

明 細 書

発明の名称： 架橋型人工核酸 A L N A

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ L N A のモノマー、およびそれを含むオリゴマーに関する。

背景技術

[0002] 核酸医薬による疾患の治療法として、アンチセンス法、アンチジーン法、アプタマーを用いる方法、s i R N A を用いる方法などがある。このうち、アンチセンス法は、疾病に関わる m R N A や非翻訳 R N A と相補的なオリゴヌクレオチド（アンチセンス鎖）を外部から導入し、二重鎖を形成させることにより、疾病に関わる R N A の機能を調整し、疾患の治療や予防を行う手法である。

[0003] こうした核酸医薬の素材として、種々の人工核酸が開発されているが、全身投与後の肝臓や腎臓といった核酸医薬が蓄積しやすい臓器での毒性回避や、十分な薬効の発現といった課題が残されており、いまだ切り札となるべき分子が存在していない。1998年にW e n g e l らにより開発された2'-a m i n o L N A (Locked nucleic acid) (以下、「A L N A」と表記) (特許文献1、および非特許文献1)は、2'位からの置換基修飾により多様な人工核酸の合成が可能であり、アルキル、アシルを中心に、これまでに多くのA L N A 誘導体が合成され(特許文献2～4、および非特許文献2～11)、全身投与後の特徴的な組織分布が報告されてはいるものの(非特許文献12)、薬理活性の面で不十分であり、これまで医薬品への応用はされてこなかった。

[0004] 我々は、先に見出したG u N A の効率的合成法を応用して(特許文献5、および非特許文献13)、さらなる多種多様な新規A L N A 誘導体の合成を行うとともに、薬理活性評価に特化したスクリーニングを広く実施することにより、既存のA L N A と比較して優れたI n v i t r o、及びI n v i

v o 薬理活性を有する新規人工核酸を見出し、本発明を完成させた。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第99／014226号

特許文献2：国際公開第2013／013068号

特許文献3：国際公開第2014／124952号

特許文献4：国際公開第2016／128583号

特許文献5：国際公開第2017／047816号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：S.K. Singhら、J. Org. Chem. 1998年, 63巻, 6078-6079頁

非特許文献2：M. D. Sorensenら、Chem. Commun. 2003年, 2130頁

非特許文献3：B. R. Babuら、Chem. Commun. 2005年, 13巻, 1705-1707頁

非特許文献4：T. Bryldら、Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2007年, 26巻, 1645-1647頁

非特許文献5：M. Kalekら、J. Am. Chem. Soc. 2007年, 129巻, 9392-9400頁

.

非特許文献6：T. Umemotoら、Org. Biomol. Chem. 2009年, 7巻, 1793-1797頁

非特許文献7：M. W. Johanssenら、Org. Biomol. Chem. 2011年, 9巻, 243-252頁

非特許文献8：A. S. Jørgensenら、Chem. Commun. 2013年, 49巻, 10751-10753頁

非特許文献9：I. K. Astakhovaら、Acc. Chem. Res. 2014年, 47巻, 1768-1777頁

非特許文献10：C. Louら、Chem. Commun. 2015年, 51巻, 4024-4027頁

非特許文献11：A. Riesら、J. Org. Chem. 2016年, 81巻, 10845-10856頁

非特許文献12：K. Fluiterら、Chem. Bio. Chem. 2005年, 6巻, 1104-1109頁

非特許文献13：H. Sawamotoら、Org. Lett. 2018年, 20巻, 1928-1931頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、新規な架橋型人工核酸、並びにそれをモノマーとして含むオリゴマーに関する。

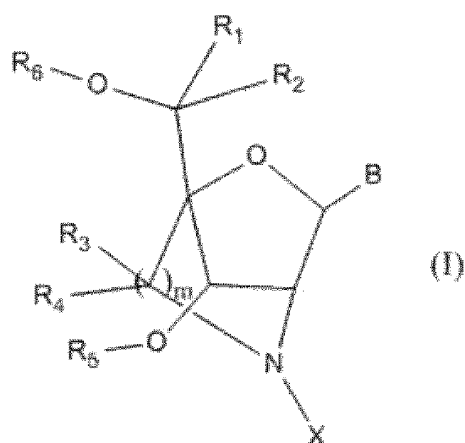
課題を解決するための手段

[0008] 前記課題を解決するために本発明者等は鋭意研究の結果、下記に示す通り、新規な 2'-アミノ LNA およびその塩、並びにそれをモノマーとして含むオリゴマーを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、以下の項〔1〕～〔33〕に関するものであるが、これらに限定されるものではない。

項〔1〕 一般式（I）：

[化1]



[式中、

B は、1 つ以上の置換基で置換されていてもよい核酸の塩基部分であり；

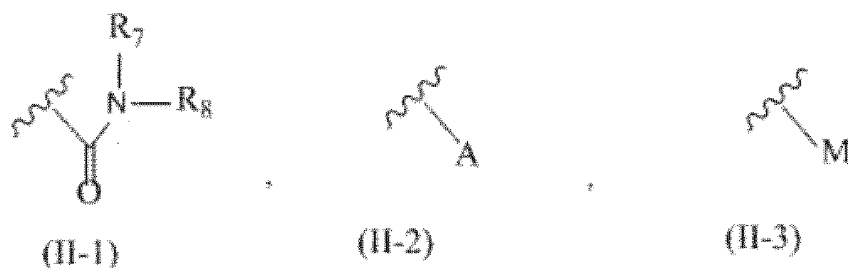
R₁、R₂、R₃ および R₄ は各々独立して、水素原子、または 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基であり；

R₅ および R₆ は各々独立して、水素原子、水酸基の保護基、または置換されてもよいリン酸基であり；

m は、1 または 2 であり；

Xは、下記式（Ⅱ-1）、（Ⅱ-2）、または（Ⅱ-3）：

[化2]



で示される基であり；

式（Ⅱ-1）、（Ⅱ-2）、または（Ⅱ-3）中に記載の記号：

[化3]



は、2'-アミノ基との結合点を示し；

R_7 および R_8 は各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基であり；

Aは芳香族基であり；

Mは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である。]

で示される化合物、またはその塩。

（以下、式（Ⅰ）で示される化合物またはその塩を、「本発明化合物」と呼称する）。

[2] Bが、1つ以上の保護基を有してもよいアデニル、1つ以上の保護基を有してもよいグアニル、1つ以上の保護基を有してもよいシトシニル、1つ以上の保護基を有してもよい5-メチルシトシニルまたは1つ以上の保護基を有してもよいウラシルである、[1]記載の化合物、またはそ

の塩。

[3] R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が各々独立して、水素原子であり；

m が、1である、[1]または[2]に記載の化合物、またはその塩。

[4] X が、式(11-1)で示される基であり；そして、

R_7 および R_8 が各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である、[1]～[3]のいずれか1つに記載の化合物、またはその塩。

[5] R_7 および R_8 が各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基である、[4]に記載の化合物、またはその塩。

[6] R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がメチル基である、[5]に記載の化合物、またはその塩。

[7] R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がイソプロピル基である、[5]に記載の化合物、またはその塩。

[8] X が、式(11-2)で示される基であり；そして、

A が、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基である、[1]～[3]のいずれか1つに記載の化合物、またはその塩。

[9] A が、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた2または3つのヘテロ原子を含む5または6員環のヘテロアリール基であって、該置換基が各々独立して、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、および1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる、[8]に記載の化合物、またはその塩。

[10] 5または6員環のヘテロアリール基が、1つ以上の置換基で置換

されていてもよい、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリミジニル基、およびピラジニル基からなる群から選ばれる、[9]記載の化合物、またはその塩。

[11] 1つ以上の置換基で置換されていてもよいトリアゾリル基が、1, 5-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である、[10]記載の化合物、またはその塩。

[12] 1つ以上の置換基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基が、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基である、[10]記載の化合物、またはその塩。

[13] 1つ以上の置換基で置換されていてもよいチアジアゾリル基が、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基である、[10]記載の化合物、またはその塩。

[14] Xが、式(11-3)で示される基であり；そして、

Mが、1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換されたスルホニル基である、[1]～[3]のいずれか1つに記載の化合物、またはその塩。

[15] Mが、メチル基およびフェニル基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、[14]記載の化合物、またはその塩。

[16] R₆が水素原子またはDMTr基であり、そしてR₅が水素原子または-P(O(CH₂)₂CN)(N(iPr)₂)である、[1]～[15]のいずれか1つに記載の化合物、またはその塩。

[17] 以下の化合物：

3-[[(1R, 4R, 6R, 7S) -4-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソピリミジン-1-イル)-2-メチルスルホニル-5-オキサ-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピ

ルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 1) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 2) ;

[9-[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -2- (2-メチルプロパノイルアミノ) プリン-6-イル] N, N-ジフェニルカルバメート (本発明化合物 3) ;

N- [9-[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -プリン-6-イル] ベンズアミド (本発明化合物 4) ;

3- [[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -5- (ベンゼンスルホニル) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 5) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -5- (ベンゼンスルホニル) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -

5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物6) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-メチル-3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物7) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4-ベンズアミド-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-メチル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物8) ;

[9- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- (メチルカルバモイル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 2- (2-メチルプロパノイルアミノ) プリン-6-イル] N, N-ジフェニルカルバメート (本発明化合物9) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-メチル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物10) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-イソプロピル-3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ

[2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 1 1) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4-ベンズアミド-5-メチル-2-オキソピリミジン-1-イル) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-イソプロピル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 1 2) ;

[9 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5 - (イソプロピルカルバモイル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 2 - (2-メチルプロパノイルアミノ) プリン-6-イル] N, N-ジフェニルカルバメート (本発明化合物 1 3) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-イソプロピル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 1 4) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N, N-ジメチル-3 - (5-メチル-2, 4-ジオキソピリミジン-1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 1 5) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4-ベンズアミド-5-メチル-2-オキソピリミジン-1-イル) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N, N-ジメチル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 1 6) ;

物 16) ;

3-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[bis(4-methoxyphenyl)-phenylmethoxy]methyl]-3-(5-methyl-2,4-dioxo-
pyrimidin-1-yl)-5-pyrimidin-2-yl-2-oxa-5-
azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl]oxy-(isopropyl
amino)phosphonyl]oxypipranitril (本発明化合物 17) ;

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[bis(4-methoxyphenyl)-phenylmethoxy]methyl]-7-[2-cyanoethoxy-(isopropyl
amino)phosphonyl]oxy-5-pyrimidin-2-yl-2-
oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-5-methyl-
2-oxo-pyrimidin-4-yl]benzamide (本発明化合物 18
) ;

N'-[9-(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[bis(4-methoxyphenyl)-phenylmethoxy]methyl]-7-[2-cyanoethoxy-(
isopropylamino)phosphonyl]oxy-5-pyrimidin-2-yl-
2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl]-6-
oxo-1H-purin-2-yl]-N,N-dimethyl-6-hormylamin
e (本発明化合物 19) ;

N'-[9-(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[bis(4-methoxyphenyl)-phenylmethoxy]methyl]-7-[2-cyanoethoxy-(
isopropylamino)phosphonyl]oxy-5-pyrimidin-2-yl-
2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl]purin-
6-yl]benzamide (本発明化合物 20) ;

3-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[bis(4-methoxyphenyl)-phenylmethoxy]methyl]-3-(5-methyl-2,4-dioxo-
pyrimidin-1-yl)-5-pyrimidin-4-yl-2-oxa-5-
azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl]oxy-(isopropyl
amino)phosphonyl]oxypipranitril (本発明化合物 21) ;

N- [1- [(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド(本発明化合物22);

3- [[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物23);

N- [1- [(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアンエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド(本発明化合物24);

3- [[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物25);

N- [1- [(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

－3－イル]－5－メチル－ピリミジン－4－イル] ベンズアミド（本発明化合物26））；

3－[[（1R, 3R, 4R, 7S）－1－[[ビス（4－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ]メチル]－5－[6－（ジメチルアミノ）ピリミジン－4－イル]－3－（5－メチル－2,4－ジオキソ－ピリミジン－1－イル）－2－オキサ－5－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－7－イル]オキシ－（ジイソプロピルアミン）ホスファニル]オキシプロパンニトリル（本発明化合物27）；

N－[1－[（1R, 3R, 4R, 7S）－1－[[ビス（4－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ]メチル]－7－[2－シアノトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル]オキシ－5－[（6－ジメチルアミノ）ピリミジン－4－イル]－2－オキサ－5－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－3－イル]－5－メチル－2－オキソ－ピリミジン－4－イル]ベンズアミド（本発明化合物28）；

3－[[（1R, 3R, 4R, 7S）－1－[[ビス（4－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ]メチル]－5－[2－（ジメチルアミノ）ピリミジン－4－イル]－3－（5－メチル－2,4－ジオキソ－ピリミジン－1－イル）－2－オキサ－5－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－7－イル]オキシ－（ジイソプロピルアミノ）オキシプロパンニトリル（本発明化合物29）；

N－[1－[（1R, 3R, 4R, 7S）－1－[[ビス（4－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ]メチル]－7－[2－シアノエトキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル]オキシ－5－[2－（ジメチルアミノ）ピリミジン－4－イル]－7－ヒドロキシ－2－オキサ－5－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－3－イル]－5－メチル－2－オキソ－ピリミジン－4－イル]ベンズアミド（本発明化合物30）；

3－[1－[（1R, 3R, 4R, 7S）－1－[[ビス（4－メトキシフェニル）－フェニル－メトキシ]メチル]－3－（5－メチル－2,4－ジ

オキソ−ピリミジン−1−イル)−5−ピラジン−2−イル−2−オキサ−5−アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン−7−イル]オキシ−(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物31) ;

N−[1−[(1R, 3R, 4R, 7S)−1−[[ビス(4−メトキシフェニル)−フェニル−メトキシ]メチル]−7−[2−シアノエトキシ−(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ−5−ピラジン−2−イル−2−オキサ−5−アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン−3−イル]−5−メチル−2−オキソ−ピリミジン−4−イル]ベンズアミド(本発明化合物32) ;

3−[[(1R, 3R, 4R, 7S)−1−[[ビス(4−メトキシフェニル)−フェニル−メトキシ]メチル]−5−(1,5−ジメチル−1,2,4−トリアゾール−3−イル)−3−(5−メチル−2,4−ジオキソ−ピリミジン−1−イル)−2−オキサ−5−アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン−7−イル]オキシ−(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物33) ;

N−[1−[(1R, 3R, 4R, 7S)−1−[[ビス(4−メトキシフェニル)−フェニル−メトキシ]メチル]−7−[2−シアノエトキシ−(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ−5−(1,5−ジメチル−1,2,4−トリアゾール−3−イル)−2−オキサ−5−アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン−3−イル]−5−メチル−2−オキソ−ピリミジン−4−イル]ベンズアミド(本発明化合物34) ;

N′−[9−[(1R, 3R, 4R, 7S)−1−[[ビス(4−メトキシフェニル)−フェニル−メトキシ]メチル]−7−[2−シアノエトキシ−(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ−5−(1,5−ジメチル−1,2,4−トリアゾール−3−イル)−2−オキサ−5−アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン−3−イル]−6−オキソ−1H−プリン−2−イル]−N,N−ジメチル−ホルムアミジン(本発明化合物35) ;

N- [9- (1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- (1, 5-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] プリン-6-イル] ベンズアミド (本発明化合物 36) ;

3- [[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) -5- (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 37) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 38) ;

3- [[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) -5- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 39) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -2-オキサー-5-アザビシクロ [2. 2

． 1] ヘプタン-3-イル] - 5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 40) ;

N - [1 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ジヒドロピリミジン-2-オン (本発明化合物 41)

N' - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 7 - [2-シアオノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル] オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 6-オキソ-1H-プリン-2-イル] - N, N-ジメチルホルムアミジン (本発明化合物 42) ;

N - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 7 - [2-シアオノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル] オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 6-オキソ-1H-プリン-2-イル] - 2-メチル-プロパンアミド (本発明化合物 43) ; および

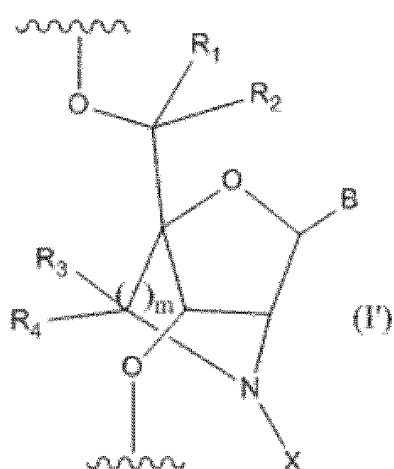
N - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 6-オキソ-1H-プリン-2-イル] - 2-メチル-プロパンアミド (本発明化合物 44) 、

からなる群から選ばれる化合物。

[0010] (オリゴヌクレオチド)

[18] 一般式 (I') :

[化4]



[式中、

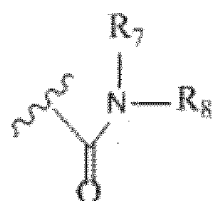
Bは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい核酸の塩基部分であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は各々独立して、水素原子、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

m は、1または2であり；

Xは、下記式(II'-1)、(II'-2)、または(II'-3)：

[化5]



(II'-1)



(II'-2)



(II'-3)

で示される基であり；

式(II'-1)、(II'-2)、または(II'-3)中に記載の記号：

[化6]



は2'-アミノ基との結合点を示し；

Aは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、芳香族基であり；

Mは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である。]

で示されるヌクレオシドを1つ以上有しているオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩

(以下、式(1')で示される化合物またはその塩を、「本発明オリゴヌクレオチド化合物」と呼称する)。

[19] Bが、1つ以上の保護基を有してもよいアデニル、1つ以上の保護基を有してもよいグアニル、1つ以上の保護基を有してもよいシトシニル、1つ以上の保護基を有してもよい5-メチルシトシニルまたは1つ以上の保護基を有してもよいウラシルである、[18]記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[20] R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が各々独立して、水素原子であり；

mが、1である、[18]または[19]に記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[21] (ウレア型化合物)

Xが、式(11'-1)で示される基であり；そして、

R_7 および R_8 が各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である、[18]～[20]のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[22] R_7 および R_8 が各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基である、[21]に記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[23] R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がメチル基である、

[22] に記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[24] R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がイソプロピル基である、[23] に記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[25] (アリール型化合物)

X が、式 (11') - 2) で示される基であり；そして、

A が、1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる 1 つ以上のヘテロ原子を含む、5 または 6 員環のヘテロアリール基である、[18] ~ [20] のいずれか 1 つに記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[26] A が、1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも 2 つの窒素原子を含めた 2 または 3 つのヘテロ原子を含む 5 または 6 員環のヘテロアリール基であって、該置換基が各々独立して、1 つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、および 1 つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる、[25] 記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[27] 5 または 6 員環のヘテロアリール基が、1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリミジニル基、およびピラジニル基からなる群から選ばれる、[26] 記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[28] 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいトリアゾリル基が、1, 5 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル基である、[27] 記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[29] 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基が、5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル基である、[27] 記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[30] 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいチアジアゾリル基が、3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル基である、[27] 記

載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[31] (スルホンアミド型化合物)

Xが、式(11')-3で示される基であり；そして、

Mが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換されたスルホニル基である、[18]～[20]のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド化合物、またはその塩。

[32] Mが、メチル基およびフェニル基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、[18]～[31]のいずれか1つに記載の化合物、またはその塩。

[33] ヌクレオチド間のリン酸結合の少なくとも1つ以上が、ホスホロチオエート結合である、硫黄化された[18]～[32]のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド、またはその塩。

発明の効果

[0011] 本発明により、新規な2'-アミノLNA（以下、ALNAと略す）、およびこれらALNAをモノマーとして含むオリゴマー（以下ALNAオリゴマーと略す）を製造することができる。本発明のALNAオリゴマーは、*in vitro*で標的マイクロRNAの機能阻害や、強力な標的遺伝子ノックダウン活性を有しており、また、生体に投与した場合には多くの臓器（例えば、筋肉など）において強力な標的遺伝子ノックダウン活性を有しており、よって、新規な核酸医薬としての使用が期待できる。

発明を実施するための形態

[0012] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本明細書において引用された全ての刊行物は、参照として本明細書に組み込まれる。

(定義)

まず、本明細書中で用いられる用語を定義する。

[0013] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1から6(C_{1-6})、好ましくは炭素数1から4（

C_{1-4} ）、より好ましくは炭素数1から3 (C_{1-3}) の任意の直鎖アルキル基、同一のまたは異なる分岐鎖を有する炭素数3から6の任意の分岐鎖アルキル基、炭素数3から6の任意の環状アルキル基、および炭素数4から6のこれらの組み合わせを包含する。例えば、炭素数1から6の任意の直鎖アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、ノルマル（「n」と略す）プロピル、イソ（「i」と略す）プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられ、同一のまたは異なる分岐鎖を有する炭素数3から6の任意の分岐鎖アルキル基の具体例としては、i-プロピル、i-ブチル、tert（「t」と略す）-ブチル、sec（「s」と略す）-ブチル、ネオペンチル、イソペンチルなどが挙げられ、そして、炭素数3から6の任意の環状アルキル基としては、3-6員単環式シクロアルキル基が好ましく、具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、オキソ基、チオキソ基、および1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1〜3個が好ましい）の基が挙げられるが、オリゴマー化の反応条件によって影響を受けない基が好ましい。

[0014] 本明細書において、用語「1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基」とは、前記用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」に定義する、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい、メチル、エチル、n-プロピル、またはi-プロピルを意味する。具体例としては、ペルフルオロアルキル（例えば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル）等が挙げられる。

