

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7641905号
(P7641905)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 3/10 (2006.01)

C 0 7 H 3/10

C S P

C 0 7 H 19/06 (2006.01)

C 0 7 H 19/06

C 0 7 H 19/16 (2006.01)

C 0 7 H 19/16

請求項の数 21 (全127頁)

(21)出願番号 特願2021-552461(P2021-552461)
 (86)(22)出願日 令和2年10月16日(2020.10.16)
 (86)国際出願番号 PCT/JP2020/039050
 (87)国際公開番号 WO2021/075538
 (87)国際公開日 令和3年4月22日(2021.4.22)
 審査請求日 令和5年10月4日(2023.10.4)
 (31)優先権主張番号 特願2019-191053(P2019-191053)
 (32)優先日 令和1年10月18日(2019.10.18)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(73)特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74)代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74)代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74)代理人 100109070
 弁理士 須田 洋之
 (74)代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫
 (74)代理人 100123777
 弁理士 市川 さつき
 (74)代理人 100111796
 弁理士 服部 博信

最終頁に続く

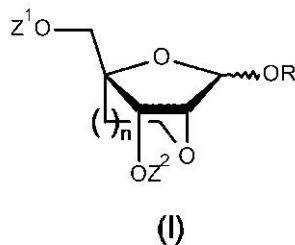
(54)【発明の名称】 二環性ホスホロアミダイトの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(Ⅰ)

【化1】

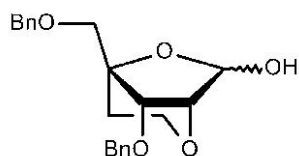


〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、Rは、水素原子又は脂肪族アシル基を示し、nは、1乃至4の整数を示す。〕で表される化合物。

【請求項2】

式(Ⅰ')で表される化合物。

【化 2】



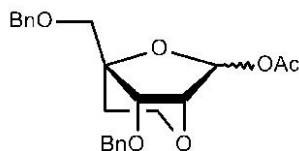
(I')

【請求項 3】

式 (I'') で表される化合物。

10

【化 3】



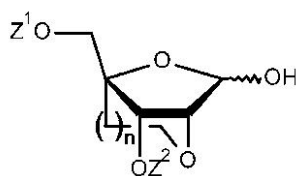
(I'')

【請求項 4】

一般式 (I I)

20

【化 4】



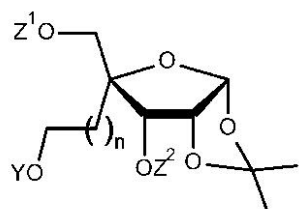
(II)

[式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0 乃至 4 の整数を示す。] で表される化合物を製造する方法であって、

30

(i) 一般式 (I I I)

【化 5】



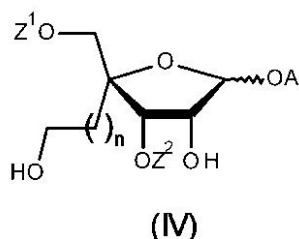
(III)

40

[式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 Y は、1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基又はシリル基を示す。] で表される化合物のアセタール部位を、酸触媒存在下、低級アルキルアルコール溶媒中、加溶媒分解し、 Y を脱保護する工程、
(i i) 工程 (i) で得られた一般式 (I V)

50

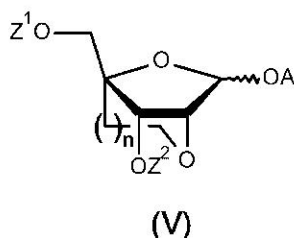
【化 6】



〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 A は、低級アルキル基を示す。〕で表される化合物のジオール部位を環化する工程、及び
(iii) 工程 (ii) で得られた一般式 (V)

10

【化 7】



〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 A 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物のアノマー位の加水分解を行う工程、
を含むことを特徴とする、方法。

20

【請求項 5】

Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、

A が、メチル基であり、

Y が、トリチル基であり、

n が、1であり、

酸触媒が、硫酸、p-トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸であり、

工程 (ii) が、3価リン試薬及びアゾジカルボン酸エステルを用いて行われ、3価リン試薬が、トリフェニルホスフィン又はトリ(n -ブチル)ホスフィンであり、かつアゾジカルボン酸エステルが、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル又はアゾジカルボン酸ジセーブチルであり、及び

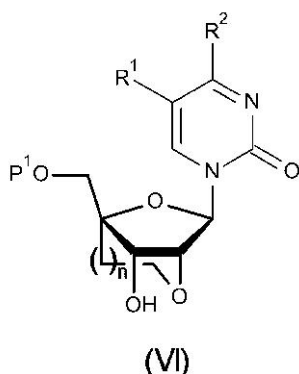
30

工程 (iii) が、酸を用いて行われ、酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

一般式 (VI)

【化 8】



40

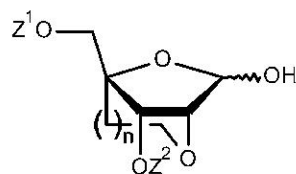
〔式中、 R^1 は、低級アルキル基又は水素原子を示し、 R^2 は、水酸基、アミノ基又は脂肪族アシル基若しくは芳香族アシル基で保護されたアミノ基を示し、 P^1 は、1乃至3個の低

50

級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。
。] で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式 (I I)

【化 9】



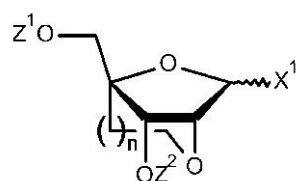
(II)

10

[式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。] で表される化合物を、溶媒中、活性化剤と反応させ、1位の水酸基を脱離基を形成する基に変換する工程、及び

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (V I I)

【化 10】

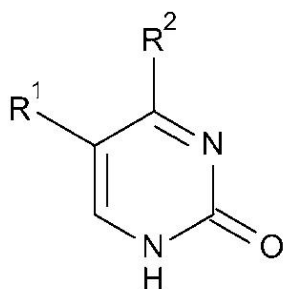


(VII)

20

[式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 X^1 は、脱離基を形成する基を示す。
] で表される化合物と、一般式 (V I I I)

【化 11】



(VIII)

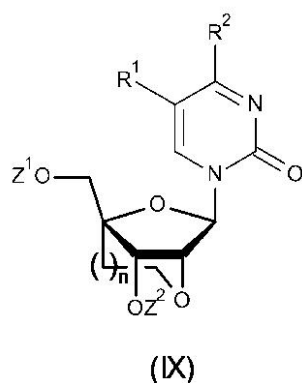
30

[式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩を、溶媒中、ハロゲン化剤存在下で反応させ、一般式 (I X)

40

50

【化 1 2】

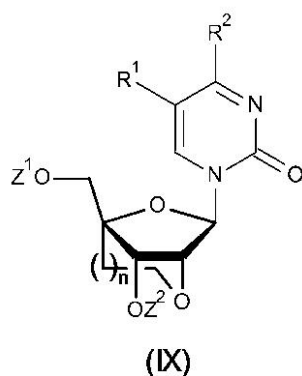


10

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を立体選択的に得る工程、

(iii) 工程 (ii) で得られた一般式 (IX)

【化 1 3】



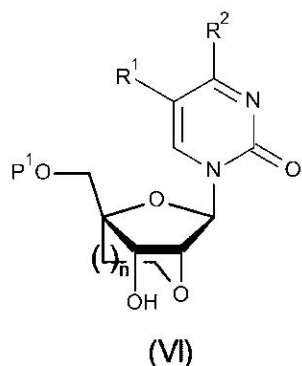
20

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 及び n は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^1 及び Z^2 を脱保護する工程、及び

(iv) 工程 (iii) で得られたジオール化合物又はその塩と、1級水酸基の保護試薬を反応させ、一般式 (VI)

30

【化 1 4】



40

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 7】

Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、

P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、

X^1 が、ヨウ素原子、アセトキシ基又はトリクロロアセトイミドオキシ基であり、

50

n が、1 であり、

R^1 が、メチル基であり、

R^2 が、水酸基又はベンゾイルアミノ基であり、

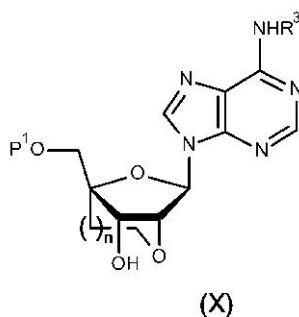
活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルであり、及び

ハロゲン化剤が、クロロトリメチルシラン、ブロモトリメチルシラン又はヨードトリメチルシランである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

一般式 (X)

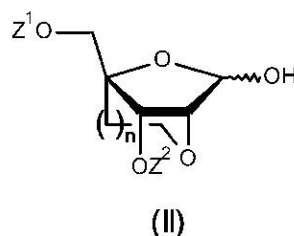
【化 15】



〔式中、 R^3 は脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 P^1 は、1 乃至 3 個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 n は、0 乃至 4 の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式 (I I)

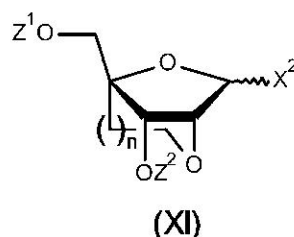
【化 16】



〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物を、溶媒中、活性化剤と反応させ、1 位の水酸基を脱離基を形成する基に変換する工程、

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (X I)

【化 17】



〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 X^2 は、脱離基を形成する基を示す。〕で表される化合物と、一般式 (X I I)

10

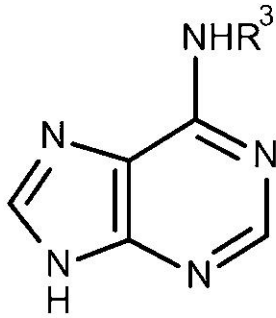
20

30

40

50

【化 1 8】

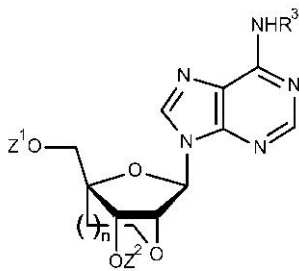


(XII)

〔式中、R³は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、酸試薬存在下で反応させる工程、

(iii) 次いで、異性化させ、一般式 (XIII)

【化 1 9】

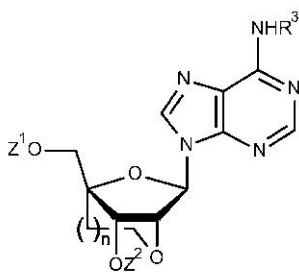


(XIII)

〔式中、Z¹、Z²、R³及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を立体選択的に得る工程、

(iv) 工程 (iii) で得られた一般式 (XIII)

【化 2 0】



(XIII)

〔式中、Z¹、Z²、R³及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、Z¹及びZ²を脱保護する工程、及び
(v) 工程 (iv) で得られたジオール化合物又はその塩と、1級水酸基の保護試薬を反応させ、1級水酸基を選択的に保護することにより、一般式 (X)

10

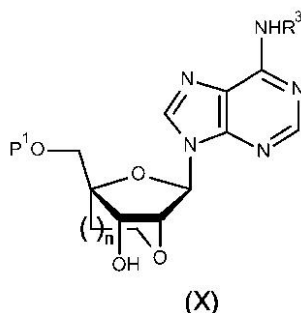
20

30

40

50

【化 2 1】



10

〔式中、 R^3 、 n 及び P^1 は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 9】

Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、

P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、

X^2 が、アセトキシ基であり、

n が、1であり、

R^3 が、ベンゾイル基であり、

活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルであり、及び

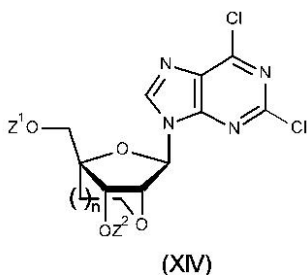
20

酸試薬が、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル及びトリフルオロ酢酸である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

一般式 (X I V)

【化 2 2】

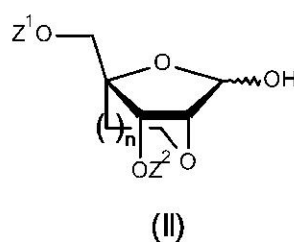


30

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式 (I I)

【化 2 3】



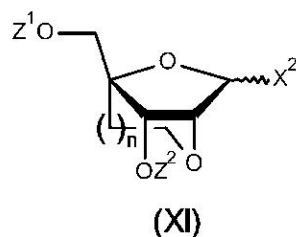
40

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物を、溶媒中、活性化剤と反応させ、1位の水酸基を脱離基を形成する基に変換する工程、

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (X I)

50

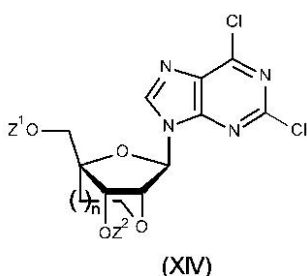
【化 2 4】



〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 X^2 は、脱離基を形成する基を示す。〕
 〕で表される化合物と、シリル化ジクロロプリンを、溶媒中、ハロゲン化剤存在下で反応
 させることにより、一般式 (XIV))

10

【化 2 5】



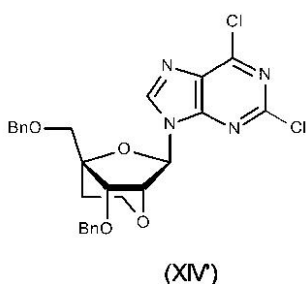
20

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る
 工程、
 を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 1 1】

一般式 (XIV) で表される前記化合物が、式 (XIV') で表される、請求項 10 記載の
 方法。

【化 2 6】

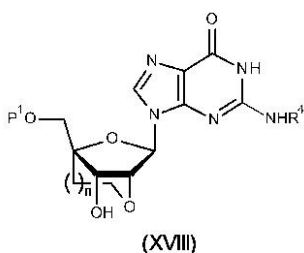


30

【請求項 1 2】

一般式 (XVII))

【化 2 7】

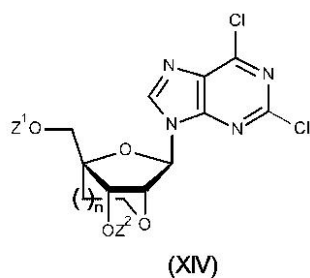


40

〔式中、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し
 、 R^4 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で
 表される化合物又はその塩を製造する方法であって、
 (0) 請求項 10 に記載の方法により一般式 (XIV))

50

【化 2 8】

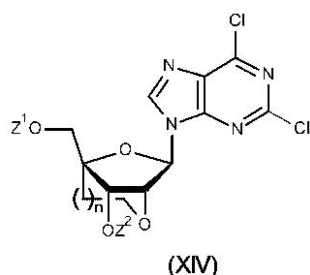


〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造し、

10

(i) 工程(0)で製造した一般式(XIV)

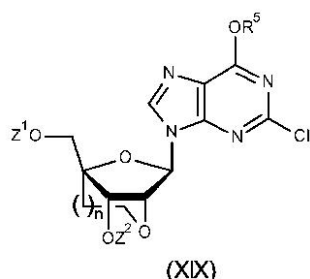
【化 2 9】



20

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、塩基存在下、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジルアルコールと反応させ、プリン環の6位の塩素原子を、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジロキシ基に置換する工程、

(ii) 工程(i)で得られた一般式(XIX)

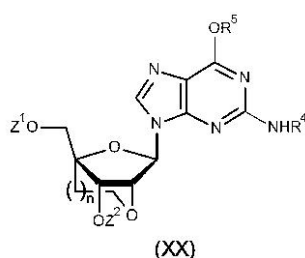


30

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 R^5 は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジル基を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、パラジウム触媒、及びホスフィン配位子存在下、アミド化剤とクロスカップリングさせ、一般式(XX)

40

【化 3 1】



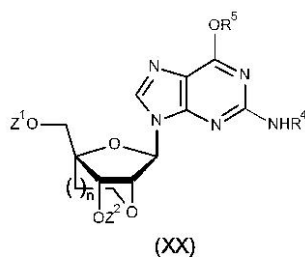
〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^4 、 R^5 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はそ

50

の塩を得る工程、

(i i i) 工程 (i i) で得られた一般式 (X X)

【化 3 2】

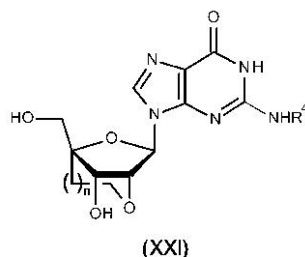


10

〔式中、Z¹、Z²、R⁴、R⁵及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、Z¹、Z²及びR⁵を脱保護する工程、及び

(i v) 工程 (i i i) で得られた一般式 (X X I)

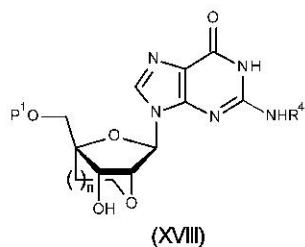
【化 3 3】



20

〔式中、R⁴及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、1級水酸基の保護試薬と反応させ、1級水酸基を選択的に保護することにより、一般式 (X V I I)

【化 3 4】



30

〔式中、P¹、R⁴及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含むことを特徴とする、方法。

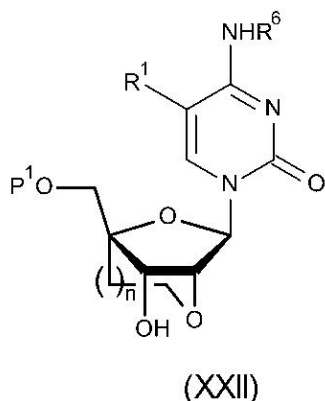
【請求項 1 3】

一般式 (X X I I)

40

50

【化 3 5】

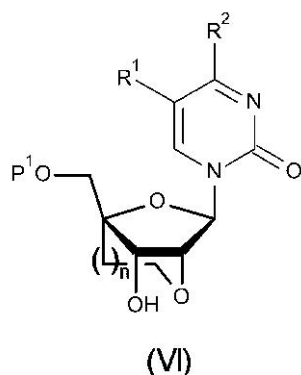


10

〔式中、 R^1 は、低級アルキル基又は水素原子を示し、 R^6 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(0) 請求項6に記載の方法により、一般式(VI)

【化 3 6】



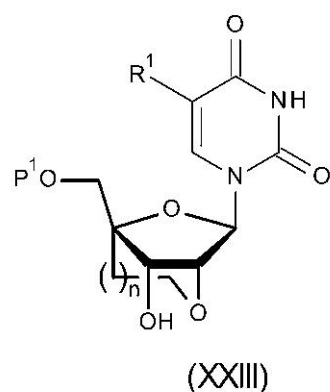
20

〔式中、 R^1 は、低級アルキル基又は水素原子を示し、 R^2 は、水酸基を示し、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する工程、

30

(i) 工程(0)で製造された一般式(VI)で表される化合物又はその塩の互変異性体である一般式(XXIII)

【化 3 7】



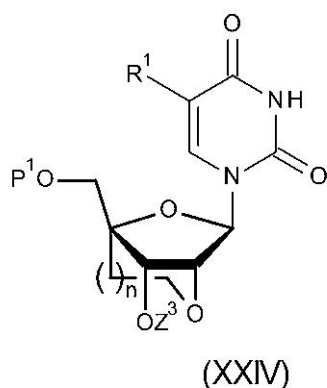
40

〔式中、 P^1 、 R^1 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の保護試薬と反応させ、3'位の水酸基を保護する工程、

50

(i i) 工程 (i) で得られた一般式 (X X I V)

【化 3 8】

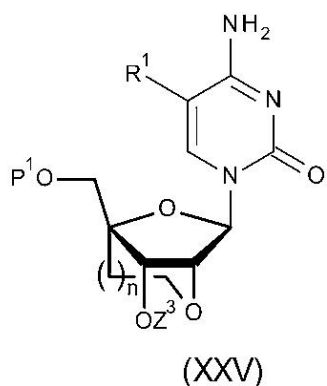


10

〔式中、 P^1 、 R^1 及び n は、前記と同意義を示し、 Z^3 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、塩基及び触媒存在下、活性化剤と反応させる工程、

(i i i) 次いで、アミノ化剤と反応させることにより、一般式 (X X V)

【化 3 9】

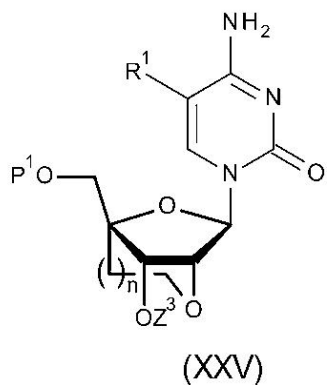


20

〔式中、 P^1 、 R^1 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

(i v) 工程 (i i i) で得られた一般式 (X X V)

【化 4 0】



30

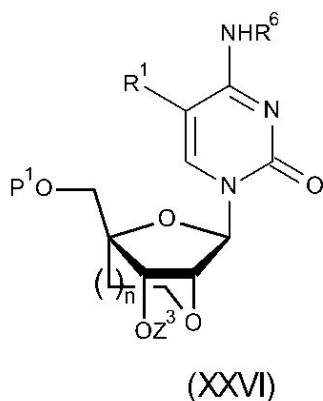
〔式中、 P^1 、 R^1 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、アシル化剤と反応させる工程、

(v) 工程 (i v) で得られた一般式 (X X V I)

40

50

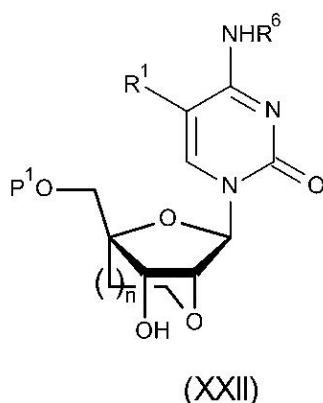
【化 4 1】



10

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^3 のみを脱保護することにより一般式 (XXI)

【化 4 2】



20

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 、及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程

30

を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 1 4】

P^1 が、トリチル基であり、

Z^3 が、アセチル基であり、

n が、1であり、

R^1 が、メチル基又は水素原子であり、

R^6 が、ベンゾイル基であり、及び

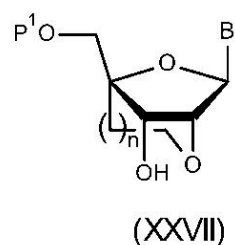
活性化剤が、 p -トルエンスルホンクロリド又は2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドである、請求項 1 3 に記載の方法。

40

【請求項 1 5】

請求項 6 に記載の方法により、一般式 (XXVII)

【化 4 3】

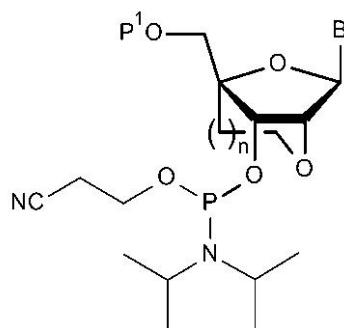


50

[式中、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 B は、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル基、アミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示し、ただし、 B のアミノ基の保護基は脂肪族アシル基又は芳香族アシル基であり、 n は、0乃至4の整数を示す。]で表される化合物又はその塩を製造し、前記化合物又はその塩に、溶媒中、活性化剤及び乾燥剤の存在下、アミダイト化試薬を反応させ、

一般式 (XXVII)

【化44】



(XXVIII)

[式中、 P^1 、 B 及び n は前記と同意義を示す。]、
で表される化合物又はその塩を製造する方法。

【請求項16】

P^1 が、4,4'-ジメトキシトリチル基であり、

B が、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル基、4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基、であり、

n が、1であり、

活性化剤が、4,5-ジシアノイミダゾールであり、

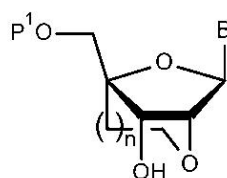
アミダイト化試薬が、2-シアノエチル N,N,N',N' -テトライソプロピルホスホロジアミダイトであり、及び

乾燥剤が、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、又はモレキュラーシーブ5A、である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

請求項8に記載の方法により、一般式 (XXVII)

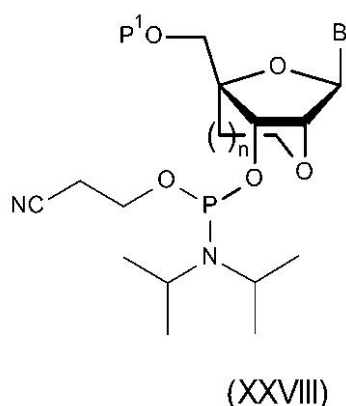
【化45】



(XXVII)

[式中、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 B は、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル基を示し、ただし、 B のアミノ基の保護基は脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。]で表される化合物又はその塩を製造し、前記化合物又はその塩に、溶媒中、活性化剤及び乾燥剤の存在下、アミダイト化試薬を反応させ、

一般式 (X X V I I I)
【化 4 6】



10

〔式中、P¹、B 及び n は前記と同意義を示す。〕、
で表される化合物又はその塩を製造する方法。

【請求項 1 8】

P¹が、4，4'-ジメトキシトリチル基であり、

Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル基であり、

nが、1であり、

活性化剤が、4，5-ジシアノイミダゾールであり、

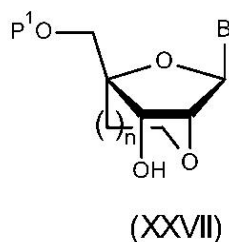
アミダイト化試薬が、2-シアノエチル N，N，N'，N'-テトライソプロピルホスホ
ロジアミダイトであり、及び

乾燥剤が、モレキュラーシーブ 3 A、モレキュラーシーブ 4 A、又はモレキュラーシー
ブ 5 A、である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 2 に記載の方法により、一般式 (X X V I I)

【化 4 7】



30

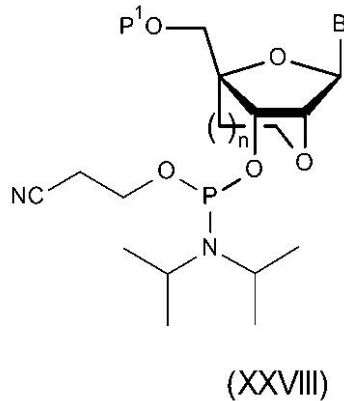
〔式中、P¹は、1 乃至 3 個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、
Bは、アミノ基が保護された 2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基を示し、
ただし、B のアミノ基の保護基は脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、n は、0 乃
至 4 の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造し、前記化合物又はその塩に、
溶媒中、活性化剤及び乾燥剤の存在下、アミダイト化試薬を反応させ、

40

一般式 (X X V I I I)

50

【化 48】



10

【式中、 P^1 、 B 及び n は前記と同意義を示す。】、
で表される化合物又はその塩を製造する方法。

【請求項 20】

P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、
 B が、2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基であり、
 n が、1 であり、
 活性化剤が、4, 5-ジシアノイミダゾールであり、
 アミダイト化試薬が、2-シアノエチル N, N, N', N' -テトライソプロピルホスホ
 ロジアミダイトであり、及び
 乾燥剤が、モレキュラーシーブ 3A、モレキュラーシーブ 4A、又はモレキュラーシー
 ブ 5A、である、請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

以下の工程を含むオリゴヌクレオチドの製造方法、
 (A) 請求項 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法により、一般式 (XXVIIII) で
 表される ENA (2'-O, 4'-C-エチレン架橋核酸) モノマーを合成する工程、及び
 (B) 工程 (A) で得られた ENA モノマー、他の核酸のホスホロアミダイト化合物及び／又
 は、リガンドのホスホロアミダイト化合物を用いて、所望の配列に応じてヌクレオチド鎖
 を伸長させる工程。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2'-O, 4'-C-エチレン架橋核酸 (ENA) を含むオリゴヌクレオチド
 の原料となる A、G、T、C などピリミジン塩基あるいはプリン塩基を含む、複数の EN
 A モノマーを製造するための新規な結晶性の共通中間体、当該中間体を用いたグリコシル
 化において β -付加体を立体選択的に合成する方法、当該製造中間体の製法、及び、当該
 製造中間体を用いた ENA モノマーの製法に関する。

【背景技術】

40

【0002】

ENA モノマーは、修飾核酸医薬・診断薬を製造する上で重要な化合物である。

【0003】

ENA 製造における重要工程は、基本骨格を形成するための、2, 4-架橋化反応とグ
 リコシル化反応である。

【0004】

一般にグリコシル化反応において、2 位にアシルオキシ基が存在する場合は、隣接基効
 果で立体を制御し、 β 体のヌクレオシドが得られるが (特許文献 1 参照)、2, 4-架橋
 体や 2-デオキシ体などの、2 位にアシルオキシ基が存在しない場合は、 α 体のヌクレオ
 シドが優先的に得られることが知られている (特許文献 2 参照)。

50

【0005】

そこで、 β 体のENAを製造する場合は、2，4－エチレンオキシ化する前に、2位にアシルオキシ基を持たせた状態で塩基を導入する方法が用いられている（特許文献3～4、非特許文献1～2参照）。

【0006】

しかし、従来法は、2，4－架橋前グリコシル化前の共通中間体（2位に水酸基又はアセチルオキシ基、5位に保護基－O－エチレン基を有する化合物）を含む多くの中間体が油状化合物でありカラム精製を要すること、共通中間体から各ENAモノマーまでの工程が長いことから、工業的に満足できる製造方法ではなかった（非特許文献2参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】WO98／39352

【文献】WO99／14226

【文献】WO00／47599

【文献】WO2013／191129

【非特許文献】

【0008】

【文献】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002) 73-76

【文献】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11(2003) 2211-2226

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、各ENAモノマーを製造するために有用な、結晶性の2，4－架橋した共通中間体を提供すること、当該中間体の立体選択的な製造方法を提供すること、及び、当該中間体を用いた各ENAモノマーの効率的な製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、ENAモノマーの効率的な製造方法について鋭意研究を重ねた結果、新規な結晶性の2，4－架橋した共通中間体、当該共通中間体の製造方法、当該共通中間体を用いたENAモノマーの製造方法を見出し、本発明を完成させた。当該共通中間体は結晶であり、晶析により精製可能であることから、工業的製造に適する。また、当該共通中間体の製造方法は、入手容易で安価な原料を利用し、複数工程を単離せずに実施するため、少ない工程かつ高収率で当該共通中間体を得ることができる。また、当該共通中間体を用いることにより、2，4－架橋した骨格をグリコシル化工程より前に構築できることから、塩基導入後の工程を短縮して収率を改善することができ、複数のENAモノマーを効率的に作り分けることが可能である。さらに、当該中間体を用いたグリコシル化では、1位の水酸基をヨウ素原子又は臭素原子で置換することにより、2位のアシル基の隣接基効果がなくとも立体を制御して β 体を選択的に製造することが可能となった。ENAモノマー製造における最終工程であるアミダイト化では、特定の活性化剤及び乾燥剤を用いることにより、アミダイト試薬の当量を削減することができ、効率的にENAモノマーを製造することが可能となった。

【0011】

すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 一般式 (I)

【0012】

10

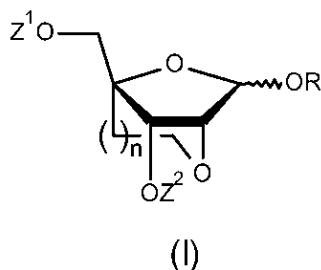
20

30

40

50

【化 1】



10

【0013】

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 R は、水素原子又は脂肪族アシル基を示し、 n は、0 乃至 4 の整数を示す。〕で表される化合物；

(2) R が、水素原子又はアセチル基である (1) に記載の化合物；

(3) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール基が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である (1) 又は (2) に記載の化合物；

(4) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、 p -メトキシベンジル基、 α -ブチルジフェニルシリル基又は α -ブチルジメチルシリル基である (1) 又は (2) に記載の化合物；

20

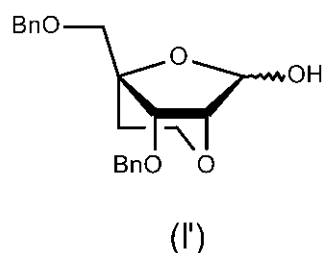
(5) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である (1) 又は (2) に記載の化合物；

(6) n が、1 である (1) 乃至 (5) のいずれか 1 項に記載の化合物；

(7) 式 (I') で表される化合物；

【0014】

【化 2】



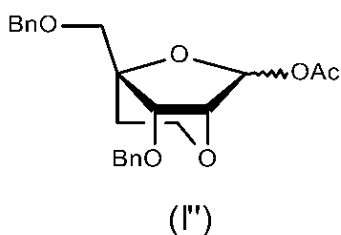
30

【0015】

(8) 式 (I'') で表される化合物；

【0016】

【化 3】



40

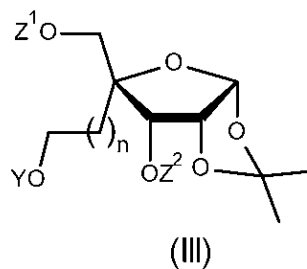
【0017】

(9a) 一般式 (III)

【0018】

50

【化 4】



10

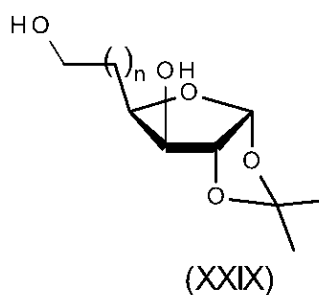
【0019】

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 Y は、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基又はシリル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物を製造する方法であって、

(i) 一般式 (XXIX)

【0020】

【化 5】



20

【0021】

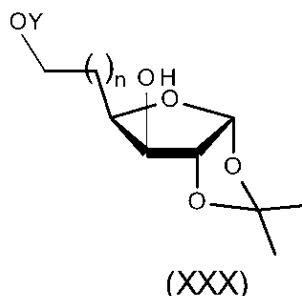
〔式中、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物の1級水酸基を保護する工程、

30

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (XXX)

【0022】

【化 6】



40

【0023】

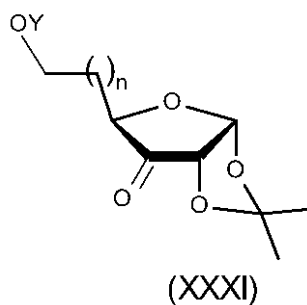
〔式中、 Y 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物の水酸基を酸化する工程、

(iii) 工程 (ii) で得られた一般式 (XXXI)

【0024】

50

【化 7】



10

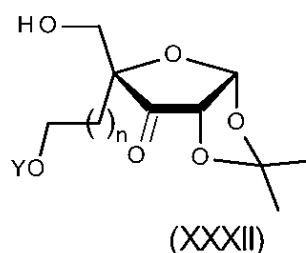
【 0 0 2 5】

【式中、Y 及び n は、前記と同意義を示す。】で表される化合物の 4 位への立体選択的なヒドロキシメチル化を行う工程、

(i v) 工程 (i i i) で得られた一般式 (X X X I I)

【 0 0 2 6】

【化 8】



20

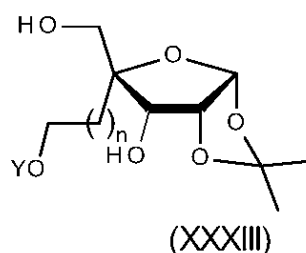
【 0 0 2 7】

【式中、Y 及び n は、前記と同意義を示す。】で表される化合物の 3 位のカルボニル基を還元する工程、

(v) 工程 (i v) で得られた一般式 (X X X I I I)

【 0 0 2 8】

【化 9】



30

【 0 0 2 9】

【式中、Y 及び n は、前記と同意義を示す。】で表される化合物の水酸基を保護する工程、を含むことを特徴とする、方法。

40

(1 0 a) Z¹ 及び Z² が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール基が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である、(9 a) に記載の方法。

(1 1 a) Z¹ 及び Z² が、同一又は異なって、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、t-ブチルジフェニルシリル基又は t-ブチルジメチルシリル基である (9 a) に記載の方法。

(1 2 a) Z¹ 及び Z² が、ベンジル基である (9 a) に記載の方法。

(1 3 a) Y が、t-ブチルジフェニルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、テトラヒ

50

ドロピラン-2-イル基又はトリチル基である(9a)乃至(12a)のいずれか1項に記載の方法。

(14a) Yが、トリチル基である(9a)乃至(12a)のいずれか1項に記載の方法。

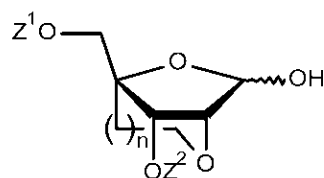
(15a) nが、1である(9a)乃至(14a)のいずれか1項に記載の方法。

(16a) 工程(i)から(v)の各工程において反応後の目的化合物を含む溶液の有機層を水洗し、得られた有機層を各次工程にそのまま使用することを特徴とする、(9a)乃至(15a)のいずれか1項に記載の方法。

(9) 一般式(I I)

【0030】

【化10】



(II)

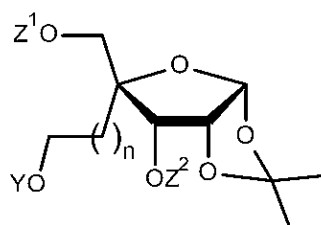
【0031】

[式中、Z¹及びZ²は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、nは、0乃至4の整数を示す。]で表される化合物を製造する方法であって、

(i) 一般式(I I I)

【0032】

【化11】



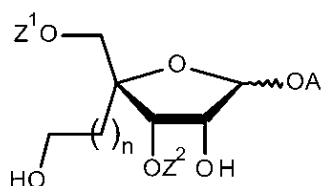
(III)

【0033】

[式中、Z¹、Z²及びnは、前記と同意義を示し、Yは、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルコキシメチル基、テトラヒドロピラニル基又はシリル基を示す。]で表される化合物のアセタール部位を、酸触媒存在下、低級アルキルアルコール溶媒中、加溶媒分解し、Yを脱保護する工程、(ii) 工程(i)で得られた一般式(I V)

【0034】

【化12】



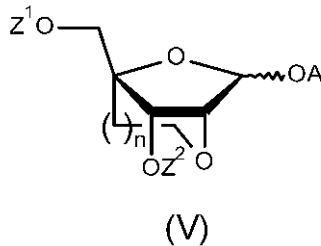
(IV)

【0035】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 A は、低級アルキル基を示す。〕で表される化合物のジオール部位を環化する工程、
(iii)工程(ii)で得られた一般式(V)

【0036】

【化13】



10

【0037】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 A 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物のアノマー位の加水分解を行う工程、

を含むことを特徴とする、方法；

(10) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール基が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である、(9)に記載の方法；

20

(11) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、 p -メトキシベンジル基、 t -ブチルジフェニルシリル基又は t -ブチルジメチルシリル基である(9)に記載の方法；

(12) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である(9)に記載の方法；

(13) A が、メチル基、エチル基又はプロピル基である(9)乃至(12)のいずれか1項に記載の方法；

(14) A が、メチル基である(9)乃至(12)のいずれか1項に記載の方法；

(15) Y が、 t -ブチルジフェニルシリル基、 t -ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラン-2-イル基又はトリチル基である(9)乃至(14)のいずれか1項に記載の方法；

30

(16) Y が、トリチル基である(9)乃至(14)のいずれか1項に記載の方法；

(17) n が、1である(9)乃至(16)のいずれか1項に記載の方法；

(18) 酸触媒が、硫酸、 p -トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸である(9)乃至(17)のいずれか1項に記載の方法；

(19) 工程(ii)が、3価リン試薬及びアゾジカルボン酸エステルを用いて行われる(9)乃至(18)のいずれか1項に記載の方法；

(20) 3価リン試薬が、トリフェニルホスフィン又はトリ(n -ブチル)ホスフィンである(19)に記載の方法；

(21) アゾジカルボン酸エステルが、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル又はアゾジカルボン酸ジ t -ブチルである(19)又は(20)に記載の方法；

