホルム (562 mL) および脱水アセトニトリル (169 mL) を加え、溶液を調製した。その後、モレキュラーシーブ 3A (11.2 g)、 $\text{dG}-\text{CE}$ ホスホロアミダイト (18.9 g, 22.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.5 g, 5.6 mmol) を加え、溶液を 30 分撹拌した。続いて、5-エチルチオ-1H-テトラゾール (2.9 g, 22.5 mmol) を加え、溶液を室温で 60 分撹拌した。その後、溶液に 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (8.2 mL, 112 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した後、2, 6-ジメチルアニリン (10 mL, 81 mmol) および POS (5.5 g, 28 mmol) を順次加え、室温で溶液を 1.0 時間撹拌した。その後、2, 3-ジメチルフラン (11.8 mL, 0.11 mol)、トリフルオロ酢酸 (27.1 mL, 0.35 mol)、および 2, 6-ジメチルアニリン (436 μL , 3.5 mmol) を順次加え、溶液を室温で 60 分撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (1.7 mL, 22 mmol) および 2, 6-ジメチルアニリン (28 μL , 0.22 mmol) を加え、溶液を室温で 30 分撹拌した。続いて溶液にピリジン (91 mL, 1.1 mmol) および脱水メタノール (7.3 mL) を順次加え、溶液を室温にて 120 分撹拌した。モレキュラーシーブ 3A を濾過によって除去した後、アセトニトリル (4.7 L) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、 Piv

ーTOBおよび2量体であるオリゴヌクレオチドHO-G(S)^MC-SUC-C-TOBの混合物を得た(50g、収率99%)。

m/z : Calcd. 1808.12, Found 1809.13 [M+H]⁺

[0620] 上記で得られた固体(50g)と、脱水クロロホルムの代わりに脱水ジクロロメタンを、dG-CE ホスホロアミダイトの代わりにdA-CE ホスホロアミダイトとを用いたこと以外は上記と同様にして、Piv-TOBおよび3量体であるオリゴヌクレオチドHO-A(S)G(S)^MC-SUC-C-TOBの混合物を得た(54.4g、収率99%)。

m/z : Calcd. 2259.24, Found 2260.25 [M+H]⁺

[0621] アルゴン雰囲気下、20mLの二口フラスコに上記で得られた固体(3.0g)、脱水ジクロロメタン(30mL)および脱水アセトニトリル(9.1mL)を加え、溶液を調製した。その後、モレキュラーシーブ3A(0.6g)、dG-CE ホスホロアミダイト(1.0g, 1.2mmol)および5-エチルチオ-1H-テトラゾール(161mg, 1.2mmol)を順次加え、溶液を室温で60分撹拌した。その後、溶液に2,2,2-トリフルオロエタノール(197μL, 6.1mmol)を加え、室温で30分撹拌した。モレキュラーシーブ3Aを濾過によって除去した後、アセトニトリル(152mL)を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、乾燥し、Piv-TOBと、4量体であるオリゴヌクレオチド前駆体DMTrO-G(III)A(S)G(S)^MC-SUC-TOBの混合物を得た(3.3g、収率98%)。

m/z : Calcd. 2997.50, Found 1499.75 [M+2H]²⁺

[0622] 実施例22～41および比較例4：各種酸化剤を用いた酸化

フラスコにDMTrO-G(III)A(S)G(S)^MC-SUC-TOBおよびPiv-TOBの混合物(100mg:DMTrO-G(III)

) A (S) G (S) ^MeC-SUC-TOBとして52.8 mg、0.018 mmol)、並びに脱水ジクロロメタン (0.9 mL) を加え、溶液を調製した。溶液にピリジン (0.11 mmol) および水 (8.8 μL) を加えた後、下記表 7～9 に示す各種酸化剤 (53 μmol) を添加し、室温で3時間攪拌して酸化を行い、4量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-G (O) A (S) G (S) ^MeC-SUC-TOBを合成した。その後、トリフェニルホスフィン (9.2 mg, 35 μmol) を加え、溶液を室温で30分攪拌した。その後、アセトニトリル (129 mL) を添加し、析出した固体を、キリヤマ漏斗を用いた吸引濾過で回収した後、減圧乾燥し、Piv-TOBおよび4量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-G (O) A (S) G (S) ^MeC-SUC-TOBの混合物を得た。

m/z : Calcd. 3013.49, Found 3014.54 [M+H]⁺

[0623] なお、化合物 (Ib-2) ～化合物 (Ib-5) および化合物 (Ib-8) は、前述の合成例 3～7 で得られたものを使用した。

化合物 (Ic-11) ～化合物 (Ic-13) および化合物 (Ic-15) は、前述の合成例 9～12 で得られたものを使用した。

化合物 (Ic-1)、化合物 (Ic-2)、化合物 (Ic-5)、化合物 (Ic-10)、化合物 (Ic-14)、化合物 (Ic-16) および化合物 (Ic-17) は、非特許文献 2 の Supporting Information に記載の方法によって合成したものを使用した。

