

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年11月16日(2023.11.16)

【国際公開番号】WO2021/095875

【出願番号】特願2021-556192(P2021-556192)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9 / 6 5 5 8 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 F 9 / 6 5 5 8

10

【手続補正書】

【提出日】令和5年11月8日(2023.11.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

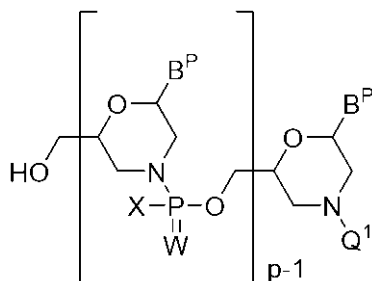
【特許請求の範囲】

【請求項1】

20

一般式 [B - 1 - 1] :

【化1】



30

[B-1-1]

[式中、

B^Pは、それぞれ同一または異なって、保護されていてもよい核酸塩基を表し；

pは、1～10の整数を表し；

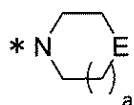
Q¹は、酸性条件下で除去可能な基を表し；

Wは、それぞれ同一または異なって、孤立電子対、酸素原子、または硫黄原子を表し；
および

Xは、それぞれ同一または異なって、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、1,1,3,3-テトラ(C₁₋₆アルキル)グアニジル、C₁₋₆アルコキシ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、モノ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノまたは次の一般式[2]：

40

【化2】



[2]

(式中、

50

* は P との結合位置を表し；

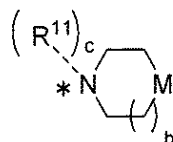
a は 0 ~ 2 の整数を表し；

E は CH_2 、 $\text{CH}-\text{A}^1$ または $\text{N}-\text{A}^2$ を表し；

A^1 は C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ (C_{1-6} アルキル) アミノ - C_{1-6} アルキル、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ - C_{1-6} アルキル、トリ (C_{1-6} アルキル) アンモニオ - C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、トリ (C_{1-6} アルキル) アンモニオ、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているアミジノで置換されているアミノまたは次の一般式 [3] ；

10

【化 3】



[3]

(式中、

* は E との結合位置を表し；

b は 0 ~ 2 の整数を表し；

c は 0 または 1 を表し；

R^{11} は C_{1-6} アルキルを表し；および

20

M は CH_2 、酸素原子、硫黄原子または N - (塩基性条件下で除去可能な基) を表す。)

で表される置換基を表し；および

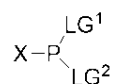
A^2 は C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ (C_{1-6} アルキル) アミノ - C_{1-6} アルキル、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ - C_{1-6} アルキル、トリ (C_{1-6} アルキル) アンモニオ - C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基、アリールまたはヘテロアリールを表す。)

で表される置換基を表す。]

30

で示される化合物を、一般式 [P] ；

【化 4】

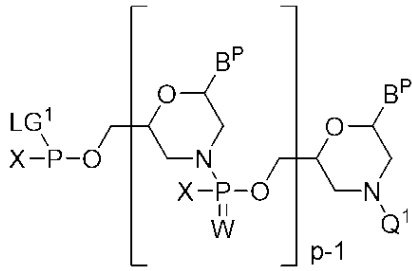


[P]

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

40

【化 5】



[B-1-2]

10

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

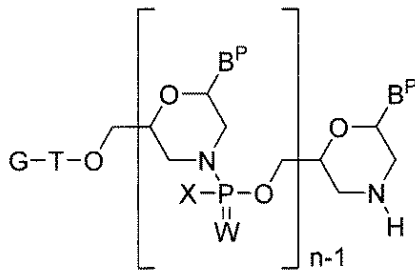
の化合物を形成させる工程、

工程 2)

前記一般式 [B - 1 - 2] の化合物を、

一般式 [A - 1] :

【化 6】



[A-1]

20

[式中、

B^P 、 W および X は前記と同義であり、

G は、

(1) ケイ素置換基、

(2) 長鎖アルキル - カルボニル、

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

(4) 次の一般式 [7] :

【化 7】



40

(式中、

* は T との結合位置を表し ;