40

(22) 工程(iii)が、酸を用いて行われる(9)乃至(21)のいずれか1項に記載の方法；

(23) 酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸又は p -トルエンスルホン酸である(22)に記載の方法；

(9b) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、

A が、メチル基であり、

Y が、トリチル基であり、

n が、1である(9)に記載の方法；

50

(9c) 酸触媒が、硫酸、p-トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸であり、
工程(i i)が、3価リン試薬及びアゾジカルボン酸エステルを用いて行われ、
工程(i i i)が、酸を用いて行われる(9)に記載の方法；

(9d) 酸触媒が、硫酸、p-トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸であり、
工程(i i)が、3価リン試薬及びアゾジカルボン酸エステルを用いて行われ、
工程(i i)に用いられる3価リン試薬が、トリフェニルホスフィン又はトリ(n-ブチル)ホスフィンであり、
工程(i i)に用いられるアゾジカルボン酸エステルが、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル又はアゾジカルボン酸ジt-ブチルであり、
工程(i i i)が、酸を用いて行われ、
工程(i i i)に用いられる酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸である(9)に記載の方法；

(9e) Z¹及びZ²が、ベンジル基であり、

Aが、メチル基であり、

Yが、トリチル基であり、

nが、1であり、

酸触媒が、硫酸、p-トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸であり、

工程(i i)が、3価リン試薬及びアゾジカルボン酸エステルを用いて行われ、

工程(i i)に用いられる3価リン試薬が、トリフェニルホスフィン又はトリ(n-ブチル)ホスフィンであり、

工程(i i)に用いられるアゾジカルボン酸エステルが、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル又はアゾジカルボン酸ジt-ブチルであり、

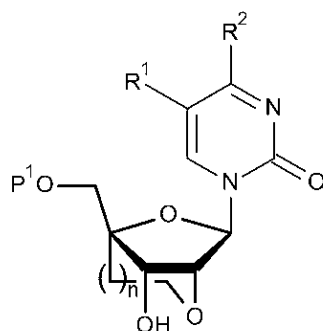
工程(i i i)が、酸を用いて行われ、

工程(i i i)に用いられる酸が、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸である(9)に記載の方法；

(24) 一般式(VI)

【0038】

【化14】



(VI)

【0039】

〔式中、R¹は、低級アルキル基又は水素原子を示し、R²は、水酸基、アミノ基又は脂肪族アシル基若しくは芳香族アシル基で保護されたアミノ基を示し、P¹は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、nは、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式(II)

【0040】

10

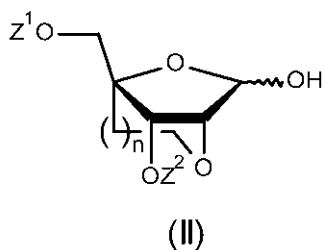
20

30

40

50

【化 1 5】



【 0 0 4 1】

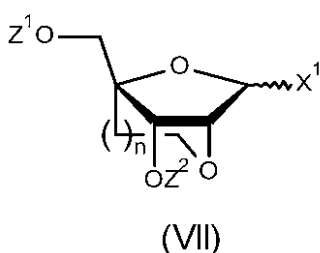
10

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0 乃至 4 の整数を示す。〕で表される化合物を、溶媒中、活性化剤と反応させ、1 位の水酸基を脱離基を形成する基に変換する工程、及び

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (V I I)

【 0 0 4 2】

【化 1 6】



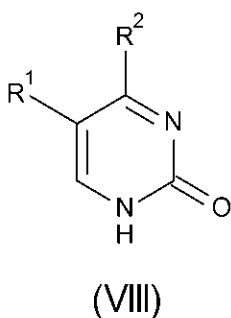
20

【 0 0 4 3】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 X^1 は、脱離基を形成する基を示す。〕で表される化合物と、一般式 (V I I I)

【 0 0 4 4】

【化 1 7】



30

【 0 0 4 5】

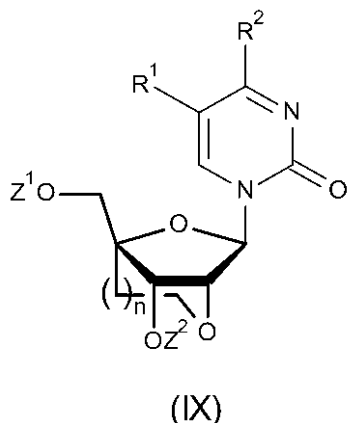
40

〔式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、ハロゲン化剤存在下で反応させ、一般式 (I X)

【 0 0 4 6】

50

【化 18】



10

【0047】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を立体選択的に得る工程、を含むことを特徴とする、方法；

(25) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である(24)に記載の方法；

20

(26) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基又は*tert*-ブチルジメチルシリル基である(24)に記載の方法；

(27) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である(24)に記載の方法；

(28) P^1 が、4,4'-ジメトキシトリチル基である(24)乃至(27)のいずれか1項に記載の方法；

(29) X^1 が、ハロゲン原子、脂肪族アシルオキシ基、ハロゲン置換低級アルキルイミドオキシ基又はハロゲン置換低級アルキルスルホニルオキシ基である(24)乃至(28)のいずれか1項に記載の方法；

30

(30) X^1 が、ヨウ素原子、アセトキシ基又はトリクロロアセトイミドオキシ基である(24)乃至(28)のいずれか1項に記載の方法；

(31) n が、1である(24)乃至(30)のいずれか1項に記載の方法；

(32) R^1 が、メチル基又は水素原子である(24)乃至(31)のいずれか1項に記載の方法；

(33) R^2 が、水酸基又はベンゾイルアミノ基である(24)乃至(32)のいずれか1項に記載の方法；

(34) R^1 が、メチル基であり、 R^2 が、水酸基である(24)乃至(31)のいずれか1項に記載の方法；

(35) R^1 が、メチル基であり、 R^2 が、ベンゾイルアミノ基である(24)乃至(31)のいずれか1項に記載の方法；

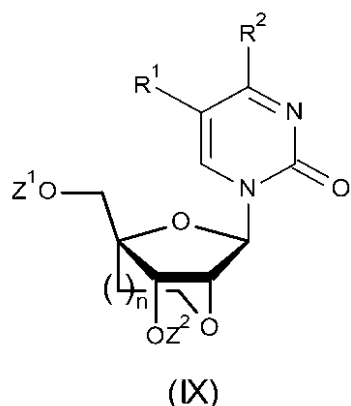
40

(36) (iii)工程(ii)で得られた一般式(IX)

【0048】

50

【化 19】



10

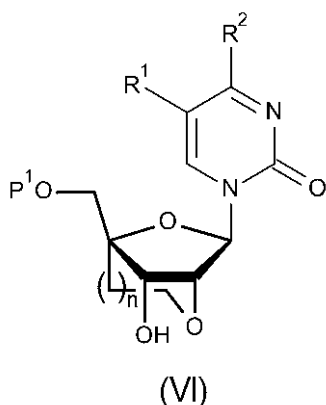
【0049】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 、 R^2 及び n は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^1 及び Z^2 を脱保護する工程、及び (iv) 工程 (iii) で得られたジオール化合物又はその塩と、1級水酸基の保護試薬を反応させ、一般式 (VI)

【0050】

【化 20】

20



30

【0051】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含む、(24)乃至(35)のいずれか1項に記載の方法；

(37) 活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルである(24)乃至(36)のいずれか1項に記載の方法；

(38) ハロゲン化剤が、クロロトリメチルシラン、ブロモトリメチルシラン又はヨードトリメチルシランである(24)乃至(37)のいずれか1項に記載の方法；

40

(24a) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、
 P^1 が、4,4'-ジメトキシトリチル基であり、
 n が、1であり、

R^1 が、メチル基であり、 R^2 が、ベンゾイルアミノ基である、(24)に記載の方法；

(24b) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、
 P^1 が、4,4'-ジメトキシトリチル基であり、

X^1 が、ヨウ素原子、アセトキシ基又はトリクロロアセトイミドオキシ基であり、
 n が、1であり、

R^1 が、メチル基であり、 R^2 が、ベンゾイルアミノ基である(24)に記載の方法；

50

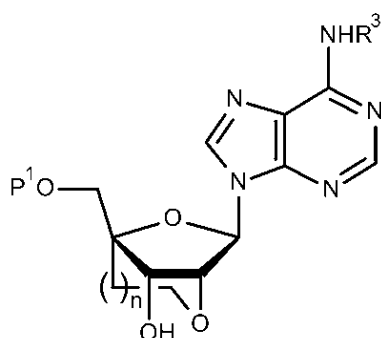
(24c) 活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルであり、
ハロゲン化剤が、クロロトリメチルシラン、プロモトリメチルシラン又はヨードトリメチルシランである、(24)に記載の方法；

(24d) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、
 P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、
 X^1 が、ヨウ素原子、アセトキシ基又はトリクロロアセトイミドオキシ基であり、
 n が、1であり、
 R^1 が、メチル基であり、 R^2 が、ベンゾイルアミノ基であり、
活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルであり、
ハロゲン化剤が、クロロトリメチルシラン、プロモトリメチルシラン又はヨードトリメチルシランである、(24)に記載の方法；

(39) 一般式 (X)

【0052】

【化21】



(X)

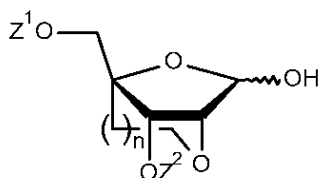
【0053】

[式中、 R^3 は脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。]
で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式 (II)

【0054】

【化22】



(II)

【0055】

[式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、前記と同意義を示す。] で表される化合物を、溶媒中、活性化剤と反応させ、1位の水酸基を脱離基を形成する基に変換する工程、

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (XI)

【0056】

10

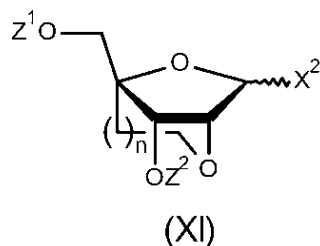
20

30

40

50

【化 2 3】



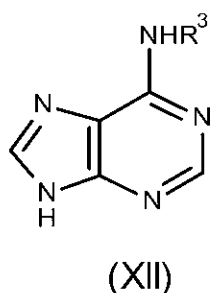
【0057】

10

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 X^2 は、脱離基を形成する基を示す。〕で表される化合物と、一般式 (XII)

【0058】

【化 2 4】



20

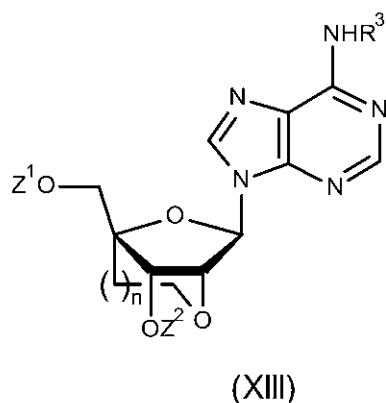
【0059】

〔式中、 R^3 は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、酸試薬存在下で反応させる工程、

(iii) 次いで、異性化させ、一般式 (XIII)

【0060】

【化 2 5】



30

【0061】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を立体選択的に得る工程、

を含むことを特徴とする、方法；

(39a) 工程 (iii) において、加熱することにより異性化させる (39) に記載の方法；

(40) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基又

50

はシリル基である（３９）に記載の方法；

（４１） Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基又は *t*-ブチルジメチルシリル基である（３９）に記載の方法；

（４２） Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である（３９）に記載の方法；

（４３） P^1 が、４，４'-ジメトキシトリチル基である（３９）乃至（４２）のいずれか１項に記載の方法；

（４４） X^2 が、ハロゲン原子、脂肪族アシルオキシ基、ハロゲン置換低級アルキルイミドオキシ基又はハロゲン置換低級アルキルスルホニルオキシ基である（３９）乃至（４３）のいずれか１項に記載の方法；

（４５） X^2 が、アセトキシ基である（３９）乃至（４３）のいずれか１項に記載の方法；

（４６） n が、１である（３９）乃至（４５）のいずれか１項に記載の方法；

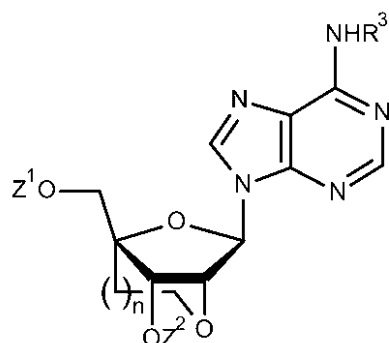
（４７） R^3 が、アセチル基又はベンゾイル基である（３９）乃至（４６）のいずれか１項に記載の方法；

（４８） R^3 が、ベンゾイル基である（３９）乃至（４６）のいずれか１項に記載の方法；

（４９）（*iv*）工程（*iii*）で得られた一般式（*XIII*）

【００６２】

【化２６】



(XIII)

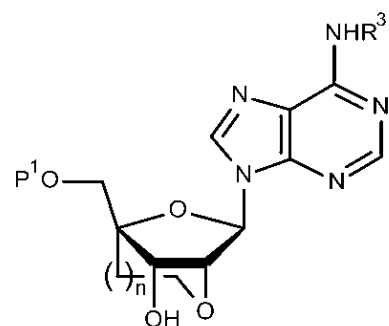
【００６３】

【式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^3 及び n は、前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^1 及び Z^2 を脱保護する工程、及び

（*v*）工程（*iv*）で得られたジオール化合物又はその塩と、１級水酸基の保護試薬を反応させ、１級水酸基を選択的に保護することにより、一般式（*X*）

【００６４】

【化２７】



(X)

【００６５】

[式中、 R^3 、 n 及び P^1 は、前記と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含む、(39)乃至(48)のいずれか1項に記載の方法；

(50) 活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルである(39)乃至(49)のいずれか1項に記載の方法；

(51) 酸試薬が、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル及びトリフルオロ酢酸である、(39)乃至(50)のいずれか1項に記載の方法；

(39b) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、
 P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、
 n が、1であり、

R^3 が、ベンゾイル基である、(39)に記載の方法；

(39c) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、
 P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、
 X^2 が、アセトキシ基であり

n が、1であり、

R^3 が、ベンゾイル基である、(39)に記載の方法；

(39d) 活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルであり、

酸試薬が、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル及びトリフルオロ酢酸である、(39)に記載の方法；

(39e) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、
 P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、
 X^2 が、アセトキシ基であり

n が、1であり、

R^3 が、ベンゾイル基であり、

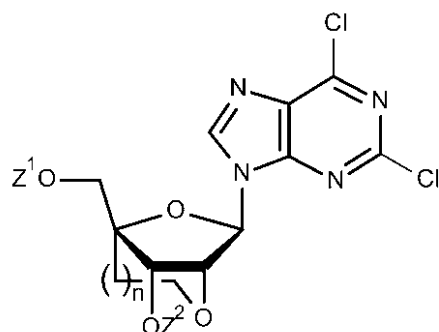
活性化剤が、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール又はクロロリン酸ジフェニルであり、

酸試薬が、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル及びトリフルオロ酢酸である、(39)に記載の方法；

(52) 一般式(XIV)

【0066】

【化28】



(XIV)

【0067】

[式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。]で表される化合物又はその塩；

(53) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若し

くはシアノ基でアリール環が置換された 1 乃至 3 個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である (52) に記載の化合物又はその塩；

(54) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、 α -ブチルジフェニルシリル基又は α -ブチルジメチルシリル基である (52) に記載の化合物又はその塩；

(55) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である (52) に記載の化合物又はその塩；

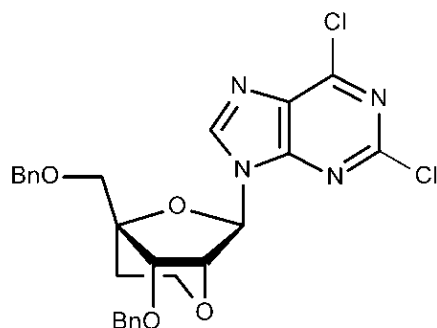
(56) n が、1 である (52) 乃至 (55) のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

(57) 一般式 (XIV') で表される化合物又はその塩；

【0068】

【化29】

10



(XIV')

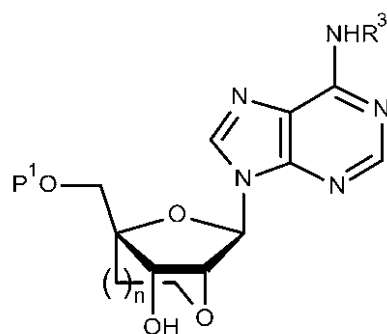
20

【0069】

(58) 一般式 (X)

【0070】

【化30】



(X)

30

【0071】

【式中、 P^1 は、1 乃至 3 個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 R^3 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 n は、1 乃至 4 の整数を示す。

】で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

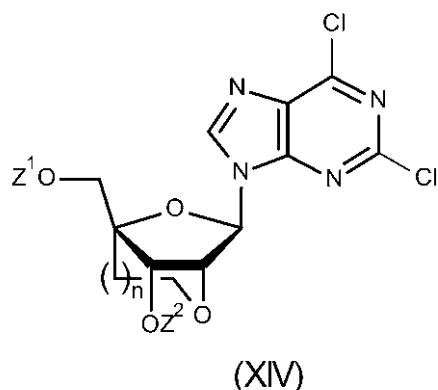
(i) 一般式 (XIV)

【0072】

40

50

【化 3 1】



10

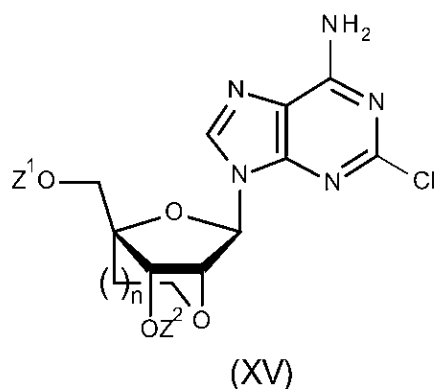
【0073】

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0 乃至 4 の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を、アミノ化剤と反応させ、プリン環の 6 位の塩素原子をアミノ基と置換する工程、

(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (XV)

【0074】

【化 3 2】



20

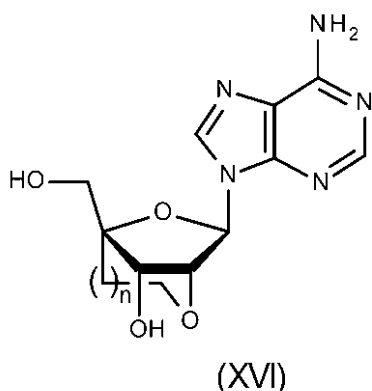
30

【0075】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、金属触媒存在下、還元剤と反応させ、プリン環の 2 位の塩素原子を水素原子と置換し、 Z^1 及び Z^2 を脱保護することにより、一般式 (XVI)

【0076】

【化 3 3】



40

50

【0077】

〔式中、 n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、を含むことを特徴とする、方法；

(58b) 金属触媒が炭素に担持させた金属触媒である、(58)に記載の方法；

(59) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である(58)に記載の方法；

(60) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、 p -メトキシベンジル基、 α -ブチルジフェニルシリル基又は α -ブチルジメチルシリル基である(58)に記載の方法；

(61) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である(58)に記載の方法；

(62) P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基である(58)乃至(61)のいずれか1項に記載の方法；

(63) n が、1である(58)乃至(62)のいずれか1項に記載の方法；

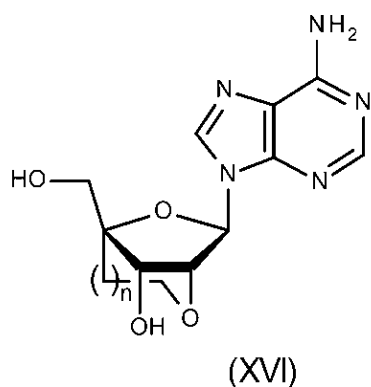
(64) R^3 が、アセチル基又はベンゾイル基である(58)乃至(63)のいずれか1項に記載の方法；

(65) R^3 が、ベンゾイル基である(58)乃至(63)のいずれか1項に記載の方法；

(66) (iii)工程(ii)で得られた一般式(XVI)

【0078】

【化34】



(XVI)

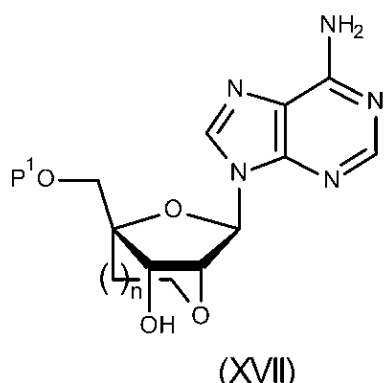
【0079】

〔式中、 n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、1級水酸基の保護試薬と反応させ、1級水酸基を選択的に保護する工程、

(iv)工程(iii)で得られた一般式(XVII)

【0080】

【化35】



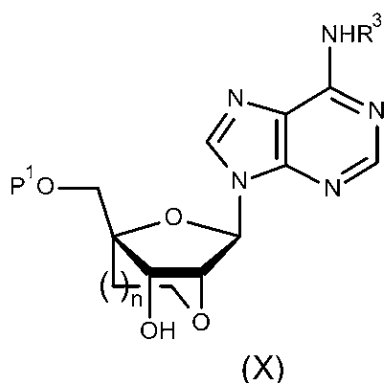
(XVII)

【 0 0 8 1 】

〔式中、 P^1 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、アシル化剤と反応させることにより、一般式 (X)

【 0 0 8 2 】

【化 3 6】



10

【 0 0 8 3 】

〔式中、 P^1 、 R^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

20

を含む、(58) 乃至 (65) のいずれか 1 項に記載の方法；

(67) アミノ化剤が、アンモニア、アンモニア水溶液、炭酸アンモニウム又は酢酸アンモニウムである (58) 乃至 (66) のいずれか 1 項に記載の方法。

(68) 金属触媒が、パラジウム、水酸化パラジウム又は白金である (58) 乃至 (67) のいずれか 1 項に記載の方法；

(69) 還元剤が、水素、ギ酸又はギ酸アンモニウムである (58) 乃至 (68) のいずれか 1 項に記載の方法；

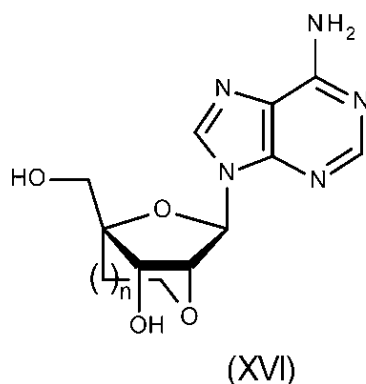
(70) アシル化剤が、ベンゾイルクロリド又は無水安息香酸である (66) 乃至 (69) のいずれか 1 項に記載の方法；

(58a) (iii-a) (58) における工程 (ii) で得られた一般式 (XVI)

30

【 0 0 8 4 】

【化 3 7】



40

【 0 0 8 5 】

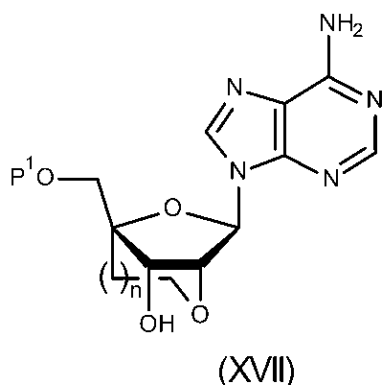
〔式中、 n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、1級水酸基の保護試薬と反応させ、1級水酸基を選択的に保護する工程、

(iv-a) 工程 (iii-a) で得られた一般式 (XVII)

【 0 0 8 6 】

50

【化 3 8】



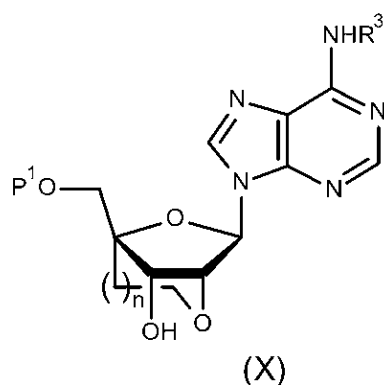
10

【 0 0 8 7】

〔式中、 P^1 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、アシル化剤と反応させることにより、一般式 (X)

【 0 0 8 8】

【化 3 9】



20

【 0 0 8 9】

〔式中、 P^1 、 R^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、を含み

Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、

P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、

n が、1であり、

R^3 が、ベンゾイル基であり、

アミノ化剤が、アンモニア、アンモニア水溶液、炭酸アンモニウム又は酢酸アンモニウムであり、

金属触媒が、パラジウム、水酸化パラジウム又は白金であり、

還元剤が、水素、ギ酸又はギ酸アンモニウムであり、

アシル化剤が、ベンゾイルクロリド又は無水安息香酸である、(58)に記載の方法；

(71) 一般式 (XVII)

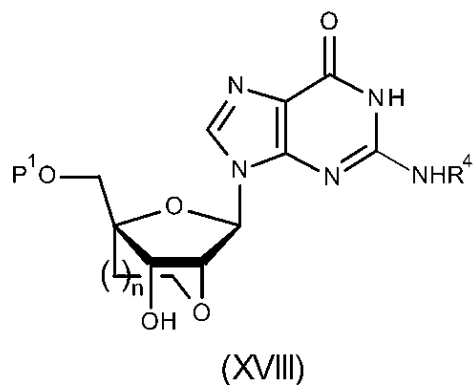
【 0 0 9 0】

30

40

50

【化 4 0】



10

【 0 0 9 1】

〔式中、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 R^4 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 n は、1乃至4の整数を示す。〕

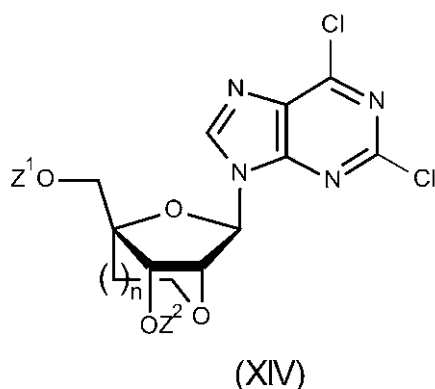
〕で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式 (X I V)

【 0 0 9 2】

【化 4 1】

20



30

【 0 0 9 3】

〔式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なって、水酸基の保護基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、塩基存在下、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジルアルコールと反応させ、プリン環の6位の塩素原子を、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジロキシ基に置換する工程、

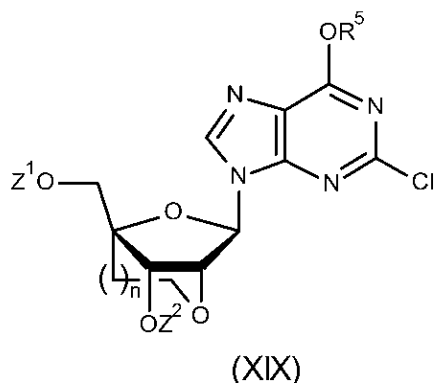
(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (X I X)

【 0 0 9 4】

40

50

【化 4 2】



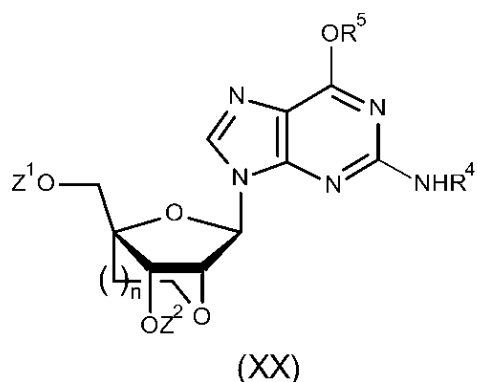
10

【0095】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 及び n は、前記と同意義を示し、 R^5 は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジル基を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、パラジウム触媒、ホスフィン配位子存在下、アミド化剤とクロスカップリングさせ、一般式 (XX)

【0096】

【化 4 3】



20

30

【0097】

〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^4 、 R^5 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含むことを特徴とする、方法；

(72) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である(71)に記載の方法；

40

(73) Z^1 及び Z^2 が、同一又は異なって、ベンジル基、 p -メトキシベンジル基、 t -ブチルジフェニルシリル基又は t -ブチルジメチルシリル基である(71)に記載の方法；

(74) Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基である(71)に記載の方法；

(75) P^1 が、4,4'-ジメトキシトリチル基である(71)乃至(74)のいずれか1項に記載の方法；

(76) n が、1である(71)乃至(75)のいずれか1項に記載の方法；

(77) R^4 が、イソブチリル基である(71)乃至(76)のいずれか1項に記載の方法；

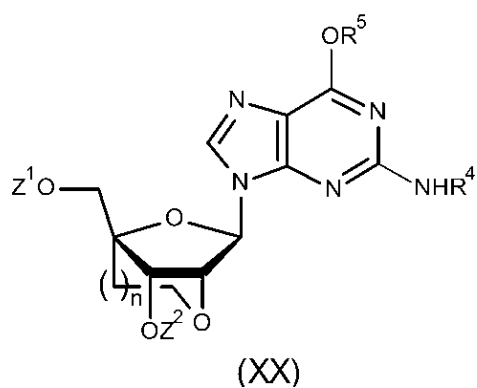
(78) R^5 が、ベンジル基である(71)乃至(77)のいずれか1項に記載の方法；

50

(79) (iii) 工程 (ii) で得られた一般式 (XX)

【0098】

【化44】



10

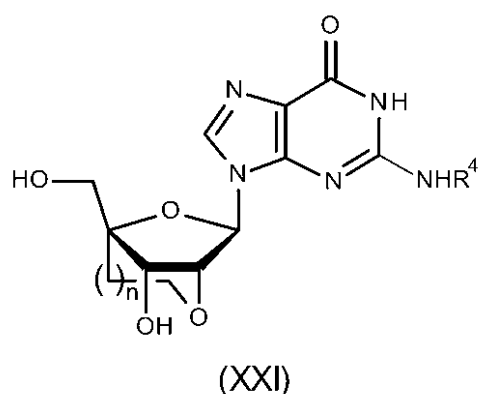
【0099】

〔式中、Z¹、Z²、R⁴、R⁵及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、Z¹、Z²及びR⁵を脱保護する工程、

(iv) 工程 (iii) で得られた一般式 (XXI)

【0100】

【化45】



20

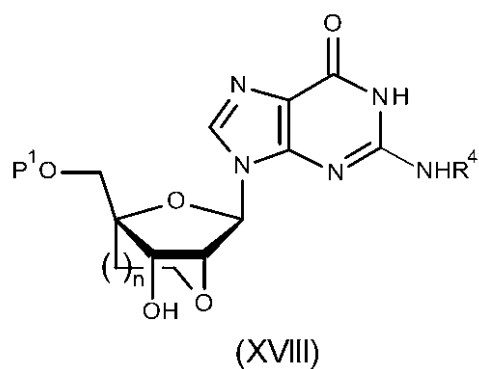
30

【0101】

〔式中、R⁴及びnは、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、1級水酸基の保護試薬と反応させ、1級水酸基を選択的に保護することにより、一般式 (XVII)

【0102】

【化46】



40

50

【0103】

[式中、 P^1 、 R^4 及び n は、前記と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含む、(71)乃至(78)のいずれか1項に記載の方法；

(80)塩基が、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ピリジン又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである、(71)乃至(79)のいずれか1項に記載の方法；

(81)パラジウム触媒が、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム、酢酸パラジウム(II)又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)である(71)乃至(80)のいずれか1項に記載の方法；

(82)ホスフィン配位子が、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニルである(71)乃至(81)のいずれか1項に記載の方法；

(83)アミド化剤が、アセチルアミド、ベンゾイルアミド又はイソブチルアミドである、(71)乃至(82)のいずれか1項に記載の方法；

(84)水酸基の脱保護試薬が、金属触媒及び還元剤である(79)乃至(83)のいずれか1項に記載の方法；

(84a)水酸基の脱保護試薬が、炭素に担持させた金属触媒及び水素である(79)乃至(83)のいずれか1項に記載の方法；

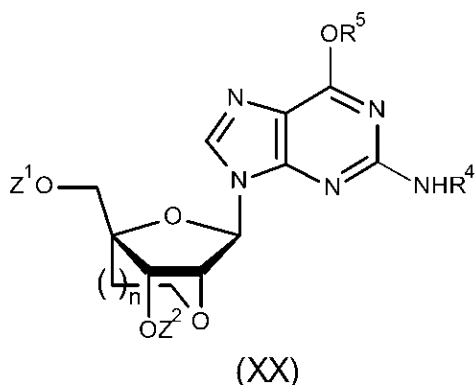
(85)金属触媒が、パラジウム、水酸化パラジウム又は白金である(84)に記載の方法；

(86)還元剤が、水素、ギ酸又はギ酸アンモニウムである(84)又は(85)に記載の方法。；

(71a)(iii-a)(71)における工程(iii)で得られた一般式(XX)

【0104】

【化47】



【0105】

[式中、 Z^1 、 Z^2 、 R^4 、 R^5 及び n は、前記と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^1 、 Z^2 及び R^5 を脱保護する工程、

(iv-a)工程(iii-a)で得られた一般式(XXI)

【0106】

10

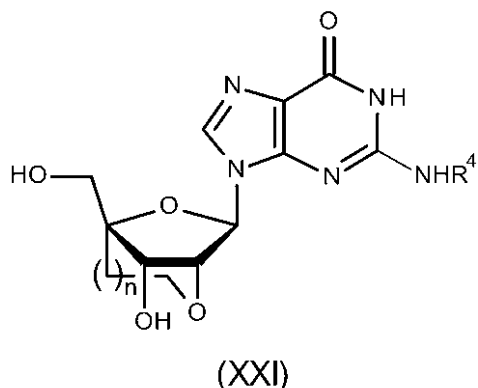
20

30

40

50

【化 4 8】



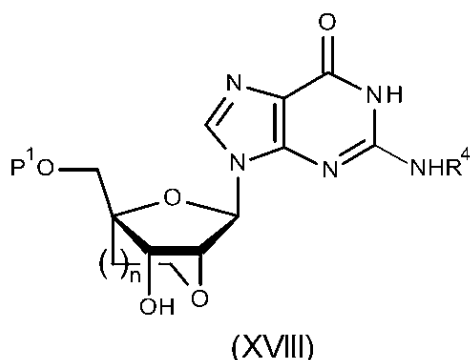
10

【 0 1 0 7】

〔式中、 R^4 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、1級水酸基の保護試薬と反応させ、1級水酸基を選択的に保護することにより、一般式 (X V I I)

【 0 1 0 8】

【化 4 9】



20

【 0 1 0 9】

〔式中、 P^1 、 R^4 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、を含み、

Z^1 及び Z^2 が、ベンジル基であり、

P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基であり、

n が、1であり、

R^4 が、イソブチリル基であり、

塩基が、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ピリジン又は1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンであり、

パラジウム触媒が、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム、酢酸パラジウム (I I) 又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (O) であり、

ホスフィン配位子が、4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルであり、

アミド化剤が、アセチルアミド、ベンゾイルアミド又はイソブチルアミドであり、

水酸基の脱保護試薬が、炭素に担持させた金属触媒及び水素であり、

金属触媒が、パラジウム、水酸化パラジウム又は白金である、(71)に記載の方法；

(87) 一般式 (X X I I)

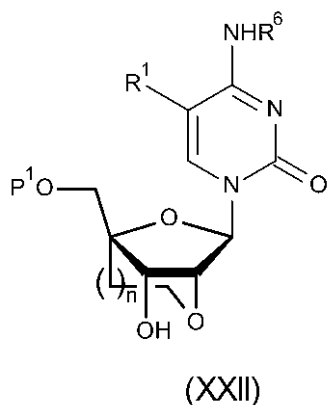
【 0 1 1 0】

30

40

50

【化 5 0】



10

【 0 1 1 1】

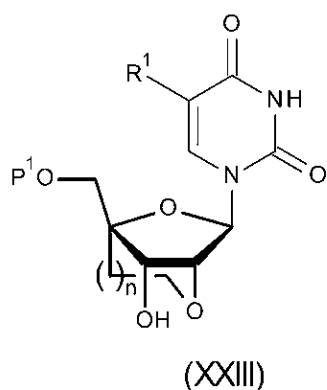
〔式中、 R^1 は、低級アルキル基又は水素原子を示し、 R^6 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示し、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する方法であって、

(i) 一般式 (XXII)

【 0 1 1 2】

20

【化 5 1】



30

【 0 1 1 3】

〔式中、 P^1 、 R^1 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、水酸基の保護試薬と反応させ、3'位の水酸基を保護する工程、

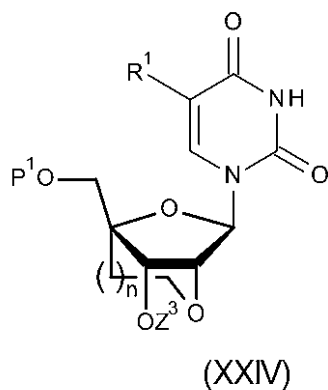
(ii) 工程 (i) で得られた一般式 (XXIV)

【 0 1 1 4】

40

50

【化 5 2】



10

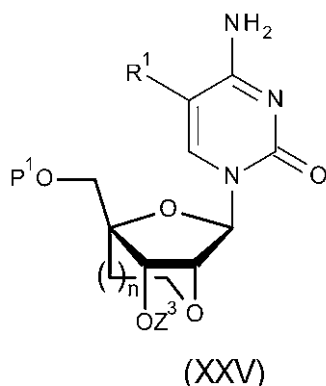
【 0 1 1 5】

〔式中、 P^1 、 R^1 及び n は、前記と同意義を示し、 Z^3 は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、塩基及び触媒存在下、活性化剤と反応させる工程、

(iii) 次いで、アミノ化剤と反応させることにより、一般式 (XXV)

【 0 1 1 6】

【化 5 3】



20

30

【 0 1 1 7】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含むことを特徴とする、方法；

(88) P^1 が、トリチル基である(87)に記載の方法；

(89) Z^3 が、アセチル基である(87)又は(88)に記載の方法；

(90) n が、1である(87)乃至(89)のいずれか1項に記載の方法；

(91) R^1 が、メチル基又は水素原子である(87)乃至(90)のいずれか1項に記載の方法；

40

(92) R^6 が、アセチル基又はベンゾイル基である(87)乃至(91)のいずれか1項に記載の方法；

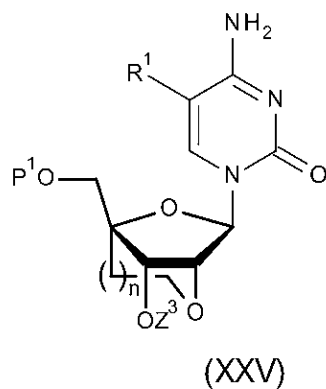
(93) R^6 が、ベンゾイル基である(87)乃至(91)のいずれか1項に記載の方法；

(94) (iv) 工程 (iii) で得られた一般式 (XXV)

【 0 1 1 8】

50

【化 5 4】



10

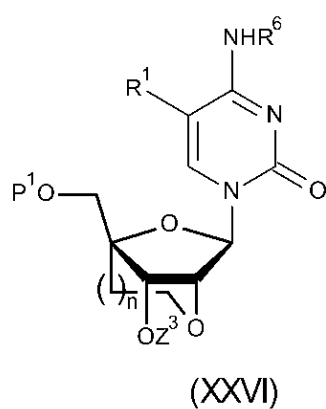
【 0 1 1 9】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、アシル化剤と反応させる工程、

(v) 工程 (iv) で得られた一般式 (XXVI)