その他の酸化剤は、市販品を使用した。

[0624] 実施例 22～41 および比較例 4 の対比 (脱硫体の割合)

以下のようにして、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド、およびチオリン酸エステル結合がリン酸エステル結合に転化して得られた副生成物 (以下「脱硫体」と記載する) を分析し、脱硫体の割合を算出した。

[0625] 実施例 22～41 または比較例 4 で得られた固体 (5 mg) および 28 重

量%アンモニア水（5 mL）をオートクレーブに入れて、65℃で4時間加熱した後、室温まで冷却した。シリンジフィルターにより反応液中の不溶物を除去した後、遠心エバポレーターで減圧濃縮し、チオリン酸エステル結合を有するDMTrO-G(O)A(S)G(S)^{Me}C-OH（以下「目的のオリゴヌクレオチド」と記載する）の水溶液を得た。

m/z : Calcd. 1547.37, Found 1546.34 [M-H]⁻

[0626] 得られた目的のオリゴヌクレオチドおよび脱硫体を含む混合物を、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）により分析した。観測された各化合物（目的のオリゴヌクレオチドおよび脱硫体）の抽出イオンクロマトグラム（EIC）を用いて、各化合物のピーク面積を算出し、下記式：

脱硫体の割合（%）＝（脱硫体のピーク面積／目的のオリゴヌクレオチドのピーク面積）×100

により脱硫体の割合を算出した。結果を表7および8に示す。

[0627]

[表7]

	使用した酸化剤	脱硫体の割合
比較例 4	ヨウ素	0.5%
実施例 22	2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-1))	<0.3%
実施例 23	2-フェニルイソチアゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-10))	<0.3%
実施例 24	5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン (化合物(1c-5))	<0.3%
実施例 25	2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3(2H)-オン (化合物(1c-11))	0.4%
実施例 26	2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-12))	<0.3%
実施例 27	2-フェニル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン (化合物(1c-13))	<0.3%
実施例 28	2-イソプロピルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-2))	<0.3%
実施例 29	2-(2,6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-14))	<0.3%
実施例 30	2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-15))	<0.3%
実施例 31	2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-16))	<0.3%
実施例 32	2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン (化合物(1c-17))	<0.3%

[0628]

[表8]

	使用した酸化剤	脱硫体の割合
実施例 33	2,2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド (化合物(Ib-1))	<0.3%
実施例 34	2-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロパン酸 (化合物(Ib-2))	0.4%
実施例 35	3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロパン酸 (化合物(Ib-3))	<0.3%
実施例 36	2,2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド (化合物(Ib-4))	<0.3%
実施例 37	2,2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド (化合物(Ib-5))	<0.3%
実施例 38	5,5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール) (化合物(Ib-7))	<0.3%
実施例 39	2,2'-ジチオビス(ヒリジン-N-オキシド) (化合物(Ib-8))	<0.3%
実施例 40	4,4'-ジヒリルジスルフィド (化合物(Ib-9))	<0.3%
実施例 41	3-(2-ヒリルチオ)プロパン酸 (化合物(Ib-10))	<0.3%

[0629] 表7および8の結果から明らかなように、酸化剤として、ヨウ素の代わりに表7および8に示す化合物(1c-1)等を使用することによって、脱硫体の生成を抑制することができる。

[0630] 実施例22～32および比較例4の対比(欠損体の割合)

前述の実施例22～32および比較例4の酸化までの操作を行い、4量体であるオリゴヌクレオチドDMTrO-G(O)A(S)G(S)^{Me}C-SUC-TOB(以下「酸化体」と記載する)を含む溶液を調製した。この溶液(10μL)およびDDTT(1mg)を1mLバイアル瓶の中に入れ、テトラヒドロフラン(450μL)で希釈した後、DBU(20μL)を入れて、溶液を室温で30秒間攪拌して、未反応のDMTrO-G(III)A(S)G(S)^{Me}C-SUC-TOBを硫化して、DMTrO-G(S)A(S)G(S)^{Me}C-SUC-TOB(以下「硫化体」と記載する)を合成して、酸化体および硫化体を含む試験液を調製した。得られた試験液のMS分析を行い、観測された各化合物(目的のオリゴヌクレオチドである酸化