[0015] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{2-6} アルケニル」とは、炭素数2から6 (C_{2-6})、好ましくは炭素数2から4 (C_{2-4}) の任意の直鎖アルキル基、同一のまたは異なる分岐鎖を有する炭素数3から6の任意の分岐鎖アルキル基、炭素数3から6の任意の環状アルキル基、および炭素数4から6のこれらの組み合わせを包含する。例えば、炭素数1から6の任意の直鎖アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、ノルマル（「n」と略す）プロピル、イソ（「i」と略す）プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられ、同一のまたは異なる分岐鎖を有する炭素数3から6の任意の分岐鎖アルキル基の具体例としては、i-プロピル、i-ブチル、tert（「t」と略す）-ブチル、sec（「s」と略す）-ブチル、ネオペンチル、イソペンチルなどが挙げられ、そして、炭素数3から6の任意の環状アルキル基としては、3-6員単環式シクロアルキル基が好ましく、具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、オキソ基、チオキソ基、および1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1〜3個が好ましい）の基が挙げられるが、オリゴマー化の反応条件によって影響を受けない基が好ましい。

4)、より好ましくは炭素数2から3 (C_{2-3}) の任意の直鎖アルケニル基、同一または異なる分枝鎖を有する炭素数3から6任意の分枝鎖アルケニル基、炭素数3から6の任意の環状アルケニル基、および炭素数4から6のこれらの組み合わせを包含する。例えば、炭素数2から6の任意の直鎖アルケニル基の具体例としては、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基などが挙げられ、同一のまたは異なる分岐鎖を有する炭素数3から6の任意の分岐鎖アルケニル基の具体例としては、イソプロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-2-ブテニル基などが挙げられ、そして炭素数3から6の任意の環状アルケニル基としては、3-6員単環式シクロアルケニル基が好ましく、具体例としては、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などが挙げられるが、これらに限定されない。置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、オキソ基、チオキソ基、および1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1～3個が好ましい）の基が挙げられるが、オリゴマー化の反応条件によって影響を受けない基が好ましい。

[0016] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{2-6} アルキニル」とは、炭素数2から6 (C_{2-6})、好ましくは炭素数2から4 (C_{2-4})、より好ましくは炭素数2から3 (C_{2-3}) の任意の直鎖アルキニル基、同一または異なる分枝鎖を有する炭素数3から6の任意の分枝鎖アルキニル基、炭素数3から6の任意の環状アルキニル基、および炭素数4から6のこれらの組み合わせを包含する。例えば、炭素数2から6の任意の直鎖アルキ

ニル基の具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、1-ヘキシニル基などが挙げられ、同一のまたは異なる分岐鎖を有する炭素数3から6の任意の分岐鎖アルキニル基の具体例としては、イソプロピニル基、1-メチル-1-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-メチル-1-プロピニル基、2-メチル-2-プロピニル基、1-メチル-2-ブチニル基などが挙げられ、そして炭素数3から6の任意の環状アルキニル基としては、3-6員単環式シクロアルキニル基が好ましく、具体例としては、シクロブチニル基、シクロペンチニル基、シクロヘキシニル基などが挙げられるが、これらに限定されない。置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、オキソ基、チオキソ基、および1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1~3個が好ましい）の基が挙げられるが、オリゴマー化の反応条件によって影響を受けない基が好ましい。

[0017] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基」とは、アリール基およびヘテロアリール基の両方を包含することを意味する。当該アリール基およびヘテロアリール基は各々独立して、1つ以上の置換基で置換されていてもよい。置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、およびアリール基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1~3個が好ましい）の基が挙げられ、好ましくは、1つ

以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、およびハロゲン原子が挙げられ、より好ましくは、トリフルオロメチル基、ジメチルアミノ基、およびクロロ原子等が挙げられる。オリゴマー化の反応条件によって影響を受けない基が好ましい。

[0018] 本明細書において、用語「アリール基」とは、芳香族炭化水素から誘導された官能基または置換基であり、複数の環からなるものも含み、具体的には芳香族炭化水素基から水素原子1個を除いた、1つ以上の5員環および／または6員環からなる炭素数6から14の1価の基を意味し、好ましくは5員環または6員環のアリールが挙げられる。アリール基の具体例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルなどが挙げられる。また、アリール基の置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、およびアリール基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1～3個が好ましい）の基が挙げられ、好ましくは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、およびハロゲン原子が挙げられ、より好ましくは、トリフルオロメチル基、ジメチルアミノ基、およびクロロ原子等が挙げられるが、オリゴマー化の反応条件によって影響を受けない基が好ましい。

1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基の具体例としては、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、4

ーメトキシフェニル、4-クロロ-2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、ビフェニルなどが挙げられる。

[0019] 本明細書において、用語「ヘテロアリール基」とは環構造に1つ以上のヘテロ原子（例えば、窒素原子、酸素原子、および／または硫黄原子）を含む、1つ以上の5員環および／または6員環からなる炭素数5～12の任意の複素芳香族化合物から水素原子1個を除いた1価の基を意味し、好ましくは、5員環または6員環のヘテロアリールが挙げられる。ヘテロアリール基の具体例としては、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、またはチアジアゾリル基から選ばれる5員環ヘテロアリール基；および、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、またはピラジニル基から選ばれる6員環ヘテロアリール基が挙げられ、好ましくはトリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリミジニル基、またはピラジニル基が挙げられる。また、ヘテロアリール基の置換基の例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、およびアリール基からなる群から選ばれる同一または異なる1つ以上（または1～3個が好ましい）の基が挙げられ、好ましくは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、およびハロゲン原子が挙げられ、より好ましくは、トリフルオロメチル基、ジメチルアミノ基、およびクロロ原子等が挙げられるが、オリゴマー化の反応条件によって影響

を受けない基が好ましい。

1つ以上の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基の具体例としては、1,2,4-トリアゾリル基、1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、1,2,4-チアジアゾリル基、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル基、1,3-ピリミジニル基、1,5-ピリミジニル基、4-トリフルオロメチル-1,5-ピリミジニル基、4-ジメチルアミノ-2,4-ピリミジニル基、3-ジメチルアミノ-2,4-ピリミジニル基、3-クロロ-1,5-ピリミジニル基、および1,4-ピリダジニル基が挙げられ、好ましくは、1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル基、1,5-ピリミジニル基、4-トリフルオロメチル-1,5-ピリミジニル基、4-ジメチルアミノ-2,4-ピリミジニル基、3-ジメチルアミノ-2,4-ピリミジニル基、3-クロロ-1,5-ピリミジニル基、および1,4-ピリダジニル基が挙げられ、より好ましくは、1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、および3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル基が挙げられる。

[0020] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基」とは、前記用語「ヘテロアリール基」に定義する、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、5員環または6員環のヘテロアリールが挙げられる。

[0021] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた2または3つのヘテロ原子を含む5または6員環のヘテロアリール基」とは、前記用語「ヘテロアリール基」に定義する、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チ

アジアゾリル基、ピリミジニル基、およびピリダジニル基等を意味する。

[0022] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基」とは、かかる1つの置換基で置換されたスルホニル($S(O)_2$)基を意味する。1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基は、それぞれ前記に定義する通りであり、置換基の具体例としては、メチル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、および4-メチルフェニル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基およびフェニル基が挙げられる。

[0023] 本明細書において、用語「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、 C_{1-6} アルキルが酸素原子と結合した1価基をいい、 C_{1-6} アルキル- O 基を意味する。具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 t -ブトキシ基、 s -ブトキシ基、および3-メチルブトキシ基などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0024] 本明細書において、用語「アリーールオキシ基」とは、アリーールが酸素原子と結合した1価基をいう。具体例としては、フェノキシ基、および p -トリルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0025] 本明細書において、用語「1つ以上の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基」とは、アミノ基上の1つ以上の水素原子が C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいアミノ基をいう。具体例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0026] 本明細書において、用語「ハロゲン(原子)」としては、例えば、フッ素原子(フルオロ)、塩素原子(クロロ)、臭素原子(ブロモ)、またはヨウ素原子(ヨード)が挙げられ、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

[0027] 本明細書において、本発明化合物、中間体化合物、原料化合物等に官能基(例えば、水酸基、アミノ基、カルボキシル基等)を有する場合は、Theodor

a W. Greene, Peter G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 4th. ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999に記載の方法に準じて、有機合成化学において通常用いる保護基で保護し、反応後、当該保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。保護基としては、同書に記載された有機合成化学において通常用いる保護基が挙げられ、官能基毎の保護基については、下記に記載する。

[0028] 本明細書において、「水酸基の保護基」、「アミノ基の保護基」、「リン酸基の保護基」、「メルカプト基の保護基」内に記載される用語「保護基」とは、核酸合成の際に安定してアミノ基、水酸基、リン酸基またはメルカプト基を保護し得るものであれば、特に制限されない。具体的には、酸性または中性条件で安定であり、加水素分解、加水分解、電気分解、および光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基のことをいう。このような保護基としては、例えば、炭素数1から6のアルキル基；炭素数2から6のアルケニル基；炭素数2から6のアルキニル基；アシル基；テトラヒドロピラニル基またはテトラヒドロチオピラニル基；テトラヒドロフラニル基またはテトラヒドロチオフラニル基；シリル基；炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたメチル基；炭素数1から6のアルコキシ基で置換された炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたメチル基；ハロゲン原子で置換された炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたメチル基；炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたエチル基；ハロゲン原子で置換されたエチル基；1から3個のアリール基で置換されたメチル基；炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲン原子および／またはシアノ基で置換された1から3個のアリール基で置換されたメチル基；炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたカルボニル基；ハロゲン原子、炭素数1から6のアルコキシ基および／またはニトロ基で置換されたアリール基；ハロゲン原子および／または炭素数1から6の3個のアルキル基で置換されたシリル基で置換された炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたカルボニル基；アルケニルオ

キシカルボニル基；炭素数1から6のアルコキシ基および／またはニトロ基で置換されたアリール基で置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基；などが挙げられる。

[0029] 「水酸基の保護基」としては、有機合成化学（特に、核酸合成）において通常用いる保護基をいい、例えば、脂肪族アシル基；芳香族アシル基；置換されていてよいアミノカルボニル基；置換されていてよいアルコキシカルボニル基；脂肪族スルホニル基；芳香族スルホニル基；1から3個のアリール基で置換されたメチル基；炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲン原子および／またはシアノ基で置換された1から3個のアリール基で置換されたメチル基；またはシリル基；が挙げられる。具体例としては、ベンジル（Bn）、4, 4'-ジメトキシトリチル（DMTr）、4-メトキシトリチル、トリフェニルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルアミノカルボニル（DPC）、シアノエトキシカルボニル、テトラヒドロピラニル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、4-メトキシベンジル（p-メトキシベンジル）、3, 4-ジメトキシベンジル、2, 6-ジメトキシベンジル、p-フェニルベンジル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、メトキシメチル、ベンゾイル（Bz）、フェノキシアセチル、またはアセチル等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、ベンジル（Bn）、4, 4'-ジメトキシトリチル（DMTr）、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリメチルシリル（TMS）、ジフェニルアミノカルボニル（DPC）、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニルが好ましく、4, 4'-ジメトキシトリチル（DMTr）がより好ましい。

[0030] 本明細書において、用語「置換されてもよいリン酸基」とは、置換基（これは、保護基を含む）を有していてもよいリン酸、亜リン酸、または次亜リン酸を包含する。例えば、式- $P(R^{P1})R^{P2}$ で表されるリン酸基を包含し、式中、 R^{P1} および R^{P2} は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基

で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から5のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基で置換されたアミノ基を表す。ここで、上記式中、 R^{P1} が OR^{P1a} そして R^{P2} が NR^{P2a} として表すことができる基は「ホスホロアミダイト基」と呼称され、好ましい例である。 R^{P1a} とは炭素数1から5のアルキル基、炭素数1から6のシアノアルキル基であり、 R^{P2a} とは炭素数1から6のアルキル基を表し、「ホスホロアミダイト基」の具体例としては、式-P(O(CH₂)₂CN)(N(iPr)₂)で表される基、または式-P(OCH₃)(N(iPr)₂)で表される基などが挙げられるが、これらに限定されない。式-P(O(CH₂)₂CN)(N(iPr)₂)で表される基が好ましい。ここで、iPrはイソプロピル基を表す。

[0031] 本明細書において、用語「置換されてもよいリン酸基」は、リンを含むキラル補助基を形成していてもよい。リンを含むキラル補助基の具体例としては、非特許文献 N. Okaら、J. AM. CHEM. SOC. 2008, 130, 16031に記載の光学活性二環式オキサザホスホリジンや、非特許文献 K. W. Knouseら、Science 10.1126/science.aau3369 (2018)に記載の5価リン原子を含む光学活性2-チオ-1, 3, 2-オキサチアホスフォランなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0032] 「アミノ基の保護基」としては、有機合成化学（特に、核酸合成）において通常用いる保護基をいい、例えば、脂肪族アシル基；芳香族アシル基；置換されていてよいアルコシカルボニル基；1から3個のアリール基で置換されたメチル基；ハロゲン原子および／またはシアノ基で置換された1から3個のアリール基で置換されたメチル基が挙げられる。具体例としては、アセチル(Ac)、フェノキシアセチル(Pac)、*t*-ブチルフェノキシアセチル(Tac)、*p*-イソプロピルフェノキシアセチル(iPr-Pac)、トリフルオロアセチル、プロピオニル、イソブチリル、ベンゾイル(Bz)、メトシカルボニル、エトシカルボニル、*t*-ブトシカルボニル

(B o c)、トリメチルシリルエトキシカルボニル (T e o c)、シアノエトキシカルボニル (C e o c)、ベンジルオキシカルボニル (C b z)、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c)、ジメチルアミノメチレニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、t-アミルオキシカルボニル、4-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、2-ニトロベンゼンスルホニル、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルまたは2-(トリメチルシリル)エトキシメチル等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、イソブチリル、ベンゾイル (B z)、t-ブトキシカルボニル (B o c)、トリメチルシリルエトキシカルボニル (T e o c) が好ましい。

[0033] 「リン酸基の保護基」としては、有機合成化学（特に、核酸合成）において通常用いる保護基をいい、例えば、炭素数1から6のアルキル基および／またはシアノ基で置換された炭素数1から6のアルキル基；アラルキル基；ニトロ基および／またはハロゲン原子で置換されたアリール基で置換されたアラルキル基；炭素数1から6のアルキル基、ハロゲン原子、またはニトロ基で置換されたアリール基；2-シアノエチル基；2, 2, 2-トリクロロエチル基；ベンジル基；2-クロロフェニル基；または4-クロロフェニル基などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0034] 「メルカプト基の保護基」としては、有機合成化学（特に、核酸合成）において通常用いる保護基をいい、例えば、脂肪族アシル基または芳香族アシル基、ベンゾイル基 (B z) などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0035] 本明細書において、用語「脱離基」とは、反応の間にヘテロリシスでの開裂により切断される場合の、電子対を持つ方の基質分子の一部をいい、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、「水酸基の脱離基」を包含する。水酸基の脱離基の例としては、スルホニルオキシ基（例えば、パラトルエンスルホニルオキシ基、メシルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基など）、アシロキシ基（好ましくは炭素数1～8の、飽和もしくは不飽和アシロキシ基であり、例えばR¹-C（

=O) -O-で表され、式中のR⁴はアルキル基で置換されていてもよいアリール基（好ましい総炭素数が6～8であり、例えばフェニル基、p-トリル基など）、アルキル基で置換されていてもよいアリールオキシ基（好ましい総炭素数が6～8であり、例えばフェノキシ基、p-トリルオキシ基など）、アラルキル基（好ましい総炭素数が7～9であり、例えばベンジル基など）、アリールアルケニル基（好ましい総炭素数が8または9であり、例えばシンナミル基など）、アラルキルオキシ基（総炭素数7～15、例えばベンジルオキシ基、9-フルオレニルメチルオキシ基など）、アルコキシ基（炭素数1～8の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基、たとえばメトキシ、エトキシ、t-ブトキシなど）で表される基が挙げられ、具体例としては、ヨード、ブロモ、クロロ、フルオロ、メシルオキシ、メタンスルホンオキシ、トリフルオロメタンスルホンオキシ、エタンスルホンオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホンオキシ、プロパンスルホンオキシ、イソプロパンスルホンオキシ、ブタンスルホンオキシ、ノナフルオロブタンスルホンオキシ、ヘプタフルオロプロパン-1-スルホンオキシ、ペンタンスルホンオキシ、ペンタフルオロエタンスルホンオキシ、ペンタンスルホンオキシ、シクロペンタンスルホンオキシ、ヘキサンスルホンオキシ、シクロヘキサンスルホンオキシ、o-トルエンスルホンオキシ、m-トルエンスルホンオキシ、p-トルエンスルホンオキシ、ベンゼンスルホンオキシ、o-ブロモベンゼンスルホンオキシ、m-ブロモベンゼンスルホンオキシ、p-ブロモベンゼンスルホンオキシ、o-ニトロベンゼンスルホンオキシ、m-ニトロベンゼンスルホンオキシ、およびp-ニトロベンゼンスルホンオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい脱離基の例として、メタンスルホンオキシ（メシルオキシ；Ms-O-）、トリフルオロメタンスルホンオキシ、p-トルエンスルホンオキシが挙げられる。

[0036] 本明細書において、用語「アシル基」の例としては、脂肪族アシル基および芳香族アシル基が挙げられる。具体的には、脂肪族アシル基の例としては

、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基、オクタノイル基、ノナノイル基、デカノイル基、3-メチルノナノイル基、8-メチルノナノイル基、3-エチルオクタノイル基、3, 7-ジメチルオクタノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基、1-メチルペンタデカノイル基、14-メチルペンタデカノイル基、13, 13-ジメチルテトラデカノイル基、ヘプタデカノイル基、15-メチルヘキサデカノイル基、オクタデカノイル基、1-メチルヘプタデカノイル基、ノナデカノイル基、アイコサノイル基およびヘナイコサノイル基のようなアルキルカルボニル基；フェノキシアセチル（P a c）基のようなアリールオキシアルキルカルボニル基；スクシノイル基、グルタロイル基、アジポイル基のようなカルボキシ化アルキルカルボニル基；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基のようなハロゲン原子で置換された炭素数1から6のアルキル基で置換されたカルボニル基；メトキシアセチル基のような炭素数1から6のアルコキシアルキルカルボニル基；（E）-2-メチル-2-ブテノイル基のような不飽和アルキルカルボニル基が挙げられる。また、芳香族アシル基の例としては、ベンゾイル基、 α -ナフトイル基、 β -ナフトイル基のようなアリールカルボニル基；2-ブロモベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基のようなハロゲンアリールカルボニル基；2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基、4-トルオイル基のような炭素数1から6のアルキル基で置換されたアリールカルボニル基；4-アニソイル基のような炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたアリールカルボニル基；2-カルボキシベンゾイル基、3-カルボキシベンゾイル基、4-カルボキシベンゾイル基のようなカルボキシ化アリールカルボニル基；4-ニトロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基のようなニトロ化アリールカルボニル基；2-（メトキシカルボニル）ベンゾイル基のような炭素数1から6のアルコキシ基で置換されたカルボニル化アリールカルボニル基；4-フェ

ニルベンゾイル基のようなアリール化アリールカルボニル基などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0037] 本明細書において、用語「アラルキル基」とは、芳香族炭化水素基（例えば、6～14員の単環式、二環式または三環式の芳香族炭化水素基を挙げられる）で置換された、炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4、より好ましくは炭素数1～3のアルキル基をいう。具体例としては、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、および2-ナフチルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0038] 本明細書において、用語「シリル基」の例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-*t*-ブチルシリル基、トリイソプロピルシリル基のような炭素数1から6のアルキル基で置換されたシリル基；*t*-ブチルジフェニルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、ブチルジフェニルシリル基、ジフェニルイソプロピルシリル基、フェニルジイソプロピルシリル基のような1から2個のアリール基で置換された炭素数1から6の3つのアルキル基で置換されたシリル基、トリフェニルシリル基などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0039] 本明細書において、用語「 β 体」とは、核酸のリボース部位の1'位に置換した核酸の塩基部分が置換する方向と、核酸のリボース4'位に置換した5'位側鎖が置換する方向が同一の方向に置換された立体化学を持つものをいう。架橋型人工核酸2', 4'-LNAの場合、核酸のリボース部位の1'位に置換した核酸の塩基部分が置換する方向と、核酸のリボース4'位に置換した架橋には用いられていない5'位側鎖が置換する方向が同一の方向に置換された立体配置を持つ化合物をいう。