Z は

(1) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - オキシ、

(2) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - アミノ、

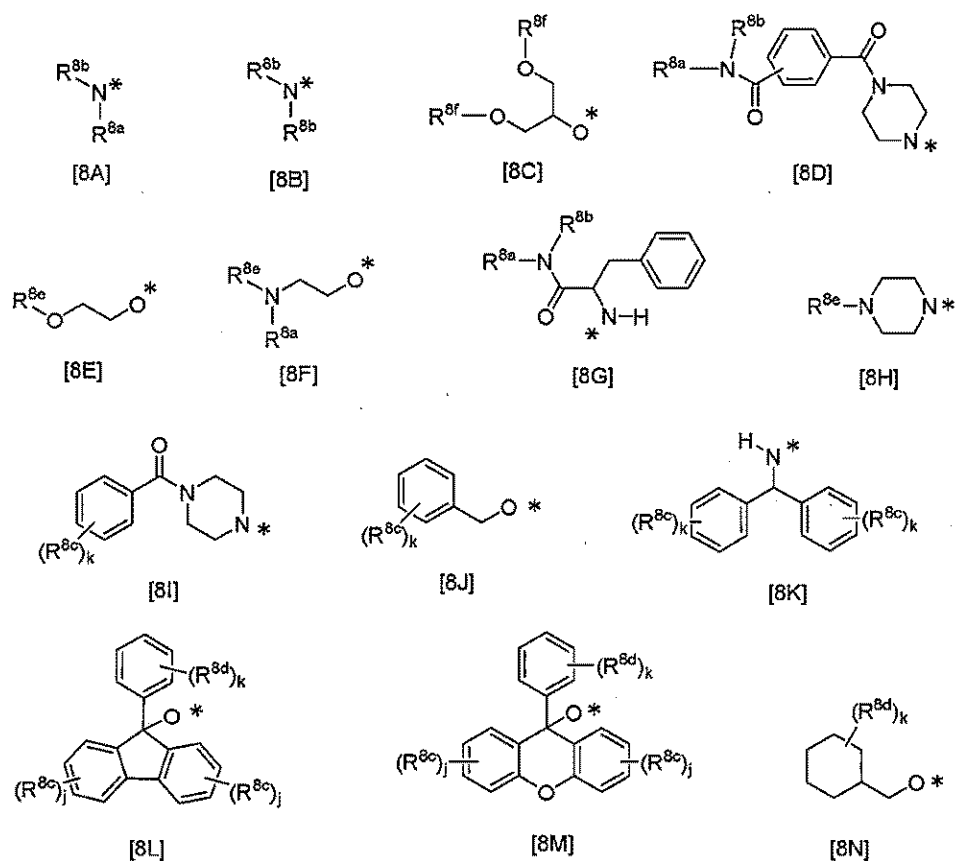
(3) 長鎖アルキルオキシ、

(4) 固相担体または

(5) 次の一般式 [8 A] ~ [8 N] :

50

【化 8】



10

20

(式中、

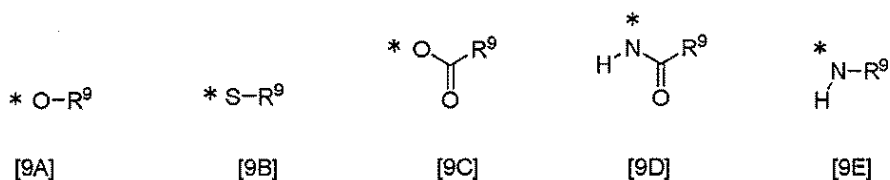
* は L との結合位置を表し；

j は 0 ~ 4 の整数を表し；

k は 0 ~ 5 の整数を表し；

 R^{8a} は水素原子または C_{1-6} アルキルを表し； R^{8b} は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し； R^{8c} は、それぞれ同一または異なって、次の一般式 [9A] ~ [9E]；

【化 9】



40

(式中、

* は結合位置を表し；および

 R^9 は長鎖アルキルおよび / または長鎖アルケニルを表す。))

で表される置換基を表し；

 R^{8d} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、1個 ~ 13個のハ

50

ロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルまたは 1 個 ~ 13 個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルオキシを表し；

R^{8e} は

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

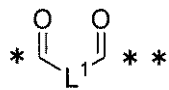
R^{8f} は、

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

で表される置換基を表し；および

L は一般式 [10]：

【化 10】



[10]