【 0 1 2 0】

【化 5 5】



20

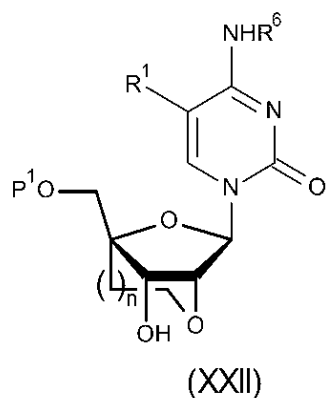
30

【 0 1 2 1】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^3 のみを脱保護することにより、一般式 (XXII)

【 0 1 2 2】

【化 5 6】



40

【 0 1 2 3】

50

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、

を含む、(87)乃至(93)のいずれか1項に記載の方法；

(95) 触媒が、 N,N -ジメチルアミノピリジン又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである(87)乃至(94)のいずれか1項に記載の方法；

(96) 活性化剤が、 p -トルエンスルホニルクロリド又は2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドである(87)乃至(95)のいずれか1項に記載の方法；

(97) アミノ化剤が、アンモニア、アンモニア水溶液、炭酸アンモニウム又は酢酸アンモニウムである(87)乃至(96)のいずれか1項に記載の方法；

(98) アシル化剤が、ベンゾイルクロリド又は無水安息香酸である(94)乃至(97)のいずれか1項に記載の方法；

(87a) P^1 が、トリチル基であり、

Z^3 が、アセチル基であり、

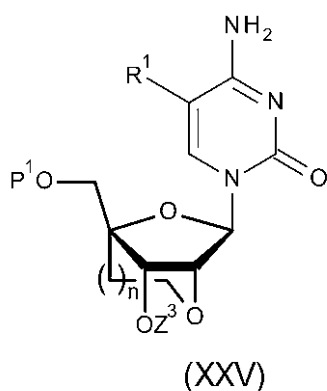
n が、1であり、

R^1 が、メチル基又は水素原子であり

R^6 が、ベンゾイル基である(87)に記載の方法；

(87b) (iv-b) (87)における工程(iii)で得られた一般式(XXV)
【0124】

【化57】



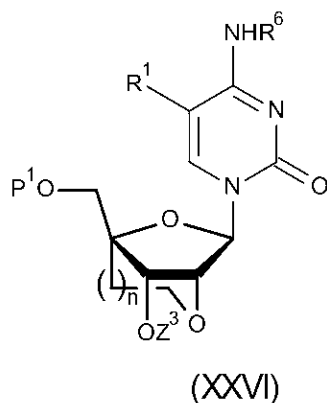
【0125】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、アシル化剤と反応させる工程、

(v-b) 工程(iv-b)で得られた一般式(XXVI)

【0126】

【化58】

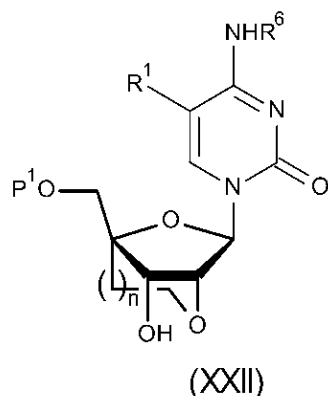


【0127】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^3 のみを脱保護することにより、一般式（ $XXII$ ）

【0128】

【化59】



10

【0129】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、を含み、

20

触媒が、 N,N -ジメチルアミノピリジン又は1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー7-エンであり、

活性化剤が、 p -トルエンスルホンクロリド又は2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドであり、

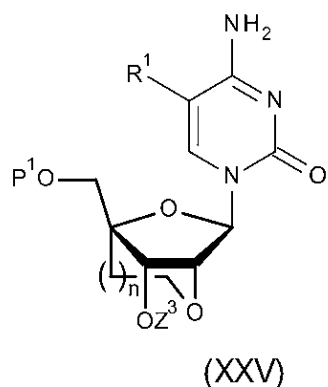
アミノ化剤が、アンモニア、アンモニア水溶液、炭酸アンモニウム又は酢酸アンモニウムであり、

アシル化剤が、ベンゾイルクロリド又は無水安息香酸である、(87)に記載の方法；

(87c) (iv-c) (87)における工程 (iii) で得られた一般式 (XXV)

【0130】

【化60】



30

40

【0131】

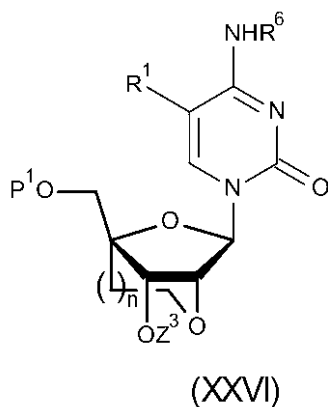
〔式中、 P^1 、 R^1 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、溶媒中、アシル化剤と反応させる工程、

(v-c) 工程 (iv-c) で得られた一般式 (XXVI)

【0132】

50

【化 6 1】



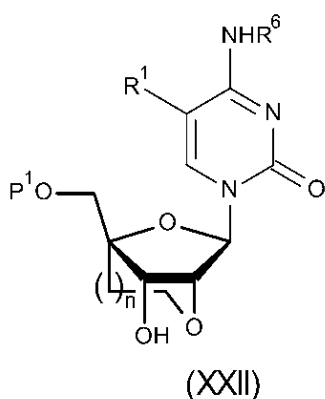
10

【 0 1 3 3】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 、 Z^3 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、水酸基の脱保護試薬と反応させ、 Z^3 のみを脱保護することにより、一般式 (XXII)

【 0 1 3 4】

【化 6 2】



20

【 0 1 3 5】

〔式中、 P^1 、 R^1 、 R^6 及び n は、前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を得る工程、を含み、

P^1 が、トリチル基であり、

Z^3 が、アセチル基であり、

n が、1であり、

R^1 が、メチル基又は水素原子であり

R^6 が、ベンゾイル基であり、

触媒が、N,N-ジメチルアミノピリジン又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エンであり、

活性化剤が、p-トルエンスルホニルクロリド又は2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドであり、

アミノ化剤が、アンモニア、アンモニア水溶液、炭酸アンモニウム又は酢酸アンモニウムであり、

アシル化剤が、ベンゾイルクロリド又は無水安息香酸である、(87)に記載の方法；

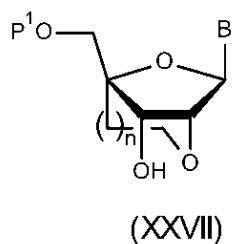
(99)一般式 (XXVII)

【 0 1 3 6】

40

50

【化 6 3】



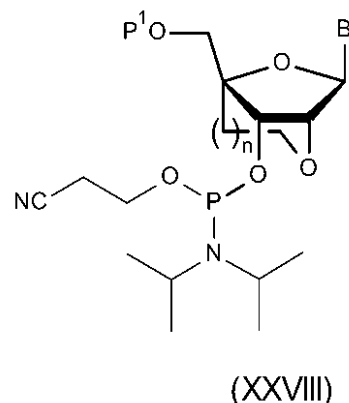
【 0 1 3 7】

〔式中、 P^1 は、1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基を示し、 B は、下記 α 群から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよい2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又はプリン-9-イル基を示し、 n は、0乃至4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩に、溶媒中、活性化剤及び乾燥剤の存在下、アミダイト化試薬を反応させ、

一般式 (XXVIIII)

【 0 1 3 8】

【化 6 4】



【 0 1 3 9】

〔式中、 P^1 、 B 及び n は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造する方法；

(α 群)

水酸基、
保護された水酸基、
低級アルコキシ基、
メルカプト基、
保護されたメルカプト基、
低級アルキルチオ基、
アミノ基、
保護されたアミノ基、
低級アルキルアミノ基、
低級アルキル基、及び、
ハロゲン原子；

(100) P^1 が、4, 4'-ジメトキシトリチル基である(99)に記載の方法；

(101) B が、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル基、アミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル基又はアミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロ

キシプリン-9-イル基である(99)又は(100)に記載の方法;

(102) Bが、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル基、4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル基、又は2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基である(99)又は(100)に記載の方法;

(103) nが、1である(99)乃至(102)のいずれか1項に記載の方法;

(104) 活性化剤が、ピリジントリフルオロ酢酸塩、N-メチルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩、N-イソプロピルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩、5-ベンジルチオテトラゾール、5-フェニルテトラゾール、4,5-ジシアノイミダゾール又は2,4,5-テトラブロモイミダゾールである(99)乃至(103)のいずれか1項に記載の方法;

(105) 活性化剤が、4,5-ジシアノイミダゾールである(99)乃至(103)のいずれか1項に記載の方法;

(106) アミダイト化試薬が、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト又は2-シアノエチルジイソプロピルクロロホスホロアミジトである(99)乃至(105)のいずれか1項に記載の方法;

(107) アミダイト化試薬が、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイトである(99)乃至(105)のいずれか1項に記載の方法;

(108) 乾燥剤が、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、又はモレキュラーシーブ5A、である(99)乃至(107)のいずれか1項に記載の方法;

(99a) P¹が、4,4'-ジメトキシトリチル基であり、

Bが、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル基、4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル基、又は2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基であり、
nが、1である(99)に記載の方法;

(99b) 活性化剤が、ピリジントリフルオロ酢酸塩、N-メチルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩、N-イソプロピルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩、5-ベンジルチオテトラゾール、5-フェニルテトラゾール、4,5-ジシアノイミダゾール又は2,4,5-テトラブロモイミダゾールであり、

アミダイト化試薬が、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト又は2-シアノエチルジイソプロピルクロロホスホロアミジトであり、
乾燥剤が、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、又はモレキュラーシーブ5A、である(99)に記載の方法;

(99c) P¹が、4,4'-ジメトキシトリチル基であり、

Bが、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル基、4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル基、又は2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基であり、
nが、1であり、

活性化剤が、ピリジントリフルオロ酢酸塩、N-メチルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩、N-イソプロピルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩、5-ベンジルチオテトラゾール、5-フェニルテトラゾール、4,5-ジシアノイミダゾール又は2,4,5-テトラブロモイミダゾールであり、

アミダイト化試薬が、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト又は2-シアノエチルジイソプロピルクロロホスホロアミジトであり、
乾燥剤が、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、又はモレキュラーシーブ5A、である(99)に記載の方法;

(109) 以下の工程を含むオリゴヌクレオチドの製造方法、

(A) (99)から(108)のいずれか1項に記載の方法によりENAモノマーを合成す

10

20

30

40

50

る工程、及び

(B) 工程 (A) で得られたENAモノマー、他の核酸のホスホロアミダイト化合物及び／又は、リガンドのホスホロアミダイト化合物を用いて、所望の配列に応じてヌクレオチド鎖を伸長させる工程。

(110) オリゴヌクレオチドが、以下のDMD A001～DMD A015から選択されるいずれか一つの式で表される配列からなることを特徴とする、(109)に記載の方法、

(DMD A001) HO-Ce2s.Am1s.Gm1s.Te2s.Te2s.Um1s.Gm1s.Ce2s.Ce2s.Gm1s.Ce2s.Te2s.Gm1s.Ce2s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Am1s-CH₂CH₂OH (配列番号 1)

(DMD A002) HO-Te2s.Gm1s.Te2s.Te2s.Ce2s.Te2s.Gm1s.Am1s.Ce2s.Am1s.Am1s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Te2s.Te2s.Te2s.Gm1s-CH₂CH₂OH (配列番号 2)

(DMD A003) HO-Ce2s.Gm1s.Ce2s.Te2s.Gm1s.Cm1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Um1s.Ce2s.Ce2s-CH₂CH₂OH (配列番号 3)

(DMD A004) HO-Ce2s.Am1s.Te2s.Am1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Am1s.Ae2s.Am1s.Am1s.Ce2s.Gm1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Ce2s.Ce2s-CH₂CH₂OH (配列番号 4)

(DMD A005) HO-Te2s.Um1s.Ce2s.Cm1s.Ce2s.Am1s.Am1s.Te2s.Um1s.Cm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Ae2s.Am1s.Te2s-CH₂CH₂OH (配列番号 5)

(DMD A006) HO-Ce2s.Ce2s.Am1s.Um1s.Te2s.Um1s.Gm1s.Te2s.Am1s.Um1s.Te2s.Te2s.Am1s.Gm1s.Ce2s.Am1s.Te2s.Gm1s-CH₂CH₂OH (配列番号 6)

(DMD A007) HO-Gm1s.Gm1s.Ce2s.Te2s.Gm1s.Cm1s.Te2s.Te2s.Um1s.Gm1s.Ce2s.Cm1s.Cm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Ce2s-CH₂CH₂OH (配列番号 7)

(DMD A008) HO-Gm1s.Ce2s.Te2s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Te2s.Gm1s.Cm1s.Te2s.Te2s.Um1s-CH₂CH₂OH (配列番号 8)

(DMD A009) HO-Am1s.Ce2s.Ce2s.Gm1s.Cm1s.Ce2s.Te2s.Um1s.Cm1s.Ce2s.Am1s.Cm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Ae2s.Gm1s-CH₂CH₂OH; (配列番号 9)

(DMD A010) HO-Ge2s.Ge2s.Ce2s.Ae2s.Te2s.Um1s.Um1s.Cm1s.Um1s.Am1s.Gm1s.Um1s.Um1s.Te2s.Ge2s.Ge2s.Ae2s-Ge2s-CH₂CH₂OH (配列番号 10)

(DMD A011) HO-Gm1s.Gm1s.Ce2s.Am1s.Te2s.Te2s.Um1s.Ce2s.Te2s.Am1s.Gm1s.Um1s.Te2s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ae2s.Gm1s-CH₂CH₂OH (配列番号 11)

(DMD A012) HO-Ae2s.Gm1s.Te2s.Um1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ae2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ce2s.Ae2s.Gm1s.Te2s.Te2s-CH₂CH₂OH (配列番号 12)

(DMD A013) HO-Ce2s.Te2s.Cm1s.Ce2s.Te2s.Um1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Te2s.Gm1s.Am1s.Ce2s.Te2s.Ce2s.Am1s.Am1s

-Gm1s-CH₂CH₂OH (配列番号 13)

(DMD A014) HO-Ce2s.Te2s.Gm1s.Am1s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Te2s.Gm1s.Te2s.Te2s.Ce2s.Te2s.Te2s.Gm1s.Te2s.Am1s

Ce2s-CH₂CH₂OH (配列番号 14)

(DMD A015) HO-Te2s.Te2s.Cm1s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Te2s.Te2s.Gm1s.Te2s.Gm1s.Te2s.Te2s.Gm1s

-Am1s-CH₂CH₂OH (配列番号 15)

[上記式において、左側が5'末端、右側が3'末端を表し、A、G、C、U及びTは、それぞれD-リボフラノースが修飾され、5'位の炭素原子が左側に表示された構造単位とホスホロチオエート結合したアデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン及びチミジンを表す。各ヌクレオチドまたはヌクレオシドに付された、e2sはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチレン架橋され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、e2tはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチレン架橋され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表し、m1sはD-リボフラノースが2'-O-メチル化され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、m1tはD-リボフラノースが2'-O-メチル化され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表す。]

(111) オリゴヌクレオチドが、以下のGSD A001～GSD A016から選択されるいずれ

か一つの式で表される配列からなり、リガンドが下記式の X^{18} 又は X^{20} で表されることを特徴とする、(109)に記載の方法、

(GSD A001) $X^{18} - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H$ (配列番号16)

(GSD A002) $X^{18} - A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H$ (配列番号17)

(GSD A003) $X^{18}. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H$ (配列番号18)

(GSD A004) $X^{18} - A m1s - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H$ (配列番号19)

(GSD A005) $X^{18} - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H$ (配列番号20)

(GSD A006) $X^{18}. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H$ (配列番号21)

(GSD A007) $X^{18} - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H$ (配列番号22)

(GSD A008) $X^{18} - A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H$ (配列番号23)

(GSD A009) $X^{18}. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H$ (配列番号24)

(GSD A010) $X^{18} - A m1s - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H$ (配列番号25)

(GSD A011) $X^{18} - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H1$ (配列番号26)

(GSD A012) $X^{18}. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H$ (配列番号27)

(GSD A013) $X^{20} - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H$ (配列番号28)

(GSD A014) $X^{20} - A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H$ (配列番号29)

(GSD A015) $X^{20} - A m1s - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H$ (配列番号30)

(GSD A016) $X^{20} - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H$ (配列番号31)

[上記式において、左側が5'末端、右側が3'末端を表し、A、G、C、U及びTは、それぞれD-リボフラノースが修飾され、5'位の炭素原子が左側に表示された構造単位とホスホロチオエート結合したアデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン及びチミジンを表す。各ヌクレオチドまたはヌクレオシドに付された、e2sはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチレン架橋され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、e2tはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチレン架橋され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表し、m1sはD-リボフラノースが2'-O-メチル化され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、m1tはD-リボフラノースが2'-O-メチル化され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表す。]

上記式において、 X^{18} および X^{20} は、下記の式で表されるGalNAcユニットを表す。下記の式において、リン酸基に結合した結合手はオリゴヌクレオチドの5'末端の炭素原子に結合して、リン酸ジエステル結合を形成することを表す。]

【0140】

10

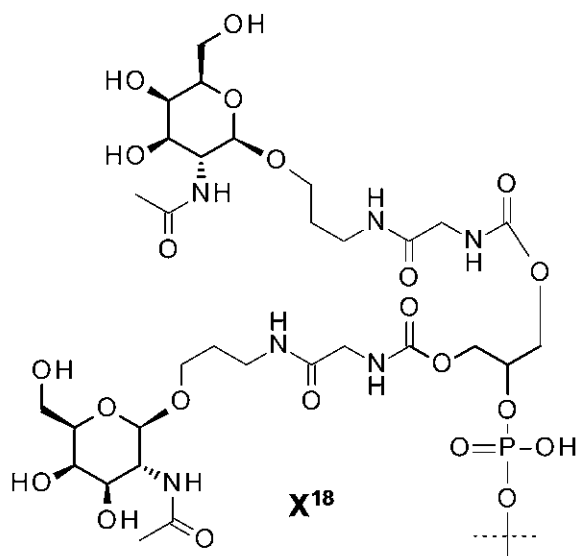
20

30

40

50

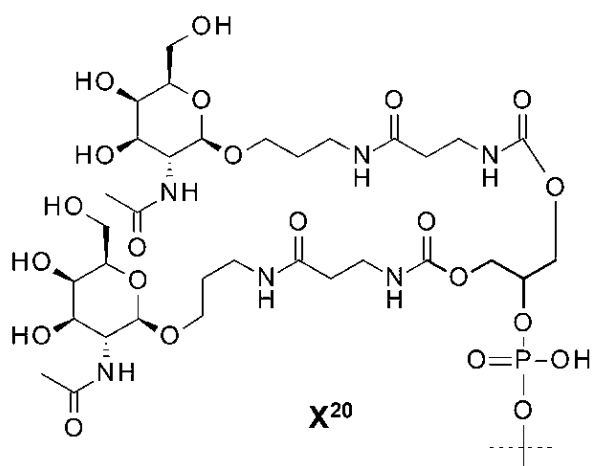
【化 6 5】



10

【 0 1 4 1】

【化 6 6】



20

30

【発明の効果】

【 0 1 4 2】

本発明により、複数の E N A モノマーを効率的に作り分けることが可能となった。

【発明を実施するための形態】

【 0 1 4 3】

本発明をさらに詳細に説明する。

【 0 1 4 4】

本発明において、Z¹ 及び Z² の「水酸基の保護基」、並びに α 群の「保護された水酸基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法又は人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し得る保護基のことをいう。そのような保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-

40

50

メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基のような「脂肪族アシル基」；

ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基のような「芳香族アシル基」；

テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピランニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフランニル又はテトラヒドロチオフランニル基」；

トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*tert*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基のような「シリル基」；

メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチルのような「低級アルコキシメチル基」；

2-メトキシエトキシメチルのような「低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基」；2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような「ハロゲン低級アルコキシメチル」；

1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような「低級アルコキシエチル基」；

2, 2, 2-トリクロロエチルのような「ハロゲン化エチル基」；

ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンズリルメチルのような「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；

4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；

2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；

10

20

30

40

50

ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；

ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

【0145】

Z¹、Z²の「水酸基の保護基」においては、好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」、「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「シリル基」であり、より好適には、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又はt-ブチルジフェニルシリル基であり、さらにより好適にはベンジル基である。

10

【0146】

α群の「保護された水酸基」においては、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、より好適には、ベンゾイル基である。

【0147】

本発明において、A、R¹及びα群の「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基を挙げることができる。

20

【0148】

Aの「低級アルキル基」としては、好適にはメチル基、エチル基又はプロピル基であり、より好適にはメチル基である。

【0149】

R¹の「低級アルキル基」としては、好適には、メチル基である。

30

【0150】

本発明において、α群の「低級アルコキシ基」とは、上記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ又はt-ブトキシを挙げることができ、好適には、メトキシ又はエトキシ基である。

【0151】

本発明において、α群の「保護されたメルカプト基」の保護基としては、例えば、上記水酸基の保護基としてあげたものの他、メチルチオ、エチルチオ、t-ブチルチオのようなアルキルチオ基、ベンジルチオのようなアリールチオ基等の「ジスルフィドを形成する基」を挙げることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、より好適には、ベンゾイル基である。

40

【0152】

本発明において、α群の「低級アルキルチオ基」とは、とは、上記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオを挙げることができ、好適には、メチルチオ又はエチルチオ基である。

【0153】

本発明において、α群の「保護されたアミノ基」の保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、

50

8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイクサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；
ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；
メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 τ -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；
2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；
ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；
ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、より好適には、ベンゾイル基である。

【0154】

本発明において、 α 群の「低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の1個又は2個の水素原子が上記「低級アルキル基」で置換された基を示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、 s -ブチルアミノ、 τ -ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ(s -ブチル)アミノ、ジ(τ -ブチル)アミノを挙げることができ、好適には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはジイソプロピルアミノ基である。

【0155】

本発明において、 X^1 、 X^2 及び α 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を挙げることができる。

【0156】

本発明において、 X^1 及び X^2 の「脱離基を形成する基」としては、例えば、ハロゲン原子、脂肪族アシルオキシ基、ハロゲン置換低級アルキルイミドオキシ基又はハロゲン置換低級アルキルスルホニルオキシ基を挙げることができる。

【0157】

X^1 の「脱離基を形成する基」においては、好適には、ヨウ素原子、アセトキシ基又はトリクロロアセトイミドオキシ基である。

【0158】

X²の「脱離基を形成する基」においては、好適には、アセトキシ基である。

【0159】

本発明において、Yの「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」としては、例えば、ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリチル、 α -ナフチルジフェニルメチル又は9-アンスリルメチル基を挙げることができ、好適にはトリチル基である。

【0160】

本発明において、Yの「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」とは、例えば、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル(4, 4'-ジメトキシトリチル)、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル又は4-シアノベンジル基を挙げることができる。

【0161】

本発明において、Yの「低級アルコキシメチル基」とは、上記「低級アルコキシ基」にメチル基が結合した基である。例えば、メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、 α -ブトキシメチルを挙げることができ、好適にはメトキシメチル基である。

【0162】

本発明において、Yの「テトラヒドロピラニル基」としては、例えば、テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル又は4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基を挙げることができ、好適には、テトラヒドロピラン-2-イル基である。

【0163】

本発明において、Yの「シリル基」としては、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、 α -ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ- α -ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基を挙げることができ、好適には α -ブチルジフェニルシリル基又は α -ブチルジメチルシリル基である。

【0164】

P¹の「1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基」とは、トリチル基におけるフェニル基の1乃至3個の水素原子が上記「低級アルコキシ基」で置換された基を示し、例えば、トリチル基、モノメトキシトリチル基又はジメトキシトリチル基を挙げることができ、好適には、4, 4'-ジメトキシトリチル基である。

【0165】

本発明において、R、R³、R⁴、R⁶及びZ³の「脂肪族アシル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイクサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E

) -2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基を挙げることができる。

【0166】

R、R³、R⁶及びZ³の「脂肪族アシル基」としては、好適には、アセチル基である。

【0167】

R⁴の「脂肪族アシル基」としては、好適には、イソブチリル基である。

【0168】

本発明において、R³、R⁴、R⁶及びZ³の「芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基を挙げることができる。

【0169】

R³、R⁴、R⁶及びZ³の「芳香族アシル基」としては、好適には、ベンゾイル基である。

【0170】

本発明において、R²の「脂肪族アシル基若しくは芳香族アシル基で保護されたアミノ基」とは、アミノ基が上記「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」で置換された基を示す。R²の「脂肪族アシル基で保護されたアミノ基」としては、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、ヒバロイルアミノ、バレリルアミノ、クロロアセチルアミノ、ジクロロアセチルアミノ、トリクロロアセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、メトキシアセチルアミノ又は(E)-2-メチル-2-ブテノイルアミノ基を挙げることができる。R²の「芳香族アシル基で保護されたアミノ基」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、 α -ナフトイルアミノ、 β -ナフトイルアミノ、2-ブロモベンゾイルアミノ、4-クロロベンゾイルアミノ、2, 4, 6-トリメチルベンゾイルアミノ、4-トルオイルアミノ、4-アニソイルアミノ、2-カルボキシベンゾイルアミノ、3-カルボキシベンゾイルアミノ、4-カルボキシベンゾイルアミノ、4-ニトロベンゾイルアミノ、2-ニトロベンゾイルアミノ、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルアミノ又は4-フェニルベンゾイルアミノ基を挙げることができ、好適には、ベンゾイルアミノ基である。

【0171】

本発明において、R⁵の「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基で置換されていてもよいベンジル基」としては、例えば、ベンジル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル又は4-シアノベンジルを挙げることができ、好適には、ベンジル基である。

【0172】

上記一般式(XXVII)及び(XXVII I)中、Bの「 α 群から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよいプリン-9-イル基」は、好適には、6-アミノプリン-9-イル(すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル(すなわち、グ

アニニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2,6-ジメトキシプリン-9-イル、2,6-ジクロロプリン-9-イル又は6-メルカプトプリン-9-イル基であり、より好適には、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル基又はアミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基であり、さらにより好適には、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル又は2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イルである。

【0173】

上記一般式(XXVII)及び(XXVIII)中、Bの「 α 群から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよい2-オキソ-ピリミジン-1-イル基」は、好適には、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル(すなわち、シトシニル)、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル(すなわち、ウラシニル)、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル(すなわち、チミニル)、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル(すなわち、5-メチルシトシニル)、アミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基であり、より好適には、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基であり、さらにより好適には、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル基又は4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基である。

【0174】

本発明において、nは、0乃至4の整数であり、好適には0又は1であり、より好適には1である。

【0175】

「その塩」とは、本発明の化合物は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 α -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0176】

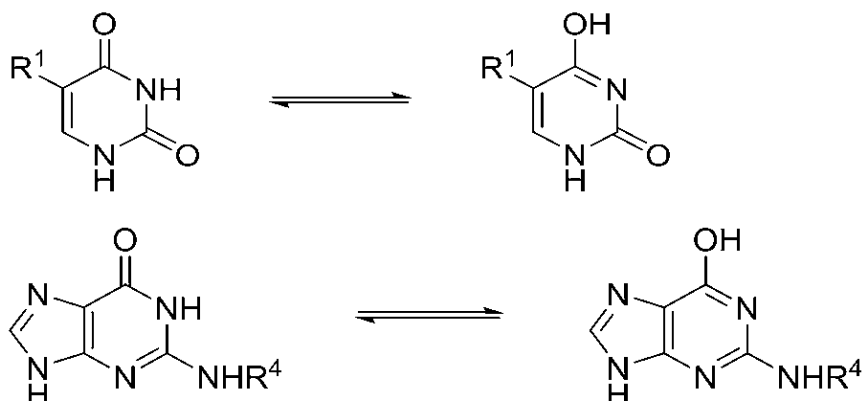
本発明において、チミン誘導体、あるいはグアニン誘導体のカルボニル基は「互変異性体」を取りうる。互変異性体とは、平衡状態で存在する２つ以上の構造異性体の１つであり、ある異性体から別の異性体へと容易に転化され、溶液中の互変異性体組の混合物として存在する。互変異性化が可能である条件下で、互変異性体の化学平衡に到達するが、その正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの要因に左右される。互変異性化によって相互に変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

【0177】

チミン誘導体及びグアニン誘導体におけるアミドーイミド酸互変異性の例は、以下に示されるとおりである。

【0178】

【化67】



【0179】

本発明において、「水酸基の保護試薬」とは、ヌクレオシド類縁体及びその製造中間体が有する水酸基に、前記「水酸基の保護基」を導入するために用いられる試薬をいう。例えば、「水酸基の保護基」が、

(1) ベンジル基の場合：ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、ベンジルヨード、ベンジルトリクロロアセトイミダート

(2) トリチル基の場合：トリチルクロリド、トリチルトリフルオロスルホナート、

(3) テーブチルジメチルシリル基の場合：テーブチルジメチルシリルクロリド、

(4) アセチル基の場合：無水酢酸、アセチルクロリド

である。

【0180】

本発明において、「1級水酸基の保護試薬」とは、ヌクレオシド類縁体の5位の糖水酸基に上記「1乃至3個の低級アルコキシ基で置換されていてもよいトリチル基」を導入するために用いられる試薬であり、例えば、トリチルクロリド、トリチルトリフルオロスルホナート、4-モノメトキシトリチルクロリド、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド、4,4'-ジメトキシトリチルトリフルオロスルホナートを挙げることができ、好適には、4,4'-ジメトキシトリチルクロリドである。

【0181】

本発明において、「水酸基の脱保護試薬」とは、上記「水酸基の保護基」を脱離させるために加える反応助剤であり、例えば、「水酸基の保護基」が、

(1) ベンジル基の場合：パラジウム、水酸化パラジウム、白金等の金属触媒及び水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム等の還元剤、塩化鉄(III)、三塩化ホウ素

(2) トリチル基の場合：硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸触媒

(3) アセチル基の場合：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、アンモニア、アルキルアミン等の有機塩基である。

本発明において金属触媒は、担体（好適には、炭素）に担持させた又は担体に担持させない金属触媒であり得、好適には、炭素に担持させた金属触媒（好適には、炭素に担持させ

たパラジウム、水酸化パラジウム、又は白金、より好適には、炭素に担持させたパラジウム)である。

【0182】

本発明において、「アシル化剤」とは、ヌクレオシド類縁体のアミノ基に上記「アミノ基の保護基」を導入するために用いられる試薬であり、例えば、

(1) アセチル基の場合：無水酢酸、アセチルクロリド

(2) ベンゾイル基の場合：ベンゾイルクロリド、安息香酸無水物、安息香酸

(3) イソブチリル基の場合：イソブチルクロリドイソ酪酸無水物

である。

【0183】

本発明において、「アミノ化剤」とは、プリン環の6位の塩素原子又はピリミジン環の4位のカルボニル基をアミノ基と置換するために用いられる試薬であり、例えば、アンモニア、アンモニア水溶液又は炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウムのようなアンモニア塩類であり、好適にはアンモニア水溶液である。

【0184】

本発明において、「アミド化剤」とは、クロスカップリング反応においてプリン環の6位の塩素原子を脂肪族アミド又は芳香族アミドに変換するために用いられる試薬であり、例えば、アセチルアミド、ベンゾイルアミド、イソブチルアミドであり、好適には、イソブチルアミドである。

【0185】

本発明において、グリコシル化反応における「活性化剤」とは、糖の1位の水酸基を上記「脱離基を形成する基」に変換するために用いられる試薬であり、例えば、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール、クロロリン酸ジフェニルであり、好適には、無水酢酸又はトリクロロアセトニトリルである。

【0186】

本発明において、グリコシル化反応における「ハロゲン化剤」とは、立体選択的にグリコシル化反応を進行させるため、上記「脱離基を形成する基」をハロゲン化するために用いる試薬であり、例えばクロロトリメチルシラン(TMSCl)、ブromotrimethylsilan(TMSBr)、ヨードトリメチルシラン(TMSI)を挙げることができ、好適にはTMSIである。

【0187】

本発明において、アミノ化反応における「活性化剤」とは、水酸基を脱離基に変換するために用いられる試薬であり、例えば、p-トルエンスルホニルクロリド、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドであり、好適には、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドである。

【0188】

本発明において、アミダイト化反応における「活性化剤」は、アミダイト試薬の活性中間体を形成するために用いられる試薬であり、例えば、5-ベンジルチオテトラゾール、5-フェニルテトラゾール、ジブromoyimidaゾール、ジシアノイミダゾール、N-アルキルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩などが挙げられ、好適には、4,5-ジシアノイミダゾールである。用いられる活性化剤の量は、一般式(XXVII)の化合物に対して0.01~1.0当量であり、好ましくは、0.1~0.5当量である。

【0189】

本発明において、アミダイト化反応における「アミダイト化試薬」とは、ヌクレオシド類縁体の3位の糖水酸基に、ヌクレオシド間結合を形成するために有用なリン原子を含有する基を導入するために用いられる試薬であり、例えば、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト、2-シアノエチルジイソプロピルクロロホスホロアミジトが挙げられ、好適には2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイトである。用いられるアミダイト化試薬の量は、一般式(XXVII)の化合物に対して1.0~1.5当量である、好ましくは、1.1~1.3当

10

20

30

40

50

量である。

【0190】

本発明において、アミダイト化反応における「乾燥剤」は、反応溶液中の水分を吸収するために用いられる試薬であり、例えば、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、又はモレキュラーシーブ5Aであり、好適には、モレキュラーシーブ4Aである。

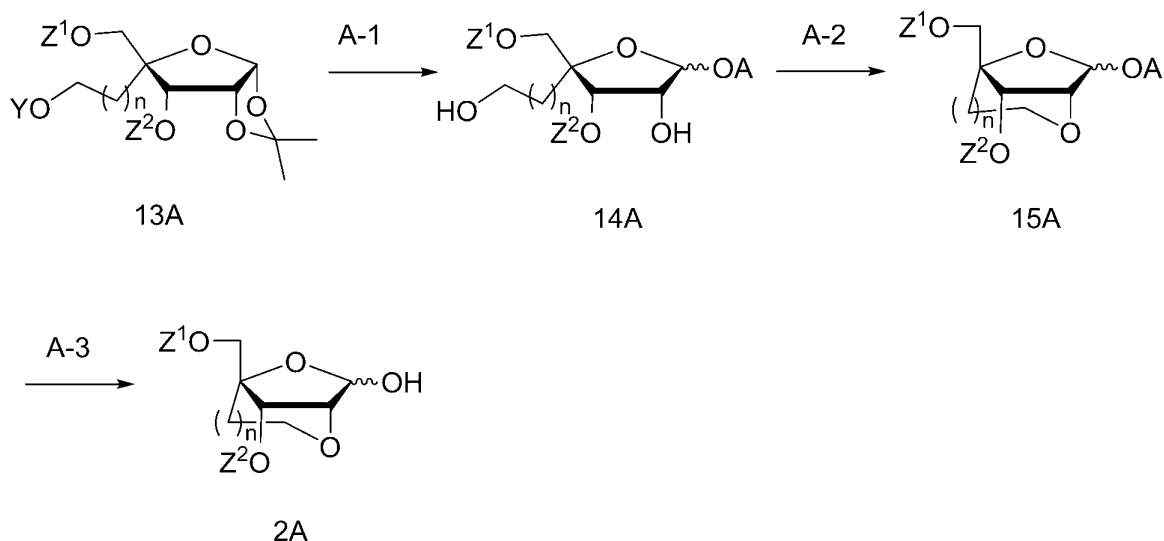
【0191】

本発明の化合物(2A)は、以下に述べるA法により製造することができる。

(A法)

【0192】

【化68】



【0193】

A法中、A、Y、Z¹及びZ²は前記と同意義を示す。Z¹、Z²はYの脱保護条件下で安定な水酸基の保護基を示す。

【0194】

以下、A法の各工程について詳しく説明する。

(A-1工程)

本工程は、アルコール溶媒中、酸触媒存在下、後述するC法、D法により製造することができる化合物(13A)の1, 2位水酸基の保護基及びYの脱保護を行い、化合物(14A)を製造する工程である。なお、n=0の場合は、本工程を省略し、後述するB法により製造される化合物(14A')を用いてA-2工程を行えばよい。

【0195】

使用されるアルコール溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類を挙げることができるが、好適にはメタノールである。

【0196】

使用する酸触媒としては、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などを挙げることができるが、好適には硫酸である。

【0197】

反応温度は、通常0℃乃至100℃であり、好適には40乃至60℃である。

【0198】

反応時間は酸触媒の種類および使用量によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には10時間乃至24時間である。

【0199】

反応終了後、本反応の目的化合物(14A)のアルコール溶液は、例えば反応液をトリエチルアミンで中和し、水を添加することで共生成物であるメトキシトリフェニルメタンを結晶化させ、ろ去することで目的化合物を含む含水アルコール溶液を分離する。さらに

n-ヘプタンにて分液洗浄することにより得られた含水アルコール溶液に水、トルエンを加えて分液し、得られた有機層を濃縮することにより得られたトルエン溶液を次工程にそのまま利用することができる。

【0200】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-2工程)

本工程は、溶媒中、3価リン試薬、アゾジカルボン酸エステルを用いてA-1工程で製造される化合物(14A)のジオール部位の環化反応を行い、化合物(15A)を製造する工程である。

【0201】

使用される溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができるが、好適にはトルエンである。

【0202】

使用される3価リン試薬としては、トリフェニルホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィンなどを挙げることができるが、好適にはトリフェニルホスフィンである。

【0203】

使用されるアゾジカルボン酸エステルとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ-n-ブチルなどを挙げることができるが、好適にはアゾジカルボン酸ジイソプロピルである。

【0204】

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には10乃至40℃である。

【0205】

反応時間は3価リン試薬の種類および使用量によって異なるが、通常1時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

【0206】

反応終了後、本反応の目的化合物(15A)のトルエン溶液は、例えば反応液に塩化マグネシウムを添加し、攪拌することで難溶性のホスフィン錯体を形成させることで共生生成物であるホスフィンオキsidをろ過により除去することができる。また、もう一つの共生生成物であるヒドラジンジエステルに関しても、メタノール水を用いてトルエン層を洗浄することで、効果的に除去することができる。得られた有機層を濃縮することにより得られたトルエン溶液を次工程にそのまま利用することができる。

【0207】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-3工程)

本工程は、溶媒中、酸を作用させることにより、A-2工程で製造される化合物(15A)のアノマー位の加水分解反応を行い、化合物(2A)を製造する工程である。

【0208】

使用される溶媒としては、例えば、酢酸、水、アルコールなどの水溶性溶媒、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができるが、好適には酢酸である。

【0209】

使用される酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などを挙げることができるが、好適には塩酸である。

【0210】

反応温度は、通常0℃乃至50℃であり、好適には20乃至30℃である。

10

20

30

40

50

【0211】

反応時間は酸の種類および使用量によって異なるが、通常1時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

【0212】

反応終了後、本反応の目的化合物(2A)は、例えば反応液に水を添加し、冷却後攪拌することで結晶化させることができる。

【0213】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

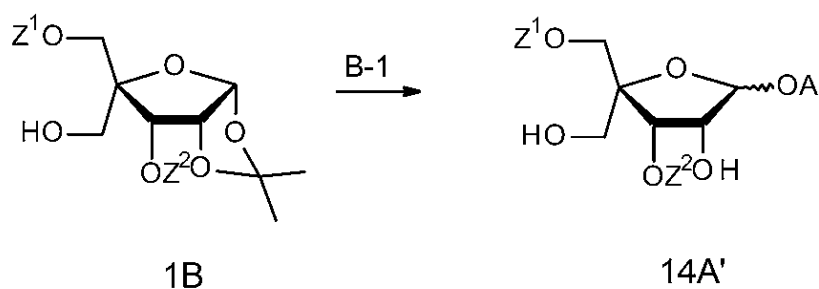
【0214】

前記の化合物(14A) ($n=0$ の場合)は、以下に述べるB法により製造することができる。

(B法)