[0040] 本明細書において、用語「 β 選択的」とは β 体を選択的に得ることができることをいう。

[0041] 本明細書において、用語「1つ以上の置換基で置換されていてもよい核酸の塩基部分」における「核酸の塩基部分」とは、天然の核酸の塩基部分、及

び非天然の核酸の塩基部分を含み、芳香族ヘテロ環式基を含み、例えば、単環基、二環基、三環基などを包含する。当該分野の当業者にとって、これまで「非天然」であると考えられてきた様々な核酸の塩基部分がその後に天然において見出されることは、明らかであるべきである。従って、「核酸塩基」とは、公知のプリンおよびピリミジンのヘテロ環だけでなく、そのヘテロ環アナログおよび互変異性体を含む。核酸の塩基部分の具体例としては、アデニン、グアニン、チミン、シトシン、ウラシル、プリン、キサンチン、ジアミノプリン、8-オキソ-N⁶-メチルアデニン、7-デアザキサンチン、7-デアザグアニン、N⁴, N⁴-エタノシトシン、N⁶, N⁶-エタノ-2, 6-ジアミノプリン、5-メチルシトシン、5-(C³~C⁶)-アルキニルシトシン、5-フルオロシトシン、5-ブロモウラシル、シュードイソシトシン、2-ヒドロキシ-5-メチル-4-トリアゾロピリジン、イソシトシン、イソグアニン、イノシン、N⁶-アシルプリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ベンジルプリン、N⁶-ハロプリン、N⁶-ビニルプリン、N⁶-アセチレン性プリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ヒドロキシルアルキルプリン、N⁶-チオアルキルプリン、N²-アルキルプリン、N⁴-アルキルピリミジン、N⁴-アシルピリミジン、N⁴-ベンジルプリン、N⁴-ハロピリミジン、N⁴-ビニルピリミジン、N⁴-アセレン性ピリミジン、N⁴-アセチルピリミジン、N⁴-ヒドロキシルアルキルピリミジン、N⁶-チオアルキルピリミジン、6-アザピリミジン、6-アザシトシン、2-および/または4-メルカプトピリミジン、ウラシル、C⁵-アルキルピリミジン、C⁵-ベンジルピリミジン、C⁵-ハロピリミジン、C⁵-ビニルピリミジン、C⁵-アセチレン性ピリミジン、C⁵-アシルピリミジン、C⁵-ヒドロキシルアルキルプリン、C⁵-アミドピリミジン、C⁵-シアノピリミジン、C⁵-ニトロピリミジン、C⁵-アミノピリミジン、N²-アルキルプリン、N²-アルキル-6-チオプリン、5-シチジニル、5-アザウラシル、トラゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリジニル、およびピラゾロピリジニルなどを挙げられるが、これらに限定されない。好ましい核酸の塩基部分としては例えば、アデニン

、グアニン、2, 6-ジアミノプリン、チミン、2-チオチミン、シトシン、5-メチルシトシン、ウラシル、5-フルオロシトシン、キサンチン、6-アミノプリン、2-アミノプリン、6-クロロ-2-アミノプリン、および6-クロロプリンが挙げられ、特に好ましい核酸塩基部分としては例えば、アデニン、グアニン、シトシン、5-メチルシトシン、チミンまたはウラシルが挙げられる。これらの核酸の塩基部分は、1つ以上の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、水酸基、 C_{1-6} のアルコキシ基、メルカプト基、 C_{1-6} のアルキルチオ基、アミノ基、 C_{1-6} のアルキル基で置換されたアミノ基、 C_{1-6} のアルキル基、 C_{1-6} のアルキニル基および、オキソ基、チオキソ基、ハロゲン原子が挙げられる。該塩基部分上の官能性の酸素、硫黄および窒素基は、必要ならばまたは所望するならば、保護しおよび／または脱保護することができる。適当な保護基は当該分野の当業者にとってよく知られており、例えば、前記した水酸基の保護基、アミノ基の保護基を含み、ジフェニルアミノカルボニル基、シリル基（例えば、トリメチルシリル基、ジメチルヘキシルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、および*t*-ブチルジフェニルシリル基）、トリチル基、アルキル基、アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ベンゾイル基（Bz）、フェノキシアセチル基（Pac））、アルコキシカルボニル基（例えば、*t*-ブトキシカルボニル基（Boc）、ベンジロキシカルボニル基（Cbz）、ジフェニルアミノカルボニル基（DPC）、シアノエトキシカルボニル基（Ceoc））、スルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、および*p*-トルエンスルホニル基）、ジメチルアミノメチレニル基などが挙げられるが、これらに限定されない。

[0042] 本明細書において、用語「人工核酸」とは、人工ヌクレオシド、人工ヌクレオチド（本明細書では1個のヌクレオシドまたはヌクレオチドをモノマーと記載する場合もある。）、または人工オリゴヌクレオチドを包含する。これらの人工核酸は天然の核酸ではなく、かつ人為的にのみ製造することができる核酸である。これらの人工核酸には核酸塩基部分が非天然の塩基を有す

るもの、糖部分が修飾された糖を有するもの、及び／またはリン酸部分が非天然のリン酸基を有するものがあげられるが、本発明では糖部分が非天然の糖を有するもの、特に2'位と4'位の炭素原子が架橋されている（デオキシ）リボースを有するものをいう。

[0043] 本明細書において、用語「人工オリゴヌクレオチド」とは、同一または異なる「人工ヌクレオチド」がリン酸ジエステル結合やチオリン酸ジエステル結合等で2個以上結合したものをいい、好ましくは2から100個までの、より好ましくは5から50個までの、最も好ましくは10から30個までの人工ヌクレオチドが結合したものの、またはこれらの相補鎖と2重鎖を形成したものをいう。本明細書では2個以上のヌクレオチドが結合したオリゴヌクレオチドをオリゴマーと記載する場合もある。

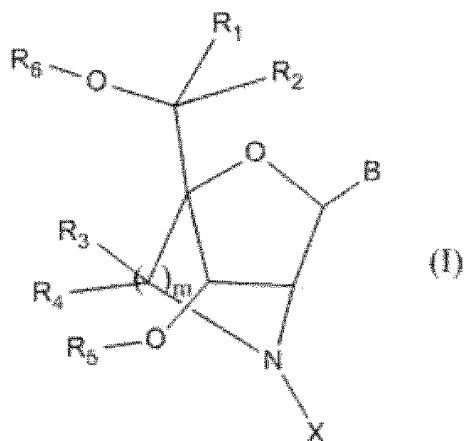
[0044] 本発明の化合物の態様について記載する。

[0045] 一般式Iで示される化合物

一態様によれば、

一般式（I）：

[化7]



[式中、

Bは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい核酸の塩基部分であり；

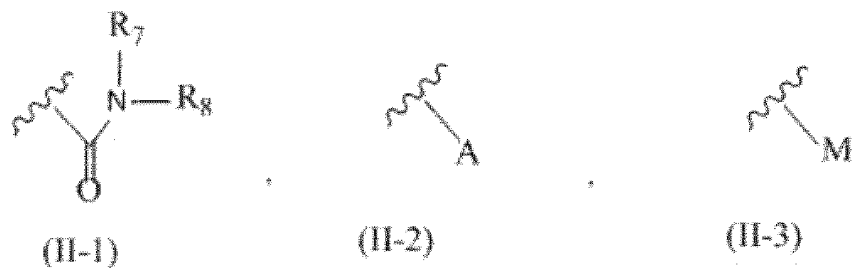
R₁、R₂、R₃およびR₄は各々独立して、水素原子、または1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基であり；

R_5 および R_6 は各々独立して、水素原子、水酸基の保護基、または置換されてもよいリン酸基であり；

m は、1または2であり；

X は、下記式 (I-1)、(I-2)、または (I-3)：

[化8]



で示される基であり；

式 (I-1)、(I-2)、または (I-3) 中に記載の記号：

[化9]



は、2'-アミノ基との結合点を示し；

R_7 および R_8 は各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、1つ以上の置換基で置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基であり；

A は芳香族基であり；

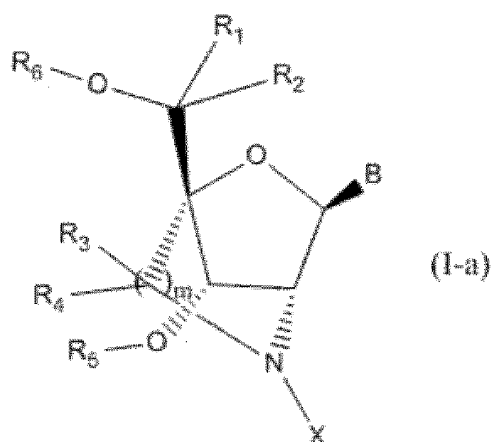
M は、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である。]

で示される化合物、またはその塩、

を提供する。

[0046] 一実施態様において、一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、一般式 I-a：

[化10]



で表される化合物またはその塩であることが好ましい（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 B 、 X および m は、一般式（I）と同義である。）。

[0047] 一実施態様において、式（I）における環 B が、1つ以上の保護基を有してもよいアデニル、1つ以上の保護基を有してもよいグアニル、1つ以上の保護基を有してもよいシトシル、1つ以上の保護基を有してもよい5-メチルシトシルまたは1つ以上の保護基を有してもよいウラシルである、式（I）で示される化合物またはその塩を提供する。

[0048] 一実施態様において、式（I）における環 B が、1つ以上の保護基を有してもよい5-メチルシトシルまたは1つ以上の保護基を有していてもよい5-ウラシル基である、式（I）で示される化合物またはその塩を提供する。

[0049] 一実施態様において、式（I）における、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が各々独立して、水素原子であり、 m が1である、式（I）で示される化合物またはその塩を提供する。

[0050] 一実施態様において、式（I）における、 R_6 が水素原子またはDMTr基であり、そして R_5 が水素原子または $-P(O(CH_2)_2CN)(N(iPr)_2)$ である、式（I）で示される化合物またはその塩を提供する。

[0051] 一実施態様において、式（I）における、 R_6 がDMTr基であり、そして R_5 が $-P(O(CH_2)_2CN)(N(iPr)_2)$ である、式（I）で示される

化合物またはその塩を提供する。

[0052] 式(11-1)、(11-2)、または(11-3)と記載する使用される一実施態様に大別される。

まず、式(1)におけるXが式(11-1)で示される基である化合物(以下、本願明細書中、「ウレア型化合物」とも呼称することがある)を挙げることができる。

[0053] 一実施態様において、Xが、式(11-1)で示される基であり；そして、

R₇およびR₈が各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0054] 一実施態様において、Xが式(11-1)で示される基であり；そして、

R₇およびR₈が各々独立して、水素原子、1つ以上の置換基で置換されてもよいC₁₋₃アルキル基、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0055] 一実施態様において、Xが式(11-1)で示される基であり；そして、

R₇およびR₈が各々独立して、水素原子、メチル基、イソプロピル基、またはフェニル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0056] 一実施態様において、Xが式(11-1)で示される基であり；そして、

R₇およびR₈の組み合わせが、R₇およびR₈がともに水素原子である組み合わせ、R₇およびR₈がともにメチル基である組み合わせ、R₇が水素原子でありそしてR₈がメチル基である組み合わせ、R₇が水素原子でありそしてR₈がイソプロピル基である組み合わせ、またはR₇が水素原子でありそしてR₈がフェニル基である組み合わせ、である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0057] 一実施態様において、Xが式(11-1)で示される基であり；そして、

R₇およびR₈の組み合わせが、R₇およびR₈がともに水素原子である組み

合わせ、 R_7 および R_8 がともにメチル基である組み合わせ、 R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がメチル基である組み合わせ、 R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がイソプロピル基である組み合わせ、または R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がフェニル基である組み合わせ、である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0058] 一実施態様において、 X が式(11-1)で示される基であり；そして、 R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がメチル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0059] 一実施態様において、 X が式(11-1)で示される基であり；そして、 R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がイソプロピル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0060] また、式(1)における X が式(11-2)で示される基である化合物（以下、本願明細書中、「ヘテロアリール型化合物」とも呼称することがある）を挙げることができる。

[0061] 一実施態様において、 X が式(11-2)で示される基であり；そして、 A が、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0062] 一実施態様において、 X が式(11-2)で示される基であり；そして、 A が、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた2または3つのヘテロ原子を含む5または6員環のヘテロアリール基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

[0063] 一実施態様において、 X が式(11-2)で示される基であり；そして、 A が、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基であって、

該置換基が各々独立して、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、および1つ以上のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。

- [0064] 一実施態様において、Xが式(11-2)で示される基であり；そして、Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基であって、該置換基が各々独立して、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、および1つ以上のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0065] 一実施態様において、Xが式(11-2)で示される基であり；そして、Aとしての5または6員環のヘテロアリール基が、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリミジニル基、およびピラジニル基からなる群から選ばれる、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0066] 一実施態様において、Xが式(11-2)で示される基であり；そして、Aとしての1つ以上の置換基で置換されていてもよいトリアゾリル基が、1, 5-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0067] 一実施態様において、Xが式(11-2)で示される基であり；そして、Aとしての1つ以上の置換基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基が、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0068] 一実施態様において、Xが式(11-2)で示される基であり；そして、Aとしての1つ以上の置換基で置換されていてもよいチアジアゾリル基が、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基である、式(1)

で示される化合物またはその塩を提供する。

- [0069] 一実施態様において、Xが式(11-3)で示される基であり；そして、Mが、1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0070] 一実施態様において、Xが式(11-3)で示される基であり；そして、Mが、1つ以上の置換基で置換されていてもよいメチル基、および1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0071] 一実施態様において、Xが式(11-3)で示される基であり；そして、Mが、メチル基およびフェニル基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、式(1)で示される化合物またはその塩を提供する。
- [0072] 一実施態様において、式(1)で示される化合物またはその塩の具体的な例として、以下に示す化合物からなる群から選ばれる1つ以上の化合物またはその塩を提供する。

以下の化合物：

3-[[(1R, 4R, 6R, 7S)-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-メチルスルホニル-5-オキサ-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物1)；

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-イル]-5-メ

チル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物2) ;

[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル] N, N-ジフェニルカルバメート (本発明化合物3) ;

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-プリン-6-イル] ベンズアミド (本発明化合物4) ;

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル (本発明化合物5) ;

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物6) ;

(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-N-メチル-3-(5-メチル-2, 4

ージオキソーピリミジンー1ーイル)ー2ーオキサー5ーアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンー5ーカルボキサミド (本発明化合物7) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S)ー3ー(4ーベンズアミドー5ーメチルー2ーオキソーピリミジンー1ーイル)ー1ー[[ビス(4ーメトキシフェニル)ーフェニルメトキシ]メチル]ー7ー[2ーシアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシーNーメチルー2ーオキサー5ーアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンー5ーカルボキサミド (本発明化合物8) ;

[9ー[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S)ー1ー[[ビス(4ーメトキシフェニル)ーフェニルメトキシ]メチル]ー7ー[2ーシアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシー5ー(メチルカルバモイル)ー2ーオキサー5ーアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンー3ーイル]ー2ー(2ーメチルプロパノイルアミノ)プリンー6ーイル]N, Nージフェニルカルバメート (本発明化合物9) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S)ー3ー(6ーベンズアミドプリンー9ーイル)ー1ー[[ビス(4ーメトキシフェニル)フェニルメトキシ]メチル]ー7ー[2ーシアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシーNーメチルー2ーオキサー5ーアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンー5ーカルボキサミド (本発明化合物10) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S)ー1ー[[ビス(4ーメトキシフェニル)フェニルメトキシ]メチル]ー7ー[2ーシアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシーNーイソプロピルー3ー(5ーメチルー2, 4ージオキソーピリミジンー1ーイル)ー2ーオキサー5ーアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンー5ーカルボキサミド (本発明化合物11) ;

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S)ー3ー(4ーベンズアミドー5ーメチルー2ーオキソピリミジンー1ーイル)ー1ー[[ビス(4ーメトキシフェニル)フェニルメトキシ]メチル]ー7ー[2ーシアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシーNーイソプロピルー2ーオキサー5ーア

ザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 12) ;

[9- [(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-(イソプロピルカルバモイル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート (本発明化合物 13) ;

(1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-ベンズアミドプリン-9-イル)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-N-イソプロピル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 14) ;

(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-N, N-ジメチル-3-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 15) ;

(1R, 3R, 4R, 7S)-3-(4-ベンズアミド-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-N, N-ジメチル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 16) ;

3- [(1R, 3R, 4R, 7S)-1- [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル]オキシ (ジイソプロピ

ルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 17) ;

1 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 4 - イル] ベンズアミド (本発明化合物 18) ;

N' - [9 - (1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - N, N - ジメチル - 6 - ホルムアミジン (本発明化合物 19) ;

N' - [9 - (1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] プリン - 6 - イル] ベンズアミド (本発明化合物 20) ;

3 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 3 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 5 - ピリミジン - 4 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル] オキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 21) ;

N - [1 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピリミジン - 4 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 4 - イル] ベンズアミド (本発明化

合物 22) ;

3- [[(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -3- (5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) -5- [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 23) ;

N- [1- [(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -7- [2-シアンエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- [4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 24) ;

3- [[(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -5- (5-クロロピリミジン-2-イル) -3- (5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 25) ;

N- [1- [(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -5- (5-クロロピリミジン-2-イル) -7- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 26)) ;

3- [[(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -5- [6- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル] -3- (5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-

1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミン) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 27) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] - 7- [2-シアノトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- [(6-ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル] - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 28) ;

3- [[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] - 5- [2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル] - 3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) オキシプロパンニトリル (本発明化合物 29) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] - 7- [2-シアノエトキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5- [2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル] - 7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] - 5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 30) ;

3- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] - 3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 5-ピラジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] オキシ- (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 31) ;

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1- [[ビス (4-メトキシ

フェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピラジン - 2 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 4 - イル] ベンズアミド (本発明化合物 32) ;

3 - [[(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 5 - (1, 5 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル] オキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 33) ;

N - [1 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - (1, 5 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 4 - イル] ベンズアミド (本発明化合物 34) ;

N' - [9 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - (1, 5 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジン (本発明化合物 35) ;

N - [9 - (1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - (1, 5 - ジメチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] プリン - 6 - イル] ベンズアミド (本発明化合物 36) ;

物36) ;

3-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパニトリル(本発明化合物37) ;

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシー-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド(本発明化合物38) ;

3-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパニトリル(本発明化合物39) ;

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシー-5-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド(本発明化合物40) ;

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシー-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-

イル] - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 4 - イル] ジヒドロピリミジン - 2 - オン (本発明化合物 4 1)

N' - [9 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアオノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - N, N - ジメチルホルムアミジン (本発明化合物 4 2) ;

N - [9 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアオノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド (本発明化合物 4 3) ; および

N - [9 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド (本発明化合物 4 4) 、 かなる群から選ばれる化合物。

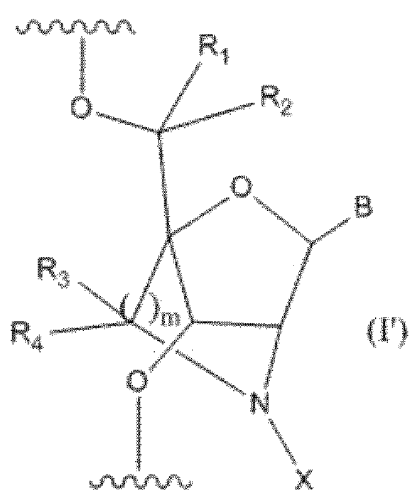
[0073] オリゴヌクレオチド

一般式 (I') で示される化合物

一態様によれば、

一般式 (I') :

[化11]



[式中、

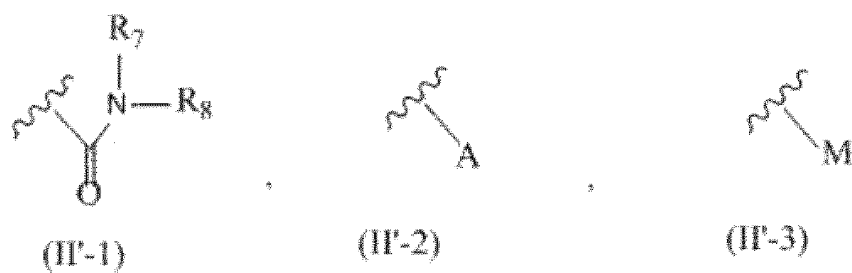
Bは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい核酸の塩基部分であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は各々独立して、水素原子、または1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり；

m は、1または2であり；

Xは、下記式(II'-1)、(II'-2)、または(II'-3)：

[化12]



で示される基であり；

式(II'-1)、(II'-2)、または(II'-3)中に記載の記号：

[化13]



は2'-アミノ基との結合点を示し；

Aは、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、芳香族基であり；

Mは、1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である。]

で示されるヌクレオシドを1つ以上有しているオリゴヌクレオチド、またはその塩、を提供する。

[0074] 一実施態様において、式(1')における環Bが、1つ以上の保護基を有してもよいアデニル、1つ以上の保護基を有してもよいグアニル、1つ以上の保護基を有してもよいシトシル、1つ以上の保護基を有してもよい5-メチルシトシルまたは1つ以上の保護基を有してもよいウラシルである、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0075] 一実施態様において、式(1')における環Bが、1つ以上の保護基を有してもよい5-メチルシトシルまたは1つ以上の保護基を有してもよい5-ウラシル基である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0076] 一実施態様において、式(1')における、R₁、R₂、R₃およびR₄が各々独立して、水素原子であり、mが1である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0077] 一実施態様において、式(1')における、ヌクレオチド間の少なくとも1つ以上が、ホスホロチオエート結合である、硫黄化された、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0078] 式(1')におけるXが式(11'-1)で示される基である化合物（以下、本願明細書中、「ウレア型化合物」とも呼称することがある）を挙げることができる。

[0079] 一実施態様において、式 (I') において、X が式 (I I' - 1) で示される基であり；そして、

R₇ および R₈ が各々独立して、水素原子、1 つ以上の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、または 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である。式 (I') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0080] 一実施態様において、X が、式 (I I' - 1) で示される基であり；そして、

R₇ および R₈ が各々独立して、水素原子、1 つ以上の置換基で置換されてもよい C₁₋₆ アルキル基、または 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である、式 (I') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0081] 一実施態様において、X が式 (I I' - 1) で示される基であり；そして、