(式中、

* は Z との結合位置を表し；

** は T との結合位置を表し；および

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

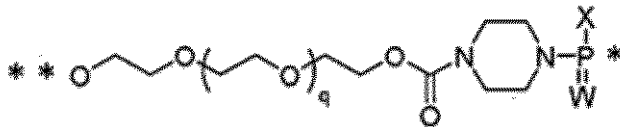
で表される置換基を表す。)

で表される置換基を表し；

n は、1 ~ 50 の整数を表し；および

T は、単結合または次の一般式 [11]：

【化 11】



[11]

(式中、

X および W は、前記と同義であり；

* は上記一般式 [4 a] ~ [4 d] の ** O、* O または * N との結合位置を表し；

** は G との結合位置を表し；および

q は 0 ~ 10 の整数を表す。)

で表される置換基を表すが、G がケイ素置換基である場合、T は単結合である。]

で表される化合物と反応させて、

一般式 [C - 1 - 1]：

10

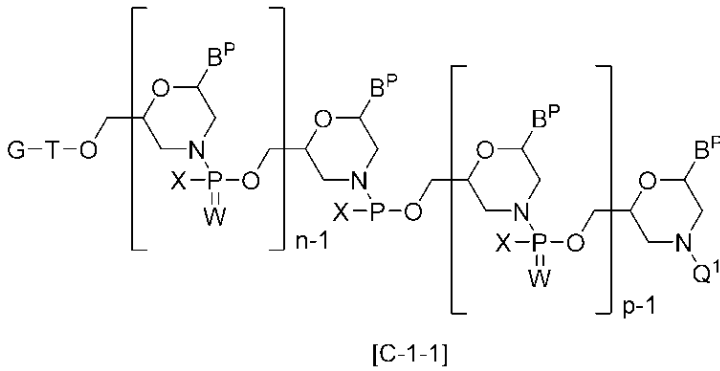
20

30

40

50

【化 1 2】



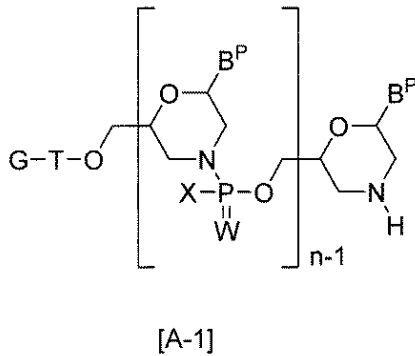
10

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は前記と同義である。]
 で示される化合物を形成する工程
 を含む、一般式 [C - 1 - 1] で示される化合物の製造方法。

【請求項 2】

一般式 [A - 1] :

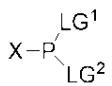
【化 1 3】



20

[式中、 n 、 B^P 、 G 、 T 、 W 、及び X は請求項 1 と同義である。]
 で表される化合物を一般式 [P] :

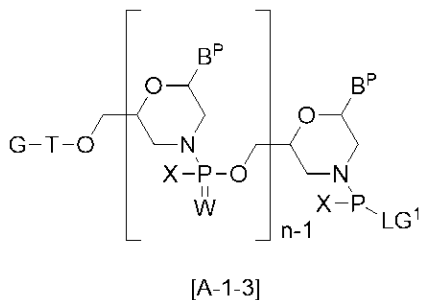
【化 1 4】



[P]

[式中、 X 、 LG^1 、及び LG^2 は請求項 1 と同義である。] の化合物と反応させて、一
 般式 [A - 1 - 3] :

【化 1 5】



40

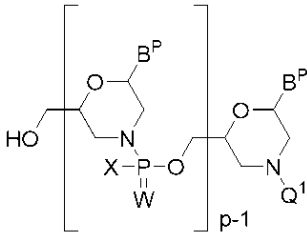
[式中、 n 、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、及び LG^1 は請求項 1 と同義である。]

50

の化合物を形成する工程、および
工程 2')

前記一般式 [A - 1 - 3] の化合物を、一般式 [B - 1 - 1] :

【化 1 6】



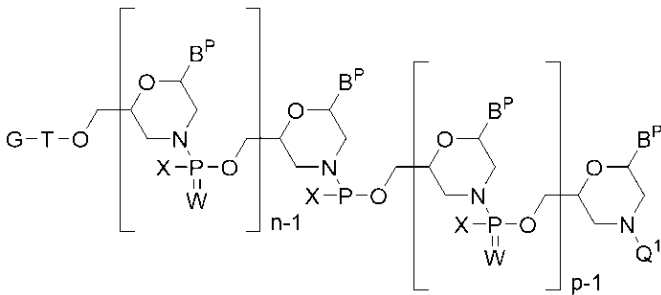
[B-1-1]