体) および欠損体 ($\text{HO}-\text{A}(\text{S})\text{G}(\text{S})^{\text{Me}}\text{C}-\text{SUC}-\text{TOB}$) のアバンダンスを用いて、下記式:

$$\text{欠損体の割合}(\%) = (\text{欠損体のアバンダンス} / \text{酸化体のアバンダンス}) \times 100$$

により、欠損体の割合を算出した。結果を表9に示す。

[0631] [表9]

	使用した酸化剤	欠損体の割合
比較例 4	ヨウ素	1.9%
実施例 22	2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-1))	<0.6%
実施例 23	2-フェニルイソチアゾロ[4,5-c]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-10))	1.4%
実施例 24	5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン (化合物(Ic-5))	3.2%
実施例 25	2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3(2H)-オン (化合物(Ic-11))	1.2%
実施例 26	2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-12))	<0.6%
実施例 27	2-フェニル-2H-1,2-ベンゾイソチアジン-3(4H)-オン (化合物(Ic-13))	0.8%
実施例 28	2-イソプロピルイソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-2))	1.7%
実施例 29	2-(2,6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-14))	<0.6%
実施例 30	2-(4-メチル-2-ヒリジニル)イソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-15))	<0.6%
実施例 31	2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-16))	<0.6%
実施例 32	2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ[5,4-b]ヒリジン-3(2H)-オン (化合物(Ic-17))	<0.6%

[0632] 表9の結果から明らかなように、酸化剤として、ヨウ素の代わりに表9に示す化合物(Ic-1)等(但し、化合物(Ic-5)を除く)を使用することによって、欠損体の生成を抑制することができる。

産業上の利用可能性

[0633] 本発明製造方法によれば、ヨウ素を使用する場合に比べて、前述の欠損体または脱硫体の生成を抑制して、オリゴヌクレオチドを製造することができる。本発明の製造方法によって得られるオリゴヌクレオチドは、人体用または動物用の医薬品（RNA、DNA、オリゴ核酸医薬等）、機能性食品、特定保健用食品、食品、化成品、生体用や工業用の高分子材料等の各種用途に使用することができる。

[0634] 本願は、日本で出願された特願2021-21175号を基礎としており、その内容は本願明細書に全て包含される。

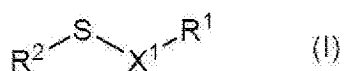
請求の範囲

[請求項1]

亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体を、酸化剤によって酸化して、リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチドを製造する方法であって、

前記酸化剤が、式 (I) :

[化1]



[式中、

X^1 は、単結合、硫黄原子、酸素原子、 $-S(=O)_2-$ または $-N(-R^3)-$ を示し、

X^1 が単結合である場合、 R^1 は、ハロゲン原子を示し、および R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X^1 が硫黄原子または $-S(=O)_2-$ である場合、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、および R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X^1 が酸素原子である場合、 R^1 および R^2 は、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに

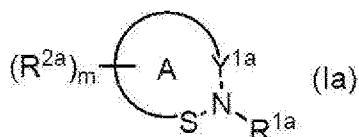
X^1 が $-N(-R^3)-$ である場合、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、並びに R^2 および R^3 は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成するか、または R^1 および R^3 は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに R^2 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロ

アリール基を示す。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）である方法。

[請求項2] 前記式（1）で表される化合物が、式（1a）：

[化2]



[式中、

R^{1a} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Aは、5または6員の不飽和複素環を示し、

Y^{1a} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ を示し、

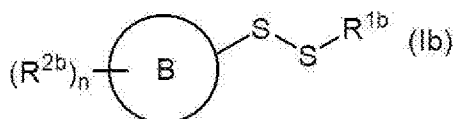
mは、0～3の整数を示し、

m個の R^{2a} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

mが2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2a} は、環Aと共に、置換されていてもよい縮合環を形成していてもよい。]

で表される化合物、および／または式（1b）：

[化3]