R₇ および R₈ が各々独立して、水素原子、1 つ以上の置換基で置換されてもよい C₁₋₃ アルキル基、または 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい芳香族基である、式 (I') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0082] 一実施態様において、X が式 (I I' - 1) で示される基であり；そして、

R₇ および R₈ が各々独立して、水素原子、メチル基、イソプロピル基、またはフェニル基である、式 (I') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0083] 一実施態様において、X が式 (I I' - 1) で示される基であり；そして、

R₇ および R₈ の組み合わせが、R₇ および R₈ がともに水素原子である組み合わせ、R₇ および R₈ がともにメチル基である組み合わせ、R₇ が水素原子でありそして R₈ がメチル基である組み合わせ、R₇ が水素原子でありそして R₈

がイソプロピル基である組み合わせ、または R_7 が水素原子でありそして R_8 がフェニル基である組み合わせ、である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0084] 一実施態様において、Xが式(11'-1)で示される基であり；そして

、

R_7 および R_8 の組み合わせが、 R_7 および R_8 がともに水素原子である組み合わせ、 R_7 および R_8 がともにメチル基である組み合わせ、 R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がメチル基である組み合わせ、 R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がイソプロピル基である組み合わせ、または R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がフェニル基である組み合わせ、である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0085] 一実施態様において、Xが式(11'-1)で示される基であり；そして

、

R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がメチル基である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0086] 一実施態様において、Xが式(11'-1)で示される基であり；そして

、

R_7 および R_8 の一方が水素原子であり、他方がイソプロピル基である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0087] また、式(1')におけるXが式(11'-2)で示される基である化合物（以下、本願明細書中、「ヘテロアリール型化合物」とも呼称することができる）を挙げることができる。

[0088] 一実施態様において、Xが式(11'-2)で示される基であり；そして

、

Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基である、式(1')で示されるオリゴヌクレオ

チド化合物またはその塩を提供する。

[0089] 一実施態様において、Xが式(11')-2で示される基であり；そして

、

Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた2または3つのヘテロ原子を含む5または6員環のヘテロアリール基である、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0090] 一実施態様において、Xが式(11')-2で示される基であり；そして

、

Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基であって、該置換基が各々独立して、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、および1つ以上のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0091] 一実施態様において、Xが式(11')-2で示される基であり；そして

、

Aが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも2つの窒素原子を含めた1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員環のヘテロアリール基であって、該置換基が各々独立して、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、および1つ以上のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよいアミノ基からなる群から選ばれる、式(1')で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0092] 一実施態様において、Xが式(11')-2で示される基であり；そして

、

Aとしての5または6員環のヘテロアリール基が、1つ以上の置換基で置

換されていてもよい、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリミジニル基、およびピラジニル基からなる群から選ばれる、式（ I' ）で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0093] 一実施態様において、Xが式（ $I I' - 2$ ）で示される基であり；そして

、

Aとしての1つ以上の置換基で置換されていてもよいトリアゾール基が、1, 5-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である、式（ I' ）で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0094] 一実施態様において、Xが式（ $I I' - 2$ ）で示される基であり；そして

、

Aとしての1つ以上の置換基で置換されていてもよいオキサジアゾリル基が、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基である、式（ I' ）で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0095] 一実施態様において、Xが式（ $I I' - 2$ ）で示される基であり；そして

、

Aとしての1つ以上の置換基で置換されていてもよいチアジアゾリル基が、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基である、式（ I' ）で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0096] 一実施態様において、Xが式（ $I I' - 3$ ）で示される基であり；そして

、

Mが、1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、式（ I' ）で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0097] 一実施態様において、Xが式（ $I I' - 3$ ）で示される基であり；そして

、

Mが、1つ以上の置換基で置換されていてもよいメチル基、および1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる1つ

の置換基で置換された、スルホニル基である、式 (1') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0098] 一実施態様において、Xが式 (11' - 3) で示される基であり；そして、

Mが、メチル基およびフェニル基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、式 (1') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

[0099] 一実施態様において、Xが式 (11' - 3) で示される基であり；そして、

Mが、メチル基およびフェニル基からなる群から選ばれる1つの置換基で置換された、スルホニル基である、式 (1') で示されるオリゴヌクレオチド化合物またはその塩を提供する。

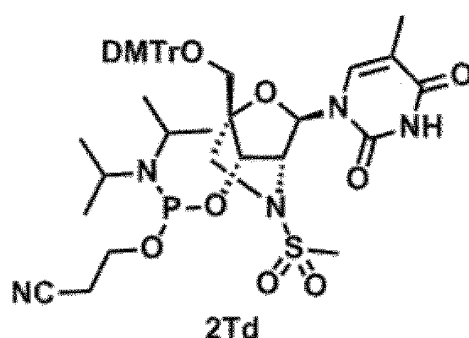
[0100] 一実施態様において、当該オリゴヌクレオチドまたはその塩は当該ヌクレオチドを2個以上結合したものであり、2から100個までのヌクレオチドを含むものであることが好ましく、5から50個までのヌクレオチドを含むものであることがより好ましく、最も好ましくは10から30個までの人工ヌクレオチドが結合したものの、またはこれらの相補鎖と2重鎖を形成したものである。

[0101] 本明細書において、用語「化合物の塩」における「塩」とは、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩などの金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N*, *N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチル

アンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような炭素数 1 から 6 のアルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げられるが、これらに限定されない。薬理的に許容し得る塩を包含する。

[0102] 本明細書で記載する一般式（I）で表される各化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの形態またはこれらの混合物を包含する。例えば、各化合物の構造における、糖部分の立体配置が α 体および β 体を包含するが、 β 体が好ましい。前記一般式（I）で表される化合物がジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態で得られる場合、これらを有機合成（例えば、糖合成）の分野で周知の慣用の方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶法等で分離することができる。例えば、下記式：

[化14]



で表される 2 T d の化合物は、糖部分の立体配置が β 体である。

[0103] 本明細書で記載する一般式 I で表される各化合物は、同位元素（例えば、³

H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³²P、³⁵S、¹²⁵I等)等で標識された化合物および重水素変換体を包含する。

[0104] 本明細書で記載するオリゴヌクレオチドおよびその類縁体は、例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、酸化安定剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤などの医薬の製剤技術分野において通常用いられる補助剤を配合して、非経口投与製剤またはリポソーム製剤とすることができる。また、例えば、当該技術分野で通常用いられる医薬用担体を配合して、液剤、クリーム剤、軟膏剤などの局所用の製剤を調製できる。

[0105] (製造方法)

以下に、本発明の化合物の製造方法を記載する。

なお、下記に記載する出発化合物および中間体化合物の各化合物において、絶対配置を有する光学活性体は、出発原料に光学活性体のものを用いるかまたは合成の途中段階で生じる異性体を分離することによっても製造することができる。また、以下で記載する核酸塩基を置換する核酸塩基交換反応は、 β 選択的トランスグリコシル化が効率よく進行し、得られる一般式Iで表される化合物は、所望する β 体を選択的に得ることができる。

[0106] 本発明化合物またはその薬理的に許容し得る塩は、以下の方法で製造することができるが、これらに限定されるものではない。

原料化合物については、それらの具体的な製法が述べられていない場合には、市販されているものを用いることができるか、または公知の方法もしくはこれに準じる方法に従って製造することができる。

[0107] なお、本明細書において使用される略号は、それぞれ以下の意味を表す。

THF：テトラヒドロフラン

DMSO：ジメチルスルホキシド

MsCl：メタンスルホニルクロリド

DMAP：N，N-ジメチル-4-アミノピリジン

iPr₂NEt、及びDIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン

BSA：N，O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド

TMSOTf : トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル

TBSOTf : t-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸

Bn : ベンジル

TMS : トリメチルシリル

TBDPS : tert-ブチルジフェニルシリル

Ac : アセチル

MOE : メトキシエチル

CH₂Cl₂ : ジクロロエタン

MeCN : アセトニトリル

DMTr : 4, 4'-ジメトキシトリチル

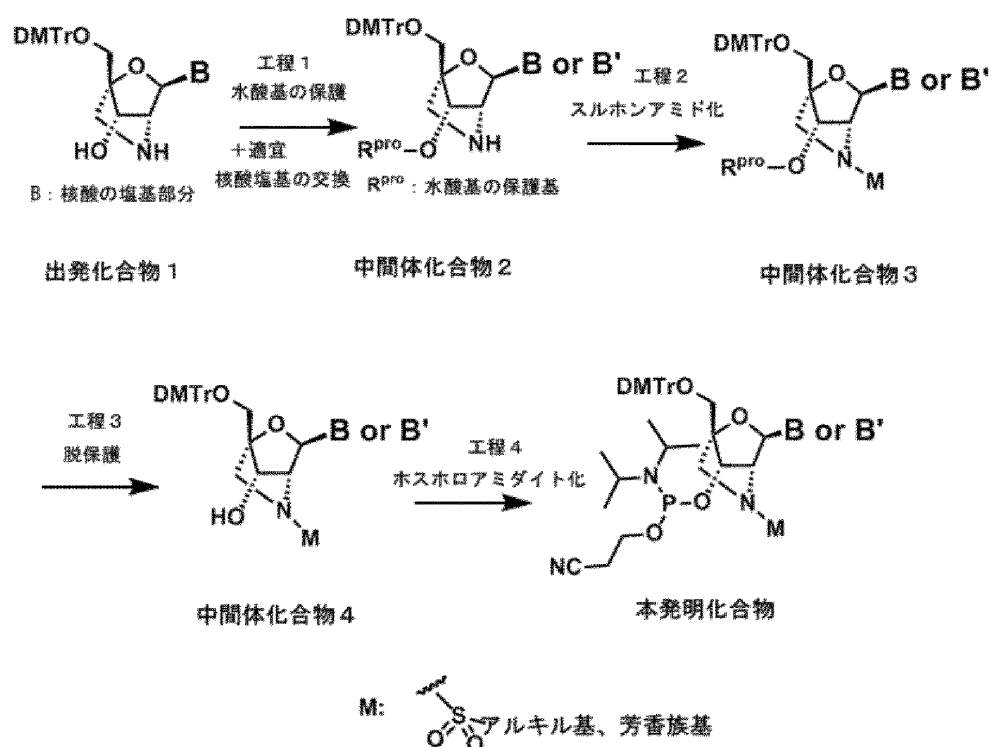
[0108] まず、本発明化合物（モノマー）の製造方法の概略を記載する。

[0109] （スルホンアミド系統化合物）

一般式 I における X が式 (I-3) で表される基である、いわゆるスルホンアミド系統の本発明化合物の製造方法を記載する。製造スキームの典型的な例は以下の反応スキーム 1 に示す通りであるが、これらに限定されるものではない。

反応スキーム 1

[化15]



[0110] (工程 1)

出発物質として糖化合物である出発化合物 1 (例えば、国際公開第 2017/047816 号に記載の製法に従って製造することができる) を用い、公知の方法により、一般式 (I) 中の R₅ 基として水酸基の保護基を導入して、中間体化合物 2 を製造する。あるいは、出発化合物 1 中の核酸塩基部分 (略語 B で表す) を別の保護されていてもよい核酸塩基部分 (略語 B' で表す) で核酸塩基交換反応を行うと同時に、水酸基の保護基を導入して、中間体化合物 2 を製造する。

本水酸基の保護基の導入は、保護基の種類に応じて有機合成化学 (例えば、核酸合成) でよく知られる反応条件下、実施することができる。例えば、水酸基の保護基がシリル型保護基 (例えば、TMS) である場合には、シリル化剤 (例えば、BSA、ヘキサメチルジシラザン、TMS クロリド) を使用することができる。この際、ルイス酸 (例えば、TMSOTf、TBSO

Tf、塩化スズ）を添加してもよい。

反応基質に対して、シリル化剤は約1～約20モル当量数で、ルイス酸は触媒量（約0.05モル当量数）～2モル当量数で 사용할 ことができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（例えば、THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化系水素類、アセトニトリル、水またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～高温、とりわけ室温～約60℃で好適に進行する。

[0111] また、核酸塩基交換反応（トランスグリコシル反応）により、チミン（T）、ウラシル（U）等の核酸塩基のピリミジン塩基部分を、別の保護されていてもよい核酸塩基部分（例えば、アデニン（A）、グアニン（G）、ウラシル（U）、チミン（T）、シトシン（C）、または5-メチルシトシン（M^cC））に置換することによって、核酸塩基部分が交換された中間体化合物2を製造することができる。該塩基交換反応は、ルイス酸（例えば、TMSOTf、TBSOTf）の存在下で実施することができ、シリル化剤を反応させることによって反応を促進することができる。

[0112] （工程2）

次に、中間体化合物2を出発物質として用いて、公知の方法により、アルキルスルホニルハライドまたは芳香族スルホニルハライドを、中間体化合物2と反応させることにより、イミノ窒素原子上をスルホンアミド化して、中間体化合物3を製造する。

スルホンアミド化反応に用いられるスルホンアミド化試薬としては、アルキルスルホニルハライド試薬（例えば、メタンスルホニルクロリド（MsCl））、アルキルスルホン酸無水物（例えば、メタンスルホン酸無水物）、芳香族スルホニルハライド試薬（例えば、ベンゼンスルホニルクロリド）、または芳香族スルホン酸無水物（例えば、ベンゼンスルホン酸無水物）が挙げられ、塩基（例えば、トリエチルアミン、DIEA）の存在下、使用することができる。

反応基質に対して、スルホンアミド化試薬はほぼ当量モル数〜いくらか過剰当量モル数（例えば、約1.0モル当量）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化系水素類、アセトニトリル、水またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、−25℃〜室温、とりわけ0℃〜室温で好適に進行する。

[0113]（工程3）

次に、中間体化合物3を出発物質として用いて、公知の方法により、工程1において導入された水酸基の保護基を脱保護することにより、中間化合物4を製造する。

本脱保護反応は、保護基の種類に応じて適当な反応条件（例えば、試薬等）下で行うことができる。例えば、水酸基の保護基（略語R^{PRO}）がシリル型保護基（例えば、TMS）であるときは、酸性条件下での加水分解（例えば、酢酸−THF−水）またはフッ化物イオン供与試薬（例えば、TBAF）を用いて処理することにより、実施することができる。

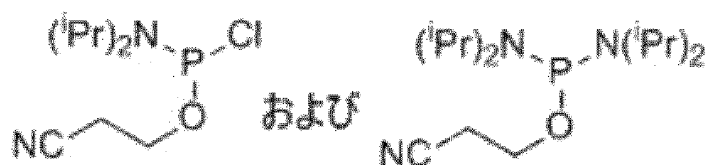
溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（例えば、THF等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、水またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、−25℃〜100℃、とりわけ0℃〜50℃で好適に進行する。

[0114]（工程4）

更に、中間体化合物4を出発物質として用いて、有機合成（特に、核酸合成）上一般的に知られる反応条件（例えば、試薬）下で、ホスホロアミダイト化して、所望するスルホンアミド系統の本発明化合物を製造する。

ホスホロアミダイト化試薬としては、例えば、下記式：

[化16]



が挙げられるが、これに限定されない。当該ホスホロアミダイト化反応は、適宜塩基（例えば、D I P E A）または適宜酸（例えば、ジイソプロピルアンモニウムテトラゾリド、4, 5-ジシアノイミダゾール）の存在下で行ってもよい。

反応基質に対して、ホスホロアミダイト化試薬は1モル当量数～10モル当量数、好ましくは1モル当量数～5モル当量数（例えば、3モル当量数）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、 -25°C ～ 60°C 、とりわけ 0°C ～室温で好適に進行する。

[0115] なお、上記工程1の実施前から工程4の実施後のいずれかの段階で、適宜、核酸塩基の環上の置換基を修飾（例えば、シトシン環のアミノ置換基のベンゾイル化、もしくはアセチル化）してもよい。

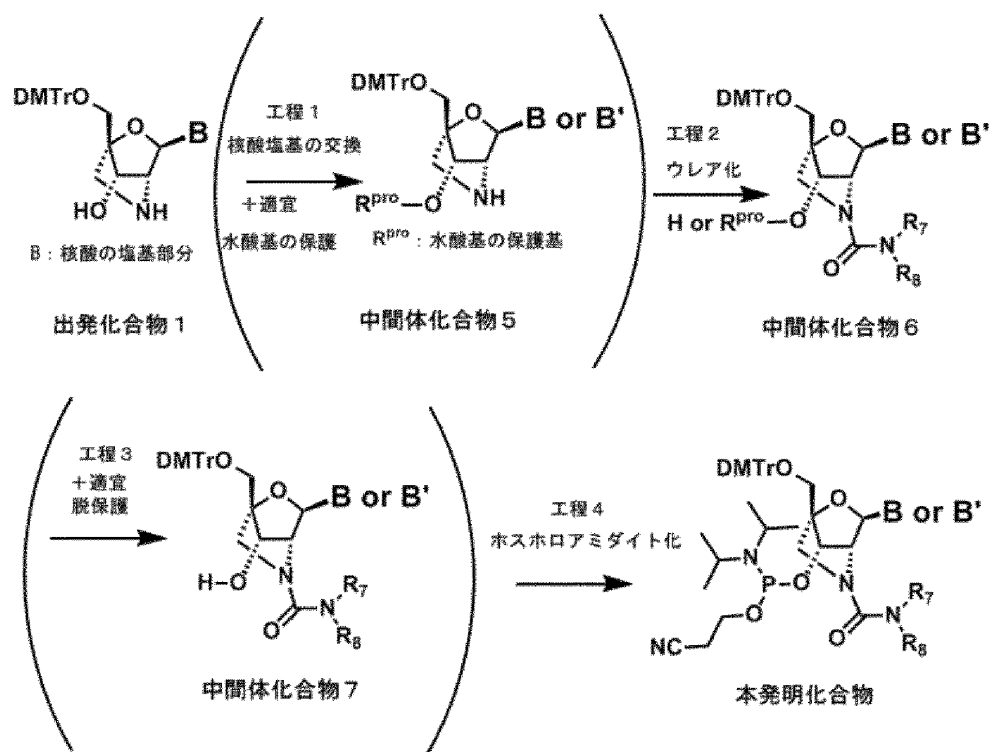
[0116] また、上記の工程（1）～工程（4）のうち、複数の工程（例えば、工程（1）と工程（2）、および工程（2）と工程（3））を連続して行ってもよい。

[0117] （ウレア系統化合物）

一般式IにおけるXが式（I-1）で表される基である、いわゆるウレア系統の本発明化合物の製造方法を記載する。製造スキームの典型的な例は以下の反応スキーム2に示す通りであるが、これらに限定されるものではない。

反応スキーム 2

[化17]



[0118] (工程 1)

出発物質として前記の出発化合物 1 を用いて、公知の方法によるウレア化反応を行う前に、前記反応スキーム 1 の工程 1 と同様に、出発化合物 1 中の核酸塩基部分（略語 B で表す）を別の保護されていてもよい核酸塩基部分（略語 B' で表す）で核酸塩基交換反応を行った後に、ウレア化反応を行ってもよい。また、前記反応スキームと同様に、この核酸塩基交換反応を行った後に、適宜、水酸基の保護基を導入してもよい。

核酸塩基交換反応（トランスグリコシル反応）は、公知の方法により、チミン（T）、ウラシル（U）等の核酸塩基のピリミジン塩基部分を、別の保護されていてもよい核酸塩基部分（例えば、アデニン（A）、グアニン（G）、ウラシル（U）、チミン（T）、シトシン（C）、または 5-メチルシトシン（M^eC））に置換することによって、核酸塩基部分が交換された中間

体化合物5を製造することができる。該塩基交換反応は、ルイス酸（例えば、 TMSOTf 、 TBSOTf ）の存在下で実施することができ、シリル化剤（例えば、 BSA ）を反応させることによって反応を促進することができる。

また、この水酸基の保護基の導入は、保護基の種類に応じて有機合成化学（例えば、核酸合成）でよく知られる反応条件下、実施することができる。例えば、水酸基の保護基がシリル型保護基（例えば、 TMS ）である場合には、シリル化剤（例えば、 BSA 、ヘキサメチルジシラザン、 TMS クロリド）を使用することができる。この際、ルイス酸（例えば、 TMSOTf 、 TBSOTf 、塩化スズ）を添加してもよい。

反応基質に対して、シリル化剤は約1～約20モル当量数で、ルイス酸は触媒量（約0.05モル当量数）～2モル当量数で使用するすることができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（例えば、 THF 等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化系水素類、アセトニトリル、水またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、 0°C ～高温、とりわけ室温～約 60°C で好適に進行する。

[0119]（工程2）

次に、出発化合物1または中間体化合物5を出発物質として用いて、公知の方法により、ウレア化試薬を、出発化合物1または中間体化合物5と反応させることにより、イミノ窒素原子上でウレア化して、中間体化合物6を製造する。

ウレア化反応に用いられるウレア化試薬としては、イソシアナートや、 N -アルキルカルバモイルハライド試薬（例えば、 N -メチルカルバモイルクロリド）または N,N -ジアルキルカルバモイルハライド試薬（例えば、 N,N -ジメチルカルバモイルクロリド）が挙げられ、塩基（例えば、 DIEA ）の存在下、もしくは非存在下、使用することができる。

反応基質に対して、ウレア化試薬は、ほぼ当量モル数～いくらか過剰当量

モル数（例えば、約 1.0 モル当量）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF 等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、 -25°C ～室温、とりわけ 0°C ～室温で好適に進行する。

[0120]（工程 3）

次に、適宜、前記工程 1 において水酸基の保護基を導入した場合には、中間体化合物 6 を出発物質として用いて、公知の方法により、導入された水酸基の保護基を脱保護することにより、中間体化合物 7 を製造する。

