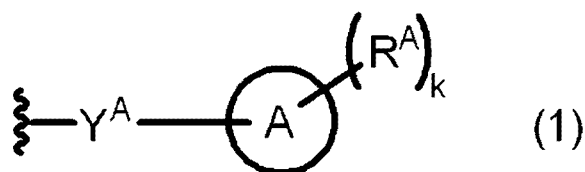




申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 115 頁

特徵化學式：





I879793

【發明摘要】

【中文發明名稱】

核酸化合物的製造方法及核酸化合物

【英文發明名稱】

METHOD FOR MANUFACTURING NUCLEIC ACID COMPOUND AND
NUCLEIC ACID COMPOUND

【中文】

使用了藉由式(1)所表示之結構來保護核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者之核酸化合物之核酸化合物的製造方法及上述核酸化合物。式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環， Y^A 分別獨立地表示 $-OCR_2-$ 、 $-NR^A$ 、 $-R^A$ 或 $-SCR_2-$ ，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，k 表示 1~5 的整數， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

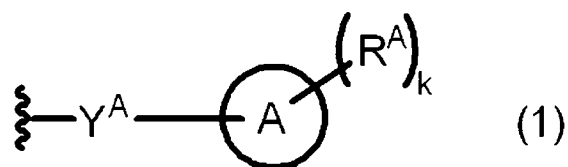
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

核酸化合物的製造方法及核酸化合物

【英文發明名稱】

METHOD FOR MANUFACTURING NUCLEIC ACID COMPOUND AND
NUCLEIC ACID COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本揭示有關一種核酸化合物的製造方法及核酸化合物。

【先前技術】

【0002】 寡核苷酸(Oligonucleotide)的合成方法具有磷酸三酯法、H-
磷酸鹽法及亞磷醯胺法等，當前最常使用使用了亞磷醯胺法之固相合成(固
相法)。

固相法經製程優化而自動化亦不斷發展，在速度方面具有優勢，但是由
於設備制約而擴大規模(Scale up)上存在限制，存在過度使用試劑及原料而
難以確認中途階段的反應的進行狀況及分析中間物結構等問題。

液相法具有反應性亦良好且在縮合反應之後藉由萃取清洗、單離等來
進行中間物的純化等優點。但是，操作繁瑣如需要用於去除殘留試劑及副產
物的萃取清洗步驟或用於結晶化等的單離純化步驟等，並且產率亦低，因此
難以大量且迅速地合成多聚合度的寡核苷酸。

【0003】 又，作為先前的合成方法，已知有專利文獻 1 或專利文獻 2
中所記載之寡核苷酸的合成方法。

【0004】

專利文獻 1 日本特開 2016-179993 號公報

【發明內容】

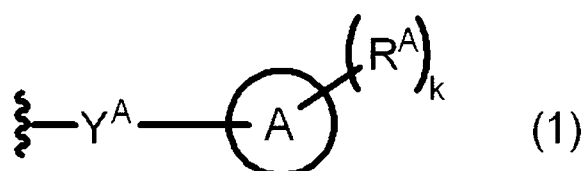
【0005】 依據本發明的一實施形態，提供一種產率優異之核酸化合物的製造方法。

又，依據本發明的又一實施形態，提供一種新穎的核酸化合物。

【0006】 用於解決上述課題的方法包含以下態樣。

<1>一種核酸化合物的製造方法，其係使用了藉由下述式(1)所表示之結構來保護核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者之核酸化合物。

【0007】 [化學式 1]



【0008】 式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 表示 $^*\text{-OCR}_2\text{-}^{**}$ 、 $^*\text{-NRCR}_2\text{-}^{**}$ 或 $^*\text{-SCR}_2\text{-}^{**}$ ，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

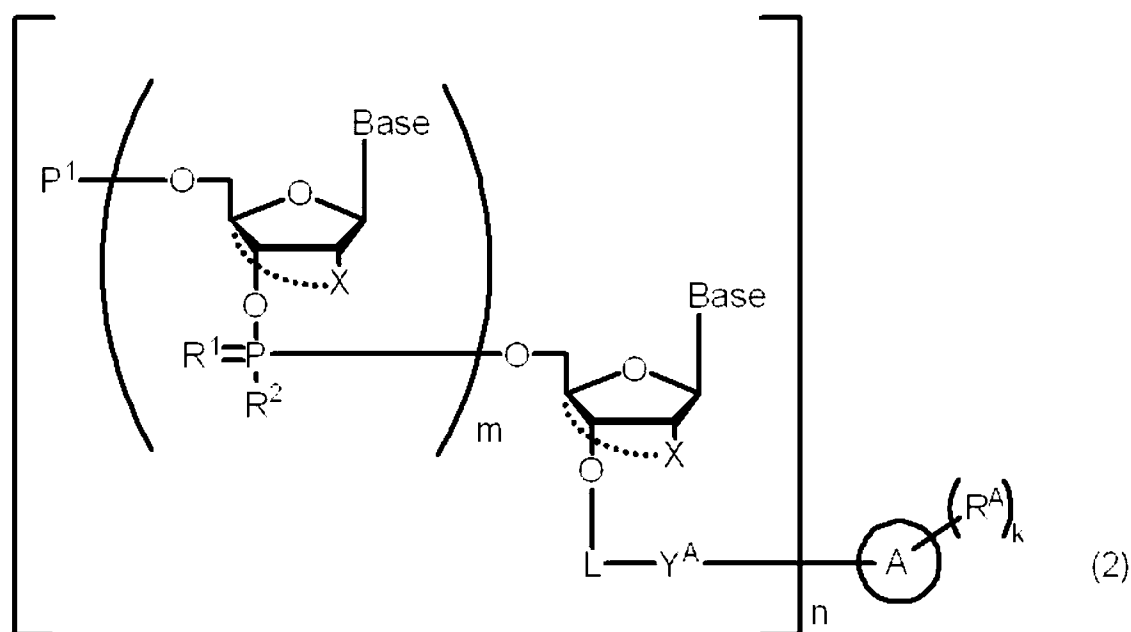
波浪線部分及*表示與其他結構的鍵結位置，**表示與環 A 的鍵結位置，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【0009】 <2>如<1>所述之核酸化合物的製造方法，其中，被上述式(1)所表示之結構保護之核酸化合物為下述式(2)所表示之化合物。

【0010】 [化學式 2]



【0011】 式(2)中， m 表示 0 以上的任意整數，

n 表示 1~6，

Base 分別獨立地表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，

P^1 表示氫原子或羟基保護基，

R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基，

R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羟基、經取代或未經取代的巰基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基，

X 分別獨立地表示氫原子、羟基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，

L 分別獨立地表示單鍵或 2 價的連結基，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 分別獨立地表示單鍵、*-OCR₂-**、*-NRCR₂-**或*-SCR₂-**，

*表示與 L 的鍵結位置，

**表示與環 A 的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【0012】 <3>如<2>所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(2)中之 R^1 為氧原子或硫原子，並且 R^2 為烴基。

<4>如<1>~<3>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述 P^1 表示能夠用弱酸脫保護的烴基保護基，並且使用了依序包括如下步驟之液相合成法，

步驟 A：將上述式(1)所表示之結構鍵結於核糖結構的 3 位末端與而成之核酸化合物中之核糖結構的 5 位末端的保護基脫保護之步驟；

步驟 B：使上述步驟 A 中所獲得之核酸化合物、與核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的烴基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合之步驟；

步驟 C：使氧化劑或硫化劑對上述步驟 B 中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵之步驟；及

步驟 D：使上述步驟 C 中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟。

<5>如<1>~<3>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述 P^1 表示氫原子，並且使用了依序包括如下步驟之液相合成法，

步驟 B：使上述式(1)所表示之結構鍵結於核糖結構的 3 位末端而成之核酸化合物、與 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合之步驟；

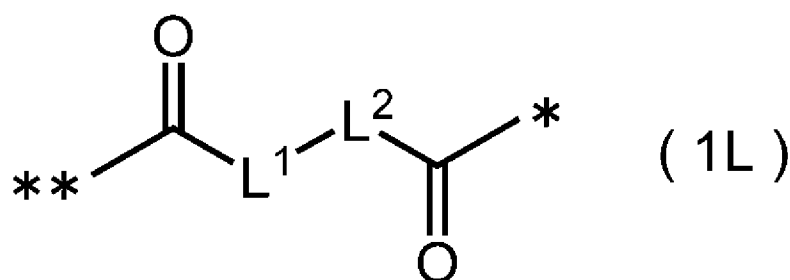
步驟 C：使氧化劑或硫化劑對上述步驟 B 中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵之步驟；

步驟 A：將上述步驟 C 中所獲得之核酸化合物的 5 位末端的保護基脫保護之步驟；及

步驟 D：使上述步驟 A 中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟。

<6>如<2>或<3>所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(2)中之 L 為下述式(1L)所表示之基團。

【0013】 [化學式 3]



【0014】 式(1L)中，*表示與 Y^A 的鍵結位置，**表示與核糖結構的 3 位中之氧原子的鍵結位置，

L¹ 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

L² 表示單鍵或 #-C(=O)N(R^{2L})-R^{1L}-N(R^{3L})-##，

#表示與 L¹ 的鍵結位置，

##表示與 C=O 的鍵結位置，

R^{1L} 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或碳數為 1~22 之烷基，

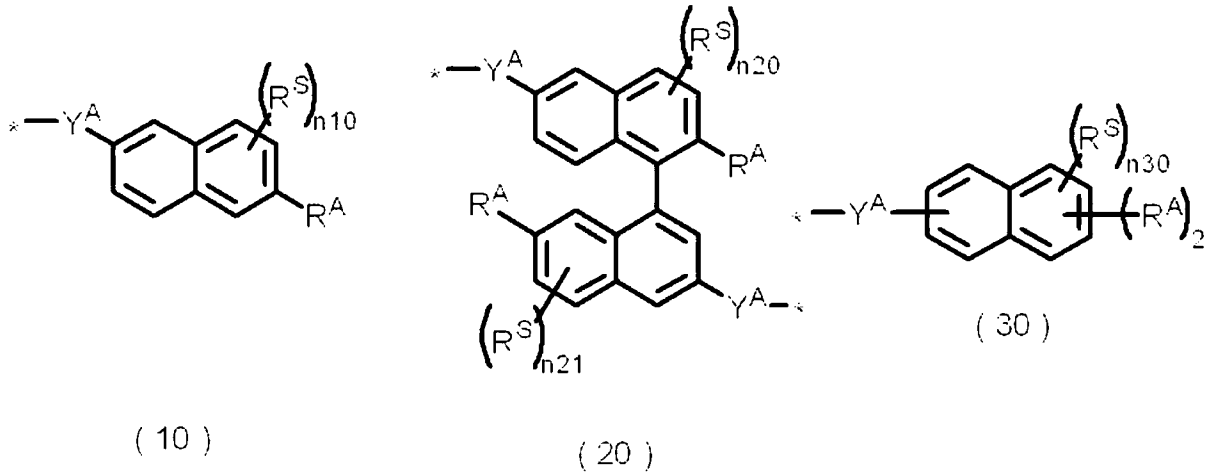
R^{2L} 及 R^{3L} 可以相互鍵結而形成碳數為 1~22 之伸烷基。

【0015】 <7>如<1>~<6>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(1)所表示之結構中之環 A 為萘環。

<8>如<1>~<7>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 36~80。

<9>如<1>~<8>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(1)所表示之結構具有下述式(10)~式(30)中的任一個所表示之結構。

【0016】 [化學式 4]

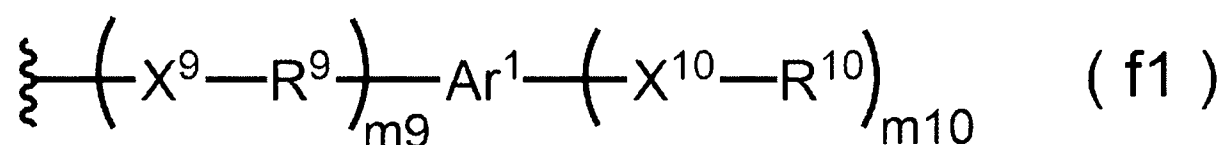


【0017】 式(10)、式(20)或式(30)中， Y^A 分別獨立地表示*- OCR_2 -**、*- $NRCR_2$ -**或*- SCR_2 -**，**表示與縮合多環芳香族烴環的鍵結位置，*表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個或 2 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{10} 表示 0~6 的整數， n_{20} 、 n_{21} 及 n_{30} 分別獨立地表示

0~5 的整數。

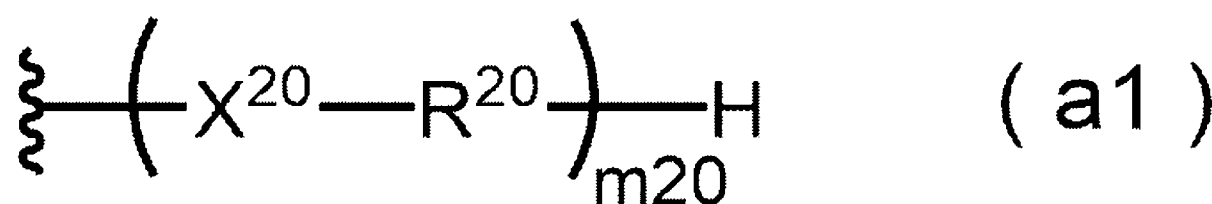
【0018】 <10> 如<9>所述之核酸化合物的製造方法，上述式(10)、式(20)或式(30)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團。

【0019】 [化學式 5]



【0020】 式(f1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烷基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳香族基， $m10$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烷基。

【0021】 [化學式 6]

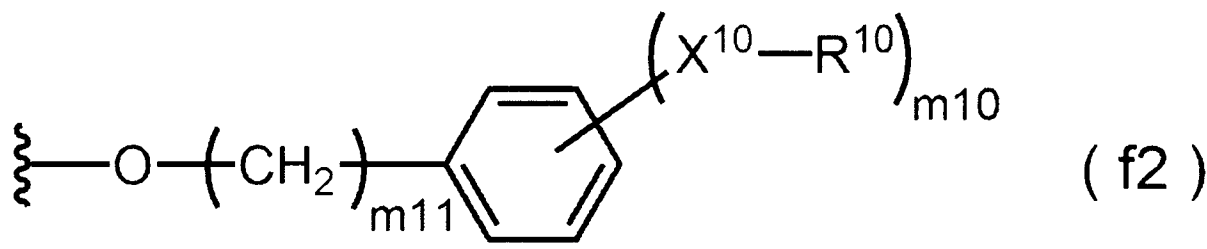


【0022】 式(a1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烷基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烷基。

【0023】 <11> 如<10>所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述

式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團。

【0024】 [化學式 7]

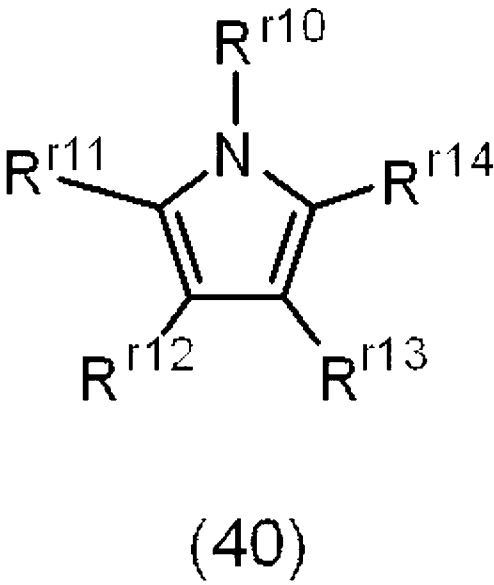


【0025】 式(f2)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m10$ 表示 1~3 的整數， $m11$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0026】 <12> 如 <1> ~ <6> 之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(1)所表示之結構中之環 A 具有吡啶環或呋喃環。

<13> 如 <1> ~ <6> 及 <12> 之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(1)所表示之結構中之環 A 為下述式(40)所表示之結構。

【0027】 [化學式 8]

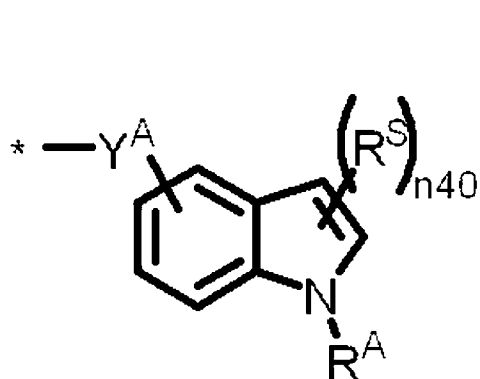


【0028】 式(40)中， R^{r10} 表示取代基或 R^A ， $\text{R}^{r11} \sim \text{R}^{r14}$ 分別獨立地表示

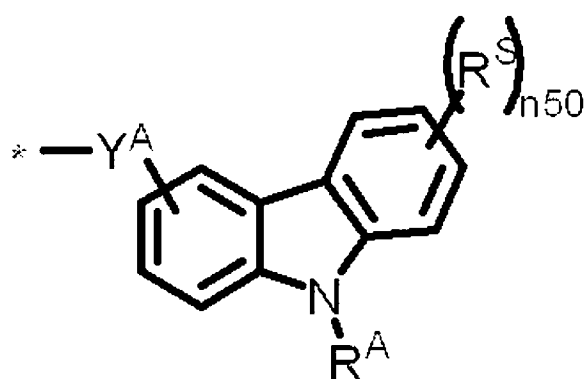
氫原子、取代基、 Y^A 或 R^A ， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與環 A 的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，其中， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 中的至少一個為 Y^A ， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^{r11} 和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 可以分別獨立地相互連結而形成環。

【0029】 $\langle 14 \rangle$ 如 $\langle 1 \rangle \sim \langle 6 \rangle$ 、 $\langle 12 \rangle$ 及 $\langle 13 \rangle$ 之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(1)所表示之結構為下述式(400)或式(500)中的任一個所表示之結構。

【0030】 [化學式 9]



(400)



(50)

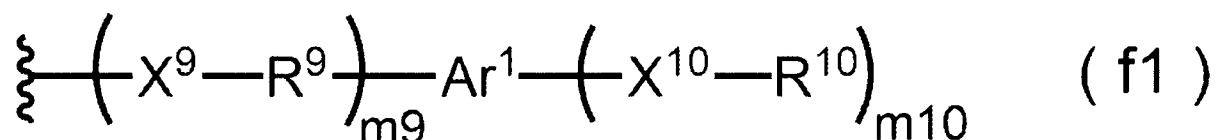
【0031】 式(400)及式(50)中， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與芳香族雜環的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{40} 表示 0~5 的整數， n_{50} 表示 0~7 的整數。

【0032】 <15> 如<1>～<6>及<12>～<14>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述 1 個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 14 以上。

<16> 如<1>～<6>及<12>～<15>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 40 以上。

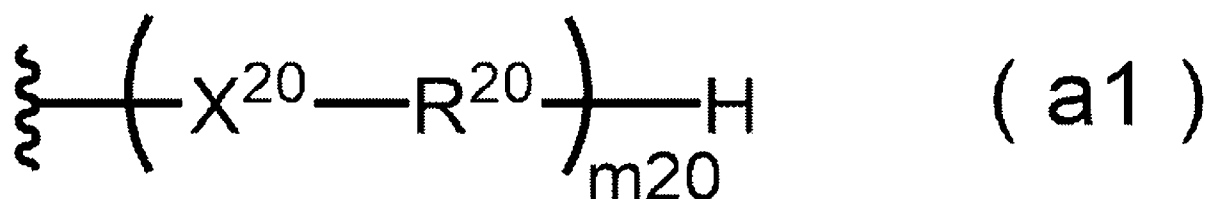
<17> 如<14>所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(400)或式(50)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團。

【0033】 [化學式 10]



【0034】 式(f1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1～3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳香族基， $m10$ 表示 1～3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0035】 [化學式 11]

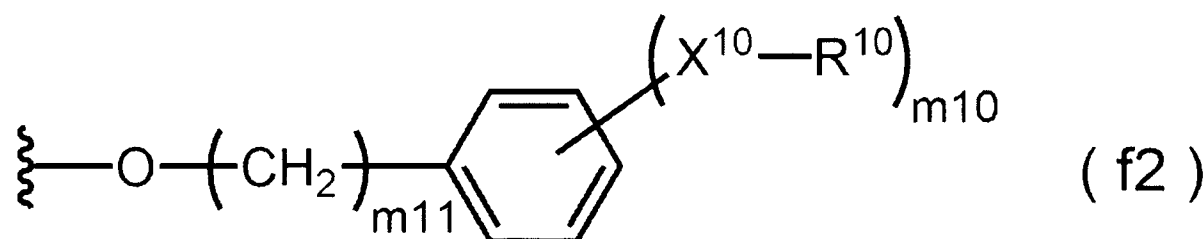


【0036】 式(a1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表

示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【0037】 <18> 如<17>所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團。

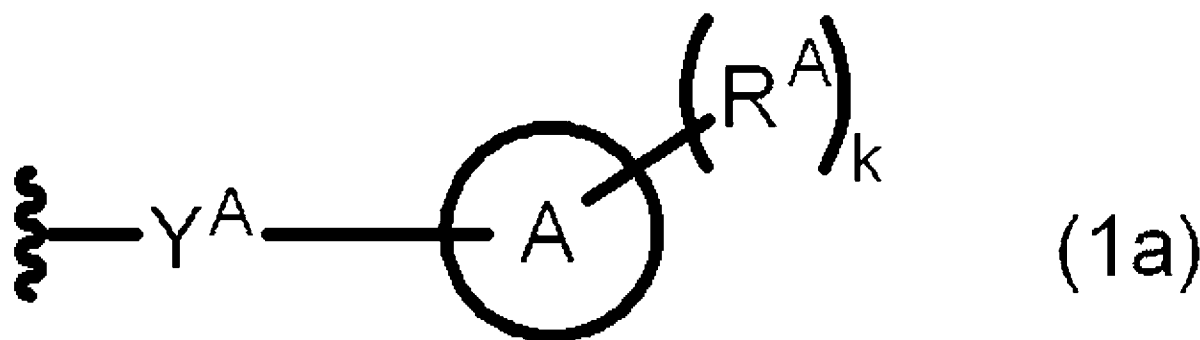
【0038】 [化學式 12]



【0039】 式(f2)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0040】 <19> 一種核酸化合物，其係核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者的烴基被下述式(1a)所表示之結構保護。

【0041】 [化學式 13]



【0042】 式(1a)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 表示*-OCR₂-**、*-NR₂CR₂-**或*-SCR₂-**，

R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

波浪線部分及*表示與核糖結構的 3 位或 5 位的羥基的鍵結位置或與其他結構的鍵結位置，

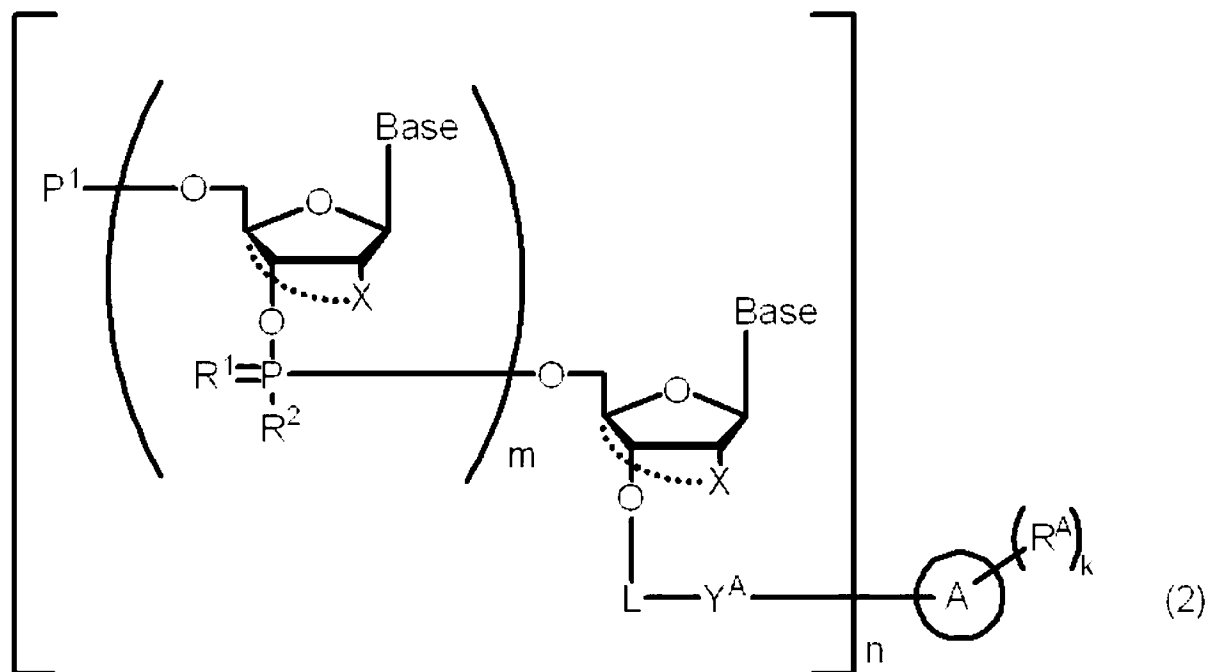
**表示與環 A 的鍵結位置，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團， k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 $\mathbf{Y}^A$ 及 $\mathbf{R}^A$ 以外還可以進一步具有取代基。

【0043】 <20>如<19>所述之核酸化合物，其中，被上述式(1)所表示之結構保護之核酸化合物為下述式(2)所表示之化合物。

【0044】 [化學式 14]



【0045】 式(2)中， m 表示 0 以上的任意整數，

n 表示 1~6，

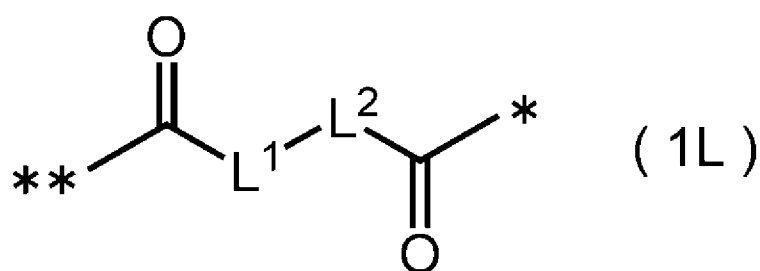
Base 分別獨立地表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，

- P^1 表示氫原子或羥基保護基，
- R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基，
- R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羥基、經取代或未經取代的巰基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基，
- X 分別獨立地表示氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，
- L 分別獨立地表示單鍵或 2 價的連結基，
- 環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，
- Y^A 分別獨立地表示單鍵、 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，
- $*$ 表示與 L 的鍵結位置，
- ** 表示與環 A 的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，
- k 表示 1~5 的整數，
- R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團， k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，
- 環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【0046】 <21> 如 <20> 所述之核酸化合物，其中，上述式(2)中之 R^1 為氧原子或硫原子，並且 R^2 為羥基。

<22> 如 <20> 或 <21> 所述之核酸化合物，其中，上述式(2)中之 L 為下述式(1L)所表示之基團。

【0047】 [化學式 15]



【0048】 式(1L)中，*表示與 Y^A 的鍵結位置，

**表示與核糖結構的 3 位中之氧原子的鍵結位置，

L^1 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

L^2 表示單鍵或 $\#-C(=O)N(R^{2L})-R^{1L}-N(R^{3L})-\##$ ，

#表示與 L^1 的鍵結位置，

##表示與 $C=O$ 的鍵結位置，

R^{1L} 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或碳數為 1~22 之烷基，

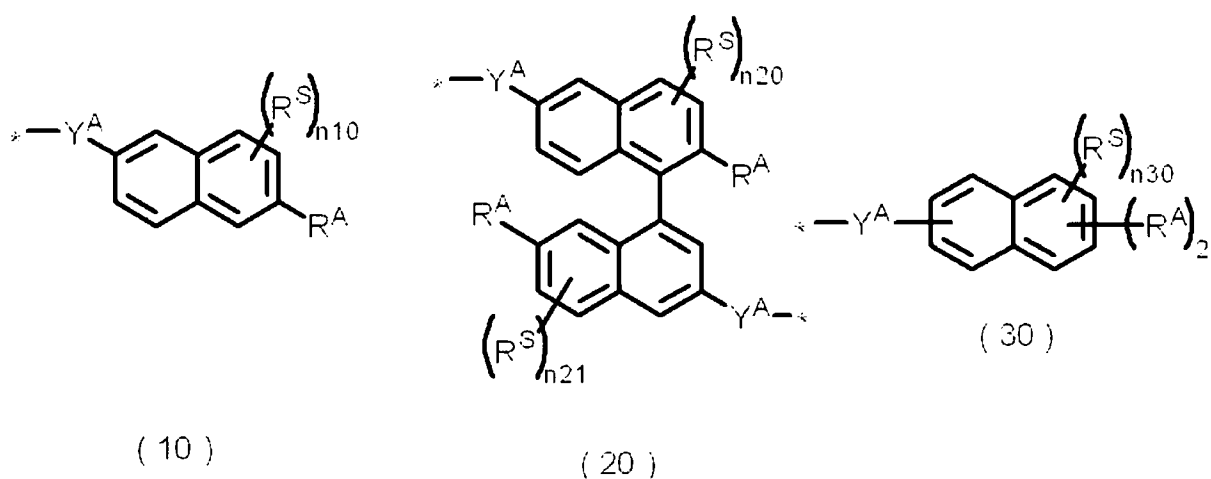
R^{2L} 及 R^{3L} 可以相互鍵結而形成碳數為 1~22 之伸烷基。

【0049】 <23>如<19>~<22>之任一項所述之核酸化合物，其中，上述式(1a)所表示之結構中之環 A 為萘環。

<24>如<19>~<23>之任一項所述之核酸化合物，其中，所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 36~80。

<25>如<19>~<24>之任一項所述之核酸化合物，其中，上述式(1a)所表示之結構具有下述式(10)~式(30)中的任一個所表示之結構。

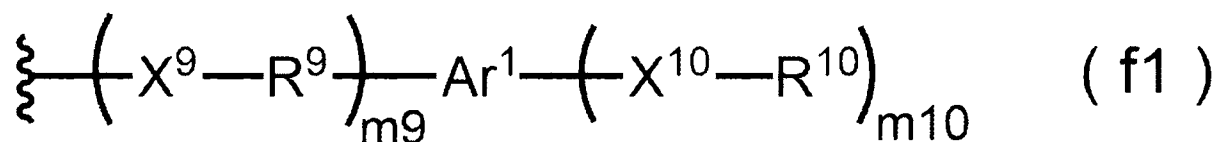
【0050】 [化學式 16]



【0051】 式(10)、式(20)或式(30)中， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與縮合多環芳香族烴環的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個或 2 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{10} 表示 0~6 的整數， n_{20} 、 n_{21} 及 n_{30} 分別獨立地表示 0~5 的整數。

【0052】 <26>如<25>所述之核酸化合物，其中，上述式(10)、式(20)或式(30)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團。

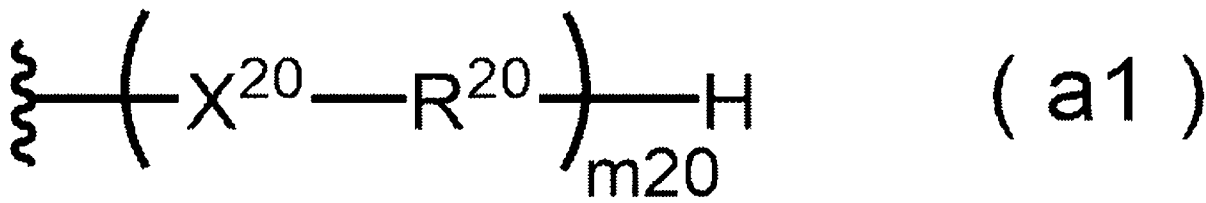
【0053】 [化學式 17]



【0054】 式(f1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_9 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-CONH-$ ， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示 $(m_{10}+1)$ 價的芳香族基或 $(m_{10}+1)$ 價的雜芳香族基， m_{10} 表示 1

~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

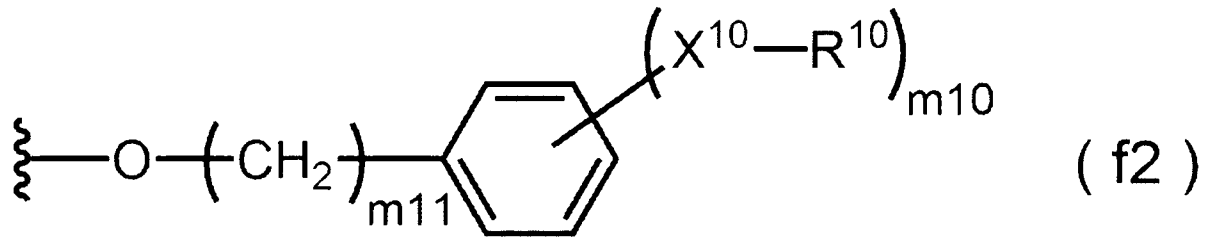
【0055】 [化學式 18]