[式中、

R^{1b} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

、

環Bは、6員の芳香族炭化水素環、または5若しくは6員の芳香族複素環を示し、

n は、0～5の整数を示し、

n 個の R^{2b} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

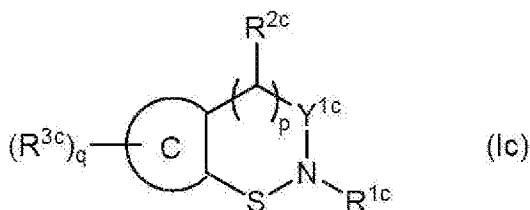
n が2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2b} は、環Bと共に、置換されていてもよい2環式の縮合芳香族複素環を形成していてもよい。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）である、請求項1に記載の方法。

[請求項3]

前記式(1a)で表される化合物が、式(1c)：

[化4]



[式中、

R^{1c} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

Y^{1c} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ を示し、

p は、0または1を示し、

R^{2c} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、

環Cは、6員の芳香族炭化水素環、6員の含窒素芳香族複素環、ま

たは窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環を示し、

qは、0～4の整数を示し、および

q個のR^{3c}は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示す。
]

で表される化合物である、請求項2に記載の方法。

[請求項4]

前記式(1c)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-フェニルイソチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-3(2H)-オン、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3(2H)-オン、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、および2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オンからなる群

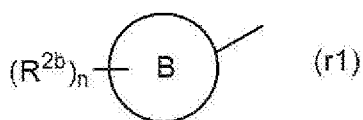
から選ばれる少なくとも一つである、請求項3に記載の方法。

[請求項5] 前記環Cが、6員の芳香族炭化水素環または6員の含窒素芳香族複素環である、請求項3に記載の方法。

[請求項6] 前記式(1c)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[5,4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-オン、2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、2-(2,6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、および2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、請求項5に記載の方法。

[請求項7] 前記式(1b)で表される化合物における式(r1)：

[化5]



で表される基が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいア

ルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 - (1, 2, 3 - トリアゾリル) 基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよい 1 H - テトラゾール - 5 - イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい (ピリジン - N - オキシド) - 2 - イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 4 - ピリジル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよい 2 - ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい 2 - イミダゾリル基
である、請求項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 8]

前記式 (1b) で表される化合物が、2, 2' - ジベンゾチアゾリルジスルフィド、2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) プロパン酸、

3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸、2,2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド、2,2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド、5,5'-ジ(1,2,3-トリアゾリル)ジスルフィド、5,5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)、2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)、4,4'-ジピリジルジスルフィド、3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸、2,2'-ジチオビス(1H-イミダゾール)、および2,2'-ジチオビス(1-メチル-1H-イミダゾール)からなる群から選ばれる少なくとも一つである、請求項7に記載の方法。

[請求項9] 前記酸化を水の存在下で行う、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

[請求項10] 亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体が、

(1)ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体、または

(2)オリゴヌクレオチドと、ホスホロアミダイトとの縮合によって得られた亜リン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

[請求項11] 亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体が、亜リン酸エステル結合またはホスホン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

[請求項12] ワンポット合成によってオリゴヌクレオチドを製造する方法であって、

前記ワンポット合成が、

非極性溶媒を含む溶液中で、疎水性保護基を有するヌクレオシド、

ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（a）と、水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されており、且つホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）とを縮合して、亜リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド前駆体（c）を形成する工程（1）、

工程（1）後の溶液に、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）のクエンチ剤（i）を添加して、前記ホスホロアミダイト化された、ヌクレオシド、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド（b）をクエンチする工程（2）、

工程（2）後の溶液に酸化剤を添加して、前記オリゴヌクレオチド前駆体（c）を酸化して、リン酸エステル結合および疎水性保護基を有し、且つ水酸基が酸性条件下で除去可能な一時保護基で保護されているオリゴヌクレオチド（d）を形成する工程（3）、

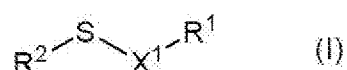
工程（3）後の溶液に酸化剤のクエンチ剤（ii）を添加して、酸化剤をクエンチする工程（4）、

工程（4）後の溶液に酸を添加して、前記オリゴヌクレオチド（d）の酸性条件下で除去可能な一時保護基を除去して、保護されていない水酸基および疎水性保護基を有するオリゴヌクレオチド（e）を形成する工程（5）、並びに

前記オリゴヌクレオチド（e）を含む溶液に極性溶媒を添加して、前記オリゴヌクレオチド（e）を析出させる工程（7）
を含み、並びに

前記酸化剤が、式（I）：

[化6]



[式中、

X¹は、単結合、硫黄原子、酸素原子、 $-S(=O)_2-$ または $-N(-R^3)-$ を示し、

X¹が単結合である場合、R¹は、ハロゲン原子を示し、およびR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X¹が硫黄原子または $-S(=O)_2-$ である場合、R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、およびR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

