

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7689078号

(P7689078)

(45)発行日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(24)登録日 令和7年5月28日(2025.5.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 9/6558(2006.01)

C 0 7 F 9/6558

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

C 0 7 H 21/04

A

請求項の数 19 (全87頁)

(21)出願番号 特願2021-556191(P2021-556191)
(86)(22)出願日 令和2年11月13日(2020.11.13)
(86)国際出願番号 PCT/JP2020/042505
(87)国際公開番号 WO2021/095874
(87)国際公開日 令和3年5月20日(2021.5.20)
審査請求日 令和5年11月8日(2023.11.8)
(31)優先権主張番号 特願2019-205625(P2019-205625)
(32)優先日 令和1年11月13日(2019.11.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者 000004156
日本新薬株式会社
京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1
4番地
(74)代理人 100145403
弁理士 山尾 憲人
(74)代理人 100156144
弁理士 落合 康
(72)発明者 浅田 純司
京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1
4番地 日本新薬株式会社内
審査官 奥谷 暢子

最終頁に続く

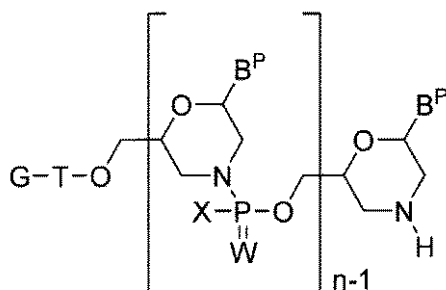
(54)【発明の名称】 オリゴ核酸化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式【A-1】:

【化1】



[A-1]

【式中、

B^Pは、保護されていてもよい核酸塩基を表し、該核酸塩基は、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシル、またはそれらの修飾塩基であって、該修飾塩基は、シュードウラシル、3-メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5-アルキルシ

トシン、5-アルキルウラシル、5-ハロウラシル、6-アザピリミジン、6-アルキル
 ピリミジン、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-(カル
 ボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラ
 シル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒ
 ポキサンチン、2,2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、
 2-メチルグアニン、N⁶-メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノ
 メチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメ
 チルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチル
 チオ-N⁶-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、
 プリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミ
 ダゾールおよびキサンチンからなる群から選択され；

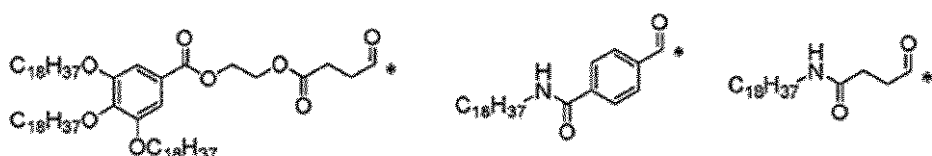
10

Wは酸素原子を表し；

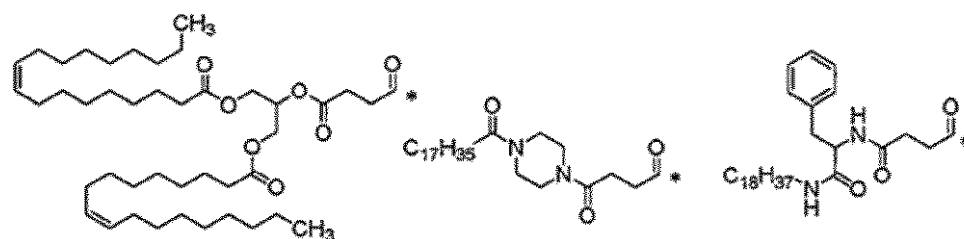
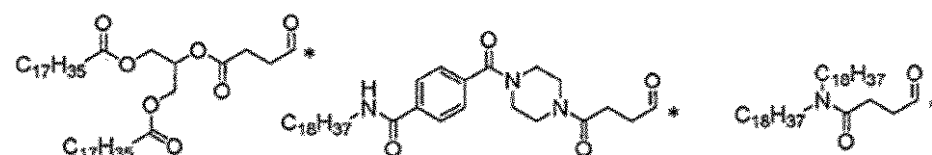
Xは、それぞれ同一または異なって、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノであり；

Gは、下記の式：

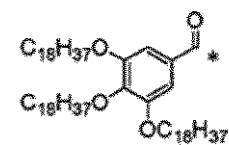
【化2】



20



30



(式中、*はTとの結合位置を表す。)

40

からなる群より選択され；

Tは単結合であり；

nは1～50の整数を表す。]

で表される化合物 [A-1] と、

一般式 [B-1]：

50

[illegible]

[式中、

D はハロゲンであり；

○ 1は、酸性条件下で脱離可

、モノメトキシトリチル、tert-ブチルジメチルシリルおよびジメトキシトリチルからなる群から選択される。]

20

$$\text{G-T-O} \left[\begin{array}{c} \text{B}^{\text{P}} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X-P(=W)-O} \end{array} \right]_{n-1} \left[\begin{array}{c} \text{B}^{\text{P}} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X-P(=W)-O} \end{array} \right] \left[\begin{array}{c} \text{B}^{\text{P}} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X-P(=W)-O} \end{array} \right]_{p-1} \begin{array}{c} \text{B}^{\text{P}} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X-P(=W)-O} \\ \text{Q}^1 \end{array} \quad [\text{C-1}]$$

30

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

で表される化合物〔C-1〕を製造するための方法であって、反応促進剤として、第4級アンモニウム塩、第4級ピペリジニウム塩、および第4級ピロリジニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つの反応促進剤の存在下で行われることを特徴とする方法。

反応促進剤が、第４級アンモニウム塩および第４級ピロリジニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項１に記載の方法。

40

反応促進剤が、テトラC₁₋₁₈アルキルアンモニウムクロリドおよび1-C₁₋₁₈アルキル-1-C₁₋₁₈アルキルピロリジニウムクロリドより選択される少なくとも一つである、請求項1に記載の方法。

反応促進剤が、
テトラブチルアンモニウムクロリド、
テトラブチルアンモニウムブロミド、
ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、

50

トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、
コリンクロリド、
N，N，N－トリメチルブタン－1－アミノクロリド、および
1－ブチル－1－メチルピロリジニウムクロリド
からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項1に記載の方法。

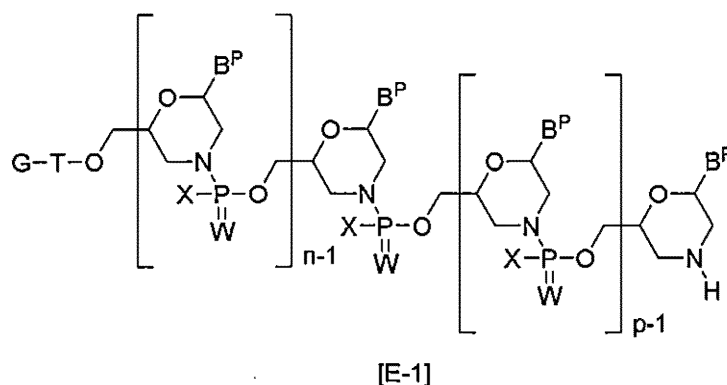
【請求項5】

反応促進剤が、テトラブチルアンモニウムクロリドおよび1－ブチル－1－メチルピロリジニウムクロリドからなる群より選択される少なくとも一つである請求項1に記載の方法。

【請求項6】

更に、請求項1に記載の方法で製造される化合物〔C－1〕を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加することにより、 Q^1 の脱離反応を同一系内で連続して実施して、次の一般式〔E－1〕：

【化5】



〔式中、 n 、 p 、 B^P 、 G 、 T 、 W および X は前記と同義である。〕

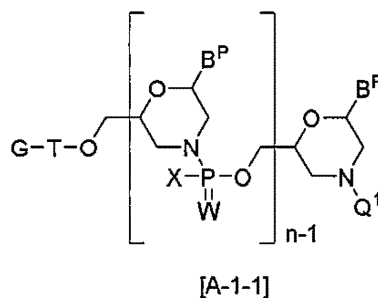
で表される化合物を形成することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

第4級アンモニウム塩、第4級ピペリジニウム塩および第4級ピロリジニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つの反応促進剤の存在下、

一般式〔A－1－1〕：

【化6】

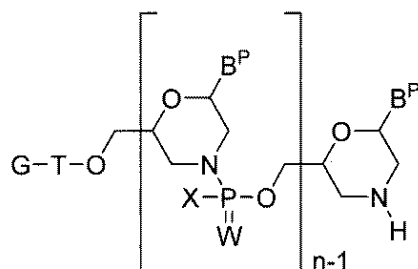


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G および T は前記と同義であり；
 n は、1～25である。]

の化合物より、 Q^1 を脱離して、

一般式 [A-1]：

【化7】



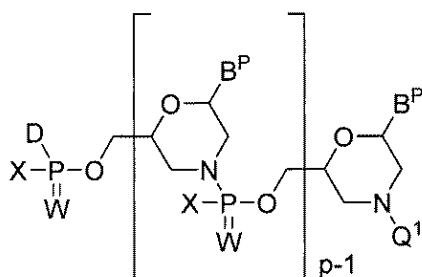
[A-1]

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、および n は前記と同義である。]

の化合物を形成し、該一般式 [A-1] の化合物と、

一般式 [B-1]：

【化8】



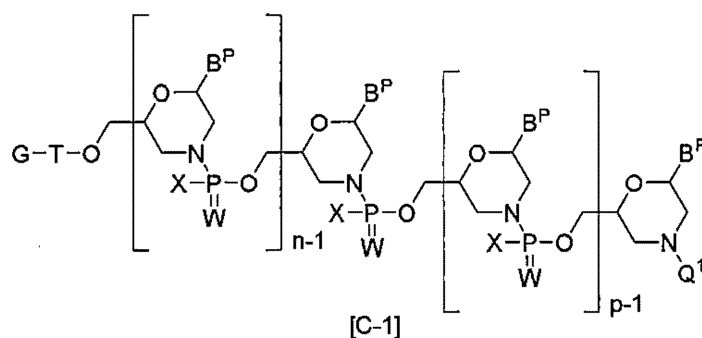
[B-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 D および p は前記と同義である。]

の化合物とを反応させて、

一般式 [C-1]：

【化9】



[C-1]

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

の化合物を調製する、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

反応促進剤が、
 テトラメチルアンモニウムクロリド
 テトラエチルアンモニウムクロリド、
 テトラプロピルアンモニウムクロリド、
 テトラブチルアンモニウムクロリド、
 テトラブチルアンモニウムブロミド、
 ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、
 トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、
 N，N，N－トリメチルブタン－1－アミノクロリド、および
 1－ブチル－1－メチルピロリジニウムクロリド

10

からなる群より選択される少なくとも1つであり、そして

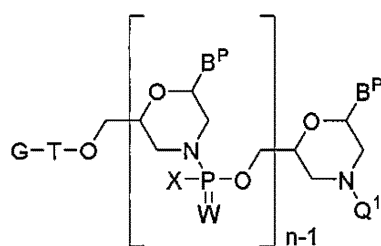
反応促進剤の量が前記一般式〔A－1〕の化合物1モルに対して、モル比で1倍量～100倍量の範囲内である、

請求項7に記載の方法。

【請求項9】

一般式〔A－1－1〕：

〔化10〕



〔A-1-1〕

20

〔式中、

Q¹が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして
 n、B^P、W、X、G、およびTが前記と同義である。〕

の化合物より、

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

Q¹を脱離することを含む、

請求項7または8に記載の方法。

【請求項10】

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

前記一般式〔C－1〕の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に供給
 してQ¹を脱離して一般式〔E－1〕の化合物を形成することを含む、

請求項7～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記一般式〔A－1－1〕の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に
 供給してQ¹を脱離して一般式〔A－1〕の化合物を形成し、そして、

前記一般式〔A－1〕の化合物を含有する溶液と前記一般式〔B－1〕の化合物を含有

40

50

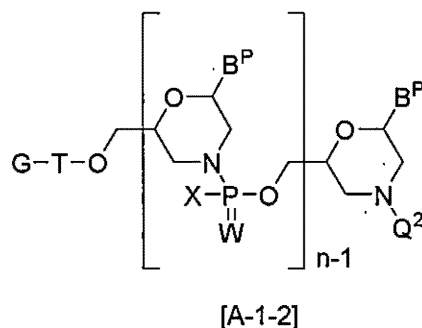
する溶液を次の流通反応器に供給して、前記一般式〔C-1〕の化合物を形成することを
含む、

請求項 7 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

一般式〔A-1-2〕：

〔化 11〕



10

〔式中、

20

B^P が、保護されていてもよい核酸塩基であり、該核酸塩基は、アデニン、グアニン、
ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシル、またはそれらの修飾塩基であって、該修
飾塩基は、シュドウラシル、3-メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5-アルキルシ
トシン、5-アルキルウラシル、5-ハロウラシル、6-アザピリミジン、6-アルキル
ピリミジン、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-（カル
ボキシヒドロキシメチル）ウラシル、5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラ
シル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒ
ポキサンチン、2,2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、
2-メチルグアニン、 N^6 -メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノ
メチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメ
チルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチル
チオ- N^6 -イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、
プリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミ
ダゾールおよびキサンチンからなる群から選択され；

30

Q^2 が、Hであるか、または酸性条件下で脱離可能な基であり、該酸性条件下で脱離可
能な基が、トリチル、モノメトキシトリチル、tert-ブチルジメチルシリルおよびジ
メトキシトリチルからなる群から選択され；

Wが、酸素原子であり；

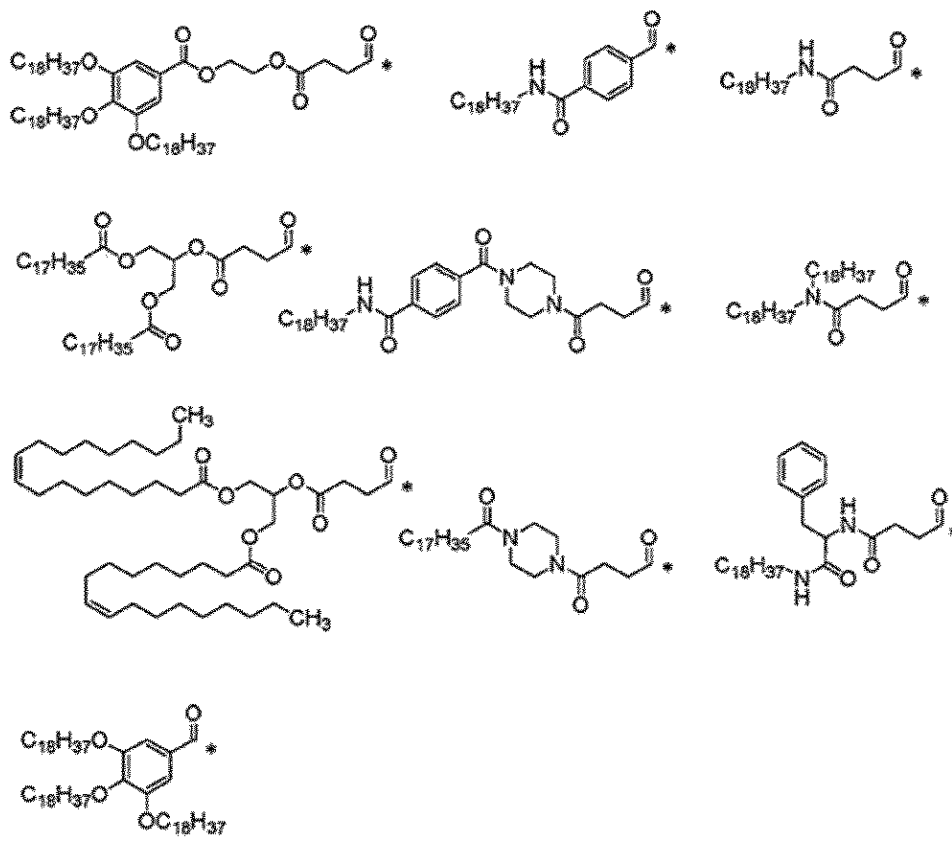
Xが、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノであり；

Gが、下記の式：

40

50

【化 1 2】



10

20

【式中、

＊はTとの結合位置を表す。】 かなる群より選択され；

Tが、単結合であり；

nが、1～25である。】

の化合物。

30

【請求項 1 3】

保護されている核酸塩基が、該核酸塩基のアミノ基または水酸基が保護基で保護された核酸塩基であり、アミノ基の保護基が、それぞれ独立して、ベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、4-tert-ブチルフェノキシアセチル、4-イソプロピルフェノキシアセチル、および（ジメチルアミノ）メチレンかなる群から選択され、水酸基の保護基が、それぞれ独立して、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、フェニルスルホニルエチル、メチルスルホニルエチル、トリメチルシリルエチル、置換可能な任意の位置で1～5個の電子吸引性基で置換されていてもよいフェニル、ジフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルフェニルカルバモイル、1-ピロリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル、4-（tert-ブチルカルボキシ）ベンジル、4-〔（ジメチルアミノ）カルボキシ〕ベンジル、および4-（フェニルカルボキシ）ベンジルかなる群から選択される、請求項1～11のいずれかに記載の方法または請求項12に記載の化合物。

40

【請求項 1 4】

有効成分として、第4級アンモニウム塩、第4級ピペリジニウム塩および第4級ピロリジニウム塩かなる群より選択される少なくとも1つを含んでなる、オリゴ核酸合成用反応促進剤。

【請求項 1 5】

有効成分として、第4級アンモニウム塩および第4級ピロリジニウム塩かなる群より

50

選択される少なくとも一つを含んでなる、請求項 14 に記載のオリゴ核酸合成用反応促進剤。

【請求項 16】

有効成分として、テトラ C₁₋₁₈ アルキルアンモニウムクロリドおよび 1-C₁₋₁₈ アルキル-1-C₁₋₁₈ アルキルピロリジニウムクロリドより選択される少なくとも一つを含んでなる、請求項 14 に記載のオリゴ核酸合成用反応促進剤。

【請求項 17】

有効成分として、
テトラメチルアンモニウムクロリド、
テトラエチルアンモニウムクロリド、
テトラプロピルアンモニウムクロリド、
テトラブチルアンモニウムクロリド、
テトラブチルアンモニウムブロミド、
ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、
トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、
N, N, N-トリメチルブタン-1-アミノクロリド、および
1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド
からなる群より選択される少なくとも一つを含んでなる、請求項 14 に記載のオリゴ核酸合成用反応促進剤。

【請求項 18】

有効成分として、テトラブチルアンモニウムクロリドおよび 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドからなる群より選択される少なくとも一つを含んでなる、請求項 14 に記載のオリゴ核酸合成用反応促進剤。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法に用いるための、請求項 14 ~ 18 のいずれかに記載のオリゴ核酸合成用反応促進剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なオリゴ核酸化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

オリゴ核酸化合物の製造方法として、固相法と液相法が知られている。固相法は固相担体に担持された基質と反応試薬を含む溶液とを接触させながら核酸を伸長する不均一系の反応方法である。固相法ではフィルター付きの反応容器を使用して、容器内で反応を行う、いわゆるバッチ法が使用される（例えば、非特許文献 1、特許文献 1 を参照。）。また、核酸自動合成機（例えば、DNA、RNA シンセサイザー）のように、固相担体をカラムに入れて、そのカラムに反応試薬を含む溶液を流すことで反応させる擬似的なフロー合成法も知られている。

一方、液相法は基質と反応試薬の両方を含む溶液中で反応させることによって核酸を伸長する均一系の反応方法である。液相法も容器内で反応を行うバッチ法が使用される（例えば、特許文献 2、特許文献 3 を参照。）。

【0003】

固相法、液相法、バッチ法、擬似的なフロー合成法のいずれの場合であっても、オリゴ核酸化合物の化学的合成法では、核酸化合物上の酸素原子またはアミノ基の保護基を除去する「脱保護」反応と、脱保護されて反応できるようになった酸素原子または窒素原子とリン原子との結合形成を行う「縮合」反応を何度も繰り返すことで核酸を伸長していく。

なかでも、リン原子と酸素原子または窒素原子との結合形成を行う「縮合」反応における反応効率や反応速度を制御することはオリゴ核酸化合物の製造において非常に重要であり、この縮合反応の条件はオリゴ核酸化合物の製造期間に大きなインパクトを与える要素

となる。

【0004】

固相法は固相担体と溶液との不均一系の反応であるため、固相担体による立体障害が原因で縮合反応の反応性が落ちることが知られている。固相担体としては、一般的にポリスチレン樹脂が使用されるが、反応中は使用する反応溶媒によって膨潤し、乾燥状態よりその体積が大きくなる。その膨潤度は反応溶媒に依存する。

したがって、固相法における縮合反応の反応効率および反応速度は使用する反応溶媒に依存する。特に、ポリスチレン樹脂はオリゴ核酸化合物の合成に一般的に使用されるアセトニトリルのような極性溶媒では、膨潤度がそれほど大きくなく、固相法において極性溶媒を使用するということは、縮合反応の反応効率および反応速度を向上するという側面から好ましいとはいえない。

10

【0005】

一方、均一系の反応方法としては、液相法と疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた合成法が知られている。

液相法は、基質と反応試薬の両方を含む溶液中で反応させる均一系の反応方法であり、固相法と比較して反応効率は高く、反応速度は速いが、不純物となる反応試薬や反応溶媒を除去するため、カラム精製などが必要となる。

疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた合成法は、液相法と同様、均一系で反応することができるため、固相法と比較して反応効率は高く、反応速度は速い。さらに、反応後、反応混合物から目的とする化合物を析出させることで不要な反応試薬や反応溶媒を除去することができる（例えば、特許文献4を参照。）。

20

これらの均一系の反応方法では、縮合反応においてクロロホルムのような非極性溶媒が使用されているが、例えば、モルホリノ核酸の合成で報告されているように（例えば、特許文献5を参照。）、非極性溶媒中での縮合反応は非常に長い時間を必要とするため、均一系の反応において非極性溶媒を使用するということは、縮合反応の反応効率および反応速度を向上するという側面から好ましいとはいえない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】国際公開公報第1991/09033A1

30

【文献】国際公開公報第2014/077292A1

【文献】国際公開公報第2013/122236A1

【文献】日本特許第5548852号

【文献】国際公開公報第2016/060135A1

【非特許文献】

【0007】

【文献】Acc. Chem. Res., Vol. 24, 278-284, 1991

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

40

本発明の目的は、オリゴ核酸化合物の製造期間を短縮しうる、新規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】

【0009】

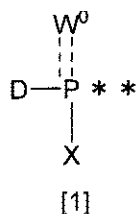
本発明者らは、オリゴ核酸化合物の縮合反応において、反応促進剤を使用することにより、効率よくリン結合を形成しうることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

本発明は、例えば、水酸基または1級のもしくは2級のアミノ基を有する化合物[A]と次の一般式[1]：

50

【化 1】



[式中、

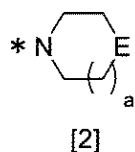
＊＊は化合物 [B] の残基との結合位置を表し；

D はハロゲン、5 ～ 6 員の飽和環状アミノまたはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノを表し；

W⁰ は孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表し；および

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

【化 2】



[式中、

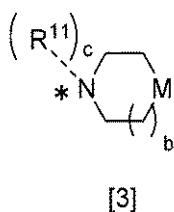
＊は P との結合位置を表し；

a は 0 ～ 2 の整数を表し；

E は CH₂、CH - A¹ または N - A² を表し；

A¹ は C₁ - 6 アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ (C₁ - 6 アルキル) アミノ - C₁ - 6 アルキル、ジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ - C₁ - 6 アルキル、トリ (C₁ - 6 アルキル) アンモニオ - C₁ - 6 アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、ジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、トリ (C₁ - 6 アルキル) アンモニオ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノで置換されているアミノまたは次の一般式 [3]：

【化 3】



[式中、

＊は E との結合位置を表し；

b は 0 ～ 2 の整数を表し；

c は 0 または 1 を表し；

R¹¹ は C₁ - 6 アルキルを表し；

M は CH₂、酸素原子、硫黄原子または N - (塩基性条件下で脱離可能な基) を表す。)

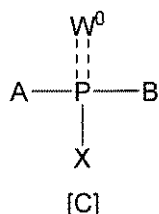
で表される置換基 (以下、「置換基 [3]」という。) を表し；および

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

で表される置換基(以下、「置換基[2]」という。)を表す。]

で表されるリン原子を含む置換基(以下、「置換基[1]」という。)を有する化合物[B]を縮合反応に付し、次の一般式[C]:

【化4】



10

(式中、

W^0 およびXは前記と同義であり;

Aは化合物[A]から当該化合物が有する水酸基または1級もしくは2級のアミノ基の1個の水素原子を除いた残基を表し;および

Bは化合物[B]から置換基[1]を除いた残基を表す。)

20

で表される化合物(以下、「化合物[C]」いう。)を製造するための方法であって、反応促進剤として、第4級アンモニウム塩、第4級イミダゾリウム塩、第4級モルホリニウム塩、第4級ホスホニウム塩、第4級ピペリジニウム塩、第4級ピリジニウム塩、第4級ピロリジニウム塩、及び第4級スルホニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つの存在下で、行われることを特徴とする方法を挙げることができる。

【発明の効果】

【0011】

オリゴ核酸化合物は、2個~複数個のヌクレオシドユニットがリン結合を介して連なった構造を有する化合物である。オリゴ核酸化合物を製造するためには、何度も縮合反応を行い、隣接するヌクレオシドユニット間でリン結合を形成する必要がある。

30

本発明によれば、効率的にリン結合を形成しうるため、結果的にオリゴ核酸化合物の製造時間を短くすることが期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、連続反応に使用する反応器の模式図を例示したものである。F-1~F-5は溶液容器を示し、P-1~P-5はポンプを示し、R-1~R-4は流通反応器を示し、そしてS-1~S-5は供給流路を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、水酸基または1級もしくは2級のアミノ基を有する化合物[A]と置換基[1]を有する化合物[B]を縮合反応に付し、化合物[C]を製造するための方法であって、反応促進剤として、第4級アンモニウム塩、第4級イミダゾリウム塩、第4級モルホリニウム塩、第4級ホスホニウム塩、第4級ピペリジニウム塩、第4級ピリジニウム塩、第4級ピロリジニウム塩、及び第4級スルホニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つの存在下で行われることを特徴とする。

40

【0014】

(A) 化合物[A]について

本製造方法で使用しうる化合物[A]としては、例えば、水酸基または1級もしくは2級のアミノ基を有する化合物を挙げることができる。

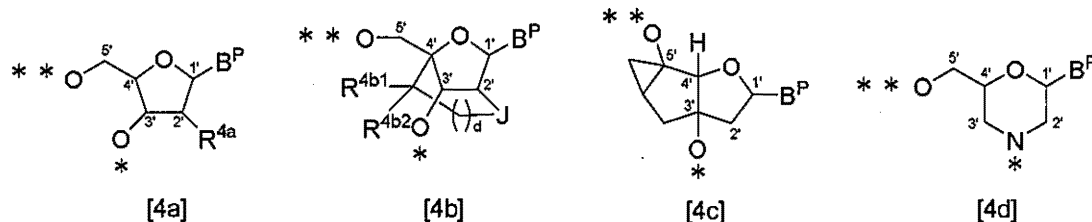
【0015】

50

化合物 [A] の具体的な態様の 1 つとしては、その分子内に 1 個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物を挙げることができる。具体的には、1 個～50 個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が適当であり、1 個～30 個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が好ましく、1 個～25 個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物がより好ましい。

化合物 [A] に含まれるヌクレオシドユニットとしては、例えば、次の一般式 [4a] ～ [4d] :

【化 5】



【式中、

* は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの 5' 位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 次の一般式 [6] :

【化 6】



(式中、

* は化合物 [A] の残基との結合位置を表し ;

G は、

(1) ケイ素置換基、

(2) 長鎖アルキル-カルボニル、

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

(4) 次の一般式 [7] :

【化 7】



(式中、

* は T との結合位置を表し ;