【0056】 式(a1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{20} 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【0057】 <27>如<26>所述之核酸化合物，其中，上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團。

【0058】 [化學式 19]



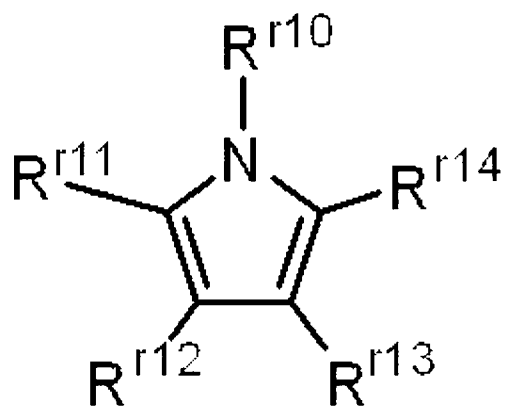
【0059】 式(f2)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0060】 <28>如<19>~<22>之任一項所述之核酸化合物，其中，

上述式(1a)所表示之化合物中之環 A 具有吡啶環或呋喃環。

<29> 如<19>～<22>及<28>之任一項所述之核酸化合物，其中，
上述式(1a)所表示之化合物中之環 A 的結構為下述式(40)所表示之結構。

【0061】 [化學式 20]

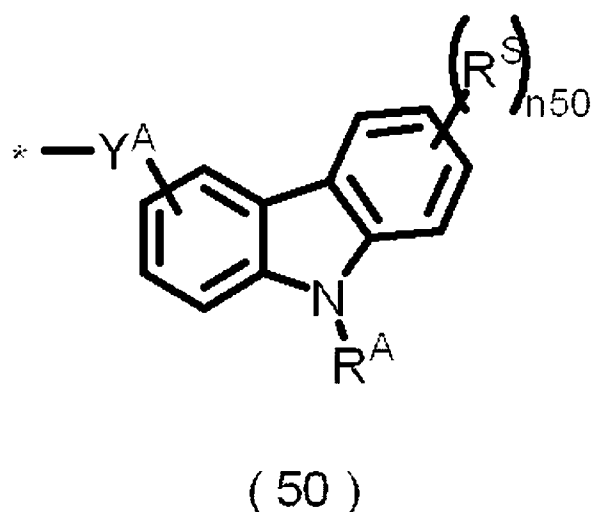
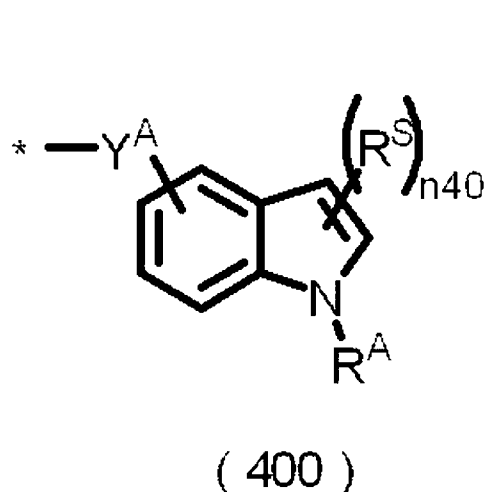


(40)

【0062】 式(40)中， R^{r10} 表示取代基或 R^A ， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 分別獨立地表示
氫原子、取代基、 Y^A 或 R^A ， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或
 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與環 A 的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置，R 分
別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，其中， $R^{r11} \sim$
 R^{r14} 中的至少一個為 Y^A ， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之
有機基團，1 個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^{r11}
和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 可以分別獨立地相互連結而形成環。

【0063】 <30> 如<19>～<22>如<28>或<29>之任一項所述
之核酸化合物，其中，上述式(1a)所表示之結構具有下述式(400)或式(50)中
的任一個所表示之結構。

【0064】 [化學式 21]



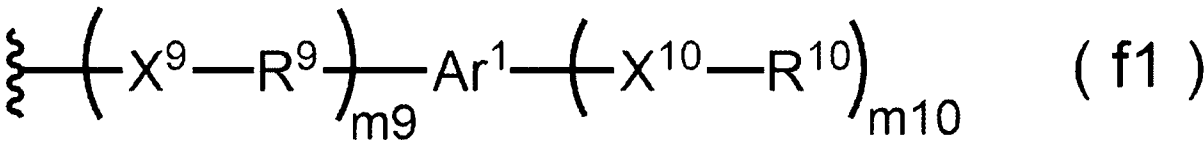
【0065】 式(400)及式(50)中， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與芳香族雜環的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{40} 表示 0~5 的整數， n_{50} 表示 0~7 的整數。

【0066】 <31> 如<19>~<22>及<28>~<30>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，上述 1 個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 14 以上。

<32> 如<19>~<22>及<28>~<31>之任一項所述之核酸化合物的製造方法，其中，所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 40 以上。

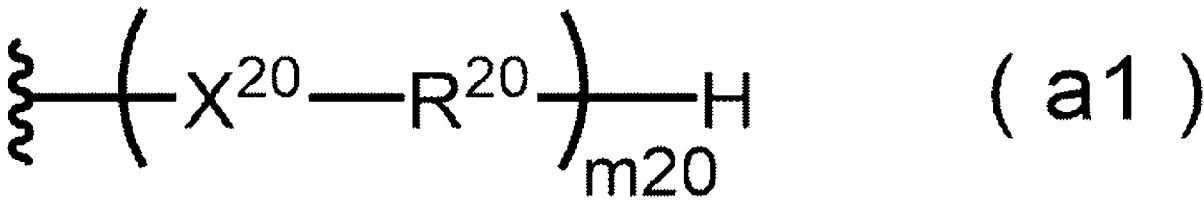
<33> 如<30>所述之核酸化合物，其中，上述式(400)或式(50)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團。

【0067】 [化學式 22]



【0068】 式(f1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置，m9 表示 1～3 的整數，X⁹ 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-，R⁹ 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基，Ar¹ 表示(m10+1)價的芳香族基或(m10+1)價的雜芳香族基，m10 表示 1～3 的整數，X¹⁰ 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-，R¹⁰ 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

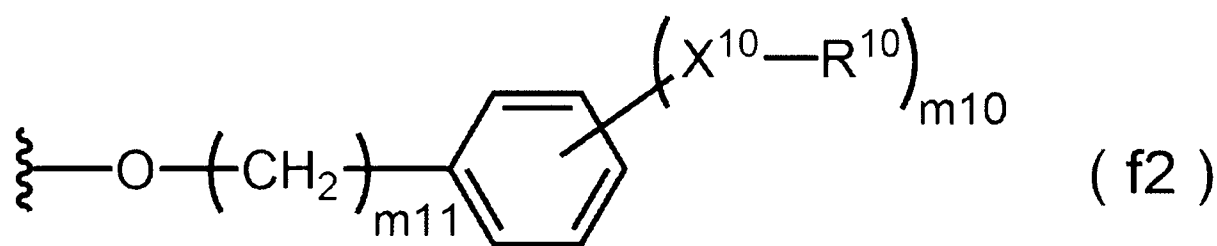
【0069】 [化學式 23]



式(a1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置，m20 表示 1～10 的整數，X²⁰ 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-，R²⁰ 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基，R²⁰ 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【0070】 <34>如<33>所述之核酸化合物，其中，上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團。

【0071】 [化學式 24]



【0072】 式(f2)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

[發明效果]

【0073】 依據本發明的一實施形態，能夠提供一種產率優異之核酸化化合物的製造方法。

又，依據本發明的又一實施形態，能夠提供一種新穎的核酸化合物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0074】 以下，對本揭示的內容進行詳細說明。以下所記載之構成要件的說明有時基於本揭示的代表性實施態樣來進行，但是本揭示並不限定於該等實施態樣者。

又，在本說明書中，使用“~”表示之數值範圍係指將“~”前後所記載之數值作為下限值及上限值而包含之範圍。

在本說明書中階段性記載之數值範圍中，一個數值範圍內所記載之上限值或下限值可以替換成其他階段性記載的數值範圍內的上限值或下限值。

又，在本說明書中所記載之數值範圍中，其數值範圍的上限值或下限值可以

替換成實施例中所示之值。

在本說明書中，“步驟”的術語不僅為獨立之步驟，而且即使在無法與其他步驟明確區分之下情況下，只要實現步驟所期望的目的，則亦包含在本術語中。

本說明書中之基團(原子團)的標記中，未標有經取代及未經取代之標記包含不具有取代基者，並且還包含具有取代基者。例如，“烷基”不僅包含不具有取代基的烷基(未經取代烷基)，還包含具有取代基之烷基(取代烷基)。

又，本說明書中之化學結構式有時記載為省略了氫原子之簡化結構式。

在本揭示中，“質量%”的含義與“重量%”的含義相同，且“質量份”的含義與“重量份”的含義相同。

又，在本揭示中，2 個以上的較佳態樣的組合為更佳態樣。

【0075】 在本說明書中，除非另有說明，則各術語表示如下含義。

“核苷”表示嘌呤鹼基、嘧啶鹼基或人工核酸鹼基與核糖或去氧核糖鍵結而成之化合物，“核苷酸”表示核苷的核糖結構的 5 位與磷酸酯鍵而成之化合物。

“核苷酸”的術語的含義與“聚核苷酸”及“寡核苷酸”的含義相同，“聚核苷酸”及“寡核苷酸”是指藉由核糖結構的 5 位碳原子與核糖結構的 3 位碳原子之間的磷酸二酯鍵鍵結之、任意長度的去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸的聚合物。

“核酸化合物”的術語包含“核苷”“核苷酸”“聚核苷酸”及“寡核苷酸”。

【0076】 作為“烷基”，可以舉出具有規定碳數之烷基(例如，碳數 1～30 的烷基)，碳數 1～10 的烷基為較佳，碳數 1～6 的烷基為更佳。作為較

佳的具體例，可以舉出甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基等。以下，碳數有時如 C_{1-30} 那樣縮寫為 **C**。

作為“芳基”，例如可以舉出碳數 6~14 的芳基等。作為較佳的具體例，可以舉出苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基及 2-蒎基等。

R 中之“芳香族基”為碳數 6~20 的芳基為較佳，苯基或萘基為特佳。

作為“芳香族基取代烷基”，例如可以舉出碳數 7~30 的芳香族基取代烷基。其中，可以較佳地舉出碳數 7~20 的芳香族基取代烷基，可以更佳地舉出碳數 7~16 的芳香族基取代烷基(例如，碳數 6~10 的芳香族基與碳數 1~6 的伸烷基鍵結而成之基團)。作為較佳的具體例，可以舉出苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-苯基丙基、萘基甲基、1-萘基乙基及 1-萘基丙基等，可以更佳地舉出苄基。

作為“鹵素原子”，可以舉出氯原子、溴原子、氟原子及碘原子等。

【0077】 作為“烷氧基”，可以舉出具有規定碳數之烷氧基，例如，碳數 1~6 的烷氧基。作為碳數 1~6 的烷氧基的具體例，可以舉出甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、環丁氧基、戊氧基、己氧基等的直鏈狀、環狀或支鏈狀的碳數 1~6 的烷氧基。

【0078】 作為“羥基保護基”，包括能夠用作通常羥基的保護基之所有基團，例如能夠利用 T.W.Greene 等、Protective Groups in Organic Synthesis 第 4 版、第 16~299 頁、2007 年、JohnWiley & Sons,INC.中所記載者。具體而言，可以舉出碳數 2~6 的烯基、具有芳基之碳數 1~6 的烷基、具有碳數 1~6 的烷氧基之碳數 1~6 的烷基、具有芳基之碳數 1~6 的烷氧

基、碳數 1~6 的烷基、醯基、碳數 1~6 的烷氧基羰基、具有芳基之碳數 1~6 的烷氧基羰基、碳數 1~6 的烷基磺醯基、芳基磺醯基、胺甲醯基、甲矽烷基、四氫呋喃基或四氫吡喃基。

更具體而言，可以舉出甲基、苄基、對甲氧基苄基、第三丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、2-四氫吡喃基、乙氧基乙基、氰基乙基、氰基乙氧基甲基、硝基乙基、苯基胺甲醯基、1,1-二氧硫代嗎福林-4-硫代胺甲醯基、乙醯基、三甲基乙醯基、苯甲醯基、三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、[(三異丙基甲矽烷基)氧基]甲基(Tom)基、1-(4-氯苯基)-4-乙氧基哌啶-4-基(Cpep)基、單甲氧基三苯甲基及二甲氧基三苯甲基等。

【0079】 作為“核酸鹼基”，只要為用於核酸的合成者，則並無特別限制，例如可以舉出胞嘧啶基、尿嘧啶基、胸腺嘧啶基等嘧啶鹼基、腺嘌呤基、鳥嘌呤基等嘌呤鹼基。

又，“核酸鹼基”還包含例如在具有胺基之核酸鹼基亦即腺嘌呤基、鳥嘌呤基或胞嘧啶基中，胺基被保護基保護之核酸鹼基。作為胺基被保護基保護之核酸鹼基，核酸鹼基的胺基被能夠承受核糖結構的 5 位的脫保護條件之保護基保護之核酸鹼基為較佳。

【0080】 又，在上述“核酸鹼基”中，除了上述基團以外，還包含核酸鹼基經任意取代基(例如，鹵素原子、烷基、芳香族基取代烷基、烷氧基、醯基、烷氧基烷基、羥基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、芳基、雜芳基、氰基及硝基等)在任意位置取代 1 個~3 個之修飾核酸鹼基(例如，8-溴腺嘌呤基、8-溴鳥嘌呤基、5-溴胞嘧啶基、5-碘胞嘧啶基、5-溴尿嘧啶

基、5-碘尿嘧啶基、5-氟尿嘧啶基、5-甲基胞嘧啶基、8-氧鳥嘌呤基及次黃嘌呤基等)。

【0081】 作為“胺基的保護基”，例如可以舉出 T.W.Greene 人等、Protective Groups in Organic Synthesis 第 4 版、第 696～926 頁、2007 年、John Wiley & Sons,INC.等中所記載之保護基。

作為“胺基的保護基”的具體例，可以舉出三甲基乙醯基、新戊醯氧基甲基、三氟乙醯基、苯氧基乙醯基、4-異丙基苯氧基乙醯基、4-第三丁基苯氧基乙醯基、乙醯基、苯甲醯基、異丁醯基、二甲基甲脒基及 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)等。

該等中，苯氧基乙醯基、4-異丙基苯氧基乙醯基、乙醯基、苯甲醯基、異丁醯基或二甲基甲脒基為較佳。

【0082】 又，上述核酸鹼基可以保護核酸鹼基的羰基。作為保護核酸鹼基的羰基之方法，例如可以舉出使苯酚、2,5-二氯苯酚、3-氯苯酚、3,5-二氯苯酚、2-甲醯基苯酚、2-萘酚、4-甲氧基苯酚、4-氯苯酚、2-硝基苯酚、4-硝基苯酚、4-乙醯胺基苯酚、五氟苯酚、4-新戊醯氧基苯甲醇、4-硝基苯乙醇、2-(甲基磺醯基)乙醇、2-(苯基磺醯基)乙醇、2-氰基乙醇、2-(三甲基甲矽烷基)乙醇、二甲基胺基甲醯氯、二乙基胺基甲醯氯、乙基苯基胺基甲醯氯、1-吡咯啶羧酸醯氯、4-嗎福林羧酸醯氯及二苯基胺基甲醯氯等進行反應之方法。再者，有時不需要特別導入羰基的保護基。

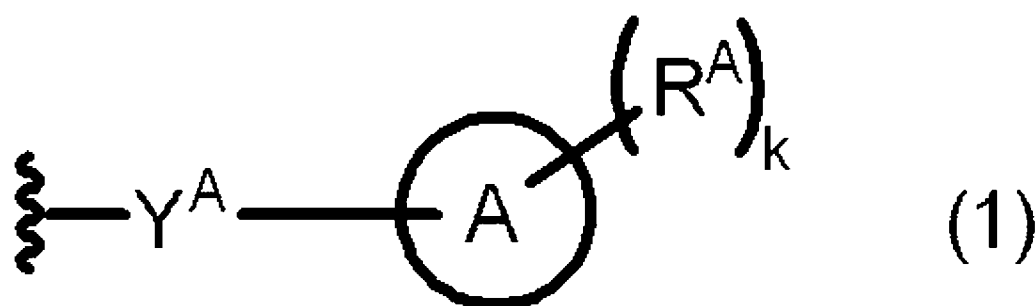
【0083】 (核酸化合物的製造方法)

本揭示之核酸化合物的製造方法使用藉由下述式(1)所表示之結構來保護核糖結構的 3 位(以下，有時簡稱為“3 位”。)或 5 位(以下，有時簡稱為“5

位”。)中的任一者的羥基之核酸化合物。

本揭示之核酸化合物的製造方法能夠使用 3 位及 5 位的羥基被式(1)所表示之結構保護之核酸化合物，但是從反應性的觀點考慮，使用 3 位的羥基被式(1)所表示之結構保護之核酸化合物為較佳。

【0084】 [化學式 25]



【0085】 式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，上述 R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，波浪線部分及*表示與其他結構的鍵結位置，**表示與環 A 的鍵結位置， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【0086】 藉由本揭示之核酸化合物的製造方法使用被上述式(1)所表示之結構保護之核酸化合物，可以獲得產率優異之核酸化合物之詳細的機制尚不明確，但是如下推測。

關於式(1)所表示之結構，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，因此被式(1)所表示之結構保護之化合物對疏水性溶劑之溶解性優異。進而，對於親水性溶劑，各 R^A 中的脂肪族烴基彼此凝集及式(1)所表示

之結構具有多環芳香族烴環或芳香族雜環而產生基於芳香族雜環彼此之 π - π 相互作用(π - π 堆疊)，從而結晶性優異且純化及可分離性亦優異。換言之，被式(1)所表示之結構保護之化合物對作為反應溶劑之疏水性溶劑的溶劑溶解性優異，因此反應迅速進行且藉由在純化時添加作為不良溶劑之極性溶劑而目標物有效地被結晶純化，因此推測所獲得之核酸化合物的產率優異。

上述效果在 k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數較佳為 14 以上時發揮更優異之效果。其原因尚不明確，但是認為係因為，由於式(1)中之 R^A 的碳數增加而使疏水性在式(1)所表示之分子整體中所佔之貢獻率變大，從而變得容易溶解於疏水性溶劑中，並且對於親水性溶劑，藉由碳數增加而凝集力進一步增加，從而變得容易進行結晶。

進而，藉由本揭示之式(1)所表示之結構為上述結構，在核酸化合物的合成反應過程中穩定且容易脫保護(去除)。

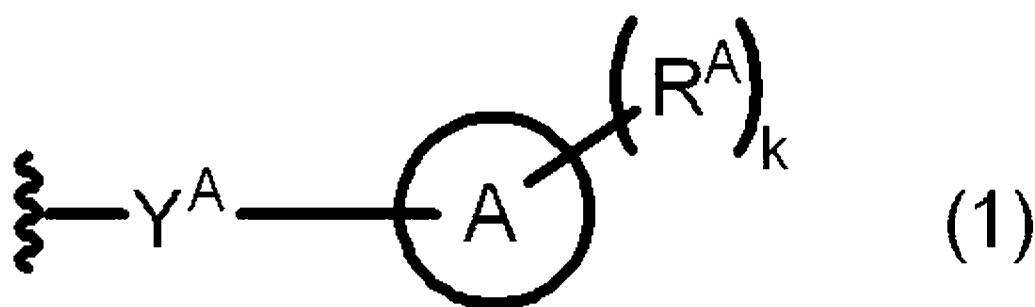
而且，藉由使用本揭示之被式(1)所表示之結構保護之核酸化合物，即使為如包含容易產生副反應的非天然結構之人工核酸那樣的難以合成核酸化合物，亦能夠抑制副反應且高純度地合成。

【0087】 以下，對在本揭示之核酸化合物的製造方法中所使用之上述式(1)所表示之結構進行詳細說明。

【0088】 <式(1)所表示之結構>

將在本揭示之核酸化合物的製造方法中所使用之式(1)所表示之結構示於以下。

【0089】 [化學式 26]



【0090】 式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，上述 R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，k 表示 1~5 的整數，波浪線部分及*表示與其他結構的鍵結位置，**表示與環 A 的鍵結位置， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

從穩定性的觀點考慮，在式(1)中，作為環 A，縮合多環芳香族烴環為較佳。

【0091】 -縮合多環芳香族烴環-

在式(1)中之環 A 為縮合多環芳香族烴環之情況下，表示 2 環以上的芳香族烴環縮合而成之縮合多環芳香族烴環，並且環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

在環 A 為縮合多環芳香族烴環之情況下，從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，環 A 為 2 環~4 環的縮合多環芳香族烴環為較佳，2 環或 3 環的縮合多環芳香族烴環為更佳，2 環的縮合多環芳香族烴環為特佳。

其中，從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，環 A 為萘環、蒽環、菲環、稠四苯環、聯三仲苯環、芘環或蒽環為較佳，萘環、蒽環或菲環為更佳，

萘環為特佳。

又，從產率的觀點考慮，環 A 為至少具有萘環結構之環為較佳。

進而，環 A 可以具有取代基，如後述，亦可以 2 個以上的取代基鍵結而形成環結構，還可以為使脂肪族烴環、脂肪族雜環、雜芳香環等進一步與環 A 縮環而獲得之結構。

【0092】 -芳香族雜環-

在式(1)中之環 A 為芳香族雜環之情況下，芳香族雜環可以為單環，亦可以為 2 環以上的芳香族烴環縮合而成之縮合多環芳香族烴環，並且環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，芳香族雜環為除了 Y^A 以外還不具有 SH 基、胺基、OH 基或 COOH 基的芳香族雜環為較佳。

在環 A 為芳香族雜環且多環之情況下，具有 2 個以上的芳香族雜環縮合而成之環之縮合多環芳香族雜環為較佳，2 環～4 環的縮合多環芳香族雜環為更佳，2 環或 3 環的縮合多環芳香族雜環為進一步較佳。

【0093】 又，芳香族雜環為具有至少一個選自包括氮原子、氧原子及硫原子之群組中的至少 1 種雜原子之雜環為較佳，具有選自包括氮原子及硫原子之群組中的至少 1 種雜原子為更佳，包含氮原子或硫原子為進一步較佳，包含氮原子為特佳。

【0094】 從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，芳香族雜環的雜原子還具有取代基為較佳。作為取代基，可以較佳地舉出上述式(1)中之 R^A ，較佳態樣亦相同。

【0095】 芳香族雜環並無特別限制，5 員環～8 員環為較佳，5 員環

或 6 員環為更佳。

從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，芳香族雜環為 5 員環～8 員環的芳香族雜環為較佳，5 員環或 6 員環的芳香族雜環為更佳，包含具有雜原子(選自氮原子及硫原子中之至少一種)之 5 員環或 6 員環之 2 環或 3 環的縮合多環芳香族雜環為進一步較佳，包含具有氮原子或硫原子之 5 員環或 6 員環之 2 環或 3 環的縮合多環芳香族雜環為特佳。

【0096】 其中，在環 A 為芳香族雜環之情況下，作為環 A，例如可以舉出苯并噻吩環、呋喃環、苯并呋喃環、吡咯環、吡啶環、呋唑環、吡唑環、吡啶環及噻吩環等，從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，吡啶環、呋唑環或吡唑環為較佳，吡啶環或呋唑環為特佳。

在環 A 為芳香族雜環之情況下，從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，吡咯環、吡啶環、呋唑環、吡唑環或吡啶環上的 1 位的氮原子在上述氮原子上具有取代基為較佳。作為取代基，可以較佳地舉出上述式(1)中之 R^A ，較佳態樣亦相同。

又，在環 A 為芳香族雜環之情況下，從產率的觀點考慮，環 A 為包含具有氮原子之 5 員環、且 2 環或 3 環的縮合多環芳香族雜環為較佳，吡啶環或呋唑環為更佳。

進而，在環 A 為芳香族雜環之情況下，環 A 可以具有取代基，如後述，亦可以 2 個以上的取代基鍵結而形成環結構，還可以為使脂肪族烴環、多環芳香族烴環、脂肪族雜環等進一步與環 A 縮環而獲得之結構。

【0097】 從穩定性、結晶性及產率的觀點考慮，作為式(1)中之環 A 上的 Y^A 的取代數之 n 為 1 為較佳。

【0098】 式(1)中之 Y^A 分別獨立地為 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，從穩定性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮， $^*-OCR_2-^{**}$ 或 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 為較佳， $^*-OCH_2-^{**}$ 或 $^*-NRCH_2-^{**}$ 為更佳， $^*-NRCH_2-^{**}$ 為特佳。

又，作為形成式(1)所表示之結構之化合物，式(1)中之至 Y^A 及 * 側的末端的結構為以下結構的化合物為較佳。具體而言，從穩定性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮， $^{**}-CR_2OH$ 、 $^{**}-CR_2NHR$ 或 $^{**}-CR_2SH$ 為較佳， $^{**}-CH_2OH$ 、 $^{**}-CH_2NHR$ 或 $^{**}-CH_2SH$ 為更佳， $^{**}-CH_2OH$ 或 $^{**}-CH_2NHR$ 為進一步較佳， $^{**}-CH_2NHR$ 為特佳。

又，在式(1)中，在具有兩個 Y^A 之情況下，兩個 Y^A 為相同的基團為較佳。

【0099】 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 中之 R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，作為烷基，碳數 1~10 的烷基為較佳，碳數 1~6 的烷基為更佳。

其中， $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 中之 R 分別獨立地為氫原子、碳數 1~6 的烷基或碳數 7~16 的芳香族基取代烷基為較佳，氫原子、甲基、乙基或苄基為更佳，氫原子為進一步較佳。

又，式(1)所表示之化合物可以具有在環 A 上所具有之取代基。亦即，式(1)所表示之化合物可以為二聚體等多聚體。作為多聚體，從合成容易度的觀點考慮，二聚體~六聚體為較佳，二聚體~四聚體為更佳，二聚體為特佳。

【0100】 從結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，作為式(1)中之環 A 上的 R^A 的取代數之 k 為 1~4 的整數為較佳，1~3 的整數為更佳，1 或

2 為特佳。

【0101】 R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團。

“具有脂肪族烴基之有機基團”為在其分子結構中具有脂肪族烴基之一價(具有一個鍵結鍵)的有機基團。

“脂肪族烴基”為直鏈狀、支鏈狀或環狀的飽和或不飽和的碳數 5 以上的脂肪族烴基，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，碳數 5~60 的脂肪族烴基為較佳，碳數 5~30 的脂肪族烴基為更佳，碳數 10~30 的脂肪族烴基為特佳。

又，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，“脂肪族烴基”為碳數 12 以上為較佳，碳數 14 以上為更佳，碳數 16 以上為進一步較佳，碳數 18 以上為特佳。

具有脂肪族烴基之有機基團中之脂肪族烴基的部位並無特別限定，可以存在於末端(一價基團)，亦可以存在於除此以外的部位(例如，二價基團)。

作為“脂肪族烴基”，可以舉出烷基、環烷基、烯基及炔基等，具體而言，可以舉出戊基、己基、辛基、癸基、十六烷基、十八烷基、二十基、二十二基、二十四基、月桂基、十三基、肉荳蔻基、油烯基及異硬脂基等一價的基團及從它們衍生之二價的基團(從上述一價的基團去除一個氫原子而獲得之二價的基團)、從各種甾基去除烴基等而獲得之基團等。

又，作為“烷基”，例如碳數 5~30 的烷基等為較佳，例如可以舉出戊基、己基、辛基、2-乙基己基、癸基、十六烷基、十八烷基、二十基、二十二基、二十四基、月桂基、十三基、肉荳蔻基及異硬脂基等，十八烷基、二

十基、二十二基或二十四基為較佳，二十基、二十二基或二十四基為更佳。

作為“環烷基”，例如碳數 5~30 的環烷基等為較佳，例如可以舉出環戊基、環己基、異莰基及三環癸基等。又，該等可以反覆連結，亦可以為 2 環以上的縮環結構。

作為“烯基”，例如碳數 5~30 的烯基等為較佳，例如可以舉出戊烯基、己烯基及油烯基等。

作為“炔基”，例如碳數 5~30 的炔基等為較佳，例如可以舉出 4-戊炔基及 5-己烯基等。

作為“甾基”，例如，具有膽固醇結構之基團及具有雌二醇結構之基團等為較佳。

上述有機基團可以進一步經甲矽烷基、具有矽烷氧基結構之烴基或具有全氟烷基結構之有機基團取代。

【0102】 作為上述甲矽烷基，三烷基甲矽烷基為較佳，具有三個碳數 1~3 的烷基之甲矽烷基為更佳。

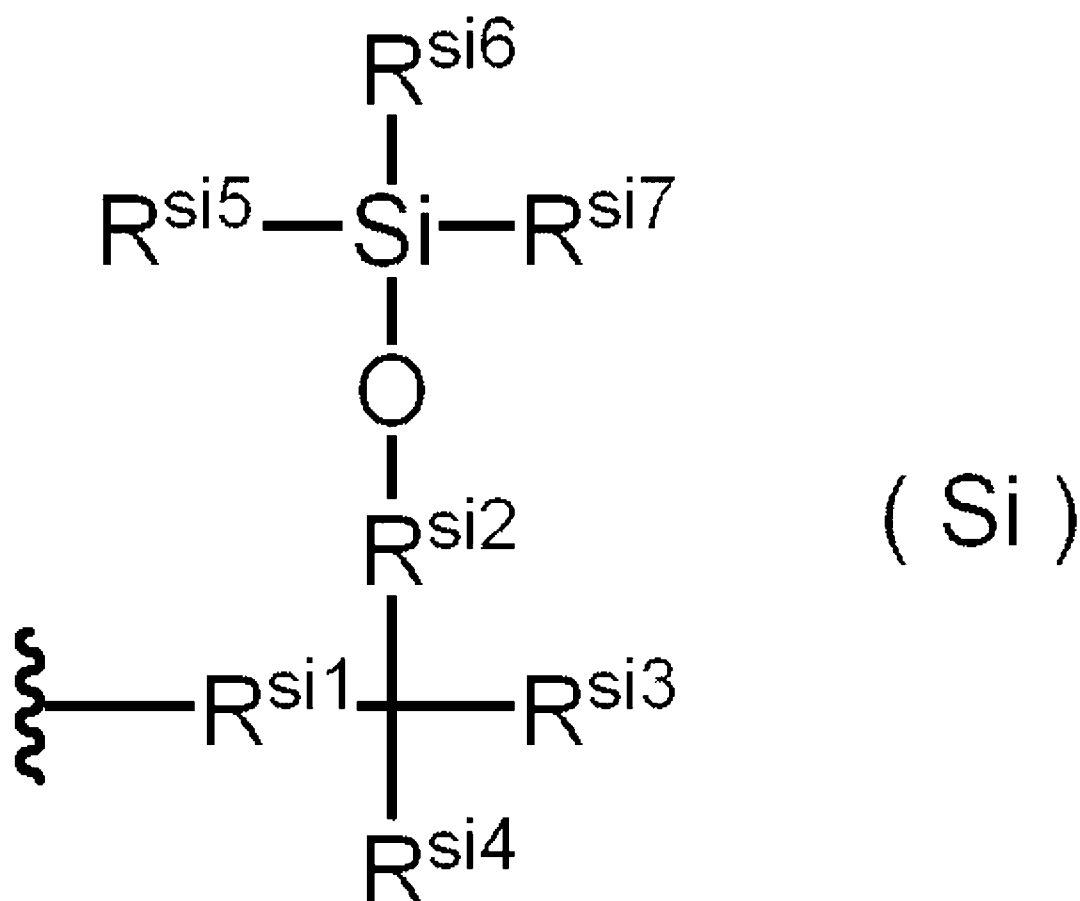
作為上述具有矽烷氧基結構之烴基中之矽烷氧基結構，三烷基矽烷氧基結構為較佳，具有三個碳數 1~3 的烷基之矽烷氧基結構為更佳。

又，上述具有矽烷氧基結構之烴基具有 1~3 個矽烷氧基結構為較佳。

進而，上述具有矽烷氧基結構之烴基的碳數為 10 以上為較佳，10~100 為更佳，16~50 為特佳。

【0103】 作為上述具有矽烷氧基結構之烴基，可以較佳地舉出下述式 (Si) 所表示之基團。

【0104】 [化學式 27]



【0105】 式(Si)中， $\text{R}^{\text{si}1}$ 表示單鍵或碳數 1~3 的伸烷基， $\text{R}^{\text{si}2}$ 表示碳數 1~3 的伸烷基， $\text{R}^{\text{si}3}$ 及 $\text{R}^{\text{si}4}$ 分別獨立地表示氫原子、碳數 1~6 的烷基或 $-\text{OSiR}^{\text{si}5}\text{R}^{\text{si}6}\text{R}^{\text{si}7}$ ， $\text{R}^{\text{si}5} \sim \text{R}^{\text{si}7}$ 分別獨立地表示碳數 1~6 的烷基或芳基。