X¹が酸素原子である場合、R¹およびR²は、それらが結合する硫黄原子および酸素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びに

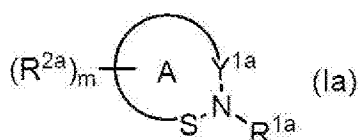
X¹が $-N(-R^3)-$ である場合、R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、並びにR²およびR³は、それらが結合する硫黄原子および窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成するか、またはR¹およびR³は、それらが結合する窒素原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成し、並びにR²は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）である方法。

[請求項13]

前記式(1)で表される化合物が、式(1a)：

[化7]



[式中、

R^{1a} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Aは、5または6員の不飽和複素環を示し、

Y^{1a} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ を示し、

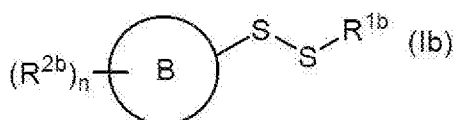
mは、0～3の整数を示し、

m個の R^{2a} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

mが2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2a} は、環Aと共に、置換されていてもよい縮合環を形成していてもよい。]

で表される化合物、および／または式(1b)：

[化8]



[式中、

R^{1b} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

環Bは、6員の芳香族炭化水素環、または5若しくは6員の芳香族複素環を示し、

nは、0～5の整数を示し、

n個の R^{2b} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、および

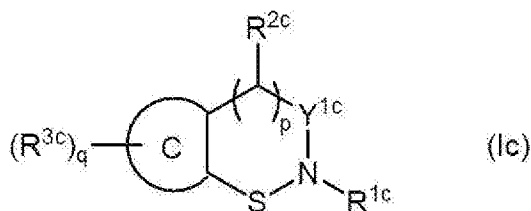
nが2以上の整数である場合、隣接する2個の R^{2b} は、環Bと共に、置換されていてもよい2環式の縮合芳香族複素環を形成していて

もよい。]

で表される化合物（但し、2, 2-ジピリジルジスルフィドを除く）である、請求項12に記載の方法。

[請求項14] 前記式(1a)で表される化合物が、式(1c)：

[化9]



[式中、

R^{1c} は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、

Y^{1c} は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ を示し、

p は、0または1を示し、

R^{2c} は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示し、

環Cは、6員の芳香族炭化水素環、6員の含窒素芳香族複素環、または窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環を示し、

q は、0～4の整数を示し、および

q 個の R^{3c} は、それぞれ独立に、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、または電子求引性基を示す。]

で表される化合物である、請求項13に記載の方法。

[請求項15] 前記式(1c)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-イソプロピ

ルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、2-フェニルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3 (2H) -オン、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3 (4H) -オン、2-(2, 6-ジメチルフェニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(4-メトキシフェニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、および2-(4-フルオロフェニル)イソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、請求項14に記載の方法。

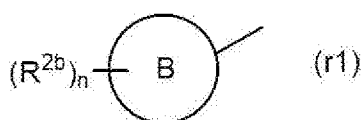
[請求項16] 前記環Cが、6員の芳香族炭化水素環または6員の含窒素芳香族複素環である、請求項14に記載の方法。

[請求項17] 前記式(1c)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-イソプロピルイソチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-3 (2H) -オン、2-イソプロピルイソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-3 (2H) -オン、2-(2-ピリジル)-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -オン、5-ニトロ-2-フェニル-1, 2-ベンゾチアゾール-3 (2H) -

オン、2-(2,6-ジメチルフェニル)-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、5-ニトロ-2-(4-ピリジル)-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オン、および2-[1-メチル-1-(2-ピリジル)エチル]-5-ニトロ-1,2-ベンゾチアゾール-3(2H)-オンからなる群から選ばれる少なくとも一つである、請求項16に記載の方法。

[請求項18] 前記式(1b)で表される化合物における式(r1)：

[化10]



で表される基が、

(1) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾチアゾリル基、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾイミダゾリル基、

(3) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ベンゾオキサゾリル基、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい5-(1,2,3-トリアゾリル)基、

(5) 置換されていてもよいアルキル基および置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい1H-テトラゾール-5-イル基、

(6) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい(ピリジン-N-オキシド)-2-イル基、

(7) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4-ピリジル基、

(8) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい2-ピリジル基、

(9) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、または

(10) 置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基および電子求引性基からなる群から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい2-イミダゾリル基
である、請求項13～17のいずれか一項に記載の方法。