10

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

で示される化合物と反応させて、一般式 [C - 1 - 1] :

【化 1 7】



[C-1-1]

20

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

で示される化合物を形成する工程

を含む、一般式 [C - 1 - 1] で示される化合物の製造方法。

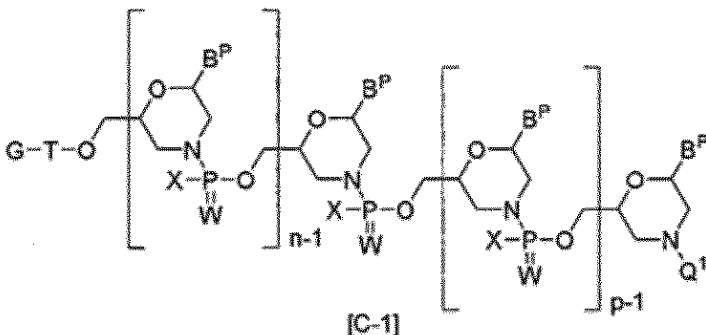
【請求項 3】

30

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

一般式 [C - 1] :

【化 1 8】



[C-1]

40

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

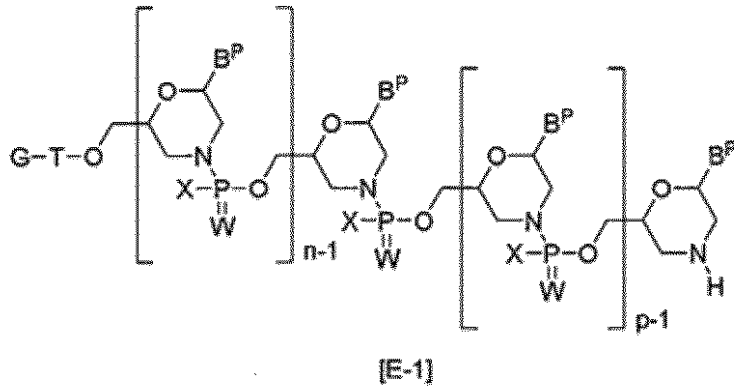
で示される化合物を形成する工程を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

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

50

【化 1 9】



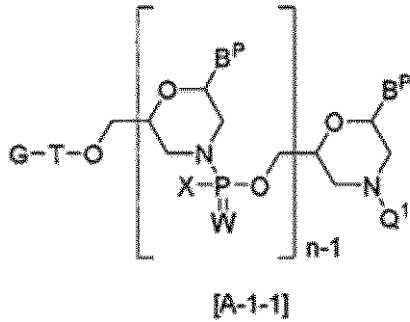
10

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

【請求項5】

更に、一般式[A-1-1]：

【化 2 0】

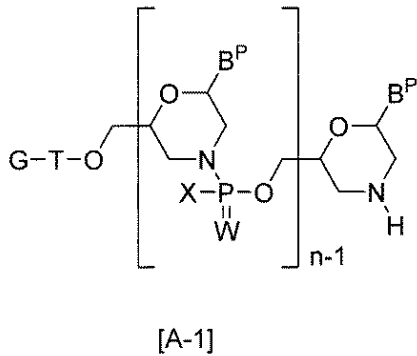


20

[式中、 n 、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、 W 、及び X は請求項1および2と同義である。]の化合物より、 Q^1 を除去して、

一般式[A-1]：

【化 2 1】



40

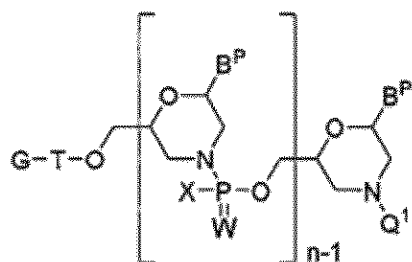
[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、および n は前記と同義である。]の化合物を形成する工程を含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】

一般式[A-1-1]：

50

【化 2 2】



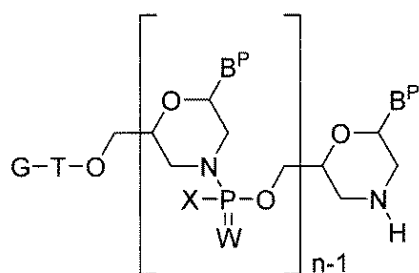
[A-1-1]