【0106】 式(Si)中之 $\text{R}^{\text{si}5} \sim \text{R}^{\text{si}7}$ 分別獨立地為碳數 1~6 的烷基或苯基為較佳，碳數 1~6 的烷基為更佳，碳數 1~4 的直鏈或支鏈烷基為特佳。

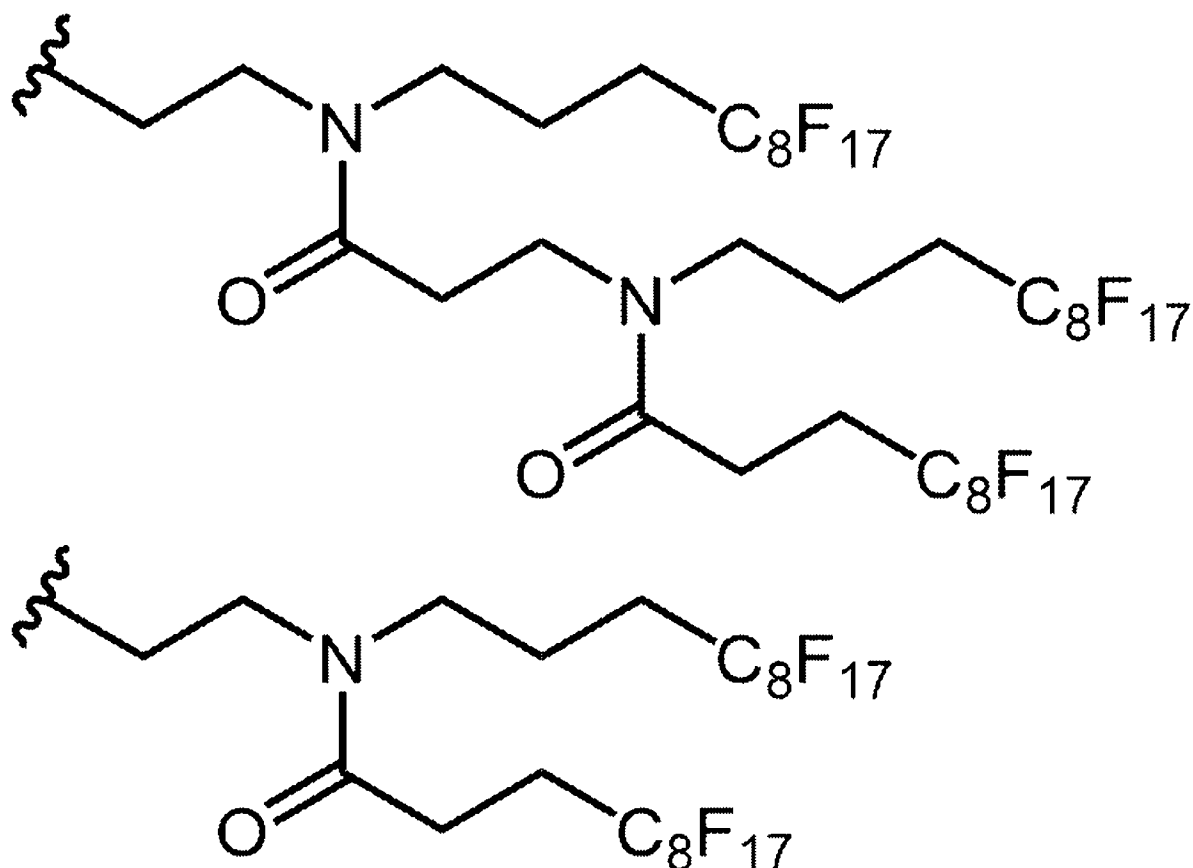
【0107】 上述具有全氟烷基結構之有機基團中之全氟烷基結構為碳數 1~20 的全氟烷基結構為較佳，碳數 5~20 的全氟烷基結構為更佳，碳數 7~16 的全氟烷基結構為特佳。又，上述全氟烷基結構可以為直鏈狀，亦可以具有支鏈，還可以具有環結構。

上述具有全氟烷基結構之有機基團為全氟烷基、具有全氟烷基結構之烷基或在全氟烷基結構及烷鏈中具有醯胺鍵之烷基為較佳。

上述具有全氟烷基結構之有機基團的碳數為 5 以上為較佳，10 以上為更佳，10~100 為進一步較佳，16~50 為特佳。

作為上述具有全氟烷基結構之有機基團，例如可以較佳地舉出下述所示之基團。

【0108】 [化學式 28]



【0109】 “具有脂肪族烴基之有機基團”中的除了“脂肪族烴基”以外的部位能夠任意地設定。例如可以具有-O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-CONH-及除了“脂肪族烴基”以外的烴基(一價的基團或二價的基團)等部位。

作為除了“脂肪族烴基”以外的“烴基”，例如可以舉出芳香族烴基等，具體而言，例如可以使用芳基等一價的基團及從它們衍生之二價的基團。

“芳基”中，碳數 6~10 的芳基為更佳，苯基為特佳。

又，上述脂肪族烴基及除了上述脂肪族烴基以外的烴基可以經選自鹵

素原子、氧代基等之取代基取代。

【0110】 “具有脂肪族烴基之有機基團”的與環 A 的鍵結(取代)可以為經由存在於上述 R^A 中之“脂肪族烴基”或上述“烴基”者，亦即，可以為直接藉由碳-碳鍵進行鍵結者，亦可以為直接藉由源自環 A 的氮-碳鍵進行鍵結者，還可以為經由存在於上述 R^A 中之-O-、-S-、-COO-、—OCONH-、-CONH-等的部位者。從化合物的合成容易度的觀點考慮，直接藉由碳-碳鍵進行鍵結者、直接藉由源自環 A 的氮-碳鍵進行鍵結者或者經由-O-、-S-、-COO-或-CONH-者為較佳，直接藉由源自環 A 的氮-碳鍵進行鍵結者或直接藉由碳-碳鍵進行鍵結者為特佳。

【0111】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮， R^A 中之具有脂肪族烴基之有機基團為具有脂肪族烴基之芳香族烴基為較佳，具有脂肪族烴基之苯基為更佳，具有烷氧基之苯基為進一步較佳。

【0112】 在式(1)所表示之結構中，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 24 以上為較佳，24～200 為更佳，32～100 為進一步較佳，34～80 為更進一步較佳，36～80 為特佳，40～80 為最佳。

關於本揭示之式(1)所表示之化合物，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數較佳為 14 以上，更佳為 16 以上，進一步較佳為 18 以上，特佳為 20 以上。若在上述範圍內，則發揮更優異之效果。認為其原因係因為，由於碳數增加而使疏水性在分子整體中所佔之貢獻率變大，從而變得容易溶解於疏水性溶劑中，並且對於親水性溶劑，藉由碳數增加而凝集力進一步增加，從而變得容易進行結晶。

進而，從結晶性及產率的觀點考慮，上述脂肪族烴基為烷基為較佳，直鏈烷基為更佳。

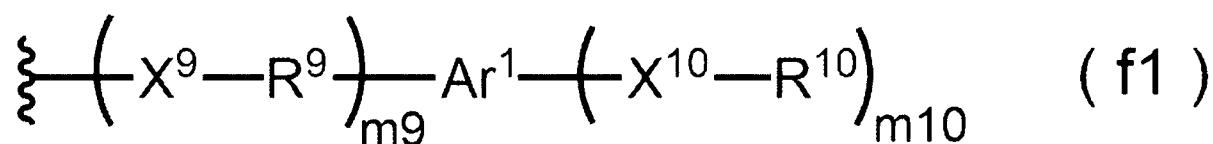
【0113】 又，式(1)所表示之結構為在 k 個 R^A 中的至少一個 R^A 中具有至少一個碳數 12 以上的脂肪族烴基之結構，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，在 k 個 R^A 中具有至少一個碳數 12~100 的脂肪族烴基為較佳，具有至少一個碳數 18~40 的脂肪族烴基為更佳，具有至少一個碳數 20~36 的脂肪族烴基為進一步較佳。

又，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，一個 R^A 的碳數分別獨立地為 12~200 為較佳，14~150 為更佳，16~100 為進一步較佳，20~80 為特佳。

而且，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，式(1)所表示之結構所具有之碳數 12 以上的脂肪族烴基包含於 R^A 的至少一個中為較佳。

【0114】 在式(1)中，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，至少一個 R^A 為下述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)所表示之基團為較佳，下述式(f1)或式(a1)所表示之基團為更佳，下述式(f1)所表示之基團為特佳。

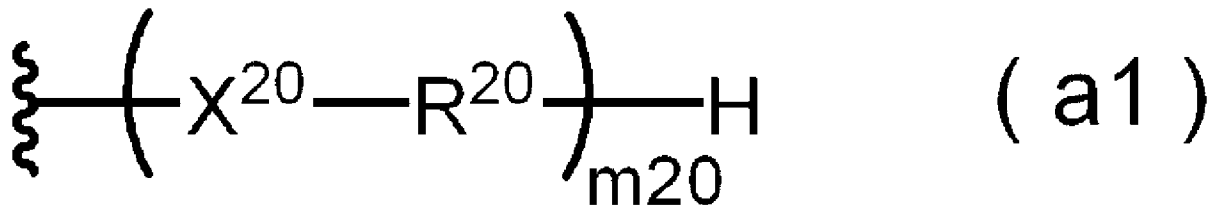
【0115】 [化學式 29]



【0116】 式(f1)中，波浪線部分表示與環 A 的鍵結位置， $m9$ 表示 0~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳香族基， $m10$ 表示 1~3 的

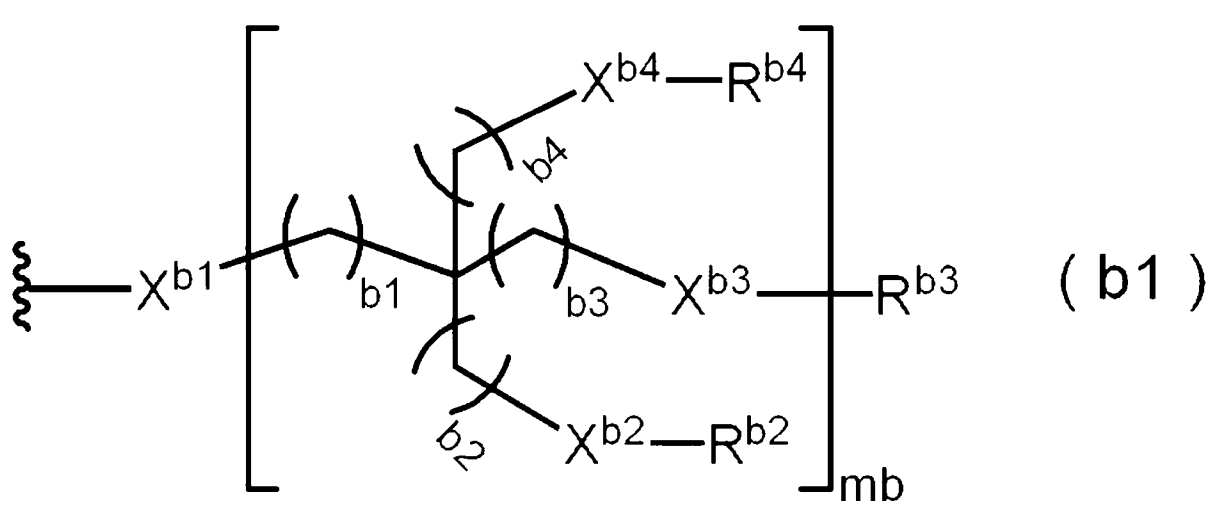
整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-CONH-$ ， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0117】 [化學式 30]



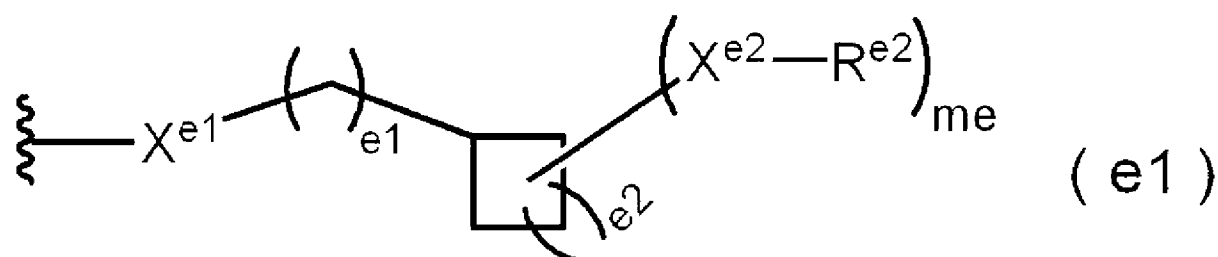
【0118】 式(a1)中，波浪線部分表示與環 A 的鍵結位置， $m20$ 表示 1～10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-CONH-$ ， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基。

【0119】 [化學式 31]



【0120】 式(b1)中，波浪線部分表示與環 A 的鍵結位置， mb 表示 1 或 2， $b1 \sim b4$ 分別獨立地表示 0～2 的整數， $X^{b1} \sim X^{b4}$ 分別獨立地表示單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ 或 $-CONH-$ ， R^{b2} 及 R^{b4} 分別獨立地表示氫原子、甲基或碳數 5 以上的脂肪族烴基， R^{b3} 表示碳數 5 以上的脂肪族烴基。

【0121】 [化學式 32]



【0122】 式(e1)中，波浪線部分表示與環 A 的鍵結位置， X^{e1} 表示單鍵、-O-、-S-、-NHCO-或-CONH-， m_e 表示 0~15 的整數， e_1 表示 0~11 的整數， e_2 表示 0~5 的整數， X^{e2} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{e2} 分別獨立地表示氫原子、甲基及具有碳數 5 以上的脂肪族烴基之有機基團。

【0123】 式(f1)中之 m_9 為 0 或 1 為較佳，1 為更佳。

式(f1)中之 X^9 及 X^{10} 分別獨立地為單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CONH-為較佳，單鍵為更佳。

式(f1)中之 R^9 分別獨立地為碳數 1~10 的伸烷基為較佳，碳數 1~4 的伸烷基為更佳，亞甲基為特佳。

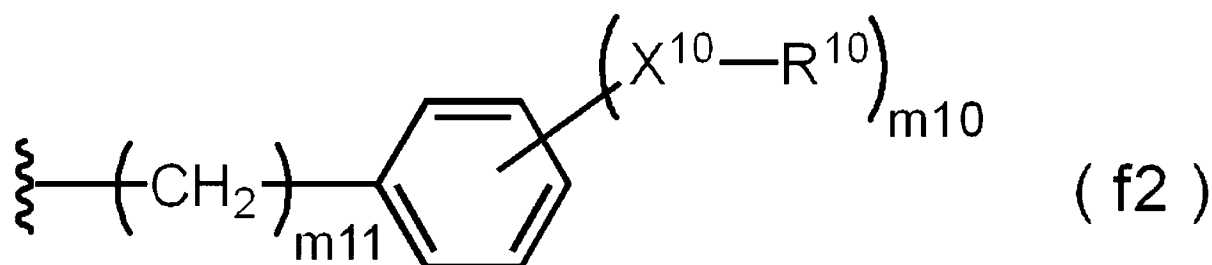
式(f1)中之 R^{10} 分別獨立地為碳數 5~60 的一價的脂肪族烴基為較佳，碳數 12~50 的一價的脂肪族烴基為更佳，碳數 18~40 的一價的脂肪族烴基為進一步較佳，碳數 20~32 的一價的脂肪族烴基為特佳。又， R^{10} 分別獨立地為直鏈烷基或支鏈烷基為較佳，直鏈烷基為更佳。

式(f1)中之 m_{10} 為 2 或 3 為較佳，2 為更佳。

式(f1)中之 Ar^1 為 $(m_{10}+1)$ 價的芳香族基為較佳，從苯去除 $(m_{10}+1)$ 個氫原子而獲得之基團為更佳。

【0124】 又，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團為較佳。

【0125】 [化學式 33]



【0126】 式(f2)中，波浪線部分表示與環 A 的鍵結位置，m10 表示 1～3 的整數，m11 表示 0～3 的整數，X¹⁰ 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-，R¹⁰ 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烷基。

【0127】 式(f2)中之 m10、X¹⁰ 及 R¹⁰ 的含義分別與式(f1)中之 m10、X¹⁰ 及 R¹⁰ 的含義相同，較佳態樣亦相同。

式(f2)中之 m11 為 0 或 1 為較佳，1 為更佳。

【0128】 式(a1)中之 m20 為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

式(a1)中之 X²⁰ 分別獨立地為-O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CONH-為較佳，-O-為更佳。

式(a1)中之 R²⁰ 為碳數 5 以上的二價的脂肪族烷基為較佳，碳數 5～60 的二價的脂肪族烷基為更佳，碳數 8～40 的二價的脂肪族烷基為進一步較佳，碳數 12～32 的二價的脂肪族烷基為特佳。又，R²⁰ 為直鏈伸烷基為較佳。

【0129】 式(b1)中之 mb 為 1 為較佳。

式(b1)中之 $b1 \sim b4$ 分別獨立地為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

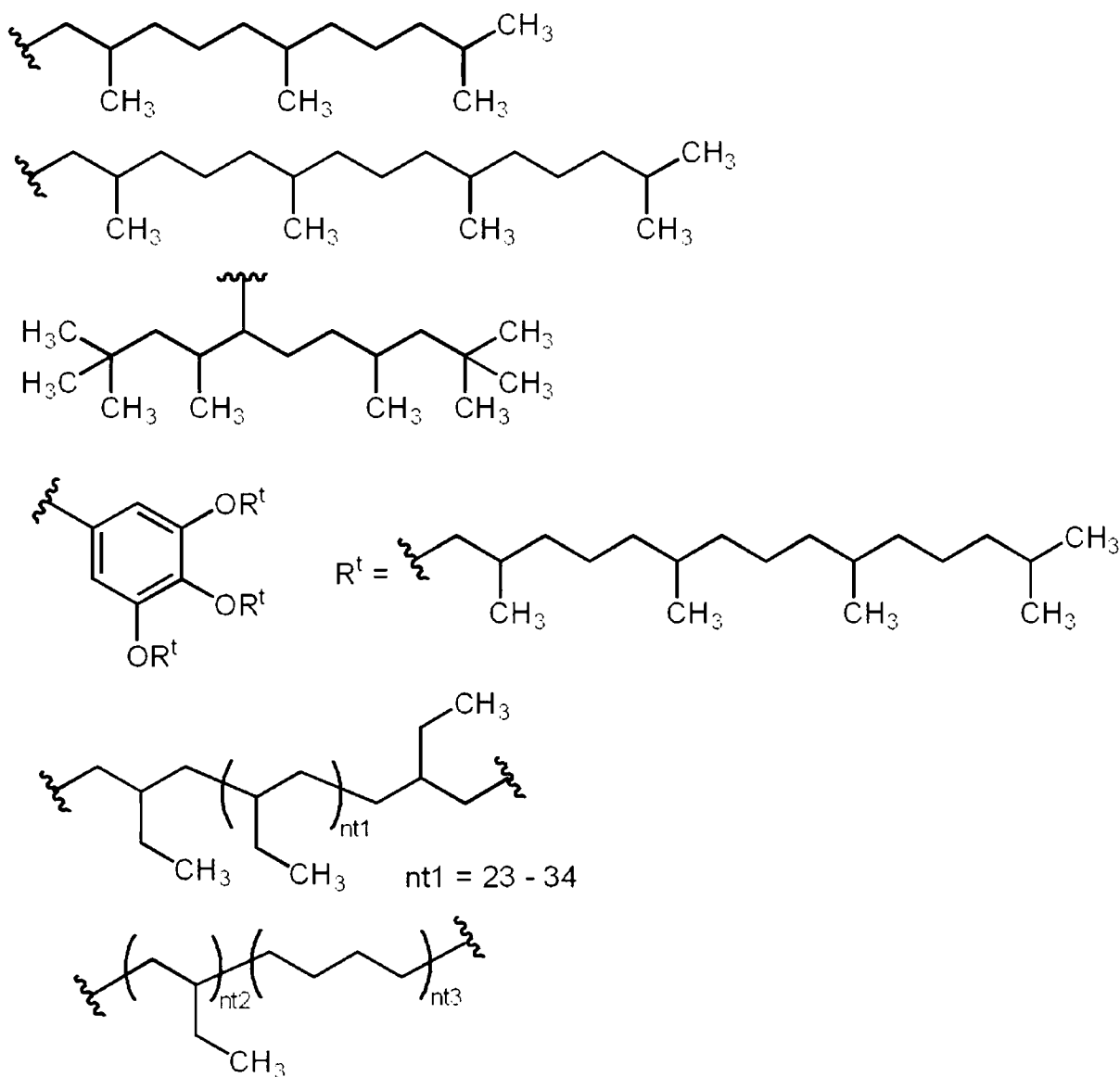
式(b1)中之 $X^{b1} \sim X^{b4}$ 分別獨立地為 -O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CO NH-為較佳，-O-為更佳。

式(b1)中之 R^{b2} 及 R^{b4} 分別獨立地為氫原子、甲基或碳數 5~60 的脂肪族烴基為較佳，氫原子、甲基或碳數 8~40 的烷基為較佳，氫原子、甲基或碳數 12~32 的烷基為特佳。

式(b1)中之 R^{b3} 為碳數 5~60 的一價的脂肪族烴基為較佳，碳數 5~60 的一價的脂肪族烴基為更佳，碳數 8~40 的一價的脂肪族烴基為進一步較佳，碳數 12~32 的一價的脂肪族烴基為特佳。又， R^{b3} 為直鏈烷基為較佳。

【0130】 又，關於式(1)所表示之結構，從溶劑溶解性及產率的觀點考慮，作為 R^A 中之脂肪族烴基，可以較佳地舉出具有支鏈之脂肪族烴基，可以更佳地舉出以下所示之基團。再者，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $nt2$ 表示 3 以上的整數， $nt3$ 表示設定成下述基團的總碳數成為 14~300 之整數。

【0131】 [化學式 34]

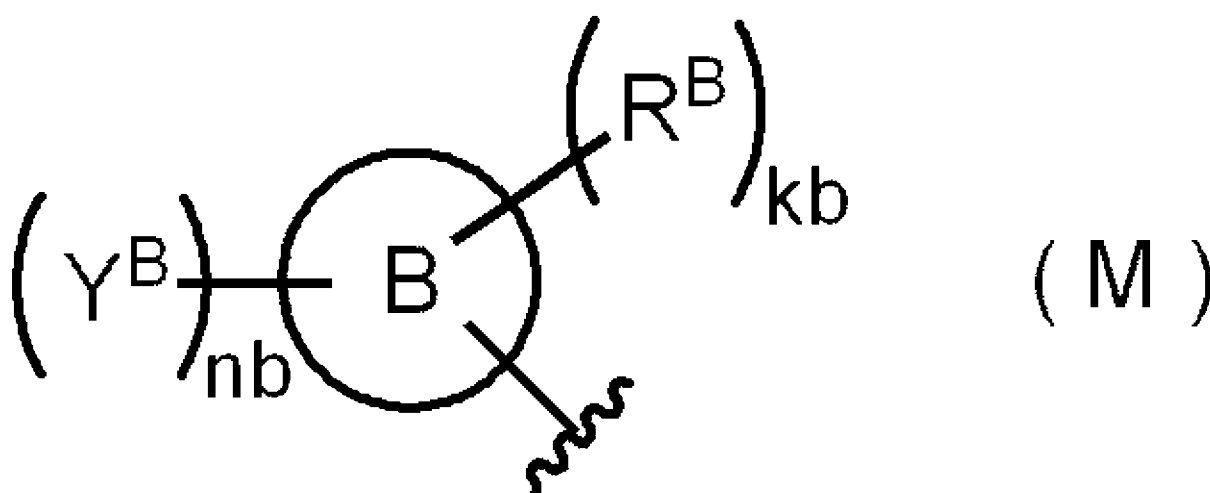


【0132】 作為式(1)所表示之結構在環 A 上可以具有之取代基，並無特別限制，可以舉出烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、芳基、醯基、醯氧基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷硫基、芳硫基、 $R^{st}\text{-CO-NR}^{st}\text{-}$ 、 $\text{-CON}(R^{st})_2$ 、二烷基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基及將該等組合 2 個以上而獲得之基團等。再者， R^{st} 表示氫原子、烷基或芳基。

在式(1)中之環 A 為芳香族雜環之情況下，從穩定性、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(1)所表示之結構在芳香族雜環上不具有取代基為較佳。

又，在式(1)中之環 A 為縮合多環芳香族烴環且為具有多聚體結構之式(1)所表示之結構之情況下，作為在環 A 上可以具有的取代基，可以較佳地舉出下述式(M)所表示之基團。

【0133】 [化學式 35]



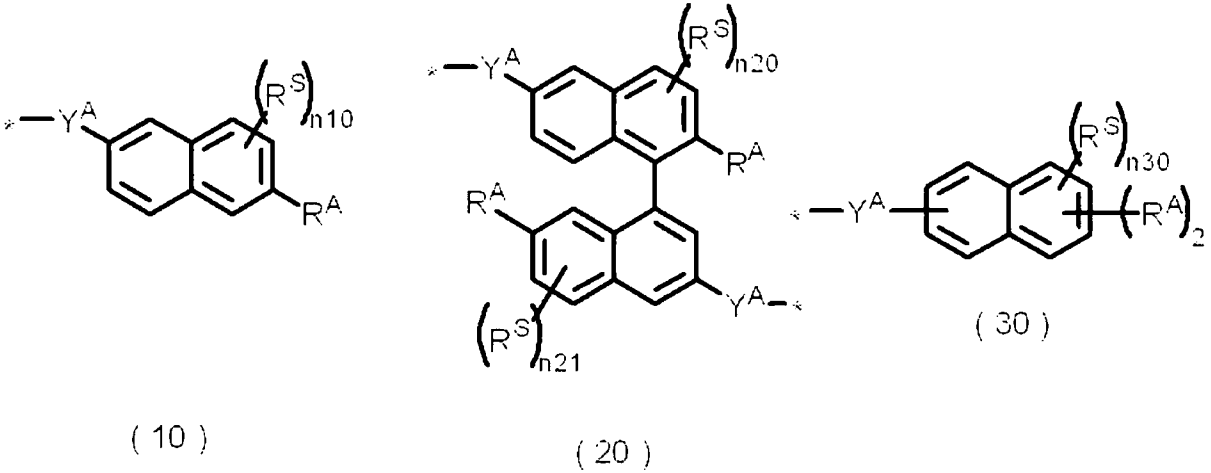
【0134】 式(M)中，波浪線部分表示式(1)中之與環 A 的鍵結位置，環 B 表示縮合多環芳香族烴環， Y^B 分別獨立地表示 $-CR^b_2OH$ 、 $-CR^b_2NHR^b$ 、 $-CH_2SH$ 或 $-CR^b_2X^0$ ， R^b 表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， X^0 表示 Cl、Br 或 I， kb 表示 1~5 的整數， nb 表示 1 或 2， R^B 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，至少一個 R^B 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，環 B 除了 Y^B 及 R^B 以外還可以進一步具有取代基。

【0135】 式(M)中之環 B、 Y^B 、 R^b 、 kb 、 nb 及 R^B 的含義分別與式(1)中之環 A、 Y^A 、 R 、 k 、 n 及 R^A 的含義相同，較佳態樣亦相同。

又，在式(1)中之環 A 為縮合多環芳香族烴環且具有式(M)所表示之基團作為取代基之情況下，式(1)所表示之結構為後述式(20)所表示之結構為較佳。

【0136】 從穩定性、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，上述式(1)所表示之結構為下述式(10)、式(20)或式(30)所表示之結構為較佳，下述式(10)所表示之結構為更佳。

【0137】 [化學式 36]



【0138】 式(10)、式(20)或式(30)中，Y^A 分別獨立地表示*-OCR₂-**、*-NR₂CR₂-**或*-SCR₂-**，**表示與環 A 的鍵結位置，*表示與其他結構的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，R^S 分別獨立地表示取代基，n₁₀ 表示 0~6 的整數，n₂₀、n₂₁ 及 n₃₀ 分別獨立地表示 0~5 的整數。

【0139】 式(10)、式(20)或式(30)中之 Y^A、R^A 及 R 的含義分別與式(1)中之 Y^A、R^A 及 R 的含義相同，較佳態樣亦相同。

式(10)中之 n₁₀ 為 0~2 的整數為較佳，0 或 1 為更佳，0 為特佳。

式(20)中之 n₂₀ 及 n₂₁ 分別獨立地為 0~2 的整數為較佳，0 或 1 為更佳，0 為特佳。

式(20)中之兩個 Y^A 為相同的基團為較佳。

又，式(20)中之兩個 R^A 為相同的基團為較佳。

式(30)中之 n_{30} 為 0~2 的整數為較佳，0 或 1 為更佳，0 為特佳。

式(30)中之兩個 R^A 為相同的基團為較佳。

式(10)、式(20)或式(30)中之 R^S 分別獨立地為烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、芳基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷硫基、芳硫基、 $R^{st}-CO-NR^{st}-$ 、 $-CON(R^{st})_2$ 、二烷基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基或將該等組合 2 個以上而獲得之基團為較佳，烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基或芳基為更佳，烷氧基或烷基為進一步較佳。

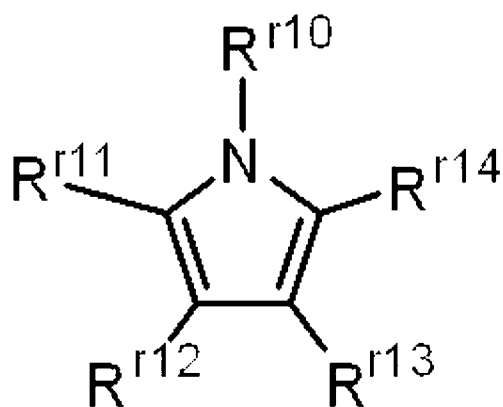
【0140】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，式(10)中之 R^A 為上述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)所表示之基團為較佳，上述式(f1)或式(a1)所表示之基團為更佳，上述式(f1)所表示之基團為進一步較佳，上述式(f2)所表示之基團為特佳。

【0141】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，式(20)中之 R^A 分別獨立地為上述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)所表示之基團為較佳，上述式(f1)或式(a1)所表示之基團為更佳。

【0142】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，式(30)中之 R^A 分別獨立地為上述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)所表示之基團為較佳，上述式(f1)或式(a1)所表示之基團為更佳。

【0143】 從穩定性、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，在上述式(1)所表示之化合物為芳香族雜環之情況下，式(1)所表示之結構中之環 A 為下述式(40)所表示之結構為較佳。

【0144】 [化學式 37]



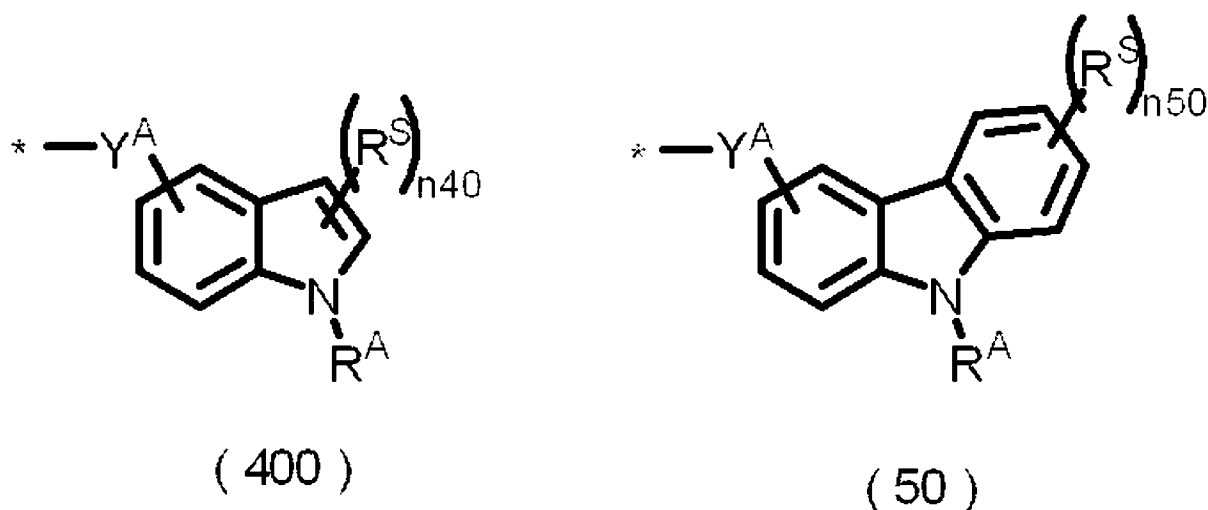
(40)