Z は、

(1) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - オキシ、

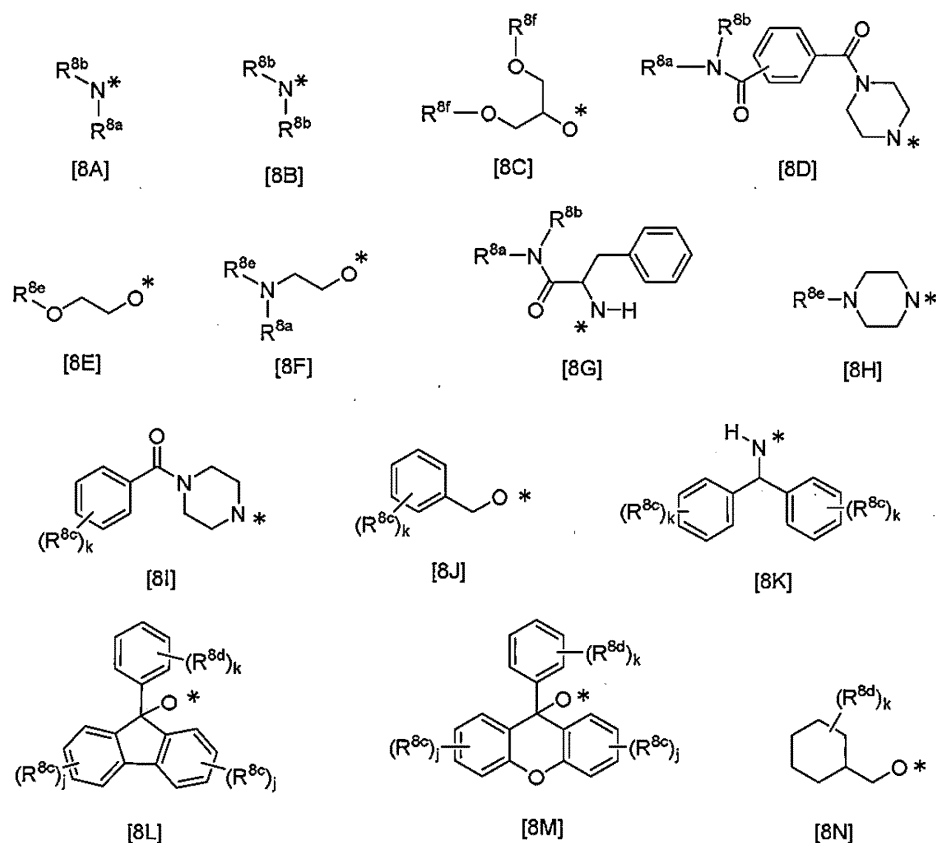
(2) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - アミノ、

(3) 長鎖アルキルオキシ、

(4) 固相担体または

(5) 次の一般式 [8A] ～ [8N] :

【化 8】



(式中、

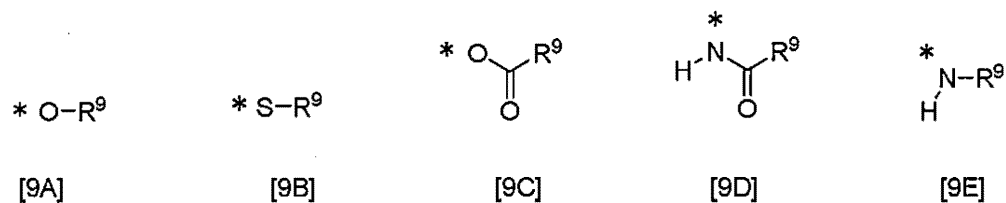
*はLとの結合位置を表し；

jは0～4の整数を表し；

kは0～5の整数を表し；

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

【化 9】



(式中、

*は結合位置を表し；および

 R^9 は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルを表す。)

で表される置換基（以下、それぞれ「置換基[9A]」、「置換基[9B]」、「置換基[9C]」、「置換基[9D]」、「置換基[9E]」という。）を表し；

ある場合、Tは単結合である。)

で表される置換基（以下、「置換基 [6]」という。）との結合位置を表し；

＊＊は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 置換基 [6] との結合位置を表し；

dは0または1を表し；

B^Pは保護されていてもよい核酸塩基を表し；

R^{4a}は水素原子、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、C₁–6アルキル、C₁–6アルコキシ、C₁–6アルコキシ–C₁–6アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノを表し；

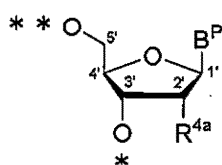
R^{4b1}およびR^{4b2}は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはC₁–6アルキルを表すか、R^{4b1}とR^{4b2}とが隣接する炭素原子と一緒にあって、カルボニルを形成し；および

Jは酸素原子またはN–R^{4b3}（R^{4b3}は、C₁–6アルキルを表す。）を表す。]で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット [4a]」、「ヌクレオシドユニット [4b]」、「ヌクレオシドユニット [4c]」、「ヌクレオシドユニット [4d]」という。）を挙げることができる。

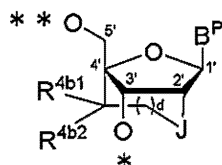
[0016]

ヌクレオシドユニット [4a] ~ [4d] の好ましい態様としてはそれぞれ、例えば、次の一般式 [4a1] ~ [4d1]：

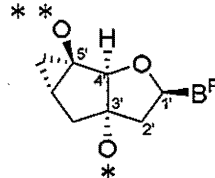
[化12]



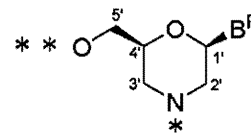
[4a1]



[4b1]



[4c1]



[4d1]

[式中、

d、B^P、J、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

＊は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 置換基 [6] との結合位置を表し；および

＊＊は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 水素原子との結合位置または

(3) 置換基 [6] との結合位置を表す。]

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット [4a1]」、「ヌクレオシドユニット [4b1]」、「ヌクレオシドユニット [4c1]」、「ヌク

10

20

30

40

50

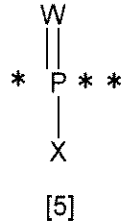
レオシドユニット「4 d 1」』という。)を挙げることができる。

【0017】

化合物[A]がその分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されていることが好ましい。

化合物[A]を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、それぞれ同一または異なって、例えば、次の一般式[5]：

【化13】



10

[式中、

Xは前記と同義であり；

*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子または3'位の窒素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表し；および

20

Wは孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表す。]

で表される結合（以下、「リン結合[5]』という。）を挙げることができる。

Wは、好ましくは酸素原子または硫黄原子を表し、更に好ましくは酸素原子を表す。

【0018】

以下に、化合物[A]の代表例を示す。

【0019】

(A-1) 1個～複数個のヌクレオシドユニット「4 d」で構成される化合物[A]

前記一般式「4 d」で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

*が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

30

(2) 水素原子との結合位置であり；

**が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基[6]との結合位置である。

【0020】

化合物[A]の態様の1つとしては、例えば、5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子が、例えば、置換基[6]で置換されている化合物を挙げることができる。

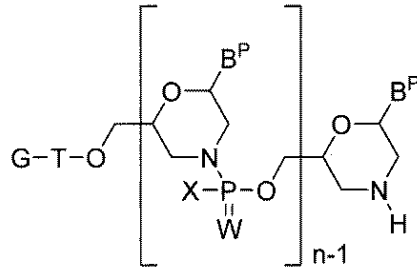
40

その場合、化合物[A]を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合[5]を挙げることができる。但し、前記一般式[5]で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

【0021】

より具体的な化合物[A]の態様としては、例えば、次の一般式[A-1]：

【化 1 4】



[A-1]

10

[式中、

 B^P 、G、T、XおよびWは前記と同義であり；および

nは1～50の整数を表す。]

で表される化合物（以下、「化合物 [A-1]」という。）を挙げることができる。

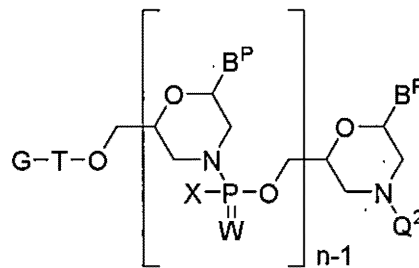
nは1～50の整数が適当であり、1～30の整数が好ましく、1～25の整数がより好ましい。

より具体的な化合物 [A] の態様としては、例えば、次の一般式 [A-1-2]：

式 [A-1-2]：

20

【化 1 5】



[A-1-2]

30

[式中、

 B^P が、保護されていてもよい核酸塩基であり； Q^2 が、Hであるか、または酸性条件下で脱離可能な基であり；

Wは、孤立電子対、酸素原子、または硫黄原子を表し、好ましくは酸素原子または硫黄原子を表し、更に好ましくは酸素原子を表し；

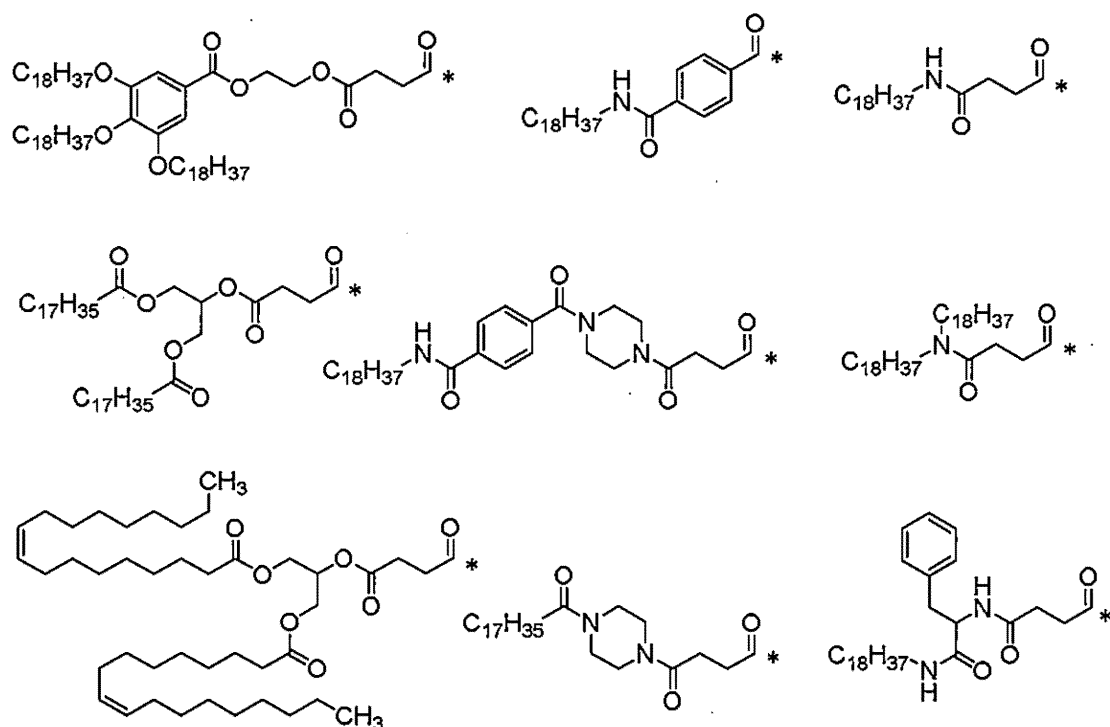
X、ジ（C1～6アルキル）アミノであり；

40

Gが、下記の式：

50

【化 16】



10

20

【式中、

＊はTとの結合位置を表す。】 からなる群より選択され；

Tが、単結合であり；

nは、1～25である。】

の化合物が挙げられる。

30

【0022】

(A-2) ヌクレオシドユニット〔4a〕、ヌクレオシドユニット〔4b〕およびヌクレオシドユニット〔4c〕からなる群から選択される1個～複数個のヌクレオシドユニットで構成される化合物〔A〕

前記一般式〔4a〕、〔4b〕および〔4c〕で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

＊が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基〔6〕との結合位置であり；

40

＊＊が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 水素原子との結合位置である。

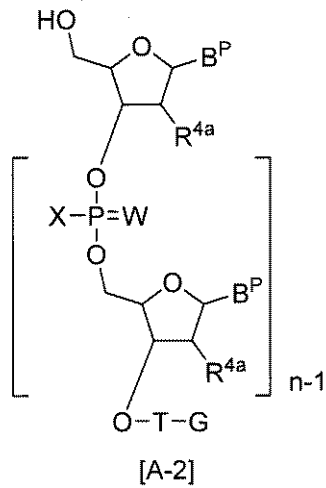
【0023】

化合物〔A〕の態様の1つとしては、例えば、3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子が、例えば、置換基〔6〕で置換されている化合物を挙げることができる。

その場合、化合物〔A〕を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合は、例えば、リン結合〔5〕が適当である。但し、前記一般式〔5〕で表されるリン結合において、＊および＊＊の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子を表し、もう一方は前記ヌク

50

レオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。
より具体的な化合物〔A〕の態様としては、例えば、次の一般式〔A-2〕：
〔化17〕



10

〔式中、

n 、 B^P 、 G 、 R^{4a} 、 T 、 X および W は前記と同義である。]

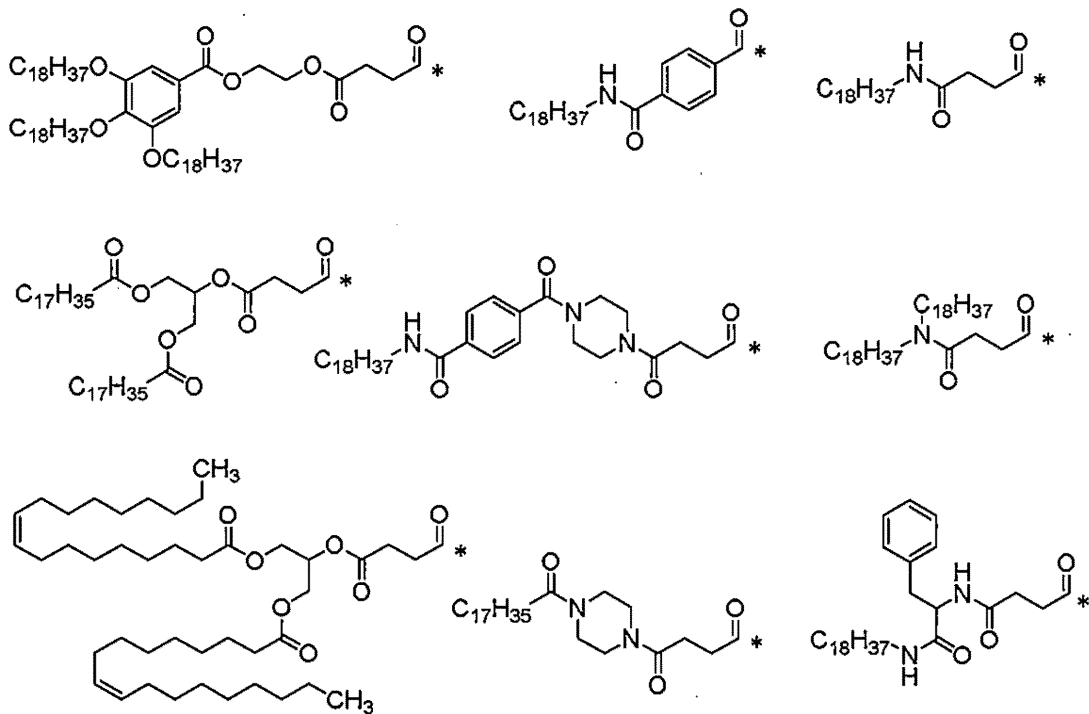
20

で表される化合物（以下、「化合物〔A-2〕」という。）を挙げることができる。

〔0024〕

化合物〔A-1〕および化合物〔A-2〕における置換基〔7〕の具体例としては、例えば、以下の置換基を挙げることができる。

〔化18〕



30

40

〔式中、

50

＊はTとの結合位置を表す。]

【0025】

(B) 化合物[B]について

本製造方法で使用する化合物[B]としては、例えば、置換基[1]を有する化合物を挙げることができる。

【0026】

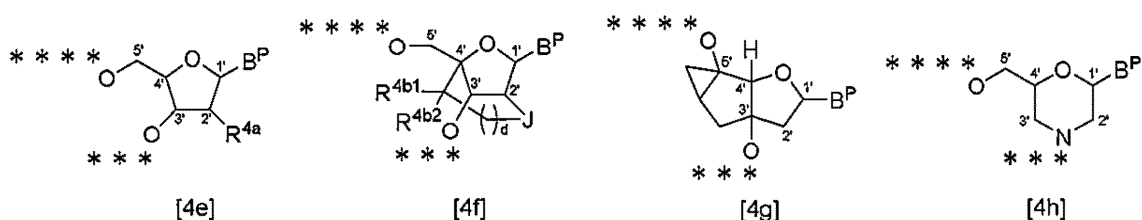
化合物[B]の具体的な態様の1つとしては、例えば、その分子内に1個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物を挙げることができる。より具体的には、1個～10個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が適当であり、1個～7個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が好ましく、1個～5個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物がより好ましい。

10

【0027】

化合物[B]に含まれるヌクレオシドユニットとしては、例えば、次の一般式[4e]～[4h]：

【化19】



20

[式中、

d、B^P、J、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

***は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基[1]との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；

****は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基[1]との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。]

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット[4e]」、「ヌクレオシドユニット[4f]」、「ヌクレオシドユニット[4g]」、「ヌクレオシドユニット[4h]」という。）を挙げることができる。

【0028】

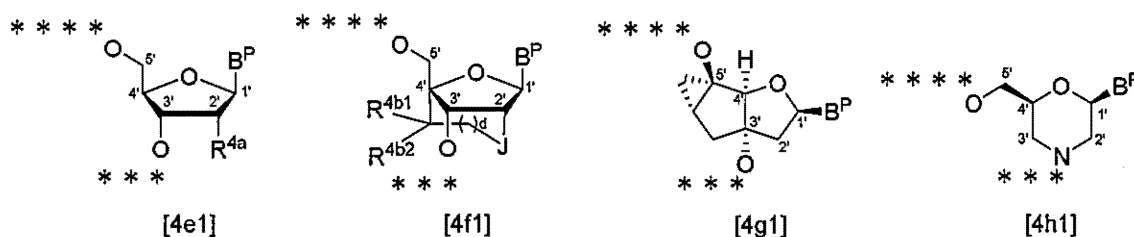
ヌクレオシドユニット[4e]～[4h]の好ましい態様としてはそれぞれ、例えば、次の一般式[4e1]～[4h1]：

30

40

50

【化 20】



10

〔式中、

d、B^P、J、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

***は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基〔1〕との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；および

****は、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子もしくは3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置、

(2) 置換基〔1〕との結合位置または

(3) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。]

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット〔4e1〕」、「ヌクレオシドユニット〔4f1〕」、「ヌクレオシドユニット〔4g1〕」、「ヌクレオシドユニット〔4h1〕」という。）を挙げることができる。

【0029】

化合物〔B〕がその分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されていることが好ましい。

30

その場合、化合物〔B〕を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合〔5〕を挙げることができる。但し、前記一般式〔5〕で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

【0030】

以下に、化合物〔B〕の代表例を示す。

【0031】

(B-1) 1個～複数個のヌクレオシドユニット〔4h〕で構成される化合物〔B〕

前記一般式〔4h〕で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

***が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置であり；

****が、

(1) 隣接するヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子と結合しているリン結合との結合位置または

(2) 置換基〔1〕との結合位置である。

【0032】

化合物〔B〕の態様の1つとしては、例えば、3'末端側のヌクレオシドユニットの3'

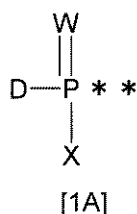
50

位の窒素原子が酸性条件下で脱離可能な基で置換されている化合物を挙げることができる。

その場合、化合物〔B〕を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合〔5〕を挙げることができる。但し、前記一般式〔5〕で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

また、化合物〔B〕の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子には、次の一般式〔1A〕：

〔化21〕



10

〔式中、

D、WおよびXは前記と同義であり；および

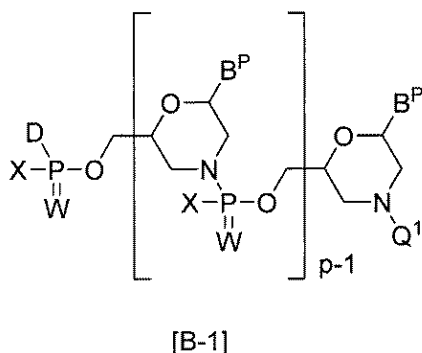
**は化合物〔B〕の残基との結合位置を表す。〕

20

で表されるリン原子を含む置換基を有することが適当である。

より具体的な化合物〔B〕の態様としては、例えば、次の一般式〔B-1〕：

〔化22〕



30

〔式中、

B^P、D、XおよびWは前記と同義であり；

pは1～10の整数を表し；および

Q¹は酸性条件下で脱離可能な基を表す。〕

で表される化合物（以下、「化合物〔B-1〕」という。）を挙げることができる。

なお、pは1～10の整数が適当であり、1～7の整数が好ましく、1～5の整数がより好ましい。

40

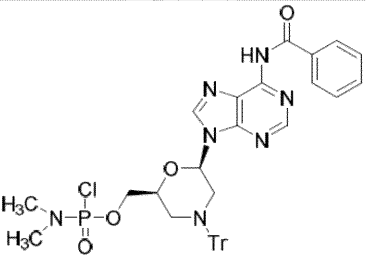
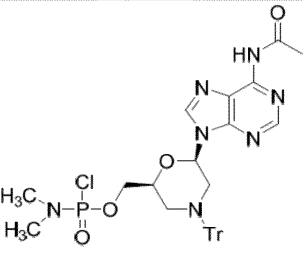
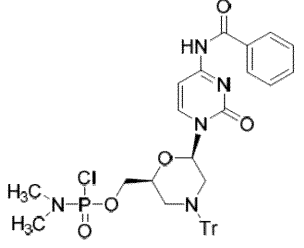
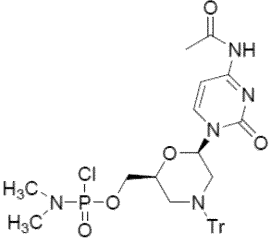
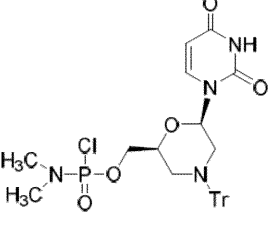
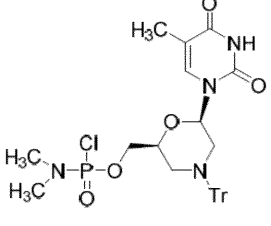
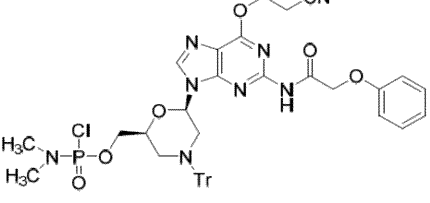
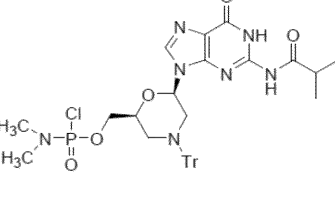
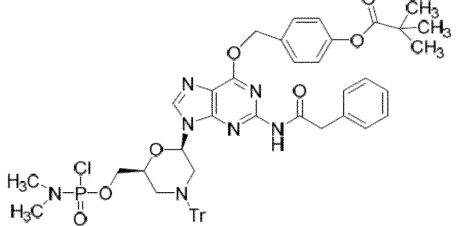
〔0033〕

p=1である、化合物〔B-1〕の具体例としては、例えば、以下の表1に記載の化合物を挙げることができる。

〔0034〕

50

【表 1】

略号	化学構造	略号	化学構造
m o r A		m o r A - 2	
m o r C		m o r C - 2	
m o r U		m o r T	
m o r G		m o r G - 2	
m o r G - 3			

【 0 0 3 5 】

(B-2) ヌクレオシドユニット [4 e]、ヌクレオシドユニット [4 f] およびヌクレオシドユニット [4 g] からなる群から選択される 1 個～複数個のヌクレオシドユニットで構成される化合物 [B]

前記一般式 [4 e]、[4 f] および [4 g] で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

- ***が、
- (1) 隣接するヌクレオシドユニットの 3' 位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または
 - (2) 置換基 [1] との結合位置であり；

- ****が、
- (1) 隣接するヌクレオシドユニットの 5' 位の酸素原子と結合しているリン結合との結合位置または
 - (2) 酸性条件下で脱離可能な基との結合位置である。

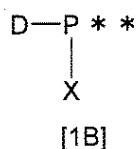
【0036】

化合物[B]の態様の1つとしては、例えば、5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子が、酸性条件下で脱離可能な基で置換されている化合物を挙げることができる。

この場合、化合物[B]を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合としては、例えば、それぞれ同一または異なって、リン結合[5]を挙げることができる。但し、前記一般式[5]で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。

また、化合物[B]の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子には、次の一般式[1B]：

【化23】



[式中、

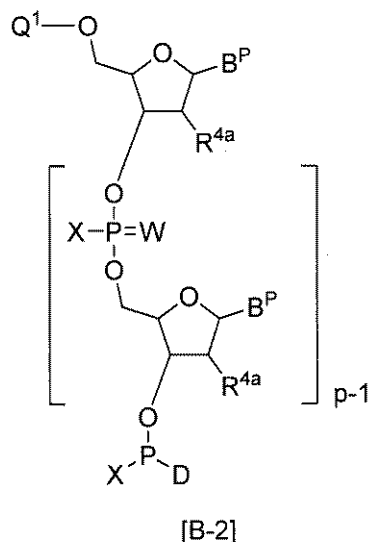
DおよびXは前記と同義であり；および

**は化合物[B]の残基との結合位置を表す。]

で表されるリン原子を含む置換基を有することが適当である。

より具体的な化合物[B]の態様の1つとしては、例えば、次の一般式[B-2]：

【化24】



[式中、

p、B^p、D、Q¹、R^{4a}、XおよびWは前記と同義である。]

で表される化合物（以下、「化合物[B-2]」という。）を挙げることができる。

【0037】

p=1である、化合物[B-2]の具体例としては、例えば、以下の表2に記載の化合物を挙げることができる。表2中のDMTrはジメトキシトリチルを表し、TBDMsはtert-ブチルジメチルシリルを表す。

【0038】

10

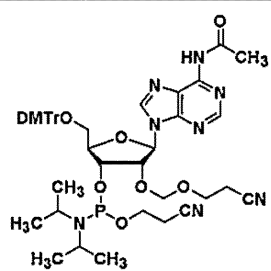
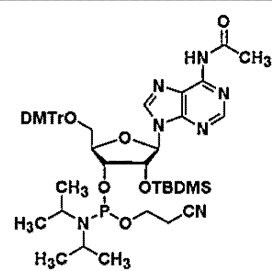
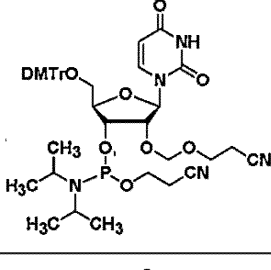
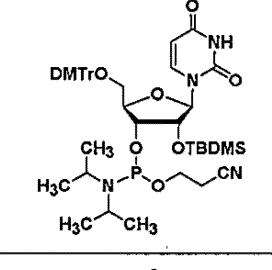
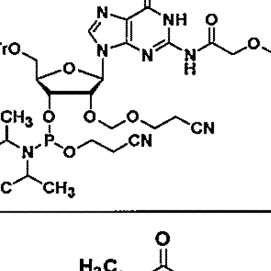
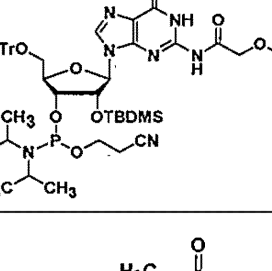
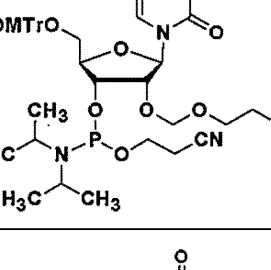
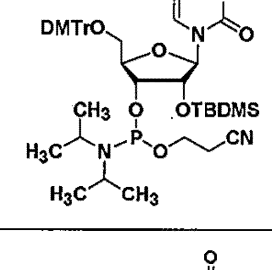
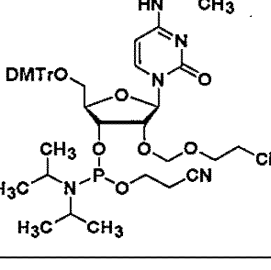
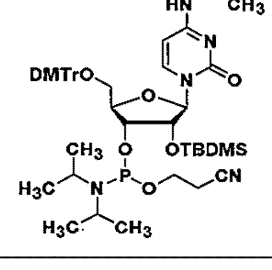
20

