

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年1月12日(2012.1.12)

【公表番号】特表2011-503184(P2011-503184A)

【公表日】平成23年1月27日(2011.1.27)

【年通号数】公開・登録公報2011-004

【出願番号】特願2010-534042(P2010-534042)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04 (2006.01)

C 07 F 9/6533 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04 1 4 4

C 07 F 9/6533 C S P

C 07 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成23年11月11日(2011.11.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

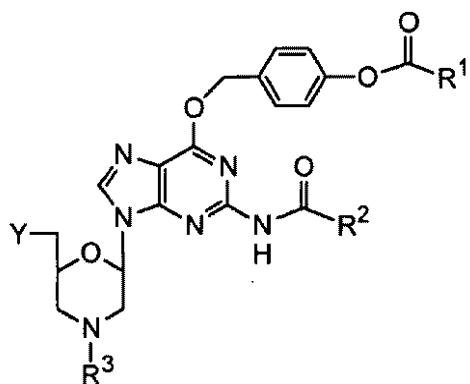
典型的には、合成は、標準手順に従って、固相からのモルホリノオリゴマーの切断及び塩基の脱保護を更に含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

下記構造を含むモルホリノ化合物。

【化9-1】



(式中、

R¹は、低級アルキル、ジ(低級アルキル)アミノ及びフェニルからなる群から選択され、

R²は、低級アルキル、単環式アリールメチル及び単環式(アリールオキシ)メチルからなる群から選択され、

R³は、トリアリールメチル及び水素からなる群から選択され、

Yは、保護又は非保護ヒドロキシル基又はアミノ基、クロロホスホルアミダート基、及び更なるモルホリノ化合物又はモルホリノオリゴマーの環窒素とのホスホロジアミダート

結合からなる群から選択される。)

(項目 2)

Yが、保護又は非保護ヒドロキシル基及びクロロホスホルアミダート基からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

Yが、トリアルキルシリルで保護されたヒドロキシル基又は非保護ヒドロキシル基である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

Yが、-O-P(=O)-N(CH₃)₂Cl の形のクロロホスホルアミダート基である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 5)

R³が、トリチル(トリフェニルメチル)、4-メトキシトリチル、4-メチルトリチル、4,4'-ジメチルトリチル及び4,4',4''-トリメチルトリチルから選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R¹が低級アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R¹が-C(CH₃)₃(tert-ブチル)である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R²がベンジル又は-CH(CH₃)₂である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

モルホリノオリゴマーを合成する方法であって、該方法は、

(a) 非保護環窒素を有する、固相に支持されたモルホリノサブユニットを、トリアリールメチルで保護された環窒素及び活性化ホスホルアミダート基を5'環外炭素上に有する、塩基で保護されたモルホリノサブユニットモノマーと反応させ、それによって該5'環外炭素と該非保護環窒素との間にホスホジアミダート結合を形成する工程、

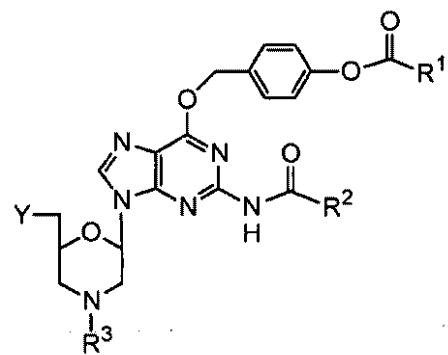
(b) 該保護環窒素を脱保護して、非保護環窒素を形成する工程、及び

(c) 更なる塩基保護モルホリノサブユニットモノマーを用いて、工程 (a) 及び (b) を1回以上繰り返す工程

を含み、

該塩基保護モルホリノサブユニットモノマーの少なくとも1種類が、下記構造を有する二重に保護されたグアニンモルホリノ化合物である、方法。

【化10-1】



(式中、

R¹は、低級アルキル、ジ(低級アルキル)アミノ及びフェニルからなる群から選択され、

R²は、低級アルキル、単環式アリールメチル及び単環式(アリールオキシ)メチルからなる群から選択され、

R³は、トリアリールメチル及び水素からなる群から選択され、

Yはクロロホスホルアミダート基である。)