この脱保護反応は、前記反応スキーム 1 の工程 3 と同様に、保護基の種類に応じて適当な反応条件（例えば、試薬等）下で行うことができる。例えば、水酸基の保護基（略語 R^{PRO} ）がシリル型保護基（例えば、TMS）であるときは、酸性条件下での加水分解（例えば、酢酸-THF-水）またはフッ化物イオン供与試薬（例えば、TBAF）を用いて処理することにより、実施することができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（例えば、THF 等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、水またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、 -25°C ～ 100°C 、とりわけ 0°C ～ 50°C で好適に進行する。

[0121]（工程 4）

更に、前記反応スキーム 1 の工程 4 と同様に、中間体化合物 6 または中間体化合物 7 を出発物質として用いて、公知の方法により、ホスホロアミダイト化して、所望するウレア系統（例えば、メチルウレア系統、およびイソプロピルウレア系統）の本発明化合物を製造する。

ホスホロアミダイト化試薬としては、例えば、2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイトが挙げられ、塩基（例えば、トリエチルアミン、DIEA）の存在下、使用することができる。

反応基質に対して、ホスホロアミダイト化試薬は 1 モル当量数～10 モル

当量数、好ましくは 1 モル当量数～5 モル当量数（例えば、3 モル当量数）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF 等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、 -25°C ～ 60°C 、とりわけ 0°C ～室温で好適に進行する。

[0122] また、上記の工程（1）～工程（4）のうち、複数の工程（例えば、工程（1）と工程（2）、工程（2）と工程（3）、および工程（1）～工程（3））を連続して行ってもよい。

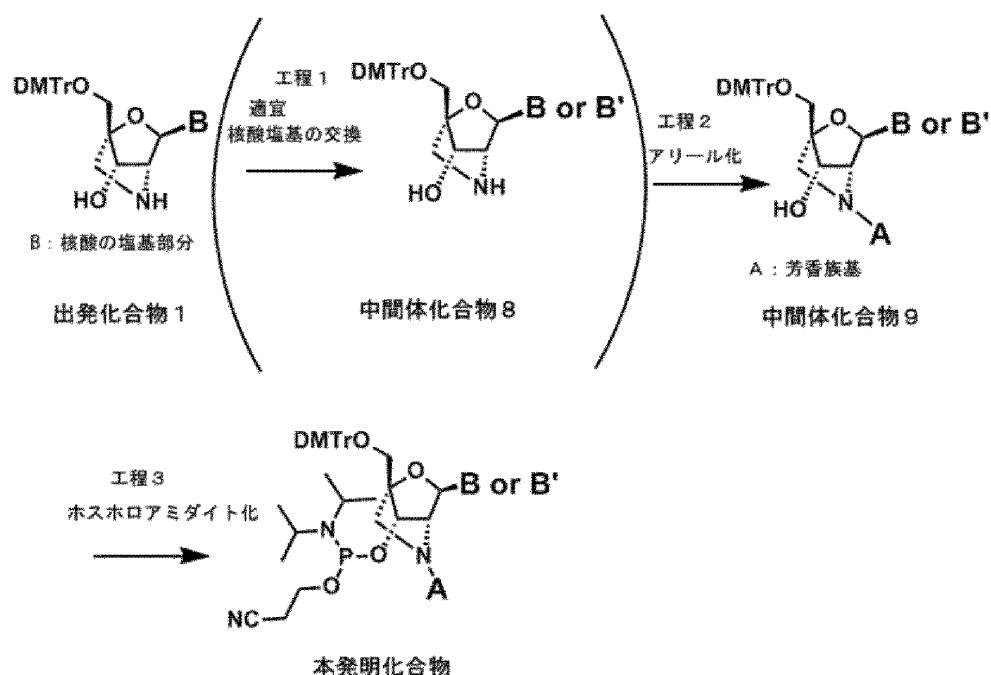
[0123] なお、上記工程 1 の実施前から工程 4 の実施後のいずれかの段階で、適宜、核酸塩基の環上の置換基を修飾（例えば、シトシン環のアミノ置換基のベンゾイル化、もしくはアセチル化）してもよい。

[0124] （アリール系統化合物）

一般式 I における X が式（I-2）で表される基である、いわゆるアリール系統の本発明化合物の製造方法を記載する。製造スキームの例は以下の反応スキーム 3 に示す通りである。

反応スキーム 3

[化18]



[0125] (工程 1)

出発物質として前記の出発化合物 1 を用いて、公知の方法によるアリール化反応を行う前に、前記反応スキーム 1 の工程 1 と同様に、出発化合物 1 中の核酸塩基部分（略語 B で表す）を別の保護されていてよい核酸塩基部分（略語 B' で表す）で核酸塩基交換反応を行った後に、アリール化反応を行ってもよい。

核酸塩基交換反応（トランスグリコシル反応）は、公知の方法により、チミン（T）、ウラシル（U）等の核酸塩基のピリミジン塩基部分を、別の保護されていてよい核酸塩基部分（例えば、アデニン（A）、グアニン（G）、ウラシル（U）、チミン（T）、シトシン（C）、または 5-メチルシトシン（M^cC））に置換することによって、核酸塩基部分が交換された中間体化合物 8 を製造することができる。該塩基交換反応は、ルイス酸（例えば、TMSOTf、TBSOTf）の存在下で実施することができ、シリル化剤（例えば、BSA）を反応させることによって反応を促進することができる。

また、この水酸基の保護基の導入は、保護基の種類に応じて有機合成化学（例えば、核酸合成）でよく知られる反応条件下、実施することができる。例えば、水酸基の保護基がシリル型保護基（例えば、TMS）である場合には、シリル化剤（例えば、BSA、ヘキサメチルジシラザン、TMSクロリド）を使用することができる。この際、ルイス酸（例えば、TMSOTf、TBSTf、塩化スズ）を添加してもよい。

反応基質に対して、シリル化剤は約1～約20モル当量数で、ルイス酸は触媒量（約0.05モル当量数）～2モル当量数で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（例えば、THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの炭化系水素類、アセトニトリル、水またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～高温、とりわけ室温～約60℃で好適に進行する。

[0126]（工程2）

次に、出発化合物1または中間体化合物8を出発物質として用いて、公知の方法により、アリール化試薬を、出発物質化合物1または中間体化合物8と反応させることにより、イミノ窒素原子上で芳香族化して、中間体化合物9を製造する。

芳香族化反応に用いられるアリール化試薬としては、所望するアリールのハライド化合物（例えば、クロロピリミジン、ジクロロピリミジン、フルオロピラジン、クロロトリアゾール、クロロオキサジアゾール、またはクロロチアジアゾール）が挙げられ、塩基（例えば、DIPEA）の存在下、使用することができる。

反応基質に対して、アリール化試薬は、約1～約10モル当量数、好ましくは約1～約5モル当量数（例えば、約3モル当量数）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハ

ロゲン化炭化水素類、DMSO等の非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合溶媒等)中、実施することができる。反応温度は、室温～高温、とりわけ高温(例えば、120～130℃)で好適に進行する。

[0127] (工程3)

更に、前記反応スキーム1の工程4と同様に、中間体化合物9または中間体化合物8を出発物質として用いて、公知の方法により、ホスホロアミダイト化して、所望するアリアル系統(例えば、芳香族系統、およびヘテロアリアル系統)の本発明化合物を製造する。

ホスホロアミダイト化試薬としては、例えば、2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイトが挙げられ、塩基(例えば、トリエチルアミン、DIEA)の存在下、使用することができる。

反応基質に対して、ホスホロアミダイト化試薬は1モル当量数～10モル当量数、好ましくは1モル当量数～5モル当量数(例えば、3モル当量数)で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒(THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒等)中、実施することができる。反応温度は、-25℃～60℃、とりわけ0℃～室温で好適に進行する。

[0128] また、上記の工程(1)～工程(3)のうち、複数の工程(例えば、工程(1)と工程(2))を連続して行ってもよい

[0129] なお、上記工程1の実施前から工程3の実施後のいずれかの段階で、適宜、核酸塩基の環上の置換基を修飾(例えば、シトシン環のアミノ置換基のベンゾイル化、もしくはアセチル化)してもよく、または、導入されたアリアル基の芳香環上の置換基を修飾(例えば、クロロ基のアミノ基への変換)してもよく、あるいは、これらの両方の修飾を行ってもよい。

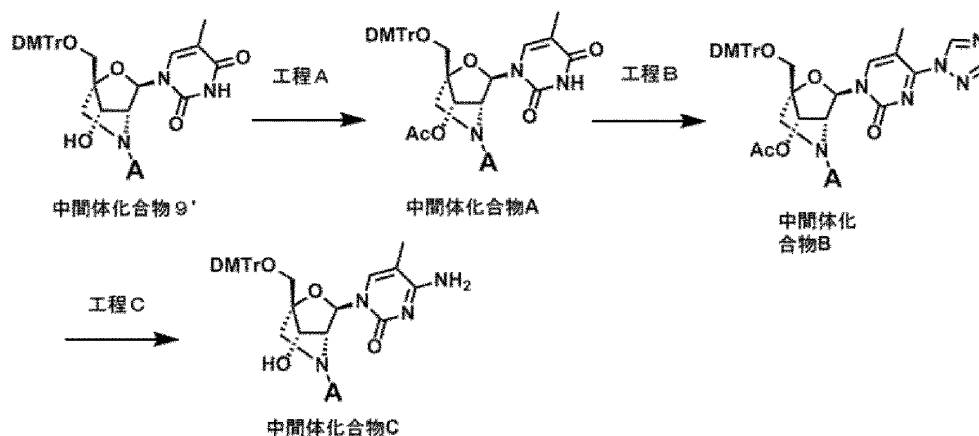
[0130] (核酸塩基交換の別製法)

工程1に記載する核酸塩基交換反応の代わりに、以下の反応スキーム4に

示す一連の反応を用いて核酸塩基の部分的返還を行ってもよい。かかる一連の反応は、文献（例えば、C. H. Kimら、J. Med. Chem. 1987, 30, 862.）に記載の方法に従って実施することができる。

反応スキーム 4

[化19]



[0131] (工程 A)

核酸塩基部分がチミンである中間体化合物 9'（例えば、上記工程 2 で得られた中間体化合物 2）を出発物質として用いて、アセチル化試薬（例えば、無水酢酸）を塩基（例えば、ピリジン）の存在下で反応させることにより、水酸基がアシル化された中間体化合物 A を製造する。適宜、反応活性化試薬として、触媒量の DMAP を加えてもよい。

反応基質に対して、アセチル化試薬は、約 1 ～ 3 モル当量数（例えば、約 1.5 モル当量数）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF 等のエーテル類、または塩基として使用するピリジン等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～高温（例えば、室温）で好適に進行する。

[0132] (工程 B)

次に、中間体化合物 A を出発物質として用いて、チミン部をオキシ塩化リンなどのクロロ化剤にて活性化した後、1,2,4-トリアゾールを、塩基（例えば、DIEA）の存在下で反応させることにより、核酸塩基部分が 1,

2,4-トリアゾール基に置換された中間体化合物Bを製造する。

反応基質に対して、1,2,4-トリアゾールは、過剰モル当量（約5～約20モル当量数（例えば、約9～10モル当量数））で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、-25℃～室温、とりわけ0℃～室温で好適に進行する。

[0133]（工程C）

また、中間体化合物Bを出発物質として用いて、塩基（例えば、アンモニア水）を反応させて、上記工程Aで導入したアセチル基および工程Bで修飾された1,2,4-トリアゾール基を除去して、核酸塩基部分が5-メチルシトシンである中間体化合物Cを製造する。

反応基質に対して、アンモニア水（例えば、28%アンモニア水）は、過剰モル当量で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF等のエーテル類、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～室温、とりわけ室温で好適に進行する。

[0134] 得られた中間体化合物Cを出発物質として用いて、適宜、核酸塩基の環上の置換基を修飾（例えば、シトシン環のアミノ置換基のベンゾイル化、もしくはアセチル化）、または、導入されたアリール基の芳香環上の置換基を修飾（例えば、クロロ基のアミノ基への変換）し、その後、ホスホロアミダイト化して、所望するアリール系統（例えば、芳香族系統、およびヘテロアリール系統）の本発明化合物を製造する。

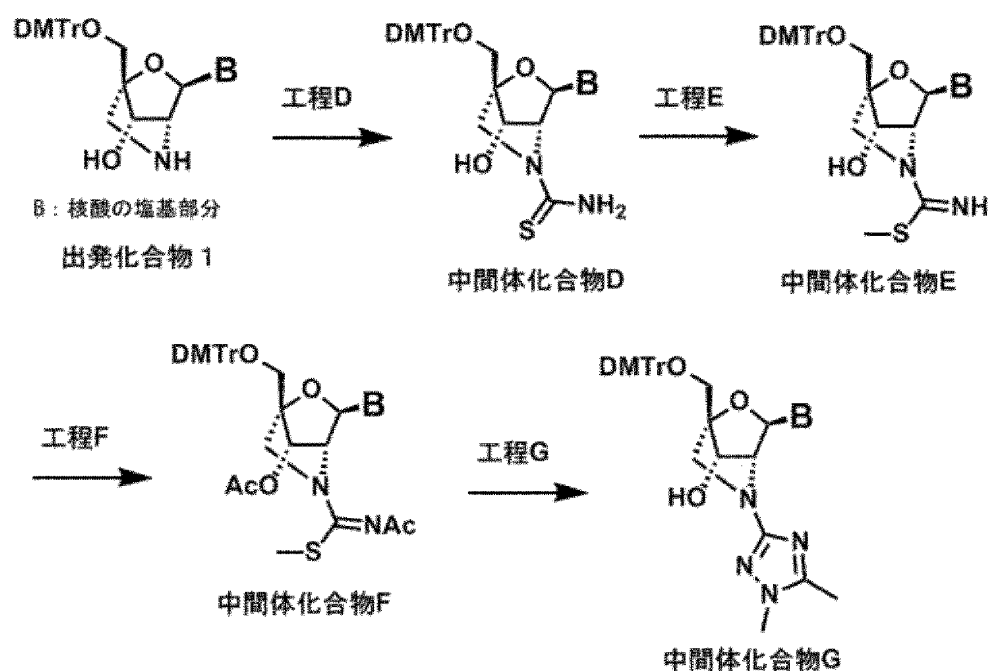
[0135]（芳香族化の別製法1）

更に、工程2に記載する、アリール化試薬による芳香族化の代わりに、以

下の反応スキーム 5 に示す一連の反応を用いて芳香族化を行ってもよい。

反応スキーム 5

[化20]



[0136] (工程 D)

前記出発化合物 1 を用いて、チオウレア化試薬（例えば、1,1-チオカルボニルジイミダゾール）を反応させ、アンモニア水で処理することにより、イミノ窒素原子上でチオウレア化された中間体化合物 D を製造する。

反応基質に対して、チオウレア化試薬は、約 1 ～ 5 モル当量数、とりわけ約 2 モル当量数で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF 等のエーテル類等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～室温（例えば、室温）で好適に進行する。

[0137] (工程 E)

次に、中間体化合物 D を出発物質として用いて、メチル化試薬（例えば、ヨウ化メチル）と反応させることにより、S-メチル化され且つカルボイミド化された中間体化合物 E を製造する。

反応基質に対して、メチル化試薬は、約 1 ～ 5 モル当量数、とりわけ 3 モル当量数で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF 等のエーテル類等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～室温（例えば、室温）で好適に進行する。

[0138] （工程 F）

また、中間体化合物 E を出発物質として用いて、アセチル化試薬（例えば、無水酢酸）と塩基（例えば、ピリジン）の存在下で反応させることにより、カルボイミド基および水酸基がアシル化された中間体化合物 F を製造する。適宜、反応活性化試薬として、触媒量の DMAP を加えてもよい。

反応基質に対して、アセチル化試薬は、約 1 ～ 5 モル当量数（例えば、約 3 モル当量数）で使用する事ができる。

溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（THF 等のエーテル類、または塩基として使用するピリジン等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～高温（例えば、室温）で好適に進行する。

[0139] （工程 G）

また、中間体化合物 F を出発物質として用いて、メチルヒドラジンとの閉環反応により、1, 2, 4-トリアゾール環が形成した中間体化合物 G を製造する。

反応基質に対して、メチルヒドラジンは、過剰モル当量（約 5 ～ 20 モル当量数（例えば、約 10 モル当量数））で使用する事ができる。

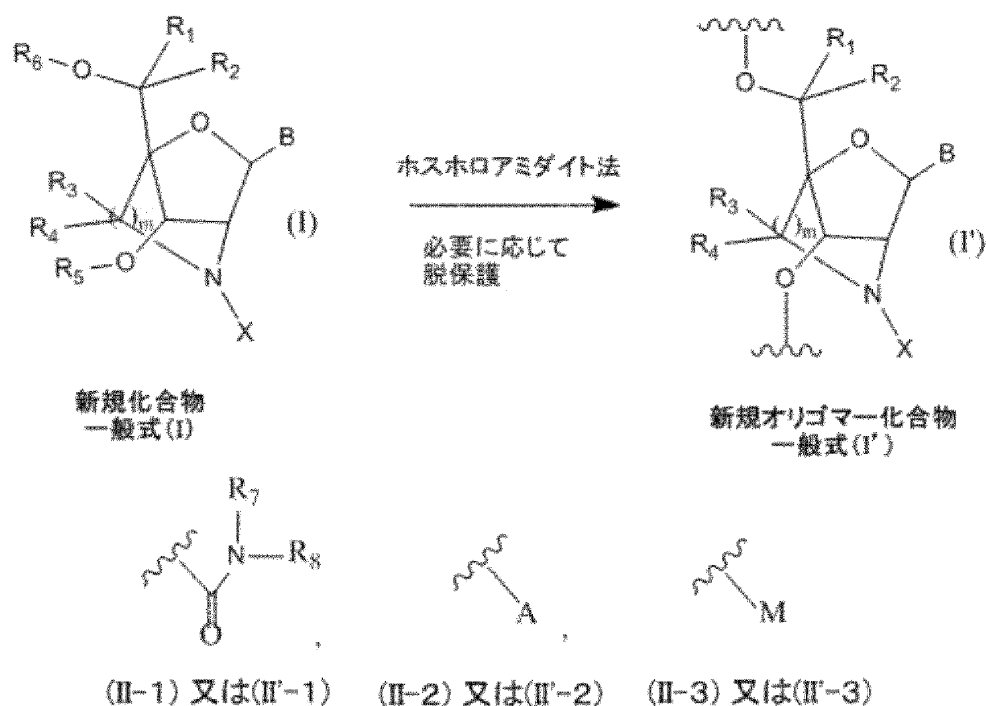
溶媒としては反応に影響を与えないものであればよく、適当な溶媒（エタノール等のアルコール溶媒等）中、実施することができる。反応温度は、0℃～高温（例えば、室温）で好適に進行する。

[0140] 得られた中間体化合物 G を出発物質として用いて、適宜、核酸塩基の環上の置換基を修飾（例えば、シトシン環のアミノ置換基のベンゾイル化、もしくは）、または、導入されたアリール基の芳香環上の置換基を修飾（例えば、クロロ基のアミノ基への変換）し、その後、ホスホロアミダイト化して

、所望するアリール系統（例えば、芳香族系統、およびヘテロアリール系統）の本発明化合物を製造する。

[0141]（オリゴマーの製法）

[化21]



[0142] 本発明化合物またはその塩は、オリゴヌクレオチドを製造するための、モノマー出発原料として使用することができる。オリゴヌクレオチドは、一般式 (I) で表される化合物またはその塩を用いてオリゴマー化反応をした後、必要に応じてアミノ保護基、および水酸基保護基を脱保護することで合成することができる。

オリゴマー化反応は例えば、合成化学（特に、核酸合成）上一般的に知られる方法であれば限定されるものではないが、例えばホスホロアミダイトホスホロアミダイト法により行うことができる。ホスホロアミダイトホスホロアミダイト法としては、例えばWO 2014/046212A1に記載の方法に準じる方法に従って行うことができる。

本オリゴマー化反応により、一般式 (I) で表されるヌクレオチドを1つ

以上有しているオリゴヌクレオチドを製造することができる。

[0143] すなわち、一般式 (I') で表されるオリゴヌクレオチドの製造方法は、以下の工程を含む：

a) 一般式 (I) で表される化合物、またはその塩を用いてオリゴマー化反応をした後、必要に応じてアミノ保護基、および水酸基保護基を脱保護する。

[0144] また、一般式 (I) で表される化合物またはその塩の製造方法は、本明細書に記載する工程のうち、以下の少なくとも 1 つの工程を含んでいてもよい。

本発明化合物またはその塩を製造する工程。

例えば前記中間体化合物 4、7 または 9 で表される化合物またはその塩をホスホロアミダイト化反応させて、一般式 (I') で表される化合物またはその塩を製造する工程。

例えば前記中間体化合物 3、または 6 で表される化合物の水酸基の保護基を脱保護することにより、前記中間体化合物 4、7 または 9 で表される化合物を製造する工程。

[0145] (ホスホロチオエートオリゴマーの製法)

ホスホロアミダイト法によるオリゴヌクレオチドの合成では、亜リン酸基をリン酸基に変換する際に酸化剤が用いられる。このときに用いられる酸化剤の代わりに D D T T ((ジメチルアミノメチリデン) アミノ) - 3 H - 1, 2, 4 - ジチアザオリン - 3 - チオン) や、Beaucage 試薬 (3 H - 1, 2 - ベンゾジチオール - 3 - オン - 1, 1 - ジオキシド) を用いると、リン酸基の P = O における酸素原子が P = S のように硫黄に置換されてチオリン酸基となった、保護基を有するホスホロチオエートオリゴマーが得られる。