30

40

50

【表 2】

10

20

30

40

【0039】

(C) 化合物 [C] について

化合物 [C] としては、例えば、化合物 [A] と化合物 [B] とを縮合反応に付すことにより製造しうる化合物を挙げることができる。

【0040】

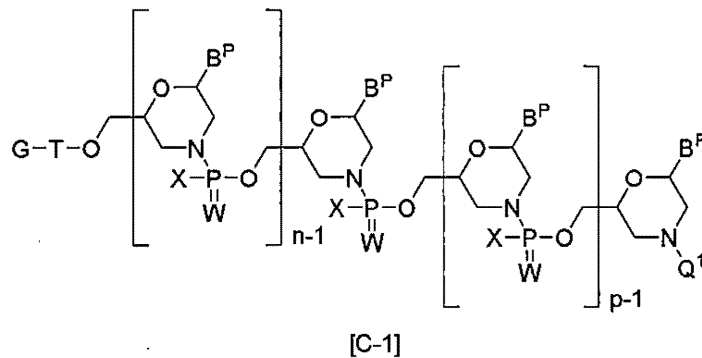
以下に、化合物 [C] の代表例を示す。

【0041】

(C-1) 1個～複数個のヌクレオシドユニット [4d] および1個～複数個のヌクレオシドユニット [4h] から構成される化合物 [C]

50

具体的な化合物 [C] の態様としては、例えば、次の一般式 [C-1] :
【化 25】



10

【式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 T 、 W および X は前記と同義である。】

で表される化合物（以下、「化合物 [C-1] 」という。）を挙げることができる。

後述するが、化合物 [A-1] と化合物 [B-1] を反応させることにより化合物 [C-1] を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば、リン結合 [5] を挙げることができる。但し、前記一般式 [5] で表されるリン結合において、*および**の一方はヌクレオシドユニットの 3' 位の窒素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの 5' 位の酸素原子との結合位置を表す。

20

【0042】

(C-2) ヌクレオシドユニット [4a]、ヌクレオシドユニット [4b] およびヌクレオシドユニット [4c] からなる群から選択される 1 個～複数個のヌクレオシドユニットならびにヌクレオシドユニット [4e]、ヌクレオシドユニット [4f] およびヌクレオシドユニット [4g] からなる群から選択される 1 個～複数個のヌクレオシドユニットから構成される化合物 [C]

【0043】

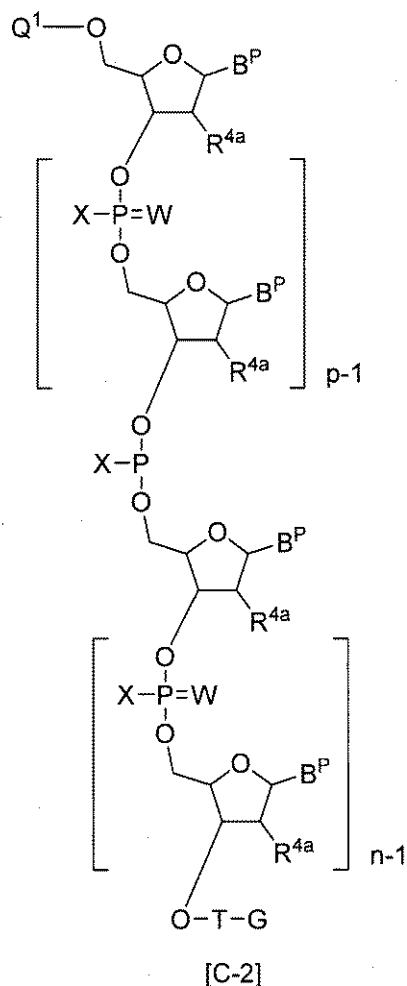
具体的な化合物 [C] の態様の 1 つとしては、例えば、次の一般式 [C-2] :

30

40

50

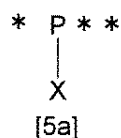
【化 2 6】



[式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。]
 で表される化合物（以下、「化合物 [C-2]」という。）を挙げることができる。
 後述するが、化合物 [A-2] と化合物 [B-2] を反応させることにより化合物 [C-2] を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば、次の一般式 [5a] :

【化 2 7】



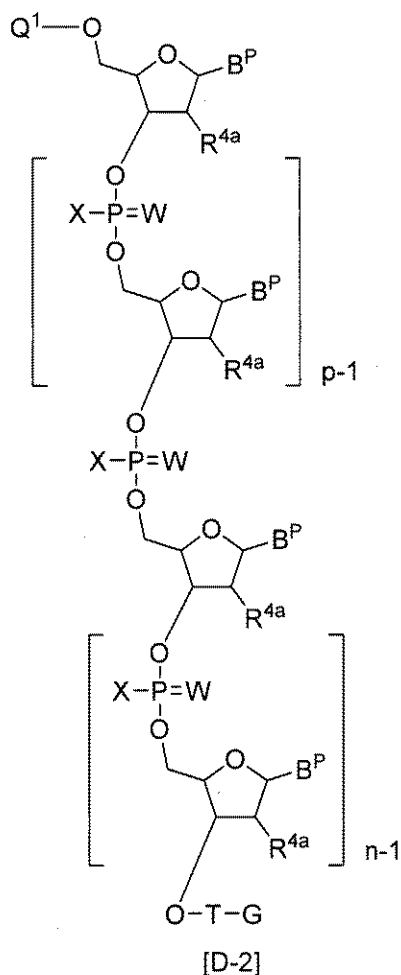
[式中、

X は前記と同義であり；および
 ＊および＊＊の一方はヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子との結合位置を表す。]
 で表されるリン原子を含む結合（以下、「リン結合 [5a]」という。）を挙げることができる。

【0044】

化合物 [C-2] を酸化剤と反応させることによって、その分子内のリン結合上のリン原子が酸化された次の一般式 [D-2] :

【化 28】



【式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。】
 で表される化合物（「化合物 [D-2]」という。）に変換することができる。

【0045】

（D）用語の説明

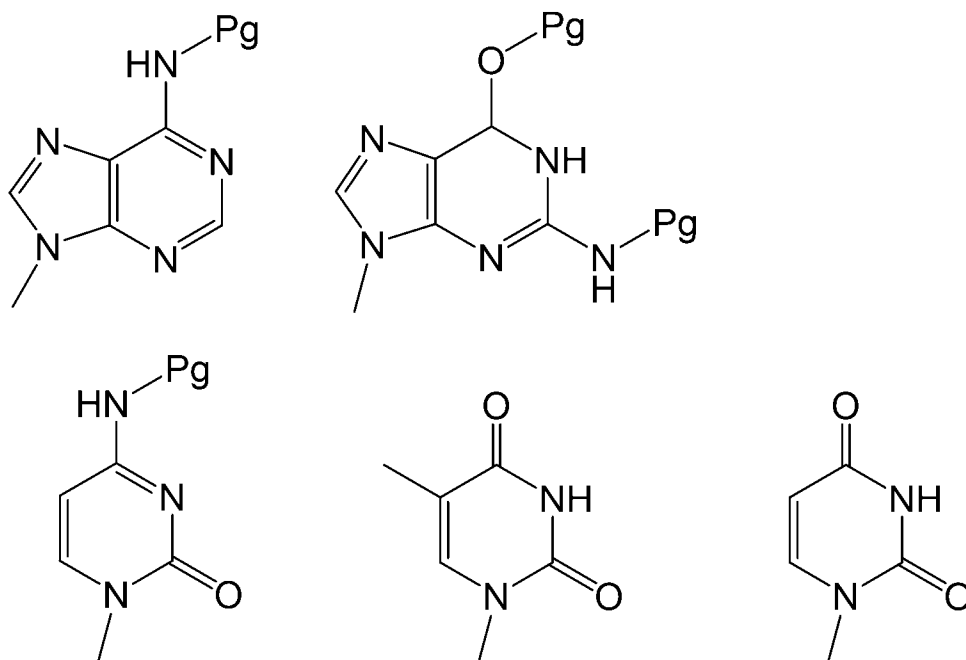
ここで、「核酸塩基」としては、例えば、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルまたはそれらの修飾塩基を挙げることができる。かかる修飾塩基としては、例えば、シュードウラシル、3-メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5-アルキルシトシン（例えば、5-メチルシトシン）、5-アルキルウラシル（例えば、5-エチルウラシル）、5-ハロウラシル（5-プロモウラシル）、6-アザピリミジン、6-アルキルピリミジン（6-メチルウラシル）、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシメチル）ウラシル、5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒポキサンチン、2,2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、 N^6 -メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメチルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチルチオ- N^6 -イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、プリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミダゾール、キサンチンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。但し、 B^P に係る核酸塩基のアミノ基または水酸基は保護されていてもよい。

本明細書において使用される「保護されていてもよい核酸塩基」は、保護されていない「核酸塩基」および保護されている「核酸塩基」の両方を包含し、例えば、アミノ基および／または水酸基が保護されていないまたは保護されている、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルなどが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、核酸の保護基として使用されるものであれば特に制限されず、具体的には、例えば、ベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、フェニルアセチル、フェノキシアセチル、4-tert-ブチルフェノキシアセチル、4-イソプロピルフェノキシアセチル、(ジメチルアミノ)メチレンを挙げることができる。アミノ基の保護基としては、ベンゾイル、アセチル、フェニルアセチル、4-tert-ブチルフェノキシアセチルが好ましい。水酸基の保護基としては、例えば、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、フェニルスルホニルエチル、メチルスルホニルエチル、トリメチルシリルエチル、置換可能な任意の位置で1～5個の電子吸引性基で置換されていてもよいフェニル、ジフェニルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、メチルフェニルカルバモイル、1-ピロリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジル、4-[(ジメチルアミノ)カルボキシ]ベンジル、4-(フェニルカルボキシ)ベンジルを挙げることができる(例えば、国際公開公報第2009/064471A1を参照。)。水酸基の保護基としては、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジルが好ましい。グアニンの6位水酸基の保護基は、2-シアノエチルが好ましい。

一実施形態において、保護されている核酸塩基としては、例えば以下に示すものが挙げられる。

【化29】



[式中、Pgは保護基を示す]。

より具体的な保護されている核酸塩基の態様としては、アミノ基がベンゾイルで保護されたアデニン(A^{Bz})、アミノ基がベンゾイルで保護されたシトシン(C^{Bz})、水酸基が2-シアノエチルで保護され、そしてアミノ基がフェノキシアセチルで保護されたグアニン(G^{CE, Pac})などが挙げられるが、これらに限定されない。

「長鎖アルキル」は、例えば、直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～300のアルキルを示し、好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～100のアルキルを示し、より好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～30のアルキルを示す。

「長鎖アルキル-カルボニル」および「長鎖アルキルオキシ」の「長鎖アルキル」部分

は、前記「長鎖アルキル」と同じものを挙げるができる。

「長鎖アルケニル」例えば、直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～300のアルケニルを示し、好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～100のアルケニルを示し、より好ましくは直鎖状または分枝鎖状の炭素数10～30のアルケニルを示す。

「長鎖アルケニルオキシ」および「長鎖アルケニルカルボニル」の「長鎖アルケニル」部分は、前記「長鎖アルケニル」と同じものを挙げるができる。

「ハロゲン」は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

「5～6員の飽和環状アミノ」としては、例えば、環構成原子として、O又はSを1個有していてもよい、Nを1個又は2個有する5員～6員の飽和環状アミノ基、具体的には、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、1-テトラヒドロピリミジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ホモピペラジニル、オキサゾリジン-3-イルを挙げるができる。

「C₁₋₆アルキル」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキルを示し、具体的には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルを挙げるができる。

「C₁₋₆アルコキシ」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のアルコキシを示し、具体的には、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、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシを挙げるができる。

「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル」の「C₁₋₆アルコキシ」部分は、前記「C₁₋₆アルコキシ」と同じものを挙げるができる。

「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ」、モノ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ、モノ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル、トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ-C₁₋₆アルキル、モノ(C₁₋₆アルキル)アミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ、モノ(アミノ-C₁₋₆アルキル)アミノおよびジ(アミノ-C₁₋₆アルキル)アミノの「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同じものを挙げるができる。

「C₂₋₁₀アルキレン」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数2～10のアルキルから異なる構成炭素原子に結合している1つの水素原子を除去することにより生成される2価の基であり、例えば、エチレン基、プロピレン基、イソプロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基を挙げるができる。かかる「アルキレン」は、置換可能な任意の位置で、1個～12個のハロゲンで置換されていてもよい。L¹に係る「アルキレン」としては、エチレンが特に好ましい。

「C₆₋₁₀アリーレン」は、炭素数6～10の単環式または多環式の芳香族炭化水素から2個の異なる環構成炭素原子に結合している2個の水素原子を除去することにより生成される2価の基であり、例えば、フェニレン、ナフチレンを挙げるができる。かかる「アリーレン」は、置換可能な任意の位置で、1個～6個のハロゲンで置換されていてもよい。L¹に係る「アリーレン」としては、フェニレンが特に好ましい。

「1, 1, 3, 3-テトラ(C₁₋₆アルキル)グアニジル」、「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル」、「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ」、「ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル」、「トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ」、「トリ(C₁₋₆アルキル)アンモニオ-C₁₋₆アルキル」、「塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ(C₁₋₆アルキル)アミノ」、「塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ(C₁₋₆アルキル)アミノ-C₁₋₆アルキル」、「モノ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ」、「ジ(塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル)アミノ」の「C₁₋₆アルキル」部分は、

前記「C₁–₆アルキル」と同じものを挙げることができる。

「酸性条件下で脱離可能な基」としては、例えば、トリチル、モノメトキシトリチル、tert-ブチルジメチルシリル、ジメトキシトリチルを挙げることができる。

「塩基性条件下で脱離可能な基」としては、例えば、トリフルオロアセチルを挙げることができる。

「中性条件下で脱離可能な基」としては、例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリドまたは三フッ化水素・トリエチルアミン塩を作用させることによって脱離させることができる基を挙げることができ、例えば、2-シアノエトキシメトキシ、2-シアノエトキシ-2-エトキシ、tert-ブチルジメチルシリルを挙げることができる。

「ケイ素置換基」としては、例えば、トリフェニルシリル、ジイソプロピルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルを挙げることができる。

「アリール」は、例えば、フェニルを挙げることができる。

「ヘテロアリール」は、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラジニル、チエニル、フラニルを挙げることができる。

「固相担体」としては、一般的に、核酸、ペプチド、ペプチド核酸、糖などの固相合成に使用しうるものであれば、特に問題なく使用することができ、例えば、定孔ガラス（controlled pore glass; CPG）、オキサリル化一定孔ガラス（例えば、Nucleic Acids Research, Vol. 19, 1527 (1991)）を参照。）、TentaGel支持体-アミノポリエチレングリコール誘導体化支持体（例えば、Tetrahedron Letters, Vol. 34, 3373 (1993)）を参照。）、Poros-ポリスチレン/ジビニルベンゼンのコポリマー、ポリスチレン系樹脂、ポリアクリルアミド系樹脂を挙げることができる。

「有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー」としては、例えば、架橋のないスチレンポリマーやポリエチレングリコール誘導体を挙げることができる。

「（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）-オキシ」および「（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）-アミノ」の「有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー」部分は、前記「有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー」と同じものを挙げることができる。

「架橋のないスチレンポリマー」としては、例えば、ジビニルベンゼンで架橋されていないポリスチレンでポリエチレングリコール等のスペーサーを持つ誘導体（TentaGelシリーズ、ArgoGelシリーズ）を挙げることができる。

「ポリエチレングリコール誘導体」としては、例えば、分子量100~40000のポリエチレングリコールで置換基を持つ誘導体等（SUNBRIGHT（登録商標）シリーズ）を挙げることができる。

【0046】

（E） 化合物〔C〕の製造方法

例えば、水酸基または1級のもしくは2級のアミノ基を有する化合物〔A〕と、置換基〔1〕を有する化合物〔B〕とを縮合反応に付すことにより、化合物〔C〕を製造することができる。

後述する実施例および試験例に記載するように、化合物〔C〕の製造において、反応促進剤の存在下、効率よくリン結合を形成しうる。

【0047】

本製造方法で使用する溶媒としては、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本製造方法で使用する溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

本製造方法においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本製造方法で使用する

10

20

30

40

50

る「塩基」としては、例えば、ジイソプロピルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N－エチルモルホリン、2，6－ルチジンを挙げることができる。

本製造方法で使用する塩基の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～10倍量の範囲内が好ましく、1倍量～5倍量の範囲内が更に好ましい。

本製造方法においては、反応促進剤を使用する。本製造方法で使用する「反応促進剤」は、例えば、第4級アンモニウム塩、第4級イミダゾリウム塩、第4級モルホリニウム塩、第4級ホスホニウム塩、第4級ピペリジニウム塩、第4級ピリジニウム塩、第4級ピロリジニウム塩、及び第4級スルホニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つを使用することができ、好ましくは、第4級アンモニウム塩、第4級イミダゾリウム塩、第4級ホスホニウム塩、第4級ピリジニウム塩、及び第4級ピロリジニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つを使用することができ。更に好ましくは、第4級アンモニウム塩、第4級イミダゾリウム塩、第4級ピリジニウム塩、及び第4級ピロリジニウム塩からなる群より選択される第4級窒素カチオンを含有する塩、更により好ましくは、第4級アンモニウム塩、第4級イミダゾリウム塩、及び第4級ピロリジニウム塩からなる群より選択される少なくとも一つを使用することができ。

本製造方法で使用する第4級アンモニウム塩は、例えば、アミルトリエチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、ブチルトリメチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、ベンジル(エチル)ジメチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、シクロヘキシルトリメチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、ジエチル(メチル)プロピルアンモニウムビス(フルオロスルホニル)イミド、ジエチル(2－メトキシエチル)メチルアンモニウムビス(フルオロスルホニル)イミド、エチル(2－メトキシエチル)ジメチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、エチル(3－メトキシプロピル)ジメチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、エチル(ジメチル)(2－フェニルエチル)アンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、メチルトリーn－オクチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムテトラフルオロボラート、テトラヘキシルアンモニウムヨージド、テトラアミルアンモニウムヨージド、テトラn－オクチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスファート、ヨウ化テトラヘブチルアンモニウムヨージド、テトラアミルアンモニウムブロミド、テトラアミルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムトリフルオロメタンスルホナート、テトラヘキシルアンモニウムブロミド、テトラヘブチルアンモニウムブロミド、テトラn－オクチルアンモニウムブロミド、テトラプロピルアンモニウムクロリド、トリブチルメチルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、テトラブチルアンモニウムアセタート、トリメチルプロピルアンモニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、トリブチル(メチル)アンモニウムジシアナミド、テトラブチルアンモニウムp－トルエンスルホナート、トリブチルメチルアンモニウムヨージドなどが挙げられる。

本製造方法で使用する第4級アンモニウム塩は、例えば、テトラC₁₋₁₈アルキルアンモニウム塩(例えば、テトラC₁₋₁₈アルキルアンモニウムクロリド)、トリC₁₋₁₈アルキル(ヒドロキシC₁₋₁₈アルキル)アンモニウム塩などであり(ここで、C₁₋₁₈アルキルは同一であるか又は異なってよい)、好ましくは、テトラメチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラプロピルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、コリンクロリド、N，N，N－トリメチルブタン－1－アミノクロリドである。

本製造方法で使用する第4級イミダゾリウム塩は、例えば、1－アリル－3－メチル

10

20

30

40

50

イミダゾリウムクロリド、1-アリル-3-メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメ
 タンスルホニル)イミド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムブロミド、1-ブチル
 -3-メチルイミダゾリウムクロリド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフ
 ルオロボラート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスファート、
 トリフルオロメタンスルホン酸1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム、1-ブチル-2
 , 3-ジメチルイミダゾリウムクロリド、1-ブチル-2, 3-ジメチルイミダゾリウム
 ヘキサフルオロホスファート、1-ブチル-2, 3-ジメチルイミダゾリウムテトラフル
 オロボラート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホ
 ニル)イミド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラクロロフェラート、1-ブ
 チル-3-メチルイミダゾリウムヨージド、1-ブチル-2, 3-ジメチルイミダゾリウ
 ムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウ
 ムメタンスルホナート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロ(トリフル
 オロメチル)ボラート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムトリブロミド、1-ブチ
 ル-3-メチルイミダゾリウムチオシアナート、1-ブチル-2, 3-ジメチルイミダゾ
 リウムトリフルオロメタンスルホナート、3, 3'-(ブタン-1, 4-ジイル)ビス(1
 -ビニル-3-イミダゾリウム)ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-ブ
 チル-3-メチルイミダゾリウムジシアナミド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム
 トリシアノメタニド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロアセタート、
 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムメチルスルファート、1-ベンジル-3-メチル
 イミダゾリウムクロリド、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムハイドロゲンスルファ
 ート、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムリン酸ジブチル、1-ブチル-3-メチル
 イミダゾリウムヘキサフルオロアンチモネート、1-ベンジル-3-メチルイミダゾリウ
 ムテトラフルオロボラート、1-ベンジル-3-メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホ
 スファート、1, 3-ジメチルイミダゾリウムリン酸ジメチル、1, 3-ジメチルイミダ
 ザゾリウムクロリド、1, 2-ジメチル-3-プロピルイミダゾリウムヨージド、2, 3-
 ジメチル-1-プロピルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、
 1-デシル-3-メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、
 1, 3-ジメチルイミダゾリウムヨージド、1, 3-ジメチルイミダゾリウムメチルスル
 ファート、1, 3-ジメチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミ
 ド、1-デシル-3-メチルイミダゾリウムブロミド、1-デシル-3-メチルイミダゾ
 リウムクロリド、1-ドデシル-3-メチルイミダゾリウムブロミド、1-デシル-3-
 メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ドデシル-3-メチルイミダゾリウ
 ムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-エチル-3-メチルイミダゾリウ
 ムクロリド、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスファート、1-
 エチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-エチル-3-
 メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウム
 ブロミド、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムヨージド、1-エチル-3-メチルイ
 ミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-エチル-3-メチルイ
 ミダゾリウムエチルスルファート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムp-トルエン
 スルホナート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムジシアナミド、1-エチル-3-
 メチルイミダゾリウムテトラクロロフェラート、1-エチル-2, 3-ジメチルイミダゾ
 リウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-エチル-3-メチルイミダゾ
 リウムハイドロゲンスルファート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムメタンスルホ
 ナート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムニトラート、1-エチル-3-メチルイ
 ミダゾリウムチオシアナート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロ(ト
 リフルオロメチル)ボラート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムアセテート、3-
 エチル-1-ビニルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-
 エチル-3-メチルイミダゾリウムトリシアノメタニド、1-エチル-3-メチルイミダ
 ザゾリウムトリフルオロアセタート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムメチルスル
 ファート、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムジエチルホスファート、1-ヘキシル-

10

20

30

40

50

3-メチルイミダゾリウムクロリド、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスファート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムブロミド、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルイミダゾリウムクロリド、1-ヘキシル-2,3-ジメチルイミダゾリウムヨージド、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-ヘキシル-3-メチルイミダゾリウムヨージド、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-メチル-3-プロピルイミダゾリウムヨージド、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムブロミド、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムクロリド、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスファート、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムトリフルオロメタンスルホナート、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-メチル-3-プロピルイミダゾリウムブロミド、1-メチル-3-プロピルイミダゾリウムクロリド、1-メチル-3-プロピルイミダゾリウムテトラフルオロボラート、1-メチル-3-ペンチルイミダゾリウムブロミド、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-メチル-3-プロピルイミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-メチル-3-(4-スルホブチル)イミダゾリウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-メチル-3-(4-スルホブチル)イミダゾリウムハイドロゲンスルホナート、1-メチルイミダゾールであり、好ましくは、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムクロリド、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムクロリドである。

本製造方法で使用する第4級イミダゾリウム塩は、例えば、1-C₁₋₁₈アルキル-3-C₁₋₁₈アルキルイミダゾリウムクロリド、1-C₁₋₁₈アルキル-3-N-C₁₋₁₈アルキルイミダゾリウムクロリドであり、好ましくは、1-エチル-3-メチルイミダゾリウムクロリド、1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムクロリドである。

本製造方法で使用する第4級ホスホニウム塩は、例えば、テトラC₁₋₁₈アルキルホスホニウム塩、トリC₁₋₁₈アルキル(ヒドロキシC₁₋₁₈アルキル)ホスホニウム塩であり(ここで、C₁₋₁₈アルキルは同一であるか又は異なってよい)、好ましくはトリヘキシルテトラデシルホスホニウムクロリドである。

本製造方法で使用する第4級ピリジニウム塩は、例えば、1-C₁₋₁₈アルキルピリジニウム塩であり、好ましくは、1-エチルピリジニウムブロミド、1-エチルピリジニウムクロリド、1-ブチルピリジニウムクロリドである。

本製造方法で使用する第4級ピロリジニウム塩は、例えば、1-アリル-1-メチルピロリジニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムブロミド、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムビス(フルオロスルホニル)イミド、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムジシアナミド、トリフルオロメタンスルホン酸1-ブチル-1-メチルピロリジニウム、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムヘキサフルオロホスファート、1-エチル-1-メチルピロリジニウムテトラフルオロボラート、1-エチル-1-メチルピロリジニウムブロミド、1-メチル-1-プロピルピロリジニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-メチル-1-プロピルピロリジニウムビス(フルオロスルホニル)イミド、1-(2-メトキシエチル)-1-メチルピロリジニウムビス(フルオロスルホニル)イミド、1-メチル-1-N-オクチルピロリジニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、1-メチル-1-ペンチルピロリジニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、好ましくは、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドである。

本製造方法で使用する第4級ピロリジニウム塩は、例えば、1-C₁₋₁₈アルキル-1-C₁₋₁₈アルキルピロリジニウムクロリド(ここで、C₁₋₁₈アルキルは同一であ

10

20

30

40

50

るか又は異なってよい)であり、好ましくは、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドである。

本製造方法で使用する反応促進剤は、例えば、

テトラメチルアンモニウムクロリド、

テトラエチルアンモニウムクロリド、

テトラプロピルアンモニウムクロリド、

テトラブチルアンモニウムクロリド、

テトラブチルアンモニウムブロミド、

ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、

トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、

N, N, N-トリメチルブタン-1-アミノクロリド、

1-エチルピリジニウムブロミド、

1-エチルピリジニウムクロリド、

1-ブチルピリジニウムクロリド、

1-エチル-3-メチルイミダゾリウムクロリド、

1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムクロリド、

1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド、及び

トリヘキシルテトラデシルホスホニウムクロリド

からなる群より選択される少なくとも一つである。

一実施形態において、本製造方法で使用する好ましい反応促進剤としては、テトラC₁₋₁₈アルキルアンモニウムクロリド、1-C₁₋₁₈アルキル-1-C₁₋₁₈アルキルピロリジニウムクロリド、1-C₁₋₁₈アルキル-3-C₁₋₁₈アルキルイミダゾリウムクロリドが挙げられ、好ましくはテトラブチルアンモニウムクロリド、1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド、及び1-メチル-3-N-オクチルイミダゾリウムクロリドからなる群より選択される少なくとも一つである。