10

[式中、 n 、 B^P 、 G 、 T 、 W 、及び X は請求項 1 及び 2 と同義である。] の化合物より、 Q^1 を除去して、

一般式 [A - 1] :

【化 2 3】



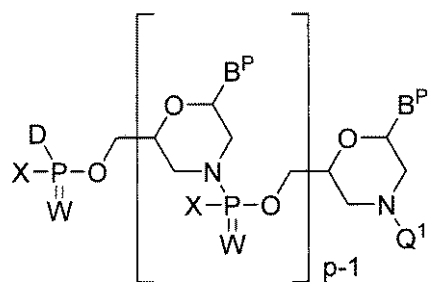
[A-1]

20

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、および n は前記と同義である。] の化合物を形成し、該一般式 [A - 1] の化合物と、

一般式 [B - 1] :

【化 2 4】



[B-1]

30

40

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

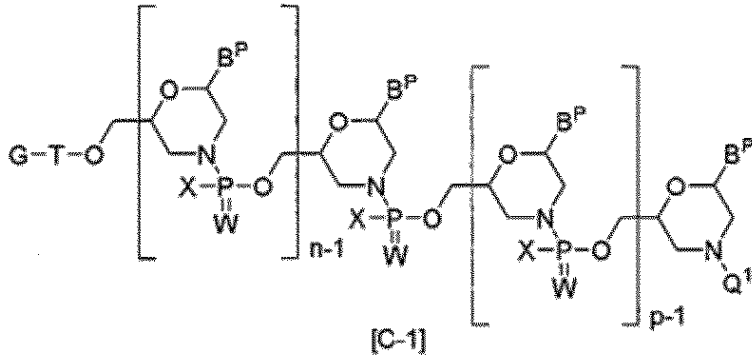
D は、ハロゲンであり、

p は 1 ~ 10 の整数である] の化合物とを反応させて、

一般式 [C - 1] :

50

【化 2 5】



10

[式中、 n 、 p 、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、および T は前記と同義である。]で示される化合物を形成することを含む、一般式[C-1]で示される化合物の製造方法。

【請求項 7】

前記一般式[A-1]の化合物を含有する溶液と前記一般式[B-1]の化合物を含有する溶液を流通反応器に供給して、前記一般式[C-1]の化合物を形成し、そして、場合により

前記一般式[C-1]の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に供給して Q^1 を除去して一般式[E-1]の化合物を形成することを含む、

20

請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記一般式[A-1-1]の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に供給して Q^1 を除去して式[A-1]の化合物を形成し、そして、

前記一般式[A-1]の化合物を含有する溶液と前記一般式[B-1]の化合物を含有する溶液を次の流通反応器に供給して、前記一般式[C-1]の化合物を形成することを含む、

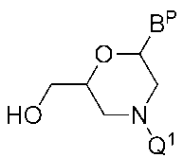
請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

一般式[B-0]：

30

【化 2 6】

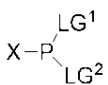


[B-0]

[式中、 B^P 及び Q^1 は請求項 1 と同義である。]の化合物を、一般式[P]：

40

【化 2 7】



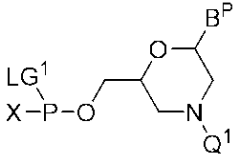
[P]

[式中、 X 、 LG^1 、及び LG^2 は請求項 1 と同義である。]

の化合物と反応させることを含んでなる、一般式[B-0-1]：

50

【化 2 8】



[B-0-1]

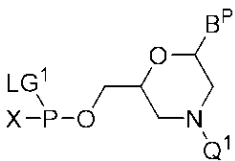
10

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

【請求項 10】

一般式 [B - 0 - 1]

【化 2 9】



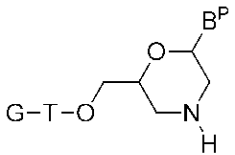
20

[B-0-1]

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

一般式 [A - 0] :

【化 3 0】



30

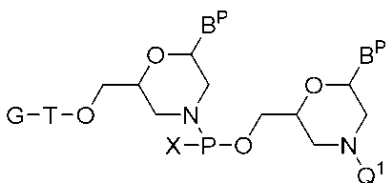
[A-0]