実施例

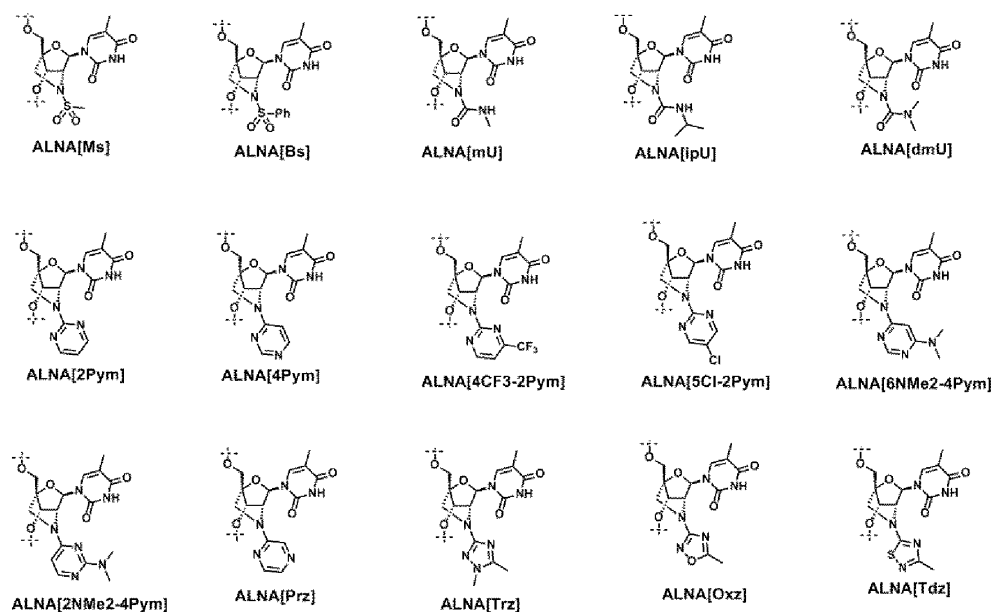
[0146] 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、化合物の同定はマス・スペクトル、高速液体クロマト質量分析計；LCMS、NMR スペクトル、高速液体ク

ロマトグラフィー（HPLC）等により行った。NMRにおいて水素核磁気共鳴（ ^1H -NMR）では共鳴周波数が400MHzのものを、リン核磁気共鳴（ ^{31}P -NMR）では共鳴周波数が161.8MHzのものをを用いた。NMRに用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、ddは二重の二重線、tは三重線、tdは三重の二重線、qは四重線、quinは五重線、septは七重線、mは多重線、brは幅広い、brsは幅広い一重線、brdは幅広い二重線、brtは幅広い三重線及びJは結合定数を意味する。

[0147] 各人工核酸の構造と略称（本明細書中で適宜、略称で記す）を、下記構造式に示した。

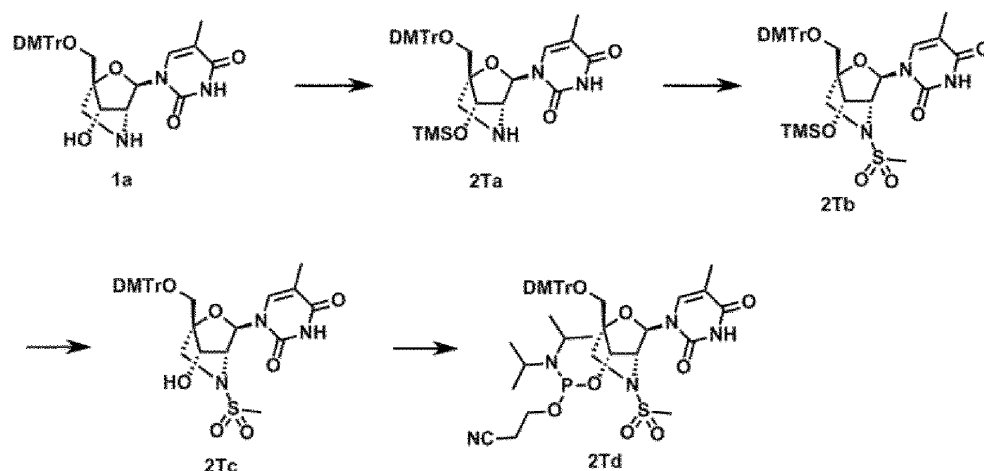
各人工核酸の構造と略称

[化22]



[0148] ALNA[Ms]-Tの合成

[化23]



[0149] 実施例1 化合物2Taの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン

国際公開第2017/047816号に記載の方法にて合成した1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン(1a)(12.35g, 21.61mmol)のジクロロメタン(61mL)混合溶液にBSA(13mL, 53.17mmol)を添加し、混合物を室温にて8時間攪拌した。そこにBSA(5.2mL, 21mmol)、TMSOTf(200μL, 1.0mmol)を加え、再度室温にて混合物を15時間攪拌した。反応液に5%重曹水(50mL)を添加して攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。水層をジクロロメタン(61mL)で混合し、抽出して、ジクロロメタンの有機層を合液し混合した。有機層を溶媒除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール、100/0~98/2)にて精製することで、化合物2

T a (10.49 g, 収率75%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 644$ (M+H)⁺

[0150] 実施例2 化合物2 T bの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-5-メチルスルホニル-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン

化合物2 T a (10.19 g, 15.83 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 混合溶液にDIPEA (5.4 mL, 31 mmol) を添加し、氷浴下でメシルクロリド (1.4 mL, 18 mmol) を添加し、混合物を氷浴下で1.5時間攪拌した。反応液に5%重曹水 (20 mL) を添加して攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。水層をジクロロメタン (20 mL) で混合し、抽出して、ジクロロメタンの有機層を合液し混合した。有機層を溶媒留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、100/0~98/2) にて精製することで、化合物2 T b (6.56 g, 収率57%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 720$ (M-H)⁻

[0151] 実施例3 化合物2 T cの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン

化合物2 T b (3.02 g, 4.13 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 混合液に氷浴下でTBAF (1.35 mL, 4.58 mmol, 1M テトラヒドロフラン溶液) を添加し、混合物を30分間攪拌した。反応液に10%塩化アンモニウム水溶液 (20 mL)、ジクロロメタン (20 mL) を添加して攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。水層をジクロロメタン (20 mL) で混合し、抽出して、ジクロロメタンの有機層を混合した。

有機層を溶媒留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、100／0～98／2）にて精製することで、化合物2Tc（2.47g，収率92%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 648$ (M-H) ⁻

[0152] 実施例4 化合物2Td

3-[[[(1R, 4R, 6R, 7S)-4-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-6-(5-メチル-2,4-ジオキサソープリミジン-1-イル)-2-メチルスルホニル-5-オキサ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル（本発明化合物1）

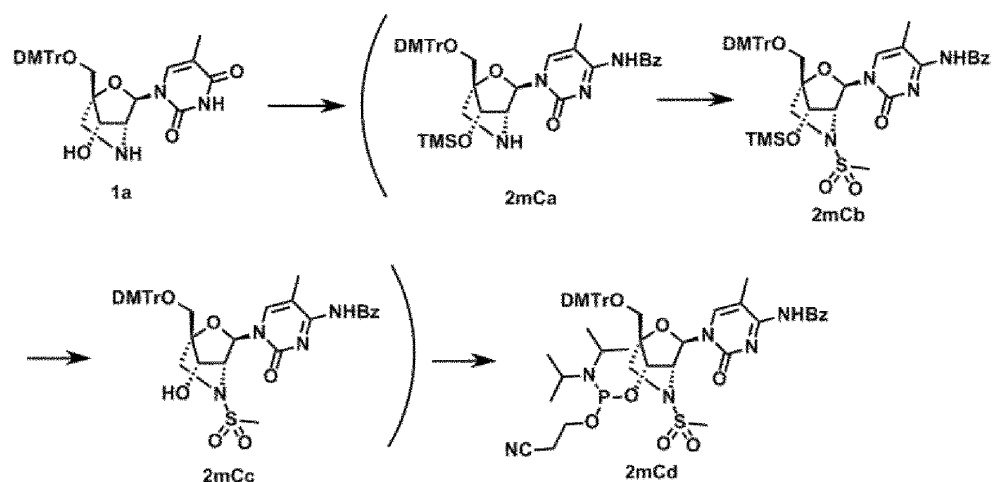
化合物2Tc（2.47g，3.80mmol）のジクロロメタン（12.5mL）溶液に氷冷下にてDIPEA（2.00mL，12.0mmol）、2-シアノエチル N, N, N', N'-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト（2.10mL，9.40mmol）を加えて、混合物を室温にて5時間攪拌した。そこに氷冷下にて5%炭酸水素ナトリウム水溶液（15mL）、ジクロロメタン（10mL）を加えて室温にて攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。水層をジクロロメタン（10mL）で抽出し、ジクロロメタンの有機層を合液し混合した。これを減圧下、溶媒留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン／酢酸エチル、60／40～40／60）を行うことで、本発明化合物1としての化合物2Td（2.13g，収率66%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 850$ (M+H) ⁺

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 150.30, 149.12

[0153] ALNA [Ms] -mCの合成

[化24]



[0154] 実施例5 化合物 2 m C c の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物 1 a (10.33 g, 18.1 mmol) と N-(5-メチル-2-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル)ベンズアミド (12.42 g, 54.2 mmol) のトルエン (180 mL) 懸濁液に BSA (44 mL, 180 mmol) を加えて、混合物を室温にて15分間攪拌した。そこに TMSOTf (0.52 mL, 2.71 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を IPE (100 mL) と飽和重曹水 (50 mL)、水 (50 mL) の混合液に加え、混合物を10分間攪拌し、不溶物をセライトろ去した。ろ液から水層を除き、有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) にて順次洗浄した。フェーズセパレーターに通し、溶媒留去した。残渣にジクロロメタン (90 mL) を加えて溶解し、トリエチルアミン (5.0 mL, 36.0 mmol)、メタンスルホン酸無水物 (3463 mg, 19.9 mmol) を加えて、混合物を室温にて40分間攪拌した。メタンスルホン酸無水物 (944 mg, 5.42 mmol) を追加して、混合物を室温

にて30分間撹拌した。さらにメタンスルホン酸無水物(944 mg, 5.42 mmol)、トリエチルアミン(1.3 mL, 9.06 mmol)を追加して、混合物を室温にて20分間撹拌した。酢酸エチル(80 mL)で希釈し、水(40 mL)および飽和重曹水(40 mL)を加えて、混合物を撹拌した。水層を除き、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄した後、フェーズセパレーターに通して溶媒留去し、真空乾燥した。残渣にTHF(90 mL)を加えて溶液とし、氷冷下にてTBAF(0.1 M THF溶液、21.7 mL, 21.7 mmol)を加えて、混合物を氷冷下にて15分間撹拌した。酢酸エチル(90 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(40 mL)、および水(40 mL)を加えて撹拌した。水層を除き、フェーズセパレーターに通して溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール、100/0~95/5)にて精製することで、化合物2mCc(5702 mg, 3工程での収率38%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 753$ (M+H) +

[0155] 実施例6 化合物2mCdの合成

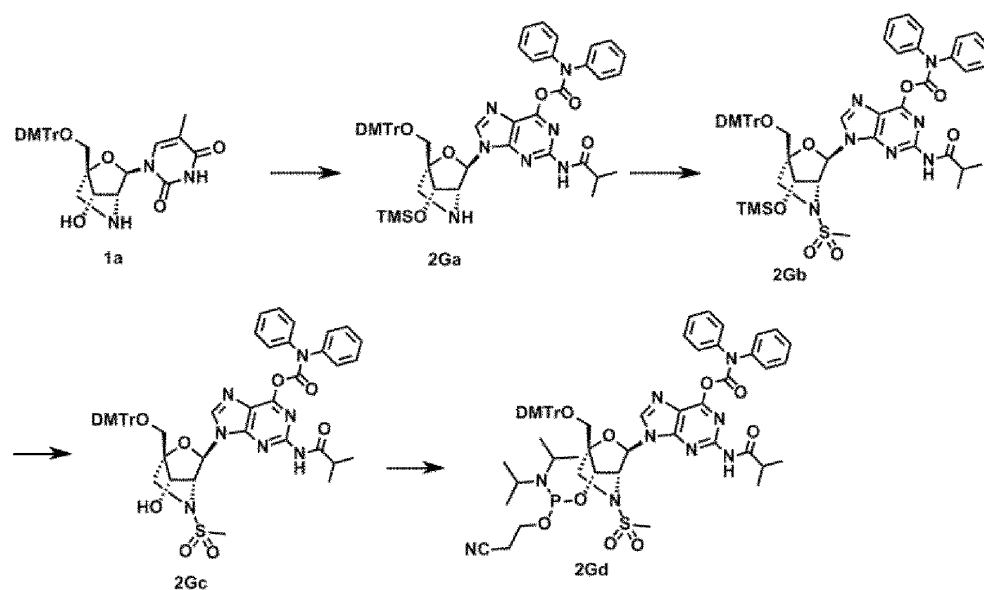
N-[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド(本発明化合物2)

実施例4と同様にして化合物2mCc(8099 mg, 9.89 mmol)から、本発明化合物2としての化合物2mCd(6809 mg, 収率72%)を得た。

MS (APCI) : $m/z = 954$ (M+H) +

[0156] ALNA[Ms]-Gの合成

[化25]



[0157] 実施例7 化合物2Gaの合成

[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート

化合物1a (5040mg, 8.817mmol)と[2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-9H-プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート(5400mg, 12.97mmol)の1, 2-ジクロロエタン(24.7mL)溶液にBSA(14.8mL, 60.46mmol)を加えて、混合物を64℃にて1時間撹拌した。続いて、そこにTMSOTf(0.167mL, 0.864mmol)を内温60℃で維持しながら徐々に加えて、混合物を1時間撹拌した。放冷後、反応液を別途調整したクロロホルム(40mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)の混合溶液に徐々に加えて、混合物を撹拌した。不溶物を吸引ろ過後、ろ液を酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50mL)にて洗浄した。

後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。続いて、ろ液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、100／0～97／3）にて精製することで、化合物2Ga（6350mg，収率79％）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 935$ (M+H) +

[0158] 実施例8 化合物2Gbの合成

[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-5-メチルスルホニル-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート

化合物2Ga（2370mg，2.537mmol）のジクロロメタン（24.9mL）溶液にトリエチルアミン（0.692mL，4.984mmol）を加えて、混合物を室温にて5分間攪拌した。続いて、そこに氷冷下、メタンスルホニルクロライド（0.193mL，2.488mmol）を加えて、混合物を1時間攪拌した。氷冷下にて反応液に塩化メチレン（30mL）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30mL）を加えて攪拌し、分液した。有機層を飽和食塩水（30mL）にて洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。続いて、ろ液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、67／33～50／50）にて精製することで、化合物2Gb（2210mg，収率88％）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 1013$ (M+H) +

[0159] 実施例9 化合物2Gcの合成 [9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート

化合物 2 G b (2200 mg, 2.173 mmol) の THF (11 mL) 溶液に、氷冷下、TBAF (2.4 mL, 3.407 mmol) を加えて、混合物を室温にて 5 時間攪拌した。氷冷下にて反応液に酢酸エチル (30 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加えて攪拌し、分液した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) にて洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。続いて、ろ液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、60/40~50/50) にて精製した。原料を除くために再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、100/0~97/3) にて精製することで、化合物 2 G c (1070 mg, 収率 52%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 941$ (M+H) +

[0160] 実施例 10 化合物 2 G d の合成

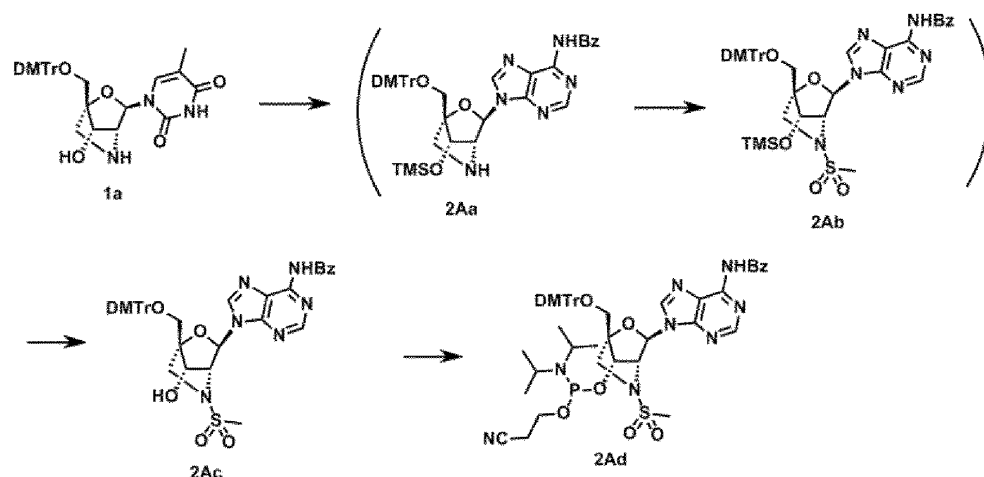
[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N,N-ジフェニルカルバメート (本発明化合物 3)

化合物 2 G c (1070 mg, 1.139 mmol) のジクロロメタン (5.690 mL) 溶液に氷冷下、DIPEA (0.590 mL, 3.407 mmol) と 2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト (0.510 mL, 2.282 mmol) を加えて、混合物を室温にて 22 時間攪拌した。氷冷下にて反応液にジクロロメタン (20 mL) と飽和重曹水 (20 mL) を加えて攪拌し、分液した。水層を除き、有機層をフェーズセパレーターに通した。ろ液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、50/50~40/60) にて精製することで、本発明化合物 3 としての化合物 2 G d (548 mg, 収率 42%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 1141$ ($M+H$)⁺

[0161] A L N A [M s] - A の合成

[化26]



[0162] 実施例 11 化合物 2Ac の合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-プリン-6-イル]ベンズアミド

化合物 1a (10.0 g, 17.6 mmol) と N-(9H-プリン-6-イル)ベンズアミド (5.04 g, 21.1 mmol) のトルエン (176 mL) 懸濁液に BSA (30 mL, 123 mmol) を滴下し、混合物を 60℃ に昇温し、30 分撹拌した。そこに TMSOTf (1.03 mL, 5.34 mmol) を加え、混合物を 60℃ にて 15 分間撹拌した。氷冷下、撹拌しながら、IPE (100 mL) と飽和重曹水 (100 mL) の混合液中に反応液を加え、混合物を 20 分間撹拌し、不溶物をろ去した。ろ液を Et₂O (20 mL) で 2 度洗浄した後、ろ液を分液し、飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄した。フェーズセパレーターに通した後、減圧下濃縮した。残渣にジクロロメタン (24.9 mL) を加えて溶解し、ピリジン (4.57 mL, 56.5 mmol)、メタンスルホン酸無水物 (3614 mg, 20.