[請求項19]

前記式(1b)で表される化合物が、2, 2'-ジベンゾチアゾリルジスルフィド、2-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルジチオ)プロパン酸、2, 2'-ジベンゾイミダゾリルジスルフィド、2, 2'-ジベンゾオキサゾリルジスルフィド、5, 5'-ジ(1, 2, 3-トリアゾリル)ジスルフィド、5, 5'-ジチオビス(1-フェニル-1H-テトラゾール)、2, 2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)、4, 4'-ジピリジルジスルフィド、3-(2-ピリジルジチオ)プロパン酸、2, 2'-ジチオビス(1H-イミダゾール)、および2, 2'-ジチオビス(1-メチル-1H-イミダゾール)からなる群から選ばれる少なくとも一つである、請求項18に記載の方法。

[請求項20] 前記クエンチ剤 (i) が水である、請求項12～19のいずれか一項に記載の方法。

[請求項21] 前記クエンチ剤 (ii) が有機リン化合物である、請求項12～20のいずれか一項に記載の方法。

[請求項22] 有機リン化合物が、ホスフィン類、亜リン酸トリエステル、亜ホスフィン酸エステル、亜ホスホン酸ジエステルおよびホスフィン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一つである、請求項21に記載の方法。

[請求項23] 有機リン化合物がホスフィン類である、請求項21に記載の方法。

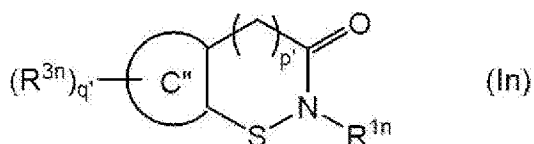
[請求項24] 前記ワンポット合成が、工程(3)後の溶液に、芳香族アミン類を添加することをさらに含む、請求項12～23のいずれか一項に記載の方法。

[請求項25] 前記ワンポット合成が、工程(5)の後および工程(7)の前に、工程(5)後の溶液に塩基を添加する工程(6)をさらに含む、請求項12～24のいずれか一項に記載の方法。

[請求項26] 前記オリゴヌクレオチド前駆体 (c) が、亜リン酸エステル結合に加えて、チオリン酸エステル結合を有するオリゴヌクレオチド前駆体である、請求項12～25のいずれか一項に記載の方法。

[請求項27] 式 (In) :

[化11]



[式中、

(1) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は0を示し、環 C'' は窒素原子を含有する10員の2環式の縮合芳香族複素環を示し、および q' は0を示すか、

(2) R^{1n} は置換されていてもよいフェニル基を示し、 p' は0

を示し、環C''は6員の含窒素芳香族複素環を示し、q'は1を示し、およびR³ⁿはC₁₋₆パーフルオロアルキル基を示すか、

(3) R¹ⁿは置換されていてもよいフェニル基を示し、p'は1を示し、環C''は6員の含窒素芳香族複素環を示し、およびq'は0を示すか、または

(4) R¹ⁿは1個のC₁₋₆アルキル基で置換されているピリジル基を示し、p'は0を示し、環C''は6員の含窒素芳香族複素環を示し、およびq'は0を示す。]

で表される化合物。

[請求項28] 前記式(1n)で表される化合物が、2-フェニルイソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3(2H)-オン、2-フェニル-5-トリフルオロメチルイソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オン、2-フェニル-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3(4H)-オン、または2-(4-メチル-2-ピリジニル)イソチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-3(2H)-オンである請求項27に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/005362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 21/04(2006.01)i; **C07D 213/71**(2006.01)i; **C07D 235/28**(2006.01)i; **C07D 249/04**(2006.01)i; **C07D 257/04**(2006.01)i; **C07D 263/58**(2006.01)i; **C07D 277/78**(2006.01)i; **C07D 513/04**(2006.01)i; **C12N 15/11**(2006.01)i
 FI: C07H21/04 A; C07D249/04 505; C07D277/78; C07D235/28 A; C07D263/58; C07D257/04 H; C07D513/04 343; C12N15/11 Z ZNA; C07D213/71 CSP

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H21/04; C07D213/71; C07D235/28; C07D249/04; C07D257/04; C07D263/58; C07D277/78; C07D513/04; C12N15/11