(項目10)

Yが、-O-P(=O)-N(CH₃)₂C1の形のクロロホスホルアミダート基である、項目9に記載の方法。

(項目11)

R³が、トリチル(トリフェニルメチル)、4-メトキシリチル、4-メチルトリチル、4',4"-ジメチルトリチル及び4',4",4"-トリメチルトリチルから選択される、項目9に記載の方法。

(項目12)

R¹が低級アルキルである、項目9に記載の方法。

(項目13)

R¹が-C(CH₃)₃(tert-ブチル)である、項目12に記載の方法。

(項目14)

R²がベンジル又は-CH(CH₃)₂である、項目9に記載の方法。

(項目15)

工程(b)の前記脱保護が、トリフルオロエタノール含有溶媒中の複素環式アミン塩を含む試薬溶液に前記トリアリールメチルで保護された環窒素を曝露する工程を含み、該塩が、そのプロトン化された形で1~4の範囲のpKaを有する複素環式アミンと、スルホン酸、トリフルオロ酢酸及び塩酸から選択される酸との塩である、項目9に記載の方法。

(項目16)

前記塩が、3-クロロピリジニウムメタンスルホナート(CPM)及び4-シアノピリジニウムトリフルオロアセタート(CYTFa)から選択される、項目15に記載の方法。

。

(項目17)

前記溶媒が、約90:10から25:75の範囲の体積比のジクロロメタンとトリフルオロエタノールとを含む、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記体積比が約80:20である、項目17に記載の方法。

(項目19)

モルホリノオリゴマーを合成する方法であって、該方法は、

(a) 非保護環窒素を有する、固相に支持されたモルホリノサブユニットを、トリアリールメチルで保護された環窒素及び活性化ホスホルアミダート基を5'環外炭素上に有する、塩基で保護されたモルホリノサブユニットモノマーと反応させ、それによって該5'環外炭素と該非保護環窒素との間にホスホロジアミダート結合を形成する工程、

(b) 該保護環窒素を脱保護して、非保護環窒素を形成する工程、及び

(c) 更なる塩基保護モルホリノサブユニットモノマーを用いて、工程(a)及び(b)を1回以上繰り返す工程

を含み、

該脱保護が、トリフルオロエタノール含有溶媒中の複素環式アミン塩を含む試薬溶液に該トリアリールメチルで保護された環窒素を曝露する工程を含み、該塩が、そのプロトン化された形で1~4の範囲のpKaを有する複素環式アミンと、スルホン酸、トリフルオロ酢酸及び塩酸から選択される酸との塩である、方法。

(項目20)

前記複素環式アミンが、電子求引性基で置換されたピリジン、チアゾール、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール及び電子求引性基で置換されたその置換誘導体からなる群から選択される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記複素環式アミンが、電子求引性基で置換されたピリジンである、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記電子求引性基が、ハロゲン、シアノ、アルデヒド、ケト、カルボキシエステル及びカルボキサミドからなる群から選択される、項目20に記載の方法。

(項目23)

前記複素環式アミンが、クロロ又はシアノで置換されたピリジンである、項目21に記載の方法。

(項目24)

前記塩が、アルキルスルホナート、(フルオロアルキル)スルホナート及びp-トルエンスルホナートから選択されるスルホン酸塩、又はトリフルオロアセタートである、項目19に記載の方法。

(項目25)

前記塩が、3-クロロピリジニウムメタンスルホナート(CPM)及び4-シアノピリジニウムトリフルオロアセタート(CYTFNA)から選択される、項目23に記載の方法。

(項目26)

前記溶媒が、約90:10から25:75の体積比のジクロロメタンとトリフルオロエタノールとを含む、項目19に記載の方法。

(項目27)

前記体積比が約80:20である、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記トリアリールメチルが、トリチル(トリフェニルメチル)、4-メトキシリチル、4-メチルトリチル、4,4'-ジメチルトリチル及び4,4',4"-トリメチルトリチルからなる群から選択される、項目19に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