【0215】

【化69】



【0216】

B法中、A、Z¹及びZ²は前記と同意義を示す。

【0217】

以下、B法の工程について詳しく説明する。

(B-1工程)

本工程は、WO00/47599の化合物(7)の製造方法に準じて製造された化合物(1B)を用いて、化合物(14A')を製造する工程である。化合物(14A')は、A法A-1工程に準じて化合物(1B)の1,2位水酸基の保護基を脱保護することにより製造することができる。

【0218】

前記の化合物(13A) ($n=1$ の場合)は、以下に述べるC法により製造することができる。

(C法)

【0219】

10

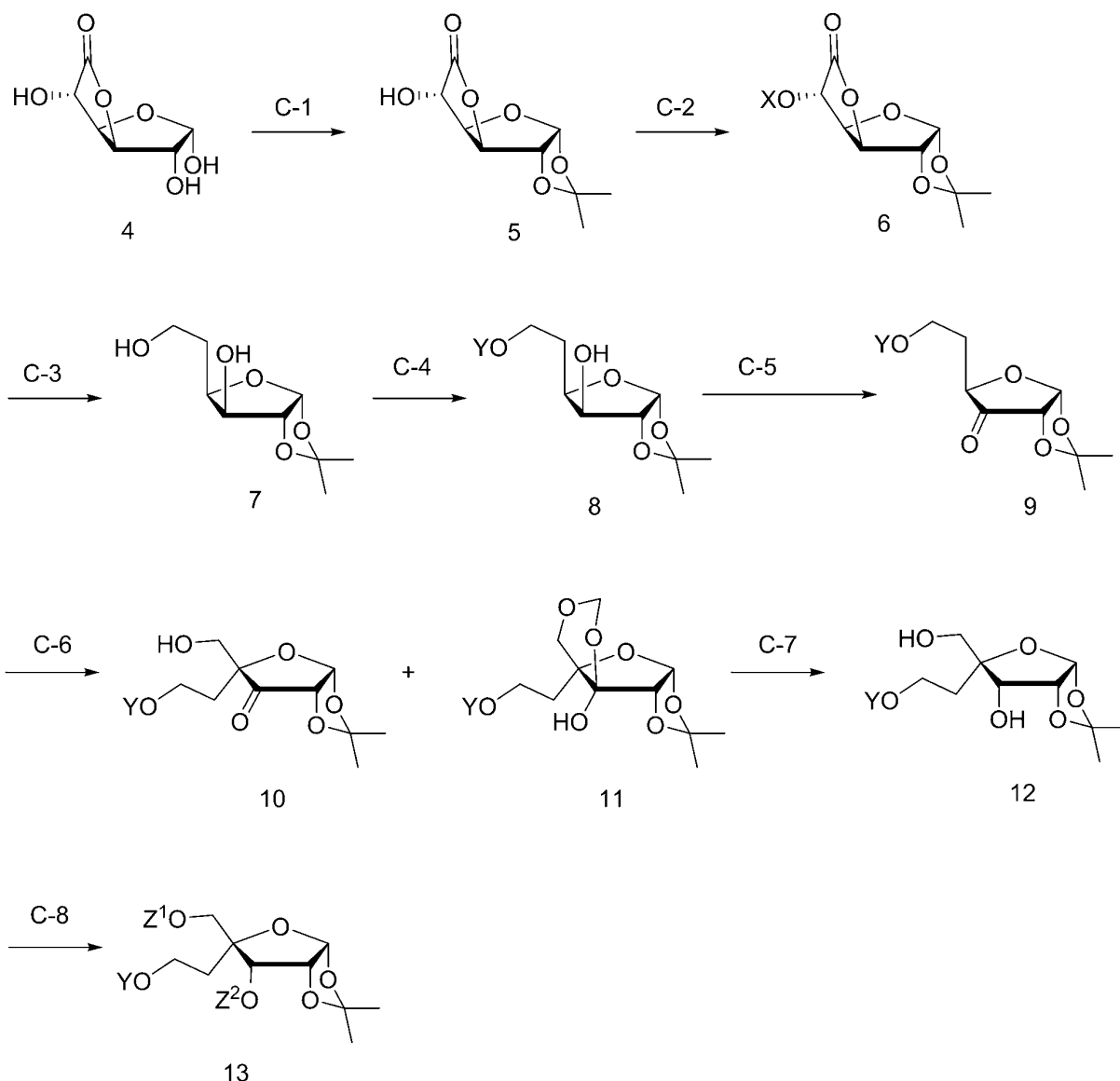
20

30

40

50

【化 7 0】



【 0 2 2 0】

C 法中、X は酸素原子と一緒に脱離基を形成する基である。Y、Z¹ 及び Z² は前記と同意義を示す。

【 0 2 2 1】

X としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルのような低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基のようなハロゲン置換低級アルキルスルホニル基、p-トルエンスルホニルのようなアリールスルホニル基をあげることができ、好適にはメタンスルホニル基又は p-トルエンスルホニル基である。

【 0 2 2 2】

以下、C 法の各工程について詳しく説明する。

(C-1 工程)

本工程は、化合物 (4) に、アセトン溶媒中、酸触媒存在下で反応させることにより化合物 (5) を製造する工程である。

【 0 2 2 3】

使用する酸触媒としては、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などを挙げることができるが、好適には硫酸である。

【 0 2 2 4】

反応温度は、使用される酸触媒により異なるが、通常 0℃乃至 50℃であり、好適には

10

20

30

40

50

30乃至40℃である。

【0225】

反応時間は酸触媒の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には10時間乃至20時間である。

【0226】

反応終了後、本反応の目的化合物(5)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0227】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-2工程)

本工程は、溶媒中、塩基存在下、C-1工程で製造される化合物(5)に、脱離基導入試薬を反応させ、化合物(6)を製造する工程である。

【0228】

使用される溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドのようなアミド類、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類を挙げることができるが、好適にはジメチルアセトアミドである。

【0229】

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン1-メチルイミダゾールのような塩基を挙げることができるが、好適には1-メチルイミダゾールである。

【0230】

使用される脱離基導入試薬としては、例えば、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられるが、好適にはp-トルエンスルホニルクロリドである。

【0231】

反応温度は、使用される脱離基導入試薬により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には20乃至30℃である。

【0232】

反応時間は脱離基導入試薬の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0233】

反応終了後、本反応の目的化合物(6)は、例えば反応液に水を添加し、結晶化させることにより得られる。

【0234】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-3工程)

本工程は、溶媒中、C-2工程で製造される化合物(6)に、ヒドリド還元剤を反応させ、化合物(7)を製造する工程である。

【0235】

使用される溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができるが、好適にはテトラヒドロフランである。

【0236】

使用されるヒドリド還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリ

10

20

30

40

50

ドを挙げることができるが、好適には水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムである。

【０２３７】

反応時間はヒドリド還元剤の種類および使用量によって異なるが、通常１０分乃至２４時間であり、好適には１時間乃至３時間である。

【０２３８】

反応終了後、本反応の目的化合物（７）は、例えば反応液にアセトン、Ｌ－酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を添加したあと、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗後、溶剤を留去することにより得られる。

【０２３９】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（Ｃ－４工程）

本工程は、溶媒中、塩基存在下、Ｃ－３工程で製造される化合物（７）の１級水酸基選択的に、保護基を導入し、化合物（８）を製造する工程である。

【０２４０】

使用される溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドのようなアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類を挙げることができるが、好適にはトルエンである。

【０２４１】

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン１－メチルイミダゾール、４－メチルモルホリンのような塩基を挙げることができるが、好適には４－メチルモルホリンである。

【０２４２】

使用される１級水酸基の保護試薬としては、例えば、トリチルクロリド、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド等が挙げられるが、好適にはトリチルクロリドである。

【０２４３】

反応温度は、使用される保護試薬により異なるが、通常０℃乃至５０℃であり、好適には２０乃至３０℃である。

【０２４４】

反応時間は１級水酸基の保護試薬の種類および使用量によって異なるが、通常１０分乃至２４時間であり、好適には１時間乃至５時間である。

【０２４５】

反応終了後、本反応の目的化合物（８）は、例えば反応液に水を添加し、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗後、溶剤を留去することにより得られる。

【０２４６】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（Ｃ－５工程）

本工程は、溶媒中、塩基、酸化剤、酸化触媒及び共触媒存在下、Ｃ－４工程で製造される化合物（８）の３位の２級水酸基を酸化し、化合物（９）を製造する工程である。

【０２４７】

使用される溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドのようなアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類を上げることができるが、好適にはトルエンである。

【０２４８】

10

20

30

40

50

使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、重曹、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン 1-メチルイミダゾール、4-メチルモルホリンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には重曹である。

【0249】

使用される酸化触媒としては、例えば、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル、2-アザアダマンタン-N-オキシル、9-アザノルアダマンタン-N-オキシル等があげられるが、好適には9-アザノルアダマンタン-N-オキシルである。

【0250】

使用される共触媒としては、臭化カリウム、テトラブチルアンモニウムブロミド等が上げられるが、好適には臭化カリウムである。

10

【0251】

使用される酸化剤としては、次亜塩素酸ナトリウム、ヨードベンゼンジアセテート等が挙げられるが、好適には次亜塩素酸ナトリウムである。

【0252】

反応温度は、使用される酸化触媒及び共触媒により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には0乃至10℃である。

【0253】

反応時間は酸化触媒及び共触媒の種類及び使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

20

【0254】

反応終了後、本反応の目的化合物(9)のトルエン溶液は、例えば反応液を静置後、水層を除去することで、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗することにより得られ、次工程にそのまま利用することができる。

【0255】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-6工程)

本工程は、溶媒中、塩基およびアルキル化剤存在下、C-5工程で製造される化合物(9)の4位の炭素を、エピメリ化を伴いながら立体選択的にヒドロキシメチル化することで、化合物(10)を製造する工程である。

30

【0256】

使用される溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドのようなアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類を挙げることができるが、好適にはトルエンである。

【0257】

使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、重曹、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである。

40

【0258】

使用されるアルキル化剤としては、例えば、パラホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド水溶液等が挙げられるが、好適にはホルムアルデヒド水溶液である。

【0259】

反応温度は、使用される塩基により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には20乃至30℃である。

【0260】

反応時間は塩基の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり

50

、好適には1時間乃至3時間である。

【0261】

反応終了後、本反応の目的化合物(10)のトルエン溶液は、例えば反応液を静置後、水層を除去することで、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗することにより得られ、次工程にそのまま利用することができる。また、この際一部生成する環化体(11)は、次工程において化合物(12)に変換される。

【0262】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-7工程)

本工程は、溶媒中、C-6工程で製造される化合物(10)に、ヒドリド還元剤を反応させ、3位の水酸基が立体的に制御された化合物(12)を製造する工程である。

【0263】

使用される溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができるが、好適にはトルエンである。

【0264】

使用されるヒドリド還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、水素化ホウ素ナトリウムを挙げることができるが、好適には水素化ホウ素ナトリウムである。

【0265】

反応温度は、使用されるヒドリド還元剤により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には20乃至30℃である。

【0266】

反応時間はヒドリド還元剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

【0267】

反応終了後、本反応の目的化合物(12)のトルエン溶液は、例えば反応液を静置後、水層を除去することで、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗することにより得られ、次工程にそのまま利用することができる。

【0268】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-8工程)

本工程は、溶媒中、塩基及び触媒存在下、水酸基の保護試薬を反応させ、C-7工程で製造される化合物(12)の2つの水酸基を保護し、化合物(13)を製造する工程である。

【0269】

使用される溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができるが、好適にはトルエンである。

【0270】

使用される水酸基の保護試薬としては、例えば、トリチルクロリド、t-ブチルジフェニルシリルクロリド、t-ブチルジメチルシリルクロリド、無水酢酸、ベンゾイルクロリドなどを挙げることができるが、好適には、ベンジルクロリド又はベンジルブロミドであり、より好適にはベンジルブロミドである。

【0271】

10

20

30

40

50

使用する触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウムヨード、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等が挙げられるが、好適にはテトラブチルアンモニウムヨードである。

【0272】

使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、重曹、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には水酸化カリウムである。

【0273】

反応温度は、使用される水酸基の保護試薬により異なるが、通常20℃乃至100℃であり、好適には60乃至80℃である。

【0274】

反応時間は水酸基の保護試薬の種類および使用量によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には10時間乃至24時間である。

【0275】

反応終了後、本反応の目的化合物(13)のトルエン溶液は、例えば反応液を静置後、水層を除去することで、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗することにより得られ、得られたトルエン層を1-プロパノールに溶媒置換することで結晶化させることができる。

【0276】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

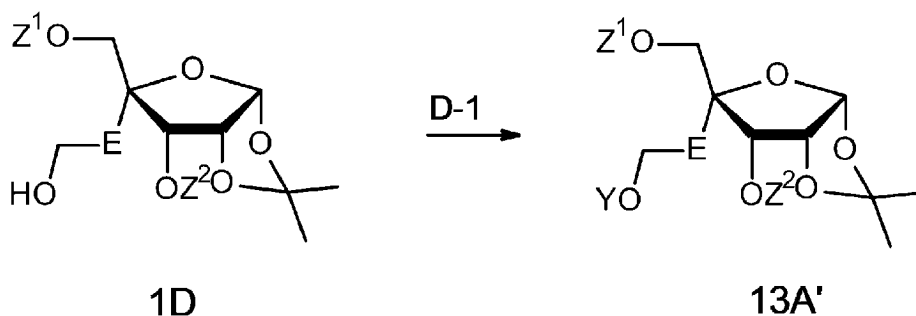
【0277】

前記の化合物(13A) (n=2乃至4の場合)は、以下に述べるD法により製造することができる。

(D法)

【0278】

【化71】



【0279】

D法中、Eはエチレン、トリメチレン又はテトラメチレンを示し、Y、Z¹及びZ²は前記と同意義を示す。

【0280】

以下、D法の各工程について詳しく説明する。

(D-1工程)

本工程は、溶媒中、塩基存在下、WO00/47599の化合物(3b)の製造方法に準じて製造された化合物(1D)に、水酸基の保護試薬を反応させ、化合物(13A')を製造する工程である。

【0281】

使用される溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドのようなアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステ

ル類を挙げることができるが、好適にはトルエンである。

【0282】

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン1-メチルイミダゾール、4-メチルモルホリンのような塩基を挙げることができるが、好適には4-メチルモルホリンである。

【0283】

使用される水酸基の保護試薬としては、例えば、トリチルクロリド、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド等が挙げられるが、好適にはトリチルクロリドである。

【0284】

反応温度は、使用される保護試薬により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には20乃至30℃である。

10

【0285】

反応時間は保護試薬の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0286】

反応終了後、本反応の目的化合物(13A')は、例えば反応液に水を添加し、目的化合物を含む有機層を分離し、水洗後、溶剤を留去することにより得られる。

【0287】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

20

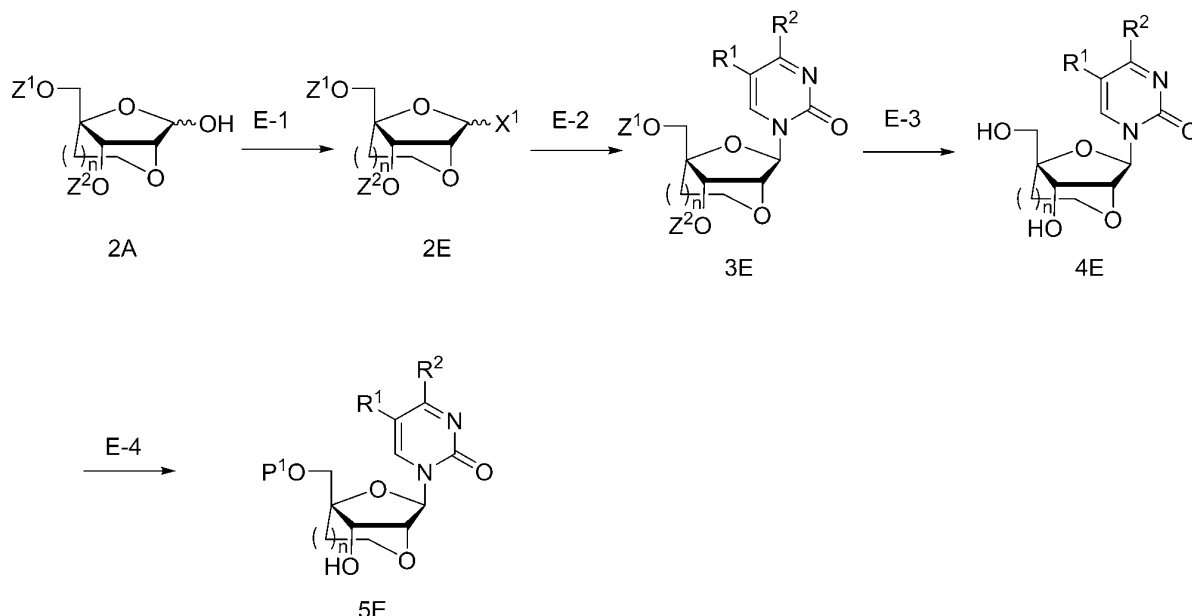
【0288】

本発明の化合物(5E)は、以下に述べるE法により製造することができる。

(E法)

【0289】

【化72】



30

40

【0290】

E法中、R¹、R²、X¹、Z¹、Z²及びP¹は前記と同意義を示す。

【0291】

以下、E法の工程について詳しく説明する。

(E-1工程)

本工程は、化合物(2A)を用い、溶媒中、塩基存在下、活性化剤を反応させることにより、化合物(2E)を製造する工程である。

【0292】

50

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはトルエン又はアセトニトリルである。

【0293】

使用される活性化剤は、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール、クロロリン酸ジフェニルを挙げることができるが、好適には無水酢酸又はトリクロロアセトニトリルである。

【0294】

使用される塩基は、活性化剤によって異なるが、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適にはピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンである。反応終了後、本反応の目的化合物(2E)は、例えば直接グリコシル化に用いることができるか、あるいは反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0295】

反応温度は、使用される活性化剤により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

【0296】

反応時間は活性化剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

【0297】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(E-2工程)

本工程は、E-1工程で得られた化合物(2E)を、溶媒中、ハロゲン化剤存在下、シリル化反応によってシリル化されたピリミジン塩基(チミンあるいはアシル基で保護されたシトシンなど)とのグリコシル化反応により化合物(3E)を製造する工程である。

【0298】

シリル化反応及びグリコシル化反応に使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはアセトニトリルである。

【0299】

使用するシリル化剤は、N, O-ビストリメチルシリルアセトアミド、ヘキサメチルジシラザンなどを挙げることができるが、好適にはN, O-ビストリメチルシリルアセトアミドである。

【0300】

ピリミジン塩基のシリル化反応の温度は、シリル化剤により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には20℃乃至40℃である。

【0301】

シリル化反応の反応時間はシリル化剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0302】

グリコシル化反応に使用するハロゲン化剤は、クロロトリメチルシラン(TMSCl)、ブromotrimethylsilane(TMSBr)、ヨードトリメチルシラン(TMSI)を挙げることができるが、好適にはTMSIである。

【0303】

グリコシル化反応の反応温度は、化合物(2E)の構造や使用されるハロゲン化剤により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には20℃乃至40℃である。

【0304】

グリコシル化反応の反応時間はハロゲン化剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には10時間乃至20時間である。

【0305】

反応終了後、本反応の目的化合物(3E)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0306】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(E-3工程)

本工程は、化合物(3E)を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、脱保護反応により化合物(4E)を製造する工程である。

(i) R^2 が水酸基、 Z^1 及び Z^2 がベンジル基の場合は、脱保護試薬は炭素に担持させた金属触媒及び還元剤である。

【0307】

使用する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類を挙げることができるが、好適にはメタノールである。

【0308】

使用する金属触媒は、パラジウム、水酸化パラジウム、白金などを挙げることができるが、好適にはパラジウムである。

【0309】

使用する還元剤は、水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を挙げることができるが、好適には水素である。

【0310】

反応温度は、金属触媒により異なるが、通常0℃乃至70℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

【0311】

反応時間は金属触媒、還元剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0312】

反応終了後、本反応の目的化合物(4E)は、例えば反応液をろ過することで金属触媒を除去し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0313】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(ii) R^2 がアシル基で保護されたアミノ基、 Z^1 及び Z^2 がベンジル基の場合は、脱保護試薬を用いて脱保護反応を行う。

【0314】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類を挙げることができるが、好適にはメチレンクロリドである。

【0315】

使用される脱保護試薬は、塩化鉄(III)、三塩化ホウ素などが挙げられ、好適には三塩化ホウ素である。

【0316】

反応温度は、脱保護試薬により異なるが、通常-20℃乃至30℃であり、好適には-20℃乃至20℃である。

【0317】

反応時間は脱保護試薬により異なるが、通常10分乃至10時間であり、好適には1時

10

20

30

40

50

間乃至5時間である。

【0318】

反応終了後、本反応の目的化合物(4E)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0319】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(E-4工程)

本工程は、化合物(4E)に溶媒中、塩基存在下、1級水酸基の保護試薬を反応させることにより化合物(5E)を製造する工程である。

【0320】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはテトラヒドロフラン、又は酢酸エチルである。

【0321】

使用される1級水酸基の保護試薬としては、例えば、トリチルクロリド、4-メトキシトリチルクロリド、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド等が挙げられるが、好適には4,4'-ジメトキシトリチルクロリドである。

【0322】

使用する塩基は、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの脂肪族アミン、イミダゾール、ピリジンなどの芳香族アミン類が挙げられ、好適にはピリジンである。

【0323】

反応の温度は、保護試薬により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至20℃である。

【0324】

反応時間は保護試薬により異なるが、通常10分乃至10時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0325】

反応終了後、本反応の目的化合物(5E)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0326】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0327】

本発明の化合物(4F)は、以下に述べるF法により製造することができる。

(F法)

【0328】

10

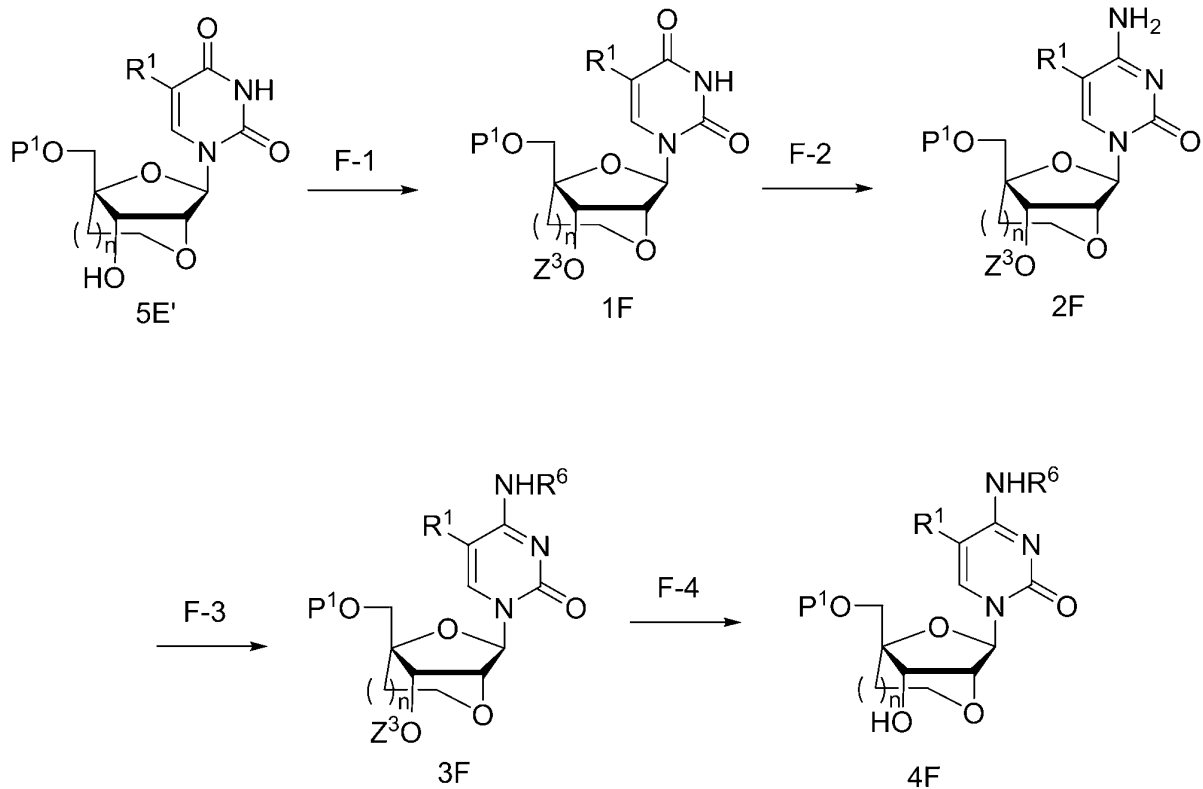
20

30

40

50

【化 7 3】



10

20

【0329】

F法中、 R^1 、 R^6 、 Z^3 及び P^1 は前記と同意義を示す。

【0330】

以下、F法の各工程について詳しく説明する。

(F-1工程)

本工程は、化合物(5E')を、溶媒中、塩基、触媒存在下、水酸基の保護試薬と反応させることにより化合物(1F)を製造する工程である。

30

【0331】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはアセトニトリルである。

【0332】

使用される水酸基の保護試薬としては、無水酢酸、アセチルクロリド、無水安息香酸、ベンゾイルクロリドなどが挙げられるが、好適には無水酢酸である。

【0333】

使用される塩基は、水酸基の保護試薬によって異なるが、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基をあげることができるが、好適にはトリエチルアミンである。

40

【0334】

使用される触媒としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどを挙げることができるが、好適にはN,N-ジメチルアミノピリジンである。反応温度は、使用される塩基により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

【0335】

反応時間は保護試薬の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

【0336】

50

反応終了後、本反応の目的化合物（１Ｆ）は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【０３３７】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（Ｆ－２工程）

本工程は、化合物（１Ｆ）を、溶媒中、塩基、触媒存在下、活性化剤を用いて水酸基を活性化し、次いでアミノ化剤と反応させることにより、化合物（２Ｆ）を製造する工程である。

【０３３８】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、１，２－ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはアセトニトリルである。

【０３３９】

使用される塩基は、活性化剤によって異なるが、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基を挙げることができるが、好適にはトリエチルアミンである。

【０３４０】

使用される触媒としては、*N,N*－ジメチルアミノピリジン、１，８－ジアザビスクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エンなどを挙げることが出来るが、好適には*N,N*－ジメチルアミノピリジンである。

【０３４１】

使用される活性化剤としては、*p*－トルエンスルホンクロリド、２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドなどが挙げられるが、好適には２，４，６－トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドである。

【０３４２】

反応温度は、使用される活性化剤により異なるが、通常０℃乃至５０℃であり、好適には０℃乃至３０℃である。

【０３４３】

反応時間は活性化剤の種類および使用量によって異なるが、通常１０分乃至８時間であり、好適には１時間乃至３時間である。

【０３４４】

使用するアミノ化剤としては、アンモニア、アンモニア水溶液又は炭酸アンモニウムや酢酸アンモニウムのようなアンモニア塩類を挙げることができ、好適にはアンモニア水溶液である。

【０３４５】

反応温度は、使用されるアミノ化剤により異なるが、通常０℃乃至５０℃であり、好適には０℃乃至３０℃である。

【０３４６】

反応時間はアミノ化剤の種類および使用量によって異なるが、通常１０分乃至８時間であり、好適には１時間乃至３時間である。

【０３４７】

反応終了後、本反応の目的化合物（２Ｆ）は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【０３４８】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（Ｆ－３工程）

本工程は、化合物（２Ｆ）を、溶媒中、塩基存在下、アシル化剤を用いてアミノ基をアシル化することにより、化合物（３Ｆ）を製造する工程である。

10

20

30

40

50

【0349】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはアセトニトリルである。

【0350】

使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、重曹、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には水酸化ナトリウムである。

10

【0351】

使用されるアシル化剤としては、ベンゾイルクロリド、無水安息香酸などが挙げられるが、好適には無水安息香酸である。

【0352】

反応温度は、使用されるアシル化剤により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には10℃乃至40℃である。

【0353】

反応時間はアシル化剤の種類および使用量によって異なるが、通常1乃至48時間であり、好適には2時間乃至20時間である。

【0354】

反応終了後、本反応の目的化合物(3F)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

20

【0355】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(F-4工程)

本工程は、化合物(3F)を、溶媒中、塩基により3位のアシル基を選択的に加水分解することにより、化合物(4F)を製造する工程である。

【0356】

使用する溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、水、アセトニトリルを挙げることができるが、好適には水、アセトニトリルである。

30

【0357】

使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、重曹、炭酸ナトリウム等の無機塩基を挙げることができるが、好適には水酸化ナトリウムである。

【0358】

反応温度は、使用される塩基により異なるが、通常0℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

【0359】

反応時間は、使用される塩基によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

40

【0360】

反応終了後、本反応の目的化合物(4F)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0361】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0362】

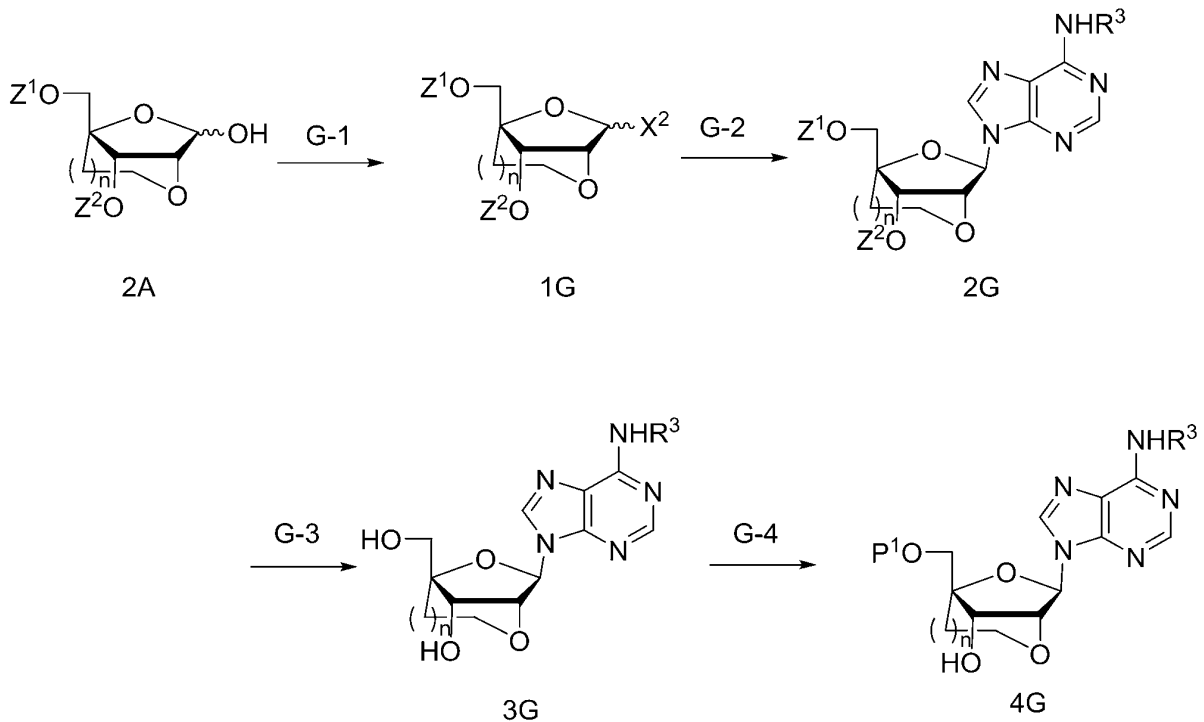
本発明の化合物(3G)は、以下に述べるG法により製造することができる。

(G法)

50

【 0 3 6 3 】

【 化 7 4 】



【 0 3 6 4 】

G 法中、 R^3 、 X^2 、 Z^1 、 Z^2 及び P^1 は前記と同意義を示す。

【 0 3 6 5 】

以下、G 法の工程について詳しく説明する。

(G-1 工程)

本工程は、化合物 (2A) を用い、溶媒中、塩基存在下、活性化剤を反応させることにより、化合物 (1G) を製造する工程である。

【 0 3 6 6 】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはトルエン、アセトニトリルである。

【 0 3 6 7 】

反応温度は、使用される活性化剤により異なるが、通常 0°C 乃至 50°C であり、好適には 0°C 乃至 30°C である。

【 0 3 6 8 】

使用される活性化剤は、無水酢酸、無水安息香酸、トリクロロアセトニトリル、カルボニルジイミダゾール、クロロリン酸ジフェニルを挙げることができるが、好適には無水酢酸、無水安息香酸である。

【 0 3 6 9 】

使用される塩基は、活性化剤によって異なるが、トリエチルアミン、ピリジン、 N,N -ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には N,N -ジメチルアミノピリジンである。

【 0 3 7 0 】

反応温度は、使用される活性化剤により異なるが、通常 0°C 乃至 50°C であり、好適には 0°C 乃至 30°C である。

【 0 3 7 1 】

反応時間は、活性化剤の種類および使用量によって異なるが、通常 10 分乃至 8 時間で

あり、好適には1時間乃至3時間である。

【0372】

反応終了後、本反応の目的化合物（1G）は、例えば直接グリコシル化に用いることができるか、あるいは反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0373】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（G-2工程）

本工程は、化合物（1G）に対し、溶媒中、酸試薬存在下、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル基とのグリコシル化反応を行い、その後異性化を伴い化合物（2G）を製造する工程である。

【0374】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフランのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはアセトニトリルである。

【0375】

使用する酸試薬は、ジクロロジメチルシランとトリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルとトリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などを挙げることができるが、好適にはトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルとトリフルオロ酢酸である。

【0376】

グリコシル化及び異性化の反応温度は、化合物（1G）の構造や使用される酸試薬により異なるが、通常30℃乃至70℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

【0377】

反応時間はルイス酸試薬の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0378】

反応終了後、本反応の目的化合物（2G）は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0379】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（G-3工程）

本工程は、化合物（2G）を、溶媒中、脱保護試薬と反応させ、Z¹及びZ²を脱保護することにより化合物（3G）を製造する工程である。

【0380】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類を挙げることができるが、好適にはメチレンクロリドである。

【0381】

Z¹及びZ²がベンジル基の場合の脱保護試薬は、塩化鉄（III）、三塩化ホウ素などが挙げられ、好適には三塩化ホウ素である。

【0382】

反応温度は、脱保護試薬により異なるが、通常-20℃乃至30℃であり、好適には-20℃乃至20℃である。

【0383】

反応時間は脱保護試薬により異なるが、通常10分乃至10時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

10

20

30

40

50

【0384】

反応終了後、本反応の目的化合物（3G）は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0385】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（G-4工程）

本工程の目的化合物（4G）は、E法E-4工程に準じて化合物（3G）の1級水酸基を保護することにより製造することができる。

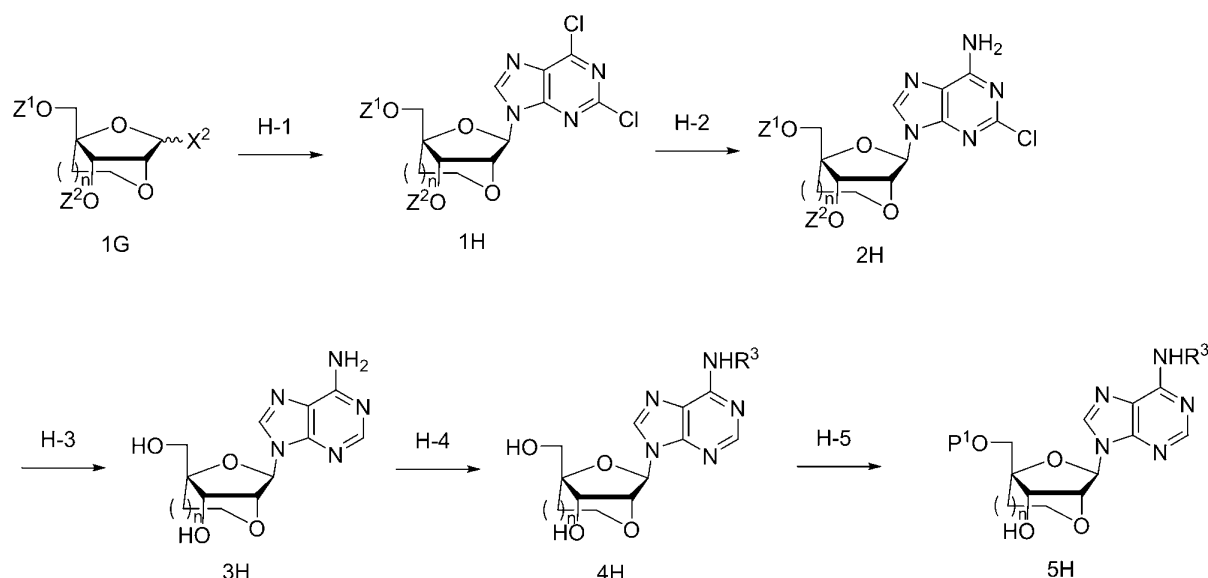
【0386】

また、本発明の化合物（5H）は、以下に述べるH法（ジクロロプリンを用いたグリコシル化）により製造することもできる。

（H法）

【0387】

【化75】



【0388】

H法中、R³、Z¹、Z²及びP¹は前記と同意義を示す。

【0389】

以下、H法の工程について詳しく説明する。

（H-1工程）

本工程は、化合物（1G）を、溶媒中、ハロゲン化剤存在下、シリル化反応によってシリル化されたジクロロプリンとグリコシル化反応させることにより化合物（1H）を製造する工程である。

【0390】

グリコシル化反応及びシリル化反応に使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフランのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはアセトニトリルである。

【0391】

シリル化反応に使用するシリル化剤は、N, O-ビストリメチルシリルアセトアミド、ヘキサメチルジシラザンなどを挙げることができるが、好適にはN, O-ビストリメチルシリルアセトアミドである。

【0392】

ジクロロプリンのシリル化反応の反応温度は、シリル化剤により異なるが、通常0℃乃

至 90℃であり、好適には 50℃乃至 80℃である。

【0393】

シリル化反応の反応時間はシリル化剤の種類および使用量によって異なるが、通常 10 分乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 10 時間である。

【0394】

グリコシル化反応に使用するハロゲン化剤は、クロロトリメチルシラン (TMSCl)、ブromotrimethylsilane (TMSBr)、ヨードトリメチルシラン (TMSI) を挙げることができるが、好適には TMSI である。グリコシル化反応の反応温度は、化合物 (2B) の構造や使用されるハロゲン化剤により異なるが、通常 0℃乃至 90℃であり、好適には 50℃乃至 80℃である。

10

【0395】

グリコシル化反応の反応時間はハロゲン化剤の種類および使用量によって異なるが、通常 10 分乃至 24 時間であり、好適には 10 時間乃至 5 時間である。

【0396】

反応終了後、本反応の目的化合物 (1H) は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0397】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(H-2 工程)

20

本工程は、化合物 (1H) を、溶媒中、アミノ化剤と反応させることにより化合物 (2H) を製造する工程である。

【0398】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはテトラヒドロフランである。

【0399】

使用するアミノ化剤としては、アンモニア、アンモニア水溶液又は炭酸アンモニウムや酢酸アンモニウムのようなアンモニア塩類を挙げることができ、好適にはアンモニア水溶液である。