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARKIVOC. 2009, iii, 264-273 in particular, fig. 1	1, 2, 7-13, 18-26
Y		1, 2, 7-13, 18-26
A		3-6, 14-17, 27-28
X	JP 2013-531665 A (GIRINDUS AMERICA, INC) 08 August 2013 (2013-08-08) in particular, examples 1-3	1, 9-12, 20-26
Y		1, 9-12, 20-26
A		2-8, 13-19, 27-28
Y	US 2014/0179875 A1 (GIRINDUS AMERICA, INC.) 26 June 2014 (2014-06-26) in particular, examples 1-35	1, 9-12, 20-26
A		2-8, 13-19, 27-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2022

Date of mailing of the international search report

10 May 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/005362

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 8-92275 A (SANKYO CO LTD) 09 April 1996 (1996-04-09) paragraph [0131]	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	JP 7-87982 A (SANKYO CO LTD) 04 April 1995 (1995-04-04) paragraph [0157]	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	JP 49-109385 A (SANKYO CO LTD) 17 October 1974 (1974-10-17) p. 2, upper right column	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	JP 48-8784 A (SANKYO CO LTD) 03 February 1973 (1973-02-03) p. 2, lower right column to p. 3, upper left column	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	標準化学用語辞典 第2版, 2005, section "one-pot reaction" in particular, section "one-pot reaction", non-official translation (Standard Chemical Terminology Dictionary 2nd edition)	1-2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
X A	WO 2019/126567 A1 (SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE) 27 June 2019 (2019-06-27) in particular, p. 127, compound (8)	27 1-26, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/005362

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Document 1: ARKIVOC. 2009, iii, 264-273

Document 2: JP 2013-531665 A (GIRINDUS AMERICA, INC) 08 August 2013

The claims are classified into the following two inventions.

(Invention 1) The invention in claims 1-26 has the technical feature of a “method for producing an oligonucleotide by oxidizing an oligonucleotide precursor with an oxidizing agent represented by formula (I)”, and is thus classified as invention 1.

(Invention 2) The invention in claims 27-28 has the technical feature of a “compound represented by formula (In)”, and shares, with the invention classified as invention 1, the common technical feature of a “compound represented by formula (I)”.

However, said technical feature does not make a contribution over the prior art without needing to reference the disclosures of documents 1 and 2 and thus cannot be said to be a special technical feature. Moreover, there are no other same or corresponding special technical features between these inventions.

Therefore, the invention in claims 27-28 cannot be classified as invention 1.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/005362

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2013-531665	A	08 August 2013	US 2013/0096291 A1 in particular, examples 1-3 WO 2012/001126 A1 EP 2588487 A1 CA 2805546 A KR 10-2013-0029108 A CN 103298823 A	
US	2014/0179875	A1	26 June 2014	WO 2013/017469 A1 in particular, examples 1-35	
JP	8-92275	A	09 April 1996	(Family: none)	
JP	7-87982	A	04 April 1995	US 5674856 A column 106, lines 15-49 US 5807837 A EP 611075 A1 CN 1098107 A CN 1193013 A KR 10-1994-0018394 A	
JP	49-109385	A	17 October 1974	(Family: none)	
JP	48-8784	A	03 February 1973	(Family: none)	
WO	2019/126567	A1	27 June 2019	US 2020/0385406 A1 in particular, p. 54, compound (8)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07H 21/04(2006.01)i; C07D 213/71(2006.01)i; C07D 235/28(2006.01)i; C07D 249/04(2006.01)i; C07D 257/04(2006.01)i; C07D 263/58(2006.01)i; C07D 277/78(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; C12N 15/11(2006.01)i FI: C07H21/04 A; C07D249/04 505; C07D277/78; C07D235/28 A; C07D263/58; C07D257/04 H; C07D513/04 343; C12N15/11 Z ZNA; C07D213/71 CSP</p>																													
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07H21/04; C07D213/71; C07D235/28; C07D249/04; C07D257/04; C07D263/58; C07D277/78; C07D513/04; C12N15/11</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); CPlus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年																			
日本国実用新案公報	1922-1996年																												
日本国公開実用新案公報	1971-2022年																												
日本国実用新案登録公報	1996-2022年																												
日本国登録実用新案公報	1994-2022年																												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>ARKIVOC, 2009, iii, 264-273 特に、Figure 1</td> <td>1, 2, 7-13, 18-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1, 2, 7-13, 18-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>3-6, 14-17, 27-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2013-531665 A (ギリンドス・アメリカ・インコーポレイテッド) 08.08.2013 (2013 - 08 - 08) 特に、実施例1-3</td> <td>1, 9-12, 20-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1, 9-12, 20-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-8, 13-19, 27-28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2014/0179875 A1 (GIRINDUS AMERICA, INC.) 26.06.2014 (2014 - 06 - 26) 特に、実施例1-35</td> <td>1, 9-12, 20-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-8, 13-19, 27-28</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	ARKIVOC, 2009, iii, 264-273 特に、Figure 1	1, 2, 7-13, 18-26	Y		1, 2, 7-13, 18-26	A		3-6, 14-17, 27-28	X	JP 2013-531665 A (ギリンドス・アメリカ・インコーポレイテッド) 08.08.2013 (2013 - 08 - 08) 特に、実施例1-3	1, 9-12, 20-26	Y		1, 9-12, 20-26	A		2-8, 13-19, 27-28	Y	US 2014/0179875 A1 (GIRINDUS AMERICA, INC.) 26.06.2014 (2014 - 06 - 26) 特に、実施例1-35	1, 9-12, 20-26	A		2-8, 13-19, 27-28
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																											
X	ARKIVOC, 2009, iii, 264-273 特に、Figure 1	1, 2, 7-13, 18-26																											
Y		1, 2, 7-13, 18-26																											
A		3-6, 14-17, 27-28																											
X	JP 2013-531665 A (ギリンドス・アメリカ・インコーポレイテッド) 08.08.2013 (2013 - 08 - 08) 特に、実施例1-3	1, 9-12, 20-26																											
Y		1, 9-12, 20-26																											
A		2-8, 13-19, 27-28																											
Y	US 2014/0179875 A1 (GIRINDUS AMERICA, INC.) 26.06.2014 (2014 - 06 - 26) 特に、実施例1-35	1, 9-12, 20-26																											
A		2-8, 13-19, 27-28																											
<p>☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。</p> <p>☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>																													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>13.04.2022</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>10.05.2022</p>																											
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>安藤 倫世 4P 9837</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>																											