本製造方法で使用する反応促進剤の使用量としては、化合物[A] 1モルに対して、モル比で1倍量~100倍量の範囲内、好ましくは、1倍量~50倍量の範囲内、更に好ましくは、1.5倍量~20倍量の範囲内が好ましい。

反応温度としては、例えば、-78℃~130℃の範囲内が適当であり、-40℃~100℃の範囲内が好ましく、0℃~80℃の範囲内が更に好ましい。

反応時間としては、使用する化合物[A]の種類、化合物[B]の種類、反応溶媒の種類、塩基の種類、反応温度によって異なるが、例えば、1分~300分の範囲内が適当であり、5分~120分の範囲内が好ましい。

【0048】

オリゴ核酸化合物である化合物[C]を製造しうる場合、本製造方法は、バッチ法でも、フロー法でも適用しうる。

また、本製造方法は、オリゴ核酸化合物の製造方法として知られた、固相法、液相法、疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた液相法においても適用しうる。

【0049】

固相法を利用してオリゴ核酸化合物である化合物[C]を製造しうる場合、化合物[A]の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子においてまたは化合物[A]の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子において、固相担体に担持されたものを使用することができる。

【0050】

液相法を利用してオリゴ核酸化合物を製造しうる場合、化合物[A]の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子においてまたは化合物[A]の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子において、有機溶媒に溶解する可溶性ポリマーに担持されたものを使用することができる。

【0051】

疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた液相法を利用してオリゴ核酸化合物を製造する場合、化合物〔A〕の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の酸素原子においてまたは化合物〔A〕の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子において、例えば、疎水性基が結合されたものまたは擬似固相に担持されたものを使用することができる（例えば、特開2010-275254号公報、国際公開第2012/157723号を参照。）。

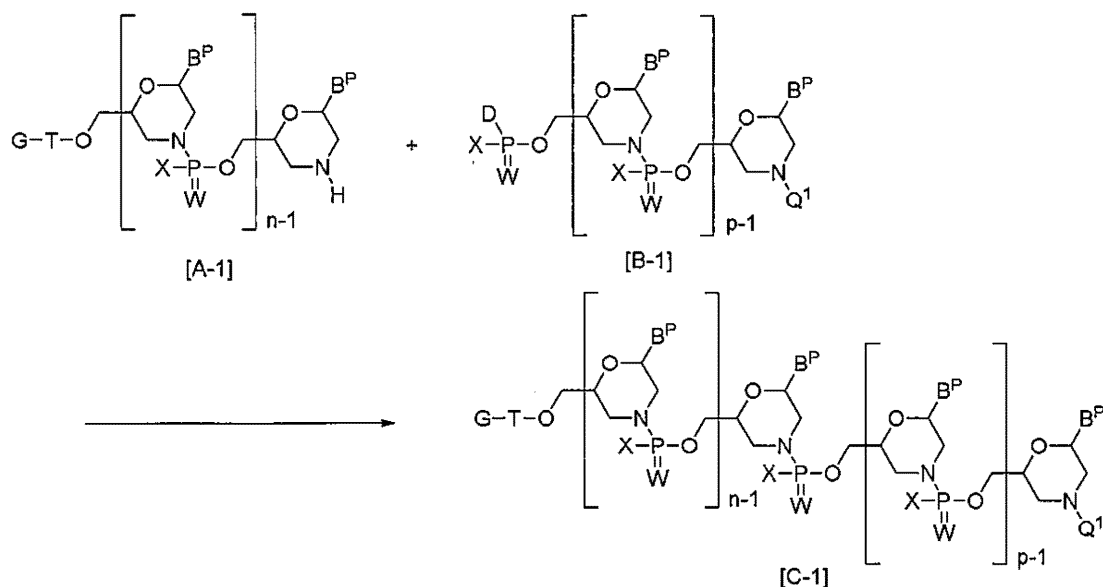
【0052】

以下、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕を例にして詳細に説明する。

【0053】

（E-1）化合物〔C-1〕の製造方法

【化30】



【式中、

n、p、B^P、D、G、Q¹、T、WおよびXは前記と同義である。]

【0054】

化合物〔A-1〕を化合物〔B-1〕と縮合反応に付すことによって、化合物〔C-1〕を製造することができる。

本製造方法で使用しうる溶媒としては、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば、特に限定されず、また溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は2種類以上を混合して使用してもよい。

また、本製造方法で使用しうる溶媒としては、例えば、極性溶媒及びハロゲン系溶媒などが挙げられる。

本製造方法で使用しうる極性溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラン、N-メチルピペリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N,N'-ジメチルプロピレン尿素またはそれらの混合溶媒を挙げることができる。なかでも、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピペリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N,N'-ジメチルプロ

ピレン尿素が好ましい。

本製造方法で使用するハロゲン系溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレンまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。なかでも、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタンが好ましい。

本製造方法で使用する極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は1.0重量%、好ましくは2.0重量%、より好ましくは3.0重量%、更に好ましくは5.0重量%である。また、その上限は90重量%、好ましくは75重量%、より好ましくは50重量%、更に好ましくは40重量%、特に好ましくは30重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせ使用することができ、例えば、1%~90%の範囲内が適当であり、5%~75%の範囲内が好ましく、5%~50%の範囲内が特に好ましい。

10

本製造方法においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本製造方法で使用する「塩基」としては、例えば、ジイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルモルホリン、2, 6-ルチジンを挙げることができる。

本製造方法で使用する塩基の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で1倍量~100倍量の範囲内が適当であり、1倍量~10倍量の範囲内が好ましく、1倍量~5倍量の範囲内が更に好ましい。

20

本製造方法においては、必要に応じて、添加剤を使用してもよい。本製造方法で使用する「添加剤」としては、例えば、LiBr、LiCl、LiI、NaIが好ましい。

本製造方法で使用する添加剤の使用量としては、例えば、化合物[A] 1モルに対して、モル比で0.2倍量~6.0倍量の範囲内が適当であり、0.4倍量~3.0倍量の範囲内が好ましく、1.0倍量~2.5倍量の範囲内が更に好ましい。

反応温度としては、例えば、-78℃~130℃の範囲内が適当であり、-40℃~100℃の範囲内が好ましく、0℃~80℃の範囲内が更に好ましい。

反応時間としては、使用する化合物[A]の種類、化合物[B]の種類、反応溶媒の種類、塩基の種類、反応温度によって異なるが、例えば、1分~300分の範囲内が適当であり、5分~120分の範囲内が好ましい。

30

【0055】

化合物[A-1]がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物[A-1]においてGが置換基[7]であって、Zが固相担体である場合、例えば、(1)化合物[A-1]を適当なカラムに充填し化合物[B-1]を含む反応溶液を溶出するか、または(2)フィルター付きの反応容器内に化合物[A-1]と化合物[B-1]を含む反応溶液を振とうもしくは攪拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

【0056】

化合物[A-1]において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基[7]である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物[A-1]を適当な反応容器内に化合物[A-1]と化合物[B-1]を反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物[A-1]を含有する溶液と化合物[B-1]を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

40

【0057】

ここで、「供給流路」とは、溶液を連続的に供給するための流路を意味し、「反応流路」とは、溶液を流通させながら反応させることができる流路を意味し、流通反応器とは、溶液の投入、反応、生成物の回収を同時に行い、操作の途切れ目のない反応器を意味する。

化合物[A-1]を含有する溶液および化合物[B-1]を含有する溶液を供給流路に

50

供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例えば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

流通反応器としては、例えば、マイクロリアクター、スタティックミキサーのようなインラインミキサーを挙げることができる。

化合物〔A-1〕を含有する溶液および化合物〔B-1〕を含有する溶液を供給流路から反応流路に導くための手段としては、例えば、多段衝突型マイクロミキサーを挙げることができる。

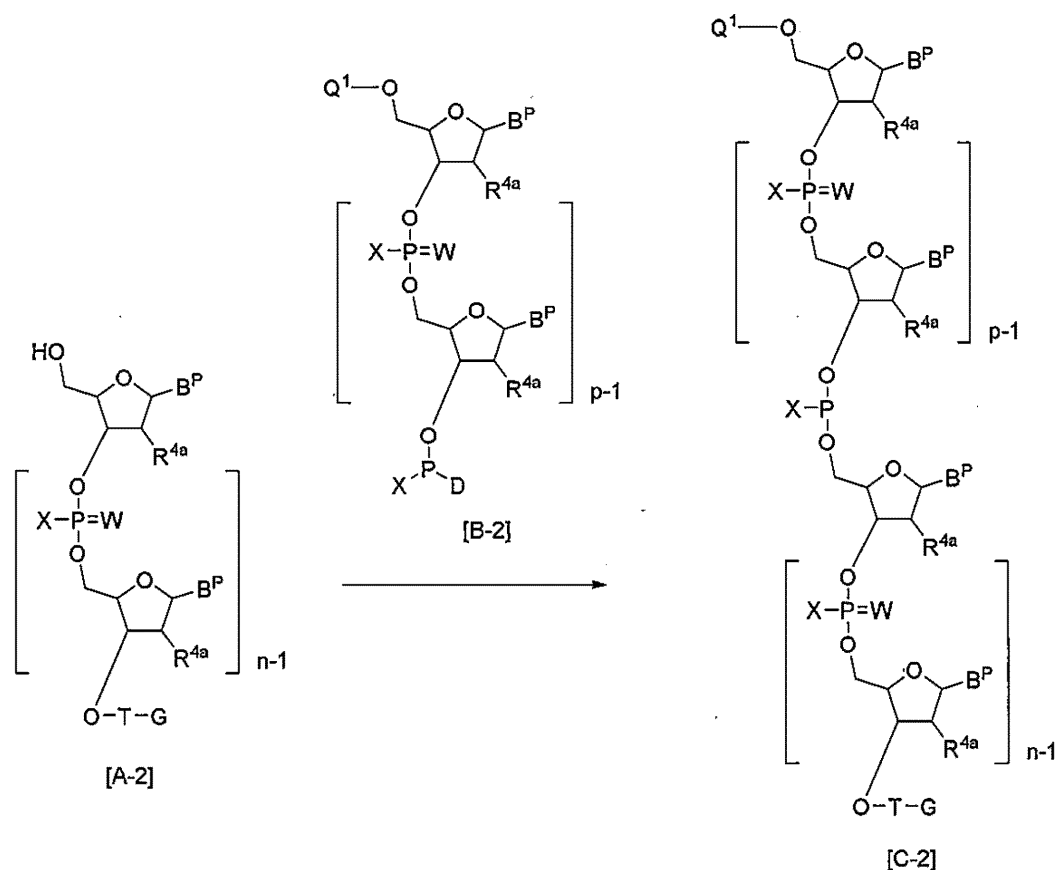
供給流路および反応流路の材質としては、例えば、パーフルオロアルコキシアルカン（PFA）等のフッ素系樹脂、塩化ビニル系樹脂、ポリアミド系樹脂および芳香族ポリエーテルケトン系樹脂からなる群から選択される合成樹脂製のチューブ、またはステンレス、銅およびその合金ならびにチタンおよびその合金からなる群から選択される金属製の管を挙げることができる。

供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常0.1mm～1.0mmの範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、0.2mm～1.0mmの範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

【0058】

（E-2）化合物〔C-2〕の製造方法

【化31】



〔式中、

n、p、B^P、D、G、Q¹、R^{4a}、T、WおよびXは前記と同義である。〕

【0059】

化合物〔A-2〕を化合物〔B-2〕と縮合反応に付すことによって、化合物〔C-2〕を製造することができる。

本製造方法においては、必要に応じて、塩基を使用してもよい。本製造方法で使用する「塩基」としては、例えば、ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルモルホリン、2,6-ルチジンを挙げることができる。

【0060】

化合物〔A-2〕がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物〔A-2〕においてGが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である場合、例えば、(1)化合物〔A-1〕を適当なカラムに充填し化合物〔B-2〕を含む反応溶液を溶出するか、または(2)フィルター付きの反応容器内に化合物〔A-2〕と化合物〔B-2〕を含む反応溶液を振とうまたは攪拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

【0061】

化合物〔A-2〕において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基〔7〕である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物〔A-2〕を適当な反応容器内に化合物〔A-2〕と化合物〔B-2〕を反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物〔A-2〕を含有する溶液と化合物〔B-2〕を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

さらに、縮合反応した後、(1)反応混合物からカラムを用いて精製することによって化合物〔C-2〕を得るか、または(2)反応混合物に適当な溶媒を添加して得られる析出物をろ取し、適当な溶媒で洗浄することによって化合物〔C-2〕を得ることができる。

【0062】

化合物〔C-2〕は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット〔4a〕およびヌクレオシドユニット〔4e〕である化合物であるが、ヌクレオシドユニット〔4a〕またはヌクレオシドユニット〔4e〕の全てまたは一部が、ヌクレオシドユニット〔4b〕、ヌクレオシドユニット〔4c〕、ヌクレオシドユニット〔4f〕またはヌクレオシドユニット〔4g〕に置き換わった化合物であったとしても、上記と同様の方法で製造することができる。

【0063】

(F) 化合物〔C〕の精製方法について

化合物〔C〕がその分子内に非常に高い脂溶性を示す置換基を有する場合、カラム精製等の煩雑な操作を要することなく、晶析や抽出操作のみで簡便に単離・精製することができる。

そのような化合物としては、例えば、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕において、Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)化合物を挙げることができる。

一方、化合物〔C〕がその分子内に固相担体を有する場合、例えば、化合物〔C〕を適当なカラムに充填し、適当な溶媒を用いて化合物〔C〕を洗浄し不要物を取り除くことによって精製することができる。

そのような化合物としては、例えば、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕において、Gが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である化合物を挙げることができる。

また、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕において、Gがケイ素置換基である場合、適当な溶媒を使用してカラム精製等の操作を行うことにより、目的とする化合物を単離・精製することができる。

【0064】

(G) 化合物〔C〕の分子内のQ¹の脱離方法

化合物〔C〕が2個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物である場合、その分子内に酸性条件下で脱離可能な基で保護された水酸基または1級もしくは2級のアミノ基を有することがあり得る。

そのような場合には、分子内の酸性条件下で脱離可能な基を選択的に脱離することにより製造される新たな化合物に対して、前記「(E) 化合物〔C〕の製造方法」に記載した縮合反応を実施することにより、さらにヌクレオシドユニットが1つ増えた化合物〔C〕を製造することができる。

【0065】

以下、化合物〔C-1〕および化合物〔C-2〕を例にして詳細に説明する。

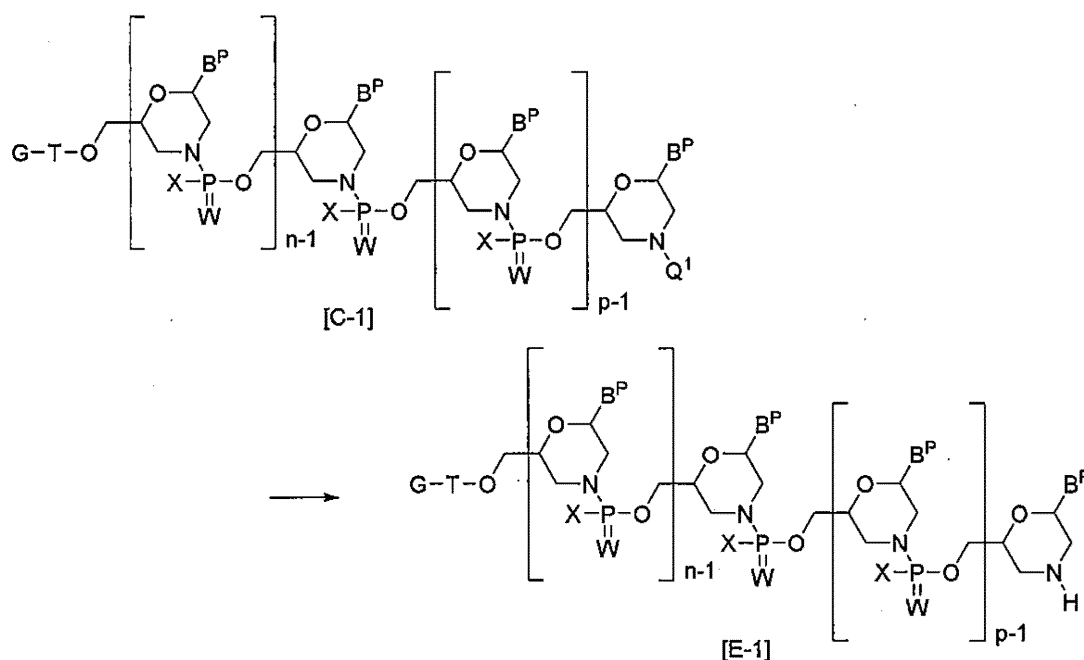
【0066】

〔G-1〕 化合物〔C-1〕の分子内の Q^1 の脱離方法

化合物〔C-1〕を酸と反応させることによって、化合物〔C-1〕の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の窒素原子に置換されている Q^1 を脱離することができる。化合物〔C-1〕の分子内の Q^1 を脱離することによって、次の一般式〔E-1〕で表される化合物（以下、「化合物〔E-1〕」という。）を製造することができる。

【0067】

〔化32〕



〔式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 T 、 W および X は前記と同義である。〕

【0068】

一実施形態では、化合物〔C-1-1〕の5'末端側のヌクレオシドの5'位の酸素原子に置換されている Q^1 を脱離する前に、まず酸化剤を使用して前記縮合反応で形成されるリン結合上のリン原子を3価から5価に酸化し、一般式〔C-1〕で表される化合物（以下、「化合物〔C-1〕」という。）に変換することができる。

10

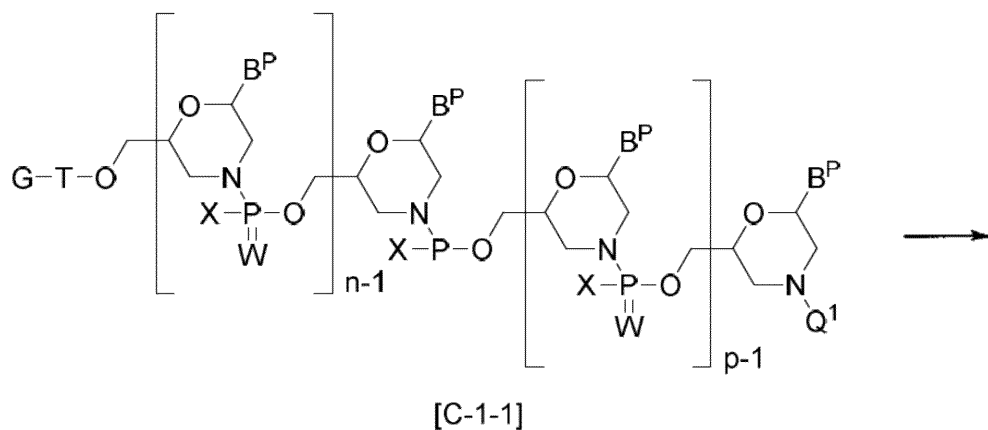
20

30

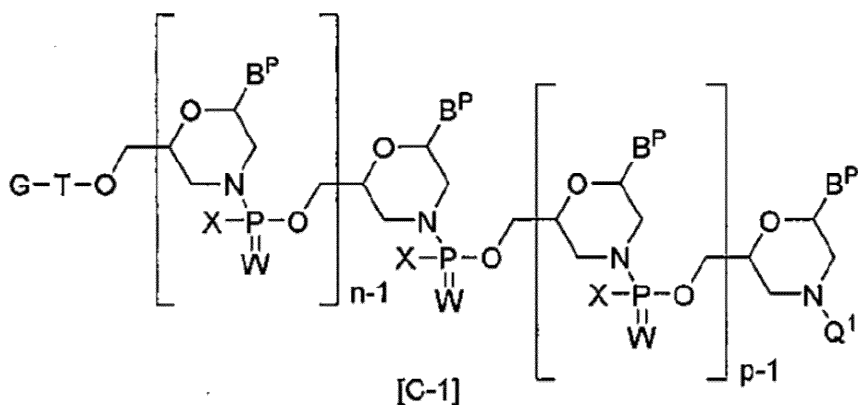
40

50

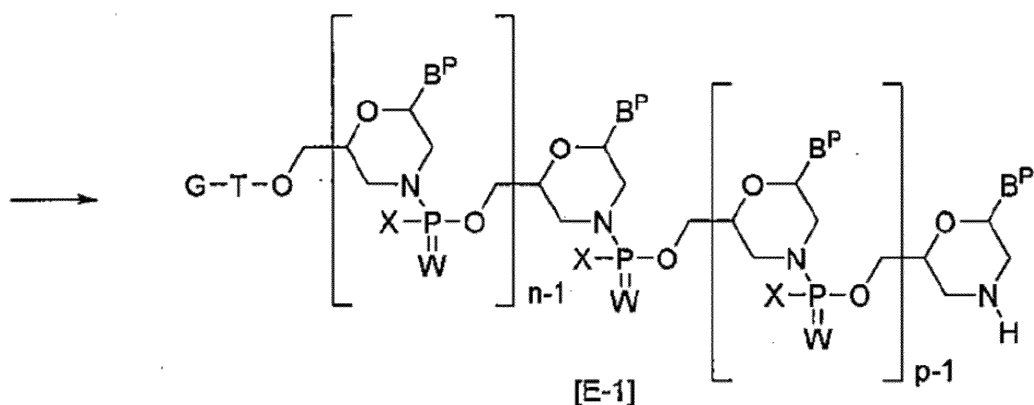
【化 3 3】



10



20



30

【0069】

化合物 [C-1] において、G が置換基 [7] であって、Z が固相担体である場合、例えば、(1) 化合物 [C-1] を適当なカラムに充填し酸を含有する溶液を溶出するか、または (2) フィルター付きの反応容器内に化合物 [C-1] と酸を含有する溶液を振とうまたは攪拌することによって、本脱離反応を実施することができる。

40

本脱離反応で使用する溶媒としては、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば、特に限定されず、また溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は2種類以上を混合して使用してもよい。

また、本脱離反応で使用する溶媒としては、例えば、極性溶媒及びハロゲン系溶媒などが挙げられる。

50

本脱離反応において使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を使用することができる。極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は1.0重量%、好ましくは2.0重量%、より好ましくは3.0重量%、更に好ましくは5.0重量%である。また、その上限は90重量%、好ましくは75重量%、より好ましくは50重量%、更に好ましくは40重量%、特に好ましくは30重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせ使用することができ、例えば、1%~50%の範囲内が適当であり、1%~40%の範囲内が好ましく、1%~30%の範囲内が特に好ましい。

本脱離反応において使用しうる「酸」としては、例えば、トリフルオロ酢酸、シアノピリジントリフルオロ酢酸塩、トリエチルアミントリフルオロ酢酸塩、シアノ酢酸、トリクロロ酢酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸を挙げることができる。これら酸を使用する際には、塩基（例えば、トリエチルアミン）と組み合わせて、酸性度を調整して使用してもよい。

10

本脱離反応において使用しうる酸の使用量としては、化合物[C-1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量~500倍量の範囲内が適当であり、2倍量~200倍量の範囲内が好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸は、適当な溶媒を用いて、例えば、5%~80%の範囲内の濃度になるように希釈することが適当であり、5%~50%の範囲内の濃度になるように希釈することが好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸を溶解するための溶媒としては、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

20

また、本脱離反応において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる「スカベンジャー」としては、例えば、エタノール、トリイソプロピルシラン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ピロール、インドール、2,2,2-トリフルオロエタノール、メタノール、アニソール、メルカプトエタノール、チオアニソールを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[C-1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量~100倍量の範囲内が適当であり、1倍量~50倍量の範囲内が好ましい。

30

【0070】

化合物[C-1]において、Gが(1)ケイ素置換基、(2)長鎖アルキル-カルボニル、(3)1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび/もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(4)置換基[7]である(但し、Zが固相担体である場合を除く。)場合、例えば、(1)化合物[C-1]を適当な反応容器内に化合物[C-1]と酸を適当な反応溶媒中で攪拌するか、または(2)化合物[C-1]を含有する溶液と酸を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本脱離反応を実施することができる。

40

本脱離反応において使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を使用することができる。極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は1.0重量%、好ましくは2.0重量%、より好ましくは3.0重量%、更に好ましくは5.0重量%である。また、その上限は90重量%、好ましくは75重量%、より好ましくは50重量%、更に好ましくは40重量%、特に好ましくは30重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせ使用することができ、極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、例えば、1%~50%の範囲内が適当であり、1%~40%の範囲内が好ましく、1%~30%の範囲内が特に好ましい。

本脱離反応において使用しうる「酸」としては、前記と同じものを挙げることができる

50

。これら酸を使用する際には、塩基（例えば、トリエチルアミン）と組み合わせて、酸性度を調整して使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる酸の使用量としては、化合物〔C-1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸は、適当な溶媒を用いて、例えば、5%～80%の範囲内の濃度になるように希釈することが適当であり、5%～50%の範囲内の濃度になるように希釈することが好ましい。

本脱離反応において使用しうる酸を溶解するための溶媒としては、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本脱離反応において使用しうる「スカベンジャー」としては、前記と同じものを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔C-1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

本脱離反応において使用しうる供給流路に供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例えば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる流通反応器としては、例えば、マイクロリアクター、スタティックミキサーのようなインラインミキサーを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる供給流路から反応流路に導くための手段としては、例えば、多段衝突型マイクロミキサーを挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる供給流路および反応流路の材質としては、例えば、パーフルオロアルコキシアルカン（PFA）等のフッ素系樹脂、塩化ビニル系樹脂、ポリアミド系樹脂および芳香族ポリエーテルケトン系樹脂からなる群から選択される合成樹脂製のチューブ、またはステンレス、銅およびその合金ならびにチタンおよびその合金からなる群から選択される金属製の管を挙げることができる。

本脱離反応において使用しうる供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常0.1mm～1.0mmの範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、0.2mm～1.0mmの範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

【0071】

後述する試験例および実施例に記載するように、化合物〔E-1〕を製造する方法において、反応促進剤を使用することによって、化合物〔A-1〕と化合物〔B-1〕とを縮合反応に付すことで製造される化合物〔C-1〕を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加することにより、Q¹の脱離反応を同一系内で本連続反応として実施することができる。また、化合物〔C-1〕を製造する方法において、反応促進剤を使用して、化合物〔A-1-1〕のQ¹の脱離反応を実施して、同一系内で、化合物〔A-1〕と化合物〔B-1〕とを縮合反応に付して化合物〔C-1〕を形成することを含む、本連続反応として実施することができる。

本連続反応で使用しうる溶媒としては、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は2種類以上を混合して使用してもよい。

また、本連続反応で使用しうる溶媒としては、例えば、極性溶媒及びハロゲン系溶媒などが挙げられる。

本連続反応において使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を使用することができる。極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は1.0重量%、好ましくは2.0重量%、より好ましくは3.0重量%、更に好ましくは5.0重量%である。また、その上限は90重量%、好ましくは75重量%、より好ましくは50重量%、更に好ましくは40重量%、特に好ましくは30重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせ使用することができ、極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、例えば、1%～50%の範囲内が適当であり、1%～40%の範囲内が好ましく、1%～30%の範囲内が特に好ましい。

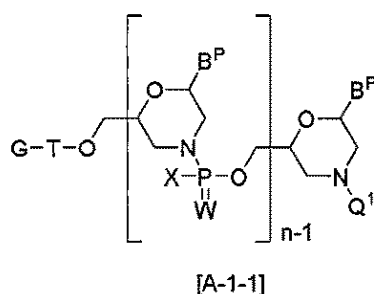
【0072】

本連続反応としては、例えば

反応促進剤の存在下、

式[A-1-1]：

【化34】



[式中、

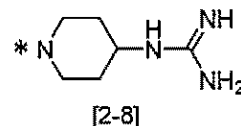
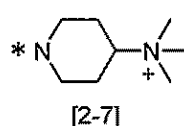
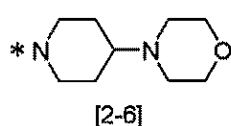
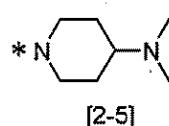
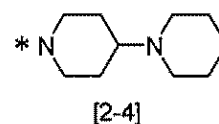
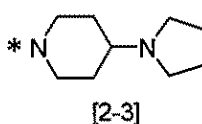
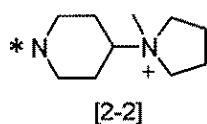
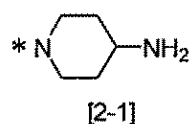
B^P は、保護されていてもよい核酸塩基であり；