30

【0400】

反応温度は、通常 0℃乃至 90℃であり、好適には 30℃乃至 60℃である。

【0401】

反応時間は、溶媒およびアミノ化剤の使用量によって異なるが、通常 10 分乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 10 時間である。

【0402】

反応終了後、本反応の目的化合物 (2H) は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0403】

40

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(H-3 工程)

本工程は、溶媒中、化合物 (2H) の Z¹ 及び Z² の脱保護反応及びプリン環の 2 位の塩素原子の水素化反応により化合物 (3H) を製造する工程である。

【0404】

使用する溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはエタノールである。

50

【0405】

Z¹及びZ²がベンジル基の場合、金属触媒存在下、還元剤を用いて、Z¹及びZ²の脱保護反応とプリン環の2位の水素化反応をを同時に行うことができる。

【0406】

使用する金属触媒は、パラジウム、水酸化パラジウム、白金（特に、炭素に担持させたパラジウム、水酸化パラジウム、又は白金）などを挙げることができるが、好適にはパラジウム（特に、炭素に担持させたパラジウム）である。

【0407】

使用する還元剤は、水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を挙げることができるが、好適には水素である。

【0408】

反応温度は、金属触媒により異なるが、通常0℃乃至70℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

【0409】

反応時間は金属触媒、還元剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0410】

反応終了後、本反応の目的化合物（3H）は、例えば反応液をろ過することで金属触媒を除去し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0411】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（H-4工程）

本工程は、化合物（3H）を、溶媒中、水酸基を水酸基の保護試薬で保護した後、プリン環上のアミノ基をアシル化剤でアシル化し、次いでアンモニアで水酸基上の保護基を脱離させることにより、化合物（4H）を製造する工程である。

【0412】

使用する溶媒としては、例えば、ピリジン、アセトニトリルを挙げることが出来るが、好適にはピリジンである。

【0413】

使用する水酸基の保護試薬としては、クロロトリメチルシラン、トリフルオロメタンスルホニルトリメチルシランなどが挙げられるが、好適にはクロロトリメチルシランである。

【0414】

反応の温度は、通常0℃乃至90℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

【0415】

反応時間は、水酸基の保護試薬の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至2時間であり、好適には30分乃至1時間である。

【0416】

使用されるアシル化剤としては、無水酢酸、アセチルクロリド、無水安息香酸、ベンゾイルクロリドなどが挙げられるが、好適にはベンゾイルクロリドである。

【0417】

アシル化反応の温度は、通常0℃乃至90℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

【0418】

反応時間は、水酸基の保護試薬の種類および使用量によって異なるが、通常1時間乃至8時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

【0419】

本反応の目的化合物（4H）は、例えば反応液にアンモニア水を加えた後、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0420】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

等によって更に精製できる。

(H-5工程)

本工程の目的化合物(5H)は、E法E-4工程に準じて化合物(4H)の1級水酸基を保護することにより製造することができる。

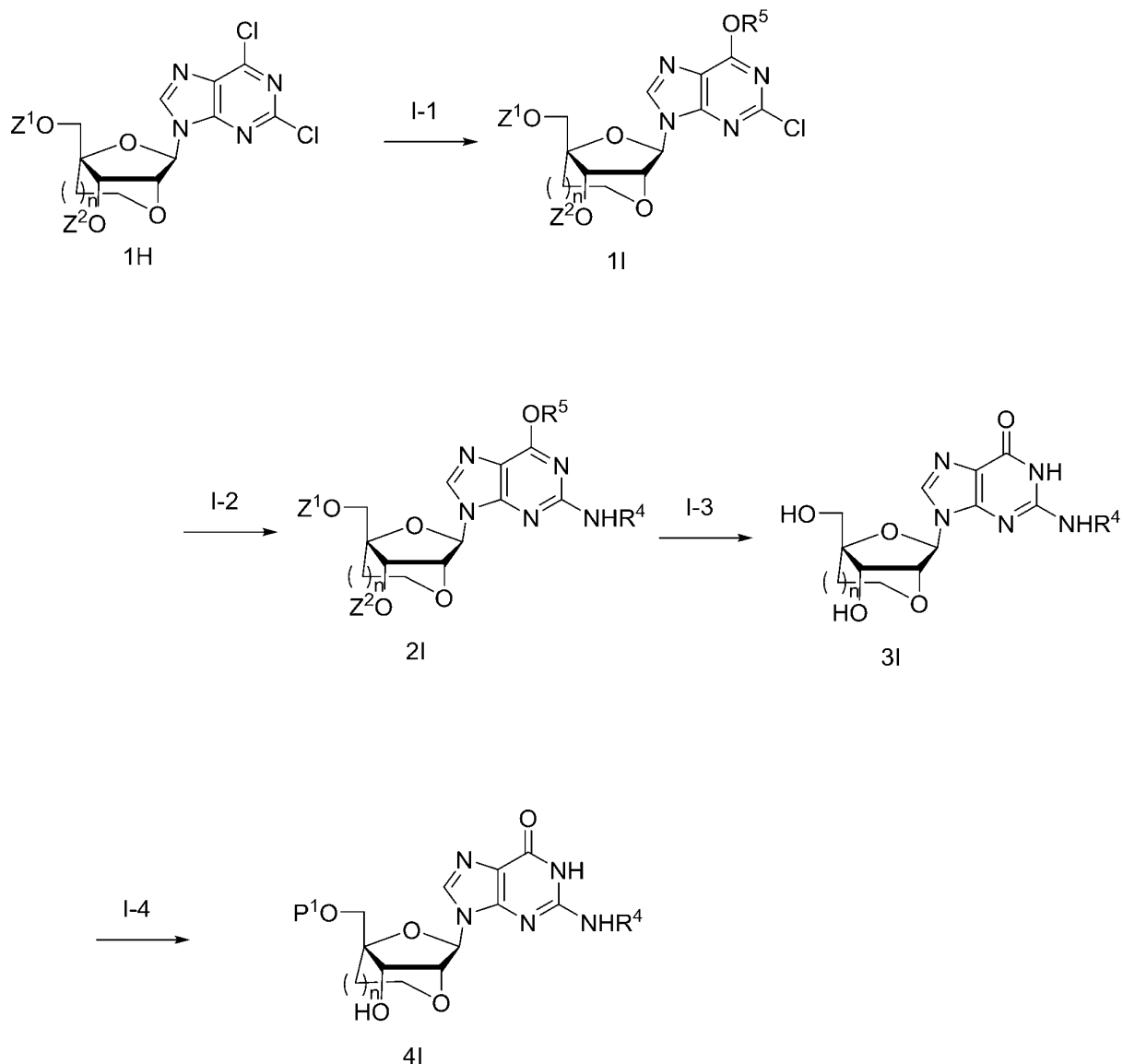
【0421】

本発明の化合物(4I)は、以下に述べるI法により製造することができる。

(I法)

【0422】

【化76】



【0423】

I法中、R⁴、R⁵、Z¹、Z²及びP¹は前記と同意義を示す。

【0424】

以下、I法の各工程について詳しく説明する。

(I-1工程)

本工程は、化合物(1H)を、溶媒中、塩基存在下、置換基を有していてもよいベンジルアルコールとの置換反応により化合物(1I)を製造する工程である。

【0425】

置換基を有していてもよいベンジルアルコールとしては、例えば、ベンジルアルコール、4-メチルベンジルアルコール、2,4,6-トリメチルベンジルアルコール、3,4,

5-トリメチルベンジルアルコール、4-メトキシベンジルアルコール、4-クロロベンジルアルコール、4-ブロモベンジルアルコール又は4-シアノベンジルアルコールを挙げることができるが、好適には、ベンジルアルコールである。

【0426】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはテトラヒドロフランである。

【0427】

使用される塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には水素化ナトリウムである。

10

【0428】

反応温度は、通常0℃乃至90℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

【0429】

反応時間は溶媒および塩基の使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0430】

反応終了後、本反応の目的化合物(1I)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

20

【0431】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(I-2工程)

本工程は、化合物(1I)を、溶媒中、塩基、パラジウム触媒、ホスフィン配位子存在下、アミド化剤とのクロスカップリング反応により、化合物(2I)を製造する工程である。

【0432】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメチルエーテルのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはトルエンである。

30

【0433】

使用する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基を挙げることができるが、好適には炭酸セシウムである。

【0434】

使用するパラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などが挙げられるが、好適にはトリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウムである。

40

【0435】

使用するホスフィン配位子としては、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニルなどが挙げられるが、好適には4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテンである。

【0436】

使用するアミド化剤としては、アセチルアミド、ベンゾイルアミド、イソブチルアミドなどが挙げられるが、好適にはイソブチルアミドである。

50

【0437】

反応温度は、通常20℃乃至150℃であり、好適には90℃乃至110℃である。

【0438】

反応時間は溶媒およびパラジウム触媒の使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には5時間乃至15時間である。

【0439】

反応終了後、本反応の目的化合物(2I)は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0440】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

10

(I-3工程)

本工程は、化合物(2I)を、溶媒中、水酸基の脱保護試薬と反応させ、Z¹、Z²及びR⁵の脱保護により化合物(3I)を製造する工程である。

【0441】

Z¹及びZ²がベンジル基の場合、脱保護試薬は炭素に担持させた金属触媒及び還元剤である。

【0442】

使用する金属触媒は、パラジウム、水酸化パラジウム、白金などを挙げることができるが、好適には水酸化パラジウムである。

20

【0443】

使用する還元剤は、水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を挙げることが出来るが、好適には水素である。

【0444】

反応温度は、金属触媒により異なるが、通常0℃乃至70℃であり、好適には40℃乃至60℃である。

【0445】

反応時間は金属触媒、還元剤の種類および使用量によって異なるが、通常10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

【0446】

反応終了後、本反応の目的化合物(3I)は、例えば反応液をろ過することで金属触媒を除去し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

30

【0447】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(I-4工程)

本工程の目的化合物(4I)は、E法E-4工程に準じて化合物(3I)の1級水酸基を保護することにより製造することができる。

【0448】

化合物(2J)は、以下に述べるJ法により製造することができる。

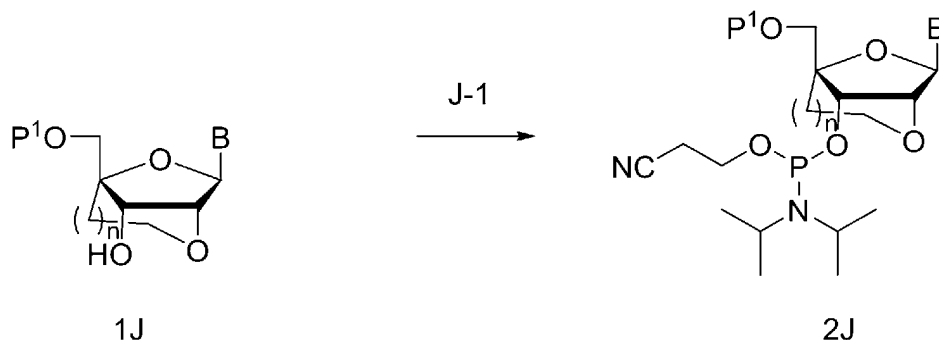
40

(J法)

【0449】

50

【化 7 7】



10

【0 4 5 0】

J 法中、P¹ 及び B は前記と同意義を示す。

【0 4 5 1】

以下、J 法の工程について詳しく説明する。

【J-1 工程】

本工程は、化合物（1 J）を、溶媒中、乾燥剤、活性化剤存在下、アミダイト化試薬と反応させ、アミダイト化反応により化合物（2 J）を製造する工程である。

【0 4 5 2】

使用する溶媒としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフランのようなエーテル類、アセトニトリルを挙げることができるが、好適にはメチレンクロリドである。

20

【0 4 5 3】

使用する乾燥剤は、モレキュラーシーブ 3 A、モレキュラーシーブ 4 A、又はモレキュラーシーブ 5 A が挙げられ、好適にはモレキュラーシーブ 4 A である。

【0 4 5 4】

使用する活性化剤は、5-ベンジルチオテトラゾール、5-フェニルテトラゾール、ジブプロモイミダゾール、ジシアノイミダゾール、N-アルキルイミダゾールトリフルオロ酢酸塩などが挙げられ、好適には 4, 5-ジシアノイミダゾールである。

30

【0 4 5 5】

使用するアミダイト化試薬は、2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト、2-シアノエチルジイソプロピルクロロホスホロアミジトが挙げられ、好適には 2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイトである。

【0 4 5 6】

反応温度は、使用されるアミダイト化試薬により異なるが、通常 0℃ 乃至 50℃ であり、好適には 0℃ 乃至 30℃ である。

【0 4 5 7】

反応時間は使用されるアミダイト化試薬により異なるが、通常 10 分乃至 24 時間であり、好適には 1 時間乃至 16 時間である。

40

【0 4 5 8】

反応終了後、本反応の目的化合物（2 J）は、例えば反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、溶媒を留去することで得られる。

【0 4 5 9】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、シリカゲルクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

本発明は、一つの態様として、上記の方法で製造された各 ENA モノマー及び市販の核酸又は修飾核酸に対応するヌクレオシドのホスホロアミダイト化合物、及びリガンドユニットのホスホロアミダイト化合物をリン酸ジエステル結合又はホスホロチオエート結合により

50

連結させ、ユニット鎖を伸長させることにより所望の配列・構造を有するオリゴヌクレオチドを製造する方法を提供する。このようなオリゴヌクレオチドの製造は、市販の合成機（例えば、パーキンエルマー社のホスホロアミダイト法によるモデル392）などを用いて、文献（Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984)）に記載の方法に準じて合成することで行うことができる。その際に用いられる各ENAのヌクレオシド（すなわち、2'-O, 4'-C-エチレン架橋グアノシン、2'-O, 4'-C-エチレン架橋アデノシン、2'-O, 4'-C-エチレン架橋シチジン、2'-O, 4'-C-エチレン架橋チミジン）のホスホロアミダイト化合物は上記の方法により製造された化合物を用いることができる。天然型のヌクレオシド及び2'-O-メチルヌクレオシド（すなわち、2'-O-メチルグアノシン、2'-O-メチルアデノシン、2'-O-メチルシチジン、2'-O-メチルウリジン）のホスホロアミダイト化合物については、市販の試薬を用いて製造することができる。

10

【0460】

本発明において、核酸塩基配列は、アデニンを(A)又は(a)、グアニンを(G)又は(g)、シトシンを(C)又は(c)、チミンを(T)又は(t)、及び、ウラシルを(U)又は(u)とそれぞれ記載することができる。シトシンの代わりに、5-メチルシトシンを使うことができる。核酸塩基のうち、ウラシル(U)又は(u)とチミン(T)又は(t)は、互換性がある。ウラシル(U)又は(u)とチミン(T)又は(t)のどちらも、相補鎖のアデニン(A)又は(a)との塩基対形成に使うことができる。

【0461】

ホスホロアミダイト化合物をカップリング後、硫黄、テトラエチルチウラムジスルフィド（TETD、アプライドバイオシステム社）、Beaucage試薬（Glen Research社）、または、キサンタンヒドリドなどの試薬を反応させることにより、ホスホロチオエート結合を有するオリゴヌクレオチドを合成することができる（Tetrahedron Letters, 32, 3005 (1991), J. Am. Chem. Soc. 112, 1253(1990), PCT/WO98/54198）。

20

【0462】

合成機で用いるコントロールド ポア グラス（CPG）としては、2'-O-メチルヌクレオシドの結合したものは、市販のものを利用することができる。また、2'-O, 4'-C-メチレングアノシン、アデノシン、5-メチルシチジンおよびチミジンについては、WO99/14226に記載の方法に従って、上記の方法で製造された2'-O, 4'-C-エチレングアノシン、アデノシン、5-メチルシチジンおよびチミジンについては、文献（Oligonucleotide Synthesis, Edited by M.J.Gait, Oxford University Press, 1984）に従って、CPGに結合することができる。修飾されたCPG（特開平7-87982の実施例12bに記載）を用いることにより、3'末端に2-ヒドロキシエチルリン酸基が結合したオリゴヌクレオチドを合成できる。また、3'-amino-Modifier C3 CPG, 3'-amino-Modifier C7 CPG, Glyceryl CPG, (Glen Research), 3'-specer C3 SynBase CPG 1000, 3'-specer C9 SynBase CPG 1000 (linktechnologies) を使えば、3'末端にヒドロキシアシルリン酸基、または、アミノアシルリン酸基が結合したオリゴヌクレオチドを合成できる。

30

【0463】

本発明により製造されるオリゴヌクレオチドは、核酸の組織への輸送に適したリガンドユニットを含んでいてもよい。リガンドユニットは、リガンド部がリンカーを介してリン酸部を含むアミダイト化合物を合成することで、ヌクレオチドの伸長と同様の方法によって、オリゴヌクレオチドの5'末端に結合させることができる。肝臓への輸送にはGalNAcがリンカーを介してリン酸部に結合したオリゴヌクレオチドが使用され、そのオリゴヌクレオチドの製造には以下のX¹⁸又はX²⁰などに対応するホスホロアミダイト化合物が用いられる。GalNAcユニットであるX¹⁸に対応するホスホロアミダイト化合物は、WO 2019/172286の参考例39の化合物39D（[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-アセトアミド-6-[3-[[2-[[3-[[2-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]テトラヒドロピラン-2-イル]オキシプロピルアミノ]-2-オキソ-エチル]カルバモイルオキシ]-2-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-プロポキシ]カルボニルアミノ]アセチル]アミノ]プロポキシ]-4

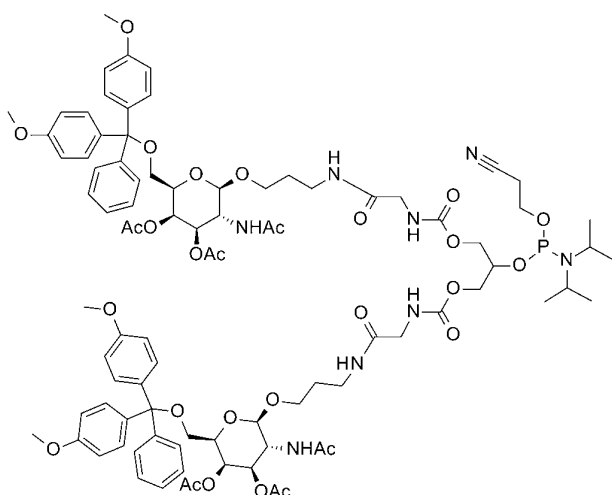
40

50

-アセトキシ-2-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]テトラヒドロピラン-3-イル] アセテート)、

【0464】

【化78】



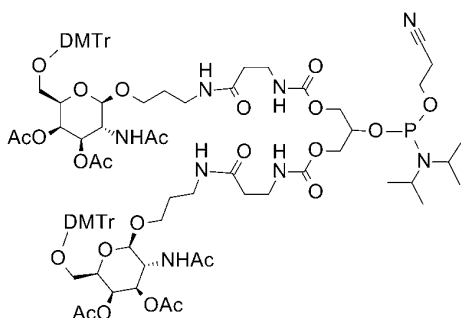
10

【0465】

X²⁰に対応するホスホロアミダイト化合物はWO2019/172286の参考例41の化合物41D ([(2R,3R,4R,5R,6R)-5-アセトアミド-6-[3-[3-[3-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3-アセトアミド-4,5-ジアセトキシ-6-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]テトラヒドロピラン-2-イル]オキシプロピルアミノ]-3-オキソ-プロピル]カルバモイルオキシ]-2-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-プロポキシ]カルボニルアミノ]プロパノイルアミノ]プロポキシ]-4-アセトキシ-2-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]テトラヒドロピラン-3-イル]アセテート)、

【0466】

【化79】



30

【0467】

をそれぞれ用いることができる。

本発明の方法で製造されるオリゴヌクレオチドの一つの態様としては、以下の式で表される配列及び構造を有し、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療に有用なオリゴヌクレオチド (WO2004/048570参照) が例示される。

【0468】

(DMD A001) HO-Ce2s-Am1s-Gm1s-Te2s-Te2s-Um1s-Gm1s-Ce2s-Ce2s-Gm1s-Ce2s-Te2s-Gm1s-Ce2s-Ce2s-Ce2s-Am1s-Am1s-CH₂CH₂OH (配列番号1)

(DMD A002) HO-Te2s-Gm1s-Te2s-Te2s-Ce2s-Te2s-Gm1s-Am1s-Ce2s-Am1s-Am1s-Ce2s-Am1s-Gm1s-Te2s-Te2s-Te2s-Gm1s-CH₂CH₂OH (配列番号2)

(DMD A003) HO-Ce2s-Gm1s-Ce2s-Te2s-Gm1s-Cm1s-Ce2s-Ce2s-Am1s-Am1s-Te2s-Gm

50

1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Um1s.Ce2s.Ce2s.CH₂CH₂OH (配列番号 3)
 (DMD A004) HO-Ce2s.Am1s.Te2s.Am1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Am1s.Ae2s.Am1s.Am1s.Ce2s.Gm1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Ce2s.Ce2s.CH₂CH₂OH (配列番号 4)
 (DMD A005) HO-Te2s.Um1s.Ce2s.Cm1s.Ce2s.Am1s.Am1s.Te2s.Um1s.Cm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Ae2s.Am1s.Te2s.CH₂CH₂OH (配列番号 5)
 (DMD A006) HO-Ce2s.Ce2s.Am1s.Um1s.Te2s.Um1s.Gm1s.Te2s.Am1s.Um1s.Te2s.Te2s.Am1s.Gm1s.Ce2s.Am1s.Te2s.Gm1s.CH₂CH₂OH (配列番号 6)
 (DMD A007) HO-Gm1s.Gm1s.Ce2s.Te2s.Gm1s.Cm1s.Te2s.Te2s.Um1s.Gm1s.Ce2s.Cm1s.Cm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Ce2s.CH₂CH₂OH (配列番号 7)
 (DMD A008) HO-Gm1s.Ce2s.Te2s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Te2s.Gm1s.Cm1s.Te2s.Te2s.Um1s.CH₂CH₂OH (配列番号 8) 10
 (DMD A009) HO-Am1s.Ce2s.Ce2s.Gm1s.Cm1s.Ce2s.Te2s.Um1s.Cm1s.Ce2s.Am1s.Cm1s.Te2s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Ae2s.Gm1s.CH₂CH₂OH; (配列番号 9)
 (DMD A010) HO-Ge2s.Ge2s.Ce2s.Ae2s.Te2s.Um1s.Um1s.Cm1s.Um1s.Am1s.Gm1s.Um1s.Um1s.Te2s.Ge2s.Ge2s.Ae2s.Ge2s.CH₂CH₂OH (配列番号 10)
 (DMD A011) HO-Gm1s.Gm1s.Ce2s.Am1s.Te2s.Te2s.Um1s.Ce2s.Te2s.Am1s.Gm1s.Um1s.Te2s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ae2s.Gm1s.CH₂CH₂OH (配列番号 11)
 (DMD A012) HO-Ae2s.Gm1s.Te2s.Um1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ae2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ce2s.Ae2s.Gm1s.Te2s.Te2s.CH₂CH₂OH (配列番号 12)
 (DMD A013) HO-Ce2s.Te2s.Cm1s.Ce2s.Te2s.Um1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Te2s.Gm1s.Am1s.Ce2s.Te2s.Ce2s.Am1s.Am1s-Gm1s-CH₂CH₂OH (配列番号 13) 20
 (DMD A014) HO-Ce2s.Te2s.Gm1s.Am1s.Am1s.Gm1s.Gm1s.Te2s.Gm1s.Te2s.Te2s.Ce2s.Te2s.Te2s.Gm1s.Te2s.Am1s.Ce2s-CH₂CH₂OH (配列番号 14)
 (DMD A015) HO-Te2s.Te2s.Cm1s.Ce2s.Am1s.Gm1s.Ce2s.Ce2s.Am1s.Te2s.Te2s.Gm1s.Te2s.Gm1s.Te2s.Te2s.Gm1s-Am1s-CH₂CH₂OH (配列番号 15)
 [上記式において、左側が5'末端、右側が3'末端を表し、A、G、C、U及びTは、それぞれD-リボフラノースが修飾され、5'位の炭素原子が左側に表示された構造単位とホスホリチオエート結合したアデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン及びチミジンを表す。各ヌクレオチドまたはヌクレオシドに付された、e2sはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチレン架橋され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、e2tはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチレン架橋され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表し、m1sはD-リボフラノースが2'-O-メチル化され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、m1tはD-リボフラノースが2'-O-メチル化され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表す。]
 また、本発明の方法で製造されるオリゴヌクレオチドの一つの態様としては、以下の式で表される配列及び構造を有し、糖原病1a型の治療に有用なオリゴヌクレオチド(WO 2019/172286参照)が例示される。 30
 (GSD A001) X¹⁸-Am1s.Ae2s.Um1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Ae2s.Gm1t-H (配列番号 16)
 GSD A002) X¹⁸-Ae2s.Um1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Ae2s.Gm1s.Ce2t-H (配列番号 17)
 (GSD A003) X¹⁸.Um1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Ae2s.Gm1s.Ce2s.Um1t-H (配列番号 18)
 (GSD A004) X¹⁸-Am1s-Am1s.Ae2s.Um1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Ae2s.Gm1t-H (配列番号 19)
 (GSD A005) X¹⁸-Am1s.Ae2s.Um1s.Cm1s.Ce2s.Gm1s.Am1s.Te2s.Gm1s.Gm1s 40 50

- C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H (配列番号 2 0)
 (GSD A006) X¹⁸. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A m1s. T e2s. G m1s. G m1s. C e2s.
 G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H (配列番号 2 1)
 (GSD A007) X¹⁸ - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1
 s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H (配列番号 2 2)
 (GSD A008) X¹⁸ - A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s
 - G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H (配列番号 2 3)
 (GSD A009) X¹⁸. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s. G m1s.
 A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H (配列番号 2 4)
 (GSD A010) X¹⁸ - A m1s - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m
 1s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H (配列番号 2 5)
 (GSD A011) X¹⁸ - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s
 - C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H1 (配列番号 2 6)
 (GSD A012) X¹⁸. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s.
 G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2s. U m1t. H (配列番号 2 7)
 (GSD A013) X²⁰ - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s
 - C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H (配列番号 2 8)
 (GSD A014) X²⁰ - A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s. C e2s.
 G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H (配列番号 2 9)
 (GSD A015) X²⁰ - A m1s - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1
 s. G m1s. C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1t. H (配列番号 3 0)
 (GSD A016) X²⁰ - A m1s. A e2s. U m1s. C m1s. C e2s. G m1s. A e2s. U m1s. G m1s. G m1s
 - C e2s. G m1s. A m1s. A e2s. G m1s. C e2t. H (配列番号 3 1)

10

20

30

[上記式において、左側が5'末端、右側が3'末端を表し、A、G、C、U及びTは、それ
 ぞれD-リボフラノースが修飾され、5'位の炭素原子が左側に表示された構造単位とホス
 ホロチオエート結合したアデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン及びチミジンを表
 す。各ヌクレオチドまたはヌクレオシドに付された、e2sはD-リボフラノースが2'-O,4'-C
 -エチレン架橋され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドまたはヌクレ
 オシドの5'位炭素原子と結合することを表し、e2tはD-リボフラノースが2'-O,4'-C-エチ
 レン架橋され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表し、m1sはD-リボフラ
 ノースが2'-O-メチル化され、3'位が-OP(=S)(-OH)-O-で右側に隣接したヌクレオチドま
 たはヌクレオシドの5'位炭素原子と結合することを表し、m1tはD-リボフラノースが2'-O
 -メチル化され、3'位が-O-で3'末端の水素原子と結合することを表す。]

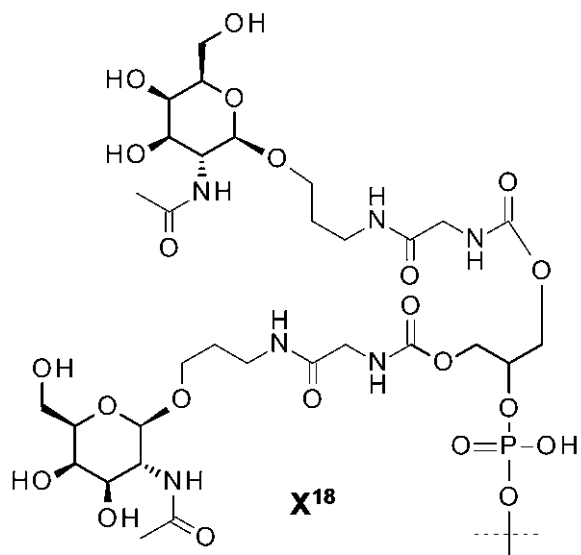
上記式において、X¹⁸およびX²⁰は、下記の式で表されるGalNAcユニットを表す。下
 記の式において、リン酸基に結合した結合手はオリゴヌクレオチドの5'末端の炭素原子に
 結合して、リン酸ジエステル結合を形成することを表す。]

【0469】

40

50

【化 8 0】

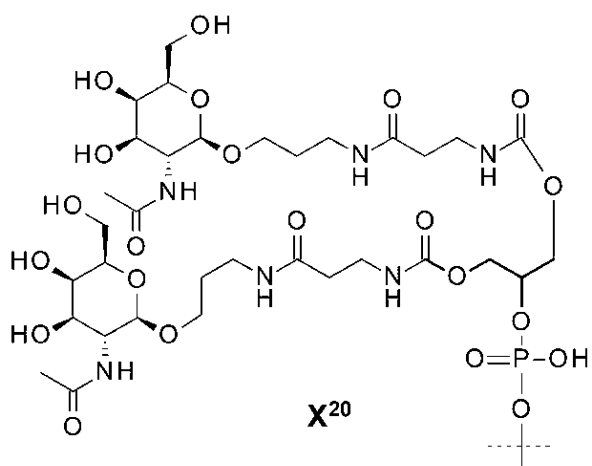


10

【 0 4 7 0】

【化 8 1】

20



30

【実施例】

【 0 4 7 1】

以下に実施例を参照しながら、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は、それらの実施例によって制限されないものとする。

40

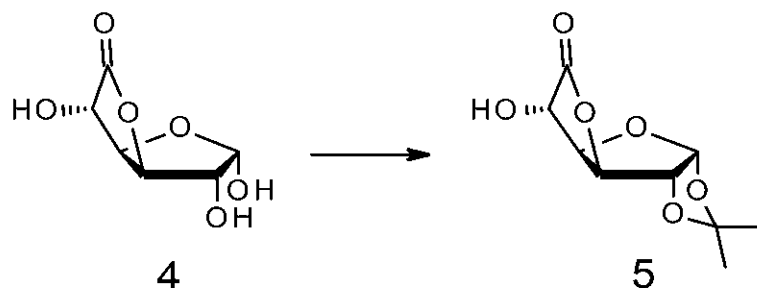
(実施例 1) 2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ-α-L-lyxo-ヘキソフラノース 化合物 2 の製造

(実施例 1-1) (3aR,3bR,6S,6aS,7aR)-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-フロ[2',3':4,5]フロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-5(3bH)-オン (化合物 5) のジメチルアセトアミド溶液の製造

【 0 4 7 2】

50

【化 8 2】



【0 4 7 3】

アセトン（11.9 kg）に、市販の(2R)-2-[(2S,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシ-5-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イル]-2-ヒドロキシ-アセトアルデヒド（化合物4）（1.00 kg、5.678 mol）及び濃硫酸（114 g、1.162 mol）をこの順に添加し、40～50℃にて17時間攪拌した。反応液を20～30℃に冷却し、炭酸水素ナトリウム（0.19 kg、2.271 mol）を添加して2時間攪拌した後、生じた白色固体をろ去し、当該白色固体をアセトン（2.37 kg）にて洗浄し、洗浄液をろ液に加えた。こうして得られた溶液にジメチルアセトアミド（7.50 kg）及びトルエン（4.34 kg）を加えて減圧濃縮し、さらにトルエン（4.34 kg）を加えて減圧濃縮する操作を2回繰り返し、化合物5のジメチルアセトアミド溶液を得た。

【0 4 7 4】

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製（ヘキサン/酢酸エチル）を実施し、NMRにて確認した。

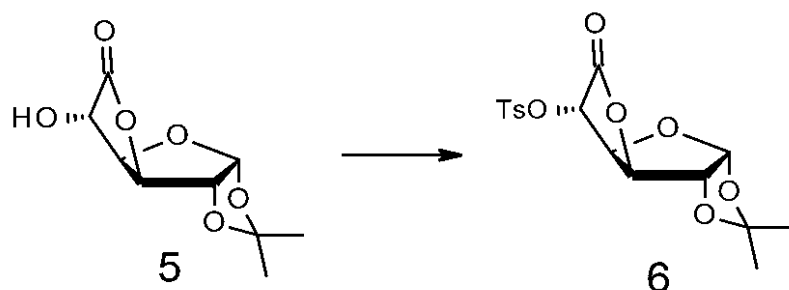
【0 4 7 5】

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.36 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.72 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 4.5, 9.5 Hz), 4.84 (2H, d, J = 2.5 Hz), 4.95 (1H, dd, J = 2.5, 4.5 Hz), 5.99 (1H, d, J = 3.5 Hz).

（実施例1-2）(3aR,3bR,6S,6aR,7aR)-2,2-ジメチル-5-オキソヘキサヒドロ-2H-フロ[2',3':4,5]フロ[2,3-d][1,3]ジオキソール-6-イル=4-メチルベンゼン-1-スルホナート（化合物6）の製造

【0 4 7 6】

【化 8 3】



【0 4 7 7】

実施例1-1で得られた化合物5のジメチルアセトアミド溶液に、1-メチルイミダゾール（0.56 kg、6.814 mol）及びp-トルエンスルホンクロリド（1.24 kg、6.530 mol）をこの順に添加し、20～30℃にて3時間攪拌した。反応溶液に水（5 kg）を添加して3時間攪拌した後、0～5℃に冷却して更に2時間攪拌した。反応溶液中に生じた白色固体をろ取し、水/ジメチルアセトアミド（1/1、4 kg）及び水（8 kg）にてこの順で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥（40℃）して、化合物6（1.66 kg、収率79.4%）を得た。

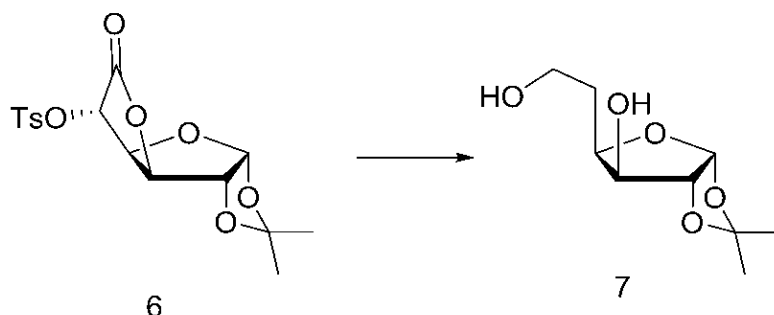
【0 4 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.33$ (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.78 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 3.0, 4.5$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.89 (2H, m).

(実施例 1-3) 5-デオキシ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)- α -D-xylo-ヘキソフラノース (化合物 7) のトルエン溶液の製造

【0479】

【化84】



10

【0480】

0~10℃に調節したテトラヒドロフラン (22.1 kg、15.0 v/w) に、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (4.53 kg、15.69 mol) 及び実施例 1-2 で得られた化合物 6 (1.66 kg、4.48 mol) をこの順に添加し、30 分間攪拌した後、更に 20~30℃で 1.5 時間攪拌した。反応後、反応液を 0~10℃に冷却し、アセトン (1.05 kg、0.8 v/w) 及び 50% L-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (17.0 kg、8.0 v/w) を滴下し、反応液を 40~50℃に上げ、14 時間攪拌した後、40~50℃にて分液を行った。得られた有機層に、40~50℃で、20% 食塩水 (3.81 kg、2.0 v/w) を加えて、分液によりテトラヒドロフラン層を得た。同様の分液操作を 2 回繰り返すことで、得られた溶液にトルエン (7.20 kg、5.0 v/w) を加え、容積が 3.3 L になるまで減圧濃縮を行った。同様の減圧濃縮操作を 3 回行うことで得られた溶液にトルエン (20.0 kg、13.6 w/w) を加えて化合物 7 のトルエン溶液を得た。

20

30

【0481】

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製 (ヘキサン/酢酸エチル) を実施し、NMRにて確認した。

【0482】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.32$ (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.94-2.06 (2H, m), 2.46 (1H, br), 3.26 (1H, br), 3.75 (1H, td, $J = 3.5, 9.5$ Hz), 3.87-3.91 (1H, m), 4.11 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.26 (1H, td, $J = 3.0, 6.0$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 4.0$ Hz).

【0483】

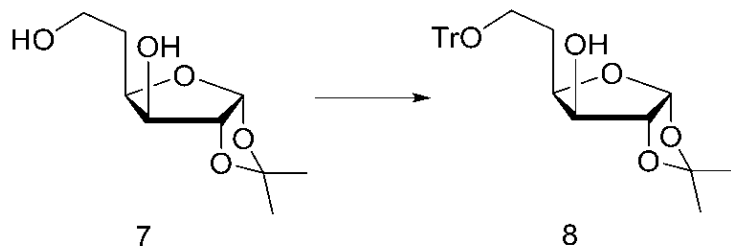
(実施例 1-4) 5-デオキシ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-6-O-(トリフェニルメチル)- α -D-xylo-ヘキソフラノース (化合物 8) のトルエン溶液の製造

40

【0484】

50

【化 8 5】



【 0 4 8 5】

実施例 1-3 で得られた化合物 7 のトルエン溶液に、トリチルクロライド (0.87 kg、3.14 mol) 及び 4-メチルモルホリン (0.54 kg、5.38 mol) をこの順に添加し、50~60℃にて3.5時間攪拌した。反応後、反応液を20~30℃に冷却し、8%重曹水 (3.42 kg、2.0 v/w) を加えて分液し、トルエン層を得た。得られたトルエン層に5%食塩水 (10.26 kg、6.0 v/w) を添加し、分液した。得られたトルエン層に対して、同様の分液操作を3回行うことで、化合物 8 のトルエン溶液を得た。

【 0 4 8 6】

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製 (ヘキサン/酢酸エチル) を実施し、NMRにて確認した。

【 0 4 8 7】

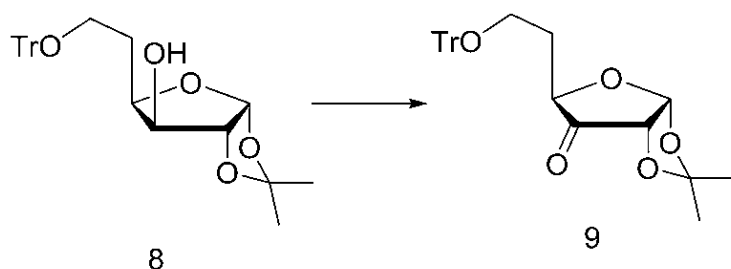
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.31$ (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.99-2.02 (2H, m), 2.77 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.15-3.19 (1H, m), 3.40 (1H, ddd, $J = 4.5, 5.0, 10.0$ Hz), 4.08 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 4.25 (1H, ddd, $J = 2.5, 7.0, 7.5$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.29-7.32 (6H, m), 7.39-7.41 (6H, m).