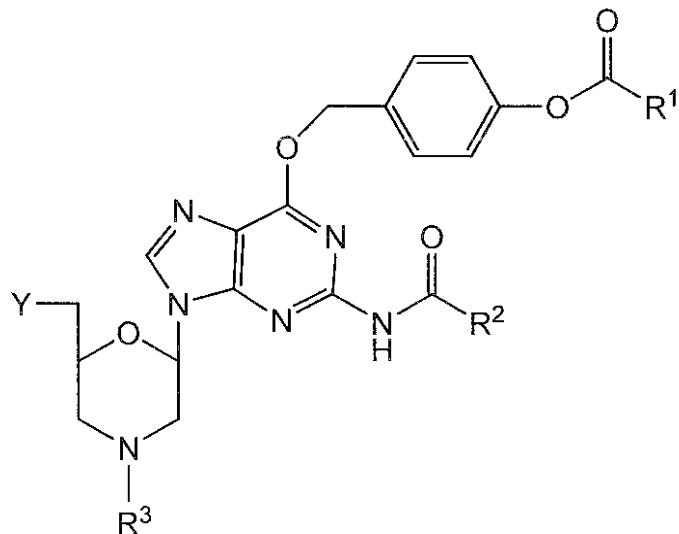
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造(I)

【化9】



(I)

(式中、

R¹は、低級アルキル、ジ(低級アルキル)アミノ又はフェニルであり、
R²は、低級アルキル、単環式アリールメチル又は単環式(アリールオキシ)メチルであり、

R³は、トリアリールメチル又は水素であり、そして
Yは、保護又は非保護ヒドロキシリル基、保護又は非保護アミノ基、クロロホスホルアミダート基、モルホリノサブユニットモノマーのモルホリノ環窒素へのホスホロジアミダート結合、モルホリノオリゴマー中のモルホリノサブユニットのモルホリノ環窒素へのホスホロジアミダート結合、又は固体支持体への結合である。)を有するモルホリノ化合物。

【請求項2】

Yが、保護又は非保護ヒドロキシリル基、あるいはクロロホスホルアミダート基である、請求項1に記載のモルホリノ化合物。

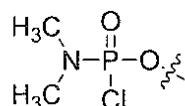
【請求項3】

Yが、トリアルキルシリルで保護されたヒドロキシリル基又は非保護ヒドロキシリル基である、請求項2に記載のモルホリノ化合物。

【請求項4】

Yが、以下の構造:

【化10】



を有するクロロホスホルアミダート基である、請求項2に記載のモルホリノ化合物。

【請求項5】

R³が、トリチル、4-メトキシトリチル、4-メチルトリチル、4,4'-ジメチルトリチル、又は4,4',4"-トリメチルトリチルである、請求項1に記載のモルホリノ化合物。

【請求項6】

R¹が低級アルキルである、請求項1に記載のモルホリノ化合物。

【請求項7】

R¹が-C(CH₃)₃である、請求項6に記載のモルホリノ化合物。

【請求項8】

R²がベンジル又は-C₆H₅(CH₃)₂である、請求項1に記載のモルホリノ化合物。

【請求項9】

モルホリノオリゴマーを合成する方法であって、該方法は、
(a) 非保護モルホリノ環窒素を含む固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーを、第一のモルホリノサブユニットモノマーと反応させる工程であって、該第一のモルホリノサブユニットモノマーは、トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素及び活性化ホスホルアミダート基を5'環外炭素上に含み、該反応によって該第一のモルホリノサブユニットモノマーの該5'環外炭素と、該固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーの該非保護モルホリノ環窒素との間にホスホロジアミダート結合を形成する工程、

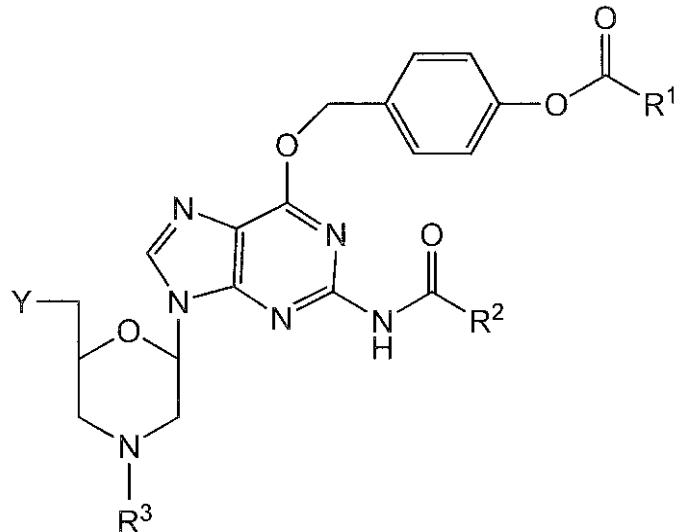
(b) 該トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素を脱保護して、非保護モルホリノ環窒素を含む生成物を形成する工程、