【0145】 式(40)中， R^{r10} 表示取代基或 R^A ， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基、 Y^A 或 R^A ， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR^{r1}CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與環 A 的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，其中， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 中的至少一個為 Y^A ， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^{r11} 和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 可以分別獨立地相互連結而形成環。

【0146】 從結晶性及產率的觀點考慮，式(40)中， R^{r11} 和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 分別獨立地相互連結而形成環為較佳。再者，在 R^{r11} 和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 相互連結而形成環之情況下，式(40)所表示之結構為具有吡啶環之化合物，在 R^{r11} 和 R^{r12} 及 R^{r13} 和 R^{r14} 相互連結而形成環之情況下，式(40)所表示之結構為具有呋喃環之化合物。

【0147】 從穩定性、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，在上述式(1)所表示之結構為芳香族雜環之情況下，上述式(1)所表示之結構為下述式(400)或式(50)中的任一個所表示之結構為較佳。

【0148】 [化學式 38]



【0149】 式(400)及式(50)中， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與芳香族雜環的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{40} 表示 0~5 的整數， n_{50} 表示 0~7 的整數。

【0150】 式(40)、式(400)或式(50)中之 Y^A 、 R^A 及 R 的含義分別與式(1)中之 Y^A 、 R^A 及 R 的含義相同，較佳態樣亦相同。

【0151】 式(40)、式(400)或式(50)中之取代基分別獨立地為烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、芳基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷硫基、芳硫基、 $R^{st}-CO-NR^{st}-$ 、 $-CON(R^{st})_2$ 、二烷基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基或將該等組合 2 個以上而獲得之基團為較佳，烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基或芳基為更佳，烷氧基或烷基為進一步較佳。

【0152】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮， n_{40} 為 0 或 1 的

整數為較佳，0 為更佳。

從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮， n_{50} 為 0~2 的整數為較佳，0 或 1 為更佳，0 為進一步較佳。

【0153】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，在式(40)、式(400)或式(50)中， R^A 為上述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)所表示之基團為較佳，上述式(f1)或式(a1)所表示之基團為更佳，上述式(f1)所表示之基團為進一步較佳，上述式(f2)所表示之基團為特佳。

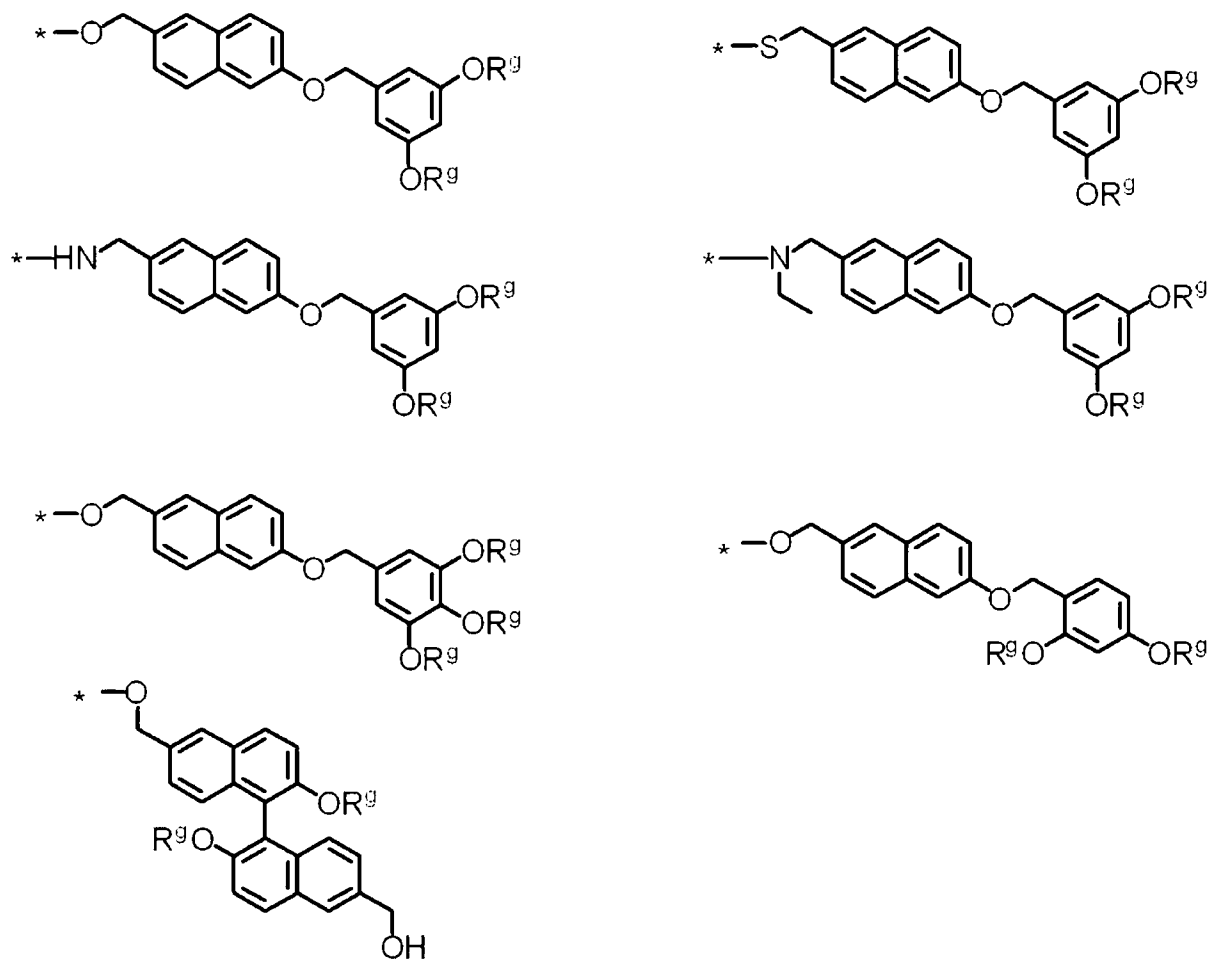
【0154】 具有式(1)所表示之結構之化合物的分子量並無特別限制，從結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，340~3,000 為較佳，400~2,000 為更佳，500~1,500 為進一步較佳，800~1,300 為特佳。又，若分子量為 3,000 以下，則式(1)在目標物中所佔之比例適當，且將式(1)脫保護而獲得之化合物的比例不會變少，因此生產性優異。

【0155】 作為式(1)所表示之結構的具體例，可以較佳地舉出下述所示之結構，但是並不限定於該等。

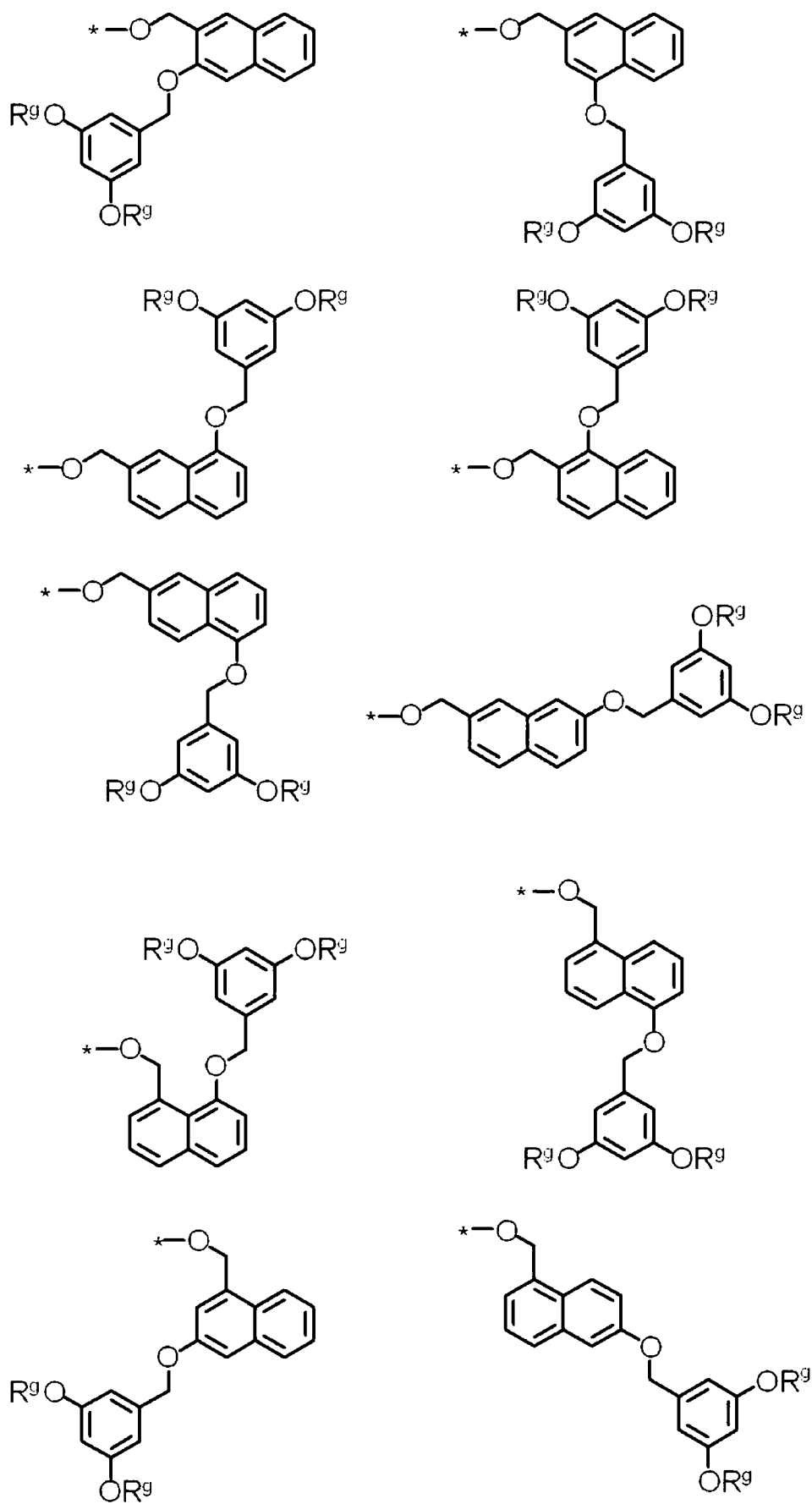
再者， R^g 表示碳數 12 以上的脂肪族烴基，碳數 12~100 的脂肪族烴基為較佳，碳數 18~40 的脂肪族烴基為更佳，碳數 20~32 的脂肪族烴基為特佳。又，上述脂肪族烴基為直鏈烷基、支鏈烷基或環狀烷基為較佳，直鏈烷基為更佳。

又，在下述所示之化合物中，*表示與其他結構的連結位置，較佳為表示式(2)中之與 L 的連結位置。

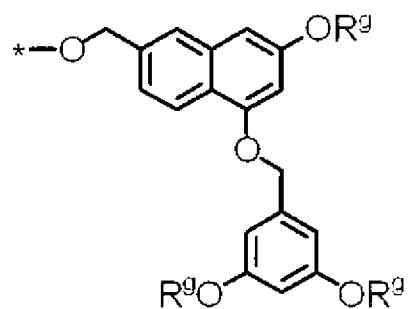
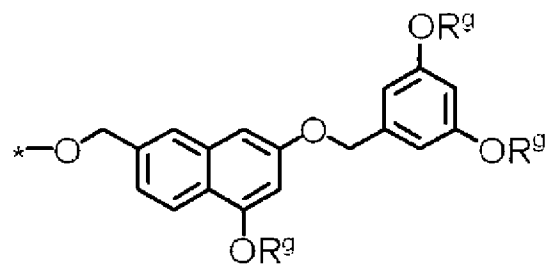
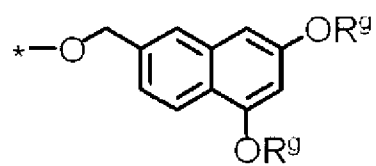
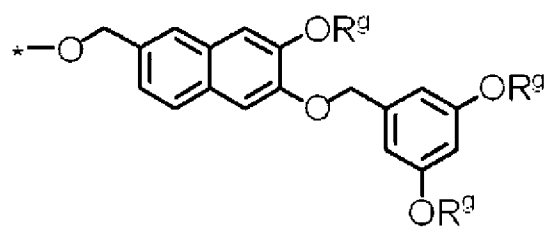
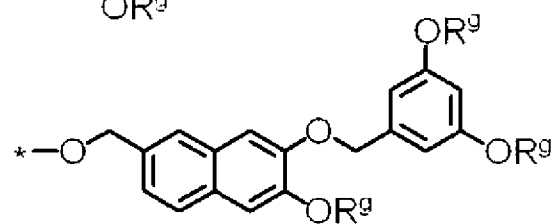
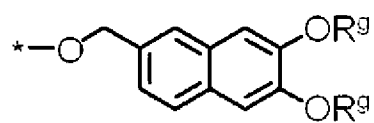
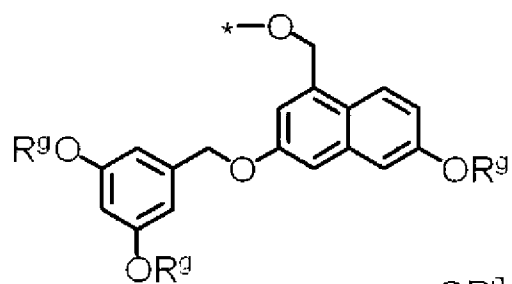
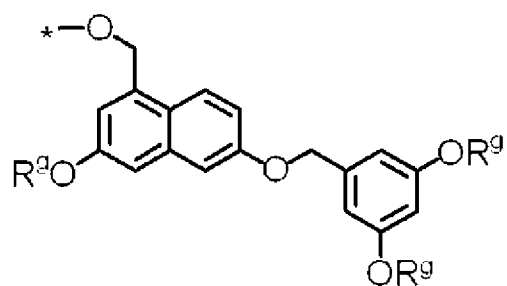
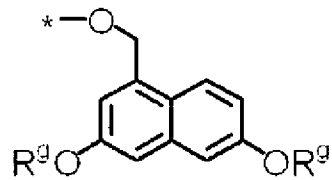
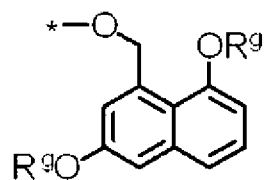
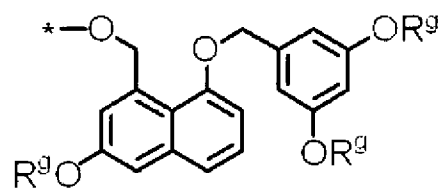
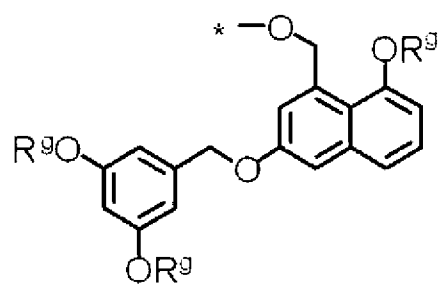
【0156】 [化學式 39]



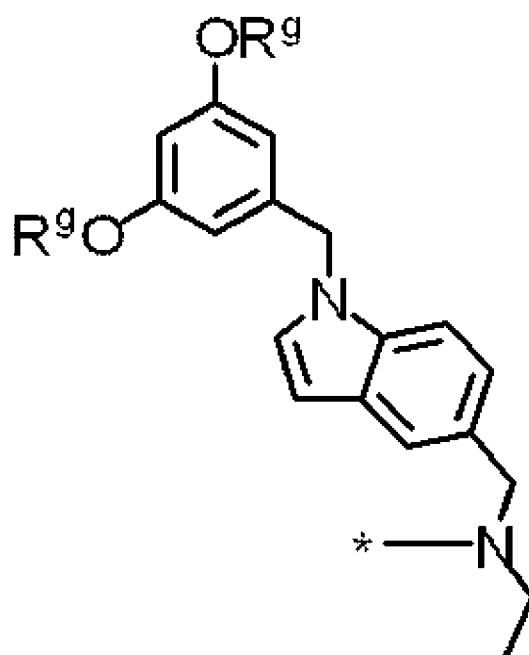
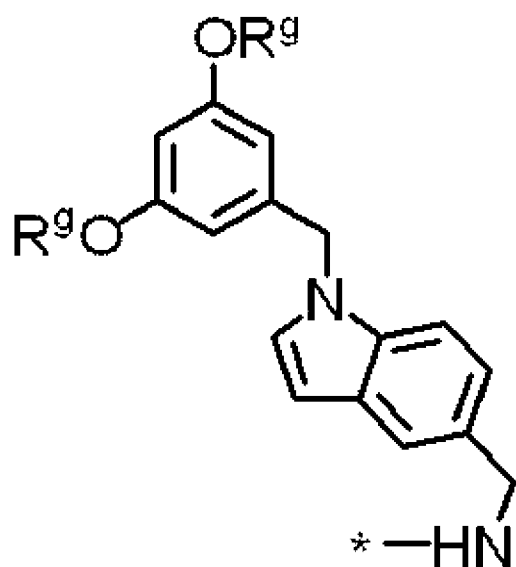
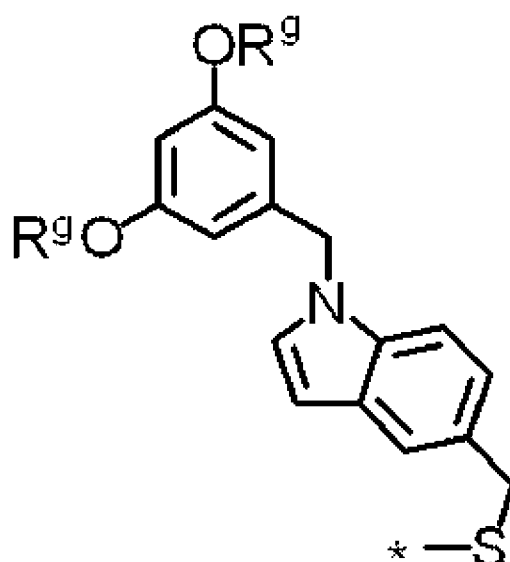
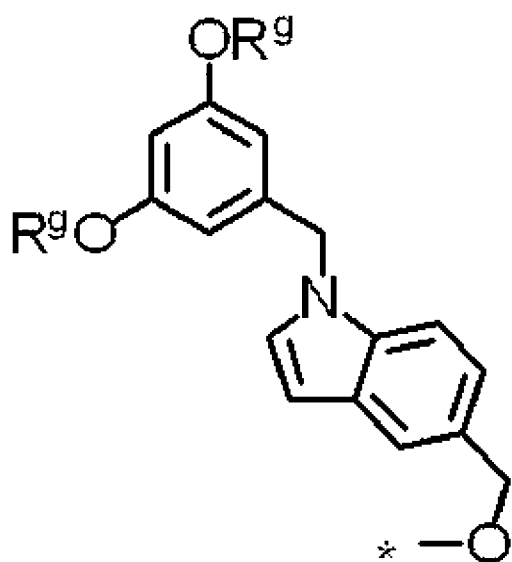
【0157】 [化學式 40]



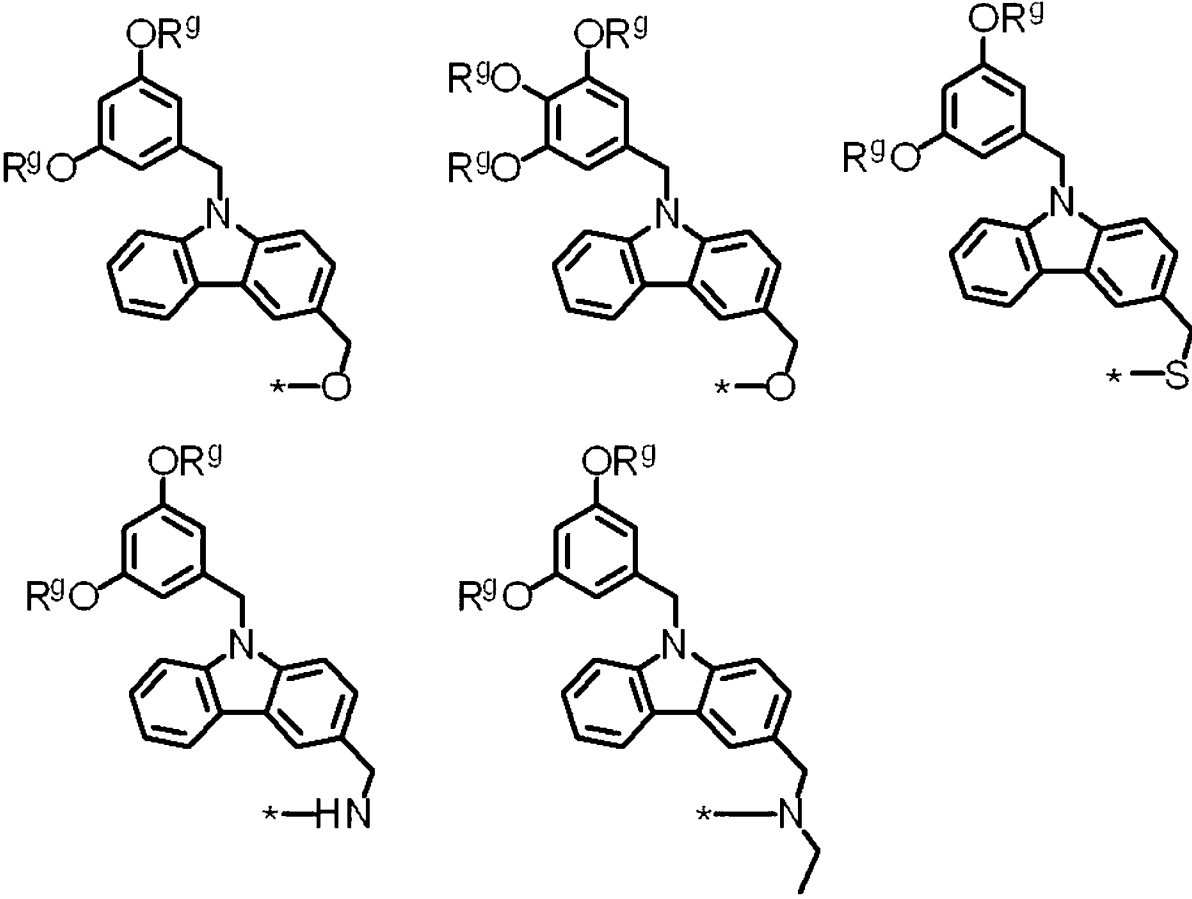
【0158】 [化學式 41]



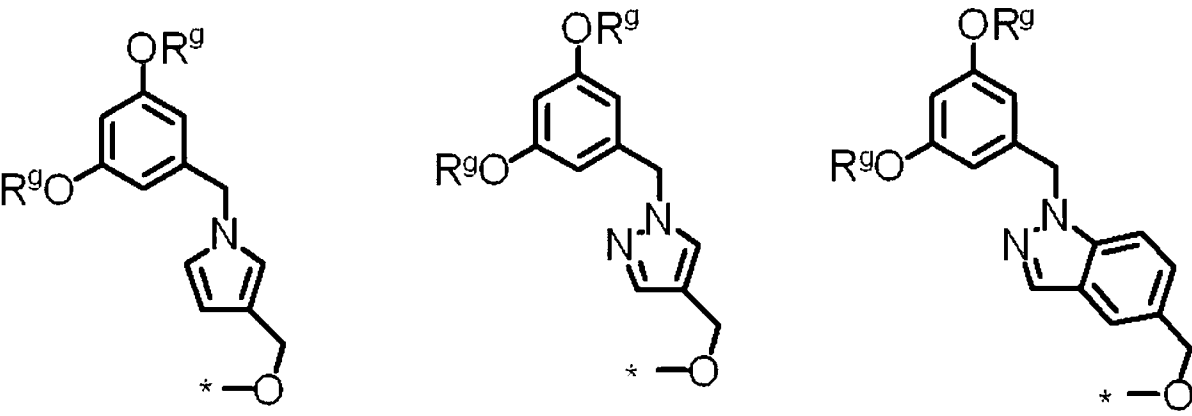
【0159】 [化學式 42]



【0160】 [化學式 43]



【0161】 [化學式 44]



【0162】 又，PCT/JP2020/007477、PCT/JP2020/007478、PCT/JP2020/024231 或 PCT/JP2020/024232 中所記載的保護基形成用試劑亦可以作為形成式(1)所表示之結構之化合物(形成被式(1)所表示之結構保護之化合物之保護基形成用試劑)而較佳地舉出。

【0163】 <<形成式(1)所表示之結構之化合物的製造方法>>

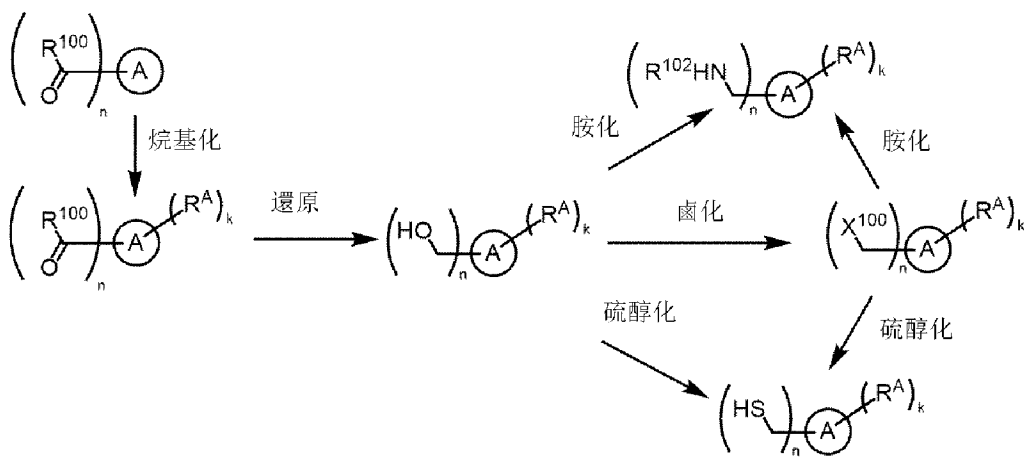
作為本揭示之形成式(1)所表示之結構之化合物的製造方法，並無特別限定，能夠參閱公知的方法來製造。

關於用於製造中之原料化合物，除非另有說明，則可以使用市售者，還能夠依據本身公知的方法或基於該等之方法來製造。

又，依據需要，可以藉由公知的純化方法來純化所製造之形成式(1)所表示之結構之化合物。例如，能夠進行藉由再結晶、管柱層析法等來進行分離及純化之方法及藉由改變溶液溫度之方法或改變溶液組成之方法等來進行再沉澱並純化之方法等。

【0164】 關於形成式(1)所表示之結構之化合物的合成方法，例如能夠依據以下方法來進行合成。又，能夠參閱國際公開第 2010/113939 號中所記載的合成方法來進行合成。

【0165】 [化學式 45]



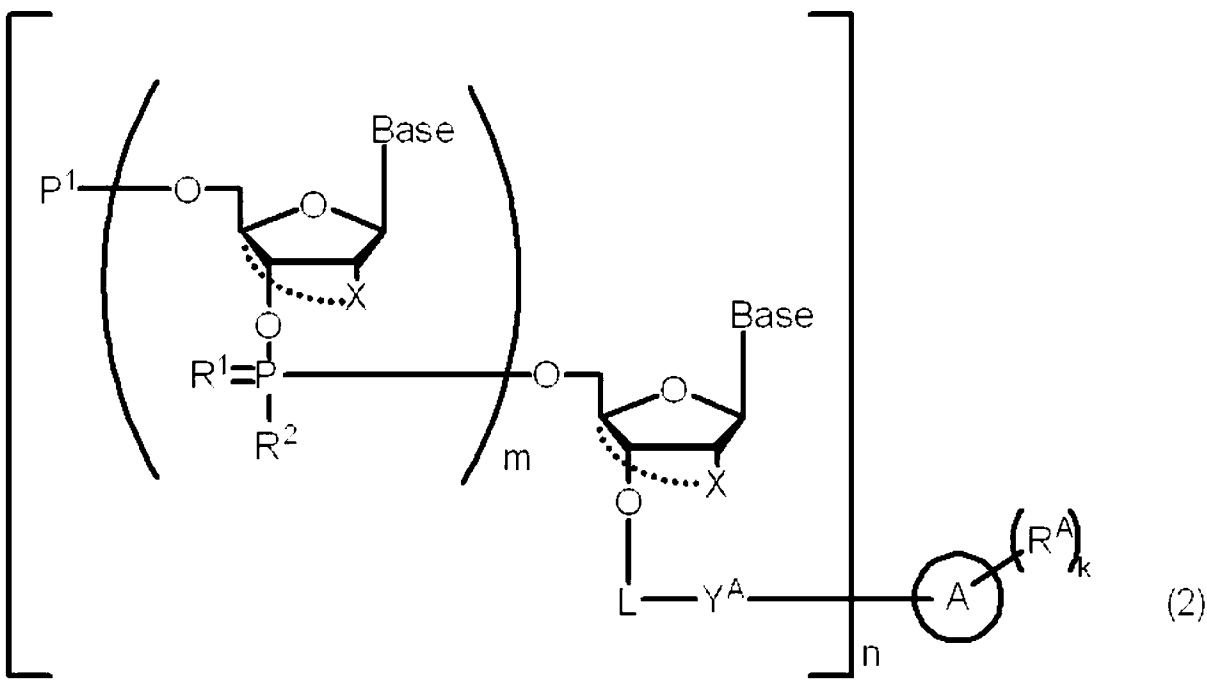
【0166】 R^{100} 表示氫原子或 OR^{101} ， R^{101} 表示烷基， X^{100} 表示 Cl、Br、I， R^{102} 表示氫原子或烷基，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環。

【0167】 <<被式(1)所表示之結構保護之化合物>>

在本揭示之核酸化合物的製造方法中，被式(1)所表示之結構保護之化

合物為下述式(2)所表示之化合物為較佳。

【0168】 [化學式 46]



【0169】 式(2)中， m 表示 0 以上的任意整數，

n 表示 1~6，

$Base$ 分別獨立地表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，

P^1 表示氫原子或羟基保護基，

R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基，

R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羟基、經取代或未經取代的巯基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基，

X 分別獨立地表示氫原子、羟基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，

L 分別獨立地表示單鍵或 2 價的連結基，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 分別獨立地表示單鍵、 $-OCR_2-$ 、 $-NRCR_2-$ 或 $-SCR_2-$ ， $*$ 表示

與 L 的鍵結位置，**表示與環 A 的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【0170】 式(2)中，環 A、 R^A 、 Y^A 及 k 的含義分別與式(1)中的環 A、 R^A 、 Y^A 及 k 的含義相同，較佳態樣亦相同。

【0171】 m 表示 0 以上的任意整數。m 的上限並無特別限定，49 以下為較佳，29 以下為更佳，19 以下為進一步較佳。

從反應性及產率的觀點考慮，m 較佳為 0。

在 m 為 0 時，在本揭示之核酸化合物的製造方法中所使用之式(2)所表示之化合物表示“核苷”，並表示核酸化合物的合成中之 3 位末端的起始化合物。

【0172】 n 表示 1 或 2。從反應性及產率的觀點考慮，n 較佳為 1。

P^I 表示氫原子或烴基保護基(以下，有時亦稱為“可以被保護”)。

作為 P^I 中之烴基保護基，能夠在酸性條件下脫保護之烴基保護基為較佳。具體而言，可以舉出三苯甲基、9-(9-苯基)咕噸基、9-苯硫基咕噸基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1-苯基甲基(二甲氧基三苯甲基)等二(碳數 1~6 的烷氧基)三苯甲基、1-(4-甲氧基苯基)-1,1-二苯基甲基(單甲氧基三苯甲基)等單(碳數 1~18 的烷氧基)三苯甲基等。

該等中，從脫保護容易度及獲得容易度的觀點考慮，單甲氧基三苯甲基

或二甲氧基三苯甲基為較佳，二甲氧基三苯甲基為更佳。

【0173】 X 分別獨立地表示氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團。

X 中之羥基可以被保護。

作為保護基，可以較佳地舉出烷基、芳香族基取代烷基、吸電子基團取代烷基、烷氧基、醯基、烷氧基烷基、胺甲醯基及甲矽烷基等。

作為 X 所表示之鹵素原子，氟原子或氯原子為較佳，氟原子為更佳。

【0174】 作為與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，只要核糖結構的 2' 位與 4' 位交聯，則並無特別限定，例如可以舉出碳數 2~7 的伸烷基。

上述伸烷基在碳-碳鍵中例如可以具有一個以上(較佳為，1 個或 2 個)選自-O-、-NR^{LN}-、-S-、-CO-、-COO-、-OCONR^{LN}-及-CONR^{LN}-(R^{LN} 表示氫原子或碳數 1~6 的烷基)等中之連結基。

更具體而言，可以舉出-OR_i、-O-NR^{LN}-R_j 及-O-R_k-O-R_l 等。R_i、R_j、R_k 及 R_l 表示與 4' 位交聯之碳數 1~6 的伸烷基，R_i、R_j、R_k 及 R_l 分別獨立地為亞甲基或伸乙基為較佳。