【 0 4 8 8】

実施例 1-5 a) 5-デオキシ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-6-O-(トリフェニルメチル)- α -D-erythro-ヘキソフラノース-3-ウロース (化合物 9) のトルエン溶液の製造

【 0 4 8 9】

【化 8 6】



【 0 4 9 0】

実施例 1-4 で得られた化合物 8 のトルエン溶液に、8%重曹水 (5.13 kg、3.0 v/w)、臭化カリウム (53.0 g、0.45 mol) 及び 9-アザノルアダマンタン-N-オキシル (6.2 g、44.82 mmol) を室温で添加し、この液を0~10℃に温度調節した後、次亜塩素酸ナトリウム・5水和物 (2.21 kg、13.45 mol) を添加し、1.5時間攪拌を行った。反応後、反応液を分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層を、5%亜硫酸ナトリウム水溶液 (5.22 kg、3.0 v/w) 及び20%食塩水 (3.80 kg、2.0 v/w) によりこの順で洗浄する操作を2回繰り返すことにより、化合物 9 のトルエン溶液を得た。

【 0 4 9 1】

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製 (ヘキサン/酢酸エチル) を実施し、NMRにて

確認した。

【0492】

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.36 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.96-2.01 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 3.06 (1H, ddd, J = 3.0, 4.5, 10.0 Hz), 3.30 (1H, ddd, J = 4.0, 4.5, 9.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 1.0, 4.5 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 3.5, 5.5 Hz), 5.60 (1H, d, J = 4.5), 7.21-7.25 (3H, m), 7.29-7.32 (6H, m), 7.35-7.37 (6H, m).

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析条件

カラム: Xbridge C18 3.5 μm , 4.6x150 mm、カラム温度: 40°C

移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液、移動相B: アセトニトリル

グラジエント条件: B(%) 30% (0-3 min), 30→95% (3-20 min), 95% (20-23 min)

流速: 1.0 mL/min、検出波長: 210 nm

化合物9の保持時間: 13.9 minおよび17.5 min

【0493】

(実施例1-5b) 5-デオキシ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-6-O-(トリフェニルメチル)- α -D-erythro-ヘキソフラノース-3-ウロース (化合物9) のトルエン溶液の製造

実施例1-4で得られた化合物8のトルエン溶液 (30 mL) に、8%重曹水 (6.0 mL、3.0 v/w)、臭化カリウム (60.0 mg、0.54 mmol) 及び9-アザノルアダマンタン-N-オキシル (3.7 mg、0.03 mmol) を室温で添加し、この液を0~10°Cに温度調節した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (6.48 g、10.8 mmol) を10°C以下で添加し、0°Cで2時間攪拌を行った。反応終了後、15%亜硫酸ナトリウム水溶液 (12.0 mL、6.0 v/w) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層を、20%食塩水 (4.0 mL、2.0 v/w) で洗浄し、化合物9のトルエン溶液を得た。

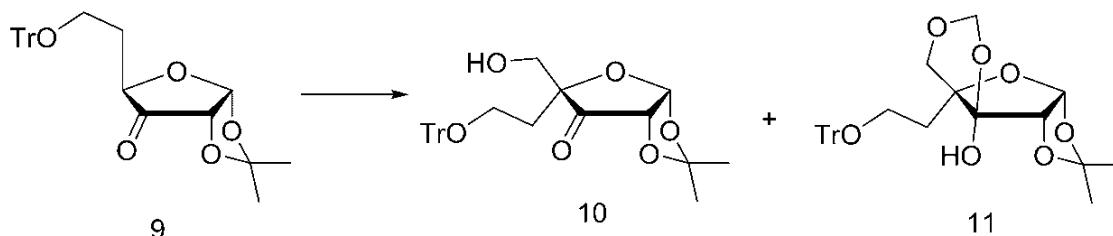
得られた化合物のHPLC分析の保持時間は (実施例1-5a) で得られた化合物のHPLC分析の保持時間と一致した。

【0494】

(実施例1-6) 5-デオキシ-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-6-O-(トリフェニルメチル)- β -L-threo-ヘキソフラノース-3-ウロース (化合物10) 及び(3aS, 3bR, 7aR, 8aR)-2,2-ジメチル-7a-[2-(トリフェニルメトキシ)エチル]テトラヒドロ-2H, 3bH, 5H-[1,3]ジオキソロ[4,5]フロ[3,2-d][1,3]ジオキシン-3b-オール (化合物11) の混合トルエン溶液の製造

【0495】

【化87】

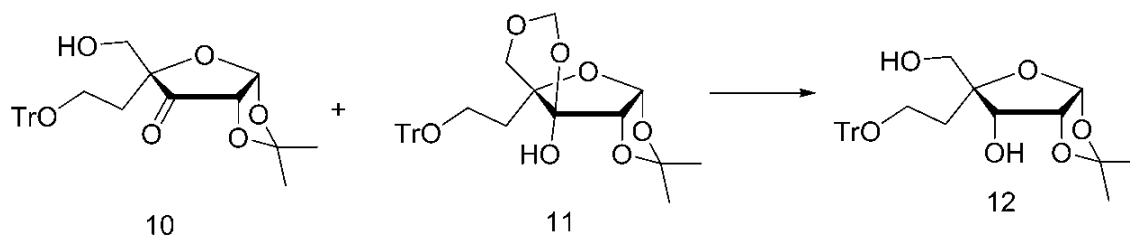


【0496】

実施例1-5で得られた化合物9のトルエン溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1.81 kg、1.0 v/w) 及び1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (2.05 kg、13.45 mol) を添加し、20~30°Cにて1.5時間攪拌を行った。反応後、反応液を分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に、20%クエン酸水溶液 (3.59 kg、2.0 v/w) をを加え分液し、トルエン層を得た。得られたトルエン層に8%重曹水 (1.71 kg、1.0 v/w) を加えて分液し、化合物10及び11のトルエン溶液を得た。

【0497】

(実施例 1-7) 5-デオキシ-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-6-O-(トリフェニルメチル)- β -L-lyxo-ヘキソフラノース (化合物 12) のトルエン溶液の製造
【0498】
【化88】



10

【0499】

実施例 1-6 で得られた化合物 10 及び 11 のトルエン溶液に、20～30℃にて、水 (4.98 kg、3.0 v/w) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.34 kg、8.96 mol) を添加し、2時間攪拌を行った。反応後、反応液を 0～10℃に冷却し、同温度で 20%クエン酸水溶液 (5.37 kg、3.0 v/w) を加え分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に 8%重曹水 (3.42 kg、2.0 v/w) を加えて分液し、化合物 12 のトルエン溶液を得た。

【0500】

20

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製 (ヘキサン/酢酸エチル) を実施し、NMRにて確認した。

【0501】

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.33 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.99 (1H, ddd, J = 6.5, 8.0, 14.0 Hz), 2.20 (1H, dt, J = 6.0, 14.5 Hz), 2.85 (1H, br), 3.20-3.25 (1H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.51 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 4.0, 6.0 Hz), 5.73 (1H, d, J = 4.0), 7.21-7.25 (3H, m), 7.27-7.30 (6H, m), 7.41-7.44 (6H, m).

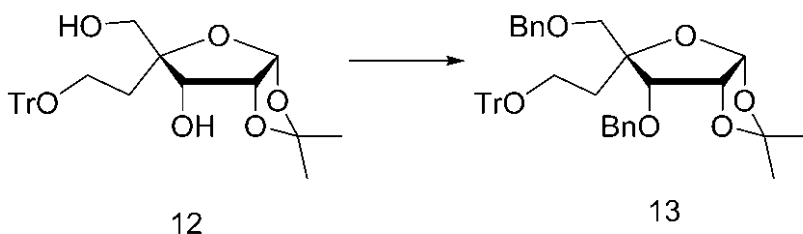
【0502】

(実施例 1-8) 3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-6-O-(トリフェニルメチル)- β -L-lyxo-ヘキソフラノース (化合物 13) の製造

30

【0503】

【化89】



40

【0504】

実施例 1-7 で得られたトルエン溶液に、48%水酸化カリウム水溶液 (7.27 kg、3.0 v/w)、テトラブチルアンモニウムヨード (0.20 kg、0.54 mol) 及びベンジルブロミド (1.53 kg、8.96 mol) を添加し、65～75℃で 23時間攪拌を行った。反応後、45～55℃にて、反応液に、水 (6.64 kg、4.0 v/w) 及び N-アセチル-L-システイン (0.50 kg、0.3 w/w) を加え 2時間攪拌した。反応液を 20～30℃に冷却した後、水 (4.98 kg、3.0 v/w) を加え分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に 8%重曹水 (3.42 kg、2.0

50

v/w)を加えて分液し、トルエン層を得た。得られたトルエン溶液に10%食塩水(3.55kg、2.0v/w)を加え分液し、トルエン層を得た。得られたトルエン層を3.3Lになるまで濃縮し、1-プロパノール(5.34kg、4.0v/w)を加え不溶物をろ過し、さらに3.0Lになるまで減圧濃縮し、更に1-プロパノール(0.60kg)を加えた後、45~55℃で0.5時間攪拌することで、結晶の析出を確認した。引き続き20~30℃で12.5時間及び0~10℃で2時間攪拌した後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶は、あらかじめ0℃に冷却した1-プロパノール(4.00kg、3.0v/w)を用いて洗浄し、減圧乾燥(40℃)することにより、化合物13(1.25kg、1.90mol、収率42.5%)を得た。

【0505】

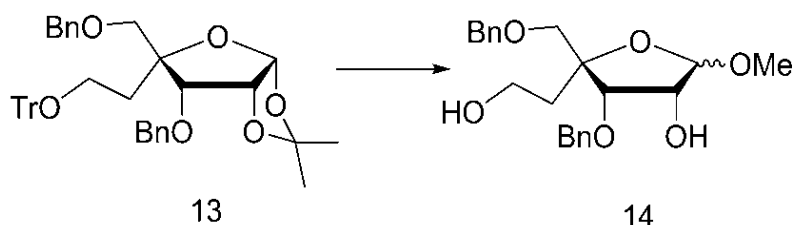
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.29$ (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.90-1.96 (1H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 3.21-3.32 (3H, m), 3.47 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.42 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.15-7.34 (19H, m), 7.39-7.41 (6H, m).

【0506】

(実施例1-9) メチル=3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシド(化合物14)のトルエン溶液の製造

【0507】

【化90】



【0508】

実施例1-8で得られた化合物13(250.0g、380.6mmol)のメタノール(1250mL)溶液に濃硫酸(3.73g、0.0380mmol)を添加し、反応液を40~50℃にて20時間攪拌した。反応液を20~30℃に冷却し、メトキシトリフェニルメタン(25mg)及びトリエチルアミン(13.56g、134.0mmol)を添加して2時間攪拌した後、水(250mL)を1.5時間かけて滴下した。反応液を50分間攪拌した後、生じた白色固体をろ去し、メタノール/水(5/1、500mL)にて洗浄した。得られた溶液にn-ヘプタン(1250mL)を加えて分液後、下層(水層)にn-ヘプタン(500mL)を加えて分液した。下層に対して20%食塩水(1250mL)及びトルエン(1250mL)を加えて分液し、トルエン層と水層を得た後、水層にトルエン(1250mL)を加えて分液し、得られたトルエン層を合致し、減圧濃縮して化合物14のトルエン溶液(625mL)を得た。

【0509】

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製(ヘキサン/酢酸エチル)を実施し、NMRにて確認した。

【0510】

$^1\text{H NMR}$ (β -form, CDCl_3): $\delta = 2.00$ -2.05 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.35 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 4.08 (2H, dd, $J = 5.0, 15.0$ Hz), 4.54 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.87 (1H, s), 7.26-7.36 (10H, m).

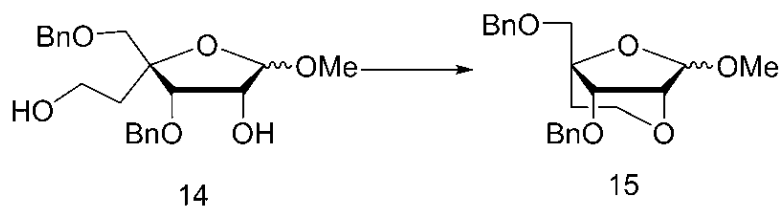
【0511】

(実施例1-10) メチル=2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-

-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシド（化合物 15）のトルエン溶液の製造

【0512】

【化91】



【0513】

実施例 1-9 で得られた化合物 14 のトルエン溶液にトリフェニルホスフィン（89.85 g、342.6 mmol）を添加し、0~5℃に冷却した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（69.27 g、342.6 mmol）のトルエン（180.3 mL）溶液を20分間かけて滴下し、反応液を20~30℃にて3時間攪拌した。反応液に、塩化マグネシウム（90.60 g、951.6 mmol）を添加して6時間攪拌した後、n-ヘプタン（1500 mL）を添加して23時間攪拌し、0~5℃に冷却して2時間攪拌した。生じた白色固体をろ去し、トルエン/n-ヘプタン（1/2、750 mL）にて洗浄後、得られた溶液にメタノール/水（3/2、750 mL）を添加して分液した。得られた有機層にメタノール/水（3/2、750 mL）を添加して分液した後、有機層を減圧濃縮して化合物 15 のトルエン溶液（625 mL）を調製した。

【0514】

構造の確認は一部シリカゲルカラム精製（ヘキサン/酢酸エチル）を実施し、NMRにて確認した。

【0515】

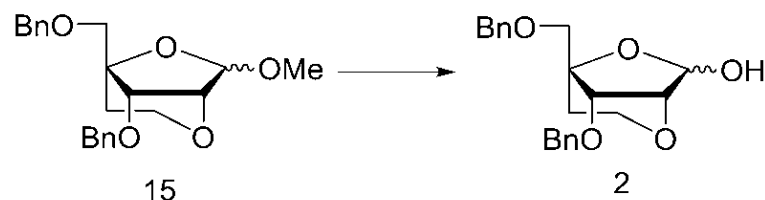
^1H NMR (β -form, CDCl_3): δ = 1.51 (1H, dd, J = 3.5, 13.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J = 7.5, 11.0, 13.5 Hz), 3.41 (3H, s), 3.53 (2H, dd, J = 10.5, 30.5 Hz), 3.86-3.95 (3H, m), 4.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.53 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.61 (2H, dd, J = 12.0, 27.5 Hz), 4.71 (1H, d, J = 6.5 Hz), 5.10 (1H, s), 7.26-7.35 (10H, m).

【0516】

（実施例 1-11）化合物 2 の製造

【0517】

【化92】



【0518】

実施例 1-10 で得られた化合物 15 のトルエン溶液（625 mL）に水（625 mL）を添加した後、減圧濃縮して化合物 15 の水混合物（625 mL）を得た。この混合物に酢酸（750 mL）及び濃塩酸（125 mL）をこの順に添加し、20~30℃にて3時間攪拌した後、化合物 2（25 mg）を添加し、0~5℃に冷却して17時間攪拌した。この混合物に水（750 mL）を添加し、0~5℃にて17時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、あらかじめ0~5℃に冷却した酢酸/水（1/2、500 mL）及び水（500 mL）で順次洗浄して、粗化合物 2 の湿品を得た。得られた粗化合物 2 を35~45℃にてトルエン（1250 mL）に溶解させ、生じた水層を分液にて除去した。得られた有機層を減圧濃縮して化合物 2 のトルエン溶液（750 mL）とした後、n-ヘプタン（37

5 mL) を添加して 20～30℃ に冷却した。この溶液に、化合物 2 の種晶 (25 mg) を添加して 20～30℃ にて 2 時間攪拌した後、n-ヘプタン (1125 mL) を添加し、0～5℃ にて 19 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、トルエン／n-ヘプタン (1／2、750 mL) で洗浄後、n-ヘプタン (750 mL) で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥 (40℃) して化合物 2 (76.84 g、215.6 mmol、収率 56.6%) を得た。

実施例 1-11 で使用される化合物 2 の種晶は以下の方法により得た。実施例 1-11 の前半の工程と同様の方法により粗化合物 2 を結晶として得た。得られた粗化合物 2 を用いて実施例 1-11 の後半の工程と同様の方法により化合物 2 を結晶として得た。ここで化合物 2 の種晶としては先に得られた粗化合物 2 の結晶を使用した。上記の方法で得られた化合物 2 の結晶を実施例 1-11 における化合物 2 の種晶として使用した。

【0519】

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (0.39H, d, J = 10.8 Hz), 1.45 (0.59H, dd, J = 10.6, 3.2 Hz), 1.97-2.07 (0.39H, m), 2.13-2.22 (0.64H, m), 2.60 (0.34H, d, J = 1.2 Hz), 2.80 (0.49H, brs), 3.22 (0.36H, d, J = 7.2 Hz), 3.45-3.59 (1.41H, m), 3.71 (0.37H, d, J = 7.2 Hz), 3.78 (0.37H, brs), 3.82 (0.37H, ddd, J = 9.2, 4.0, 1.6 Hz), 3.85-3.95 (1.23H, m), 4.01-4.13 (1.30H, m), 4.16-4.27 (0.83H, m), 4.44-4.75 (4.24H, m), 5.36 (0.07H, dd, J = 7.0, 1.6 Hz), 5.57 (0.57H, s), 7.24-7.39 (10 H, m), 9.89 (0.36H, s).

【0520】

(実施例 1-12) 化合物 2 の精製

実施例 1-11 で得られた粗化合物 2 (50 g) をトルエン (300 mL) で溶解させ、n-ヘプタン (300 mL) を加えて 20～30℃ にて 3 時間攪拌した後、さらに n-ヘプタン (300 mL) を加えて 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、トルエン／n-ヘプタン (1／2、250 mL) で洗浄後、n-ヘプタン (250 mL) で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥 (40℃) して化合物 2 (40.06 g、収率 80.1%) を得た。

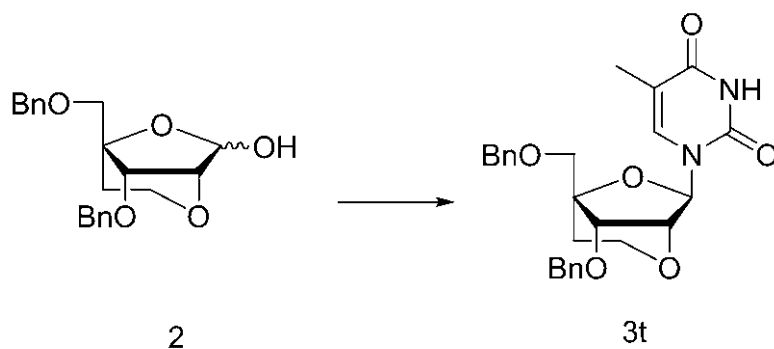
【0521】

(実施例 2) 1-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]フォスファニル]-5-デオキシ-α-L-lyxo-ヘキソフラノシル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (化合物 1 t) の製造

(実施例 2-1) 1-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ-α-L-lyxo-ヘキソフラノシル}-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (化合物 3 t) のメタノール溶液の製造

【0522】

【化93】



【0523】

アセトニトリル (50 mL) にチミン (8.85 g、70.18 mmol) 及び N, O-ビストリメチルシリルアセトアミド (28.6 g、140.6 mmol) を添加し、2

0～30℃で1時間攪拌し、溶液Aとした。別の反応容器にてアセトニトリル（100 mL）に実施例1で得られた化合物2（20.00 g、56.12 mmol）及びトリクロロアセトニトリル（15.20 g、105.27 mmol）、を添加後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（1.07 g、7.02 mmol）を添加し、20～30℃で1時間攪拌し、溶液Bとした。溶液Bに溶液Aを添加後、ヨードトリメチルシラン（17.55 g、87.73 mmol）を添加して20～30℃で2時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液（160 mL）に亜硫酸ナトリウム（17.68 g、175.45 mmol）を溶解した水溶液を滴下後、トルエン（200 mL）及びメタノール（80 mL）を加え、35～45℃で攪拌した後、分液した。得られた有機層に40%メタノール水（200 mL）を加え、35～45℃で攪拌した後、分液した。さらに再度40%メタノール水（200 mL）での分液操作の後、得られた有機層を減圧濃縮してメタノール溶液（50 mL）とした後、メタノール（200 mL）を添加し、再度減圧濃縮して化合物3tのメタノール溶液（50 mL）とした。

【0524】

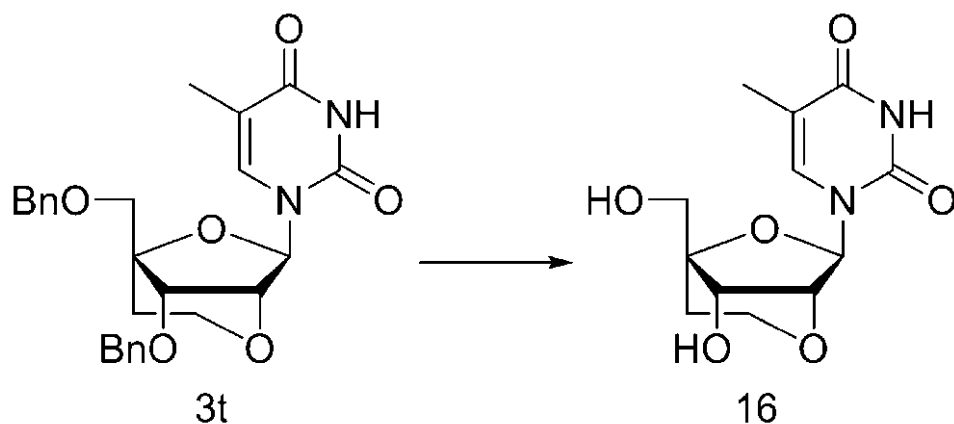
得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例6に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0525】

（実施例2-2）1-[2,6-アンヒドロ-5-デオキシ-4-(ヒドロキシメチル)- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル]-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（化合物16）の製造

【0526】

【化94】



【0527】

実施例2-1で得られた化合物3tのメタノール溶液（50 mL）に、更にメタノール（50 mL）及び水酸化パラジウム（1.0 g）を加え、水素雰囲気下55～65℃で2時間攪拌後、同温度で触媒をろ過し、得られたろ液を減圧濃縮してメタノール溶液（50 mL）とした後、アセトン（200 mL）を加えて50 mLに減圧濃縮した。さらにアセトン（100 mL）を加え、0～5℃に冷却して2時間攪拌した。生じた結晶をろ取し、得られた結晶をアセトン（50 mL）にて洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥（40℃）して化合物16（9.95 g、収率62.4%（化合物2から））を得た。

【0528】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例7に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0529】

（実施例2-3）1-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（化合物17）の製造

【0530】

10

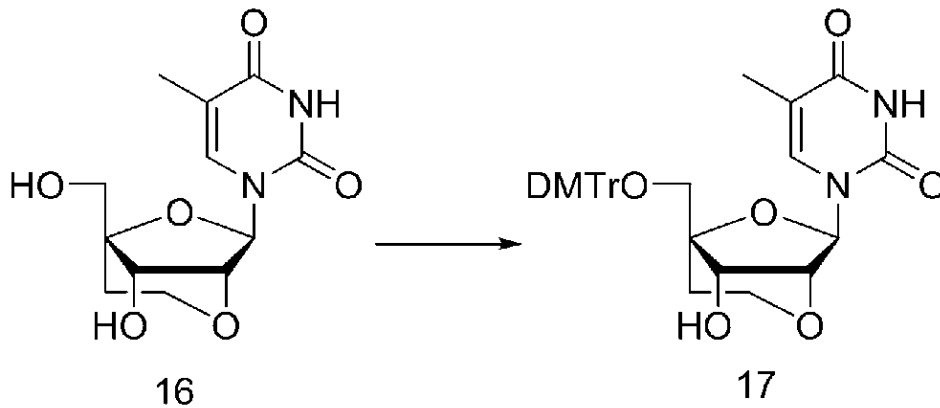
20

30

40

50

【化 9 5】



10

【0 5 3 1】

テトラヒドロフラン（47.5 mL）に、実施例 2-2 で得られた化合物 16（9.50 g、33.42 mmol）及びピリジン（10.57 g、133.68 mmol）を添加し、続いて 4,4'-ジメトキシトリチルクロリド（13.59 g、40.10 mmol）を添加し、反応液を 20～30℃で 2 時間攪拌した。反応液にメタノール（1.62 mL、40.10 mmol）を加え、15%炭酸ナトリウム水溶液（28.5 mL）、酢酸エチル（133 mL）及び水（67 mL）をこの順で加えて、分液洗浄した後、得られた有機層を 20%クエン酸水溶液（47.5 mL）で二度洗浄し、更に 15%炭酸ナトリウム水溶液（47.5 mL）及び水（47.5 mL）で順次洗浄した後に、47.5 mL まで減圧濃縮した。得られた濃縮物に酢酸エチル（100 mL）を添加し、100 mL まで減圧濃縮した。得られた濃縮物を、55～65℃で 16 時間攪拌し、さらに 20～30℃で 5 時間攪拌し、n-ヘプタン（50 mL）を添加して、さらに 16 時間攪拌後、析出した固体をろ取した。得られた固体を、酢酸エチル／n-ヘプタン（2／1、47.5 mL）で洗浄した後、減圧乾燥（40℃）することにより、化合物 17（17.35 g、88.5%）を得た。

20

【0 5 3 2】

得られた化合物の NMR スペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 8 に記載の化合物の NMR スペクトルと一致した。

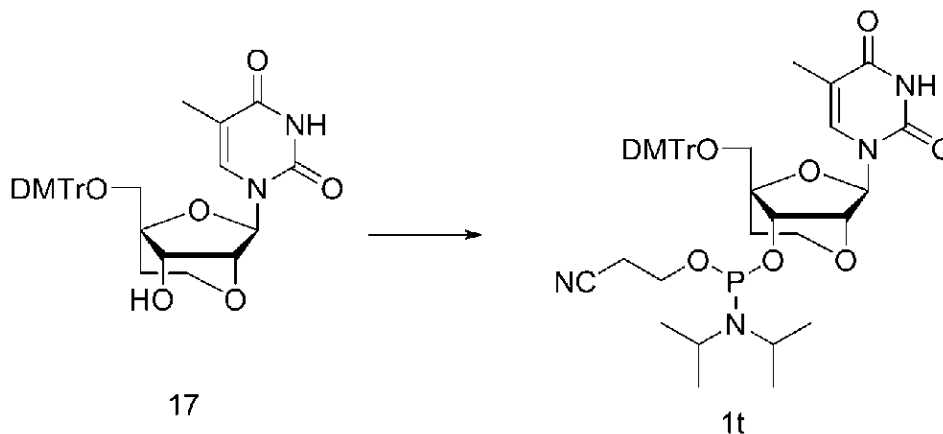
30

【0 5 3 3】

（実施例 2-4）化合物 1 t の製造

【0 5 3 4】

【化 9 6】



40

【0 5 3 5】

実施例 2-3 で得られた化合物 17（5.00 g、8.17 mmol）の酢酸エチル（

50

40 mL) 溶液に、2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジ
アミダイト (2.96 g, 9.82 mmol) 及びトリフルオロ酢酸・ピリジン塩 (1.
74 g, 9.01 mmol) を添加し、20~30℃で24時間撹拌した。得られた溶液
に、20%食塩水 (17.5 mL) を添加して分液した後、得られた有機層に5%炭酸水
素ナトリウム水溶液 (12.5 mL) 及び20%食塩水 (10 mL) を添加して分液した
。得られた有機層を0~5℃に冷却し、10%リン酸二水素カリウム水溶液 (20 mL)
を添加して分液した。得られた有機層に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (12.5 mL)
及び20%食塩水 (10 mL) を添加して分液し、得られた有機層に20%食塩水 (17.
5 mL) を添加して分液した。得られた有機層を減圧濃縮し、酢酸エチル (15 mL)
に溶解し、この溶液に、酢酸エチル (25 mL) 及び塩基性アルミナ (10.00 g) を
添加し、20~30℃で2時間撹拌した。反応混合物からアルミナをろ去し、アルミナは
酢酸エチル (25 mL) で洗浄した後、ろ液と洗浄液とを合わせて得られた溶液を減圧濃
縮し、濃縮物を酢酸エチルに溶解し (15 mL)、得られた酢酸エチル溶液を20~30
℃にてn-ヘプタン (45 mL) 及びジイソプロピルエーテル (80 mL) の混合溶液に3
5分間かけて滴下した後、n-ヘプタン (90 mL) を添加し、同温度で30分間撹拌した
。析出した固体をろ取し、得られた固体をn-ヘプタン (25 mL) で洗浄し、減圧乾燥 (40℃、12時間の後、50℃、8時間) することにより、標記化合物 1 t (5.18 g、6.58 mmol、80.6%) を得た。

【0536】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例9に記載の化合物
のNMRスペクトルと一致した。

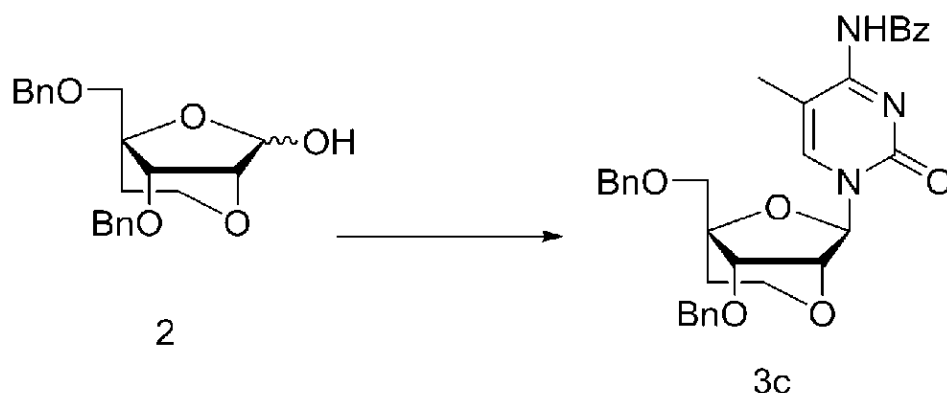
【0537】

(実施例3) 1-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]ホスファニル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-4-ベンズアミド-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン (化合物 1 c) の製造

(実施例3-1) 1-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル}-4-ベンズアミド-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン (化合物 3 c) の製造

【0538】

【化97】



【0539】

アセトニトリル (25 mL) にN⁴-ベンゾイル-5-メチルシトシン (8.04 g、35.08 mmol)、N,O-ビストリメチルシリルアセトアミド (14.27 g、70.16 mmol) を添加し、20~30℃で1時間撹拌し、溶液Aとした。別の反応容器にてアセトニトリル (50 mL) に実施例1で得られた化合物 2 (10.00 g、28.06 mmol)、トリクロロアセトニトリル (6.08 g、42.09 mmol)、を添加後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン (0.41 g、2.

81 mmol) を添加し、20～30℃で1時間攪拌し、溶液Bとした。溶液Bに溶液Aを添加後、ヨードトリメチルシラン (7.02 g、35.08 mmol) を添加して5～15℃で16時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 mL) に亜硫酸ナトリウム (8.84 g、87.73 mmol) を溶解した水溶液を滴下後、トルエン (100 mL) を加え、分液後、少量の固体をろ去した。得られた有機層に50%メタノール水 (50 mL) で二度洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮してメタノール溶液 (50 mL) とした後、20～30℃で16時間攪拌後、析出した固体をろ過し、メタノール (50 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥 (40℃) して化合物3c (9.35 g、58.7%) を得た。

【0540】

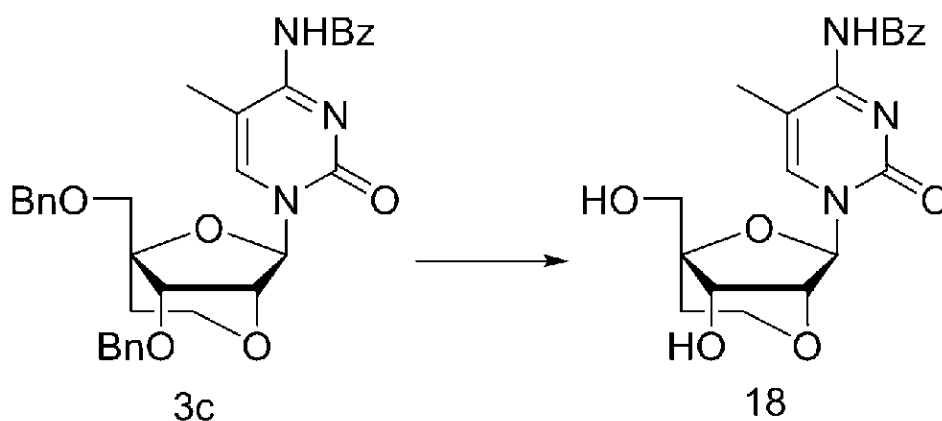
得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例19に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0541】

(実施例3-2) 1-[2,6-アンヒドロ-5-デオキシ-4-(ヒドロキシメチル)- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル]-4-ベンズアミド-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン (化合物18) の製造

【0542】

【化98】



【0543】

塩化メチレン (20 mL) に実施例3-1で得られた化合物3c (5.00 g、8.81 mmol) を添加し、-20～-10℃で1M-三塩化ホウ素/塩化メチレン溶液 (40.0 mL、39.65 mmol) を滴下し、16時間攪拌した。反応液に50%ロッシェル塩水溶液 (20.0 mL) を滴下し、酢酸エチル (20 mL)、水 (20 mL) を添加し、20～30℃で16時間攪拌後、析出した固体をろ過し、水 (20 mL)、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥 (40℃) して化合物18 (1.59 g、46.6%) を得た。

【0544】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例11に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0545】

(実施例3-3) 1-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-4-ベンズアミド-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン (化合物19) の製造

【0546】

10

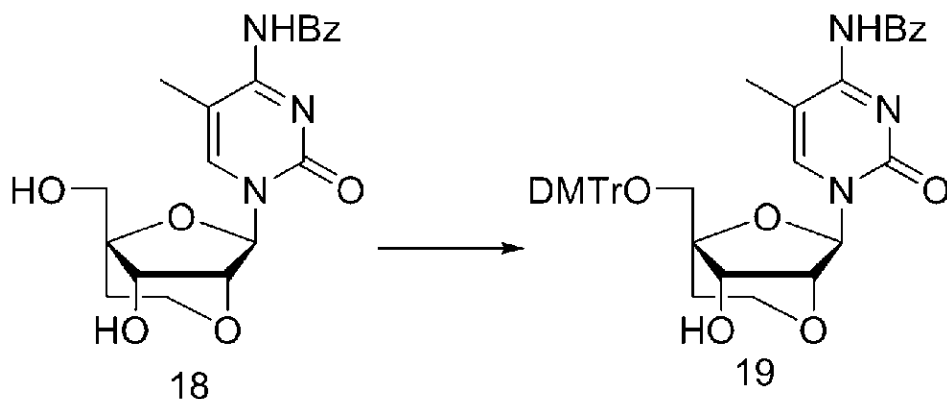
20

30

40

50

【化 9 9】



10

【0 5 4 7】

酢酸エチル（40 mL）に実施例 3-2 で得られた化合物 18（1.00 g、2.58 mmol）を添加し、10 mL まで減圧濃縮した後、ピリジン（0.815 g、10.324 mmol）を添加し、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド（1.05 g、3.098 mmol）を添加し、20~30℃で16時間攪拌した。反応液にメタノール（1.0 mL）を加えた後、水（10 mL）、メタノール（10 mL）を加え、20~30℃で16時間攪拌後、析出した固体をろ過し、水（5 mL）、酢酸エチル（5 mL）で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥（40℃）して化合物 19 の水和物結晶（1.53 g、86.0%）を得た。

20

【0 5 4 8】

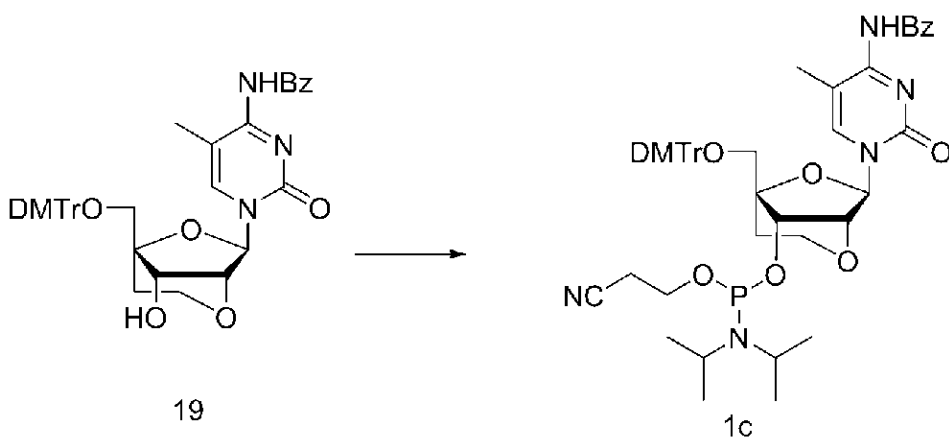
得られた化合物の NMR スペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 2 1 に記載の化合物の NMR スペクトルと一致した。

【0 5 4 9】

（実施例 3-4）化合物 1 c の製造

【0 5 5 0】

【化 1 0 0】



30

40

【0 5 5 1】

実施例 3-3 で得られた化合物 19 の水和物（3.00 g、4.24 mmol）にジクロロメタン（30 mL）を添加し、減圧濃縮してジクロロメタン溶液（9 mL）とした。得られた溶液にジクロロメタン（30 mL）を添加し、減圧濃縮してジクロロメタン溶液（9 mL）とする操作を二度繰り返した。得られた溶液にジクロロメタン（15 mL）、N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト（1.54 g、5.11 mmol）、トリフルオロ酢酸・ピリジン塩（0.902 g、4.67 mmol）を添加し、20~30℃で7時間攪拌した。得られた溶液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液（10

50

． 5 mL) で二度洗浄した後、5 % 食塩水 (12 mL) で二度洗浄し、減圧濃縮してジクロロメタン溶液 (9 mL) を得た。得られた溶液にジクロロメタン (15 mL)、塩基性アルミナ (6.00 g) を添加し、20～30℃で30分攪拌した。アルミナをろ去し、ジクロロメタン (15 mL) で洗浄した後、得られた溶液を減圧濃縮して化合物 1 c のジクロロメタン溶液 (9 mL) を得た。得られた溶液を 20～30℃にて n-ヘプタン (66 mL) とジイソプロピルエーテル (15.6 mL) の混合溶液に35分かけて滴下した。そのままの温度で2時間攪拌した後、析出した固体をろ過し、n-ヘプタン (15 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥 (40℃) して化合物 1 c (3.33 g、3.74 mmol、88.3%) を得た。

【0552】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例6に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

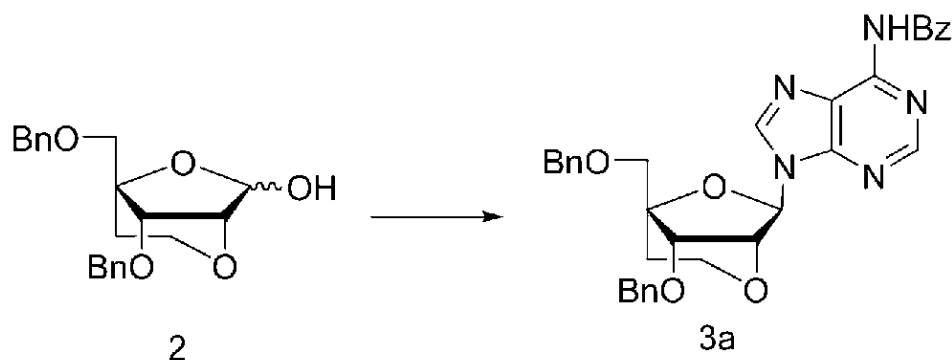
【0553】

(実施例4) 9-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]ホスファニル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン (化合物 1 a) の製造