(c) 工程(b)からの生成物を、さらなるモルホリノサブユニットモノマーと、必要に応じて反応させる工程であって、該さらなるモルホリノサブユニットモノマーは、トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素及び活性化ホスホルアミダート基を5'環外炭素上に含み、該反応によって該さらなるモルホリノサブユニットモノマーの該5'環外炭素と、工程(b)からの生成物の非保護モルホリノ環窒素との間にホスホロジアミダート結合を形成する工程、および

(d) 工程 (b) 及び (c) を、必要に応じて 1 回以上繰り返す工程
を含み、

該第一のモルホリノサブユニットモノマー、該さらなるモルホリノサブユニットモノマー、又は該固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーのうちの少なくとも一つは、以下の構造(I)：

【化 1 1】



(I)

(式中、

R¹ は、低級アルキル、ジ(低級アルキル)アミノ又はフェニルであり、

R² は、低級アルキル、単環式アリールメチル又は単環式(アリールオキシ)メチルで
あり、

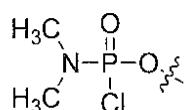
R³ は、トリアリールメチル又は水素であり、

Y はクロロホスホルアミダート基、又は固体支持体への結合である。)
を有する二重に保護されたグアニンモルホリノ化合物である、方法。

【請求項 1 0】

Y が、以下の構造：

【化 1 2】



を有するクロロホスホルアミダート基である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

R³ が、トリチル、4 - メトキシトリチル、4 - メチルトリチル、4 , 4' - ジメチル
トリチル、又は4 , 4' , 4" - トリメチルトリチルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

R¹ が低級アルキルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

R¹ が-C(CH₃)₃ である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

R² がベンジル又は-C₆H₅(CH₃)₂ である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 5】

工程(b)の前記脱保護が、トリフルオロエタノール含有溶媒中の複素環式アミン塩を
含む試薬溶液に前記トリアリールメチルで保護された環窒素を曝露する工程を含み、該塩

が、複素環式アミンと、スルホン酸、トリフルオロ酢酸又は塩酸との塩であり、そしてそのプロトン化された形態の pK_a が 1 ~ 4 の範囲である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 16】

前記塩が、3-クロロピリジニウムメタンスルホナート (CPM) 又は4-シアノピリジニウムトリフルオロアセタート (CYTFA) である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記溶媒が、90:10から25:75の範囲の体積比のジクロロメタンとトリフルオロエタノールとを含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記体積比が約 80:20 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

モルホリノオリゴマーを合成する方法であって、該方法は、

(a) 非保護モルホリノ環窒素を含む固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーを、第一のモルホリノサブユニットモノマーと反応させる工程であって、該第一のモルホリノサブユニットモノマーは、トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素及び活性化ホスホルアミダート基を 5' 環外炭素上に含み、該反応によって該第一のモルホリノサブユニットモノマーの該 5' 環外炭素と、該固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーの該非保護モルホリノ環窒素との間にホスホロジアミダート結合を形成する工程、

(b) 該トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素を脱保護して、非保護モルホリノ環窒素を含む生成物を形成する工程、

(c) 工程 (b) からの生成物を、さらなるモルホリノサブユニットモノマーと必要に応じて反応させる工程であって、該さらなるモルホリノサブユニットモノマーは、トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素及び活性化ホスホルアミダート基を 5' 環外炭素上に含み、該反応によって該さらなるモルホリノサブユニットモノマーの該 5' 環外炭素と、工程 (b) からの生成物の非保護モルホリノ環窒素との間にホスホロジアミダート結合を形成する工程、および