作為與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，*-O-CH₂-**、*-O-CH₂-CH₂-**、*-O-NR^{LN}-CH₂-**或*-O-CH₂-O-CH₂-**、*-S-S-CH₂-**、*-NR^L_N-CO-**、*-NR^{LN}-CO-NR^{LN}-CH₂-**為較佳，*-O-CH₂-**、*-O-CH₂-CH₂-**、*-O-NH-CH₂-**、*-O-N(CH₃)-CH₂-**或*-O-CH₂-O-CH₂-**、*-S-S-CH₂-**、*-N(Me)-CO-**、*-NH-CO-NH-CH₂-**為更佳。

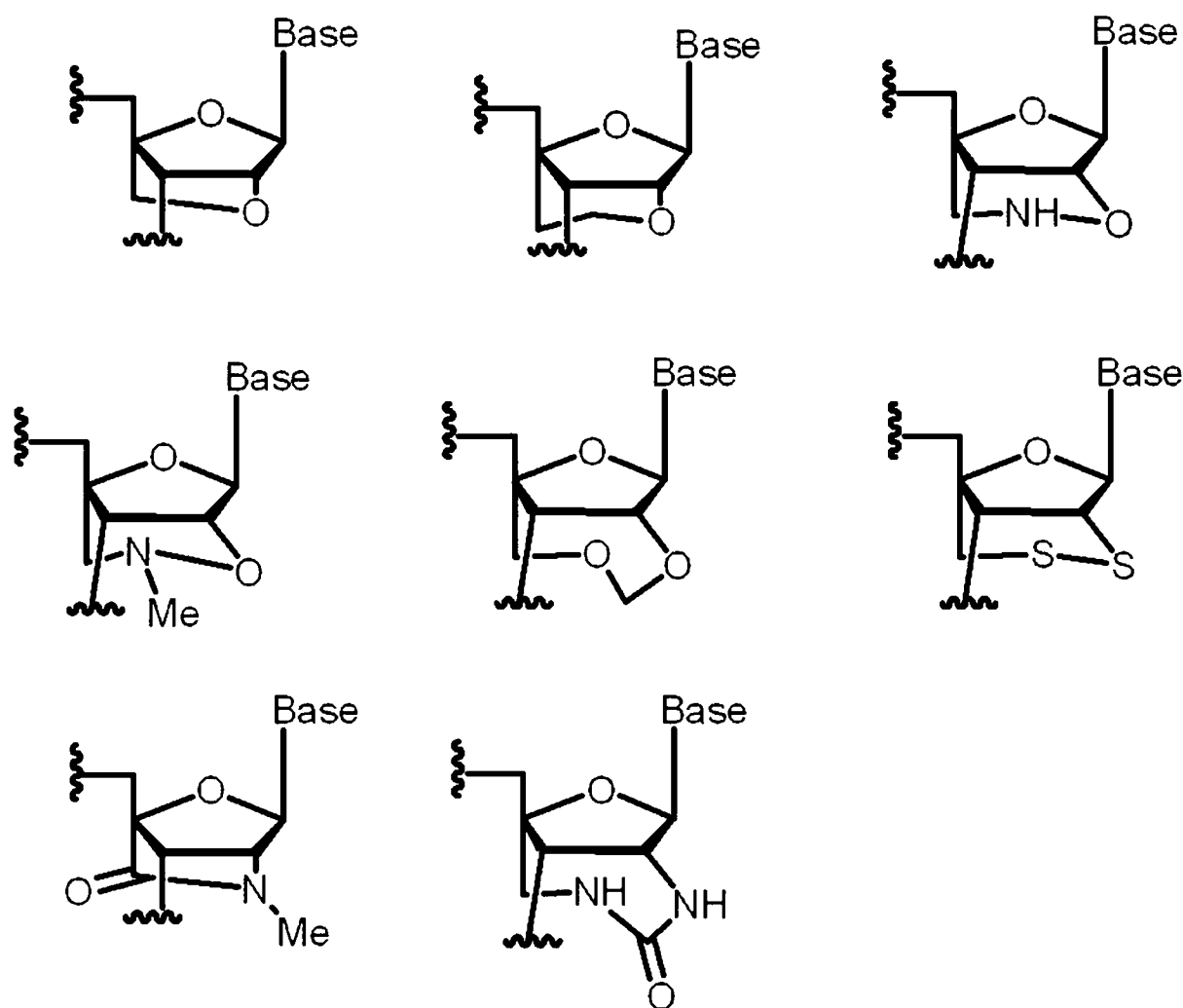
R^{LN} 表示氫原子或碳數 1~6 的烷基，*表示與核糖結構的 2' 位的鍵結部

分，**表示與核糖結構的 4' 位的鍵結部位。

【0175】 作為 2' 位與 4' 位交聯之核苷，例如可以舉出化合物，但是並不限定於該等。

Me 表示甲基，Base 表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，波浪線表示與其他部分的鍵結部位。

【0176】 [化學式 47]



【0177】 R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基($-BH_3$)。從反應性及產率的觀點考慮，氧原子為較佳。

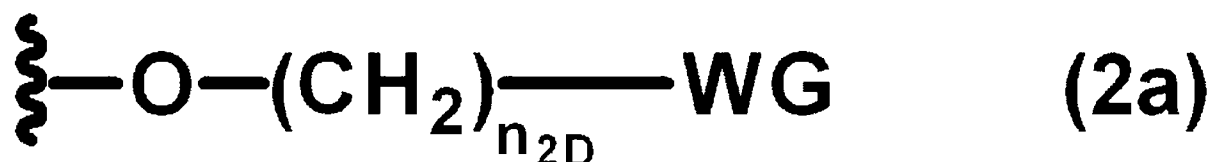
【0178】 R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羥基、經取代或未經取代的巯基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基。

作為取代基，例如可以舉出鹵素原子、烷基、芳香族基取代烷基、烷氧基、醯基、烷氧基烷基、羥基、胺基、單烷基胺基、二烷基胺基、羧基、氰基及硝基等。

【0179】 作為 R^2 ，經取代或未經取代的羥基為較佳，具有取代基之羥基為較佳。作為羥基的取代基，可以較佳地舉出與 P^1 的保護基相同的基團，該等中，1-硝基乙基或 1-氰基乙基為較佳，1-氰基乙基為更佳。

從反應性及產率的觀點考慮， R^2 為下述式(2a)所表示之基團為更佳。

【0180】 [化學式 48]



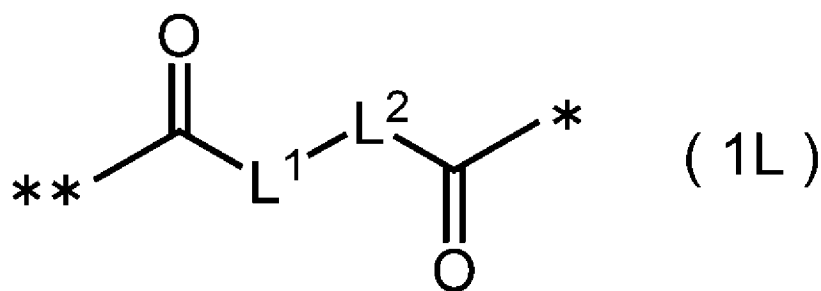
【0181】 式(2a)中， n_{2D} 表示 1~5 的整數，WG 表示拉電子基團，波浪線表示上述式(2)中的與磷原子的鍵結部分。

作為拉電子基團，可以舉出氰基及硝基等。 n_{2D} 為 1~4 為較佳，1~3 為更佳，1 或 2 為進一步較佳，2 為特佳。

從產率優異之觀點考慮，式(2)中之 R^1 為氧原子或硫原子且 R^2 為經取代或未經取代的羥基為較佳，式(2)中之 R^1 為氧原子且 R^2 為上述式(2a)所表示之基團為更佳。

【0182】 式(2)中之 L 為下述式(1L)所表示之基團為較佳。

【0183】 [化學式 49]



【0184】 式(1L)中，*表示與 Y^A 的鍵結位置，**表示與核糖結構的 3 位中之氧原子的鍵結位置，

L^1 表示碳數 1~22 的伸烷基，

L^2 表示單鍵或 $\#-C(=O)N(R^{2L})-R^{1L}-N(R^{3L})-##$ ，#表示與 L^1 的鍵結位置，##表示與 $C=O$ 的鍵結位置， R^{1L} 表示碳數 1~22 的伸烷基， R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或碳數 1~22 的烷基， R^{2L} 及 R^{3L} 可以相互鍵結而形成碳數 1~22 的伸烷基。

【0185】 作為上述式(1L)所表示之 L 的較佳態樣，式(1L)中， L^1 表示伸乙基或 $CH_2-O-1,4$ -伸苯基- $O-CH_2$ ，並且 L^2 表示單鍵或者表示 $\#-C(=O)N(R^{2L})-R^1-N(R^{3L})-##$ 。

上述#表示與 L^1 的鍵結位置，##表示與 $C=O$ 的鍵結位置， R^{1L} 表示碳數 1~碳數 6 的伸烷基， R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或碳數 1~碳數 6 的烷基， R^{2L} 及 R^{3L} 可以相互鍵結而形成碳數 1~碳數 6 的伸烷基。

【0186】 作為上述式(1L)所表示之 L 的另一較佳態樣，式(1L)中， L^1 表示伸乙基，並且 L^2 為表示單鍵之基團。

【0187】 作為上述式(1L)所表示之 L 的另一較佳態樣，式(1L)中， L^1 表示伸乙基，並且 L^2 中的 $N(R^{2L})-R^1-N(R^3)$ 部分為表示伸哌嗪基之基團。

【0188】 作為上述式(1L)所表示之 L 的又一較佳態樣，式(1L)中， L^1

表示伸乙基，並且 L^2 為 $\#-C(=O)N(R^{2L})-R^{1L}-N(R^{3L})-##$ 所表示之基團。上述 $\#$ 表示與 L^1 的鍵結位置， $##$ 表示與 $C=O$ 的鍵結位置， R^{1L} 表示戊烯基或伸己基， R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或甲基。

【0189】 從容易獲得且低成本的觀點考慮，上述 L 為琥珀醯基($** -C(=O)-CH_2-CH_2-C(=O)-*$)為特佳。

【0190】 作為式(2)所表示之化合物的較佳態樣，為如下化合物，亦即，式(2)中， m 為 0， n 為 1 或 2，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環， $Base$ 為可以分別被保護的胞嘧啶基、尿嘧啶基、胸腺嘧啶基、腺嘌呤基或鳥嘌呤基， P^1 為二(碳數 1~6 的烷氧基)三苯甲基或單(碳數 1~6 烷氧基)三苯甲基， X 為氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團， L 具有式(1L)所表示之結構式， Y^A 及 R^A 與在式(1)中作為較佳態樣而示出之各基團的組合相同。

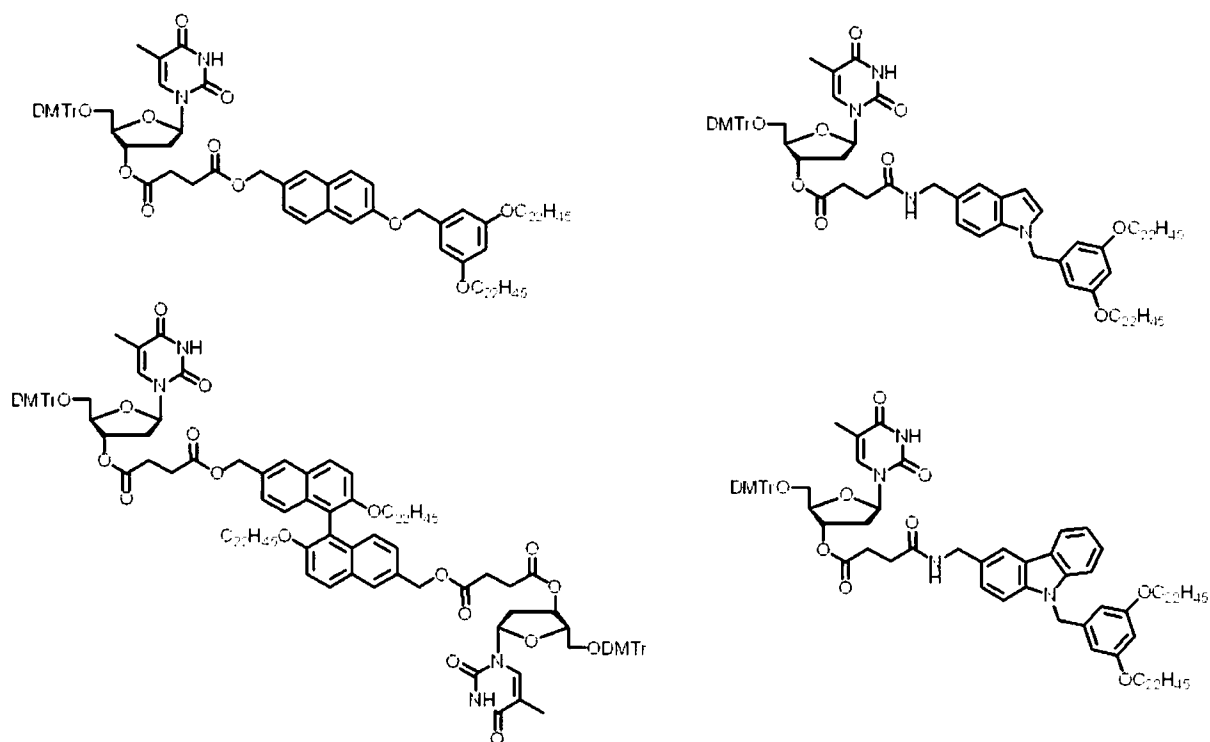
【0191】 作為上述式(2)所表示之化合物的另一較佳態樣，為如下化合物，亦即，式(2)中， m 為 0， n 為 1 或 2，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環， $Base$ 為可以分別被保護的胞嘧啶基、尿嘧啶基、胸腺嘧啶基、腺嘌呤基或鳥嘌呤基， P^1 為二甲氧基三苯甲基或單甲氧基三苯甲基， X 為氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團， L 具有式(1L)所表示之結構式， Y^A 及 R^A 與在式(1)中作為較佳態樣而示出之各基團的組合相同。

【0192】 作為上述式(2)所表示之化合物的又一較佳態樣，為如下化合物，亦即，式(2)中， m 為 0， n 為 1 或 2，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環， $Base$ 為可以分別被保護的胞嘧啶基、尿嘧啶基、胸腺嘧啶

基、腺嘌呤基或鳥嘌呤基， P^1 為二甲氧基三苯甲基， X 為氫原子或氟原子， L 具有式(1L)所表示之結構式， Y^A 及 R^A 與在式(1)中作為較佳態樣而示出之各基團的組合相同。

【0193】 以下，舉出式(2)所表示之化合物的具體例，但是並不限定於該等，這是不言而喻的。再者，DMTr 表示二甲氧基三苯甲基。

【0194】 [化學式 50]



【0195】 本揭示之核酸化合物的製造方法中，上述 P^1 表示能夠用弱酸脫保護的羥基保護基，並且使用依序包括如下步驟之液相合成法(以下，亦稱為“液相合成方法 A”。)為較佳，

步驟 A：將上述式(1)所表示之結構鍵結於核糖結構的 3 位末端而成之核酸化合物中之核糖結構的 5 位末端脫保護之步驟(以下，亦稱為“脫保護步驟”。)；

步驟 B：使上述步驟 A 中所獲得之核酸化合物、與核糖結構的 3 位被

亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合之步驟(以下，亦稱為“核酸延伸步驟”)；

步驟 C：使氧化劑或硫化劑對上述步驟 B 中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵之步驟(以下，亦稱為“氧化或硫化步驟”)；及

步驟 D：使上述步驟 C 中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟(以下，亦稱為“沉澱步驟”)。

【0196】 又，作為本揭示之核酸化合物的製造方法的另一態樣，上述 P¹ 表示氫原子，並且使用依序包括如下步驟之液相合成法(以下，亦稱為“液相合成方法 B”)為較佳，

步驟 B：使上述式(1)所表示之結構鍵結於核糖結構的 3 位末端而成之核酸化合物、與核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的羥基保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合之步驟；

步驟 C：使氧化劑或硫化劑對上述步驟 B 中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵之步驟；

步驟 A：將上述步驟 C 中所獲得之核酸化合物的 5 位末端的保護基脫保護之步驟；及

步驟 D：使上述步驟 A 中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟。

本揭示之核酸化合物的製造方法中，藉由使用按特定順序包括脫保護

步驟、核酸延伸步驟及沉澱步驟之液相合成法而產率優異。

以下，對液相合成方法 A 及液相合成方法 B 的各步驟進行詳細說明。

再者，關於各步驟的說明，設為在液相合成方法 A 及液相合成方法 B 中通用者。

【0197】 <<步驟 A；脫保護步驟>>

本揭示之核酸化合物的製造方法中之脫保護步驟為將核酸化合物的 5 位末端的保護基脫保護之步驟。

將 5 位末端的保護基脫保護之核酸化合物可以為核糖結構的 3 位末端與上述式(1)所表示之結構鍵結而成之核酸化合物，亦可以為藉由核酸延伸步驟及氧化或硫化步驟所獲得之核酸化合物。

本揭示之核酸化合物的製造方法中之脫保護步驟為藉由添加酸來將 5 位末端的保護基脫保護之步驟為較佳。

在脫保護步驟之後具有核酸延伸步驟之情況下，本揭示之核酸化合物的製造方法中之脫保護步驟包括如下步驟為更佳，亦即，在藉由添加酸來去除 5 位末端的羥基保護基之後，藉由添加有機鹼基來進行中和。

【0198】 作為用於去除核糖結構的 5 位末端的羥基保護基之酸，只要能夠實現羥基保護基的去除，則並無特別限定，可以舉出三氟乙酸、二氯乙酸、三氟甲磺酸、三氯乙酸、甲磺酸、鹽酸、乙酸及對甲苯磺酸等。

從脫保護反應性的觀點考慮，作為酸，三氟乙酸、二氯乙酸、三氟甲磺酸或三氯乙酸為較佳，三氟乙酸、二氯乙酸或三氟甲磺酸為更佳，三氟乙酸或三氟甲磺酸為進一步較佳，三氟乙酸為特佳。

該等酸可以用後述非極性溶劑進行稀釋來使用。又，可以組合上述酸與

特定鹼基來適當調整酸度並使用。

作為酸的使用量，相對於以脫保護為目的之核酸化合物 1 莫耳，1 莫耳～100 莫耳為較佳，1 莫耳～40 莫耳為更佳。

【0199】 脫保護步驟在不影響反應的溶劑中進行為較佳。

作為在脫保護步驟中所使用之溶劑，從脫保護反應性的觀點考慮，對核酸化合物之溶解度高的非極性溶劑為較佳。

作為上述非極性溶劑，具體而言，可以舉出氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等鹵素系溶劑；苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯等芳香族系溶劑；乙酸乙基、乙酸異丙基等酯系溶劑；己烷、戊烷、庚烷、辛烷、壬烷、環己烷等脂肪族系溶劑；二乙醚、環戊基甲醚、第三丁基甲基醚等非極性醚系溶劑。該等溶劑可以以適當比例混合 2 種以上來使用。

又，只要能夠溶解核酸化合物，則可以向上述非極性溶劑以適當的比例混合乙腈、丙腈等腈系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基哌啶酮等醯胺系溶劑等極性溶劑來使用。

作為非極性溶劑，其中，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、己烷、戊烷、庚烷、壬烷、環己烷、乙酸乙基、乙酸異丙基、第三丁基甲基醚、環戊基甲醚或該等組合等為較佳，氯仿、二氯甲烷或甲苯為特佳。

【0200】 在脫保護步驟中，作為溶劑中的核酸化合物的含量，只要溶解於其中，則並無特別限定，相對於溶劑的總質量，1 質量%～30 質量%為較佳。

在脫保護步驟中，從在液相中連續進行除了脫保護步驟以外的步驟之

觀點考慮，在核糖結構的 5 位末端的羥基保護基的去除反應過程中或去除反應之後，使用陽離子捕捉劑為較佳。

【0201】 作為陽離子捕捉劑，只要不進行基於被去除之保護基之再保護(原料返回)，則並無特別限定。

【0202】 在脫保護步驟中，作為陽離子捕捉劑的使用量，相對於核酸化合物 1 莫耳，使用 1 莫耳～50 莫耳為較佳，更佳為 5 莫耳～20 莫耳。

陽離子捕捉劑可以單獨使用 1 種，亦可以同時使用 2 種以上。

【0203】 關於脫保護步驟中之反應溫度，只要能夠進行反應，則並無特別限定， -10°C ～ 50°C 為較佳， 0°C ～ 40°C 為更佳。

關於反應時間，依據核酸化合物的種類、酸的種類、溶劑的種類及反應溫度等而不同，5 分鐘～5 小時為較佳。

【0204】 在本揭示之核酸化合物的製造方法中，在脫保護步驟之後具有縮合步驟之情況下，從抑制核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物的脫保護之觀點考慮，去除或中和用於去除羥基保護基之酸為較佳，藉由有機鹼基中和用於去除羥基保護基之酸為更佳。

作為用於中和之有機鹼基化合物，可以較佳地舉出能夠中和上述酸且所獲得之鹽能夠作為縮合劑而發揮功能者。

從良好地進行反應等觀點考慮，作為有機鹼基，吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、苯并咪唑、1,2,4-三唑、N-苯基咪唑、2-胺基-4,6-二甲基嘧啶、1,10-啡啉、咪唑、N-甲基咪唑、2-氯苯并咪唑、2-溴苯并咪唑、2-甲基咪唑、2-苯基苯并咪唑、N-苯基苯并咪唑或 5-硝基苯并咪唑為較佳，吡啶、2,4,6-三甲

基吡啶、苯并咪唑、1,2,4-三唑、N-苯基咪唑、N-甲基咪唑、2-胺基-4,6-二甲基嘧啶或 1,10-啡啉為更佳，吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、苯并咪唑、1,2,4-三唑或 N-苯基咪唑為進一步較佳，吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、苯并咪唑或 1,2,4-三唑為特佳，吡啶、2,4,6-三甲基吡啶或苯并咪唑為最佳。

【0205】 在脫保護步驟中，有機鹼基的使用量相對於酸 1 莫耳，使用 1 莫耳～10 莫耳為較佳，1 莫耳～3 莫耳為更佳。

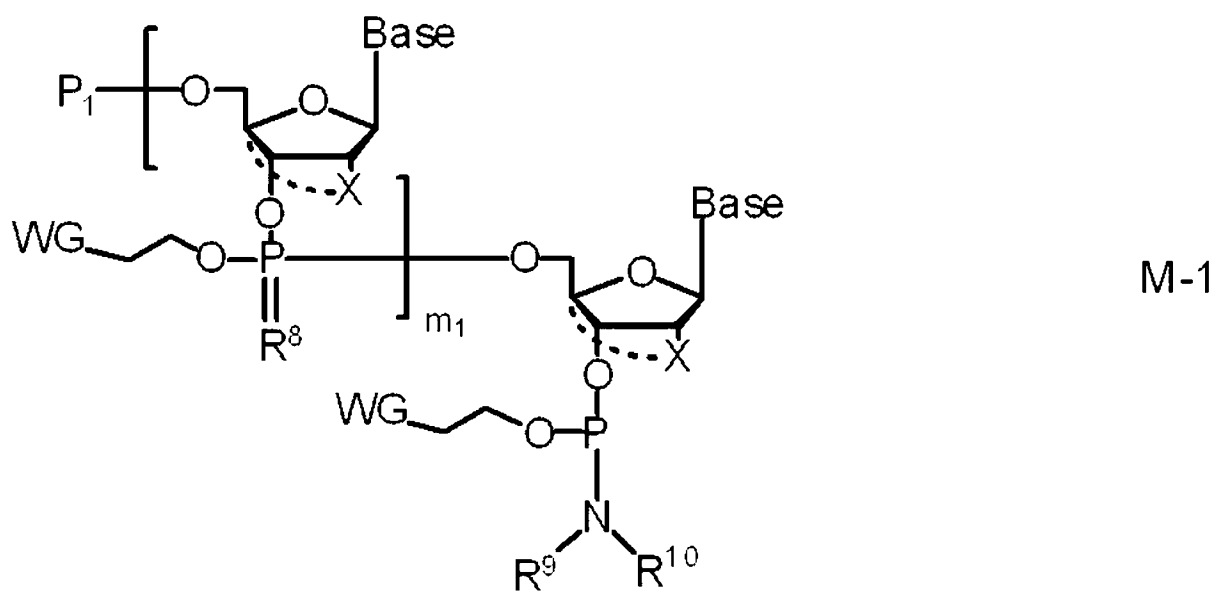
在脫保護步驟中，作為酸與有機鹼基的組合，三氟乙酸與吡啶、三氟乙酸與 2,4,6-三甲基吡啶或三氟甲磺酸與苯并咪唑為較佳。

【0206】 <<步驟 B；核酸延伸步驟>>

本揭示之核酸化合物的製造方法中之核酸延伸步驟為如下步驟，亦即，使上述式(1)所表示之結構鍵結於 3 位末端而成之核酸化合物、與核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合。

【0207】 作為用於核酸延伸步驟中之、核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物，下述式 M-1 所表示之化合物為較佳。

【0208】 [化學式 51]



【0209】 式 M-1 中，P¹ 表示羥基保護基，WG 表示拉電子基團，X 分別獨立地表示氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，R⁸ 表示氧原子或硫原子，R⁹ 及 R¹⁰ 分別獨立地表示烷基或與相鄰之氮原子一同形成之 5 員或 6 員的飽和環狀胺基，m1 表示 0 以上的整數。

P¹、X 及 m1 的含義與式(2)中的 P¹、X 及 m1 的含義相同，較佳態樣亦相同。作為拉電子基團，可以舉出氰基及硝基等。

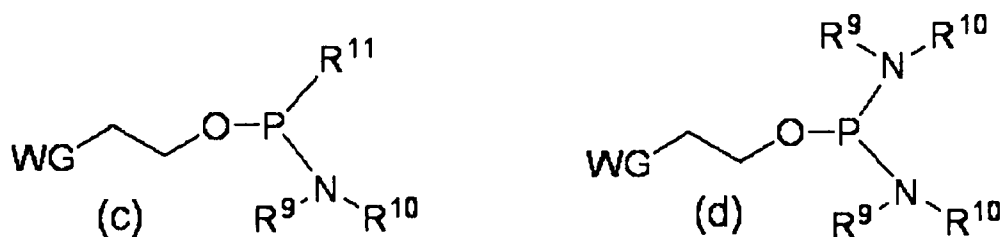
R⁹ 及 R¹⁰ 中之飽和環狀胺基除了氮原子以外還可以具有 1 個氧原子或硫原子作為環構成原子。

在式 M-1 所表示之化合物中，在 m1 為 1 之情況下，亦即，其為 5 位被 P¹ 保護且 3 位被亞磷醯胺化之核苷。

【0210】 關於用於核酸延伸步驟中之、核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物，能夠依據使下述通式(c)或式(d)所表示之亞磷醯胺化試劑與核糖結構的 5 位被 P¹ 保護且核糖結構的 3 位的羥基未被保護的 m1 個聚合而獲得之核苷酸進行反應

之公知的方法(M.H.Caruthers et al., Method in Enzymology 1987, 154, 287-313; S.L.Beaucage and M.H.Caruthers, Tetrahedron Letters 1981, 22, 1859-1862.)來製造。

【0211】 [化學式 52]



【0212】 式(c)及(d)中，R¹¹ 表示鹵素原子，WG、R⁹ 及 R¹⁰ 的含義與式 M-1 中的 WG、R⁹ 及 R¹⁰ 的含義相同。

【0213】 核酸延伸步驟在不影響反應的溶劑中進行為較佳。具體而言，可以舉出與上述脫保護步驟(1)相同的非極性溶劑。

又，只要能夠溶解核糖結構的 5 位的羥基保護基 P¹ 被去除之核酸化合物，則可以向上述非極性溶劑以適當的比例混合乙腈、丙腈等腈系溶劑；丙酮、2-丁酮等酮系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮等醯胺系溶劑；1,4-二噁烷、四氫呋喃等極性醚系溶劑；二甲基亞砷等亞砷系溶劑來使用。

在該情況下，作為極性溶劑，醯胺系溶劑、腈系溶劑及該等組合為較佳，乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮及該等組合為更佳，乙腈為特佳。

極性溶劑可以添加為核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且核糖結構的 5 位被保護之核酸化合物、縮合劑等溶液。

【0214】 作為核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位被 P¹ 保護之核酸

化合物的使用量，相對於上述脫保護步驟中所獲得之核糖結構的 5 位的 P¹ 被去除之核酸化合物 1 莫耳，1 莫耳～10 莫耳為較佳，更佳為 1 莫耳～5 莫耳。

【0215】 關於核酸延伸步驟中之反應溫度，只要能夠進行反應，則並無特別限定，0°C～100°C為較佳，20°C～50°C為更佳。

關於核酸延伸步驟中之反應時間，能夠依據進行縮合之核酸化合物的種類、反應溫度等適當設定，5 分鐘～24 小時為較佳。

【0216】 <<步驟 C；氧化或硫化步驟>>

本揭示之核酸化合物的製造方法中之氧化或硫化步驟為如下步驟，亦即，使氧化劑或硫化劑對氧化或硫化步驟之前的步驟中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵。

【0217】 作為用於氧化或硫化步驟中之“氧化劑”，只要能夠將亞磷酸三酯鍵氧化成磷酸三酯鍵而不氧化其他部位，則並無特別限定，使用碘、(1S)-(+)-(10-莰基(camphanyl)磺醯基)氧氮環丙烷、第三丁基過氧化氫(TBHP)、過氧化 2-丁酮、1,1-二氫過氧環十二烷、雙(三甲基甲矽烷基)過氧化物及間氯過氧苯甲酸為較佳。

從能夠實現良好的氧化反應等觀點而言，碘、(1S)-(+)-(10-莰基磺醯基)氧氮環丙烷、第三丁基過氧化氫、過氧化 2-丁酮及 1,1-二氫過氧環十二烷為更佳，碘、(1S)-(+)-(10-莰基磺醯基)氧氮環丙烷、第三丁基過氧化氫及過氧化 2-丁酮為進一步較佳，碘及第三丁基過氧化氫為更進一步較佳，碘為特佳。

上述氧化劑能夠用適當的溶劑進行稀釋以使其濃度成為 0.05(莫耳/L)(以下，有時亦稱為“M”。)～2M 來使用。

作為上述稀釋溶劑，只要為對反應呈惰性的溶劑，則並無特別限定，可以舉出吡啶、THF、二氯甲烷、水或該等任意的混合溶劑。

其中，例如使用碘/水/吡啶-THF 或碘/吡啶-乙酸、過氧化劑(TBHP)/二氯甲烷或第三丁基過氧化氫/壬烷為較佳。

【0218】 作為用於氧化或硫化步驟中之“硫化劑”，只要能夠將亞磷酸三酯鍵轉換成硫代磷酸三酯鍵，則並無特別限定，使用 3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)、3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮-1,1-二氧化物(Beaucage 試劑)、3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮、苯基乙醯基二硫化物(PADS)、二硫化四乙胺甲硫醯基(TETD)、3-胺基-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(ADTT)及硫黃為較佳。

從能夠進行良好的反應等觀點而言，3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)、3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮-1,1-二氧化物(Beaucage 試劑)、3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮及苯基乙醯基二硫化物(PADS)為更佳，3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮及 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮-1,1-二氧化物為進一步較佳，3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮為特佳。

硫化劑能夠用適當的溶劑進行稀釋以使其濃度成為 0.05M～2M 來使用。

作為稀釋溶劑，只要為對反應呈惰性的溶劑，則並無特別限定，例如可以舉出二氯甲烷、乙腈、吡啶或該等任意的混合溶劑。

【0219】 氧化劑或硫化劑的使用量相對於核酸延伸步驟中所獲得之核酸化合物 1 莫耳，使用 1 莫耳～50 莫耳為較佳，更佳為 1 莫耳～5 莫耳。

關於氧化或硫化步驟中之反應溫度，只要能夠進行反應，則並無特別限定，0℃～100℃為較佳，20℃～50℃為更佳。

關於反應時間，能夠依據核酸延伸步驟中所獲得之核酸化合物的種類、所使用之氧化劑或硫化劑的種類、反應溫度等適當設定，1 分鐘～3 小時為較佳。

【0220】 <<步驟 D；沉澱步驟>>

本揭示之核酸化合物的製造方法中之沉澱步驟為使沉澱步驟之前的步驟中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟。

作為使沉澱步驟中之步驟 C 中所獲得之核酸化合物沉澱之方法，使用極性溶劑使其沉澱之方法為較佳。

作為上述極性溶劑，例如可以舉出甲醇、乙醇、異丙醇等醇系溶劑；乙腈、丙腈等腈系溶劑；丙酮、2-丁酮等的酮系溶劑；1,4-二噁烷、四氫呋喃等極性醚系溶劑；二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基哌啶酮等醯胺系溶劑、二甲基亞砷等亞砷系溶劑；水等以及該等 2 種以上的混合溶劑。