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

一般式 [C - 0 - 1] :

40

【化 3 1】



[C-0-1]

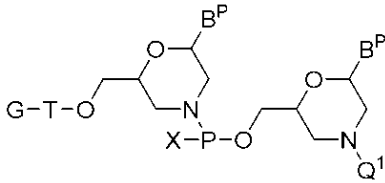
50

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

【請求項 1 1】

一般式 [C - 0 - 1]

【化 3 2】

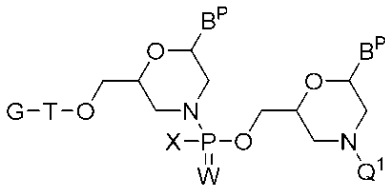


10

[C-0-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 G 、 T 、及び X は請求項 1 及び 2 と同義である。]
 の化合物を、酸化剤で処理することを含んでなる、
 一般式 [C - 0] :

【化 3 3】



20

[C-0]

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

【請求項 1 2】

30

B^P は、保護されていてもよい核酸塩基であり；

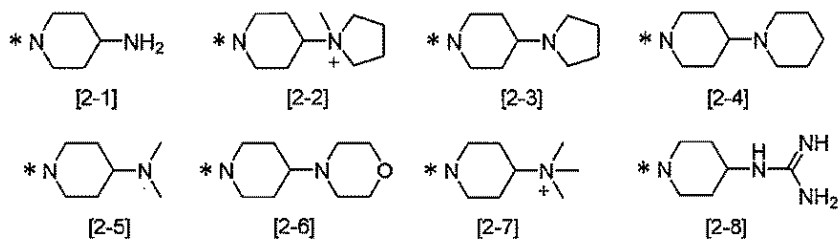
Q^1 は、酸性条件下で脱離可能な基であり；

W は、孤立電子対、酸素原子または硫黄原子であり；

X は、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノであるか、または一般式 [2 - 1] ~ [2 - 8]

:

【化 3 4】



40

[式中、* は P との結合位置を表す]

50

で表される置換基から選択され、

G は、一般式 [7] :

【化 3 5】



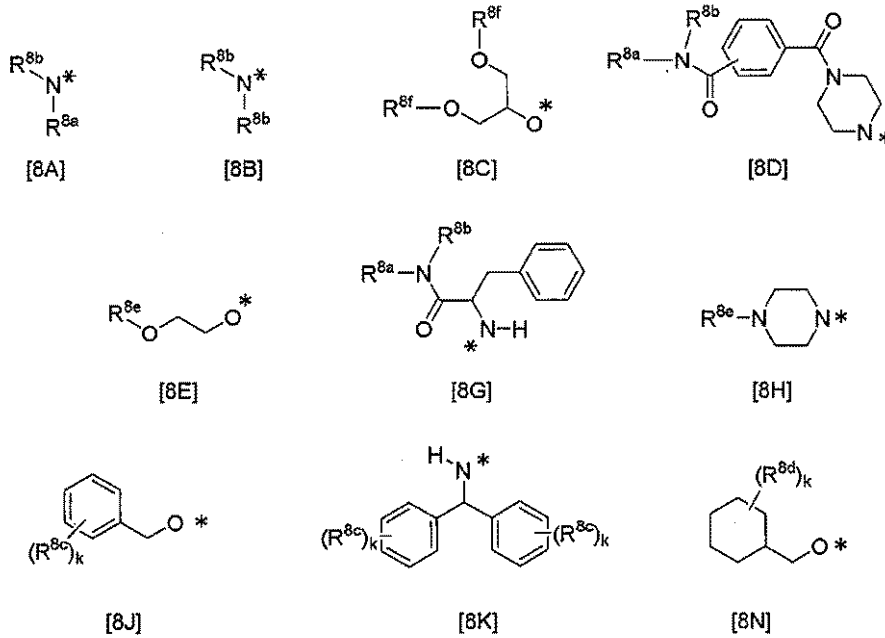
(式中、

* は T との結合位置を表し ;

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

10

【化 3 6】



20

30

(式中、

* は L との結合位置を表し ;

k は 0 ~ 5 の整数を表し ;

R^{8a} は水素原子または C₁ - 6 アルキルを表し ;

R^{8b} は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し ;

R^{8c} は、それぞれ同一または異なって、次の一般式 [9 A] :