Q^1 は、酸性条件下で脱離可能な基であり；

Wは、酸素原子または硫黄原子であり；

Xは、ジ(C1-6アルキル)アミノであるか、または一般式[2-1]～[2-8]：

【化35】



[式中、*はPとの結合位置を表す]

で表される置換基から選択され、好ましくはジ(C1-6アルキル)アミノであり、更に好ましくはジメチルアミノであり；

Gは、一般式[7]：

10

20

30

40

50

【化 3 6】

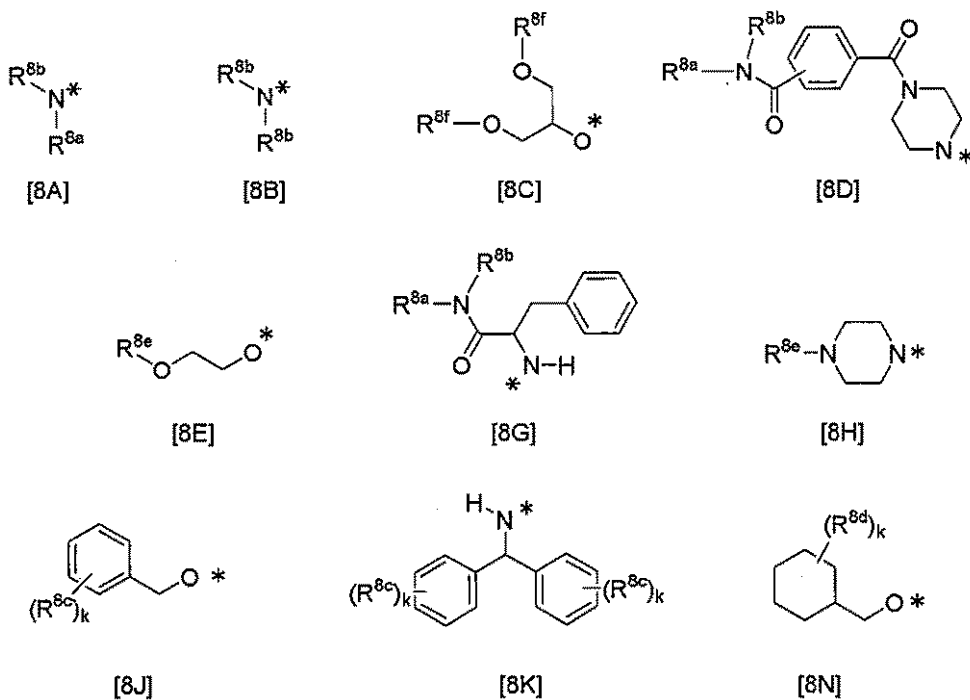


(式中、

*はTとの結合位置を表し；

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

【化 3 7】



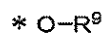
(式中、

*はLとの結合位置を表し；

kは0~5の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC₁~6アルキルを表し；R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式 [9 A]：

【化 3 8】



[9A]

10

20

30

40

50

(式中、

*は結合位置を表し；および

R⁹は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルを表す。)

で表される置換基を表し；

R^{8d}は、それぞれ同一または異なって、水素原子、ハロゲン、1個～13個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルまたは1個～13個のハロゲンで置換されていてもよい長鎖アルキルオキシを表し；

R^{8e}は、

(1) 長鎖アルキル、

(2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは

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

R^{8f}は、

(1) 長鎖アルキル、

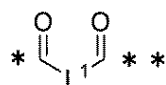
(2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは

(3) 長鎖アルケニル-カルボニルを表す。)

で表される置換基であり；

Lは一般式 [10]：

【化39】



[10]

(式中、

*はZとの結合位置を表し；

**は酸素原子との結合位置を表し；および

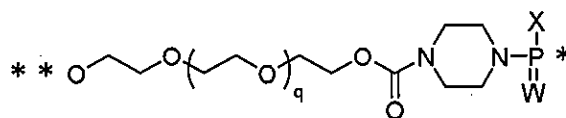
L¹は置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンを表す。)

で表される置換基である。)

で表される置換基であり；

Tは単結合であるか、または次の一般式 [11]：

【化40】



[11]

(式中、

XおよびWは、前記と同義であり；

*はOとの結合位置を表し；

**はGとの結合位置を表し；および

qは0～10の整数を表す。)

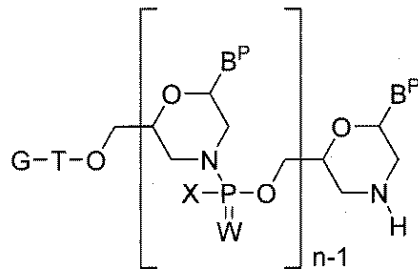
で表される置換基であり、

nは、1～25である。]

の化合物より、Q¹を脱離して、

式[A-1]：

【化41】



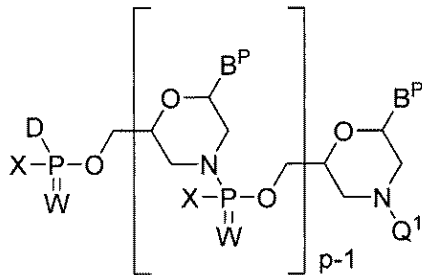
[A-1]

[式中、B^P、W、X、G、T、およびnは前記と同義である。]

の化合物とし、

式[B-1]：

【化42】



[B-1]

[式中、B^P、Q¹、W、X、G、およびTは前記と同義であり；

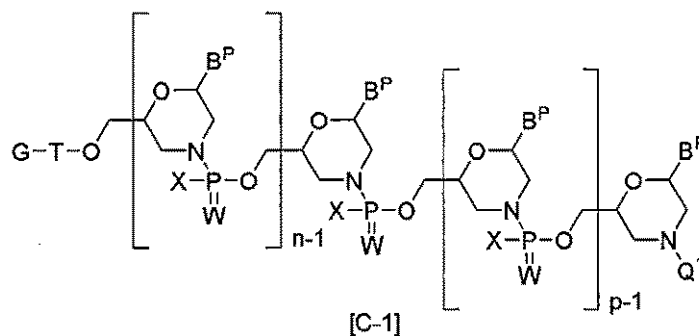
Dは、ハロゲンであり、

pは1～10の整数である]

の化合物とを反応させて、

式[C-1]：

【化43】



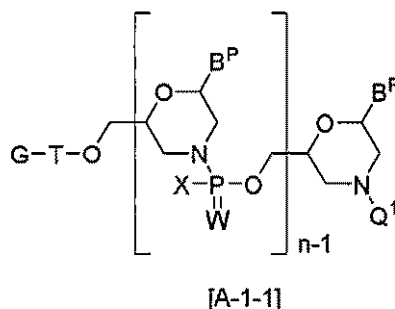
[C-1]

[式中、n、p、B^P、Q¹、W、X、G、およびTは前記と同義である。]

の化合物を調製する方法が挙げられる。

【0073】

本連続反応としては、例えば
 反応促進剤の存在下、
 式 [A-1-1] :
 【化 4 4】



10

【式中、

Q¹が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして
 n、B^P、W、X、G、およびTが前記と同義である。]

20

の化合物より、

トリフルオロ酢酸及び2, 2, 2-トリフルオロエタノール、場合によりトリイソプロ
 ピルシラン又はエタノールの存在下、

Q¹を脱離することを含むことができる。

本連続反応は、流通反応器中で行うことができる。例えば、

前記一般式 [A-1-1] の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に
 供給してQ¹を脱離して式 [A-1] の化合物とし、そして、

前記一般式 [A-1] の化合物を含有する溶液と前記一般式 [B-1] の化合物を含有
 する溶液を次の流通反応器に供給して、前記一般式 [C-1] の化合物を調製する方法が
 挙げられる。

30

場合により、式 [A-1] の化合物を含有する溶液とスカベンジャーを含有する溶液を
 供給する流通反応器や、余剰の式 [B-1] の化合物及び式 [C-1] の化合物を含有す
 る溶液と、モルホリン、1-メチルピペラジン、及びN-エチルモルホリンからなる群よ
 り選択される少なくとも1つを含有する溶液を供給する流通反応器を使用することができ
 る。

【0074】

(G-2) 化合物 [C-2] の分子内のQ¹の脱離方法

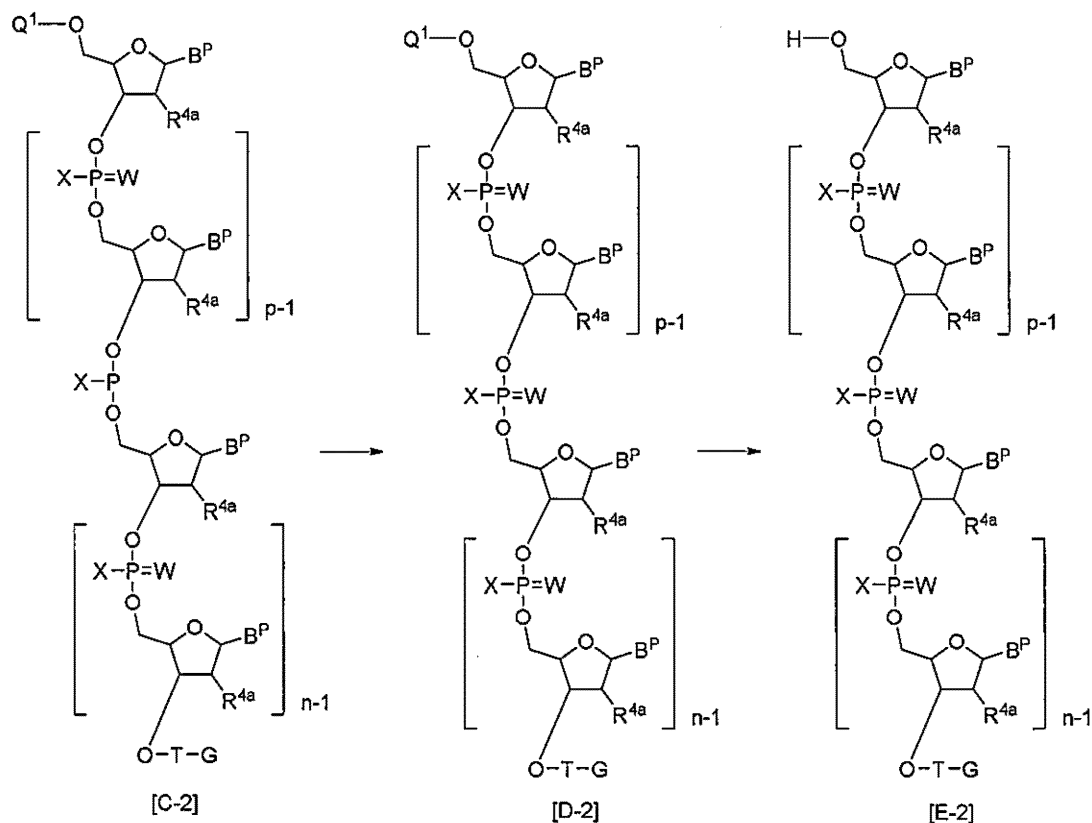
化合物 [C-2] は不安定な化合物であるため、化合物 [C-2] から、その5'末端側
 のヌクレオシドの5'位の酸素原子に置換されているQ¹を脱離する前に、まず酸化剤を使
 用して前記縮合反応で形成されるリン結合上のリン原子を3価から5価に酸化し、次の一
 般式 [D-2] で表される化合物（以下、「化合物 [D-2] 」という。）に変換するこ
 とが好ましい。

40

【0075】

50

【化 4 5】



【式中、

n 、 p 、 B^P 、 G 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 W および X は前記と同義である。】

【0076】

工程 1 化合物 [D-2] の製造

化合物 [C-2] において、 G が置換基 [7] であって、 Z が固相担体である場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる (Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry)。

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、市販の核酸合成用の酸化溶液 [酸化溶液-2、0.1 mol/L ヨウ素 / 78% テトラヒドロフラン / 20% ピリジン / 2% 水、富士フイルム和光純薬株式会社製；酸化溶液、0.5 M (1S) - (+) - (10-カンファースルホニル) - オキサジリジンの 0.5 M アセトン溶液、グレンリサーチ社製] を挙げることができる。

また、リン原子を酸化してホスホロチオエート化する場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる (例えば、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistryを参照。)

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、市販の核酸合成用の硫化試薬 [3 - { (N, N-ジメチルアミノメチリデン) アミノ } - 3H-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン (DDTT)、グレンリサーチ社製；核酸合成用 5-フェニル-3H-1, 2, 4-ジチアゾール-3-オン、富士フイルム和光純薬株式会社製] を挙げることができる。本工程においては、これら酸化剤を適当な溶媒に溶解して使用することが適当である。

【0077】

化合物〔C-2〕において、Gが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル-カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（４）置換基〔7〕である（但し、Zが固相担体である場合を除く。）場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Nucleic Acids Research, Vol. 21, No. 5, 1213-1217 (1993)を参照。）。

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、（+）-カンフォリルスルホニルオキサジリジン（CSO）（+）-（8, 8-ジクロロカンフォリルスルホニル）-オキサジリジン（DCSO）、メチルエチルケトン過酸化物、tert-ブチルヒドロペルオキシド（TBHP）を挙げることができる。

【0078】

工程2 化合物〔E-2〕の製造

化合物〔D-2〕を酸と反応させることによって、化合物〔D-2〕の5'末端側のヌクレオシドユニットの5'位の酸素原子に置換されているQ¹を脱離することができる。化合物〔D-2〕から、その分子内のQ¹を脱離させることにより、上記一般式〔E-2〕で表される化合物（以下、「化合物〔E-2〕」という。）を製造することができる。

【0079】

化合物〔D-2〕においてGが置換基〔7〕であって、Zが固相担体である場合、例えば、化合物〔D-2〕を適当なカラムに充填し酸を含有する溶液を溶出するか、またはフィルター付きの反応容器内に化合物〔D-2〕と酸を含有する溶液を振とうまたは攪拌することにより実施することができる。

化合物〔D-2〕の分子内のQ¹の脱離反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistryを参照。）。

本工程に使用しうる酸としては、例えば、市販の核酸合成用のデブロック溶液〔例えば、デブロック溶液-1, 3w/v%トリクロロ酢酸/ジクロロメタン溶液（富士フィルム和光純薬株式会社製）、Deblocking Mix 3% ジクロロ酢酸/ジクロロメタン溶液（グレンリサーチ社製）〕を挙げることができる。

【0080】

化合物〔D-2〕において、Gが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル-カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（４）置換基〔7〕である（但し、Zが固相担体である場合を除く。）場合、例えば、（１）化合物〔D-2〕を適当な反応容器内に化合物〔D-2〕と酸を適当な反応溶媒中で攪拌するか、または（２）化合物〔D-2〕を含有する溶液と酸を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することにより実施することができる。

化合物〔D-2〕の分子内のQ¹の脱離反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Nucleic Acids Research, Vol. 21, No. 5, 1213-1217 (1993)を参照。）。

本工程に使用しうる酸としては、例えば、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸を挙げることができる。

【0081】

（H）最終脱保護、核酸化合物の単離工程について

化合物〔C-1〕、化合物〔D-2〕、化合物〔E-1〕または化合物〔E-2〕がその分子内に保護基を有する場合には、保護基の種類または性質に応じた脱保護処理を実施することにより、全ての保護基が脱離された化合物を製造することができる。例えば、「Green's PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, 第4版、2006年」に記載されている脱保護方法に従い、化合物が有する全ての保護基を脱離することができる。具体的には、例えば、（１）アンモニア水、（２）

10

20

30

40

50

アンモニア水／エタノールまたは（３）アンモニア水とメチルアミン水溶液の混合溶液で処理することにより、化合物〔Ｃ－１〕、化合物〔Ｄ－２〕、化合物〔Ｅ－１〕または化合物〔Ｅ－２〕がその分子内に有する置換基〔６〕および核酸塩基のアミノ基または水酸基の保護基を脱離することができる。

また、例えば、前記「化合物〔Ｃ－１〕の分子内の Q^1 の脱離方法」に記載した「酸」と同じもの、前記「化合物〔Ｃ－２〕の分子内の Q^1 の脱離方法」の「工程２ 化合物〔Ｅ－２〕の製造」に記載した「酸」と同じもの、または塩酸もしくは酢酸を適当な溶媒で希釈した溶液で処理することにより、化合物〔Ｃ－１〕の３'末端側のヌクレオシドの３'位のアミノ基の保護基および化合物〔Ｄ－２〕の５'末端側のヌクレオシドの５'位の水酸基に置換されている酸性条件下で脱離可能な基を脱離することができる。

10

核酸塩基部の保護基を脱離した後に、化合物〔Ｄ－２〕の５'末端側のヌクレオシドの５'位の水酸基に置換されている酸性条件下で脱離可能な基を脱離する場合には、酸を水で希釈したものを用い、核酸塩基部が保護されている場合は、酸を適当な有機溶媒で希釈したものを用いる。

【００８２】

（Ｉ） 精製分離工程について

化合物〔Ｃ－１〕または化合物〔Ｅ－１〕が有する全ての保護基が脱離された化合物は、反応混合物から通常の分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、遠心分離、再結晶、 C_8 から C_{18} の逆相カラムクロマトグラフィー、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、透析、限界ろ過などの手段を単独または組み合わせて用いることによって単離することができる（例えば、国際公開公報第１９９１／０９０３３Ａ１を参照。）。

20

逆相クロマトグラフィーを用いて所望の化合物を精製する場合には、溶出溶媒として、例えば２０ｍＭのトリエチルアミン／酢酸緩衝液とアセトニトリルの混合溶液を使用することができる。

また、イオン交換クロマトグラフィーを用いて所望の化合物を精製する場合には、例えば、１Ｍの食塩水と１０ｍＭの水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液または５０ｍＭのリン酸緩衝液の０．３Ｍの食塩水を使用することができる。

【００８３】

30

化合物〔Ｄ－２〕または化合物〔Ｅ－２〕が有する全ての保護基が脱離された化合物は、上記反応混合物から通常の分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、遠心分離、再結晶、 C_8 から C_{18} の逆相カラムクロマトグラフィー、 C_8 から C_{18} 逆相カートリッジカラム、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、透析、限界ろ過などの手段を単独または組み合わせて用いることによって単離精製することができる。

「溶出溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールもしくは水の単独溶媒またはそれら溶媒の任意の比率の混合溶媒を挙げることができる。この場合、添加物として、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸トリエチルアンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、トリス塩酸またはエチレンジアミン四酢酸を１ｍＭ～２Ｍの濃度で添加し、溶液のｐＨを１～９の範囲で調整することもできる。

40

【００８４】

（Ｊ） 化合物〔Ａ〕の製造

化合物〔Ａ〕は、例えば、化合物〔Ａ〕に対応する化合物が有する水酸基に置換基〔６〕を公知の方法に従って導入することにより製造される。

【００８５】

以下に、代表的な例を紹介し、化合物〔Ａ〕の製造方法を説明する。

【００８６】

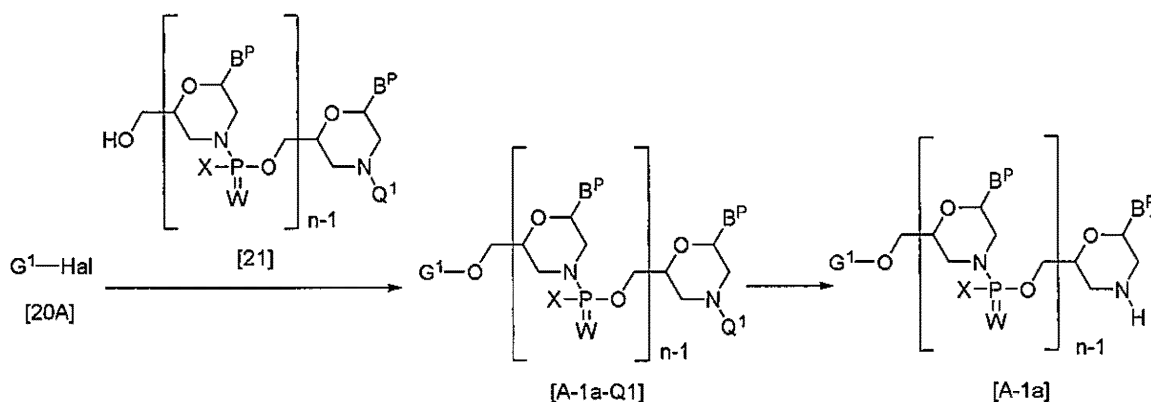
（Ｊ－１） 化合物〔Ａ－１〕の製造

50

1個～複数個のヌクレオシドユニット〔4d〕で構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合〔5〕である化合物〔A〕を、例えば、以下の(i)～(iv)に記載の方法に従って製造することができる。

【0087】

(i) Gがケイ素置換基であって、Tが単結合である、化合物〔A-1〕の製造
〔化46〕



〔式中、

n、B^P、Q¹、XおよびWは、前記と同義であり；

Halはハロゲンを表し；

G¹は、ケイ素置換基を表す。〕

上記一般式〔A-1a〕で表される化合物（以下、「化合物〔A-1a〕」という。）は、Gがケイ素置換基であって、Tが単結合である、化合物〔A-1〕である。

以下に、化合物〔A-1a〕の製造方法の一例を記載する。

【0088】

工程1 上記一般式〔A-1a-Q1〕で表される化合物（以下、「化合物〔A-1a-Q1〕」という。）の製造

上記一般式〔21〕で表される化合物（以下、「化合物〔21〕」という。）に上記一般式〔20A〕で表される化合物（以下、「化合物〔20A〕」という。）を用いて、化合物〔21〕の5'末端の水酸基にケイ素置換基を導入することにより、化合物〔A-1a-Q1〕を製造することができる。このケイ素置換基の導入反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0089】

工程2 化合物〔A-1a〕の製造

化合物〔A-1a-Q1〕を酸処理することにより、化合物〔A-1a〕を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔C-1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔A-1a-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0090】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

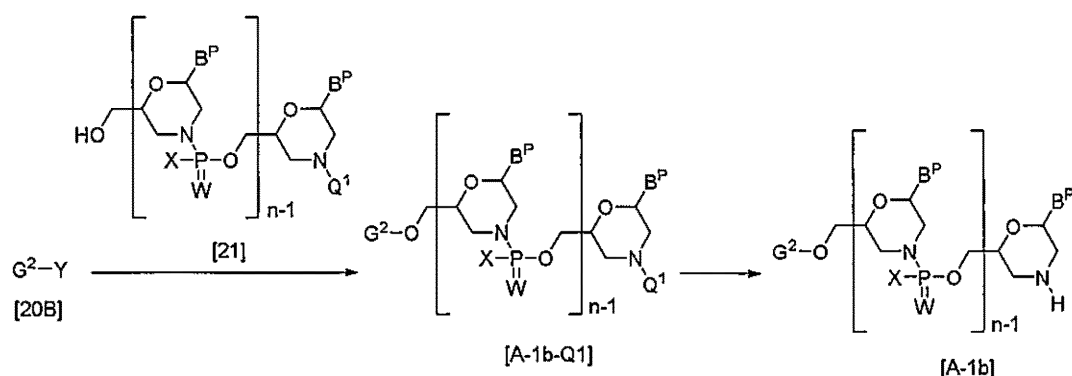
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔C-1〕の分子内の Q^1 の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔A-1a-Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0091】

(ii) Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕であって、Tが単結合である、化合物〔A-1〕の製造

【化47】



〔式中、

n、B^P、Q¹、XおよびWは前記と同義であり；

G²は(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕を表し；および

Yは水酸基またはハロゲンを表す。]

【0092】

上記一般式〔A-1b〕で表される化合物(以下、「化合物〔A-1b〕」という。)は、Gが(1)長鎖アルキル-カルボニル、(2)1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは(3)置換基〔7〕であり、Tが単結合である、化合物〔A-1〕である。

以下に、化合物〔A-1b〕の製造方法の一例を記載する。

【0093】

工程1 上記一般式〔A-1b-Q1〕で表される化合物(以下、「化合物〔A-1b-Q1〕」という。)の製造

化合物〔21〕を上記一般式〔20B〕で表される化合物(以下、「化合物〔20B〕」という。)と縮合することにより、化合物〔A-1b-Q1〕を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程においてYが水酸基である化合物〔20B〕を使用する場合、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、-20℃～100℃の範囲内で行うことができる。

本工程においてYがハロゲンである化合物〔20B〕を使用する場合、塩基の存在下において、-20℃～100℃の範囲内で行うことができる。

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1

ーエチルー３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、Ｏ－（ベンゾトリアゾールー１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾールー１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、１Ｈ－ベンゾトリアゾールー１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、ピリジン、１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程においてＹが水酸基である化合物〔２０Ｂ〕を使用する場合には、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

本工程に使用しうる添加剤としては、例えば、４－ジメチルアミノピリジン、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、１０分～２４時間の範囲内が適当である。

化合物〔２１〕および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物〔２０Ｂ〕１モルに対して１倍モル～１．５倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物〔２０Ｂ〕に対して１当量～１０当量の範囲内、好ましくは１当量～４当量の範囲内である。

【００９４】

工程２ 化合物〔Ａ－１ｂ〕の製造

化合物〔Ａ－１ｂ－Ｑ１〕を酸処理することにより、化合物〔Ａ－１ｂ〕を製造することができる。

【００９５】

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔Ｃ－１〕の分子内のＱ^１の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔Ａ－１ｂ－Ｑ１〕１モルに対して、例えば、モル比で１倍量～５００倍量の範囲内が適当であり、２倍量～２００倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、１，１－ジクロロエタン、１，２－ジクロロエタン、１，１，２－トリクロロエタン、１，２－ジクロロエチレン、２，２，２－トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【００９６】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔Ｃ－１〕の分子内のＱ^１の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔Ａ－１ｂ－Ｑ１〕１モルに対して、例えば、モル比で１倍量～１００倍量の範囲内が適当であり、１倍量～５０倍量の範囲内が好ましい。

【００９７】

（ｉｉｉ） Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基〔７〕であって、Ｔが置換基〔１１〕である、化合物〔Ａ－１〕の製造