(実施例4-1-1) 9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル}-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン (化合物 3 a) の製造

【0554】

【化101】



【0555】

トリフルオロメタンスルホン酸 (7.44 mL、84.18 mmol) にジクロロジメチルシラン (5.44 g、42.09 mmol) を添加し、20～30℃で0.5時間攪拌した後、アセトニトリル (80 mL)、N-ベンゾイルアデニン (10.06 g、42.09 mmol) を添加し、20～30℃で3時間攪拌し、溶液 A とした。別の反応容器にてアセトニトリル (40 mL) に実施例1で得られた化合物 2 (10.00 g、28.06 mmol)、トリクロロアセトニトリル (4.2 mL、42.09 mmol) を添加後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.22 g、1.40 mmol) を添加し、20～30℃で1時間攪拌し、溶液 B とした。溶液 A に溶液 B を添加後、45～55℃で2時間攪拌した。0～10℃に温調後、反応液にトルエン (100 mL)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (70 mL) を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に20%クエン酸水溶液 (50 mL) を加え分液しトルエン層を得た。同様の分液操作を2回繰り返すことで、得られたトルエン層に水 (30 mL)、20%炭酸水素カリウム水溶液 (25 mL) を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に50%メタノール水溶液 (100 mL) を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層を減圧濃縮し、トルエン溶液 (80 mL) とした。得られた溶液にイソブチルアルコール (100 mL) を加え、減圧濃縮することで、トルエン-イソブチルアルコール溶液 (100 mL) を得た。得られた溶液にイソブチルアルコール (50 mL) を加

え、減圧濃縮することで、トルエン-イソブチルアルコール溶液（50 mL）を得た。得られた溶液に、イソブチルアルコール（50 mL）を加えた後、20～30℃で2時間攪拌することで、結晶の析出を確認した。0.5時間かけて0～10℃に温調した後、1時間攪拌し、析出した結晶をろ過し、0℃にあらかじめ冷却したイソブチルアルコール（50 mL）を用いて洗浄し、減圧乾燥（40℃）することで化合物3a（7.82 g、13.54 mmol、収率48.3%）を得た。

【0556】

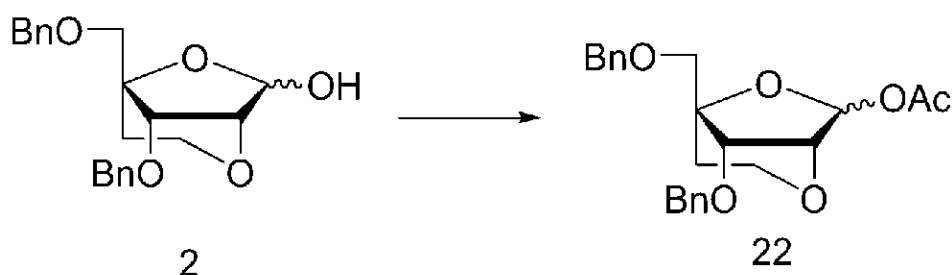
得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例6に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0557】

（実施例4-1-2）1-O-アセチル-2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-glycero-ヘキソフラノース（化合物22）の製造

【0558】

【化102】



【0559】

トルエン（1497 mL）、実施例1で得られた化合物2（149.73 g、375.78 mmol）、無水酢酸（64.33 g、563.67 mmol）、ピリジン（49.85 g、563.67 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（2.57 g、18.79 mmol）を添加し、20～30℃で2時間攪拌後、反応液に水（749 mL）を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に20%クエン酸水溶液（749 mL）を加え分液しトルエン層を得た。同様の分液操作を再度繰り返すことで、得られたトルエン層に8%炭酸水素カリウム水溶液（449 mL）を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に5%食塩水（449 mL）を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層を減圧濃縮し、トルエン溶液（449 mL）とした。得られた溶液にアセトニトリル（1497 mL）を加え、減圧濃縮することで、トルエン-アセトニトリル溶液（449 mL）を得た。得られた溶液にアセトニトリル（1497 mL）を加え、減圧濃縮することで、化合物22のトルエン-アセトニトリル溶液（449 mL）を得た。

【0560】

（実施例4-1-3a）9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル}-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン（化合物3a）の製造

【0561】

10

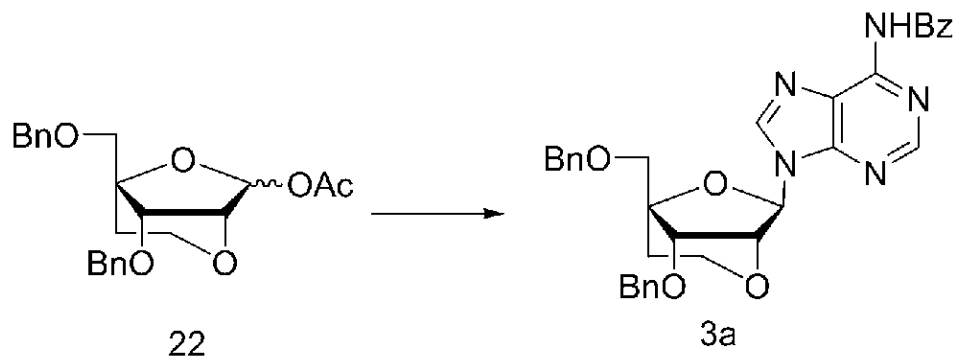
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

【0 5 6 2】

アセトニトリル (51 mL)、N-ベンゾイルアデニン(5.09 g、21.30 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (9.78 g、44.01 mmol) を添加し、20～30 °Cで40分間攪拌した。実施例 4-1-2 で得られた化合物 22 を含むトルエン-アセトニトリル溶液(11.65 g、14.20mmol)を添加後、20～30 °Cで16時間攪拌した。続いて、トリフルオロ酢酸 (2.43 g、21.30 mmol) を添加し、20～30 °Cで1時間攪拌後、45～55 °Cに昇温させ3時間攪拌した。20-30°Cに温調後、反応液にトルエン (51 mL)、25%水酸化ナトリウム (10mL)、8%炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、20～30 °Cで1時間攪拌した。続いて、10%トリフルオロ酢酸水溶液 (25 mL) を加えて、分液しトルエン層を得た。同様の分液操作を3回繰り返すことで得られたトルエン層に8%炭酸水素ナトリウム水溶液 (51 mL) を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に50%メタノール水溶液 (20 mL)、20%食塩水 (5 mL) を加え、分液しトルエン層を得た。同様の分液操作を1回繰り返すことで得られたトルエン層を減圧濃縮し、トルエン溶液 (15 mL) とした。得られた溶液にイソブチルアルコール (40 mL) を加え、減圧濃縮することで、トルエン-イソブチルアルコール溶液 (40 mL) を得た。得られた溶液にイソブチルアルコール (15 mL) を加え、化合物 3 a の結晶 (0.1 wt%) を接種し、35～45°Cで30分間攪拌することで、結晶の析出を確認した。続いて、減圧濃縮しトルエン-イソブチルアルコール溶液 (40 mL) とした後に、イソブチルアルコール (5 mL) を加え、2時間かけて0-10°Cに温調し、17.5時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、0°Cにあらかじめ冷却したイソブチルアルコール (25 mL) を用いて洗浄し、減圧乾燥 (40 °C) することで化合物 3 a (6.37 g、11.03 mmol、収率77.7%) を得た。

20

30

【0 5 6 3】

(実施例 4-1-3b) 9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル}-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン (化合物 3 a) の製造

アセトニトリル (30 mL) に、N-ベンゾイルアデニン(3.02 g、12.63 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (5.61 g、25.25 mmol) を添加し、反応混合物を20～30 °Cで30分間攪拌した。得られた反応混合物に、実施例 4-1-2 で得られた化合物 22 を含むアセトニトリル溶液(6 mL)および、アセトニトリル (3 mL) を添加し、反応混合物を20～30 °Cで2時間攪拌した。続いて、トリフルオロ酢酸 (1.44 g、12.63 mmol) を添加し、35～45 °Cで反応混合物を6時間攪拌した。得られた反応混合物を0°Cに冷却後、反応液を25%水酸化ナトリウム (3 mL) を用いてpH6.5～7.5に調整した。その後、反応混合物に20～30 °Cで、水 (9 mL) を加え、化合物 3 a の結晶 (0.1 wt%) を接種し、20～30 °Cで反応混合物を19時間攪拌した後、さらに水 (27 mL) を加え、20～30 °Cで4時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、50%アセトニトリル水 (15 mL) を用いて洗浄し、減圧乾燥 (40 °C) することで化合物 3 a (3.59 g、6.21 mmol、収率73.8 %) を得た。

40

【0 5 6 4】

50

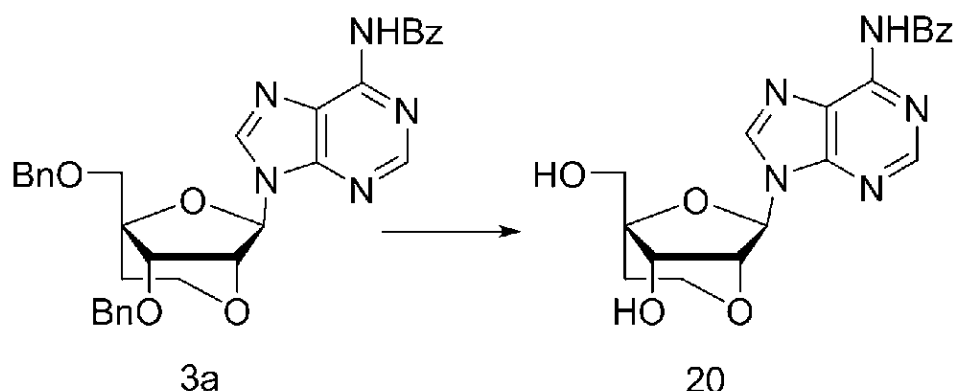
得られた化合物のNMRスペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 6 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【 0 5 6 5 】

(実施例 4 - 2) 9-[2,6-アンヒドロ-5-デオキシ-4-(ヒドロキシメチル)- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル]-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン (化合物 2 0) の製造

【 0 5 6 6 】

【 化 1 0 4 】



【 0 5 6 7 】

-20~-10℃で1M-三塩化ホウ素/塩化メチレン溶液(50.0mL、51.94mmol)に実施例4-1-3で得られた化合物3a(2.00g、3.46mmol)を添加し、0.5時間攪拌した。反応終了を確認した後、減圧濃縮することで、塩化メチレン溶液(20mL)を得た。

【 0 5 6 8 】

得られた溶液に50%水酸化カリウム水溶液(6.0mL)を滴下し、n-ヘプタン(6mL)を添加し、20~30℃で15分攪拌後、析出した固体をろ過し、塩化メチレン/n-ヘプタン(5/1、4mL)で洗浄した。得られた固体にアセトニトリル(30mL)、水(4mL)を添加した。0.5時間攪拌後、固体をろ過し、アセトニトリル(4mL)で洗浄した。得られた固体にメタノール(30mL)を加えた後、固体をろ去し、メタノール(10mL)を用いて洗浄し、メタノール溶液を得た。得られた溶液を減圧濃縮し、メタノール溶液(10mL)へ調整した。得られた溶液に対して、アセトニトリル(20mL)を加え、減圧濃縮を行うことで、アセトニトリル-メタノール混合溶液(10mL)を得た。同様の減圧濃縮操作を2回行い、得られたアセトニトリル-メタノール混合溶液(10mL)に対して、アセトニトリル(10mL)を加え、16時間攪拌後、固体をろ過し、アセトニトリル(6mL)で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥(40℃)して化合物20(0.61g、44.3%)を得た。

【 0 5 6 9 】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 1 1 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【 0 5 7 0 】

(実施例 4 - 3) 9-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン (化合物 2 1) の製造

【 0 5 7 1 】

10

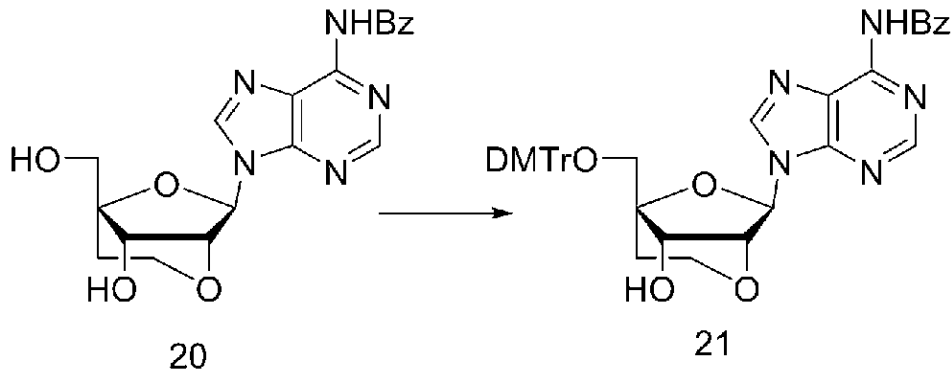
20

30

40

50

【化 1 0 5】



10

【0 5 7 2】

テトラヒドロフラン（7.5 mL）に実施例 4-2 で得られた化合物 20（0.50 g、1.26 mmol）、4,4'-ジメトキシトリチルクロリド（0.64 g、1.89 mmol）を添加し、ピリジン（0.60 g、7.55 mmol）を添加し、50℃で2時間攪拌した。反応液にトルエン（5.0 mL）、水（2.5 mL）を加え、分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層を20%クエン酸水溶液（2.5 mL）で三度分液し、20%炭酸カリウム水溶液（1.0 mL）を加えて分液しトルエン層を得た。得られたトルエン層に、水（2.5 mL）を加えて分液洗浄した後に、減圧濃縮することでトルエン溶液（2.5 mL）を得た。得られた溶液にトルエン（5.0 mL）を添加し、減圧濃縮することでトルエン溶液（2.5 mL）を得た。同様の操作を二度繰り返すことで、トルエン溶液（2.5 mL）を得た。得られた溶液にトルエン（2.5 mL）、水（50 μL）を加え、20～30℃で3時間攪拌後、析出した固体をろ過し、トルエン（2.5 mL）で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥（40℃）して粗化合物 21（0.51 g、58.0%）を得た。

20

【0 5 7 3】

2-プロパノール（1.8 mL）に粗化合物 21（0.36 g、0.51 mmol）、水（1.8 mL）を加え20～30℃で0.5時間攪拌した。さらに水（1.8 mL）を加えて、15分間攪拌した後、固体をろ過し、2-プロパノール-水（1/3、1.8 mL）で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥（40℃）して化合物 21 の水和物（0.31 g、86.1%）を得た。

30

【0 5 7 4】

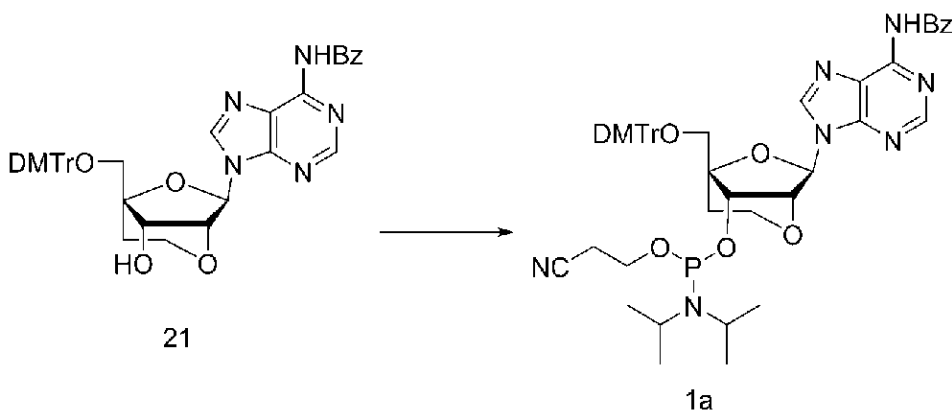
得られた化合物のNMRスペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 13 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0 5 7 5】

（実施例 4-4）化合物 1 a の製造

【0 5 7 6】

【化 1 0 6】



40

50

【0577】

実施例4-3で得られた化合物21の水和物(150mg、0.209mmol)にジクロロメタン(1.5mL)を添加し、減圧濃縮して乾固した。得られた泡沫にジクロロメタン(1.5mL)を添加し、減圧濃縮して乾固した後、ジクロロメタン(1.2mL)、N,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロジアミド(77.9mg、0.258mmol)、トリフルオロ酢酸・ピリジン塩(44.4mg、0.230mmol)を添加し、20~30℃で4時間撹拌した。得られた溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(0.525mL)で二度洗浄した後、5%食塩水(0.600mL)で二度洗浄し、減圧濃縮して乾固した。得られた泡沫に酢酸エチル(1.2mL)、中性シリカゲル(300mg)を添加し、20~30℃で1時間撹拌した。シリカゲルをろ去し、酢酸エチル(6mL)で洗浄した後、得られた溶液を減圧濃縮して乾固した。得られた泡沫の酢酸エチル(0.600mL)溶液を20~30℃にてn-ヘプタン(1.35mL)とジイソプロピルエーテル(2.4mL)の混合溶液に20分かけて滴下した。n-ヘプタン(3.15mL)を添加してそのままの温度で1時間撹拌した後、析出した固体をろ過し、n-ヘプタン(6mL)で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥(40℃)して化合物1a(132.5mg、0.147mmol、70.4%)を得た。

【0578】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例14に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0579】

(実施例5) 化合物20の製造

(実施例5-1) 化合物22の精製

実施例4-1-2で得られた溶液を濃縮乾固して得られた化合物22の粗体混合物(6.57g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(ヘキサン：酢酸エチル=94：6~50：50)し、化合物22のβ体(4.68g)を得た。

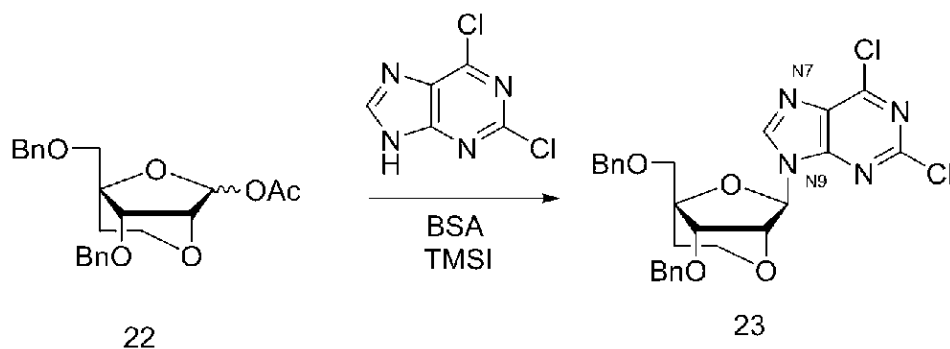
¹H NMR (β-form, CDCl₃): δ = 1.43 (1H, dd, J = 3.5, 13.5 Hz), 2.01 (3H, s), 2.17-2.24 (1H, m), 3.57 (2H, dd, J = 11.5, 22.0 Hz), 3.94-3.97 (2H, m), 4.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.61 (2H, dd, J = 12.5, 18.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.33 (1H, s), 7.26-7.37 (10H, m).

【0580】

(実施例5-2) 9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ-α-L-lyxo-ヘキソフラノシル}-2,6-ジクロロ-9H-プリン(化合物23)の製造

【0581】

【化107】



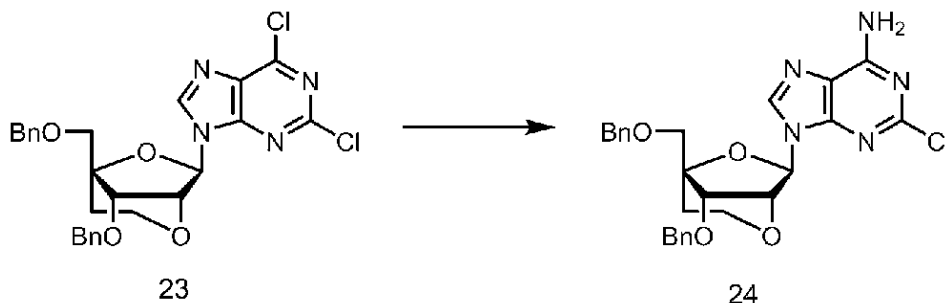
【0582】

実施例5-1-2で得られた化合物22(60.0mg、150.58μmol)のトルエン溶液(0.6mL)にN,O-ビストリメチルシリルアセトアミド(40.5μL、165.64μmol)、2,6-ジクロロプリン(31.3mg、165.64μmol)を加え、75℃で1時間撹拌した後、ヨードトリメチルシラン(22.5μL、165.64μmol)を加え3時間撹拌した。反応完結を確認後、室温に冷却し、酢酸エチル(18.0mL)5%炭酸水素ナトリウム水(3.0mL)を加

え分液した。得られた有機層を濃縮乾固した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製し、減圧濃縮することで化合物２３を無色油状化合物として取得した（５２．０ ｍｇ，６５．４％）。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 8.79 (1H, s), 7.23-7.39 (10H, m), 6.43 (1H, s), 4.57-4.65 (2H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.06-4.09 (2H, m), 3.71 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.56 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.27-2.36 (2H, m), 1.41-1.44 (2H, m)
【０５８３】

（実施例５－３） 9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ-α-L-lyxo-ヘキソフラノシル}-2-クロロ-9H-プリン-6-アミン（化合物２４）の製造
【０５８４】
【化１０８】

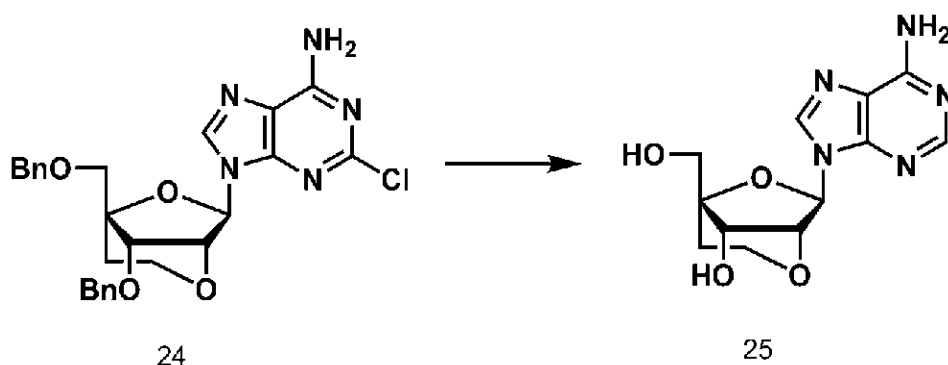


【０５８５】

実施例５－２で得られた化合物２３（５２．０ ｍｇ，９８．６０ μmol）のテトラヒドロフラン溶液（０．７５ ｍＬ）に２８％アンモニア水溶液（０．５ ｍＬ）を加え、５０℃で７時間攪拌した。反応完結を確認後、室温に冷却し、酢酸エチル（２．０ ｍＬ）を加え分液した。得られた有機層を２０％食塩水（１．０ ｍＬ）で洗浄した後、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：６）で精製し、減圧濃縮することで化合物２４を白色の結晶として取得した（４４．７ ｍｇ，８９．２％）。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 8.36 (1H, s), 7.27-7.38 (10H, m), 6.39 (1H, s), 5.69 (2H, brs), 4.56-4.68 (2H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.05-4.14 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.57 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.28-2.36 (1H, m), 1.53 (1H, m), 1.42-1.44 (1H, m), 1.25-1.27 (1H, m)
【０５８６】

（実施例５－４） 9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ-α-L-lyxo-ヘキソフラノシル}-9H-プリン-6-アミン（化合物２５）の製造
【０５８７】
【化１０９】



【０５８８】

実施例５－３で得られた化合物２４（２６．２ ｍｇ，５１．５８ μmol）のエタノール溶液（２．０ ｍＬ）に２０％水酸化パラジウム炭素（２０．０ ｍｇ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１０３．２

μL , 103.16 μmol) を加え、3.5 barの水素圧下、50℃で5時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、1N塩酸水溶液 (51.6 μL , 51.58 μmol) を加えろ過した。ろ液にエタノール (10 mL) を加え、濃縮乾固することで化合物 25 を白色の結晶として取得した (9.7 mg, 64.1%)。

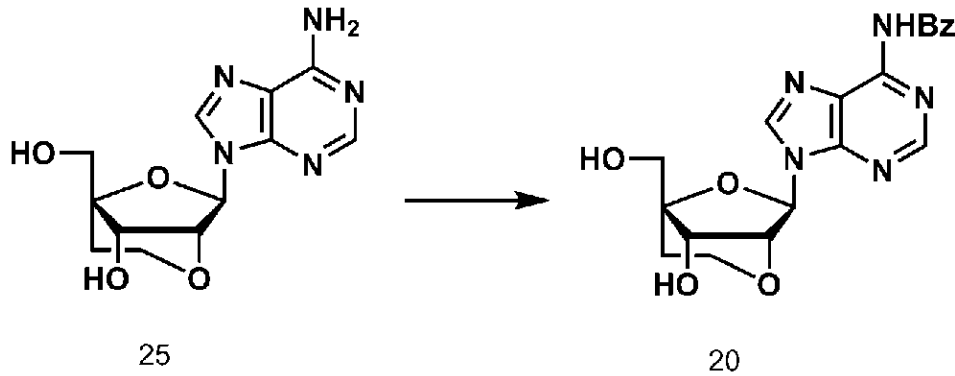
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 8.72 (1H, s), 8.35 (1H, s), 6.48 (1H, s), 4.37 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.32 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.01-4.13 (2H, m), 3.78 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.72 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.17-2.24 (1H, m), 1.44 (1H, dd, J = 13.0 Hz, 4.0 Hz)

【0589】

(実施例 5-5) 化合物 20 の製造

【0590】

【化110】



【0591】

実施例 5-4 で得られた化合物 25 のピリジン溶液 (30 v/w) にクロロトリメチルシラン (5 当量) を加え、30 分攪拌し、塩化ベンゾイル (5 当量) を加え、室温で2時間反応させる。反応後、0℃に冷却し、2M-アンモニア溶液となるようにアンモニア水を加える。30 分後、減圧濃縮し、アセトニトリル (30 v/w) を加え (3 v/w) まで濃縮し、析出した結晶をろ取することで化合物 20 を得る。

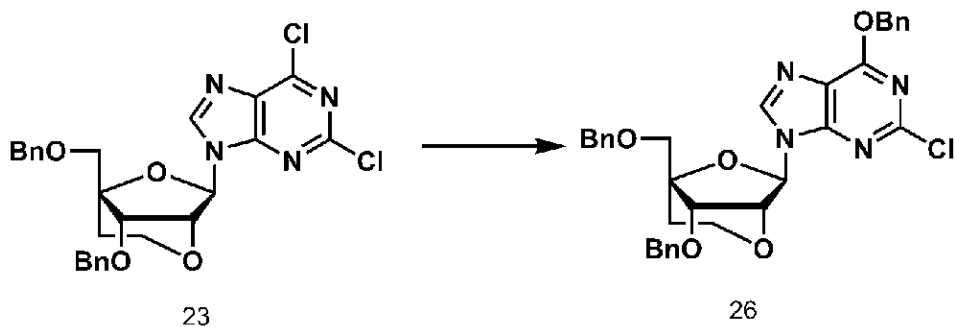
【0592】

(実施例 6) 9-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]ホスファニル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-2-(2-メチルプロパンアミド)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (化合物 1 g) の製造

(実施例 6-1) 9-{2,6-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル}-6-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-9H-プリン (化合物 26) の製造

【0593】

【化111】



【0594】

テトラヒドロフラン (0.5 mL) にベンジルアルコール (4.63 μL , 66.84 μmol)、水

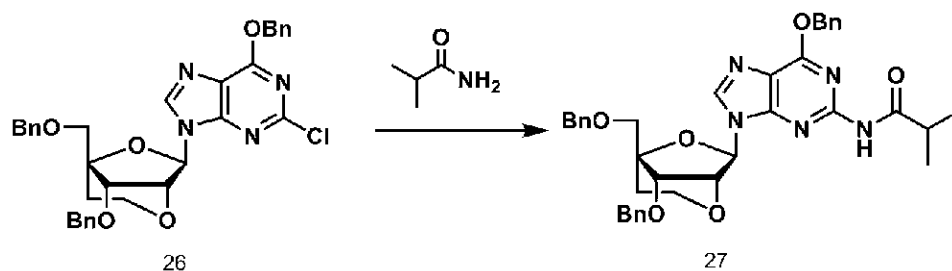
素化ナトリウム (2.5 mg, 57.93 μmol) を加え、0℃で30分攪拌した後、実施例5-2で得られた化合物23 (23.5 mg, 44.56 μmol) を加え3時間攪拌した。反応完結を確認後、酢酸 (3.6 μL , 62.38 μmol)、20%食塩水 (0.5 mL)、酢酸エチル (2.0 mL) を加え分液した。得られた有機層を濃縮乾固した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、減圧濃縮することで化合物26を無色の油状化合物として取得した (20.9 mg, 78.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) : δ = 8.50 (1H, s), 7.55-7.60 (2H, m), 7.24-7.40 (13H, m), 6.42 (1H, s), 5.68 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.63 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.55-4.64 (3H, m), 4.43-4.44 (2H, m), 4.17 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.06-4.08 (2H, m), 3.69 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.55 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.26-2.32 (1H, m), 1.41-1.44 (1H, m) [0595]

(実施例6-2) 9-{2,6-アンヒドロ-3-*O*-ベンジル-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキサフラノシル}-6-(ベンジルオキシ)-*N*-(2-メチルプロパノイル)-9H-プリン-2-アミン (化合物27) の製造

[0596]

[化112]



[0597]

実施例6-1で得られた化合物26 (34.9 mg, 58.26 μmol)、イソブチルアミド (7.6 mg, 87.39 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム (3.0 mg, 2.91 μmol)、4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン (3.4 mg, 5.83 μmol)、炭酸セシウム (36.1 mg, 110.69 μmol) を反応容器に加えた後、窒素雰囲気下で脱気したトルエン (0.7 mL) を加えた。反応溶液を110℃に昇温し、12時間攪拌した後、水道水 (1.0 mL)、酢酸エチル (4.0 mL) を加え分液した。得られた有機層を濃縮乾固した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、減圧濃縮することで化合物27を無色の油状化合物として取得した (18.1 mg, 47.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) : δ = 8.37 (1H, s), 7.83 (1H, brs), 7.53-7.55 (2H, m), 7.24-7.39 (13H, m), 6.35 (1H, s), 5.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.56-4.64 (3H, m), 4.43-4.45 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 2.5 Hz), 4.07-4.12 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.56 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.22 (1H, brs), 2.27-2.23 (1H, m), 1.43-1.46 (1H, m), 1.28 (6H, dd, J = 6.8 Hz, 2.3 Hz)

[0598]

(実施例6-3) 9-[2,6-アンヒドロ-5-デオキシ-4-(ヒドロキシメチル)- α -L-lyxo-ヘキサフラノシル]-2-(2-メチルプロパンアミド)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (化合物28) の製造

[0599]

10

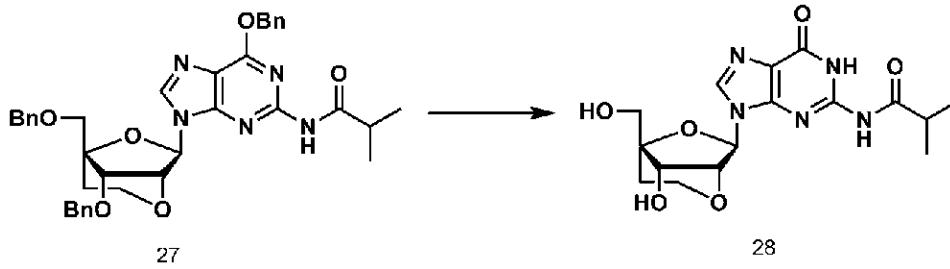
20

30

40

50

【化 1 1 3】



【0 6 0 0】

実施例 6-2 で得られた化合物 27 (17.7 mg, 27.24 μ mol) のエタノール溶液 (2.0 mL) に 20% 水酸化パラジウム炭素 (18.0 mg) を加え、3.5 bar の水素圧下、45℃ で 3 時間攪拌した。反応完結を確認後、室温に冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮乾固することで化合物 28 を白色の結晶として取得した (11.7 mg, 101.0%)。

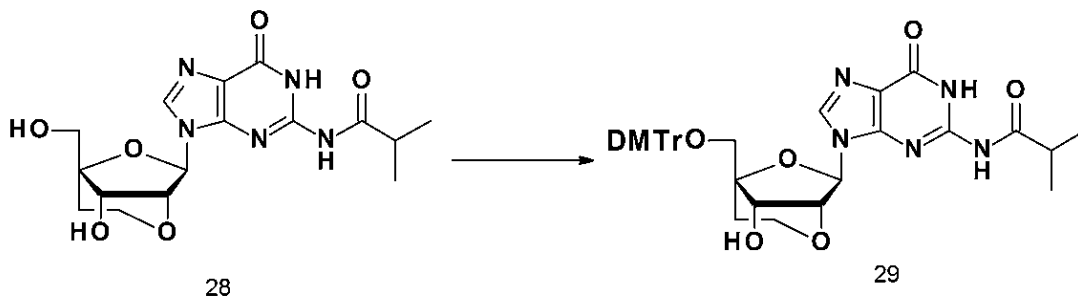
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 12.10 (1H, s), 11.79 (1H, s), 8.31 (1H, s), 6.21 (1H, s), 5.39 (1H, brs), 5.25 (1H, brs), 4.14 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.10 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.88-3.90 (2H, m), 3.61 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.75-2.81 (1H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 1.12 (6H, d, J = 6.5 Hz)

【0 6 0 1】

(実施例 6-4) 9-(2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-2-(2-メチルプロパンアミド)-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (化合物 29) の製造

【0 6 0 2】

【化 1 1 4】



【0 6 0 3】

実施例 6-3 で得られた化合物 28 のテトラヒドロフラン溶液 (5 v/w) にジメトキシトリフェニルメチルクロリド (1.5 当量) と反応させる。反応液にトルエン (10 v/w)、水 (5 v/w) を加え、分液後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、化合物 29 を得る。

【0 6 0 4】

(実施例 6-5) 化合物 1 g の製造

【0 6 0 5】

10

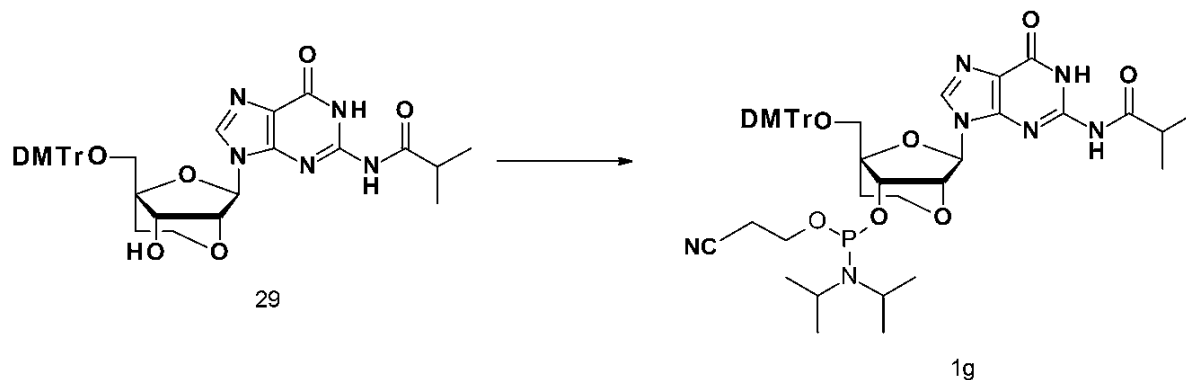
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

【0 6 0 6】

実施例 6-4 で得られた化合物 29 にジクロロメタン (10 v/w)、モレキュラーシーブ 4A (0.5 w/w)、2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト (1.5 当量)、4, 5-ジシアノイミダゾール (0.5 当量) を添加し、室温で 24 時間攪拌する。反応液に酢酸エチル (900 mL) 水 (5 v/w) を加え、分液後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより化合物 1g を得る。

【0 6 0 7】

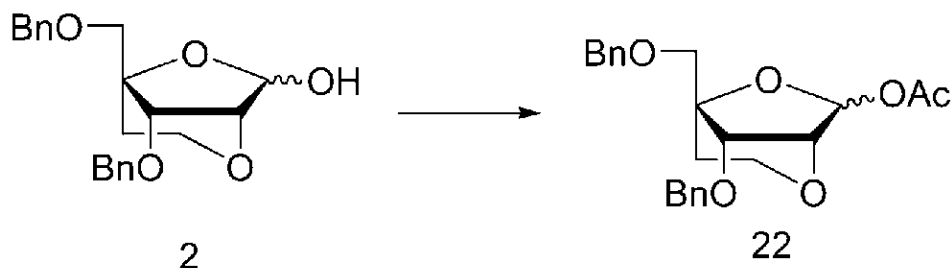
(実施例 7) 化合物 17 の製造 (化合物 22 を経由するグリコシル化)

20

(実施例 7-1) 化合物 22 のアセトニトリル溶液の製造

【0 6 0 8】

【化 1 1 6】



30

【0 6 0 9】

化合物 2 (3.00 g、8.42 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液に、N,N-ジメチルアミノピリジン (0.05 g、0.42 mmol)、ピリジン (1.02 mL、12.63 mmol) および無水酢酸 (1.20 mL、12.63 mmol) を添加し、20~30℃にて 1 時間攪拌した後、水 (15 mL) を加え分液し、得られた有機層を 20% クエン酸水溶液 (15 mL) で 2 回、8% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (9 mL) および水 (9 mL) にて 1 回ずつ分液洗浄した。得られた有機層を 6 mL になるまで減圧濃縮した後、アセトニトリル (30 mL) にて減圧濃縮による溶媒置換を 2 回行い、化合物 22 のアセトニトリル溶液 (6 mL) を得た。

40

【0 6 1 0】

(実施例 7-2) 化合物 3t の 1-プロパノール溶液の製造

【0 6 1 1】

50

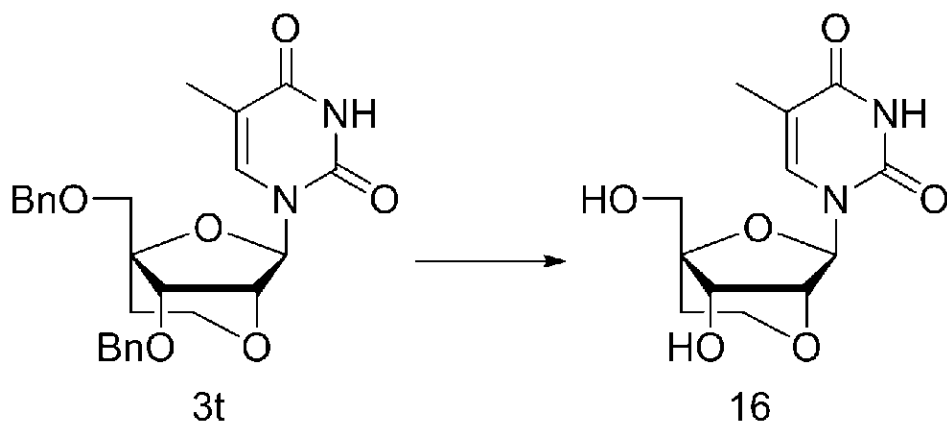
Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 22 to compound 3t. Compound 22 is a 2,3,5-tri-O-benzyl-4-O-acetyl-beta-D-ribofuranose. It reacts to form compound 3t, which is a 2,3,5-tri-O-benzyl-4-O-(2-methyl-4,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl)-beta-D-ribofuranose. The reaction is indicated by a right-pointing arrow.