上述極性溶劑中，醇系溶劑或腈系溶劑為較佳，甲醇或乙腈為更佳。

作為沉澱步驟中之極性溶劑，尤其，從實際應用的觀點考慮，甲醇為較佳。極性溶劑可以包含水，以使目標物在極性溶劑中的損失最小化。尤其，在使用乙腈作為極性溶劑之情況下，存在目標物溶解於極性溶劑而損失增加之傾向，藉由使用包含少量水之乙腈，能夠使其損失最小化。

在該情況下，極性溶劑中的水的含量為 1 體積%(v/v)～10 體積%(v/v)

為較佳，3 體積%(v/v)～8 體積%(v/v)為更佳。若極性溶劑中的水的含量為 1 體積%以上，則能夠抑制目標物在極性溶劑中的損失，若極性溶劑中的水的含量為 10 體積%以下，則存在容易去除極性溶劑中的無用物的傾向。

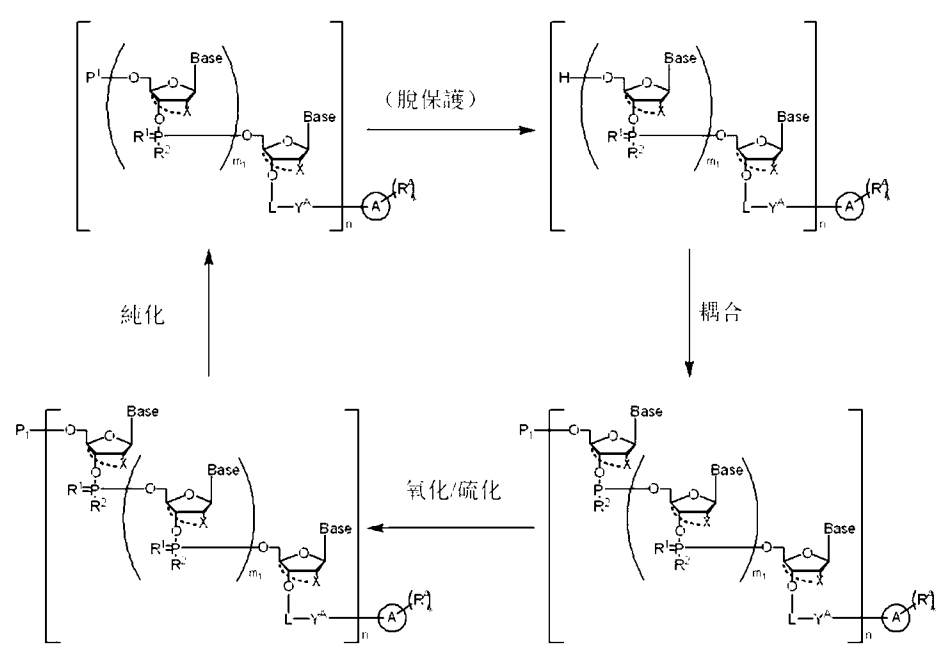
【0221】 在使用碘作為氧化劑之情況下，可以使用使硫代硫酸鈉(海波(hypo))在作為沉澱溶劑之甲醇中飽和之溶液。藉此，能夠去除基於碘之著色，從而能夠高純度地單離核糖結構的 5 位被保護之核酸化合物。

在使用了硫化劑之情況下，可以使用使 3 價的磷試劑(例如，亞磷酸三甲酯、亞磷酸三乙酯、三(2-羧乙基)磷基等)及海波等還元劑在作為沉澱溶劑之甲醇中飽和之溶液。藉此，能夠高純度地單離核糖結構的 5 位被保護之核酸化合物。

【0222】 作為包括上述步驟 A～D 之核酸化合物的製造方法，例如可以舉出下述方法，但是並無特別限定。

再者，在下述方法中， R^1 、 R^2 、X、m1、L、 Y^A 、n、環 A 及 R^A 的含義與式(2)中的 R^1 、 R^2 、X、m1、L、 Y^A 、n、環 A 及 R^A 的含義相同。

【0223】 [化學式 53]



【0224】 本揭示之核酸化合物的製造方法中，藉由將上述步驟 A～D 反覆進行所期望的次數，能夠以高純度且高產率獲得目標核酸化合物。

【0225】 << 步驟 E；核酸化合物單離步驟 >>

本揭示之核酸化合物的製造方法在上述步驟 A～步驟 D 之後，還包括如下步驟為較佳，亦即，進行步驟 D 中所獲得之核酸化合物中之各保護基的脫保護，並單離核酸化合物。

作為核酸鹼基的保護基的脫保護的方法，例如可以為依據 PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS、第 3 版、JOHNWILLY & SONS 出版(1999 年)等中所記載之脫保護方法來去除保護基之步驟。

具體而言，關於作為核酸鹼基的保護基之苯氧基乙醯基、乙醯基等及保護磷酸骨架之氰基乙基等，能夠藉由用氨水、氨水/乙醇溶液或氨水與甲胺水溶液的混合液進行處理來去除。

又，關於核苷酸的 5 位的羥基保護基，能夠藉由用在 A 步驟中所使用之酸或將它們適當稀釋而獲得之溶液進行處理來去除。

不具有保護基、亦即核糖結構的 5 位的 P^I 為氫原子之核苷酸等係輕易地藉由酶而易於被分解，因此在空氣清潔度管理下單離核酸化合物為較佳。

【0226】 又，關於式(1)所表示之結構的脫保護的條件，能夠按照式(2)中的 L 適當設定。

作為式(1)所表示之化合物的結構的條件，例如在式(1)中的 L 為式(1L)之情況下，使用了鹼基性化合物之脫保護方法為較佳，能夠藉由用氨水、氨水/乙醇溶液或氨水與甲胺水溶液的混合液進行處理來去除。

【0227】 關於藉由本揭示之核酸化合物的製造方法所獲得之作為最終目標物之核酸化合物，能夠依據核酸化合物的合成方法中常用之方法來進行單離純化。例如，藉由對反應混合物進行萃取清洗、結晶、層析等，能夠對作為最終目標物之核酸化合物進行單離純化。

【0228】 關於進行上述各步驟中之反應的確認，均能夠適用與通常的液相有機合成反應相同的方法。亦即，能夠使用薄層矽膠層析法及高效液相層析法等來追蹤反應。

【0229】 藉由步驟(D)或步驟(E)所獲得之核酸化合物還能夠藉由進一步實施合成反應來衍生出所期望的核酸化合物衍生物。

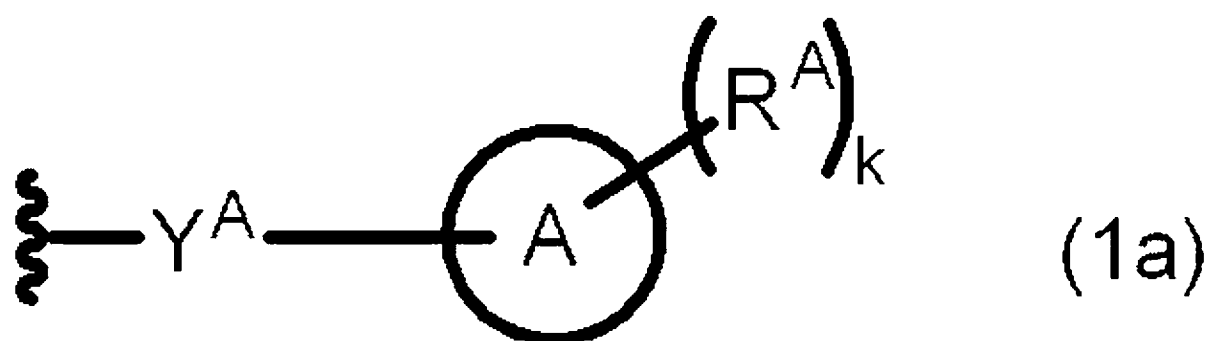
藉由本揭示之核酸化合物的製造方法進行製造之核酸化合物能夠用於各種人體用或動物用藥劑(RNA、DNA、寡核酸藥物等)、功能性食品、特定保健食品、食品、化學產品(Chemical products)、生物用或工業用高分子材料等各種用途中。

【0230】 (核酸化合物)

本揭示之核酸化合物為核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者的羥基被下

述式(1a)所表示之結構保護之核酸化合物。

【0231】 [化學式 54]



【0232】 式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NRCR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，上述 R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

波浪線部分及*表示與核糖結構的 3 位或 5 位的羥基的鍵結位置或與其他結構的鍵結位置，

**表示與環 A 的鍵結位置，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

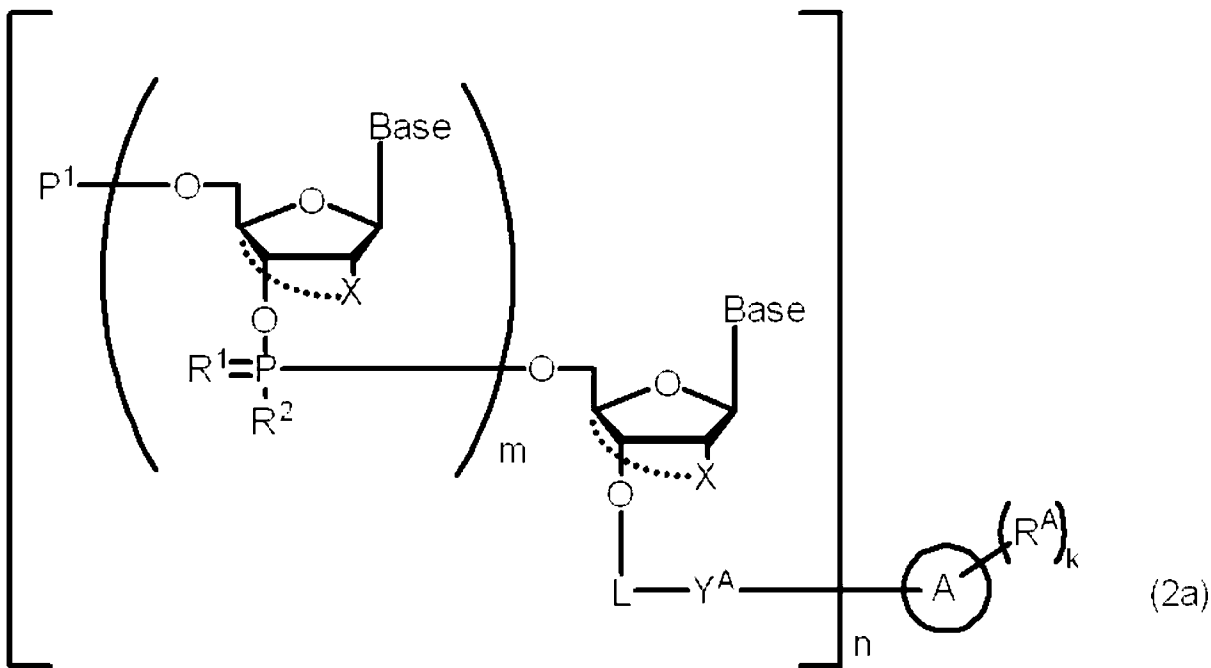
【0233】 本揭示之核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者被上述式(1a)所表示之結構保護之核酸化合物為新穎的化合物，且能夠較佳地用於核酸化合物的製造中。

本揭示之化合物中之式(1a)所表示之結構與在上述本揭示之核酸化合物的製造方法中的上述式(1)所表示之結構相同，且除了後述較佳態樣以外的較佳態樣亦相同。

【0234】 又，上述式(1a)所表示之結構能夠以與上述式(1)所表示之結構相同的方式進行合成。

【0235】 被上述式(1a)所表示之結構保護之核酸化合物為下述式(2a)所表示之化合物為較佳。

【0236】 [化學式 55]



【0237】 式(2a)中， m 表示 0 以上的任意整數，
 n 表示 1~6，
 $Base$ 分別獨立地表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，
 P^1 表示氫原子或保護基，
 R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基，
 R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羥基、經取代或未經取代的巯基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基，
 X 分別獨立地表示氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，

L 分別獨立地表示單鍵或 2 價的連結基，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環或芳香族雜環，

Y^A 分別獨立地表示單鍵、 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，

*表示與 L 的鍵結位置，

**表示與環 A 的鍵結位置，

R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【0238】 式(2a)中，m、n、Base、 P^1 、 R^2 、X、 R^1 、L、環 A、 Y^A 及 R^A 的含義與上述式(2)中的 m、n、Base、 P^1 、 R^2 、X、 R^1 、L、環 A、 Y^A 及 R^A 的含義相同，較佳態樣亦相同。

【0239】 又，上述式(2a)所表示之化合物能夠以與上述式(2)所表示之化合物相同的方式進行合成。

[實施例]

【0240】 以下，舉出實施例對本發明的實施形態進行進一步具體地說明。關於以下實施例所示之材料、使用量、比例、處理內容及處理順序等，只要不脫離本發明的實施形態的宗旨，則能夠進行適當地變更。從而，本發明的實施形態的範圍並不限定於以下所示之具體例。再者，除非另有說明，則“份”、“%”為質量基準。

【0241】 除非另有說明，則基於管柱層析法之純化使用了自動純化裝

置 ISOLERA(Biotage 公司製)或中壓液相層析法 YFLC-Wprep2XY.N(Yamazen Co., Ltd.製)。

除非另有說明，則矽膠管柱層析法中之載體使用了 SNAPKP-Sil Cartridge(Biotage 公司製)、HI-FLASH COLUMNSW001、W002、W003、W004 或 W005(YAMAZEN CORPORATION.製)。

用於管柱層析法之洗提液之混合比為體積比。例如，“己烷:乙酸乙酯的梯度洗提=50:50~0:100”是指使 50%己烷/50%乙酸乙酯的洗提液最終變成 0%己烷/100%乙酸乙酯的洗提液。

又，例如，“己烷:乙酸乙酯的梯度洗提=50:50~0:100、甲醇:乙酸乙酯的梯度洗提=0:100~20:80”是指使 50%己烷/50%乙酸乙酯的洗提液變成 0%己烷/100%乙酸乙酯的洗提液之後，將洗提液切換成 0%甲醇/100%乙酸乙酯的洗提液，最終變成 20%甲醇/80%乙酸乙酯的洗提液。

【0242】 關於 MS 光譜，使用 ACQUITY SQD LC/MS System(Waters Corporation.製、離子化法：ESI(ElectroSpray Ionization、電噴灑離子化)法)進行了測定。

關於 NMR 光譜，使用四甲矽烷作為內部基準，且使用 Bruker AV300 (Bruker 公司製、300MHz)或 Bruker AV400(Bruker 公司製、400MHz)進行了測定，並將所有 δ 值均以 ppm 表示。

又，在實施例中所使用之縮寫為如下。

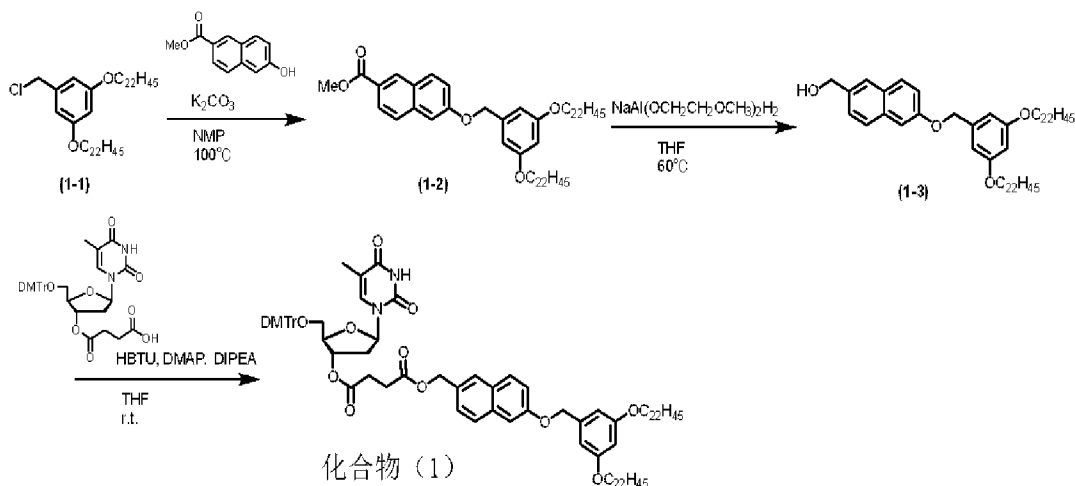
- TFA：三氟乙酸
- NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮
- THF：四氫呋喃

- HBTU：O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽
- DMAP：N,N-二甲基-4-胺基吡啶
- DIPEA：N,N-二異丙基乙胺
- EDC：1,2-二氯乙烷
- DCM：二氯甲烷

【0243】 (化合物(1)；核苷的合成)

依據下述方法，合成了化合物(1)。

【0244】 [化學式 56]



【0245】 關於中間物(1-1)，藉由歐洲專利申請公開第 2518041 號公報的 0216 段中所記載的方法進行了合成。

將中間物(1-1)(12.00g、15.5mmol)、6-羥基-2-萘甲酸甲酯(6.26g、30.9mmol)、碳酸鉀(8.55g、61.9mmol)及作為溶劑的 N-甲基吡咯啶酮(155mL)進行混合，從而獲得了反應溶液。將所獲得之反應溶液以 $100^\circ C$ 在氮氣下攪拌了 4 小時。在反應結束之後，將反應溶液冷卻至室溫($25^\circ C$)，用環戊基甲醚進行稀釋，並使用分液漏斗進行了水洗。將藉由向所獲得之有機層中添加甲醇

而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了中間物(1-2)(13.8g、產率 95%)。

將中間物(1-2)(4.00g、4.25mmol)及作為溶劑的四氫呋喃(66mL)進行混合，並以 30°C進行攪拌之後，使用滴加漏斗滴加了氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉甲苯溶液(3.6M)(3.5mL、12.8mmol)。在滴加之後，將反應溶液以 30°C在氮氣下攪拌了 2 小時。在反應結束之後，一邊以 30°C進行攪拌，一邊緩慢滴加了酒石酸鉀鈉飽和水溶液(50mL)。在滴加之後，去除水相，將藉由向所獲得之有機層中添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了中間物(1-3)(3.87g、產率 99%)。

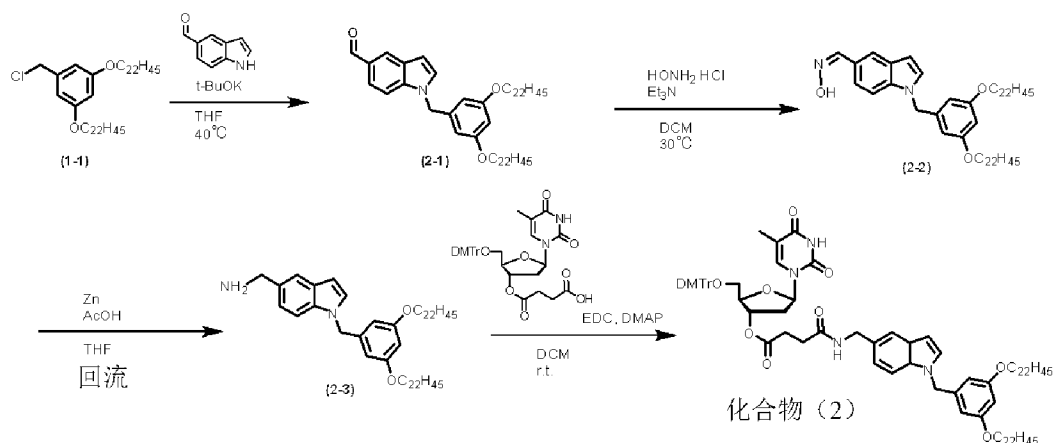
將中間物(1-3)(190mg、0.21mmol)、5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)胸苷-3'-O-琥珀酸的三乙胺鹽(186mg、0.25mmol)及作為溶劑的二氯甲烷(25mL)進行混合，並在室溫(25°C)下進行攪拌之後，添加了 N,N-二甲基胺基吡啶(40mg、0.33mmol)、二異丙基乙胺(57μL、0.33mmol)及 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎗 3-氧化物六氟磷酸鹽(123mg、0.33mmol)。在添加之後，將反應溶液在氮氣下攪拌了一夜。在反應結束之後，將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(1)(379mg、產率 98%)。

ESI-MS：[M-H]⁻=1538

【0246】 (化合物(2)；核苷的合成)

依據下述方法，合成了化合物(2)。

【0247】 [化學式 57]



【0248】 將中間物(1-1)(8.00g、10.3mmol)、吲哚-5-羧醛(5.98g、41.2mmol)、第三丁氧基鉀($t\text{-BuOK}$)(4.62g、41.2mmol)及作為溶劑的四氫呋喃(100mL)進行混合，從而獲得了反應溶液。將所獲得之反應溶液以 40°C 在氮氣下攪拌了 3 小時。在反應結束之後，將反應溶液冷卻至室溫(25°C)，用環戊基甲醚進行稀釋，且使用分液漏斗進行水洗並進行了減壓濃縮。使所獲得之粗產物溶解於二氯甲烷中，且將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了中間物(2-1)(9.11g、產率 95%)。

將中間物(2-1)(5.0g、5.65mmol)及作為溶劑的鹽化亞甲基(75mL)進行混合，並以 30°C 進行溶解之後，添加氫氯酸羥胺(hydroxylamine hydrochloride)(2.36g、34mmol)及三乙胺(7.88mL、56.5mmol)，並以 30°C 攪拌了 2 小時。將反應溶液降溫至室溫，加入甲醇，將所產生之沉澱物進行過濾並使其乾燥，從而獲得了中間物(2-2)(4.9g、產率：97%)。

在室溫下，將中間物(2-2)(2.00g、2.22mmol)、作為溶劑的四氫呋喃(37mL)及乙酸(10mL)進行混合之後，添加了鋅粉(1.75g、26.7mmol)。在進行 1 小時的回流之後，用矽藻土去除鋅粉，並對所獲得之濾液進行了減壓濃縮。向所獲得之粗產物中加入甲醇(750mL)，將所產生之沉澱物進行過濾並使其

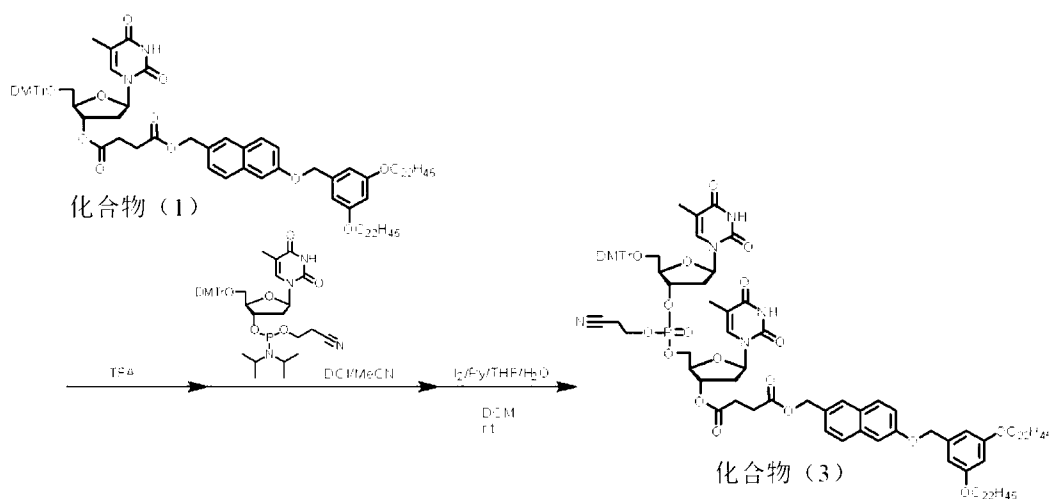
乾燥。藉由管柱層析法(NH 矽膠、己烷：乙酸乙酯=4:1~1:9)對所獲得之固體進行純化，從而獲得了中間物(2-3)(1.01g、產率 51.3%)。

將中間物(2-3)(88.5mg、0.10mmol)、5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)胸苷-3'-O-琥珀酸的三乙胺鹽(111mg、0.15mmol)及作為溶劑的二氯甲烷(1mL)進行混合，並在室溫(25°C)下進行攪拌之後，添加了 4-二甲基氨基吡啶(18.3mg、0.15mmol)及 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(28.8mg、0.15mmol)。在添加之後，將反應溶液以室溫在氮氣下攪拌了 1 小時。在反應結束之後，將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(2)(138mg、91%)。ESI-MS：[M-H]⁻=1512

【0249】 (化合物(3)；核苷酸的合成)

依據下述方法，合成了化合物(3)。

【0250】 [化學式 58]



【0251】 將化合物(1)(100mg、0.065mmol)、吡咯(45μL、0.65mmol)及作為溶劑的二氯甲烷(1.4mL)進行混合，並在室溫(25°C)下進行攪拌之後，添加三氟乙酸(49μL、0.65mmol)，且將反應溶液以室溫在氮氣下攪拌 15 分鐘來進行了 5'位脫保護。在脫保護之後，添加吡啶(52μL、0.65mmol)，且將反

應溶液以室溫在氮氣下攪拌 15 分鐘來進行中和，接著添加 4,5-二氰基咪唑 (DCI)的乙腈溶液(0.25M)(44 μ L、0.18mmol)及 5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基) 胸苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺(193.4mg、0.26mmol)， 且將反應溶液以室溫在氮氣下攪拌 15 分鐘來進行縮合，從而形成了亞磷酸 三酯。在縮合之後，添加碘/吡啶/四氫呋喃/水溶液(1.8mL)，且將反應溶液 以室溫在氮氣下攪拌 1 小時來進行氧化，從而形成了磷酸三酯。將藉由向 所獲得之反應溶液中添加硫代硫酸鈉飽和甲醇溶液(14mL)而析出之固體進 行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(3)(122mg、產率 99%)。ESI-MS：[M -H]⁻=1895

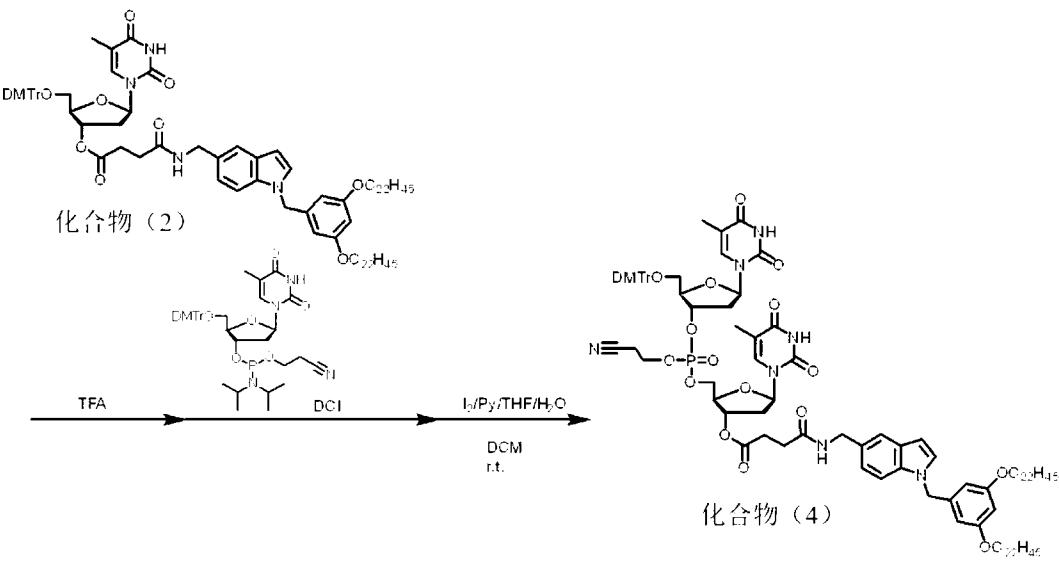
【0252】 (化合物(4)；核苷酸的合成)

依據下述方法，合成了化合物(4)。

關於化合物(4)，以與化合物(3)相同的方法進行了合成。

產率 96%、ESI-MS：[M-H]⁻=1867。

【0253】 [化學式 59]

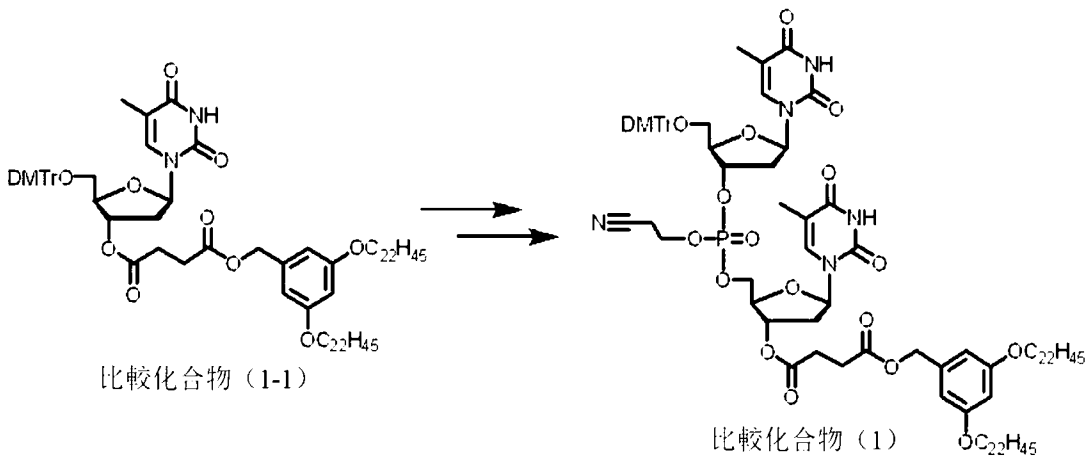


【0254】 (比較化合物的合成)

關於比較化合物(1)，藉由日本專利 6281599 號公報的 0205 段中所記載的方法合成比較化合物(1-1)，並以與化合物(3)相同的方法進行了合成。

產率 83%、ESI-MS：[M-H]⁻=1739。

【0255】 [化學式 60]



【0256】 [評價]

[表 1]

	種類	產率
實施例 1	化合物(3)	99%
實施例 2	化合物(4)	96%
比較例 1	比較化合物(1)	83%

【0257】 可知，與比較例 1 的製造方法相比，實施例 1 及實施例 2 的本揭示之核酸化合物的製造方法中所獲得之核酸化合物的產率優異。

【0258】 [實施例 3]

(化合物(5)；核苷酸的合成)

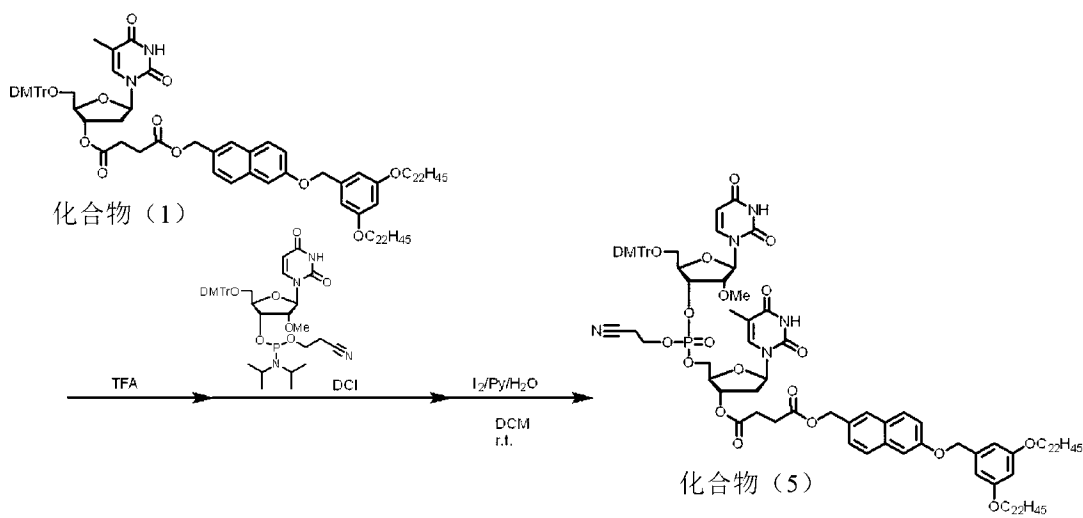
依據下述方法，合成了化合物(5)。

關於化合物(5)，將在化合物(3)的合成中所使用之 5'-O-(4,4'-二甲氧基

三苯甲基)胸苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺變更為 2'-O-甲基-5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)尿苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺，除此以外，以與化合物(3)相同的方法進行了合成。

產率 98%、ESI-MS：[M-H]⁻=1911。

【0259】 [化學式 61]



【0260】 [實施例 4]