75 mmol)を加えて、混合物を室温にて30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)、および水(50 mL)を加えて攪拌し、分液した。有機層を飽和食塩水(50 mL)にて洗浄した後、フェーズセパレーターに通し、減圧下溶媒留去した。残渣にTHF(88 mL)を加えて溶液とし、氷冷下にてTBAF(1M THF溶液、21.1 mL, 21.1 mmol)を加えて、混合物を氷冷下にて30分間攪拌した。酢酸エチル(80 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)、および水(50 mL)を加えて、混合物を室温にて攪拌した。分液し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄した後、フェーズセパレーターに通して溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール、100/0~95/5)にて精製することで、化合物2Ac(10.6 g, 3工程での収率75%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 763$ (M+H) +

[0163] 実施例12 化合物2Adの合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-プリン-6-イル]ベンズアミド(本発明化合物4)

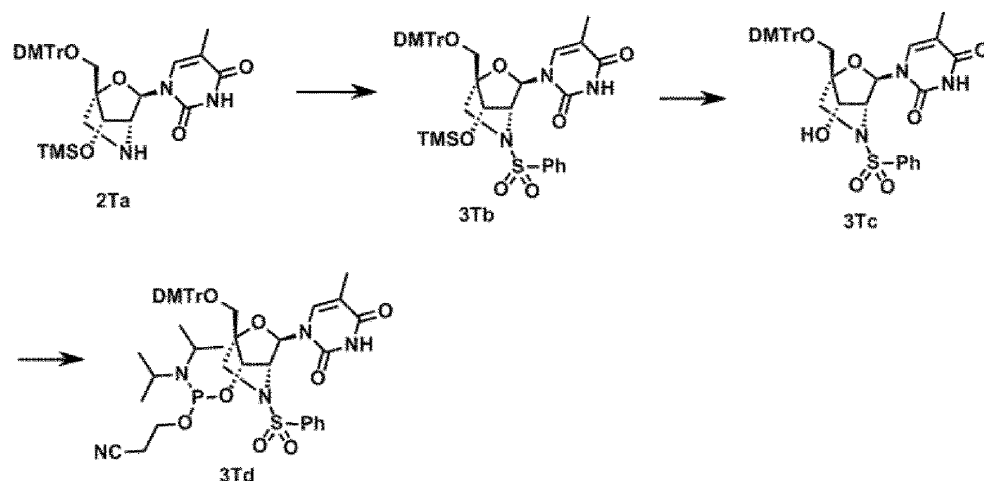
化合物2Ac(5.60 mg, 7.01 mmol)のジクロロメタン(40 mL)溶液に氷冷下、DIPEA(4.8 mL, 28.0 mmol)と2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト(4.7 mL, 21.0 mmol)を加えて、混合物を室温にて4時間攪拌した。氷冷下にてエタノール(1.2 mL, 21.0 mmol)を加え、混合物を室温にて5分間攪拌した。再び氷冷下とし、そこに飽和重曹水(20 mL)、および飽和食塩水(20 mL)を加えて攪拌し、有機層をフェーズセパレーターに通した。ろ液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、67/33~10/90)に

て精製することで、本発明化合物4としての化合物2Ad(5.44g, 収率77%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 964$ (M+H) +

[0164] ALNA[Bs]-Tの合成

[化27]



[0165] 実施例13 化合物3Tbの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物2Ta(1.00g, 1.56mmol)にトルエンを加えて共沸した。残渣にジクロロメタン(5mL)及びトリエチルアミン(0.43mL, 3.1mmol)を添加し、完溶させた。混合溶液を氷冷し、ベンゼンスルホニルクロリド(0.21mL, 1.6mmol)を加え、混合物を氷冷下にて4時間攪拌した。反応液に5%炭酸カリウム水溶液(20mL)を添加して攪拌し、ジクロロメタン(5mL)で抽出した。水層をジクロロメタン(5mL)で混合し、抽出して、ジクロロメタンの有機層を合液し混合した。有機層を溶媒留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、40/60~20/80)にて精製す

ることで、化合物 3 T b (0.78 g, 収率 64%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 782$ (M-H) ⁻

[0166] 実施例 14 化合物 3 T c の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[
ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロ
キシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]
-5-メチル-ピリミジン-2, 4-ジオン

実施例 3 と同様に、化合物 3 T b (0.78 g, 0.99 mmol)
から化合物 3 T c (0.59 g, 収率 84%) を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 710$ (M-H) ⁻

[0167] 実施例 15 化合物 3 T d の合成

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[
[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(
5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5
-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロ
ニルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物 5)

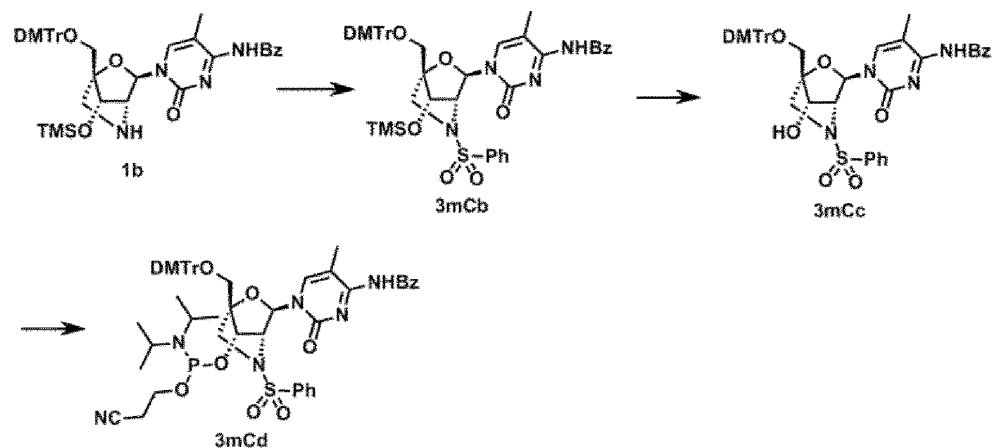
化合物 3 T c (599 mg, 0.765 mmol) のアセトニトリル (3
mL) 溶液に、ジイソプロピルアンモニウム テトラゾリド (171 mg,
0.996 mmol)、3-ビス(ジイソプロピルアミノ)ホスファニロキ
シプロパンニトリル (0.36 mL, 1.1 mmol) を添加し、混合物
を室温にて 19 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL)、水 (5 mL)
を添加し、攪拌後に水層を分離した。水層に酢酸エチル (10 mL) を
添加し、混合後に有機層を分離した。有機層を合液し混合し、40℃にて減
圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ
ン/酢酸エチル、67/33~10/90)にて精製することで、本発明化
合物 5 としての化合物 3 T d (0.65 g, 収率 86%) を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 912$ (M+H) ⁺

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 149.68, 149.22

[0168] ALNA [Bs] -mCの合成

[化28]



[0169] 実施例16 化合物3Cbの合成

N-[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

実施例13と同様にして、国際公開第2017/047816号に記載の方法にて合成した化合物1b (1.00g, 1.34mmol) から化合物3mCb (0.85g, 収率71%) を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 887$ (M+H)⁺

[0170] 実施例17 化合物3mCbの合成

N-[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(ベンゼンスルホニル)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

実施例14と同様にして、化合物3mCb (0.85g, 0.96mmol) から化合物3mCc (0.78g, 収率99%) を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 813$ (M+H)⁺

[0171] 実施例 18 化合物 3 m C d の合成

N- [1- [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -5- (ベンゼンスルホニル) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7- [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル) オキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 6)

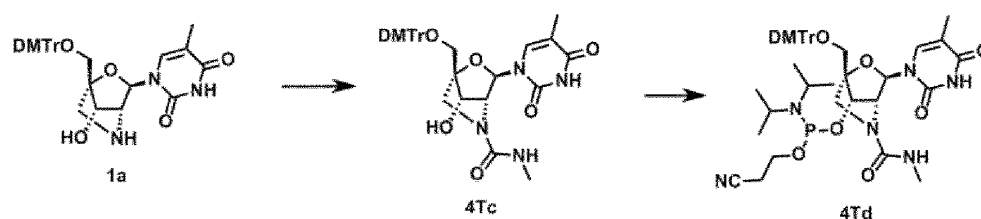
実施例 15 と同様にして、化合物 3 m C c (0. 78 g, 0. 89 mmol) から、本発明化合物 6 としての化合物 3 m C d (0. 53 g, 収率 55%) を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 1015 (M+H)^+$

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 149.94, 149.34

[0172] A L N A [m U] -T の合成

[化29]



[0173] 実施例 19 化合物 4 T c の合成

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニルメトキシ] メチル] -7-ヒドロキシー-N-メチル-3- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド

化合物 1 a (1. 20 g, 2. 10 mmol) をトルエン共沸し、残渣のテトラヒドロフラン (6 mL) 混合溶液にN-ジイソプロピル-N-エチルアミン (0. 61 mL, 3. 5 mmol) を添加し、そこに、氷浴下でN-メチルカルバモイルクロリド (0. 20 g, 2. 2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加し、混合物を氷浴下で3時間攪拌した。反応

液に5%重曹水(20 mL)、酢酸エチル(10 mL)を添加して攪拌し、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチル(10 mL)で2度抽出して、有機層を合液し混合した。有機層を溶媒留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール、100/0~97/3)にて精製することで、化合物4Tc(1.28 g, 収率97%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 627$ (M-H) -

[0174] 実施例20 化合物4Tdの合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-N-メチル-3- (5-メチル-2, 4-ジオキソピリミジン-1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物7)

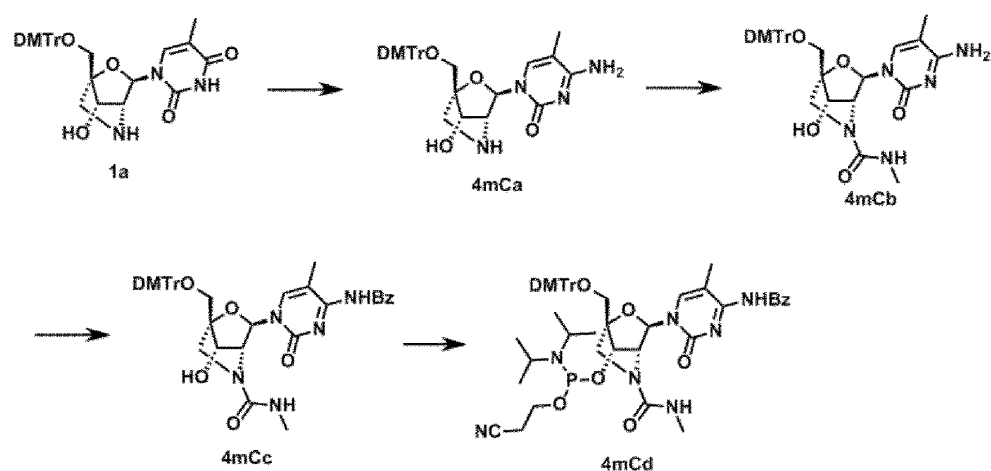
実施例15と同様にして、化合物4Tc(1.16 g, 1.8 mmol)から、本発明化合物7としての化合物4Td(0.56 g, 収率37%)を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 828$ (M-H) -

^{31}P -NMR (CDCl₃) δ : 149.31, 147.44

[0175] ALNA [mU] - mCの合成

[化30]



[0176] 実施例 2 1 化合物 4 m C a の合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2-オン

化合物 1 a (105.0 g, 184 mmol)、5-メチルシトシン (69.0 g, 551 mmol)、および 1, 2-ジクロロエタン (918 mL) の混合液に、BSA (584 mL, 2390 mmol) を 18 分間かけて滴下した。混合物を 60℃ に昇温し、20 分間攪拌した。氷冷し内温を 19.5 度まで冷却した後、そこに TMSOTf (10 mL, 55.2 mmol) を加え、混合物を 60℃ に昇温した。40 分間攪拌した後、反応液を氷冷し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (525 mL) を滴下した。次いで、そこにクロロホルム (1050 mL)、15% 塩化ナトリウム水溶液 (525 mL) を加えた。得られたスラリーをセライトろ過した後、ろ液をクロロホルム (525 mL) にて洗浄することで、残渣 1 とろ液 1 を得た。残渣 1 に酢酸エチル (2100 mL)、水 (2100 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。これをセライトろ過した後、残渣を酢酸エチル (1050 mL) にて洗浄し、ろ液 2 を得た。ろ液 2 を分液し、有機層を水 (525 mL) にて 2 回洗浄した。一方、ろ液 1 は分液し、水層をクロロホルム (525 mL) にて抽出した。有機層を合液し、水 1050 mL にて 2 回洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、淡黄色固体 (125.6 g) を得た。これに THF (550 mL) を加えて攪拌し、1M TBAF/THF 溶液 (276 mL, 276 mmol) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、反応液に水 (550 mL) を加えてクエンチし、さらにクロロホルム (550 mL) を加えて分液した。水層を再度クロロホルム (275 mL) にて抽出し、有機層を合液した。有機層を水で洗浄した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、20/1~4/1) にて精製することで、化合物 4 m C a (69.62 g, 収率 62%) を得た。

。

MS (ESI) : $m/z = 593$ (M+Na) ⁺

[0177] 実施例 2 2 化合物 4 m C b の合成

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4 - アミノ - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - ヒドロキシ - N - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボキサミド

化合物 4 m C a (1. 00 g, 1. 75 mmol) をトルエン共沸し、残渣のテトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液にトリエチルアミン (0. 49 mL, 3. 5 mmol) を添加し、氷浴下で N - メチルカルバモイルクロリド (0. 17 g, 1. 8 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を添加し、混合物を氷浴下で 3 時間攪拌した。反応液に水道水 (15 mL)、酢酸エチル (1 mL)、クロロホルム (15 mL) を添加して攪拌し、有機溶媒で抽出した。水層をクロロホルム (5 mL) で抽出して、有機層を合液し混合した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、固体をろ過した。ろ液を溶媒留去により、化合物 4 m C b (1. 18 g, 収率 quant.) を得た。残渣は精製せずに次反応に用いた。

MS (ESI) : $m/z = 627$ (M-H) ⁻

[0178] 実施例 2 3 化合物 4 m C c の合成

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4 - ベンズアミド - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - ヒドロキシ - N - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボキサミド

化合物 4 m C b (1. 18 g) をトルエン共沸し、残渣のテトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶液に室温にて安息香酸無水物 (0. 51 g, 2. 27 mmol)、メタノール (0. 01 mL, 0. 25 mmol) を添加し、混合物を外浴 70 °C で 4 時間攪拌した。そこに、5 % 重曹水 (10 mL)、酢酸エチル (10 mL) を添加して攪拌し、有機溶媒で抽出した。水層を酢酸

エチル（１５ｍＬ）で抽出して、有機層を合液し混合した。有機層を溶媒留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、１００／０～９７／３）にて精製することで、化合物４ｍＣｃ（０．９９ｇ，収率７７％）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 731$ (M-H) -

[0179] 実施例２４ 化合物４ｍＣｄの合成

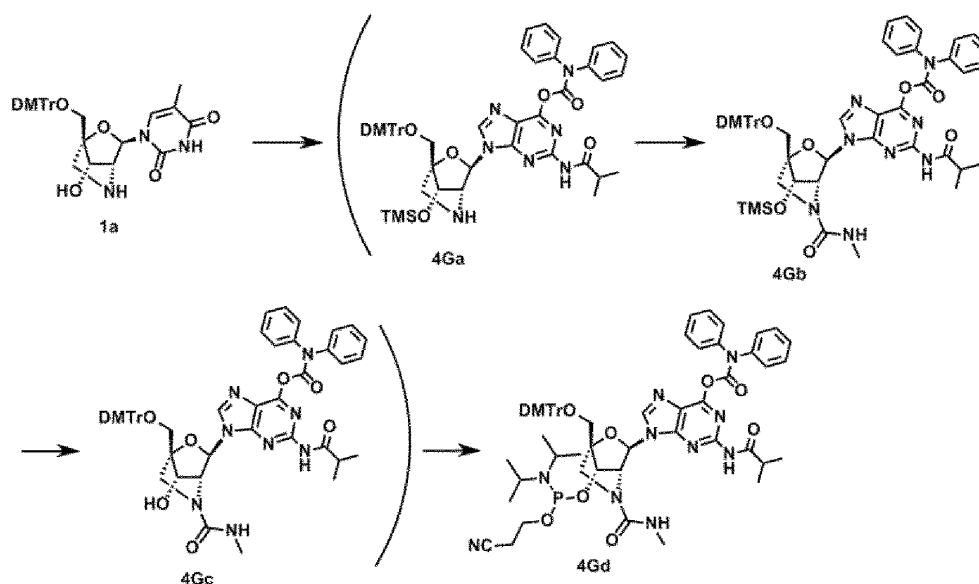
(１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ)－３－（４－ベンズアミド－５－メチル－２－オキソ－ピリミジン－１－イル）－１－[[ビス（４－メトキシフェニル）－フェニルメトキシ]メチル]－７－[２－シアノエトキシ（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル]オキシー－Ｎ－メチル－２－オキサ－５－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－５－カルボキサミド（本発明化合物８）

実施例１５と同様にして、化合物４ｍＣｃ（０．９８ｇ，１．３４ｍｍｏｌ）から本発明化合物８としての化合物４ｍＣｄ（０．９６ｇ，収率７７％）を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 933$ (M+H) +

[0180] A L N A [m U]－Gの合成

[化31]



[0181] 実施例 25 化合物 4Ga の合成

[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート 化合物 1a (30.5 g, 53.4 mmol) と [2-(2-メチルプロパノイルアミノ)-9H-プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート (26.7 g, 64.1 mmol) のトルエン (267 mL) 懸濁液に BSA (91 mL, 372 mmol) を 20 分間ほどかけて滴下し、混合物を 60℃ に昇温し、5 分間攪拌した。トルエン (100 mL) を追加して、混合物をさらに 60℃ にて 10 分間攪拌した。そこに TMSOTf (1.03 mL, 5.34 mmol) を加え、混合物を 60℃ にて 20 分間攪拌した。氷冷下、攪拌しながら、IPE (100 mL) と飽和重曹水 (50 mL)、水 (50 mL) の混合液中に反応液を加え、混合物を 2 時間攪拌し、不溶物をろ去した。残渣を Et₂O (20 mL) で 2 度洗浄した後、ろ液を分液し、有機層を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) にて順次洗浄した。フェーズセパレーターに通し、減圧下、濃縮し、真空乾燥することで、粗成績体として 4Ga (48.67 g) を得た。

MS (ESI) : m/z = 954 (M+H) +

[0182] 実施例 26 化合物 4Gc の合成

[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-N-メチル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N, N-ジフェニルカルバメート

化合物 4Ga (17.4 g, 18.6 mmol) に THF (100 mL) を加えて溶解し、氷冷下にて DIPEA (4.87 mL, 28.0 mmol)、N-メチルカルバモイルクロリド (1830 mg, 19.6 mmol)

を加えて、混合物を30分間攪拌した。そこに、飽和重曹水（100 mL）、酢酸エチル（100 mL）を順次加え、混合物を室温として5分間攪拌した。分液した後、有機層を水（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）で順次洗浄した後、フェーズセパレーターに通して溶媒留去し、真空乾燥した。残渣にTHF（90 mL）を加えて溶液とし、氷冷下にてTBAF（1M THF溶液、4.54 mL, 4.54 mmol）を加えて、混合物を氷冷下にて20分間攪拌した。酢酸エチル（100 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）、および水（50 mL）を加えて、混合物を室温として5分間攪拌した。分液し、有機層をフェーズセパレーターに通して溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、100／0～95／5）にて精製することで、化合物4Gc（9030 mg, 3工程での収率54%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 919$ (M+H) +

[0183] 実施例27 化合物4Gdの合成

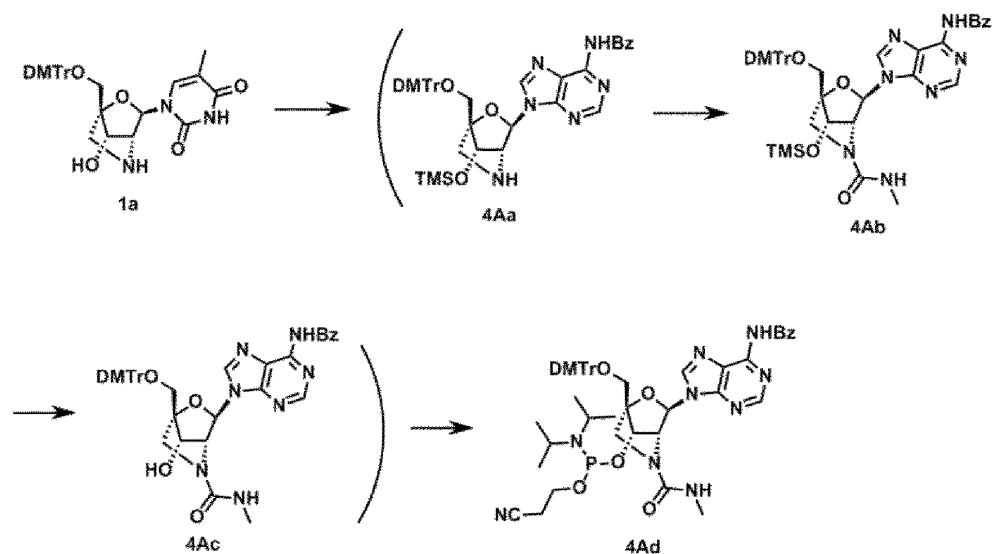
[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-(メチルカルバモイル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N,N-ジフェニルカルバメート（本発明化合物9）

実施例12と同様にして、化合物4Gc（9020 mg, 9.82 mmol）から、本発明化合物9としての化合物4Cd（8700 mg, 収率79%）を合成した。

MS (ESI) : $m/z = 1197$ (M+H) +

[0184] ALNA [mU]-Aの合成

[化32]



[0185] 実施例 28 化合物 4 A a の合成

N-〔9-〔(1R, 3R, 4R, 7S)-1-〔〔ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ〕メチル〕-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-3-イル〕プリン-6-イル〕ベンズアミド 化合物 1 a (30. 0 g, 52. 5 mmol) と N-(9H-プリン-6-イル) ベンズアミド (15. 0 g, 62. 7 mmol) のトルエン (500 mL) 懸濁液に BSA (90 mL, 368 mmol) を滴下し、混合物を 80℃ に昇温し、20 分間攪拌した。そこに、氷冷下にて、TMSOTf (1. 0 mL, 5. 17 mmol) を加え、混合物を 60℃ にて 20 分間攪拌した。氷冷下、攪拌している IPE (200 mL) と飽和重曹水 (200 mL) の混合液中に反応液を加え、混合物を 20 分間攪拌し、不溶物をろ去した。ろ残を Et₂O (40 mL) で 2 度洗浄した後、ろ液を分液し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した後、不溶物をろ去し、減圧下、濃縮し、真空乾燥することで粗成績体として 4 A a (40. 5 g) を得た。

MS (ESI) : m/z = 757 (M+H)⁺

[0186] 実施例 29 化合物 4 A b の合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル)
- 1 [[ビス(4-メトキシフェニル)フェニルメトキシ]メチル] - N-
メチル-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.
2. 1]ヘプタン-5-カルボキサミド

粗成績体4Aa (8.20g) にTHF (87mL) を加えて溶解し、そ
こに室温にてDIPEA (3.00mL, 17.2mmol)、N-メチル
カルバモイルクロリド (970mg, 10.4mmol) を順次加えて、混
合物を30分間攪拌した。そこに、酢酸エチル (100mL)、飽和重曹水
(50mL)、水 (50mL) を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、フェーズセパレーターに通して溶媒留去し、真空乾燥
することで、粗成績体4Ab (8.70g) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 813$ (M-H) ⁻

[0187] 実施例30 化合物4Acの合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (6-ベンズアミドプリン-9-イル)
- 1 [[ビス(4-メトキシフェニル)フェニルメトキシ]メチル] - 7-
ヒドロキシ-N-メチル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘ
プタン-5-カルボキサミド