10

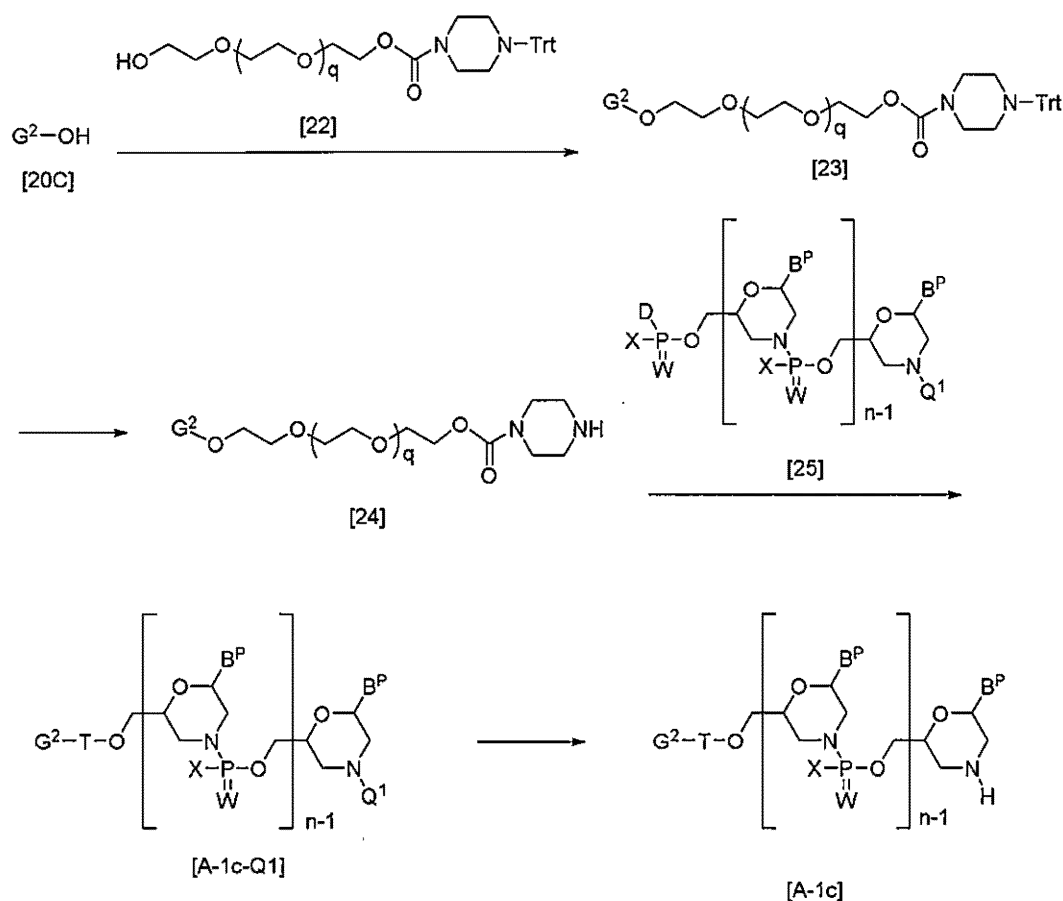
20

30

40

50

【化 4 8】



【式中、

n 、 q 、 B^P 、 D 、 G^2 、 Q^1 、 T 、 X および W は前記と同義であり；

Trt はトリチルである。]

【0098】

上記一般式 [A-1c] で表される化合物（以下、「化合物 [A-1c]」という。）は、 G が（1）長鎖アルキルカルボニル、（2）1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（3）置換基 [7] であって、 T が置換基 [11] である、化合物 [A-1] である。

以下に、化合物 [A-1c] の製造方法の一例を記載する。

【0099】

工程1 上記一般式 [23] で表される化合物（以下、「化合物 [23]」という。）の製造

上記一般式 [20C] で表される化合物（以下、「化合物 [20C]」という。）と上記一般式 [22] で表される化合物（以下、「化合物 [22]」という。）を縮合することにより、化合物 [23] を製造することができる。

化合物 [20C] はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物 [20C] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）などのエステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

なお、化合物 [22] は公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第2014/03

30006A1を参照。)に準じて製造することができる。

また、公知の方法(例えば、国際公開公報第2014/077292A1を参照。)に準じて、Gが1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび/または長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルである、化合物[20C]を製造することができる。

【0100】

工程2 上記一般式[24]で表される化合物(以下、「化合物[24]」という。)の製造

化合物[23]を酸で分子内のトリチル基を脱離することにより、化合物[24]を製造することができる。

【0101】

工程3 上記一般式[A-1c-Q1]で表される化合物(以下、「化合物[A-1c-Q1]」という。)の製造

化合物[24]と上記一般式[25]で表される化合物(以下、「化合物[25]」という。)を縮合することにより、化合物[A-1c-Q1]を製造することができる。縮合反応、脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0102】

工程4 化合物[A-1c]の製造

化合物[A-1c-Q1]を酸処理することにより、化合物[A-1c]を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物[C-1]の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物[A-1c-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0103】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[C-1]の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[A-1c-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0104】

(iv) Gが置換基[7]であって、Tが単結合である、化合物[A-1]の製造

10

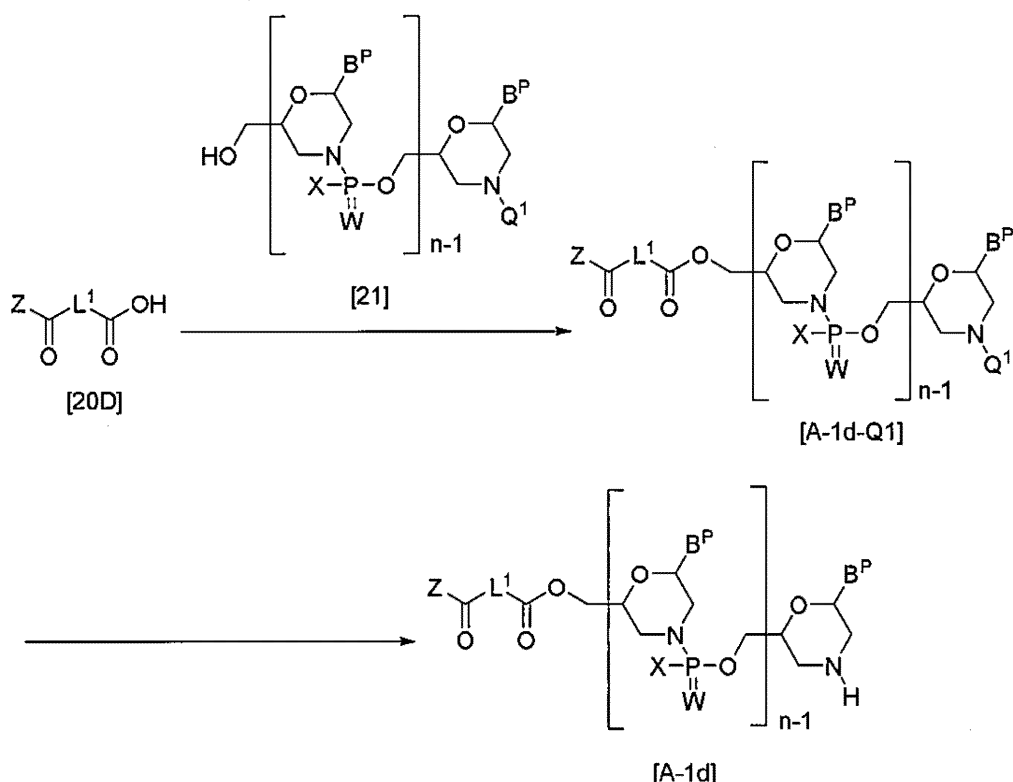
20

30

40

50

【化 4 9】



【式中、

n 、 B^P 、 L^1 、 Q^1 、 X 、 W および Z は前記と同義である。]

【0105】

上記一般式 [A-1d] で表される化合物（以下、「化合物 [A-1d]」という。）は、 G が置換基 [7] であって、 T が単結合である、化合物 [A-1] である。

以下に、化合物 [A-1d] の製造方法の一例を記載する。

【0106】

工程 1 上記一般式 [A-1d-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-1d-Q1]」という。）の製造

上記一般式 [20D] で表される化合物（以下、「化合物 [20D]」という。）を上記一般式 [21] で表される化合物（以下、化合物 [21]）という。）と縮合することにより、化合物 [A-1d-Q1] を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

化合物 [20D] はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物 [20D] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）など、エステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

化合物 [20D] を用いる場合には、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、 -20°C ～ 100°C の範囲内で反応を行うことができる。

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホス

ホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N，N－ジメチルアニリン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，0〕－7－ウンデセンなどの有機塩基を挙げることができる。

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、THF、1，4－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

10

本工程に使用しうる添加剤としては、例えば、4－ジメチルアミノピリジン、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール、1－ヒドロキシ－7－アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

化合物〔21〕および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物〔20D〕1モルに対して1倍モル～1.5倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物〔20D〕に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

〔0107〕

20

工程2 化合物〔A－1d〕の製造

化合物〔A－1d－Q1〕を酸処理することにより、化合物〔A－1d〕を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物〔C－1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物〔A－1d－Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1，1－ジクロロエタン、1，2－ジクロロエタン、1，1，2－トリクロロエタン、1，2－ジクロロエチレン、2，2，2－トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

30

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物〔C－1〕の分子内のQ¹の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

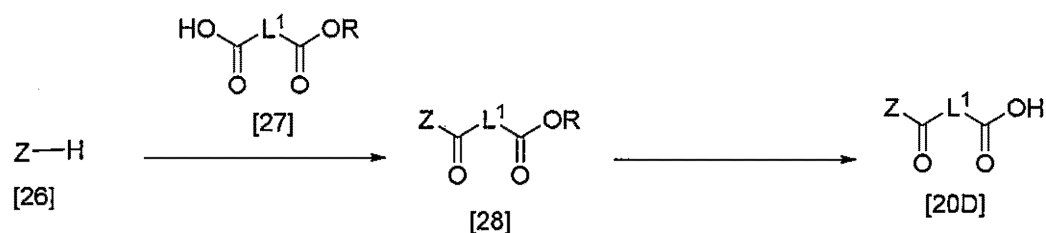
本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物〔A－1d－Q1〕1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

〔0108〕

なお、例えば、以下に記載の製法に従って、化合物〔20D〕を製造することができる。

40

【化 5 0】



45 / 105

10

【式中、

L¹およびZは前記と同義であり；RはC₁－6アルキルを表す。】

【0109】

工程1 上記一般式〔28〕で表される化合物（以下、「化合物〔28〕」という。）の製造

上記一般式〔26〕で表される化合物（以下、「化合物〔26〕」という。）を上記一般式〔27〕で表される化合物（以下、「化合物〔27〕」という。）と縮合することによって、化合物〔28〕を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程に使用しうる試薬、反応条件などは、上記「化合物〔A－1b－Q1〕の製造」と同様のものを用いることができる。

【0110】

工程2 化合物〔20D〕の製造

化合物〔28〕をエステル加水分解することによって、化合物〔20D〕を製造することができる。エステル加水分解反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程に使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば、水やメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

本工程は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、20℃～100℃の範囲内で行われる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

【0111】

また、化合物〔26〕は、例えば、以下の（a）～（j）に記載の方法にしたがって製造することができる。

（a） 例えば、市販品として入手可能な1級アミン化合物を使用するか、または市販品として入手可能なハロゲン化アルキルをアミノ化することによって、Zが置換基〔8A〕であって、R^{8a}が水素原子であり、R^{8b}が長鎖アルキルである、化合物〔26〕を製造することができる。

（b） 例えば、市販品として入手可能な1級アミン化合物をアルキル化することによって、Zが置換基〔8A〕または置換基〔8B〕であって、R^{8a}がC₁－6アルキルであり、R^{8b}が、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルである、化合物〔26〕を製造することができる。アルキル化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

（c） 公知の方法（例えば、Cancer Res. , 2008 Nov 1; 68 (2

20

30

40

50

1) : 8843-8851、Chem. Sci. , 2016, 7, 2308-2321を参照。) に準じて、Zが置換基 [8C] である化合物 [26] を製造することができる。

(d) 例えば、フタル酸メチルを1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンと縮合し、その後水酸化ナトリウムなどのアルカリを用いてエステル部分を加水分解し、さらにZが置換基 [8A] である化合物 [26] と縮合した後、トリフルオロ酢酸などの酸を用いてtert-ブトキシカルボニル基を脱離することによって、Zが置換基 [8D] である化合物 [26] を製造することができる。縮合反応、アルカリを用いた加水分解反応、および酸を用いたtert-ブトキシカルボニル基の脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

(e) 例えば、エタン-1, 2-ジオールの片方のヒドロキシル基を、ハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することによって、Zが置換基 [8E] であって、R^{8e}が長鎖アルキル基である、化合物 [26] を製造することができる。

例えば、エタン-1, 2-ジオールの片方のヒドロキシル基を、長鎖アルキル-カルボニル化することによってZが置換基 [8E] であって、R^{8e}が長鎖アルキル-カルボニルである、化合物 [26] を製造することができる。長鎖アルキル-カルボニル化するために使用する化合物としては、例えば、対応するカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を使用することができる。反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミド) など、エステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

例えば、エタン-1, 2-ジオールの片方のヒドロキシル基を、化合物 [20C] と縮合することによって、Zが置換基 [8E] であって、R^{8e}が1個~5個の、長鎖アルキルオキシおよび/または長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイル基である、化合物 [26] を製造することができる。

(f) 例えば、エタン-1, 2-ジオールの代わりに2-アミノ-エタノールを用いて、上記Zが置換基 [8E] である化合物 (18) の製造方法と同様の方法に従って、Zが置換基 [8F] である化合物 [26] を製造することができる。

(g) 例えば、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル-フェニルアラニンを、Zが置換基 [8A] である化合物 [26] と縮合した後、ピペリジンで9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基を脱離することによって、Zが置換基 [8G] である化合物 [26] を製造することができる。縮合反応および9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基の脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

(h) 例えば、エタン-1, 2-ジオールの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンを用いて、上記Zが置換基 [8E] である化合物 [26] の製造方法と同様の方法に従って製造した後、分子内のtert-ブトキシカルボニル基を酸で脱保護することによって、Zが置換基 [8H] である化合物 [26] を製造することができる。

(i) 公知の方法 (例えば、日本特許第5705512号、Tetrahedron Letters, Vol. 53, 1936-1939 (2012)、国際公開公報第2014/189142A1、国際公開公報第2016/060135A1、国際公開公報第2016/140232A1を参照。) に従って、Zが置換基 [8I]、置換基 [8J]、置換基 [8K]、置換基 [8L]、置換基 [8N] である、化合物 [26] を製造することができる。

(j) 例えば、水酸基を有する9H-キサンテン-9-オンと水素化ナトリウムのような塩基で処理し、適当なハロゲン化-長鎖アルキルを作用することにより、対応する長鎖アルキルオキシを有する9H-キサンテン-9-オンを製造することができる。さらに置換されていてもよいフェニルマグネシウムブロミドを作用させることにより、Zが置換基 [8M] である化合物 [26] を製造することができる。なお、様々な置換基を有する、9H-キサンテン-9-オン誘導体またはフェニルマグネシウムブロミド誘導体を公知の方法に従って調整することにより、所望のZが置換基 [8M] である化合物 [26] を製造することができる。

[0112]

10

20

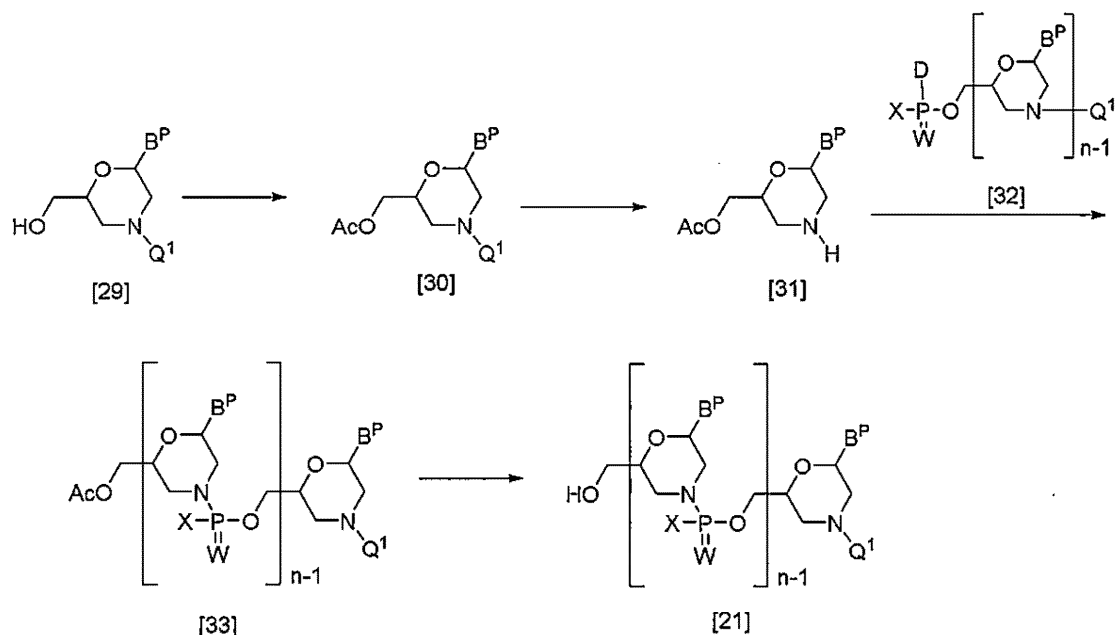
30

40

50

また、公知の方法（例えば、国際公開公報第 9 1 / 0 9 0 3 3 A 1 を参照。）に準じて、 $n = 1$ である化合物 [2 1] を製造することができ、次に記載の方法に従って、 $n > 1$ である化合物 [2 1] を製造することができる。

【化 5 1】



【式中、

n 、 B^P 、 D 、 Q^1 、 X および W は前記と同義であり、

Ac はアセチルを表す。]

【0 1 1 3】

工程 1 上記一般式 [3 0] で表される化合物（以下、「化合物 [3 0]」という。）の製造

塩基の存在下、上記一般式 [2 9] で表される化合物（例えば、国際公開公報第 9 1 / 0 9 0 3 3 A 1 を参照。）を無水酢酸でアセチル化することにより、化合物 [3 0] を製造することができる。アセチル化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0 1 1 4】

工程 2 上記一般式 [3 1] で表される化合物（以下、「化合物 [3 1]」という。）の製造

化合物 [3 0] を酸処理することにより、化合物 [3 1] を製造することができる。 Q^1 の脱離反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0 1 1 5】

工程 3 上記一般式 [3 3] で表される化合物（以下、「化合物 [3 3]」という。）の製造

化合物 [3 1] を上記一般式 [3 2] で表される化合物（以下、「化合物 [3 2]」という。）と縮合することにより、化合物 [3 3] を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、国際公開公報第 9 1 / 0 9 0 3 3 A 1 を参照。）に準じて行うことができる。なお、化合物 [3 2] は、例えば、公知の方法（例えば、国際公開公報第 9 1 / 0 9 0 3 3 A 1 を参照。）に従って製造することができる。

【0 1 1 6】

工程 4 化合物 [2 1] の製造

例えば、ナトリウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドを用いて、化合物 [33] のアセチル基を選択的に脱離することにより、化合物 [21] を製造することができる。アセチルの脱離反応はそれ自体公知の方法（例えば、Tetrahedron Letters, Vol. 50, 1751-1753 (2009) を参照。）に準じて行うことができる。

【0117】

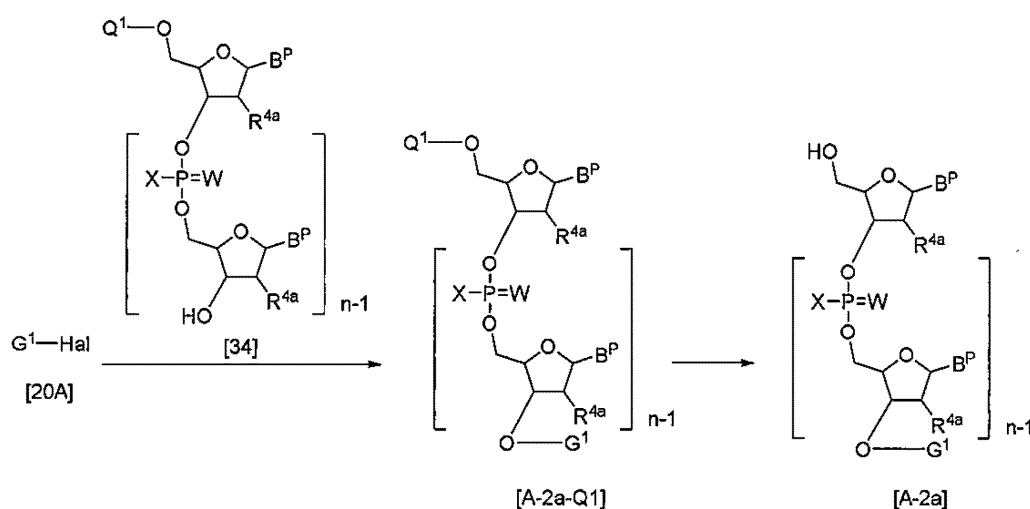
(J-2) 化合物[A-2]の製造

ヌクレオシドユニット [4a]、ヌクレオシドユニット [4b] およびヌクレオシドユニット [4c] からなる群から選択される1個～複数個のヌクレオシドユニットで構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合 [5] である化合物 [A] を、例えば、以下の (i) ~ (iv) に記載の方法に従って製造することができる。

【0118】

(i) Gがケイ素置換基であって、Tが単結合である、化合物[A-2]の製造

【化52】



【式中、

n 、 B^P 、 G^1 、 Hal 、 Q^1 、 R^{4a} 、 X および W は、前記と同義である。]

上記一般式 [A-2a] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2a]」という。）は、 G がケイ素置換基であって、 T が単結合である、化合物 [A-2] である。

以下に、化合物 [A-2a] の製造方法の一例を記載する。

【0119】

工程1 上記一般式 [A-2a-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2a-Q1]」という。）の製造

上記一般式 [34] で表される化合物（以下、「化合物 [34]」という。）に化合物 [20A] を用いて、化合物 [34] の3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の水酸基にケイ素置換基を導入することにより、化合物 [A-2a-Q1] を製造することができる。このケイ素置換基の導入反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0120】

工程2 化合物 [A-2a] の製造

化合物 [A-2a-Q1] を酸処理することにより、化合物 [A-2a] を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物 [D-2] の分子内の Q^1 の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物 [A-2a-Q1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲

内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレン、2, 2, 2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0121】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

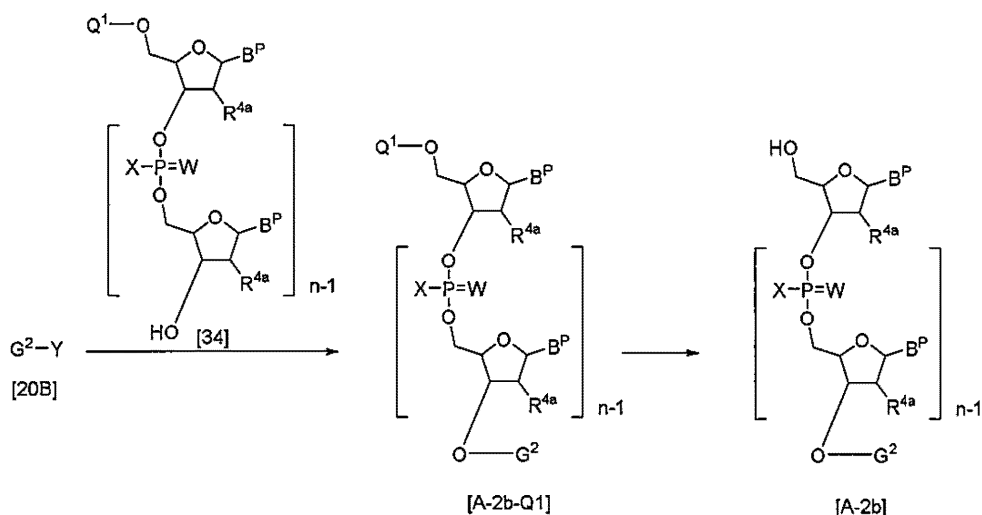
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物 [D-2]」の分子内の Q^1 の脱離反応において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物 [A-2a-Q1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0122】

(ii) G が (1) 長鎖アルキル-カルボニル、(2) 1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは (3) 置換基 [7] であって、 T が単結合である、化合物 [A-2] の製造

【化53】



【式中、

n 、 B^P 、 G^2 、 Q^1 、 R^{4a} 、 X 、 Y および W は前記と同義である。】

【0123】

上記一般式 [A-2b] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2b]」という。）は、 G が (1) 長鎖アルキル-カルボニル、(2) 1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは (3) 置換基 [7] であって、 T が単結合である、化合物 [A-2] である。

【0124】

以下に、化合物 [A-2b] の製造方法の一例を記載する。

【0125】

工程1 上記一般式 [A-2b-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2b-Q1]」という。）の製造

化合物 [20B] を化合物 [34] と縮合することにより、化合物 [A-2b-Q1] を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

本工程において Y が水酸基である化合物 [20B] を使用する場合、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、 -20°C ～ 100°C の範囲内で行うことができる。

本工程において Y がハロゲンである化合物 [20B] を使用する場合、塩基の存在お

て、 -20°C ～ 100°C の範囲内で行うことができる。

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。

10

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程においてYが水酸基である化合物[20B]を使用する場合には、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

使用しうる添加剤としては、例えば、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

20

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

化合物[20B]および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物[34]1モルに対して1倍モル～1.5倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物[34]に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

【0126】

工程2 化合物[A-2b]の製造

化合物[A-2b-Q1]を酸処理することにより、化合物[A-2b]を製造することができる。

30

【0127】

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物[A-2b-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2-トリクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレン、2, 2, 2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

40

【0128】

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

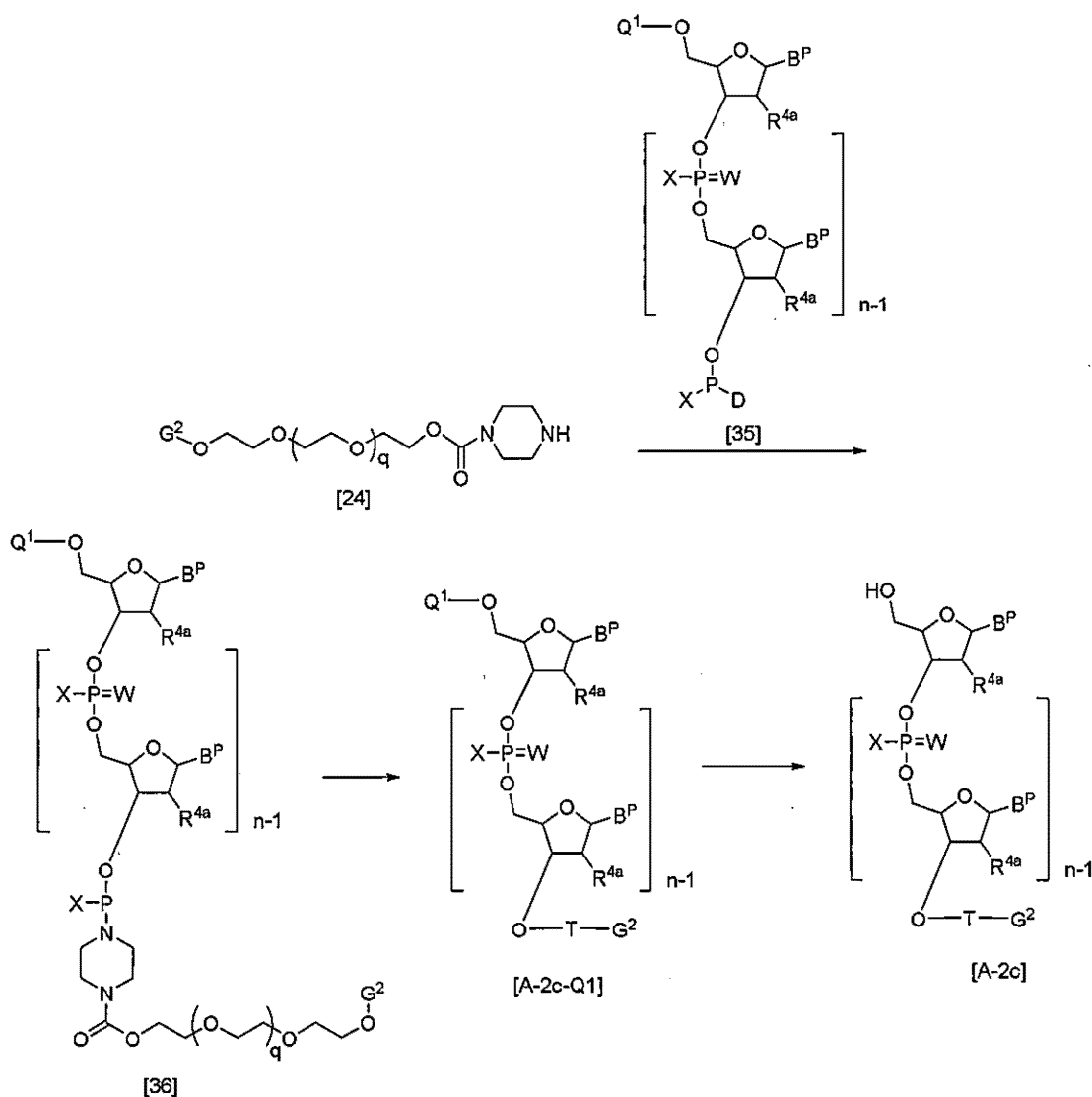
本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[A-2b-Q1]1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0129】