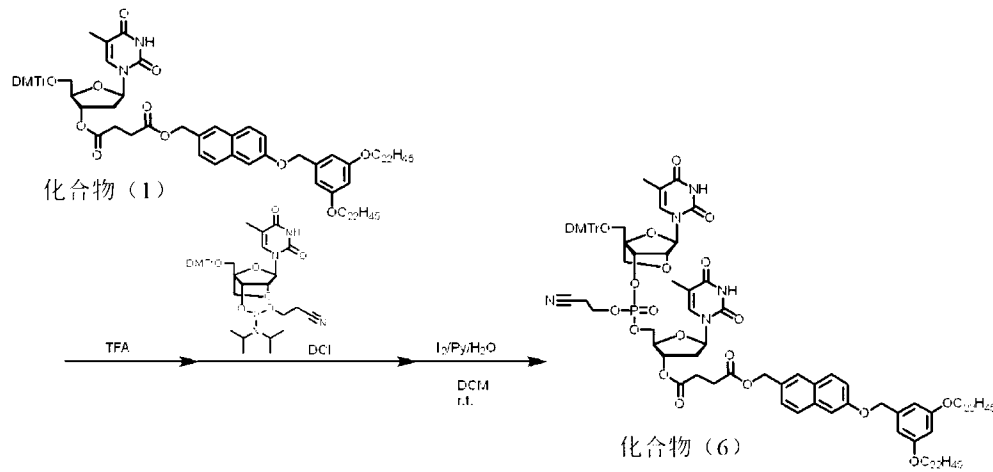
(化合物(6)；核苷酸的合成)

依據下述方法，合成了化合物(6)。

關於化合物(6)，將在化合物(3)的合成中所使用之 5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)胸苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺變更為 LNA-T-CE-亞磷醯胺，除此以外，以與化合物(3)相同的方法進行了合成。

產率 94%、ESI-MS：[M-H]⁻=1923。

【0261】 [化學式 62]



【0262】〔實施例 5〕

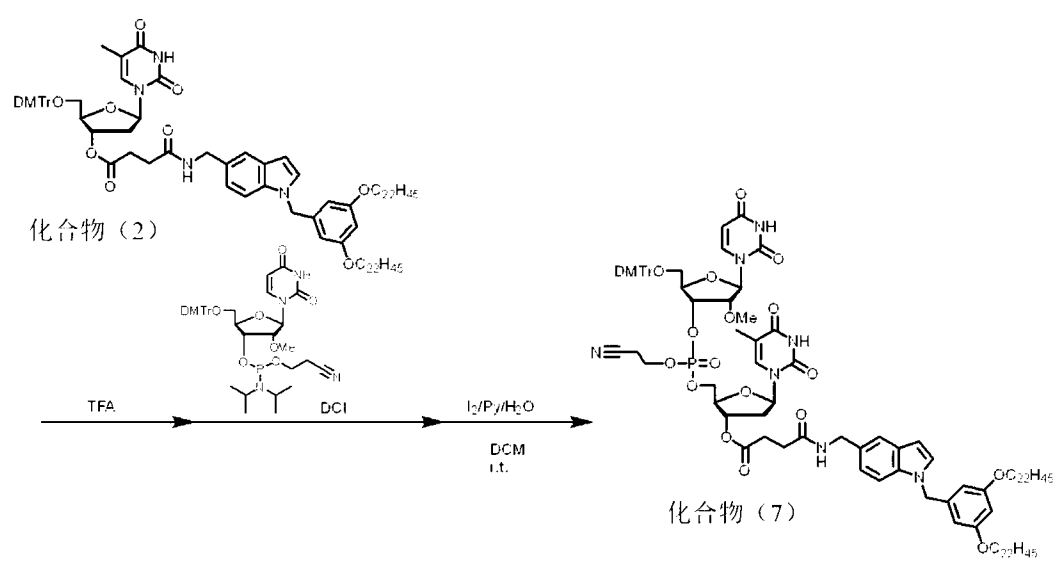
(化合物(7)；核苷酸的合成)

依據下述方法，合成了化合物(7)。

關於化合物(7)，將在化合物(4)的合成中所使用之 5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)胸苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺變更為 2'-O-甲基-5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)尿苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺，除此以外，以與化合物(4)相同的方法進行了合成。

產率 94%、ESI-MS：[M-H]⁻=1883。

【0263】〔化學式 63〕



【0264】〔實施例 6〕

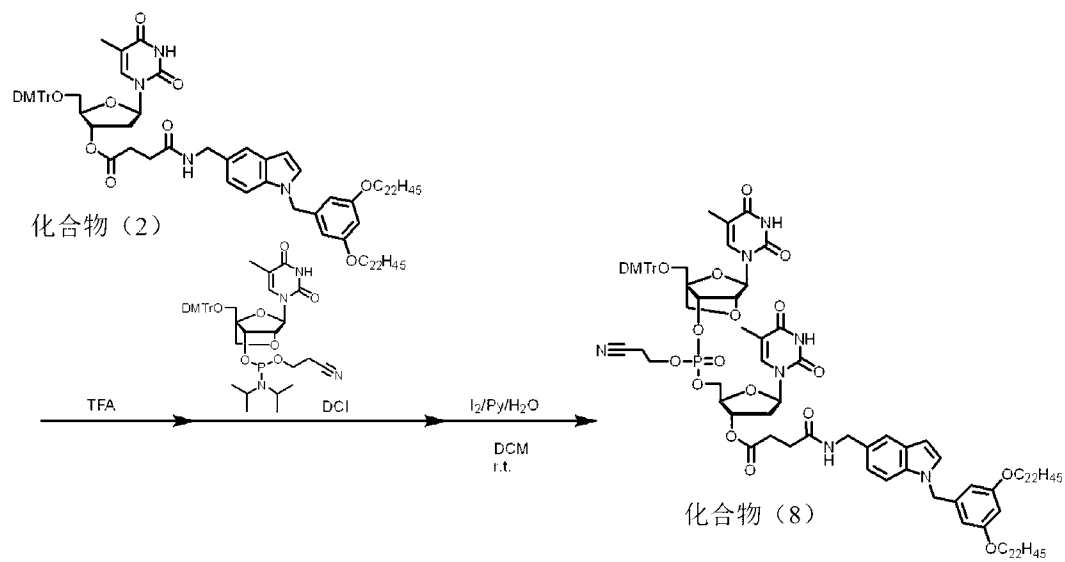
(化合物(8)；核苷酸的合成)

依據下述方法，合成了化合物(8)。

關於化合物(8)，將在化合物(4)的合成中所使用之 5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)胸苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺變更為 LNA-
T-CE-亞磷醯胺，除此以外，以與化合物(4)相同的方法進行了合成。

產率 94%、ESI-MS：[M-H]⁻=1895。

【0265】〔化學式 64〕



【0266】〔實施例 7 及 8〕

(化合物(9)及化合物(10)；核苷酸的合成)

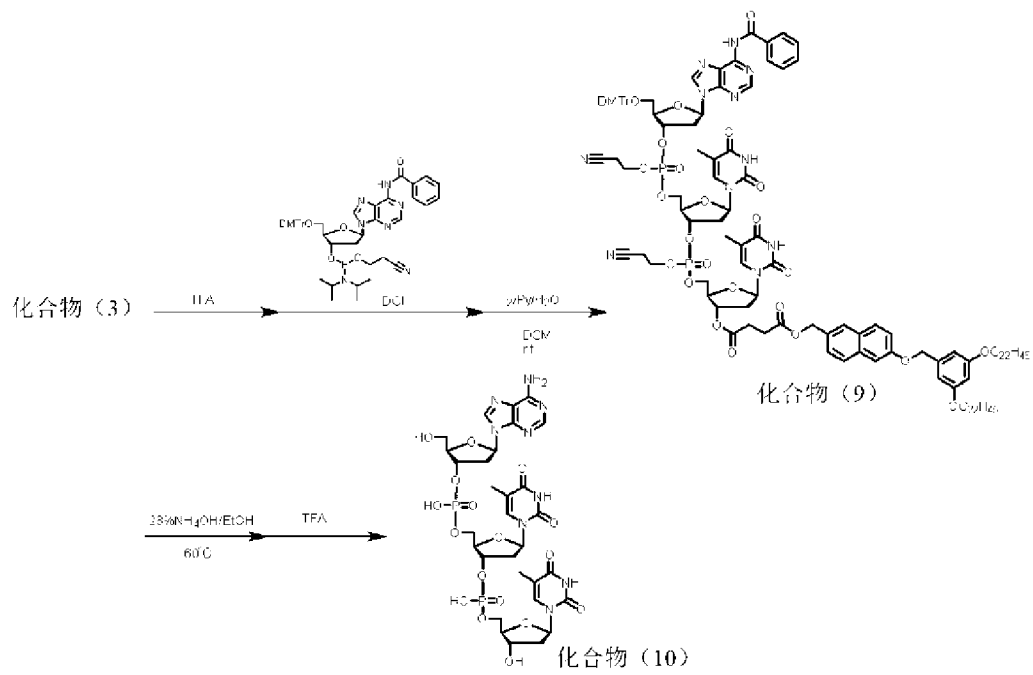
依據下述方法，合成了化合物(9)及化合物(10)。

關於化合物(9)，將在化合物(3)的合成中所使用之原料變更為化合物(3)
(100mg、0.053mmol)，並將 5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)胸苷-3'-[O-(2-氰
基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺變更為 N6-苯甲醯基-5'-O-(4,4'-二甲氧
基三苯甲基)腺苷-3'-[O-(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-亞磷醯胺，除此以外，

以與化合物(3)相同的方法進行了合成。化合物(9)的產率為 96%。

將接著化合物(9)及 28%氨水溶液/乙醇(v/v=3/1)溶液進行混合，並以 60℃攪拌了 5 小時。在反應結束之後，利用離心蒸餾器蒸餾去除了溶劑。向所獲得之粗產物中加入 0.1M 乙酸銨水溶液以去除不溶物之後，吸附於 C18 卡式管柱(GS・Science CO,LTD,製)。用 0.1M 乙酸銨水溶液及水進行清洗之後，用 2%三氟乙酸水溶液去除 5 位的 DMTr 基，並再次用水進行了清洗。用 20%乙腈水溶液從 C18 卡式管柱溶出，從而獲得了化合物(10)。ESI-MS：產率 84%、[M-H]⁻=858.2。

【0267】 [化學式 65]



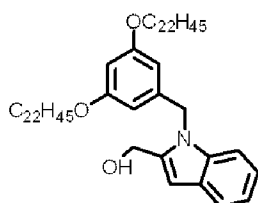
【0268】 可知，與使用了比較例 1 的比較化合物之製造方法相比，使用了實施例 3～實施例 8 的化合物之本揭示之核酸化合物的製造方法中所獲得之核酸化合物的產率優異。

【0269】 <保護基形成用試劑(化合物(A-2)～化合物(A-6))的合成>

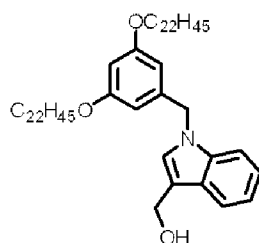
以與上述中間物(1-1)相同的方式進行合成，從而獲得了下述化合物(A-

2)~化合物(A-6)。

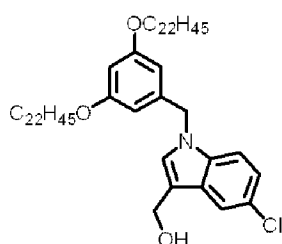
【0270】 [化學式 66]



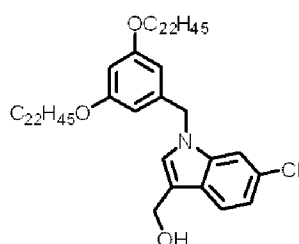
化合物 (A-2)



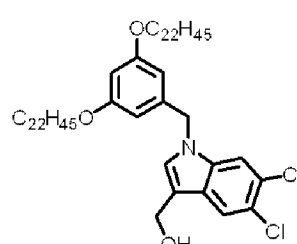
化合物 (A-3)



化合物 (A-4)



化合物 (A-5)



化合物 (A-6)

【0271】 將化合物(A-2)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 : 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.20-1.74(80H, m), 3.81(4H, t), 4.74(2H, d), 5.39(2H, s), 6.14(2H, d), 6.30(1H, t), 6.53(1H, s), 7.10(1H, t), 7.16(1H, t), 7.25-7.30(1H, d), 7.61(1H, d)

【0272】 將化合物(A-3)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 : 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.20-1.74(80H, m), 3.84(4H, t), 4.88(2H, d), 5.18(2H, s), 6.28(2H, d), 6.35(1H, t), 6.53(1H, s), 7.13-7.28(3H, m), 7.31(1H, d), 7.75(1H, d)

【0273】 將化合物(A-4)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 : 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.19-1.47(76H, m), 1.66-1.76(4H, m), 3.84(4H, t), 4.83(2H, d), 5.15(2H, s), 6.23(2H, d), 6.35(1H, t), 7.12-7.16(2H, m), 7.17-7.21(1H, m), 7.69-7.72(1H, m)

【0274】 將化合物(A-5)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.18-1.47(76H, m), 1.66-1.77(4H, m), 3.86(4H, t), 4.84(2H, d), 5.13(2H, s), 6.24(2H, d), 6.36(1H, t), 7.08-7.13(2H, m), 7.28(1H, d), 7.64(1H, d)

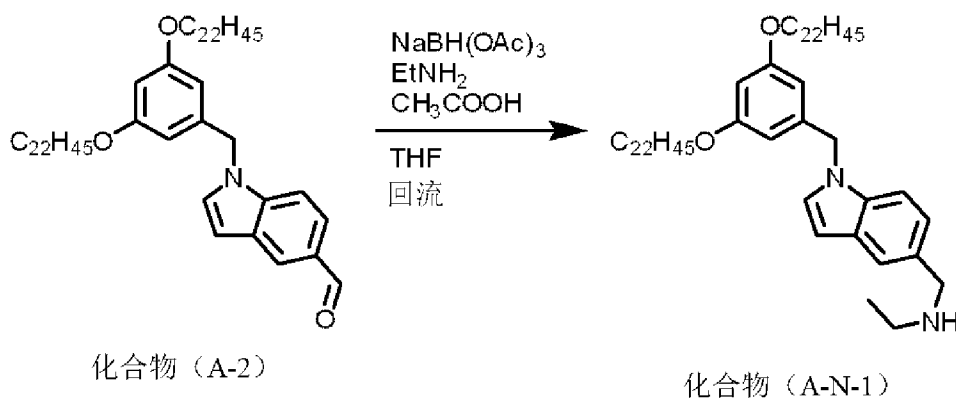
【0275】 將化合物(A-6)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.18-1.45(76H, m), 1.48(1H, t), 1.67-1.77(4H, m), 3.86(4H, t), 4.82(2H, d), 5.12(2H, s), 6.21(2H, d), 6.36(1H, t), 7.12(1H, s), 7.37(1H, s), 7.81(1H, s)

【0276】 <保護基形成用試劑(化合物(A-N-1)的合成)>

依據下述方法，合成了化合物(A-N-1)。

【0277】 [化學式 67]



【0278】 將在上述中所合成之化合物(A-2)(2.00g、2.26mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.96g、4.52mmol)、乙胺四氫呋喃溶液(2M)(3.39mL、6.78mmol)、乙酸(0.34mL、6.78mmol)及四氫呋喃(25mL)進行混合，並在氮氣氣氛下以 90°C 攪拌了 7 小時。將反應溶液降溫至 0°C ，且緩慢地滴加水(10mL)，從而進行了猝滅。用二氯甲烷進行萃取，且用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗

所獲得之有機層並進行了減壓濃縮。使所獲得之粗產物溶解於二氯甲烷中，且將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(A-N-1)(1.90g、產率：94%)。

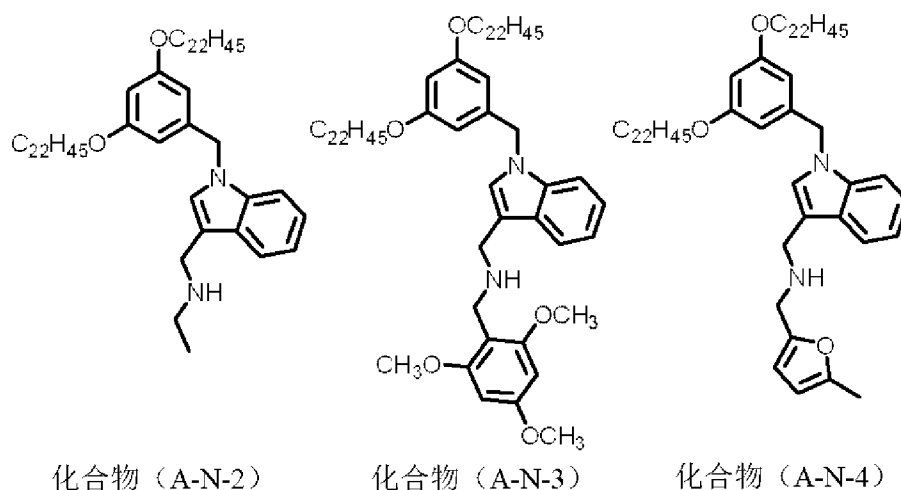
再者， $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 表示三乙醯氧基硼氫化鈉， EtNH_2 表示乙胺。

【0279】 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.15(3H, t), 1.20-1.76(80H, m), 2.72(2H, q), 3.83(4H, t), 3.89(2H, s), 5.19(2H, s), 6.24(2H, d), 6.32(1H, t), 6.49(1H, dd), 7.11(1H, d), 7.15(1H, dd), 7.25(2H, d), 7.57(1H, d)

【0280】 <保護基形成用試劑(化合物(A-N-2)~化合物(A-N-4))的合成>

以與上述化合物(A-N-1)相同的方式進行合成，從而獲得了下述化合物(A-N-2)~化合物(1-N-4)。

【0281】 [化學式 68]



【0282】 將化合物(A-N-2)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 : 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.14(3H, t), 1.18-1.44(76

H, m), 1.66-1.74(4H, m), 2.75(2H, q), 3.83(4H, t), 3.99(2H, s), 5.17(2H, s), 6.26(2H, d), 6.33(1H, t), 7.07(1H, s), 7.11(1H, t), 7.17(1H, t), 7.25-7.29(1H, m), 7.65(1H, d)

【0283】 將化合物(A-N-3)的 ^1H NMR 結果示於以下。

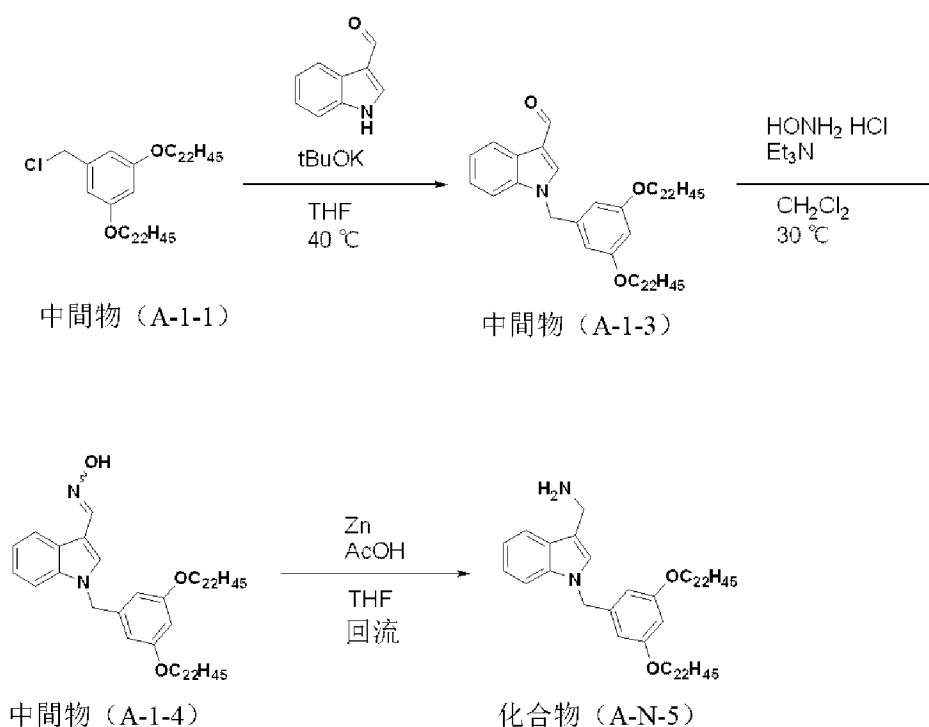
^1H NMR(CDCl_3 :400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.22-1.43(76H, m), 1.64-1.72(4H, m), 3.74(6H, s), 3.82(4H, d), 3.82(3H, s), 3.95(4H, d), 5.16(2H, s), 6.13(2H, s), 6.26(2H, d), 6.31(1H, t), 7.07(1H, td), 7.15(1H, td), 7.15(1H, s), 7.24-7.28(1H, m), 7.50(1H, d)

【0284】 將化合物(A-N-4)的 ^1H NMR 結果示於以下。

^1H NMR(CDCl_3 :400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.21-1.44(76H, m), 1.65-1.74(4H, m), 2.28(3H, s), 3.78(2H, s), 3.83(4H, t), 3.99(2H, s), 5.17(2H, s), 5.87-5.90(1H, m), 6.05(1H, d), 6.26(2H, d), 6.33(1H, t), 7.07(1H, s), 7.10(1H, td), 7.18(1H, td), 7.24-7.29(1H, m), 7.63(1H, d)

【0285】 <保護基形成用試劑(化合物(A-N-5)的合成)>
依據下述方法，合成了化合物(A-N-5)。

【0286】 [化學式 69]



【0287】 向中間物(A-1-1)(10.0g、12.9mmol)、吲哚-3-甲醛(7.48g、51.6mmol)及四氫呋喃(129mL)的混合物中加入第三丁氧基鉀(5.79g、51.6mmol)，並以 60°C 攪拌了 2.5 小時。向反應溶液中加入環戊基甲醚(250mL)及水(250mL)並進行分液後，向有機層中加入甲醇(1L)，過濾收集所產生之沉澱物並使其乾燥，從而獲得了中間物(A-1-3)(11.1g、產率：96.9%)。

將中間物(A-1-3)(20.0g、22.6mmol)及二氯甲烷(302mL)的混合物以 30°C 進行溶解之後，加入氫氯酸羥胺(hydroxylamine hydrochloride)(9.43g、136mmol)、三乙胺(31.5mL、226mmol)，並以 30°C 攪拌了 2 小時。將反應溶液降溫至室溫，且加入甲醇(2L)，過濾收集所產生之沉澱物並使其乾燥，從而獲得了中間物(A-1-4)(19.6g、產率：96.6%)。

在室溫下，將中間物(A-1-4)(2.00g、2.22mmol)、四氫呋喃(37mL)及乙酸(10mL)進行混合之後，加入了鋅粉(1.75g、26.7mmol)。在進行 1 小時的回流之後，用矽藻土去除鋅粉，並對所獲得之濾液進行了濃縮。向所獲得之

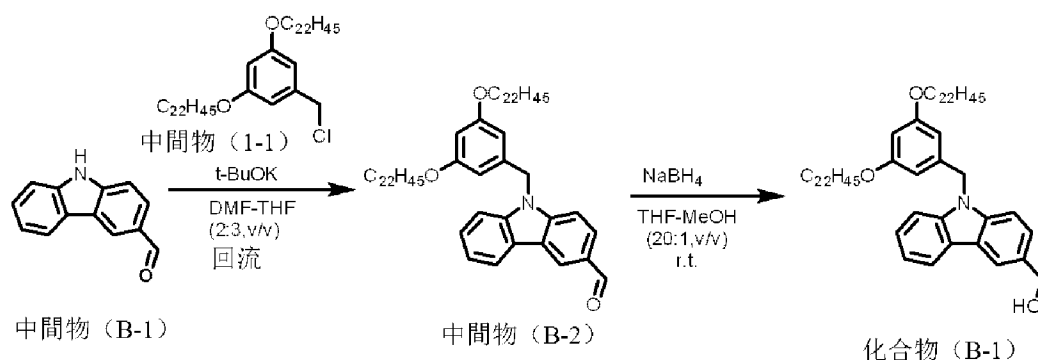
粗產物中加入甲醇(750mL)，過濾收集所產生之沉澱物並使其乾燥。藉由管柱層析法(NH 矽膠、己烷：乙酸乙酯=4:1~1:9)對所獲得之固體進行純化，從而獲得了化合物(A-N-5)(1.01g、產率 51.3%)。

【0288】 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88(6H, t), 1.20-1.44(76H, m), 1.66-1.75(4H, m), 3.84(4H, t), 4.06(2H, d), 5.17(2H, s), 6.27(2H, d), 6.33(1H, t), 7.04(1H, s), 7.12(1H, dt), 7.19(1H, dt), 7.29(1H, d), 7.65(1H, d)

【0289】 <保護基形成用試劑(化合物(B-1))的合成>

依據下述方法，合成了化合物(B-1)。

【0290】 [化學式 70]



【0291】 關於中間物(B-1)，藉由 Tetrahedron Lett., 2018, 59, 2145-2149 中所記載的方法進行了合成。

將中間物(1-1)(473mg、0.61mmol)、中間物(B-1)(149mg、0.76mmol)、第三丁氧基鉀(86.5mg、0.77mmol)及四氫呋喃/N,N-二甲基甲醯胺(2/3(vol%/vol%)、25mL)進行混合，並使其加熱回流 4 小時。將反應溶液降溫至室溫，且用環戊基甲醚及水進行萃取，並對有機層進行了減壓濃縮。使所獲得之粗產物溶解於二氯甲烷中，且將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其

乾燥，從而獲得了中間物(B-2)(503mg)(產率：88%)。

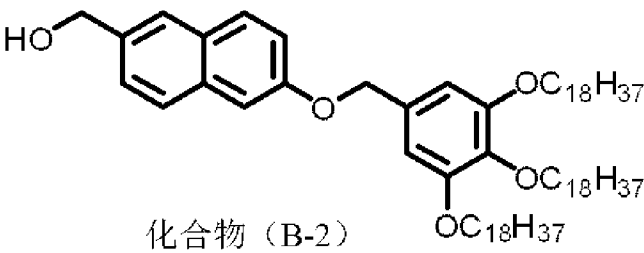
在氮氣氣氛下，將中間物(B-2)(149mg、0.16mmol)、硼氫化鈉(12.1mg、0.32mmol)及四氫呋喃/甲醇(20/1(vol%/vol%)、2mL)進行混合，並在室溫下攪拌了 2 小時。將反應溶液降溫至 0°C，且緩慢地滴加水(10mL)，從而進行了猝滅。用二氯甲烷進行萃取，且用水和飽和食鹽水清洗所獲得之有機層並進行了減壓濃縮。使所獲得之粗產物溶解於二氯甲烷中，且將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(B-1)(115mg)(產率：77%)。

再者，DMF 表示 N,N-二甲基甲酰胺。

【0292】 ^1H NMR(CDCl_3 ：400MHz) δ ：0.84-1.72(86H，m)，3.80(4H，t)，4.86(2H，d)，5.42(2H，s)，6.27(2H，d)，6.31(1H，t)，7.22-7.29(2H，m)，7.33-7.39(2H，m)，7.41-7.47(2H，m)，8.10-8.14(2H，m)

【0293】 <保護基形成用試劑(化合物(B-2))的合成>

【0294】 [化學式 71]



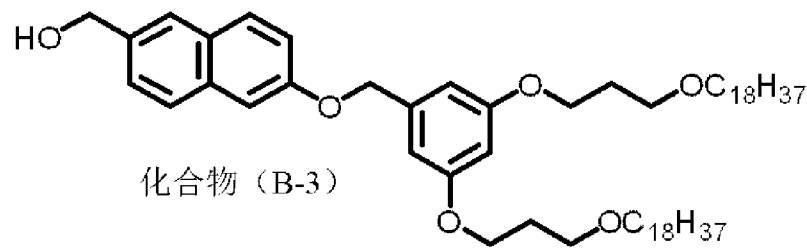
【0295】 以與化合物(B-1)相同的方式進行合成，從而獲得了化合物(B-2)。

^1H -NMR(CDCl_3 ，300MHz) δ =0.88(9H，t)，1.19-1.85(96H，m)，3.93-4.01(6H，m)，4.83(2H，d)，5.06(2H，s)，6.42(1H，t)，6.67(2H，d)，7.22-7.26(2H，

m), 7.46(1H, dd), 7.72-7.77(3H, m).

【0296】 <保護基形成用試劑(化合物(B-3))的合成>

【0297】 [化學式 72]

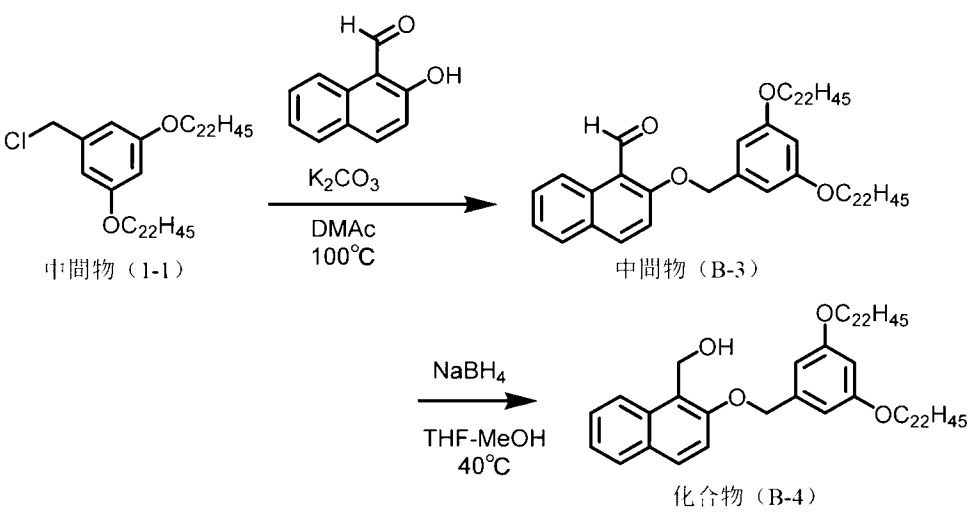


【0298】 以與化合物(B-1)相同的方式進行合成，從而獲得了化合物 (B-3)。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)δ=0.88(6H, t), 1.24-1.58(64H, m), 2.04(4H, m), 3.41(4H, t), 3.58(4H, t), 4.05(4H, t), 4.83(2H, d), 5.10(2H, s), 6.44(1H, t), 6.63(2H, d), 7.20-7.26(2H, m), 7.45(1H, dd), 7.72-7.76(3H, m).

【0299】 <保護基形成用試劑(化合物(B-4))的合成>

【0300】 [化學式 73]



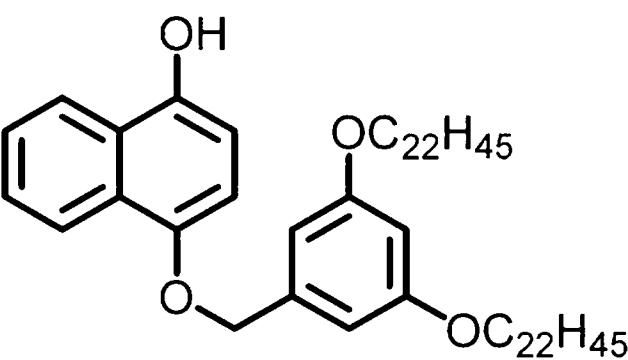
【0301】 將中間物(1-1)(3.00g、3.87mmol)、2-羥基-1-萘甲醛(1.00g、3.87mmol)、碳酸鉀(1.07g、7.73mmol)及 N,N-二甲基乙醯胺(DMAc、30mL)進行混合，並在氮氣氣氛下以 100°C 攪拌了 3 小時。將反應溶液降溫至室溫，且將藉由添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了中間物(B-3)(4.46g)。

在氮氣氣氛下，將中間物(B-3)(3.52g、3.86mmol)、四氫呋喃(154mL)及甲醇(7.7mL)進行混合，並在室溫下進行攪拌之後，加入了硼氫化鈉(0.292g、7.72mmol)。將反應溶液以 40°C 攪拌 30 分鐘，且在確認到原料的消失之後，向反應溶液一點一點加入矽膠(50g)並終止了反應。將矽膠進行過濾且使濾液在減壓下濃縮之後，將所獲得之殘渣溶解於 THF(15mL)中，將藉由添加甲醇(100mL)而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(B-4)(3.44g、產率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ，400MHz) δ =0.88(6H，t)，1.19-1.80(80H，m)，3.92(4H，t)，5.17(2H，s)，5.22(2H，d)，6.40(1H，s)，6.58(2H，d)，7.29(1H，t)，7.37(1H，t)，7.53(1H，t)，7.80(2H，dd)，8.14(1H，d)。

【0302】 <保護基形成用試劑(化合物(B-5))的合成>

【0303】 [化學式 74]



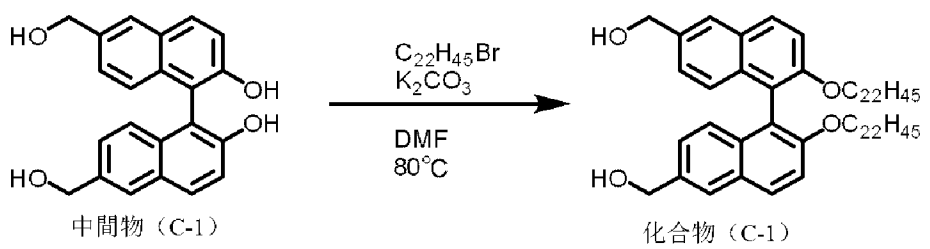
化合物 (B-5)

【0304】 以與化合物(1-4)相同的方式進行合成，從而獲得了化合物(1-5)。

¹H-NMR(CDCl₃ , 400MHz)δ=0.88(6H , t) , 1.19-1.85(80H , m) , 3.95(4H , t) , 5.06(2H , d) , 5.18(2H , s) , 6.42(1H , t) , 6.63(2H , d) , 6.82(1H , d) , 7.38(1H , d) , 7.48-7.65(2H , m) , 8.12(1H , d) , 8.41(1H , d).