【化 3 7】

40



[9A]

(式中、

* は結合位置を表し ; および

R⁹ は長鎖アルキルおよび / または長鎖アルケニルを表す。)

で表される置換基を表し ;

R^{8d} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、1 個 ~ 13 個のハ

50

ロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルまたは 1 個 ~ 13 個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルオキシを表し；

R^{8e} は、

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

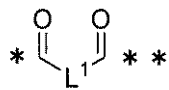
R^{8f} は、

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

で表される置換基であり；

L は一般式 [10]：

【化 38】



[10]

(式中、

* は Z との結合位置を表し；

* * は T との結合位置を表し；および

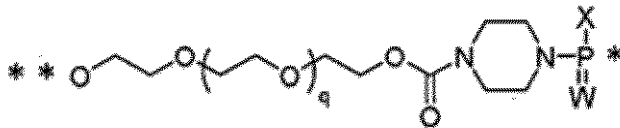
L^1 は置換されていてもよい C_{2-10} アルキレンまたは置換されていてもよい C_{6-10} アリーレンを表す。)

で表される置換基である。)

で表される置換基から選択され；

T は単結合であるか、または次の一般式 [11]：

【化 39】



[11]

(式中、

X および W は、前記と同義であり；

* は O との結合位置を表し；

* * は G との結合位置を表し；および

q は 0 ~ 10 の整数を表す。)

で表される置換基であり、

n は、1 ~ 25 である。]

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 13】

B^P が、保護されていてもよい核酸塩基であり；

Q^1 が、酸性条件下で脱離可能な基であり；

W が、酸素原子であり；

X、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノであり；

G が、下記の式：

10

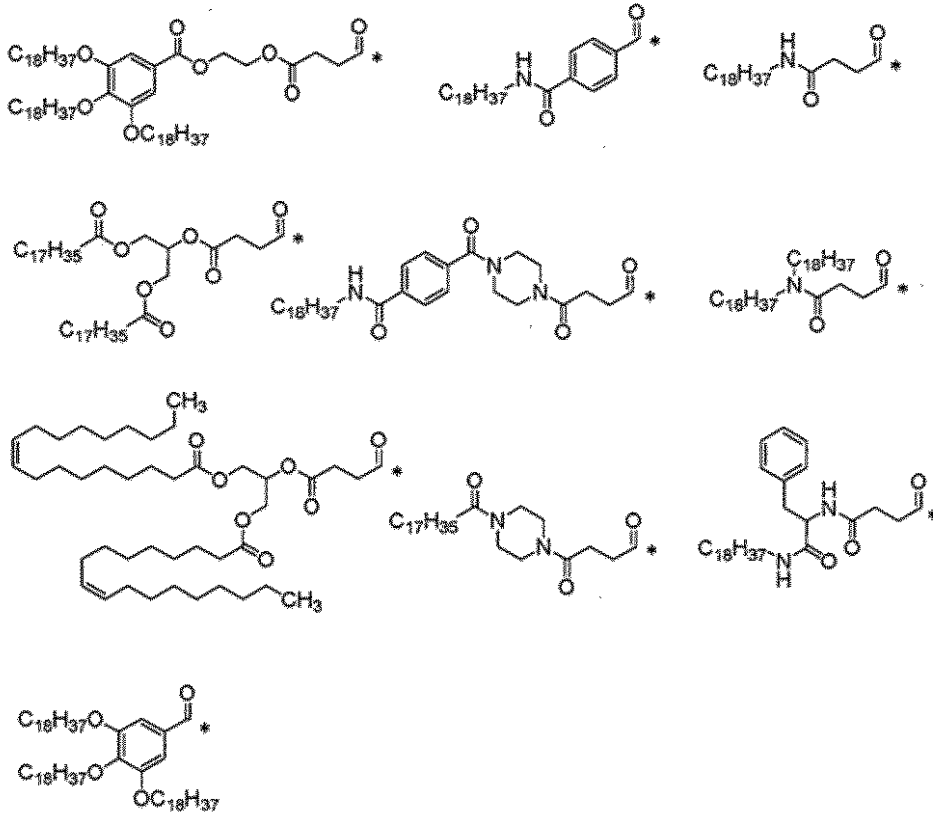
20

30

40

50

【化 4 0】



10

20

[式中、

- * は T との結合位置を表す。] からなる群より選択され；
- T が、単結合であり；
- n が、1 ~ 25 である。]