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

50

置換基 [7] であり、T が置換基 [11] である、化合物 [A-2] の製造
【化54】



【式中、

n 、 q 、 B^P 、 D 、 G^2 、 Q^1 、 R^{4a} 、 T 、 X および W は前記と同義である。】

【0130】

上記一般式 [A-2c] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2c] 」という。）は、 G が（1）長鎖アルキルカルボニル、（2）1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（3）置換基 [7] であり、 T が置換基 [11] である、化合物 [A-2] である。

【0131】

以下に、化合物 [A-2c] の製造方法の一例を記載する。

【0132】

工程1 上記一般式 [36] で表される化合物（以下、「化合物 [36] 」という。）の製造

化合物 [24] と上記一般式 [35] で表される化合物（以下、「化合物 [35] 」という。）を縮合することにより、化合物 [36] を製造することができる。縮合反応、脱

保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【0133】

工程2 上記一般式「A-2c-Q1」で表される化合物（以下、「化合物「A-2c-Q1」」という。）の製造

化合物[36]に酸化剤を作用させることによって、化合物「A-2c-Q1」を製造することができる。酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

「酸化剤」としては、例えば、ヨウ素、tert-ブチルヒドロペルオキシドを挙げることができる。また、本工程で使用しうる酸化剤は、0.05～2Mの濃度になるように適当な溶媒で希釈して使用することもできる。溶媒としては、特に限定されないが、ピリジン、テトラヒドロフラン、水またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。例えば、ヨウ素/水/ピリジン-テトラヒドロフランあるいはヨウ素/ピリジン-酢酸や過酸化剤（tert-ブチルヒドロパーオキシド/メチレンクロライドなど）を用いることができる。

反応温度は、20℃～50℃が好ましい。

反応時間は、使用する酸化剤の種類、反応温度によって異なるが、通常1分～30分が適当である。

酸化剤の使用量は、化合物[36]に対して1～100倍モル量がよく、より好ましくは10～50倍モル量である。

【0134】

工程3 化合物「A-2c」の製造

化合物「A-2c-Q1」を酸処理することにより、化合物「A-2c」を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物「A-2c-Q1」1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物「A-2c-Q1」1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0135】

(iv) Gが置換基[7]であって、Tが単結合である、化合物「A-2」の製造

10

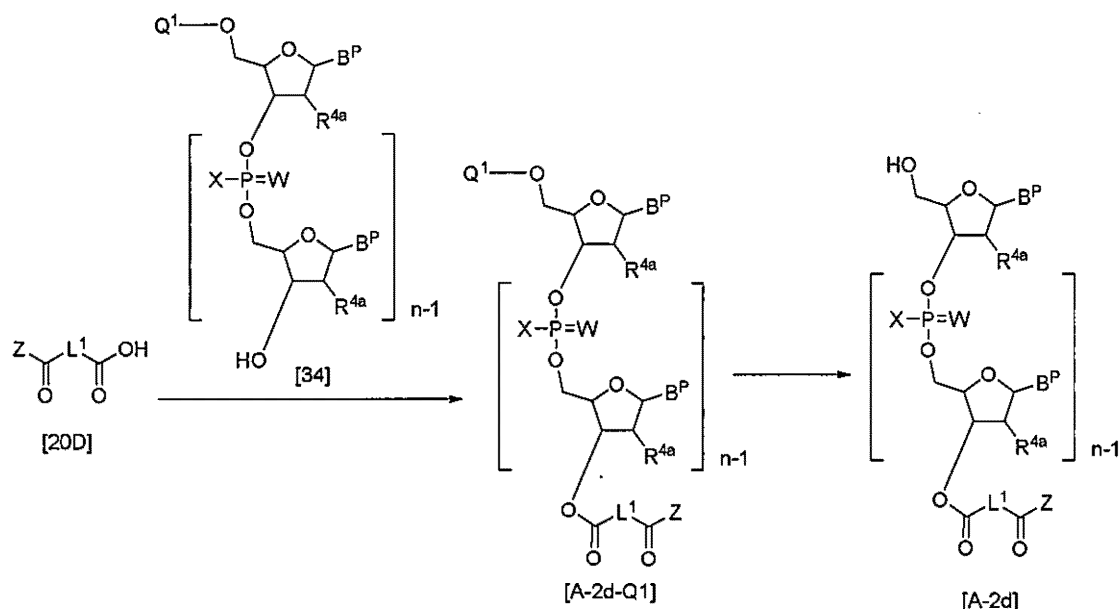
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

【式中、

n 、 B^P 、 L^1 、 Q^1 、 R^{4a} 、 X 、 W および Z は前記と同義である。]

上記一般式 [A-2d] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2d]」という。）は、 G が置換基 [7] であって、 T が単結合である、化合物 [A-2] である。

【0136】

以下に、化合物 [A-2d] の製造方法の一例を記載する。

【0137】

30

工程 1

化合物 [20D] を化合物 [34] と縮合することにより、上記一般式 [A-2d-Q1] で表される化合物（以下、「化合物 [A-2d-Q1]」という。）を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

化合物 [20D] はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物 [20D] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）など、エステル縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

化合物 [20D] を用いる場合には、塩基の存在または非存在下において、縮合剤を使用して、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲内で反応を行うことができる。

40

本工程に使用しうる縮合剤としては、例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートを挙げることができる。

本工程に使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセンの有機塩基を挙げることができる。

50

本工程に使用しうる溶媒としては、特に限定されないが、例えば、THF、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、必要に応じて、添加剤を使用することができる。

本工程に使用しうる添加剤としては、例えば、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを挙げることができる。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間の範囲内が適当である。

化合物[20D]および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物[34] 1モルに対して1倍モル～1.5倍モルの範囲内が適当である。

塩基の使用量としては、例えば、化合物[34]に対して1当量～10当量の範囲内、好ましくは1当量～4当量の範囲内である。

【0138】

工程2

化合物[A-2d-Q1]を酸処理することにより、化合物[A-2d]を製造することができる。

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうる酸の使用量としては、化合物[A-2d-Q1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～500倍量の範囲内が適当であり、2倍量～200倍量の範囲内が好ましい。

本工程に使用しうる酸は適当な溶媒で希釈してもよく、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,2-ジクロロエチレン、2,2,2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒を挙げることができる。

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物[D-2]の分子内のQ¹の脱離反応」において記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

本工程に使用しうるスカベンジャーの使用量としては、化合物[A-2d-Q1] 1モルに対して、例えば、モル比で1倍量～100倍量の範囲内が適当であり、1倍量～50倍量の範囲内が好ましい。

【0139】

また、公知の方法(Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry)に準じて、n=1である化合物[34]を製造することができる。また、公知の方法(例えば、米国特許出願公開公報第2010/273999A1を参照。)に従って、n>1である化合物[34]を製造することができる。

【0140】

化合物「A-2」は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット[4a]である化合物であるが、ヌクレオシドユニット[4a]の全てまたは一部がヌクレオシドユニット[4b]またはヌクレオシドユニット[4c]に置き換わった化合物も、上記と同様の方法を用いることによって製造することができる。

【0141】

(K) 化合物[B]の製造

化合物[B]は、例えば、化合物[B]に対応する化合物が有する水酸基に置換基[1]を公知の方法に従って導入することにより製造される。

【0142】

以下に、代表的な例を紹介し、化合物[B]の製造方法を説明する。

10

20

30

40

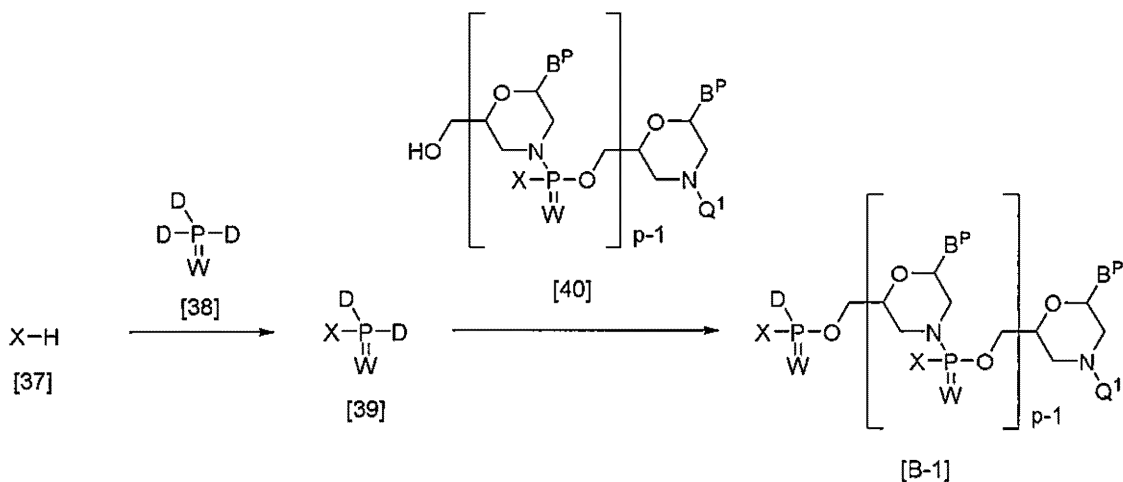
50

【0143】

(K-1) 化合物[B-1]の製造

1個～複数個のヌクレオシドユニット[4h]で構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合[5]である化合物[B]を、例えば、次に記載の方法に従って製造することができる。

【化56】



【式中、

p、B^P、Q¹、D、XおよびWは前記と同義である。】

【0144】

工程1 上記一般式[39]で表される化合物（以下、「化合物[39]」という。）の製造

上記一般式[37]で表される化合物（以下、「化合物[37]」という。）を上記一般式[38]で表される化合物（以下、「化合物[38]」という。）と縮合することによって、化合物[39]を製造することができる。当該縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第2014/0330006A1、国際公開公報第2012/043730A1、国際公開公報第2013/082548A1を参照。）に準じて実施することができる。

【0145】

工程2 化合物[B-1]の製造

上記一般式[40]で表される化合物（以下、「化合物[40]」という。）を化合物[39]と縮合することによって、化合物[B-1]を製造することができる。当該縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第2014/0330006A1、国際公開公報第2012/043730A1、国際公開公報第2013/082548A1、国際公開公報第91/09033A1を参照。）に準じて実施することができる。

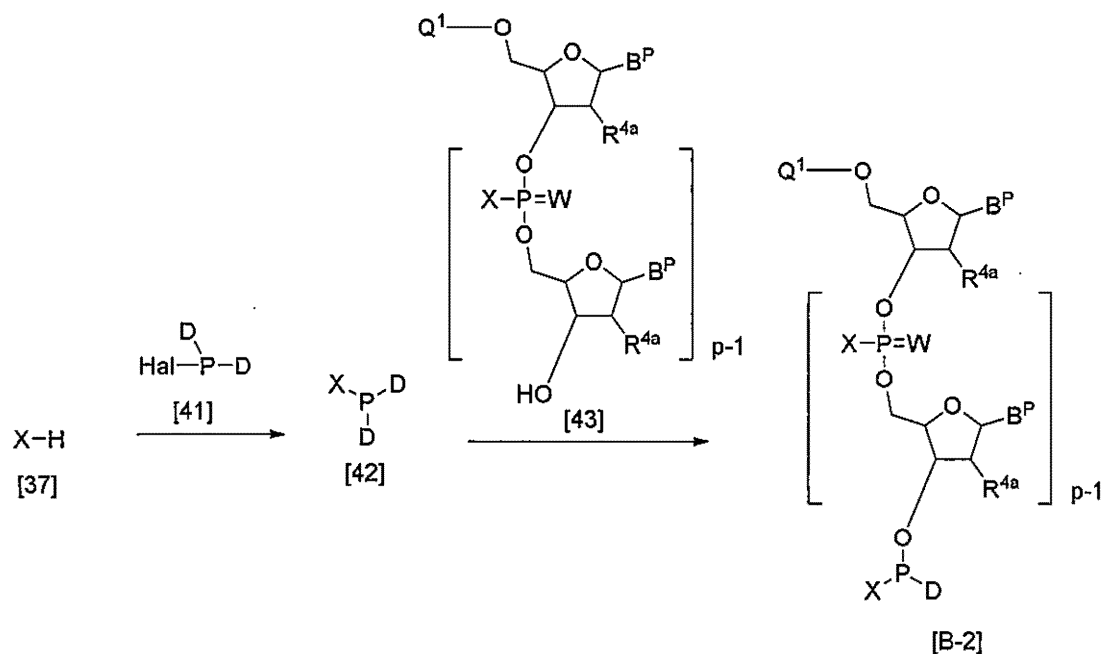
なお、前記化合物[21]の製造方法と同様の方法を用いることによって、化合物[40]を製造することができる。

【0146】

(K-2) 化合物[B-2]の製造

ヌクレオシドユニット[4e]、ヌクレオシドユニット[4f]およびヌクレオシドユニット[4g]からなる群から選択される1個～複数個のヌクレオシドユニットで構成され、各ヌクレオシドユニット間のリン結合がリン結合[5]である化合物[B]を、例えば、以下に記載の方法に従って製造することができる。

【化 5 7】



【式中、

p、B^P、Hal、Q¹、D、R^{4a}、XおよびWは前記と同義である。】

【0147】

工程1 上記一般式〔42〕で表される化合物（以下、「化合物〔42〕」という。）の製造

化合物〔37〕を上記一般式〔41〕で表される化合物（以下、「化合物〔41〕」という。）と反応することによって、化合物〔42〕を製造することができる。当該反応はそれ自体公知の方法（例えば、Helvetica Chimica Acta, Vol. 70, 175-186 (1987)、国際公開公報第2003/106468A1、Acta Nature, 6, 116-118 (2014)、Russian Journal of General Chemistry, Vol. 67, No. 1, 62-64 (1997)を参照。）に準じて行うことができる。

【0148】

工程2 化合物〔B-2〕の製造

公知の方法に従って、化合物〔42〕に上記一般式〔43〕で表される化合物（以下、「化合物〔43〕」という。）を作用させ、3'末端側のヌクレオシドユニットの3'位の水酸基にリン原子を含む置換基を導入することによって、化合物「B-2」を実施することができる。

本工程において、必要に応じて、活性化剤を使用することもできる。

本工程に使用する溶媒としては、特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフランを挙げることができる。

化合物〔42〕の使用量は、化合物〔43〕に対して、1～20倍モル量が適当であり、1～10倍モル量が好ましい。

「活性化剤」としては、例えば、1H-テトラゾール、5-エチルチオテトラゾール、4,5-ジクロロイミダゾール、4,5-ジシアノイミダゾール、ベンゾトリアゾールトリフラート、イミダゾールトリフラート、ピリジニウムトリフラート、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、2,4,6-コリジン/N-メチルイミダゾールを挙げることがで

30

40

50

きる。

「活性化剤」の使用量は、化合物〔43〕に対して、1～20倍モル量が適当であり、1～10倍モル量が好ましい。

反応温度は、0℃～120℃が適当である。

反応時間は、使用する原料の種類、反応温度等によって異なるが、通常30分～24時間が適当である。

【0149】

化合物〔B-2〕は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット〔4e〕である化合物であるが、ヌクレオシドユニット〔4e〕の全てまたは一部がヌクレオシドユニット〔4f〕またはヌクレオシドユニット〔4g〕に置き換わった化合物も、上記と同様の方法に従って製造することができる。

10

【実施例】

【0150】

以下に、実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

なお、「変換収率(%)」とは原料が目的物に変換された割合を意味し、「{高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」という。)で検出された目的物に対応するピーク面積(%)} ÷ {HPLCで検出された原料に対応するピーク面積(%) + HPLCで検出された目的物に対応するピーク面積(%)} × 100」で算出される。

HPLCの条件：

20

生成物は0.5mgをアセトニトリルまたは80%アセトニトリル水溶液に溶解し、以下の条件でHPLC分析を行ない、カップリング効率は、HPLCにてUV=264nmでの吸収によって得られるピーク面積の積分値を用いることにより算出した。

<ODS条件>

Column: Waters XBridge C8 (5μm, 4.6×75mm)、60℃

検出波長: 264nm

移動相A: 50mM TEAA aq.

移動相B: MeOH

流速: 0.75mL/min

グラジェント: 70-95%B (0-20min) 95%B (20-25min) 70%

30

B (25-35min)

LC/MSの条件：

使用機器 超高速流体クロマトグラフACQUITY UPLC (waters)

四重極飛行時間型質量分析計SYNAPT-MS (waters)

Column: YMC-Triart C8 1.9μm 2.1×50mm (YMC)

温度: 50℃

流速: 0.4mL/min

移動相: 10mMアンモニア水

移動相: MeOH

グラジェント: 70-95%B (8min)

40

検出器1: UV264nm

検出器2: 四重極飛行時間型質量分析計

イオン化法: ESI+

測定範囲: 100-2000m/z

【0151】

実施例1 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸〔(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル〕メチル(以下、「G1-suc-morT-OFF」という。)

工程1 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸(以下、「G1-suc」という。)の製造

50

オクタデカン-1-アミン (21.94 g) のジクロロメタン (500 mL) 溶液中に、無水コハク酸 (8.96 g, 1.1 eq) とトリエチルアミン (17 mL, 1.5 eq) を加え、室温で7時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にアセトン150 mL 加え、16時間攪拌した。沈殿物を吸引ろ過し、アセトンで洗浄 (400 mL) 後、30℃で3時間減圧乾燥し、G1-suc (29.1 g, 96.6%) を白色粉体として得た。

【0152】

工程2 4- (オクタデシルアミノ) -4-オキソブタン酸 [(2S, 6R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル] メチル (以下、「G1-suc-morT-OFF」という。) の製造

G1-suc (14.4 g) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (8.56 g, 1.2 eq) を加えて室温で攪拌した。その後、1- ((2R, 6S) -6- (ヒドロキシメチル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) -5-メチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (以下、「morT-OH」という。) (18 g, 1.0 eq) および4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン 4.57 g を加えて、70℃湯浴上で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、0.1 M のリン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて暫く攪拌した後、水層を除き、有機層を0.1 M のリン酸二水素ナトリウム水溶液および水で二倍希釈した飽和食塩水で1回ずつ洗浄した。水層を1つにまとめてジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、溶媒を溜去し、減圧乾燥し4- (オクタデシルアミノ) -4-オキソブタン酸 [(2S, 6R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル] メチル (以下、「G1-suc-morT-ON」という。) (白色アモルファス、28.1 g, 89.5%) を得た。これをジクロロメタン140 mL に溶かし氷浴上で攪拌しながら2, 2, 2-トリフルオロエタノール20 mL およびトリイソプロピルシラン10.3 mL を加えて暫く攪拌した後、トリフルオロ酢酸5.1 mL を滴下した。滴下終了から1時間後に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液100 mL に氷を加えて冷却した液に攪拌しながら反応液を注ぎこんだ。水層がpH 7~8であることを確認後、ジクロロメタンを用いて水層から抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過し濃縮した。ジクロロメタン-メタノール混液を移動相として用いてシリカゲルでカラムクロマト精製を行い、減圧乾燥する事で、G1-suc-morT-OFFを粉末として19.89 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 8.90 (1H, bs) ; 7.25 (1H, d, J=1.6 Hz) ; 5.72 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.6 Hz) ; 5.65 (1H, m) ; 4.14 (2H, d, J=5.2 Hz) ; 3.98 (1H, m) ; 3.23 (2H, dd, J=12.8 Hz, 7.0 Hz) ; 3.12 (2H, dd, J=12 Hz, 2.6 Hz) ; 2.95 (2H, dd, J=12.8 Hz, 1.8 Hz) ; 2.60~2.75 (4H, m) ; 2.47 (2H, t, J=6.8 Hz) ; 1.95 (3H, d, J=1.6 Hz) ; 1.48 (2H, m) 、1.21~1.34 (29H, m) ; 0.88 (3H, t, J=6.4 Hz)

ESI-MS (+) : 593.36 (M+H)

【0153】

実施例2 コハク酸 { [(2S, 6R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イル) モルホリン-2-イル] メチル } { 2-オクタデカノイルオキシ-1- [(オクタデカノイルオキシメチル) エチル] } (以下、「G2-suc-morT-OFF」という。)

工程1 4- ((1, 3-ビス (ステアロイルオキシ) プロパン-2-イル) オキシ) -4-オキソブタン酸 (以下、「G2-suc」という。) の製造

2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイル ジステアラート 1 g (1.60 mmol) にジクロロメタン (8 mL) を加え、ついで無水コハク酸176 mg (1.76 mmol) 、4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン293 mg (2.40 mmol) を加え、

室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸2水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、G2-sucを得た(1.40g)。

【0154】

工程2 コハク酸 { [(2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4-トリチル-モルホリン-2-イル] メチル } { 2-オクタデカノイルオキシ-1- [(オクタデカノイルオキシメチル) エチル] } (以下、「G2-suc-morT-ON」という。)の製造

G2-suc (900mg, 1.24mmol) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 277mg (1.45mmol) にジクロロメタン (5.2mL) を加え、ついでmorT-OH 500mg (1.03mmol)、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン 132mg (1.09mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液に0.1Mのリン酸2水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G2-suc-morT-ONを得た(1.09g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.04 (1H, s) ; 7.17~7.51 (15H, m) ; 6.98 (1H, s) ; 6.12 (1H, dd, $J=9.6\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$) ; 5.25 (1H, m) ; 4.34~4.37 (1H, m) ; 4.26~4.30 (2H, m) ; 4.11~4.16 (2H, m) ; 4.00~4.08 (2H, m) ; 3.35 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$) ; 3.10 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$) ; 2.60 (4H, s) ; 2.30 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.83 (3H, s) ; 1.38~1.44 (2H, m) ; 1.24 (60H, m) ; 0.87 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0155】

工程3 G2-suc-morT-OFFの製造

G2-suc-morT-ONにジクロロメタン (4.2mL) を加え、0℃で攪拌した。ついでトリイソプロピルシラン 127 μL (0.62mmol)、トリフルオロ酢酸 64 μL (0.82mmol) を0℃で加え、室温で1時間攪拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G2-suc-morT-OFFを得た(373mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.04 (1H, bs) ; 7.24 (1H, s) ; 5.70 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$) ; 5.21~5.26 (1H, m) ; 4.28~4.31 (2H, m) ; 4.13~4.17 (4H, m) ; 3.96~4.00 (1H, m) ; 3.11 (1H, dd, $J=12.4, 2\text{ Hz}$) ; 2.94 (1H, dd, $J=12.8, 2.4\text{ Hz}$) ; 2.57~2.65 (6H, m) ; 2.32 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.95 (3H, s) ; 1.25 (60H, m) ; 0.88 (6H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0156】

実施例3 [{ (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル } メチル] コハク酸1, 3-ビス (オレオイルオキシ) プロパン-2-イル (以下、「G3-suc-morT-OFF」という。)

工程1 [{ (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル } メチル] コハク酸1, 3-ビス (オレオイルオキシ) プロパン-2-イル (以下、「G3-suc-morT-ON」という。)の製造

2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイルジオレートを原料に、実施例2の工程1と同様の方法で4-(1, 3-ビス (オレオイルオキシ) プロパン-2-イル) オキシ)

ー４－オキソブタン酸（以下、「G3-suc」という。）を製造した。ついで実施例２工程２と同様の方法でG3-suc-morT-ONを製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.00 (1H, s) ; 7.17~7.51 (15H, m) ; 6.99 (1H, s) ; 6.09~6.12 (1H, m) ; 5.29~5.38 (4H, m) ; 5.20~5.25 (1H, m) ; 4.33~4.37 (1H, m) ; 4.26~4.30 (2H, m) ; 4.12~4.16 (2H, m) ; 4.00~4.09 (2H, m) ; 3.35 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$) ; 2.15 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$) ; 2.60 (4H, m) ; 2.30 (4H, t, $J=7.2\text{ Hz}$) ; 1.97~2.02 (8H, m) ; 1.83 (3H, s) ; 1.57~1.61 (2H, m) ; 1.28 (44H, m) ; 0.89 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0157】

工程２ G3-suc-morT-OFFの製造

実施例２工程３と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.97 (1H, bs) ; 7.24 (1H, s) ; 5.69~5.72 (1H, m) ; 5.29~5.38 (4H, m) ; 5.21~5.25 (1H, m) ; 4.27~4.31 (2H, m) ; 4.13~4.17 (4H, m) ; 3.97~3.99 (1H, m) ; 3.11 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$) ; 2.94 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$) ; 2.57~2.67 (4H, m) 2.31 (4H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.99~2.00 (11H, m) ; 1.26~1.29 (46H, m) ; 0.87 (6H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0158】

実施例４ ４－オキソ－４－（４－ステアロイルピペラジン－１－イル）ブタン酸 {（2S, 6R）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（2H）－イル）モルホリン－２－イル} メチル（以下、「G4-suc-morT-OFF」という。）

工程１ ４－オキソ－４－（４－ステアロイルピペラジン－１－イル）ブタン酸（以下、「G4-suc」という。）の製造

ステアリン酸 1.68 g (5.91 mmol)、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩 1.13 g (5.91 mmol)、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.79 g (5.91 mmol) にテトラヒドロフラン 26 mL を加え、ついでトリエチルアミン 1.45 mL (10.7 mmol)、ピペラジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル 1 g (5.37 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、４－ステアロイルピペラジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチルを得た (1.64 g ; 67%)。これにジクロロメタン 18 mL を加え 0℃ で攪拌し、トリフルオロ酢酸 2.77 mL (36.2 mmol) を 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、１－（ピペラジン－１－イル）オクタデカン－１－オンを得た (1.30 g)。粗体 1.3 g (3.70 mmol) にジクロロメタン 18 mL を加え、ついで無水コハク酸 0.41 g (4.10 mmol)、トリエチルアミン 0.77 mL (5.50 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌。反応終了後、反応液を留去、残渣にアセトンを加えて室温で 16 時間スラリー洗浄。不溶物を吸引ろ過で集め、アセトンで洗浄、乾燥し、G4-sucを得た (1.20 g)。

【0159】

工程２ ４－オキソ－４－（４－ステアロイルピペラジン－１－イル）ブタン酸 {（2S, 6R）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（2H）－イル）－４－トリチルモルホリン－２－イル} メチル（以下、「G4-suc-morT-ON」という。）の製造

G4-suc (982 mg, 2.17 mmol) と １－エチル－３－（３－ジメチルア

10

20

30

40

50

ミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 555 mg (2.90 mmol) にテトラヒドロフラン (10 mL) を加え 70℃ で攪拌した。ついで morT-OH (1 g, 2.07 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 265 mg (2.17 mmol) を加え、70℃ で 30 分攪拌した。反応終了後、室温に放冷し、反応液に 0.1 M のリン酸 2 水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G4-suc-morT-ON を得た (1.68 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.00 (1H, s); 7.16~7.50 (15H, m); 6.97 (1H, s); 6.10 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$); 4.34~4.36 (1H, m); 4.04 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$); 3.57~3.64 (4H, m); 3.44~3.48 (4H, m); 3.32~3.34 (1H, m); 3.09~3.12 (1H, m); 2.60~2.64 (4H, m); 2.31 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); 1.82 (3H, s); 1.23~1.42 (32H, m); 0.86 (3H, t, $J=6.8$)