(d) 工程 (b) 及び (c) を、必要に応じて 1 回以上繰り返す工程を含み、

該脱保護が、トリフルオロエタノール含有溶媒中の複素環式アミン塩を含む試薬溶液に該トリアリールメチルで保護された環窒素を曝露する工程を含み、該塩が、複素環式アミンと、スルホン酸、トリフルオロ酢酸又は塩酸との塩であり、そしてそのプロトン化された形態の pK_a が 1 ~ 4 の範囲である、方法。

【請求項 20】

前記複素環式アミンが、ピリジン、チアゾール、ピリダジン、ピラゾール、又はトリアゾールであり、該ピリジン、チアゾール、ピリダジン、ピラゾール、又はトリアゾールは、一つ以上の電子求引性基で置換されている、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記複素環式アミンが、一つ以上の電子求引性基で置換されたピリジンである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記電子求引性基が、ハロゲン、シアノ、アルデヒド、ケト、カルボキシエステル又はカルボキサミド基である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記複素環式アミンが、クロロ又はシアノで置換されたピリジンである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記塩が、アルキルスルホナート、(フルオロアルキル)スルホナート、 p -トルエンスルホナート又はトリフルオロアセタートの塩である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

前記塩が、3-クロロピリジニウムメタンスルホナート(CPM)又は4-シアノピリジニウムトリフルオロアセタート(CYTFA)である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記溶媒が、約90:10から25:75の体積比のジクロロメタンとトリフルオロエタノールとを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項27】

前記体積比が約80:20である、請求項26に記載の方法。

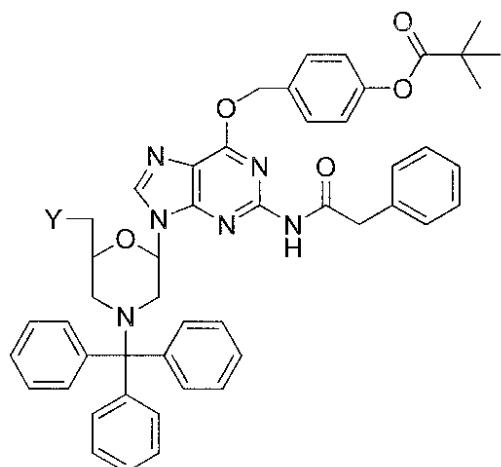
【請求項28】

前記トリアリールメチルが、トリチル、4-メトキシトリチル、4-メチルトリチル、4,4'-ジメチルトリチル又は4,4',4"-トリメチルトリチルである、請求項19に記載の方法。

【請求項29】

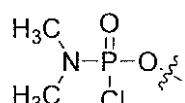
前記化合物は、以下の構造：

【化13】



を有し、ここで、Yは、固体支持体への結合、又は以下の構造：

【化14】

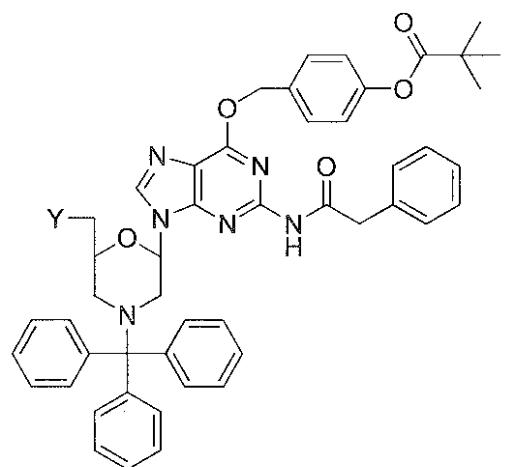


を有するクロロホスホルアミダート基である、請求項1に記載のモルホリノ化合物。

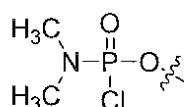
【請求項30】

前記第一のモルホリノサブユニットモノマー、前記さらなるモルホリノサブユニットモノマー、又は前記固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーのうちの少なくとも一つは、以下の構造：

【化15】

を有し、ここで、Yは、固体支持体への結合、又は以下の構造：

【化16】

を有するクロロホスホルアミダート基である、請求項9又は19に記載の方法。