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 8-92275 A (三共株式会社) 09.04.1996 (1996 - 04 - 09) 段落0131	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	JP 7-87982 A (三共株式会社) 04.04.1995 (1995 - 04 - 04) 段落0157	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	JP 49-109385 A (三共株式会社) 17.10.1974 (1974 - 10 - 17) 第2頁右上欄	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	JP 48-8784 A (三共株式会社) 03.02.1973 (1973 - 02 - 03) 第2頁右下欄－第3頁左上欄	1, 2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
Y A	標準化学用語辞典 第2版, 2005, 「ワンボット反応」の項 特に、「ワンボット反応」の項	1-2, 7-13, 18-26 3-6, 14-17, 27-28
X A	WO 2019/126567 A1 (SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE) 27.06.2019 (2019 - 06 - 27) 特に、127頁化合物(8)	27 1-26, 28

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、P C T 規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(P C T 規則13の3.1(a))
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式 (P C T 規則13の3.1(b)及びP C T 実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

文献1：ARKIVOC, 2009, iii, 264-273

文献2：JP 2013-531665 A（ギリンドス・アメリカ・インコーポレイテッド）08.08.2013

請求の範囲は、以下の2つの発明に区分される。

（発明1）請求項1-2 6に係る発明は、「オリゴヌクレオチド前駆体を、式（I）で表される酸化剤によって酸化して、オリゴヌクレオチドを製造する方法」という技術的特徴を有しているので、発明1に区分する。

（発明2）請求項2 7-2 8に係る発明は、「式（I n）で表される化合物」という技術的特徴を有し、発明1に区分された発明とは、「式（I）で表される化合物」という共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献1及び2の開示内容に照らすまでもなく、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

したがって、請求項2 7-2 8に係る発明は、発明1に区分できない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/005362

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2013-531665	A	08.08.2013	US	2013/0096291	A1	
				特に、実施例1-3			
				WO	2012/001126	A1	
				EP	2588487	A1	
				CA	2805546	A	
				KR	10-2013-0029108	A	
				CN	103298823	A	
US	2014/0179875	A1	26.06.2014	WO	2013/017469	A1	
				特に、実施例1-35			
JP	8-92275	A	09.04.1996	(ファミリーなし)			
JP	7-87982	A	04.04.1995	US	5674856	A	
				第106欄第15-49行			
				US	5807837	A	
				EP	611075	A1	
				CN	1098107	A	
				CN	1193013	A	
				KR	10-1994-0018394	A	
JP	49-109385	A	17.10.1974	(ファミリーなし)			
JP	48-8784	A	03.02.1973	(ファミリーなし)			
WO	2019/126567	A1	27.06.2019	US	2020/0385406	A1	
				特に、54頁化合物(8)			