

【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 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 F 9/6533 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 F 9/6533 C S P

C 0 7 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】0 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 5 】

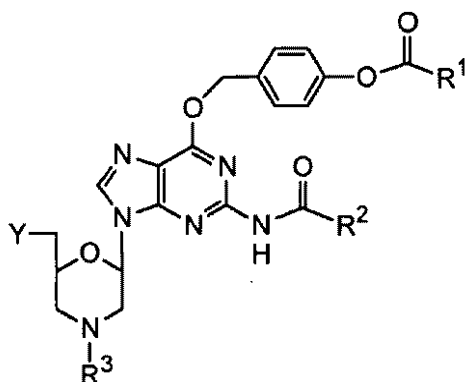
典型的には、合成は、標準手順に従って、固相からのモルホリノオリゴマーの切断及び塩基の脱保護を更に含む。

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、 $-O-P(=O)-N(CH_3)_2Cl$ 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)

R^3 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)

R^1 が低級アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^1 が $-C(CH_3)_3$ (tert-ブチル) である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R^2 がベンジル又は $-CH(CH_3)_2$ 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、

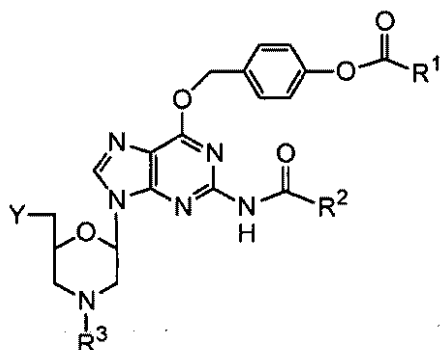
(b) 該保護環窒素を脱保護して、非保護環窒素を形成する工程、及び

(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、

R^1 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、

R^2 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、

R^3 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、 $-O-P(=O)-N(CH_3)_2Cl$ 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)

R^3 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 9 に記載の方法。

(項目 12)

R^1 が低級アルキルである、項目 9 に記載の方法。

(項目 13)

R^1 が $-C(CH_3)_3$ (tert-ブチル) である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

R^2 がベンジル又は $-CH(CH_3)_2$ 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 (CYTFA) 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

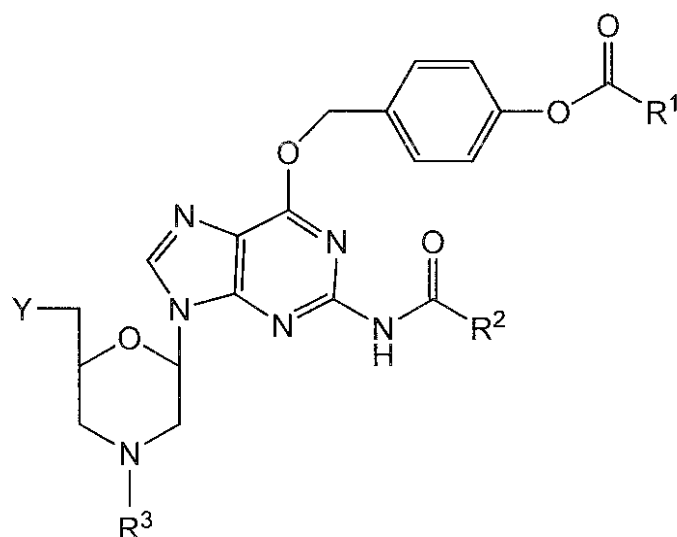
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造 (I)

【化 9】



(I)

(式中、

R^1 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、

R^2 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、

R^3 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。

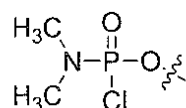
【請求項 3】

Y が、トリアルキルシリルで保護されたヒドロキシル基又は非保護ヒドロキシル基である、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】