【0305】 <保護基形成用試劑(化合物(C-1))的合成>

【0306】 [化學式 75]



【0307】 關於中間物(C-1)，藉由文獻 J.Am.Chem.Soc. , 2010 , 132 , 14625-14637 中所記載的方法進行了合成。

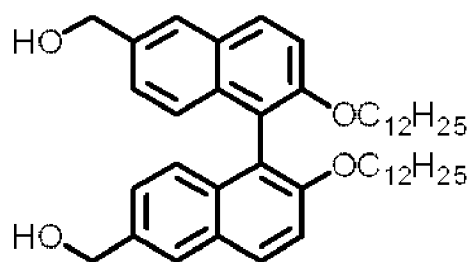
將中間物(C-1)(346mg、1.00mmol)、1-溴二十二烷(1166mg、3.00mmol)、碳酸鉀(897mg、6.5mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺(DMF、10mL)進行混合，並在氮氣氣氛下以 80℃攪拌了 2 小時。將反應溶液降溫至室溫，且用二氯甲

烷、水進行萃取，並對有機相進行了減壓濃縮。藉由將所獲得之粗產物提供給矽膠層析法(溶出液：己烷/乙酸乙酯=1/9~3/7(體積比))來進行純化，進而藉由乙腈進行再結晶，過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(C-1)(200mg、產率 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ =0.83-1.63(86H, m), 3.86-3.92(4H, m), 4.79(4H, d), 7.12(2H, d), 7.20(2H, dd), 7.40(2H, d), 7.82(2H, d), 7.91(2H, d).

【0308】 <保護基形成用試劑(化合物(C-2))的合成>

【0309】 [化學式 76]

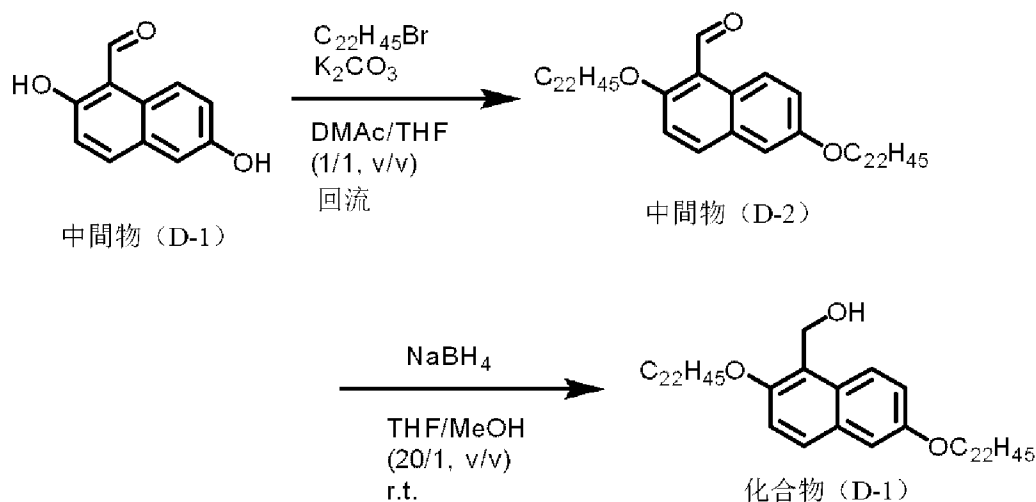


化合物 (C-2)

【0310】 變更了所使用之溴化物中之烷基的長度，除此以外，以與化合物(C-1)相同的方式進行合成，從而獲得了化合物(C-2)。

【0311】 <保護基形成用試劑(化合物(D-1))的合成>

【0312】 [化學式 77]



【0313】 關於中間物(D-1)，藉由 Journal of Organic Chemistry，2009，74，2，520-529 中所記載的方法進行了合成。

將中間物(D-1)(132mg、0.7mmol)、1-溴二十二烷(601mg、1.54mmol)、碳酸鉀(388mg、2.8mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAc、3.5mL)及四氫呋喃(3.5mL)進行混合，並在氮氣氣氛下以 90°C 攪拌了 5 小時。將反應溶液降溫至室溫，過濾收集藉由添加甲醇而析出之固體，並分別藉由水、甲醇進行清洗之後，使其減壓乾燥，從而獲得了中間物(D-2)(480mg、85%)。

在氮氣氣氛下，將中間物(D-2)(480mg、0.6mmol)、四氫呋喃(90mL)及甲醇(4.5mL)進行混合之後，添加了硼氫化鈉(68mg、1.8mmol)。將反應溶液升溫至 40°C 並攪拌了 2 小時之後，藉由加入矽膠來猝滅了反應。將反應溶液進行過濾且對有機相進行減壓濃縮，並藉由將所獲得之粗產物提供給矽膠層析法(溶出液：己烷/二氯甲烷=7/3~1/1(體積比))來進行純化，從而獲得了化合物(D-1)(427mg、產率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ =0.88(6H, t), 1.25-1.53(76H, m), 1.80-1.87(4H, m), 4.05(2H, t), 4.11(2H, t), 5.16(2H, d), 7.10(1H, d), 7.19-7.25(2H,

m), 7.68(1H, d), 8.01(1H, d).

【0314】〔實施例 101〕

使用化合物(A-2)~化合物(A-6)、化合物(A-N-1)~化合物(A-N-5)、化合物(B-1)~化合物(B-5)、化合物(C-1)、化合物(C-2)或化合物(D-1)中的任一個來代替實施例 1 中之中間物(2-3), 並以與實施例 1 相同的方式製作與上述化合物(1)相對應之化合物及與上述化合物(3)相對應之化合物, 並進行了產率的評價。

無論使用哪種化合物, 所獲得之核酸化合物的產率均優異。

【0315】 2019 年 8 月 29 日所申請之日本專利申請第 2019-157402 號的揭示的其整體被作為參閱而編入本說明書中。

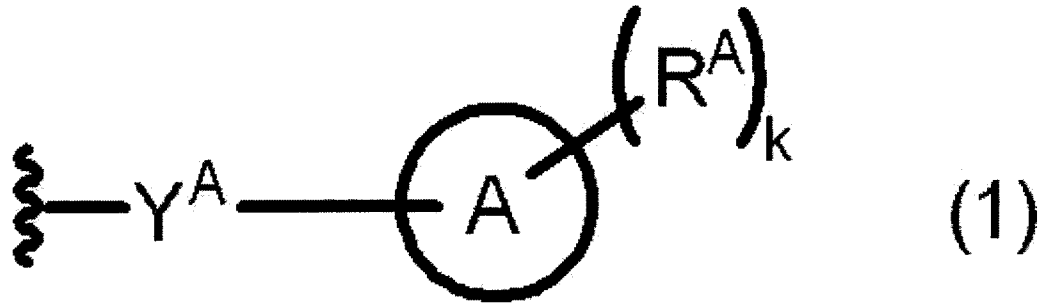
本說明書中所記載之所有文獻、專利申請及技術規格與具體且單獨記載每個文獻、專利申請及技術規格被作為參閱而編入之情況相同程度地, 作為參閱而編入本說明書中。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種核酸化合物的製造方法，其係使用了藉由下述式(1)所表示之結構來保護核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者之核酸化合物，

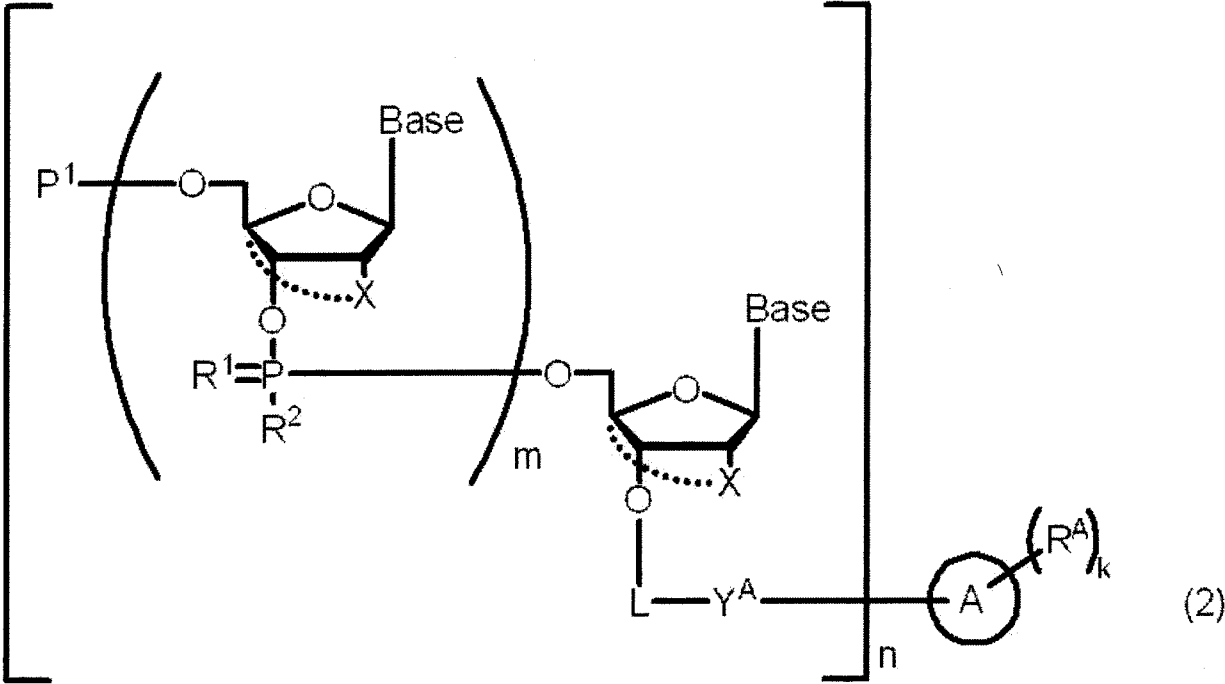


式(1)中，環 A 具有吡啶環或呋啶環，
 Y^A 表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，
波浪線部分及 * 表示與其他結構的鍵結位置，** 表示與環 A 的鍵結位置，
 R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。
【請求項 2】如請求項 1 之核酸化合物的製造方法，其中

藉由該式(1)所表示之結構保護之核酸化合物為下述式(2)所表示之化合物，



式(2)中， m 表示 0 以上的任意整數，
 n 表示 1～6，
 Base 分別獨立地表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，
 P^1 表示氫原子或羥基保護基，
 R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基，
 R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羥基、經取代或未經取代的巯基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基，
 X 分別獨立地表示氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，
 L 分別獨立地表示單鍵或 2 價的連結基，
環 A 具有吡啶環或呋喃環，
 Y^{A} 分別獨立地表示單鍵、 $^*\text{-OCR}_2\text{-}^*$ 、 $^*\text{-NRCR}_2\text{-}^*$ 或 $^*\text{-SCR}_2\text{-}^*$ ，
* 表示與 L 的鍵結位置，

**表示與環 A 的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【請求項 3】如請求項 2 之核酸化合物的製造方法，其中

該式(2)中之 R^1 為氧原子或硫原子，並且 R^2 為烴基。

【請求項 4】如請求項 2 之核酸化合物的製造方法，其中

該 P^1 表示能夠用弱酸脫保護的烴基保護基，並且使用了依序包括以下步驟 A、B、C 及 D 之液相合成法，

步驟 A：將該式(1)所表示之結構鍵結於核糖結構的 3 位末端而成之核酸化合物中之核糖結構的 5 位末端的保護基脫保護之步驟；

步驟 B：使該步驟 A 中所獲得之核酸化合物、與核糖結構的 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的烴基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合之步驟；

步驟 C：使氧化劑或硫化劑對該步驟 B 中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵之步驟；及

步驟 D：使該步驟 C 中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟。

【請求項 5】如請求項 2 之核酸化合物的製造方法，其中

該 P^1 表示氫原子，並且使用了依序包括以下步驟 B、C、A 及 D 之液相合成法，

步驟 B：使該式(1)所表示之結構鍵結於核糖結構的 3 位末端而成之核酸化合物、與 3 位被亞磷醯胺化且 5 位的羥基被能夠用弱酸脫保護的保護基保護之核酸化合物進行反應，並藉由亞磷酸三酯鍵進行縮合之步驟；

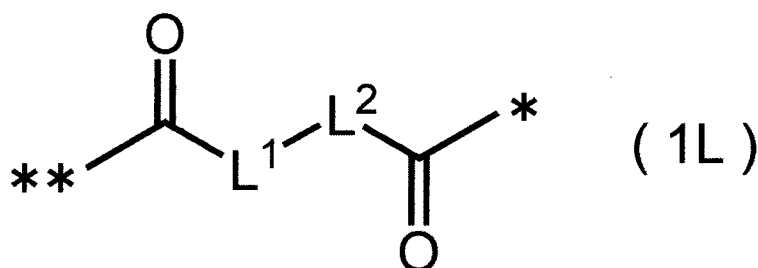
步驟 C：使氧化劑或硫化劑對該步驟 B 中所獲得之核酸化合物進行反應，將核苷酸化合物的亞磷酸三酯鍵轉換成磷酸三酯鍵或硫代磷酸三酯鍵之步驟；

步驟 A：將該步驟 C 中所獲得之核酸化合物的 5 位末端的保護基脫保護之步驟；及

步驟 D：使該步驟 A 中所獲得之核酸化合物沉澱之步驟。

【請求項 6】如請求項 2 之核酸化合物的製造方法，其中

該式(2)中之 L 為下述式(1L)所表示之基團，



式(1L)中，*表示與 Y^A 的鍵結位置，**表示與核糖

結構的 3 位中之氧原子的鍵結位置，

L^1 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

L^2 表示單鍵或 $\#-C(=O)N(R^{2L})-R^{1L}-N(R^{3L})-\#$ ，

#表示與 L^1 的鍵結位置，

##表示與 $C=O$ 的鍵結位置，

R^{1L} 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或碳數為 1~22 之
烷基，

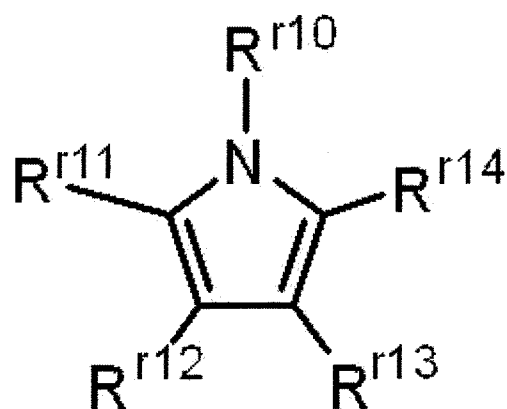
R^{2L} 及 R^{3L} 可以相互鍵結而形成碳數為 1~22 之伸烷
基。

【請求項 7】如請求項 1 或 2 之核酸化合物的製造方法，
其中

所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 36~
80。

【請求項 8】如請求項 1 或 2 之核酸化合物的製造方法，
其中

該式(1)所表示之結構中之環 A 為下述式(40)所表示
之結構，

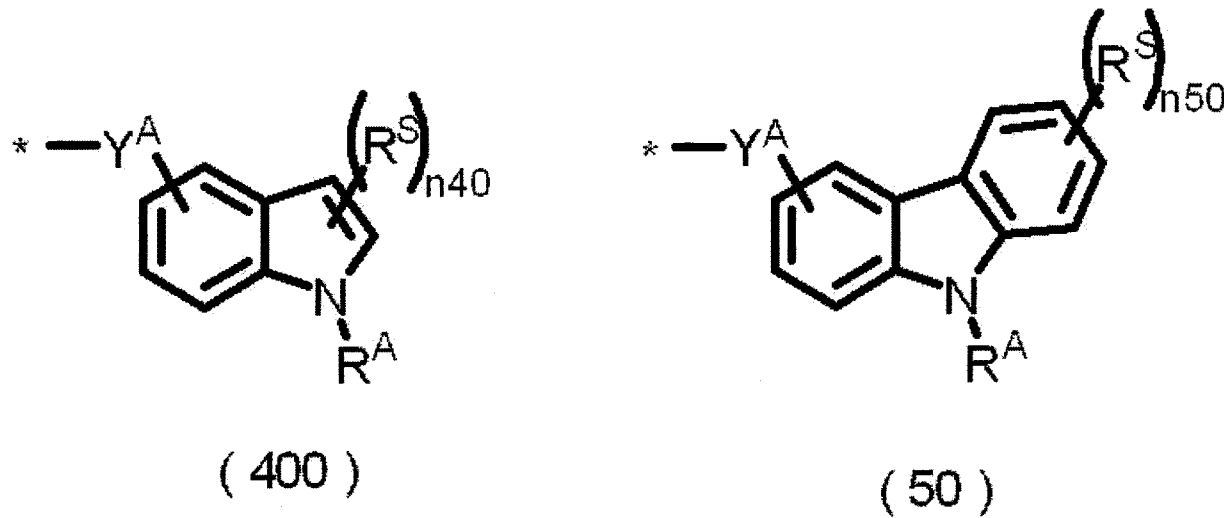


(40)

式(40)中， R^{r10} 表示取代基或 R^A ， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基、 Y^A 或 R^A ， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^*$ 、 $^*-NRCR_2-^*$ 或 $^*-SCR_2-^*$ ， * 表示與環A的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，其中， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 中的至少一個為 Y^A ， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為12以上， R^{r11} 和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 可以分別獨立地相互連結而形成環。

【請求項9】如請求項1或2之核酸化合物的製造方法，其中

該式(1)所表示之結構為下述式(400)或式(50)中的任一個所表示之結構，



式(400)及式(50)中， Y^A 分別獨立地表示 $*-OCR_2-$ 、 $*-NRCR_2-*$ 或 $*-SCR_2-*$ ， $**$ 表示與芳香族雜環的鍵結位置， $*$ 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為12以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{40} 表示0~5的整數， n_{50} 表示0~7的整數。

【請求項 10】如請求項 1 或 2 之核酸化合物的製造方法，其中

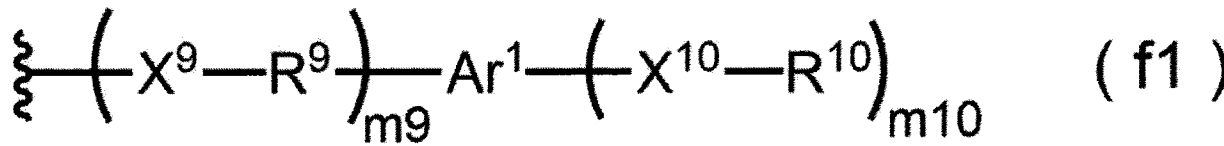
該 1 個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 14 以上。

【請求項 11】如請求項 1 或 2 之核酸化合物的製造方法，其中

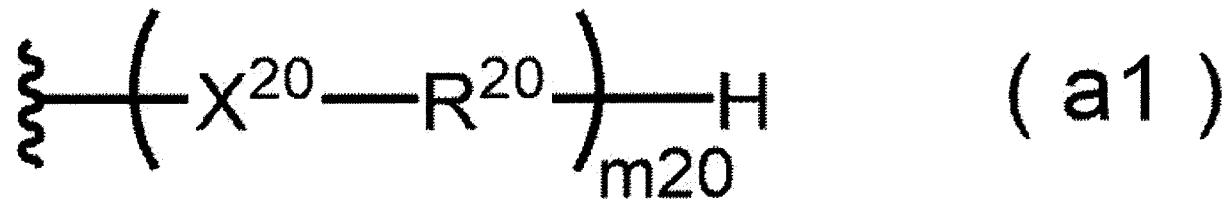
所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 40 以上。

【請求項 12】如請求項 9 之核酸化合物的製造方法，其中

該式(400)或式(50)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團，



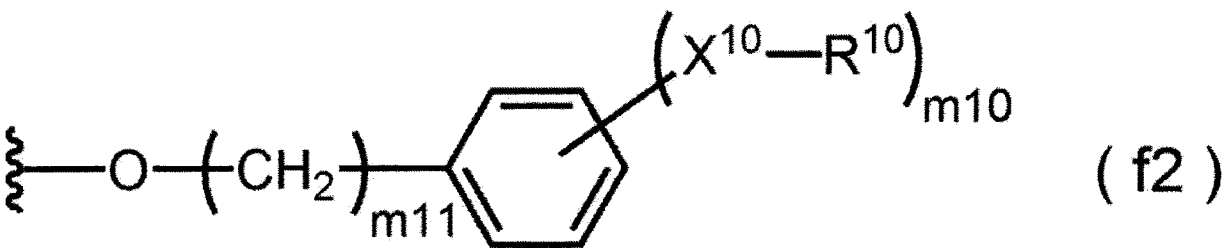
式(f1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示1~3的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳香族基， $m10$ 表示1~3的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數5以上的一價的脂肪族烴基，



式(a1)中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表示1~10的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數5以上的二價的脂肪族烴基。

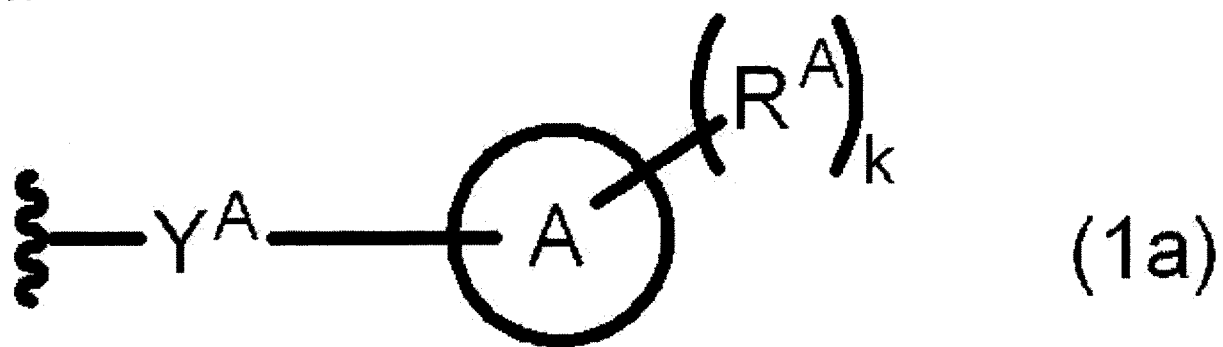
【請求項 13】如請求項 12 之核酸化合物的製造方法，其中

該式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團，

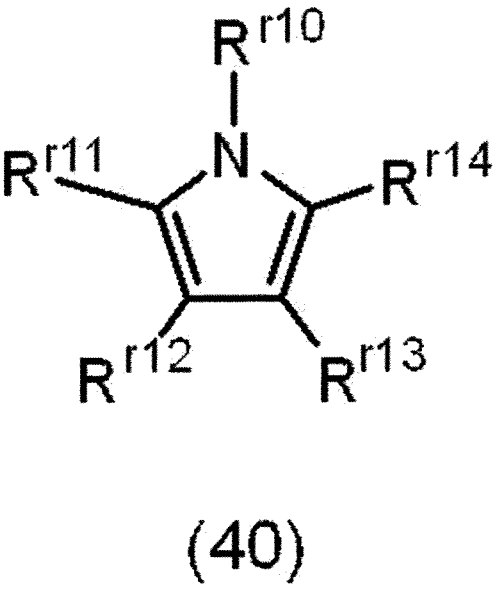


式 (f2) 中，波浪線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-CONH-$ ， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【請求項 14】一種核酸化合物，其係核糖結構的 3 位或 5 位中的任一者的羟基藉由下述式 (1a) 所表示之結構保護，



式 (1a) 中，環 A 為下述式 (40) 所表示之結構，



式(40)中， R^{r10} 表示取代基或 R^A ， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基、 Y^A 或 R^A ， Y^A 分別獨立地表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ， ** 表示與環 A 的鍵結位置， * 表示與其他結構的鍵結位置， R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，其中， $R^{r11} \sim R^{r14}$ 中的至少一個為 Y^A ， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1個以上的 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為12以上， R^{r11} 和 R^{r12} 、或 R^{r13} 和 R^{r14} 可以分別獨立地相互連結而形成環，

Y^A 表示 $^*-OCR_2-^{**}$ 、 $^*-NR_2CR_2-^{**}$ 或 $^*-SCR_2-^{**}$ ，

R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示1~5的整數，

波浪線部分及 * 表示與核糖結構的3位或5位的烴基的鍵結位置或與其他結構的鍵結位置，

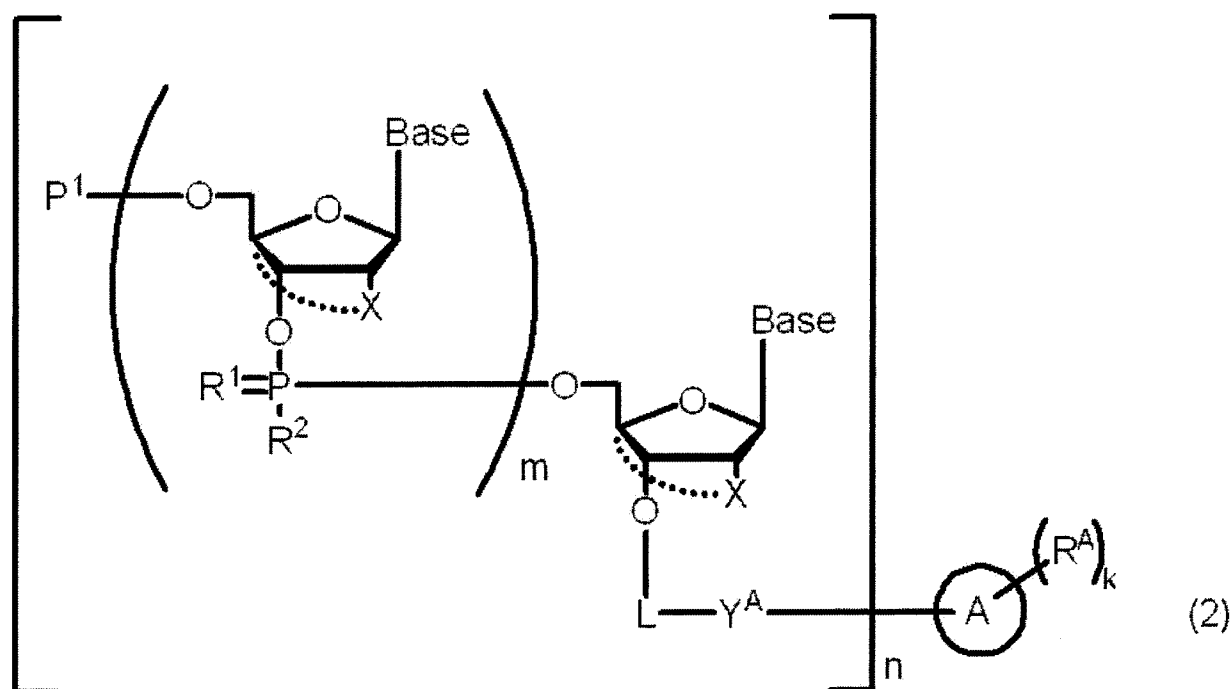
** 表示與環 A 的鍵結位置，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團， k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為12以上，

環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【請求項 15】如請求項 14 之核酸化合物，其中

藉由該式(1)所表示之結構保護之核酸化合物為下述式(2)所表示之化合物，



式(2)中， m 表示 0 以上的任意整數，

n 表示 1~6，

Base 分別獨立地表示核酸鹼基或修飾核酸鹼基，

P^1 表示氫原子或羥基保護基，

R^1 表示氧原子、硫原子或硼烷基，

R^2 表示氫原子、經取代或未經取代的羥基、經取代或未經取代的巯基、經取代或未經取代的烷基、或者經取代或未經取代的胺基，

X 分別獨立地表示氫原子、羥基、鹵素原子或與核糖結構的 4' 位的碳原子交聯之有機基團，

L 分別獨立地表示單鍵或 2 價的連結基，

環 A 表示如請求項 14 中所定義之式(40)所表示之結構，

Y^A 分別獨立地表示單鍵、 $^*-OCR_2-^*$ 、 $^*-NRCR_2-^*$ 或 $^*-SCR_2-^*$ ，

*表示與 L 的鍵結位置，

**表示與環 A 的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基，

k 表示 1~5 的整數，

R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，k 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，

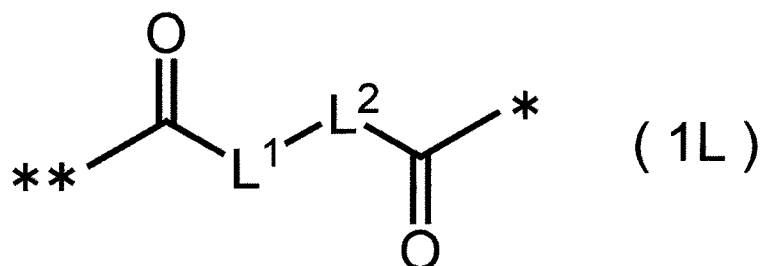
環 A 除了 Y^A 及 R^A 以外還可以進一步具有取代基。

【請求項 16】如請求項 15 之核酸化合物，其中

該式(2)中之 R^1 為氧原子或硫原子，並且 R^2 為烴基。

【請求項 17】如請求項 15 之核酸化合物，其中

該式(2)中之 L 為下述式(1L)所表示之基團，



式(1L)中，*表示與 Y^A 的鍵結位置，

**表示與核糖結構的 3 位中之氧原子的鍵結位置，

L^1 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

L^2 表示單鍵或 $\#-C(=O)N(R^{2L})-R^{1L}-N(R^{3L})-\#$ ，

#表示與 L^1 的鍵結位置，

##表示與 $C=O$ 的鍵結位置，

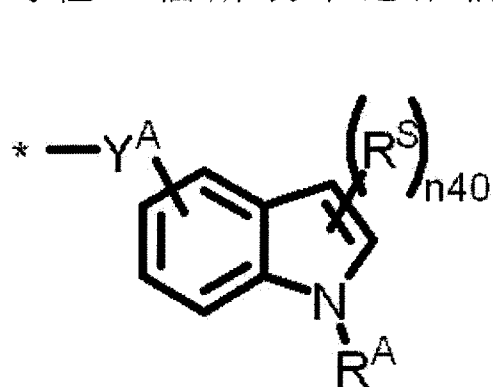
R^{1L} 表示碳數為 1~22 之伸烷基，

R^{2L} 及 R^{3L} 分別獨立地表示氫原子或碳數為 1~22 之

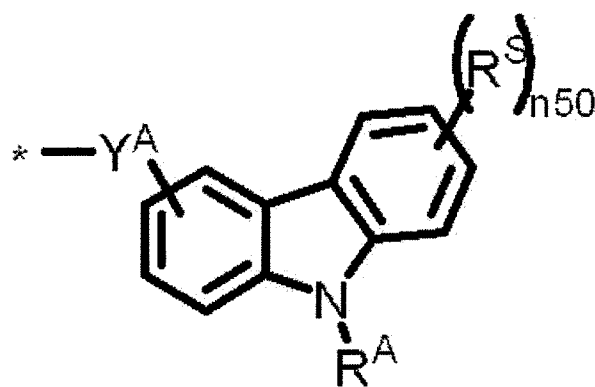
烷基，

R^{2L} 及 R^{3L} 可以相互鍵結而形成碳數為 1~22 之伸烷基。

【請求項 18】如請求項 14 或 15 之核酸化合物，其中該式 (1a) 所表示之結構具有下述式 (400) 或式 (50) 中的任一個所表示之結構，



(400)



(50)

式 (400) 及式 (50) 中， Y^A 分別獨立地表示 $*-OCR_2-$ 、 $*-NRCR_2-$ 或 $*-SCR_2-$ ，** 表示與芳香族雜環的鍵結位置，* 表示與其他結構的鍵結位置，R 分別獨立地表示氫原子、烷基、芳香族基或芳香族基取代烷基， R^A 分別獨立地為脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，1 個 R^A 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， R^S 分別獨立地表示取代基， n_{40} 表示 0~5 的整數， n_{50} 表示 0~7 的整數。