アセトニトリル（7.5 mL）にチミン（1.33 g、10.52 mmol）および N , O -ビストリメチルシリルアセトアミド（5.15 mL、21.04 mmol）を添加し、20～30℃で1時間攪拌した溶液に、実施例7-1で得られた化合物22のアセトニトリル溶液（6 mL）、アセトニトリル（9 mL）及びヨードトリメチルシラン（1.50 mL、10.52 mmol）を添加して45～55℃で4時間攪拌した。反応液に8%炭酸水素ナトリウム水溶液（24 mL）及び亜硫酸ナトリウム（1.20 g）を添加後、トルエン（30 mL）を加え、20～30℃で30分間攪拌した後、分液した。得られた有機層を20%メタノール水（18 mL）で3回分液洗浄した後、得られた有機層を9 mLになるまで減圧濃縮した。得られた濃縮液に1-プロパノール（30 mL）を加え、再度減圧濃縮して化合物3 t の1-プロパノール溶液（9 mL）を得た。

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例6に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

(実施例 7-3) 化合物 16 の製造

【化 1 1 8】



化合物 3 t の 1-ブロパノール溶液 (9 mL) に、更に 1-ブロパノール (15 mL)、水 (6 mL) 及び 5% パラジウム炭素 (0.67 g) を加え、水素雰囲気下 55~65℃ で 2 時間攪拌後、同温度で触媒をろ過し、80% 1-ブロパノール水 (6 mL) で触媒を洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮して 1-ブロパノール溶液 (9 mL) とした後、アセトニトリル (30 mL) を加えて 9 mL のアセトニトリル溶液 (A) に減圧濃縮した。さらにアセトニトリル (6 mL) を加え、20~30℃ で 2 時間攪拌した。生じた結晶をろ取し、得られた結晶をアセトニトリル (9 mL) にて洗浄した。得られた固体を減圧乾

燥（４０℃）して化合物１６（１．５７ｇ、収率６５．６％（化合物２から））を得た。上記手順において、アセトニトリル溶液（Ａ）中の水分含量が４％を越える場合には、アセトニトリルを追加して９ｍＬまで濃縮する操作を繰り返し、水分含量を４％以下に制御することにより晶析による回収の再現性を維持することができた。なお、水分含量はカルフィッシャー法により確認した。

【０６１７】

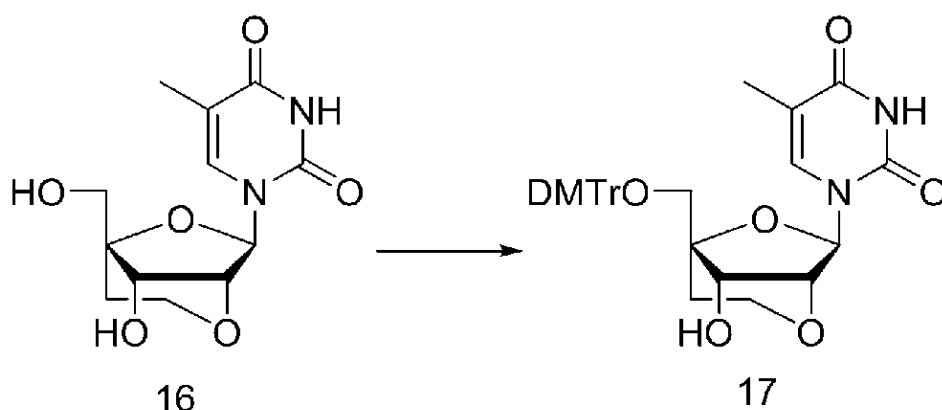
得られた化合物のＮＭＲスペクトルは、ＷＯ００／４７５９９の実施例７に記載の化合物のＮＭＲスペクトルと一致した。

【０６１８】

（実施例７－４ａ）化合物１７の製造

【０６１９】

【化１１９】



【０６２０】

化合物１６（３０ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１５０ｍＬ）に、ピリジン（３３．３９ｇ）及び４，４'-ジメトキシトリチルクロリド（４２．９１ｇ）を加え、２０～３０℃で３時間攪拌後、メタノール（６ｍＬ）を加え、さらに２０～３０℃で３０分間攪拌した。得られた溶液に１５％炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）、酢酸エチル（３００ｍＬ）及び水（２１０ｍＬ）を加え、分液した。得られた有機層を２０％クエン酸水溶液（１５０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）にて１回ずつ分液洗浄した。得られた有機層を１５０ｍＬになるまで減圧濃縮した後、酢酸エチル（３００ｍＬ）にて減圧濃縮による溶媒置換を２回行い、酢酸エチル（９０ｍＬ）を加え化合物１７の酢酸エチル溶液（２４０ｍＬ）を得た。得られた溶液にｎ-ヘプタン（９０ｍＬ）を加え５０℃に加温した後、種晶（３０ｍｇ）を添加し、同温度にて２時間攪拌した。得られたスラリー液を２０～３０℃に冷却した後、同温度にて１５時間攪拌した。得られたスラリー液にｎ-ヘプタン（１２０ｍＬ）を加え、同温度にてさらに１時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を酢酸エチルとｎ-ヘプタンの１：１混合液（１００ｍＬ）にて洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥（５０℃）して化合物１７（６０．７ｇ、収率９８％）を得た。

【０６２１】

得られた化合物のＮＭＲスペクトルは、ＷＯ００／４７５９９の実施例８に記載の化合物のＮＭＲスペクトルと一致した。

【０６２２】

なお、化合物１７の種晶は、実施例２－３で得られた化合物１７の酢酸エチル溶液を静置して析出したものを使用した。

（実施例８ａ）化合物１ａの製造

【０６２３】

10

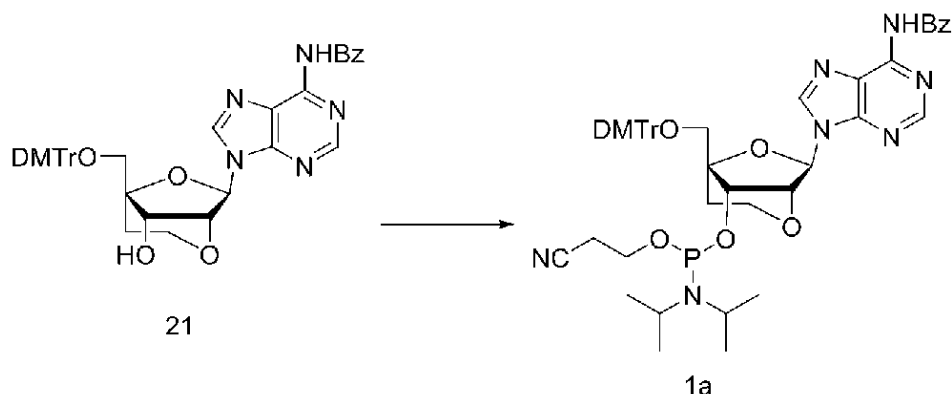
20

30

40

50

【化 1 2 0】



【0 6 2 4】

ジクロロメタン (675 mL) に実施例 4-3 で得られた化合物 21 の水和物 (45.00 g、64.31 mmol) を添加し、減圧濃縮することでジクロロメタン溶液 (225 mL) を得た。得られたジクロロメタン溶液にジクロロメタン (450 mL) を添加し、減圧濃縮することでジクロロメタン溶液 (225 mL) を得た。同様の操作を再度行い、得られたジクロロメタン溶液 (225 mL) にジクロロメタン (225 mL)、モレキュラーシーブ 4A (22.50 g)、ジブチルヒドロキシルエン (1.42 g、6.44 mmol)、2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト (21.32 g、70.73 mmol)、4, 5-ジシアノイミダゾール (0.91 g、7.71 mmol) を添加し、20~30 °C で 16.5 時間攪拌した。反応の完結を確認した後、反応液に酢酸エチル (900 mL) を加え、-5~5 °C にて中性シリカゲル (67.50 g) を添加し、15 分間攪拌後、中性シリカゲルのろ去を行い、ジクロロメタン-酢酸エチル (1/2, 225 mL) で洗浄することでジクロロメタン-酢酸エチル溶液を得た。得られたジクロロメタン-酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル溶液 (225 mL) とした。得られた溶液にメチルtert-ブチルエーテル (135 mL) を加えることで、溶液 A (360 mL) を得た。別の反応容器にメチルtert-ブチルエーテル (315 mL)、n-ヘプタン (1350 mL) を加え、-5~5 °C にて溶液 A (360 mL) を添加することで、固体の析出を確認した。酢酸エチル (23 mL) で洗浄を行い、0.5 時間攪拌した後、析出した固体をろ過し、0 °C にあらかじめ冷却したメチルtert-ブチルエーテル-n-ヘプタン (1/3, 225 mL)、n-ヘプタン (225 mL) で固体を洗浄した。得られた固体を減圧乾燥 (40 °C) することで化合物 1a (48.69 g、84.1%) を得た。

【0 6 2 5】

得られた化合物の NMR スペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 14 に記載の化合物の NMR スペクトルと一致した。

【0 6 2 6】

(実施例 8b) 化合物 1a の製造

ジクロロメタン (45 mL) に実施例 4-3 で得られた化合物 21 の水和物 (3.57 g) を添加し、減圧濃縮することでジクロロメタン溶液 (15 mL) を得た。得られたジクロロメタン溶液にジクロロメタン (15 mL)、モレキュラーシーブ 4A (22.50 g)、2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト (1.42 g) 及び、4, 5-ジシアノイミダゾール (100 mg) を添加し、反応混合物を 20~30 °C で 24 時間攪拌した。反応の完結を確認した後、反応液に酢酸エチル (60 mL) を加えた。得られた溶液を -5~5 °C 冷却した後、中性シリカゲル (4.5 g) を充填したカラム内を通過させ、ジクロロメタン-酢酸エチル (1/2, 30 mL) で洗い込むことでジクロロメタン-酢酸エチル溶液を得た。得られたジクロロメタン-酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル溶液 (15 mL) とした後、トルエン (60 mL) を加え、再度濃縮してトルエン溶液 (15 mL) を得た。得られた溶液にメチルtert-ブチルエーテル (9 mL) を加えることで、溶液 A (24 mL) を得た。別の反応容器にメチルtert-ブチルエーテル (6 mL)、n-ヘプタン (90 mL) を加え、-5~5 °C にて溶液 A (24 mL) を滴下することで、固体の析出を確認した。滴下に使

用した器具をトルエン（1.5 mL）で洗い込み、2時間攪拌した後、析出した固体をろ過し、*n*-ヘプタン（24 mL）で固体を洗浄した。得られた固体を減圧乾燥（40 °C）することで化合物 1 a（3.97 g、86.5%）を得た。

【0627】

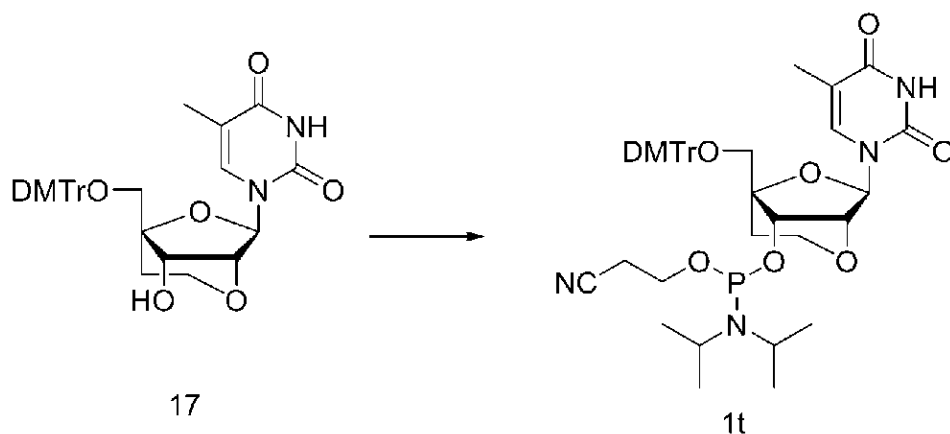
得られた化合物のNMRスペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 1 4 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0628】

（実施例 9）化合物 1 t の製造

【0629】

【化121】



【0630】

酢酸エチル（40 mL）に実施例 2 - 3 で得られた化合物 1 7（5.00 g、8.52 mmol）を添加し、モレキュラーシーブ 4A（2.5 g）、2-シアノエチル N, N', N' -テトライソプロピルホスホロジアミダイト（2.83 g、9.38 mmol）、4, 5-ジシアノイミダゾール（0.20 g、1.70 mmol）を添加し、20 ~ 30 °C で 24 時間攪拌した。反応の完結を確認した後、反応液に中性シリカゲル（10.00 g）を添加し、30 分間攪拌後、中性シリカゲルのろ去を行い、酢酸エチル（100 mL）で洗浄することで酢酸エチル溶液を得た。得られた酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル溶液（35 mL）とした。得られた酢酸エチル溶液に tert-ブチルエーテル（100 mL）を添加し、減圧濃縮することでメチル tert-ブチルエーテル溶液（35 mL）を得た。得られたメチル tert-ブチルエーテル溶液に化合物 1 t の種晶（2.5 mg）を加え、2 時間攪拌後、*n*-ヘプタン（100 mL）を加え 0 ~ 5 °C に冷却してさらに 2 時間攪拌した。析出した固体をろ過し、0 °C にあらかじめ冷却した *n*-ヘプタン（100 mL）で固体を洗浄した。得られた固体を減圧乾燥（40 °C）することで化合物 1 t（6.12 g、91.3%）を得た。

【0631】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO 00 / 4 7 5 9 9 の実施例 9 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0632】

なお、化合物 1 t の種晶は、実施例 2 - 4 で得た化合物 1 t の酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル及び、*n*-ヘプタンの混合溶液を静置して析出したものを使用した。

（実施例 10）化合物 1 c の製造

（実施例 10 - 1）1-(3-O-アセチル-2,6-アンヒドロ-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（化合物 30）の製造

【0633】

10

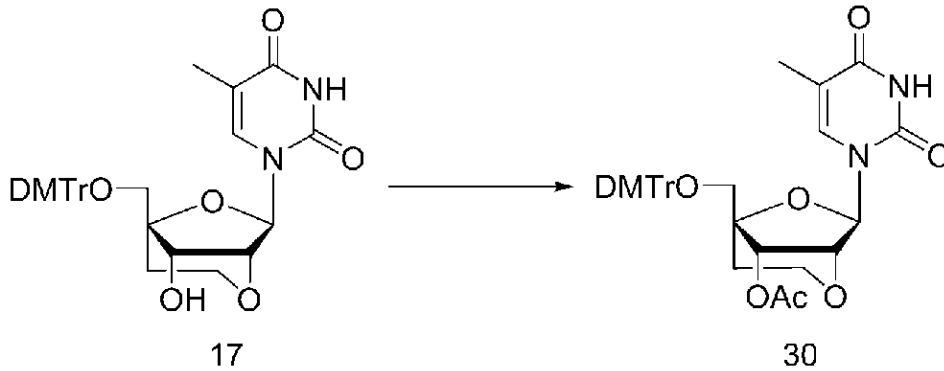
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

【0 6 3 4】

酢酸エチル（320 mL）に実施例 2－3 で得られた化合物 1 7（80.00 g、136.37 mmol）、N,N-ジメチルアミノピリジン（1.67 g、13.64 mmol）及びトリエチルアミン（27.60 g、272.74 mmol）を添加し、0～5 °C に冷却後、同温度にて無水酢酸（16.71 g、163.64 mmol）を添加した。0～5 °C で 1 時間攪拌した後、水（160 mL）を加え分液し、得られた有機層を 10% クエン酸水溶液（160 mL）、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液（160 mL）及び 10% 食塩水（160 mL）にて分液洗浄した。得られた有機層を 240 mL になるまで減圧濃縮した後、アセトニトリル（400 mL）にて減圧濃縮による溶媒置換を 2 回

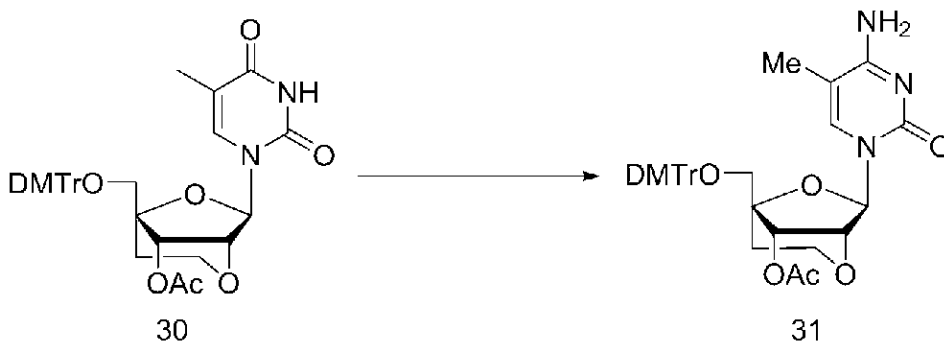
20

【0 6 3 5】

（実施例 1 0－2）1-(3-O-アセチル-2,6-アンヒドロ-4-{[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル}-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-4-アミノ-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン（化合物 3 1）の製造

【0 6 3 6】

【化 1 2 3】



30

【0 6 3 7】

実施例 1 0－1 で得られた化合物 3 0 の溶液にアセトニトリル（160 mL）、N,N-ジメチルアミノピリジン（3.33 g、27.27 mmol）及びトリエチルアミン（55.20 g、545.51 mmol）を添加し、5～15 °C に冷却後、同温度にて 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリド（47.50 g、156.83 mmol）を添加した。10 °C で 2 時間攪拌した後、25% アンモニア水（100 kg、156.83 mmol）を加え、20 °C で 2 時間攪拌した。得られた溶液を約 320 mL になるまで減圧濃縮した後、酢酸エチル（400 mL）及び水（120 mL）を加え分液した。得られた有機層を 10% 食塩水（160 mL）にて 2 回分液洗浄した後、アセトニトリル（400 mL）を加え、約 320 mL になるまで減圧濃縮した。得られた濃縮液にアセトニトリル（400 mL）を加え減圧濃縮し、化合物 3 1 のアセトニトリル溶液（B）（240 mL）を得た。なお、上記手順において、アセトニトリル溶液（B）中の水分含量が 0.4% を超える場合には、アセトニトリル溶液（B）にアセトニトリルを加えて濃縮脱水する手順をアセトニトリル溶液（B）中の水分含量が 0.4% 以下となるまで繰り返し実

40

50

施することにより、次反応を速やかに進行させることができた。

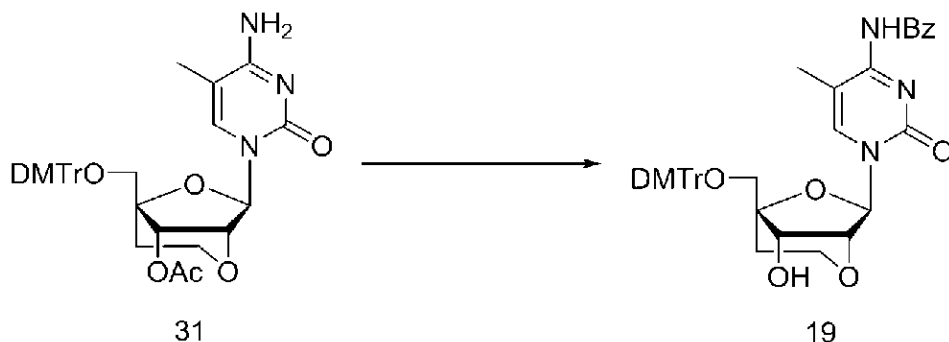
なお、水分含量はカールフィッシャー法により確認した。

【0638】

(実施例10-3a) 化合物19の製造

【0639】

【化124】



【0640】

実施例10-2で得られた化合物31のアセトニトリル溶液にTHF (80 mL) 及び無水安息香酸 (67.87 g、300.01 mmol) を加え、40 °Cで5時間攪拌した後、25 °Cに冷却しさらに15時間攪拌した。得られたスラリー液を、水 (80 mL)、25%水酸化ナトリウム水溶液 (176 g) 及びTHF (80 mL) の混合液に、5~15 °Cにて1時間以上かけて滴下した。得られた混合液にTHF (160 mL) を加え、20 °Cで2時間攪拌した後、酢酸を用いて溶液のpHを6.8に調整した。得られた溶液に実施例3-3で得られた化合物19の水和物結晶 (80mg) を種晶として加え、10時間攪拌した後、水 (400 mL) を15~25 °Cにて2時間以上かけて滴下した。得られたスラリー液を20 °Cにて1時間攪拌した後、析出した結晶をろ過し、40%THF水 (400 mL) にて結晶を洗浄した。得られた結晶を50 °Cにて減圧乾燥し、化合物19 (78.35 g、83.3%G/G (化合物17から)) を得た。

【0641】

得られた化合物のNMRスペクトルは、WO00/47599の実施例21に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【0642】

(実施例10-3b) 化合物19の製造

実施例10-2で得られた化合物31のアセトニトリル溶液 (90 mL) にTHF (80 mL) 及び無水安息香酸 (23.14g、102.3 mmol) を加え、40 °Cで5時間攪拌した後、25 °Cに冷却しさらに20時間攪拌した。得られたスラリー液に、THF (30 mL) および酢酸カリウム (23.09g、235.3 mmol) を添加し、1時間攪拌した後、8%食塩水 (135 mL) を加え分液した。得られた有機層にTHF (15 mL)、水 (15 mL) および25%水酸化ナトリウム水溶液 (33 g) を加え、0~10 °Cに冷却後、さらに25%水酸化ナトリウム水溶液 (15 g) および水 (6 mL) を加え、0~10 °Cで4時間攪拌した。反応終了確認後、得られた溶液を酢酸を用いて溶液のpHを6.5に調整した。得られた溶液に食塩 (6.0 g) およびTHF (60 mL) を加え分液し、得られた有機層にTHF (30 mL)、水 (45 mL) および実施例3-3で得られた化合物19の水和物結晶 (30mg) を種晶として加え、16時間攪拌した後、水 (180 mL) を20~30 °Cにて2時間以上かけて滴下した。得られたスラリー液を20~30 °Cにて3時間攪拌した後、析出した結晶をろ過し、40%THF水 (150 mL) を用いて結晶を洗浄した。得られた結晶を50 °Cにて減圧乾燥し、化合物19 (28.48 g、80.7%G/G (化合物17から)) を得た。

上記手順においては、酢酸カリウムを使用することで、晶析時にpH調整に用いる酢酸の量を、実施例10-3aに記載の手順の場合より少量に制御でき、それにより晶析に要する時間をより短くすることができた。

【0643】

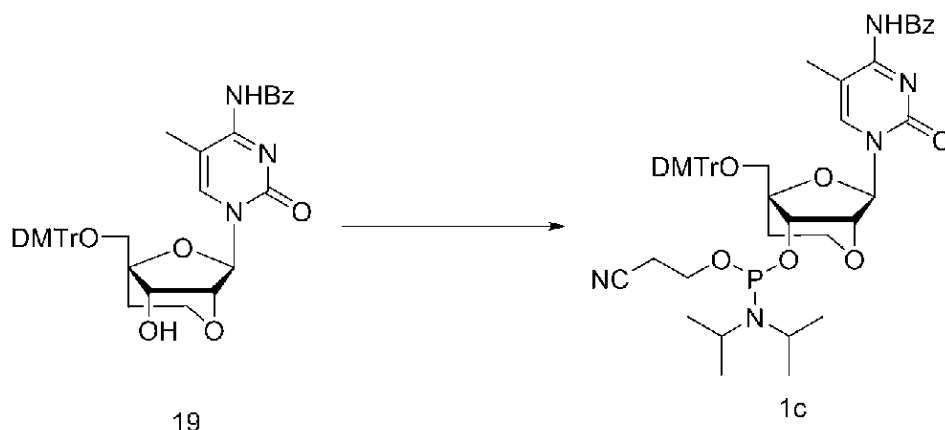
得られた化合物のNMRスペクトルは、W O O O / 4 7 5 9 9 の実施例 2 1 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【 0 6 4 4 】

(実施例 1 1) 化合物 1 c の製造

【 0 6 4 5 】

【 化 1 2 5 】



【 0 6 4 6 】

ジクロロメタン (400 mL) に実施例 1 0 - 3 で得られた化合物 1 9 (20.00 g、29.00 mmol) を添加し、減圧濃縮することでジクロロメタン溶液 (200 mL) を得た。得られたジクロロメタン溶液にジクロロメタン (200 mL) を添加し、減圧濃縮することでジクロロメタン溶液 (200 mL) を得た。同様の操作を再度行い、得られたジクロロメタン溶液 (200 mL) にモレキュラーシーブ 4A (10.00 g)、ジブチルヒドロキシトルエン (0.64 g、2.90 mmol)、2-シアノエチル N, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト (9.61 g、31.89 mmol)、4, 5-ジシアノイミダゾール (1.03 g、8.70 mmol) を添加し、20~30 °C で 4 時間撹拌した。反応の完結を確認した後、反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、-5~5 °C にて中性シリカゲル (40.00 g) を添加し、30 分間撹拌後、中性シリカゲルのろ去を行い、ジクロロメタン-酢酸エチル (2/1, 100 mL) で洗浄することでジクロロメタン-酢酸エチル溶液を得た。得られたジクロロメタン-酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、ジクロロメタン-酢酸エチル溶液 (100 mL) とした。得られたジクロロメタン-酢酸エチル溶液に酢酸エチル (100 mL) を添加し、減圧濃縮することで酢酸エチル溶液 (100 mL) を得た。同様の操作を再度行い、得られた溶液にメチル tert-ブチルエーテル (100 mL) を加え、減圧濃縮することで酢酸エチル-メチル tert-ブチルエーテル溶液 (100 mL) とした。得られた酢酸エチル-メチル tert-ブチルエーテル溶液にメチル tert-ブチルエーテル (100 mL) を添加し、減圧濃縮することでメチル tert-ブチルエーテル溶液 (100 mL) を得た。同様の操作を再度行い、得られた溶液に n-ヘプタン (200 mL) を加え 1.5 時間撹拌後、さらに n-ヘプタン (100 mL) を加え 1 時間撹拌後、再度 n-ヘプタン (200 mL) を添加し 1.5 時間撹拌し固体の析出を確認した。析出した固体をろ過し、0°C にあらかじめ冷却した n-ヘプタン (200 mL) で固体を洗浄した。得られた固体を減圧乾燥 (40 °C) することで化合物 1 c (22.40 g、86.8%) を得た。

【 0 6 4 7 】

得られた化合物のNMRスペクトルは、W O O O / 4 7 5 9 9 の実施例 6 に記載の化合物のNMRスペクトルと一致した。

【 0 6 4 8 】

(実施例 1 2) 化合物 2 2 の立体選択的グリコシル化

【 0 6 4 9 】

10

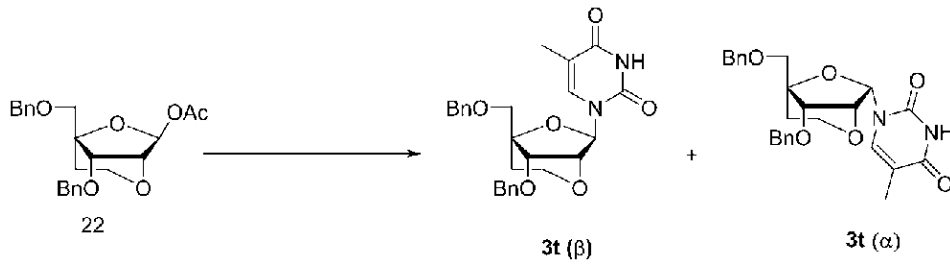
20

30

40

50

【化 1 2 6】



【0 6 5 0】

実施例 5-1 で得られた化合物 22 (30mg、0.075mmol)、ピストリメチルシリルチミン (40.8mg、0.151mmol) に 1,2-ジクロロエタン (0.3mL) を添加し、室温で撹拌した。その後、活性化剤としてクロロトリメチルシラン (TMSCl)、プロモトリメチルシラン (TMSBr)、ヨードトリメチルシラン (TMSI)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) をそれぞれ原料に対し 2.0 当量 (0.151mmol) 添加し、表中に示す温度にて撹拌した。反応液をサンプリングし、HPLC にて原料、α-付加体、β-付加体の分析を実施した。結果を表 1 に示す。

【0 6 5 1】

【表 1】

活性化剤	反応温度 (°C)	反応時間 (h)	HPLC P. A. (%) / 210nm			β : α
			2 2	3 t (β)	3 t (α)	
TMSCl	70	18	97.62	N. D.	N. D.	-
TMSBr	70	28	7.03	67.98	21.80	75.7 : 24.3
TMSI	25	4	4.30	74.38	16.62	81.7 : 18.3
TMSOTf	25	45	4.14	3.49	90.19	3.7 : 96.3

【0 6 5 2】

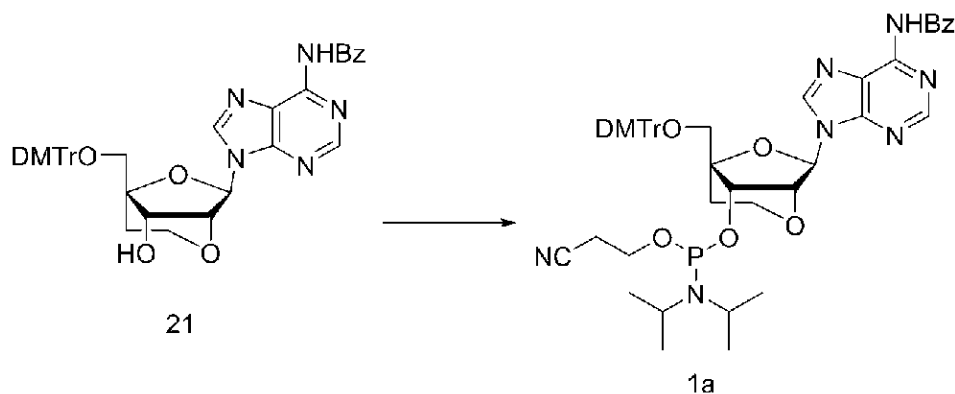
検討の結果、TMSOTf を使用した条件では α-付加体が立体選択的に得られるが、TMSBr 及び TMSI を使用した条件では β-付加体が立体選択的に得られた。中でも TMSI を用いた際には室温でも反応が良好に進行した。

【0 6 5 3】

(実施例 13) アミダイト化工活性化剤スクリーニング

【0 6 5 4】

【化 1 2 7】



【0 6 5 5】

ジクロロメタン（1 mL）に実施例 4-3 で得られた化合物 21 水和物（100 mg、0.14 mmol）、2-シアノエチルN, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト（51.7 mg、0.17 mmol）、活性化剤として、5-ベンジルチオテトラゾール、5-フェニルテトラゾール、4, 5-ジシアノイミダゾール、2, 4, 5-テトラブロモイミダゾールを、それぞれ原料に対し1.15当量（0.16 mmol）を添加し、20～30 °Cで攪拌した。反応の完結をHPLCにて確認した結果を表 2 に示す。

【0656】

【表 2】

活性化剤	反応時間 (h)	HPLC 面積比 (%)
		1a
5-ベンジルチオテトラゾール	3	93.57
5-フェニルテトラゾール	22	88.94
4, 5-ジシアノイミダゾール	3	95.36
2, 4, 5-テトラブロモイミダゾール	48	96.45

10

【0657】

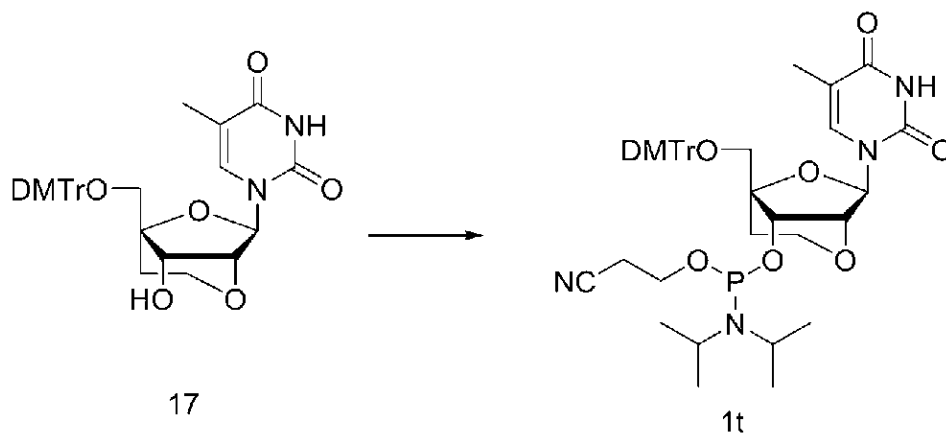
検討の結果、4, 5-ジシアノイミダゾール、2, 4, 5-トリブロモイミダゾールを使用した条件にて良好な結果を得た。

【0658】

（実施例 14）モレキュラーシーブ効果の検証

【0659】

【化 128】



30

【0660】

ジクロロメタン（10 v/w）に実施例 2-3 で得られた化合物 17、ジブチルヒドロキシトルエン（0.10当量）、2-シアノエチルN, N, N', N'-テトライソプロピルホスホロジアミダイト（1.10当量）、4, 5-ジシアノイミダゾール（1.0当量）を添加し、モレキュラーシーブ 4A（0.5 wt %）存在下、あるいは非存在下、20～30 °Cで攪拌した。HPLCにて反応の進行を確認した結果を表 3 に示す。

【0661】

40

50

【表 3】

モレキュラーシーブ 4A (wt %)	HPLC 面積比 (%)	
	1 7	1 t
なし	2.8	96.5
0.5	0.07	98.5

【0662】

モレキュラーシーブを使用することで、化合物 1 7 が残存することなく化合物 1 t へと変換した。

【0663】

(実施例 15) オリゴヌクレオチドの合成

所望の配列・構造からなるオリゴヌクレオチドは、以下の方法により合成することができる。

【0664】

核酸自動合成機（「ABI 394 DNA/RNA Synthesizer」Applied Biosystems製）を用い、ホスホロアミダイト法（Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984)）を用いて合成を行う。試薬としては、アクチベーター溶液-3（0.25 mol/L 5-ベンジルチオ-1H-テトラゾール・アセトニトリル溶液、和光純薬工業製、product No.013-20011）、CAP A for AKTA（1-メチルイミダゾール・アセトニトリル溶液、Sigma-Aldrich製、product No. L040050）、Cap B1 for AKTA（無水酢酸・アセトニトリル溶液、Sigma-Aldrich製、product No. L050050）、Cap B2 for AKTA（ピリジン・アセトニトリル溶液、Sigma-Aldrich製、product No. L050150）、又はDCA Deblock（ジクロロ酢酸・トルエン溶液、Sigma-Aldrich製、product No. L023050）を用いる。ホスホロチオエート結合を形成するためのチオ化試薬として、0.2Mになるようにフェニルアセチルジスルフィド（CARBOSYNTH製、product No. FP07495）を、アセトニトリル（脱水、関東化学製、product No. 01837-05）、及びピリジン（脱水、関東化学製、product No. 11339-05）1:1(v/v)溶液を用いて溶解して用いる。アミダイト試薬としては、2'-O-Meヌクレオシドのホスホロアミダイト（アデノシン体product No. ANP-5751, シチジン体product No. ANP-5752, グアノシン体product No. ANP-5753, ウリジン体product No. ANP-5754）はChemGenes製のものを用いる。ENAモノマー 9-(2,6-アンヒドロ-4-{[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル}-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]ホスファニル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-N-ベンゾイル-9H-プリン-6-アミン（化合物 1 a）、1-(2,6-アンヒドロ-4-{[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル}-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]ホスファニル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-4-ベンズアミド-5-メチルピリミジン-2(1H)-オン（化合物 1 c）、及び1-(2,6-アンヒドロ-4-{[ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ]メチル}-3-O-[(2-シアノエトキシ)[ジ(プロパン-2-イル)アミノ]ホスファニル]-5-デオキシ- α -L-lyxo-ヘキソフラノシル)-5-メチルピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン（化合物 1 t）は、上記の実施例で合成された化合物を用いる。固相担体としてGlen Unysupport 0.1 μ mol（GlenResearch製）を用い、所望の配列を有するオリゴヌクレオチドを合成することができる。プログラムは、核酸自動合成機に付属している0.2 μ molスケール用を用い、但し、アミダイト体の縮合に要する時間は、600秒とし、チオ化に要する時間は、150秒とする。

5'末端にリガンドユニットを有するオリゴヌクレオチドは、WO2019/172286に記載された方法に従い、ヌクレオチド鎖の合成に続いて、リガンドユニットのホスホロアミダイトを、同様に反応させることで合成することができる。GalNAcユニットであるX¹⁸及びX²⁰に対応するホスホロアミダイト化合物は、WO2019/172286の参考

10

20

30

40

50

例 3 9 の化合物 3 9 D、及び参考例 4 1 の化合物 4 1 Dを、それぞれ使用する。

【 0 6 6 5 】

目的配列を有する保護されたオリゴヌクレオチド類縁体を300 μ Lの濃アンモニア水で処理することによってオリゴマーを支持体から切り出すとともに、リン原子上の保護基シアノエチル基と核酸塩基上の保護基をはずす。Clarity QSP (Phenomenex製)を用いて、添付されているプロトコールに従って精製する。

【産業上の利用可能性】

【 0 6 6 6 】

本発明により、各種ENAモノマーを製造するために有用な結晶性の2, 4-架橋した共通中間体及び当該中間体の立体選択的な製造方法により、各種ENAモノマーを効率的に製造できるようになった。

【配列表】

0007641905000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
- (74)代理人 100146581
弁理士 石橋 公樹
- (74)代理人 100113583
弁理士 北野 範子
- (74)代理人 100161160
弁理士 竹元 利泰
- (74)代理人 100167678
弁理士 西田 直浩
- (72)発明者 道田 誠
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 鶴飼 和利
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 阿部 祐三
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 松本 萌
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 山岡 誠
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 倉橋 慧
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- 審査官 増永 淳司
- (56)参考文献 国際公開第1999/014226 (WO, A1)
米国特許第00062519 (US, A)
国際公開第2000/047599 (WO, A1)
国際公開第2018/049534 (WO, A1)
特開2002-322192 (JP, A)
国際公開第2013/052523 (WO, A1)
国際公開第2003/006475 (WO, A1)
特開2010-241836 (JP, A)
特開2001-247596 (JP, A)
国際公開第2004/048570 (WO, A1)
国際公開第2019/172286 (WO, A1)
国際公開第2019/224172 (WO, A1)
Theodora W. Greene et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 米国, 1999年
CANER, J. et al, 15N Double-Labeled Guanosine from Inosine through Ring-Opening-Ring-Closing and One-Pot Pd-Catalyzed, Journal of Organic Chemistry, 2010年, Vol.75, No.14, pp.4880-4883
KOIZUMI, M. et al, Improvement of single nucleotide polymorphism genotyping by allele-specific PCR using primers modified, Analytical Biochemistry, 2005年, Vol.340, No.2, pp.287-294
MITSUOKA, Y. et al, Triazole- and Tetrazole-Bridged Nucleic Acids: Synthesis, Duplex Stability, Nuclease Resistance, and, Journal of Organic Chemistry, 2017年, Vol.82, No.1, pp.12-24
BODEPUDI, V. et al, Synthesis of 2'-deoxy-7,8-dihydro-8-oxoguanosine and 2'-deoxy-7,8-dihydro-8-oxoadenosine and their i, Chemical Research in Toxicology, 1992年, Vol.5, No.5, pp.608-617
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C07H 3/10
C07H 19/06
C07H 19/16
CAplus/REGISTRY (STN)