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 14】

一般式 [C - 1] [式中、Q¹ が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして

n、p、B^P、W、X、G、および T が前記と同義である。]

の化合物より、

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

Q¹ を除去することを含む、

請求項 4 ~ 13 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 15】

保護されていてもよい核酸塩基が、それぞれ独立して、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルまたはそれらの修飾塩基である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

保護されている核酸塩基が、該核酸塩基のアミノ基または水酸基が保護基で保護された核酸塩基であり、アミノ基の保護基が、それぞれ独立して、ベンゾイル、4 - メトキシベンゾイル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、4 - tert - ブチルフェノキシアセチル、4 - イソプロピルフェノキシアセチル、および (ジメチルアミノ) メチレンからなる群から選択され、水酸基の保護基が、それぞれ独立して、2 - シアノエチル、4 - ニトロフェネチル、フェニルスルホニルエチル、メチルスルホニルエチル、トリメチルシリルエチル、置換可能な任意の位置で

30

40

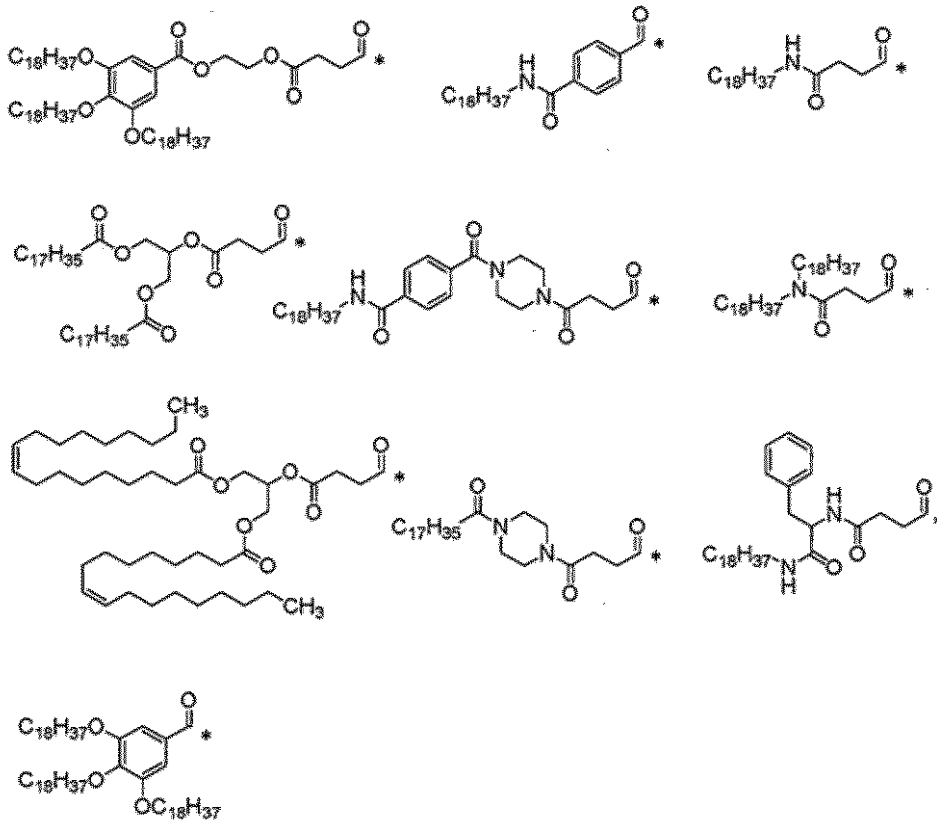
50

1 ~ 5 個の電子吸引性基で置換されていてもよいフェニル、ジフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルフェニルカルバモイル、1 - ピロリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル、4 - (tert - ブチルカルボキシ) ベンジル、4 - [(ジメチルアミノ)カルボキシ]ベンジル、および4 - (フェニルカルボキシ) ベンジルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

G が、下記の式：

【化 41】



10

20

30

[式中、

* は T との結合位置を表す。] からなる群より選択され；

T が単結合である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

X がジ (C₁₋₆アルキル) アミノである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

L G¹ 及び L G² は、同一または異なって、ハロゲンである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 20】

W が酸素原子である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

酸化剤がヨウ素またはモノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物である、請求項 3 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

50