R^3 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】

R^1 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】

R^1 が - C (C H ₃) ₃ である、請求項 6 に記載のモルホリノ化合物。

【請求項 8】

R^2 がベンジル又は - C H (C H ₃) 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、

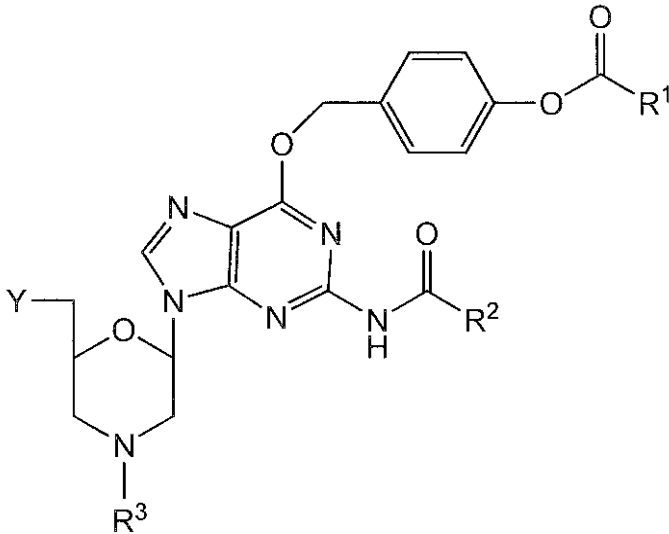
(b) 該トリアリールメチルで保護されたモルホリノ環窒素を脱保護して、非保護モルホリノ環窒素を含む生成物を形成する工程、

(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、

R^1 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、

R^2 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、

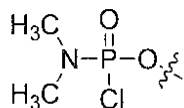
R^3 は、トリアリールメチル又は水素であり、

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 10】

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 11】

R^3 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 12】

R^1 が低級アルキルである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

R^1 が $-C(CH_3)_3$ である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

R^2 がベンジル又は $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 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、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サルホナート (C P M) 又は 4 - シアノピリジニウムトリフルオロアセタート (C Y T F A) である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記溶媒が、約 9 0 : 1 0 から 2 5 : 7 5 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 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記体積比が約 8 0 : 2 0 である、請求項 2 6 に記載の方法。

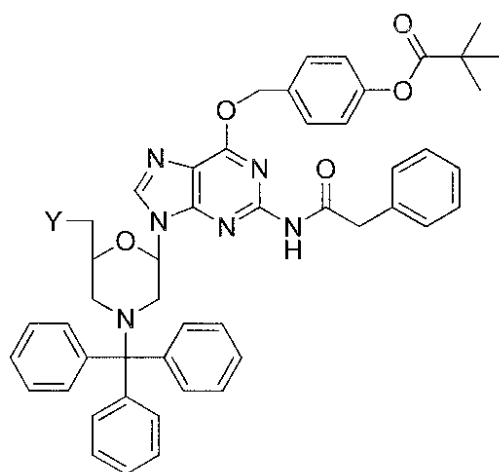
【請求項 2 8】

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 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 9】

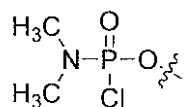
前記化合物は、以下の構造：

【化 1 3】



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 1 4】

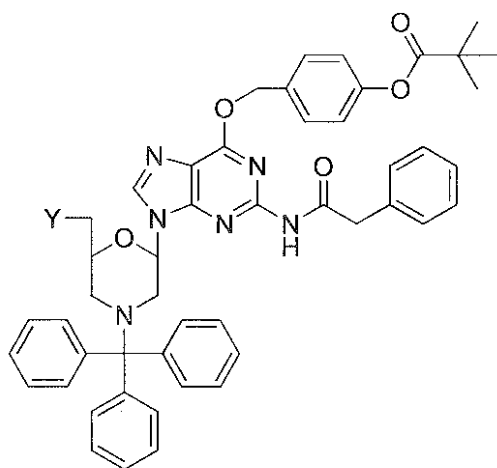


を有するクロロホスホルアミダート基である、請求項 1 に記載のモルホリノ化合物。

【請求項 3 0】

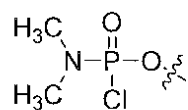
前記第一のモルホリノサブユニットモノマー、前記さらなるモルホリノサブユニットモノマー、又は前記固相に支持されたモルホリノサブユニットモノマーのうちの少なくとも一つは、以下の構造：

【化 1 5】



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 1 6】



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 1 9 に記載の方法。