【0160】

工程3 G4-suc-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.32 (1H, bs); 7.23 (1H, s); 5.67~5.70 (1H, m); 4.12~4.19 (2H, m); 3.96~4.01 (1H, m); 3.47~3.67 (8H, m); 3.10~3.13 (1H, m); 2.95~2.98 (1H, m); 2.60~2.72 (4H, m); 2.33 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$); 1.95 (3H, s); 1.25~1.31 (32H, m); 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0161】

実施例5 4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸 [(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル]メチル (以下、「G5-tpa-morT-OFF」という。)

工程1 4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸 [(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル]メチル (以下、「G5-tpa-morT-ON」という。)の製造

4-(オクタデシルカルバモイル)安息香酸を用い、実施例2の工程2と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.24 (1H, s); 7.97 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$); 7.77 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$); 7.17~7.46 (15H, m); 6.95 (1H, s); 6.12~6.16 (1H, m); 4.49~4.51 (1H, m); 4.25~4.33 (2H, m); 3.42~3.47 (2H, m); 3.35~3.38 (1H, m); 3.21~3.24 (1H, m); 1.79 (3H, s); 1.23~1.44 (34H, m); 0.86 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

【0162】

工程2 G5-tpa-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.24 (1H, bs); 8.11 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$); 7.84 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$); 7.24 (1H, s); 6.14~6.17 (1H, m); 5.74~5.77 (1H, m); 4.40~4.45 (2H, m); 4.13~4.19 (1H, m); 3.45~3.50 (2H, m); 3.14~3.18 (1H, m); 3.05~3.08 (1H, m); 1.93 (3H, s); 1.26~1.41 (34H, m); 0.89 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0163】

実施例6 4-(4-(4-(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル)ピペラジン-1

10

20

30

40

50

－イル)－4－オキソブタン酸{(2S, 6R)－6－(5－メチル－2, 4－ジオキソ－3, 4－ジヒドロピリミジン－1(2H)－イル)モルホリン－2－イル}メチル(以下、「G6－suc－morT－OFF」という。)

工程1 4－(4－(4－(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル)ピペラジン－1－イル)－4－オキソブタン酸(以下、「G6－suc」という。)の製造

ステアリン酸のかわりに4－(オクタデシルカルバモイル)安息香酸を用い、実施例4の工程1と同様の方法で製造した。

【0164】

工程2 4－[4－{4－(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル}ピペラジン－1－イル]－4－オキソブタン酸{(2S, 6R)－6－(5－メチル－2, 4－ジオキソ－3, 4－ジヒドロピリミジン－1(2H)－イル)－4－トリチルモルホリン－2－イル}メチル(以下、「G6－suc－morT－ON」という。)の製造

実施例2の工程2と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.08 (1H, bs); 7.81 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$); 7.16~7.50 (17H, m); 6.97 (1H, s); 6.08~6.10 (1H, m); 4.33~4.39 (1H, m); 4.02~4.04 (2H, m); 3.31~3.79 (11H, m); 3.08~3.11 (1H, m); 2.60~2.69 (4H, m); 1.81 (3H, s); 1.23~1.44 (34H, m); 0.86 (3H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

【0165】

工程3 G6－suc－morT－OFFの製造

G6－suc－morT－ON 493mg (0.47mmol) にジクロロメタン 4.6mL、2, 2, 2－トリフルオロエタノール 0.4mL を加え、0℃で攪拌した。ついでトリイソプロピルシラン 145 μL (0.70mmol)、トリフルオロ酢酸 53 μL (0.70mmol) を0℃で加え、室温で1時間攪拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G6－suc－morT－OFFを得た(372mg; 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.05 (1H, bs); 7.79 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$); 7.45 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$); 7.23 (1H, s); 6.08~6.11 (1H, m); 5.67~5.69 (1H, m); 4.10~4.15 (2H, m); 3.96~3.99 (1H, m); 3.36~3.79 (8H, m); 3.08~3.11 (1H, m); 2.93~2.96 (1H, m); 2.57~2.70 (6H, m); 1.92 (3H, s); 1.23~1.38 (34H, m); 0.86 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

【0166】

実施例7 3, 4, 5－トリス(オクタデシルオキシ)安息香酸{(2S, 6R)－6－(5－メチル－2, 4－ジオキソ－3, 4－ジヒドロピリミジン－1(2H)－イル)モルホリン－2－イル}メチル(以下、「G7－morT－OFF」という。)

工程1 3, 4, 5－トリス(オクタデシルオキシ)安息香酸{(2S, 6R)－6－(5－メチル－2, 4－ジオキソ－3, 4－ジヒドロピリミジン－1(2H)－イル)－4－トリチルモルホリン－2－イル}メチル(以下、「G7－morT－ON」という。)の製造

3, 4, 5－トリオクタデコキシ安息香酸を用い、実施例2の工程2と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (1H, bs); 7.12~7.45 (17H, m); 6.97 (1H, s); 6.12~6.14 (1H, m); 4.46~4.51 (1H, m); 4.28~4.32 (1H, m); 4.16~4.20 (1H, m); 3.90~4.00 (6H, m); 3.37~3.40 (1H, m); 3.22~3.25 (1H, m); 1.78~1.82 (5H, m); 1.23~1.50 (96H, m);

10

20

30

40

50

0.86 (9H, t, J = 6.8 Hz)

【0167】

工程2 G7-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.98 (1H, bs) ; 7.22 (3H, m) ; 5.69~5.72 (1H, m) ; 4.32~4.36 (2H, m) ; 4.08~4.12 (1H, m) ; 3.94~4.01 (6H, m) ; 3.11~3.14 (1H, m) ; 3.02~3.05 (1H, m) ; 2.64~2.72 (2H, m) ; 1.90 (3H, m) ; 1.23~1.45 (96H, m) 0.86 (9H, t, J = 7.2 Hz)

【0168】

実施例8 コハク酸 { (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル } メチル (2- [{3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾイルオキシ } オキシ] エチル) (以下、「G8-suc-morT-OFF」という。)

工程1 3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸2-ヒドロキシエチルの製造

3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸 1.5 g (1.60 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 370 mg (1.90 mmol)、4- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン 240 mg (1.90 mmol) にクロロホルム 8.1 mL を加え、ついでエチレングリコール 120 mg (1.90 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸二水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸2-ヒドロキシエチルを得た (882 mg ; 56%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.26 (2H, s) ; 4.45~4.47 (2H, m) ; 3.95~4.03 (8H, m) ; 1.25~1.52 (96H, m) ; 0.88 (9H, t, J = 7.2 Hz)

【0169】

工程2 コハク酸 { (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル } メチル (2- [{3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾイルオキシ } オキシ] エチル) (以下、「G8-suc-morT-ON」という。) の製造

実施例2の工程1と同様の方法で、4-オキソ-4- (2- [{3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾイル } オキシ] エトキシ) ブタン酸 (以下、「G8-suc」という。) を得た後、実施例2の工程2と同様の方法でG8-suc-morT-ONを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.87 (1H, bs) ; 7.12~7.43 (17H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.07~6.10 (1H, m) ; 4.33~4.46 (5H, m) ; 3.91~4.07 (8H, m) ; 3.31~3.34 (1H, m) ; 3.07~3.10 (1H, m) ; 2.56~2.60 (4H, m) ; 1.68~1.80 (5H, m) ; 1.23~1.50 (96H, m) ; 0.86 (9H, t, J = 7.2 Hz)

【0170】

工程3 G8-suc-morT-OFFの製造

実施例2の工程3と同様の方法でG8-suc-morT-OFFを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.96 (1H, bs) ; 7.23 (3H, m) ; 5.67~5.69 (1H, m) ; 4.40~4.47 (5H, m) ; 3.94~4.11 (8H, m) ; 3.09~3.12 (1H, m) ; 2.89~2.92 (1H, m) ; 2.53~2.65 (6H, m) 1.90 (3H, s) ; 1.23~1.45 (96H, m) ; 0.86 (9H, t, J = 6.8 Hz)

【0171】

10

20

30

40

50

実施例 9 4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G9-suc-morT-OFF」という。)

工程 1 4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル(以下、「G9-suc-morT-ON」という。)の製造

N-オクタデシルオクタデカン-1-アミンを原料に、実施例 2 の工程 1 と同様の方法で 4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸(以下、「G9-suc」という。)を製造した。ついで実施例 2 の工程 2 と同様の方法で G9-suc-morT-ON

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7.88 (1H, bs); 7.17~7.43 (15H, m); 6.98 (1H, s); 6.06~6.09 (1H, m); 4.31~4.35 (1H, m); 4.01~4.03 (2H, m); 3.08~3.34 (8H, m); 2.52~2.64 (4H, m); 1.82 (3H, s); 1.23~1.52 (64H, m); 0.85 (6H, t, J=6.8 Hz)

[0172]

工程 2 G9-suc-morT-OFFの製造

実施例 2 の工程 3 と同様の方法で製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 8.14 (1H, bs); 7.27 (1H, s); 5.68~5.72 (1H, m); 4.12~4.20 (2H, m); 3.98~4.01 (1H, m); 3.10~3.29 (5H, m); 2.94~2.97 (1H, m); 2.60~2.70 (6H, m); 1.95 (3H, s); 1.25~1.49 (64H, m); 0.88 (6H, t, J=7.2 Hz)

20

[0173]

実施例 10 4-[{1-(オクタデシルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル}アミノ]-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G10-suc-morT-OFF」という。)

工程 1 4-[{1-(オクタデシルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル}アミノ]-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル(以下、「G10-suc-morT-ON」という。)の製造

30

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロパン酸 500 mg (1.88 mmol) にテトラヒドロフラン 9.4 mL を加え、ついで N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン 652 μ L (3.77 mmol)、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン 46 mg (0.38 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 505 mg (2.64 mmol)、オクタデカン-1-アミンを加え、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 M のリン酸二水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミドを得た (779 mg, 80%)

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7.18~7.28 (5H, m); 5.57 (1H, bs); 5.06 (1H, bs); 4.20~4.26 (1H, m); 2.95~3.12 (4H, m); 1.40 (9H, s); 1.14~1.28 (32H, m); 0.86 (3H, t, J=6.8 Hz)

[0174]

tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミド 779 mg (1.51 mmol) にジクロロメタン 15 mL を加え、ついでトリフル

50

オクタン酸 1.74 mL (22.61 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌。反応終了後、溶媒を留去し、2-アミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミドを得た (620 mg)。粗生成物のまま実施例 2 の工程 1 と同様の反応を行い G10-suc を製造した。ついで実施例 2 の工程 2 と同様の反応を行い、G10-suc-morT-ON を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.08 (1H, bs) ; 7.16~7.32 (20H, m) ; 6.98 (1H, s) ; 6.29~6.31 (1H, m) ; 6.10~6.12 (1H, m) ; 5.56~5.59 (1H, m) ; 4.51~4.57 (1H, m) ; 4.35~4.37 (1H, m) ; 4.02 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$) ; 3.73~3.77 (1H, m) ; 2.92~3.33 (6H, m) ; 2.39~2.67 (4H, m) ; 1.84 (3H, s) ; 1.21~1.45 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0175】

工程 2 G10-suc-morT-OFF の製造

実施例 2 の工程 3 と同様の方法で目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.33 (1H, bs) ; 7.16~7.32 (6H, m) ; 6.38~6.40 (1H, m) ; 5.67~5.71 (2H, m) ; 4.54~4.58 (1H, m) ; 4.08~4.16 (3H, m) ; 3.94~4.01 (1H, m) ; 2.91~3.17 (5H, m) ; 2.46~2.79 (5H, m) ; 1.94 (3H, s) ; 1.13~1.36 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

【0176】

以下、上記実施例 1 ~ 実施例 10 に記載の化合物の化学構造式を表 3 に示す。

10

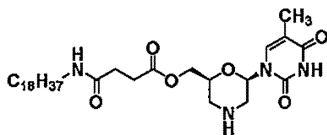
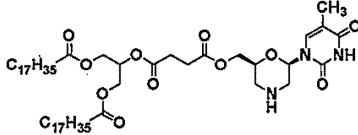
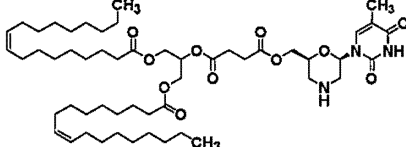
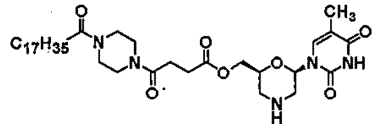
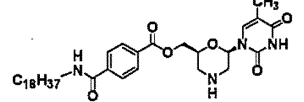
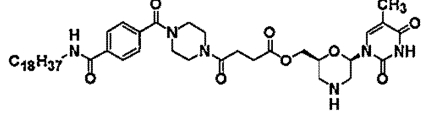
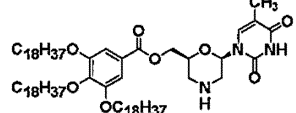
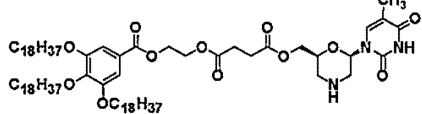
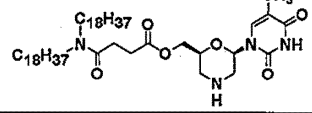
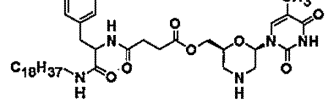
20

30

40

50

【表 3】

略号	化学構造式
G1-suc-morT-OFF	
G2-suc-morT-OFF	
G3-suc-morT-OFF	
G4-suc-morT-OFF	
G5-tpa-morT-OFF	
G6-suc-morT-OFF	
G7-morT-OFF	
G8-suc-morT-OFF	
G9-suc-morT-OFF	
G10-suc-morT-OFF	

【0177】

実施例 11：

G1-suc-PMO [A^{Bz}-A^{Bz}]-ONの製造（反応促進剤としてテトラブチルアンモニウムクロリドを使用、反応時間（30分））

10

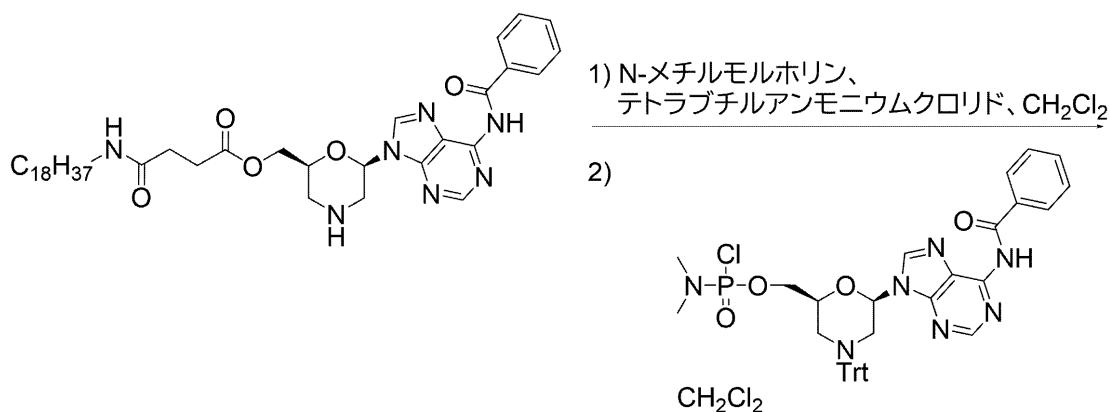
20

30

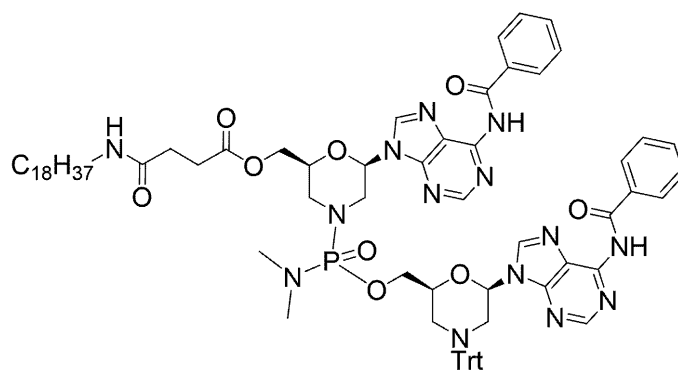
40

50

【化 5 8】



10



20

G1-suc-morA-OFF 14.1 mg (0.02 mmol)、N-エチルモルホリン 7.6 μL (0.06 mmol) およびテトラブチルアンモニウムクロリド 16.7 mg (0.06 mmol) をジクロロメタン 200 μL に溶解させた。ここにmorA 21.7 mg (0.03 mmol) を溶解させたジクロロメタン 200 μL を加えて40℃で30分間振とうした。30分後、反応液40 μL に1%1-メチルピペラジン／ジクロロメタン溶液160 μL を加えて反応を停止した。この溶液をさらにアセトニトリルで10倍希釈しHPLCにて分析した（原料Rt：13.20 min、目的物Rt：19.68 min、変換収率99.4%）。

30

ESI-TOF-MS (+)

実測値：1391.91 (M+H)、理論値：1390.71。

G1-suc-morA-OFF：((2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)モルホリン-2-イル)メチル 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタノアート

なお、G1-suc-morA-OFFは、実施例1の工程2において、「morT-OH」に換えて、「N-(9-((2R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル-4-トリチルモルフォリン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド (morA-OH)」を使用して合成した。

40

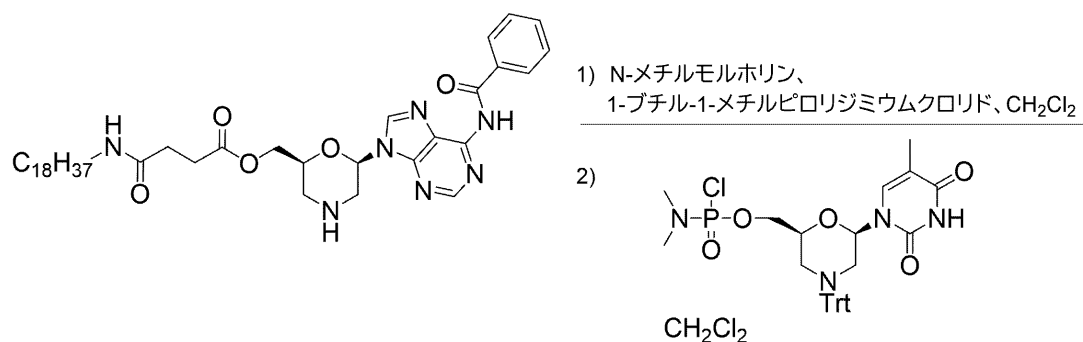
【0178】

実施例12：

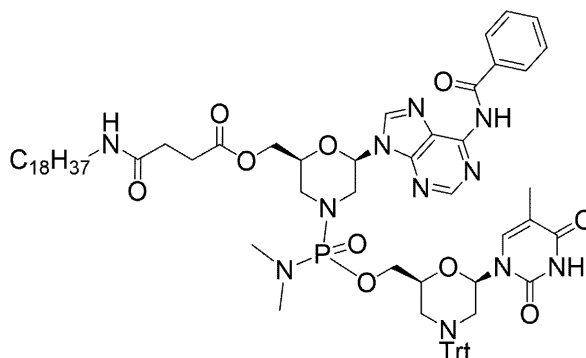
G1-suc-PMO [A^{Bz}-T]-ONの製造（反応促進剤として1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、反応時間（60分））

50

【化 5 9】



10



20

G1-suc-morA-OFF 10mg (0.0142mmol)、morT 12.9mg (0.0212mmol)、N-エチルモルホリン 5.38μL (0.0425mmol) および1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 7.55mg (0.0425mmol) をジクロロメタン 283μL に溶解させ室温で60分間攪拌した。60分後、反応液に1-メチルピペラジン 4.71μL (0.0425mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらにアセトニトリルで60倍希釈しHPLCにて分析した(原料Rt: 13.21min、目的物Rt: 18.77min、変換収率99.7%)。

30

ESI-TOF-MS (+)

実測値: 1278.76 (M+H)、理論値: 1277.68

【0179】

実施例13:

G1-suc-PMO [ABz-GCE, Pac-T-T-T-CBz-T-T]-OFF の製造(反応促進剤として1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用)

下記に示すa液を0.05mL/分、b液をそれぞれ0.2mL/分にて送液し、2液を混合した後に30mLチューブリアクター中で40℃にて120分間反応を行った。反応後、0.6mL/分で送液された下記に示すc液と混合させ、5mLチューブリアクター中で40℃にて5.9分間反応を行った。その後、0.85mL/分で送液された下記に示すd液と混合し滴下ロート中で回収した。滴下ロート中の有機層を0.8mL/分で送液し、0.4mL/分で送液された下記に示すe液と混合し、15.6mLチューブリアクター中で室温にて13分間反応を行った。反応後さらに、流速1.5mL/分で送液された下記に示すf液と混合させ、分液ロート中で回収した。回収した有機層をg液および飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ溶媒留去した。その後少量のジクロロメタンに溶解させた後にジイソプロピルエーテルを加えて得られる沈殿をろ過し終夜減圧乾燥することでG1-suc-PMO [ABz-GCE, Pac-T-T-T-CBz-T-T]-OFF (白色個体、2.53g)を得た。少量をジクロロメタンに溶解させ、メタノールとアセトニトリル1:1の混合溶媒で希釈しHPLCにて分析した(原料Rt: 13.19分、目的物Rt: 12.84分、変換収率96.7%)。

40

50

ESI-TOF-MS (+)

実測値：3317.39、理論値：3317.32

【0180】

a液：morT 3.17 g (5.2 mmol) をジクロロメタン 5 mL に溶解させた。

b液：G1-suc-PMO [ABz-GCE, Pac-T-T-T-CBz-T] -OFF 2.94 g (0.984 mmol)、N-エチルモルホリン 373 μ L (2.95 mmol) および 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドのジクロロメタン溶液 (1 M) 2.95 mL (2.95 mmol) を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 1.36 mL とジクロロメタン 6.09 mL の混合溶液に溶解させた。

c液：1-メチルピペラジン 3.33 mL (30 mmol) をジクロロメタン 96.7 mL に溶解させた。

d液：リン酸 2 水素ナトリウム水溶液 (1 M) と飽和食塩水を 1 : 1 で混合し体積比率で 5 % のエタノールを添加した。

e液：トリフルオロ酢酸 4 mL、エタノール 1 mL、トリエチルアミン 1 mL、トリフルオロエタノール 30 mL、ジクロロメタン 64 mL を混合した。

f液：飽和食塩水と水を 1 : 1 で混合した。

g液：1 % トリフルオロ酢酸水溶液と飽和食塩水を 1 : 1 で混合し体積比率で 5 % のエタノールを添加した。

【0181】

実施例 14 :

反応促進剤 (1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド : BMP C)、溶媒 (1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン / ジクロロメタン) を使用した

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz] -ON の製造 (反応促進剤として 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、溶媒として 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン / ジクロロメタンを使用、反応時間 (120 分))

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T] -OFF 1.26 g (0.213 mmol)、morA 230 mg (0.319 mmol)、N-エチルモルホリン 81 μ L (0.638 mmol) および 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 113 mg (0.638 mmol) を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン / ジクロロメタン溶液 7.1 mL に溶解させ 40 °C で 120 分間攪拌した。120 分後、反応液に 1-メチルピペラジン 71 μ L (0.638 mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらに 80 % アセトニトリル水溶液で 60 倍希釈し HPLC にて分析した (原料 Rt : 15.16 min、目的物 Rt : 18.49、18.72 min、変換収率 97.8 %)。

【0182】

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz-T] -ON の製造 (反応促進剤として 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、溶媒として 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン / ジクロロメタンを使用、反応時間 (120 分))

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz] -OFF 1.17 g (0.209 mmol)、morT 191 mg (0.314 mmol)、N-エチルモルホリン 79 μ L (0.628 mmol) および 1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 186 mg (1.05 mmol) を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン / ジクロロメタン溶液 7.0 mL に溶解させ 40 °C で 120 分間攪拌した。120 分後、反応液に 1-メチルピペラジン 70 μ L (0.628 mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらに 80 % アセトニトリル水溶液で 60 倍希釈し HPLC にて分析した (原料 Rt : 15.18 min、目的物 Rt : 18.17 min、変換収率 99.6 %)。

【0183】

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz-T-ABz] -ONの製造 (反応促進剤として1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、溶媒として1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン/ジクロロメタンを使用、反応時間 (120分))

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz-T] -OFF 1.08g (0.182mmol)、morA 198mg (0.274mmol)、N-エチルモルホリン 69μL (0.547mmol) および1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 162mg (0.912mmol) を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン/ジクロロメタン溶液 6.1mLに溶解させ40℃で120分間攪拌した。120分後、反応液に1-メチルピペラジン 61μL (0.547mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらに80%アセトニトリル水溶液で60倍希釈しHPLCにて分析した (原料Rt: 15.02min、目的物Rt: 18.12、18.32min、変換収率99.4%)。

ESI-TOF-MS (+)

実測値: 6362.332、理論値: 6362.320

[0184]

実施例15:

反応促進剤 (1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド: BMPC)、溶媒 (ジクロロメタン) を使用した

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz] -ONの製造 (反応促進剤として1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、溶媒としてジクロロメタンを使用、反応時間 (120分))

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T] -OFF 2.14g (0.361mmol)、morA 391mg (0.542mmol)、N-エチルモルホリン 137μL (1.08mmol) および1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 193mg (1.08mmol) をジクロロメタン 12mLに溶解させ40℃で120分間攪拌した。120分後、反応液に1-メチルピペラジン 120μL (1.08mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらに80%アセトニトリル水溶液で60倍希釈しHPLCにて分析した (原料Rt: 15.16min、目的物Rt: 18.49、18.72min、変換収率97.8%)。

[0185]

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz-T] -ONの製造 (反応促進剤として1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、溶媒としてジクロロメタンを使用、反応時間 (120分))

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz] -OFF 2.0g (0.357mmol)、morT 326mg (0.536mmol)、N-エチルモルホリン 136μL (1.07mmol) および1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 318mg (1.79mmol) をジクロロメタン 11.9mLに溶解させ40℃で120分間攪拌した。120分後、反応液に1-メチルピペラジン 119μL (1.07mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらに80%アセトニトリル水溶液で60倍希釈しHPLCにて分析した (原料Rt: 15.18min、目的物Rt: 18.17min、変換収率99.7%)。

[0186]

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz-T-ABz] -ONの製造 (反応促

10

20

30

40

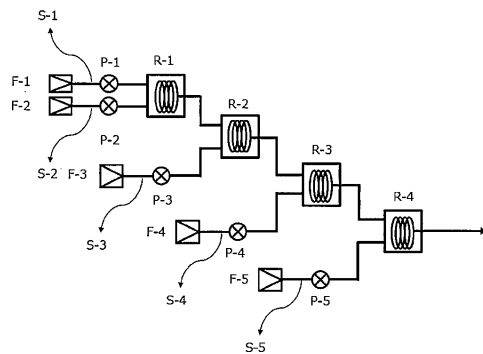
50

進剤として1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリドを使用、溶媒としてジクロロメタンを使用、反応時間(120分)

G1-suc-PMO [T-GCE, Pac-GCE, Pac-GCE, Pac-ABz-T-CBz-CBz-ABz-GCE, Pac-T-ABz-T]-OFF 1.90 g (0.321 mmol)、morA 348 mg (0.481 mmol)、N-エチルモルホリン 122 μ L (0.962 mmol) および1-ブチル-1-メチルピロリジニウムクロリド 285 mg (1.60 mmol) をジクロロメタン 10.7 mL に溶解させ40°Cで120分間攪拌した。120分後、反応液に1-メチルピペラジン 107 μ L (0.962 mmol) を加えて反応を停止した。この溶液をさらに80%アセトニトリル水溶液で60倍希釈しHPLCにて分析した(原料Rt:15.02 min、目的物Rt:18.12、18.32 min、変換収率97.0%)。

【図面】

【図1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2010-527945 (JP, A)
特開平11-080185 (JP, A)
特表2002-517404 (JP, A)
国際公開第2003/006475 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07F
C07H
CAplus/REGISTRY (STN)