粗成績体4Ab (8.00g) にTHF (100mL) を加えて溶液とし
、氷冷下にてTBAF (1M THF溶液、5.00mL, 5.00mmol) を加えて、混合物を氷冷下にて1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (80mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL)、および水 (50mL) を加えて、室温にて攪拌した。分液し、有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄した後、フェーズセパレーターに通して溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、100/0~97/3) にて精製することで、化合物4Ac (6100mg, 3工程での収率84%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 742$ (M+H) ⁺

[0188] 実施例31 化合物4Adの合成

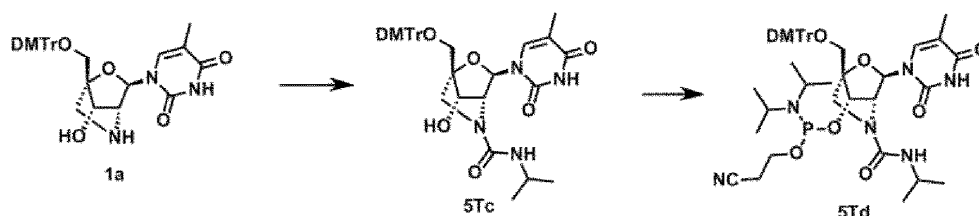
(1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (6 - ベンズアミドプリン - 9 - イル) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシン - N - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボキサミド (本発明化合物 10)

実施例 12 と同様にして 4Ac (6100mg, 8.20mmol) から、本発明化合物 10 としての 4Ad (3830mg, 収率 48%) を得た。

MS (APCI) : m/z = 942 (M+H)⁺

[0189] ALNA [ipU] - T の合成

[化33]



[0190] 実施例 32 化合物 5Tc の合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - ヒドロキシ - N - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボキサミド

化合物 1a (1500mg, 2.624mmol) のジクロロメタン (26mL) 溶液に、氷冷下で 2 - イソシアナートプロパン (0.27mL, 2.7mmol) を加えて、混合物を室温で 1 時間攪拌した。そこに、酢酸エチル (10mL)、飽和重層水 (20mL) の混合液を加えて、分液後、水層を酢酸エチル 10mL で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 10mL で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン / 酢酸エチル、50 / 50 ~ 0 / 100) を行うことで、化合物 5Tc (1904mg, 収率 quant.) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 656$ (M-H) $-$

[0191] 実施例 3 3 化合物 5 T d の合成

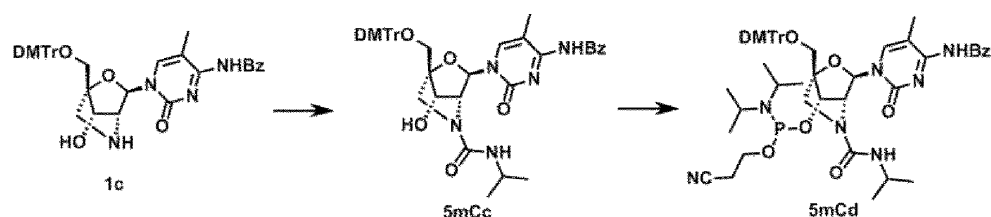
(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - N - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボキサミド (本発明化合物 1 1)

実施例 4 と同様にして化合物 5 T c (2 0 2 0 m g, 2. 8 5 m m o l) から、本発明化合物 1 1 としての化合物 5 T d (1 2 7 2. 9 m g, 収率 5 2 %) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 855$ (M-H) $-$

[0192] A L N A [i p U] - m C の合成

[化 34]



[0193] 実施例 3 4 化合物 5 m C c の合成

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4 - ベンズアミド - 5 - メチル - 2 - オキソピリミジン - 1 - イル) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) フェニルメトキシ] メチル] - 7 - ヒドロキシ - N - イソプロピル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - カルボキサミド

国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 7 8 1 6 号に記載の方法にて合成した化合物 1 c (1 3 0 0 m g, 1. 6 5 7 m m o l) から化合物 5 m C c (1 1 6 8 m g, 収率 9 3 %) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 761$ (M+H) $+$

[0194] 実施例 3 5 化合物 5 m C d の合成

(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 3 - (4 - ベンズアミド - 5 - メチル - 2 -

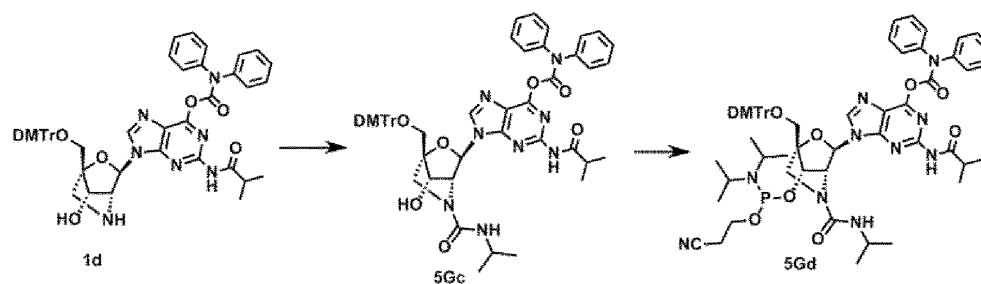
オキソピリミジン-1-イル)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシー(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシー-N-イソプロピル-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボキサミド(本発明化合物12)

実施例4と同様にして化合物5mCc(1168mg, 1.378mmol)から、本発明化合物12としての化合物5mCd(1002.8mg, 収率75%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 961$ (M+H) +

[0195] ALNA[ipU]-Gの合成

[化35]



[0196] 実施例36 化合物5Gcの合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシー-5-(イソプロピルカルバモイル)-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N,N-ジフェニルカルバメート

国際公開第2017/047816号の実施例に記載の方法に従って合成した化合物1d(2.42g, 2.81mmol)のジクロロメタン(28mL)溶液に、氷冷下でイソシアン酸イソプロピル(0.31mL, 3.09mmol)を加えて、混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて攪拌し、フェーズセパレーターを通した後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、50/5

0～20/80)にて精製することで、化合物5Gc(1.41g, 収率53%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 948$ (M+H) +

[0197] 実施例37 化合物5Gdの合成

[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-(イソプロピルカルバモイル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-2-(2-メチルプロパノイルアミノ)プリン-6-イル]N,N-ジフェニルカルバメート(本発明化合物13)

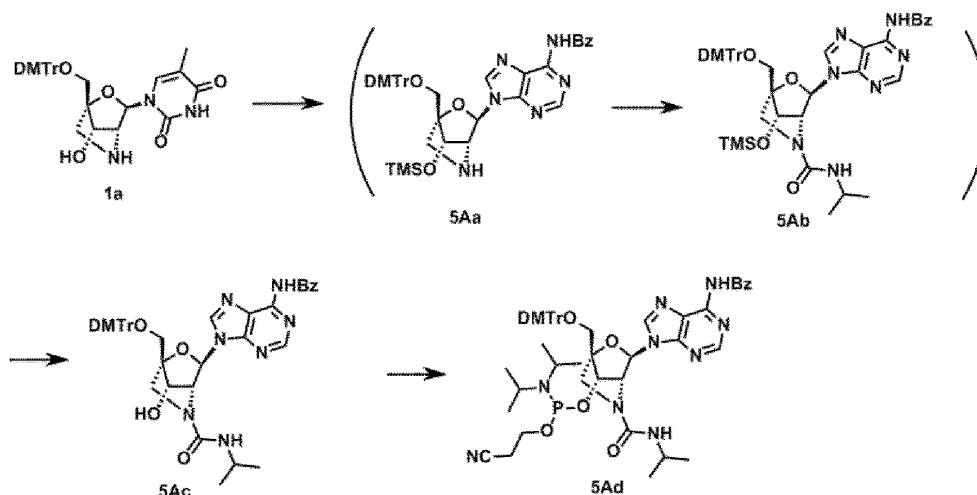
実施例4と同様にして化合物5Gc(1.41g, 1.49mmol)から、本発明化合物13としての化合物5Gd(1.20g, 収率70%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 1148$ (M+H) +

^{31}P -NMR (CDCl₃) δ : 149.42, 149.39

[0198] ALNA[ipU]-Aの合成

[化36]



[0199] 実施例38 化合物5Acの合成

(1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-ベンズアミドプリン-9-イル)

－１－〔〔ビス（４－メトキシフェニル）－フェニルメトキシ〕メチル〕－
 ７－ヒドロキシー－Ｎ－イソプロピル－２－オキサ－５－アザビシクロ〔２，
 ２，１〕ヘプタン－３－イル〕－５－カルボキサミド

化合物１ａ（１０．０ｇ，１７．５ｍｍｏｌ）とＮ－（９Ｈ－プリン－６－イル）ベンズアミド（５．０ｇ，２１．０ｍｍｏｌ）のトルエン（１７５ｍＬ）懸濁液にＢＳＡ（３０ｍＬ，１２２ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を６０℃に昇温し１０分間撹拌したのち、そこにＴＭＳＯＴｆ（０．３４ｍＬ，１．８ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１５分間撹拌した。氷冷下、撹拌しながらＩＰＥ（１００ｍＬ）と飽和重曹水（１００ｍＬ）の混合液中に反応液を加え、混合物を２０分間撹拌し、不溶物をろ去した。ろ液をＥｔ₂Ｏ（１０ｍＬ）で洗浄した後、ろ液を分液し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した後、不溶物をろ去し、減圧下、濃縮した。残渣にジクロロメタン（１６２ｍＬ）を加えて溶解し、室温にてイソシアン酸イソプロピル（１．８ｍＬ，１８ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を６０分間撹拌した。そこに、酢酸エチル（１００ｍＬ）、飽和重曹水（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）を加え、分液した後、有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒留去した。残渣にＴＨＦ（１６２ｍＬ）を加えて溶液とし、氷冷下にてＴＢＡＦ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２．３９ｍＬ，８．１１ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を室温にて２４時間撹拌した。酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）、および水（５０ｍＬ）を加えて、混合物を室温にて撹拌した。分液し、有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、５０／５０～０／１００）にて精製することで、化合物５Ａｃ（１０．１ｇ，３工程での収率７７％）を得た。

MS (ESI) : m/z = 770 (M+H) +

[0200] 実施例３９ 化合物５Ａｄの合成

（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－３－（６－ベンズアミドプリン－９－イル）

－１－ [[ビス (４－メトキシフェニル)－フェニルメトキシ] メチル]－
 ７－ [２－シアノエトキシー (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキ
 シー N－イソプロピル－２－オキサ－５－アザビシクロ [２．２．１] ヘプ
 タン－５－カルボキサミド (本発明化合物 １４)

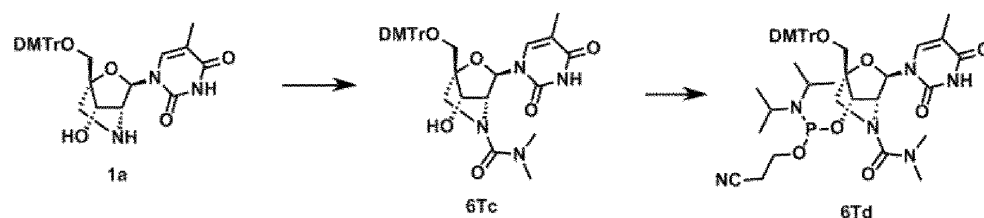
実施例 ４ と同様にして化合物 ５ c (7.0 g, 9.09 mmol) から、
 本発明化合物 １４ としての化合物 ５ d (4.6 g, 収率 51%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 970$ (M+H) +

^{31}P -NMR (CDCl₃) δ : 149.4

[0201] ALNA [dmU]－T の合成

[化 37]



[0202] 実施例 40 化合物 6Tc の合成

(1R, 3R, 4R, 7S)－１－ [[ビス (４－メトキシフェニル)－フ
 エニルメトキシ] メチル]－７－ヒドロキシー N, N－ジメチル－３－ (５
 －メチル－２，４－ジオキソ－ピリミジン－１－イル)－２－オキサ－５－
 アザビシクロ [２．２．１] ヘプタン－５－カルボキサミド

化合物 １ a (1512 mg, 2.645 mmol) のテトラヒドロフラン
 (26 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.483 mL, 2.
 773 mmol) を加えて氷冷したのち、そこに N, N－ジメチルカルバモ
 イルクロリド (0.255 mL, 2.77 mmol) を加えた。混合物を室
 温に昇温したのち、N, N－ジメチルホルムアミド (1 mL, 12.9 mm
 ol) を加えて、混合物を 4 時間攪拌した。そこに、酢酸エチル (10 mL)
)、飽和重層水 (20 mL) の混合液を加えて攪拌し、分液後、水層を酢酸
 エチル 10 mL で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 10 mL で洗浄
 した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒留去した。シリ

カゲルカラムクロマトグラフィー精製（ヘキサン／酢酸エチル、50／50～0／100）を行うことで、化合物6Tc1（1705mg，収率quant.）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 642$ (M-H) -

[0203] 実施例41 化合物6Tdの合成

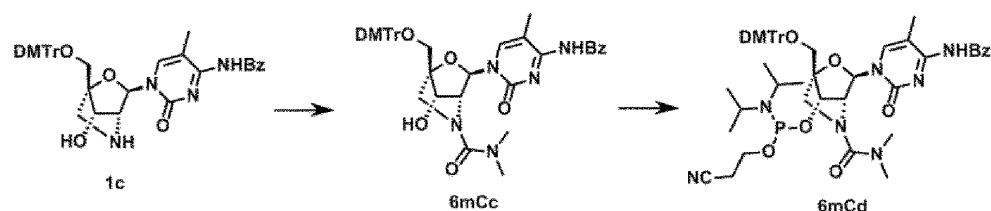
(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - N, N - ジメチル - 3 - (5-メチル - 2, 4-ジオキソ - ピリミジン - 1-イル) - 2-オキサー - 5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5-カルボキサミド (本発明化合物15)

実施例4と同様にして化合物6Tc（1758mg，2.735mmol）から、本発明化合物15としての化合物6Td（1565mg，収率68%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 842$ (M-H) -

[0204] ALNA [dmU] - mCの合成

[化38]



[0205] 実施例42 化合物6mCcの合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (4-ベンズアミド - 5-メチル - 2-オキソ - ピリミジン - 1-イル) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7-ヒドロキシ - N, N - ジメチル - 2-オキサー - 5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5-カルボキサミド

化合物1c（1300mg，1.657mmol）のテトラヒドロフラン（16.6mL）溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（0.317mL，1.820mmol）を加えて氷冷したのち、そこにN, N - ジメチルカルバ

モイルクロリド (0.168 mL, 1.83 mmol) を加えて、混合物を室温にて10分間攪拌した。混合物を2時間加熱還流したのち、室温で酢酸エチル (10 mL)、飽和重層水 (20 mL) の混合液に加え、分液後、水層を酢酸エチル 10 mL で2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 10 mL で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン/酢酸エチル、70/30~30/70) を行うことで、化合物 6mCc (1705 mg, 収率 79%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 747$ (M+H) $^{+}$

[0206] 実施例 43 化合物 6mCd の合成

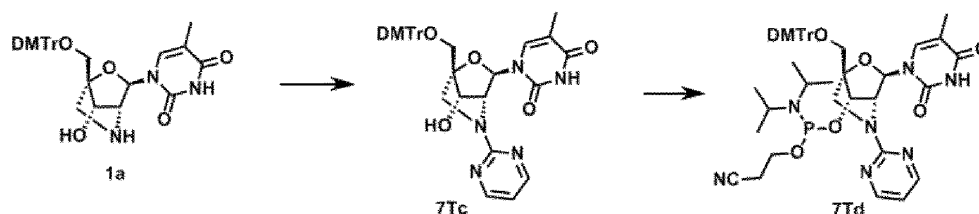
(1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (4-ベンズアミド-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル] - 7 - [2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシー-N, N-ジメチル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボキサミド (本発明化合物 16)

実施例 4 と同様にして化合物 6mCc (1019 mg, 1.312 mmol) から、本発明化合物 16 としての化合物 6mCd (936.5 mg, 収率 76%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 947$ (M+H) $^{+}$

[0207] ALNA [2Py m] - T の合成

[化39]



[0208] 実施例 44 化合物 7Tc の合成

1 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル]

)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物1a (2.00g, 3.50mmol)、2-クロロピリミジン (1.20g, 10.5mmol)、DIPEA (3.05mL, 17.5mmol)、DMSO (17.5mL)の混合物を、窒素雰囲気下130℃で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10)にて精製し、化合物7Tc (1.74g, 収率77%)を得た。

HRMS(MALDI): C₃₆H₃₅N₅O₇での計算値[M+Na]⁺: 672.2429, 実測値: 672.2427

[0209] 実施例45 化合物7Tdの合成

3-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物17)

化合物7Tc (1.73g, 2.66mmol)、ジクロロメタン (13mL)、DIPEA (1.39mL, 7.98mmol)の混合物に、氷冷下にて2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド (1.19mL, 5.32mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=60/40~10/90、Diol:ヘキサン/酢酸エチル=70/30~20/80、NH:クロロホルム/メタノール=100/0~95/5)に

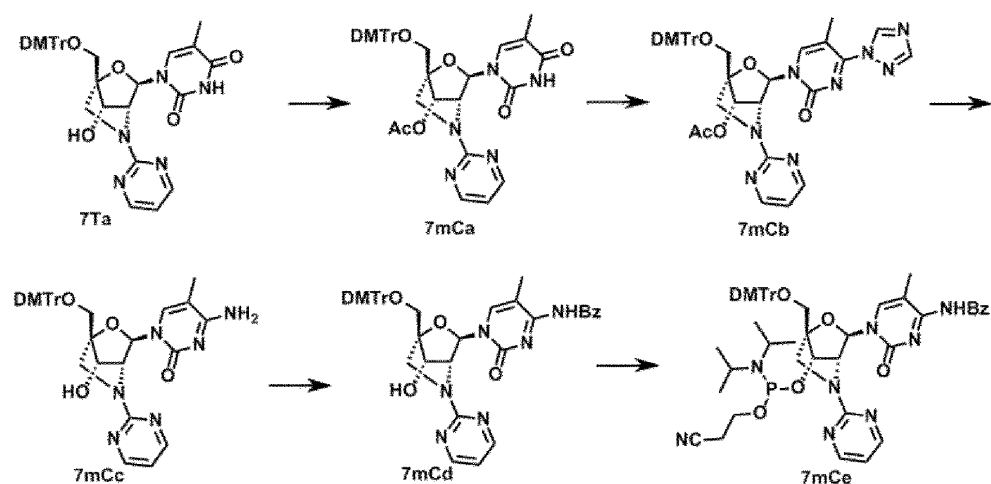
て精製し、本発明化合物 17 としての化合物 7 T d (1.53 g, 収率 68%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{45}H_{52}N_7O_8P$ での計算値 $[M+H]^+$: 850.3693, 実測値: 850.3699

^{31}P -NMR ($CDCl_3$) δ : 148.72, 148.83

[0210] A L N A [2 P y m] - m C の合成

[化40]



[0211] 実施例 46 化合物 7 m C a の合成

[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソピリミジン-1-イル)-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]アセテート

化合物 7 T a (3.68 g, 5.67 mmol)、DMAP (69.3 mg, 0.567 mmol)、ピリジン (28 mL) の混合物に、無水酢酸 (0.804 mL, 8.51 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去、減圧下濃縮した。酢酸エチルでピリジンを共沸後、ジイソプロピルエーテルでトリチュレートし、化合物 7 m C a (3.49 g, 収率 89%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{38}H_{38}N_5O_8$ での計算値 $[M+H]^+$: 692.2720, 実測値: 692.2713

[0212] 実施例47 化合物7mCbの合成

[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-[5-メチル-2-オキソ-4-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-1-イル]-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]アセテート

化合物7mCa (3.46 g, 5.00 mmol)、1, 2, 4-トリアゾール (3.11 g, 45.0 mmol)、DIPEA (8.71 mL, 50.0 mmol) およびアセトニトリル (50 mL) の混合物に、氷冷下、オキシ塩化リン (0.792 mL, 8.50 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去、減圧下濃縮した。ジイソプロピルエーテルでトリチュレートし、化合物7mCb1 (3.40 g, 収率92%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{40}H_{38}N_8O_7$ での計算値 $[M+H]^+$: 743.2942, 実測値: 743.2945

[0213] 実施例48 化合物7mCcの合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2-オン

化合物7mCb (3.40 g, 4.58 mmol)、アセトニトリル (46 mL) の混合物に、28%アンモニア水 (31 mL) を加え、混合物を室温で3日間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去、減圧下濃縮した。ジイソプロピルエーテルと少量の酢酸エチルでトリチュレートし、化合物7mCc

(2.65 g, 収率89%)を得た。

HRMS(FAB): $C_{36}H_{36}N_6O_6$ での計算値 $[M+H]^+$: 649.2775, 実測値: 649.2766

[0214] 実施例49 化合物7mCdの合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物7mCc (2.62 g, 4.04 mmol)、DMF (20 mL)の混合物に、無水安息香酸 (959 mg, 4.24 mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : クロロホルム/メタノール=100/0~90/10)にて精製し、化合物7mCd (1.42 g, 収率47%)を得た。

HRMS(FAB): $C_{43}H_{40}N_6O_7$ での計算値 $[M+H]^+$: 753.3037, 実測値: 753.3035

[0215] 実施例50 化合物7mCeの合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド (本発明化合物18)

化合物7mCd (1.40 g, 1.86 mmol)、ジクロロメタン (9 mL)、DIPEA (0.972 mL, 5.58 mmol)の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (0.830 mL, 3.72 mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽

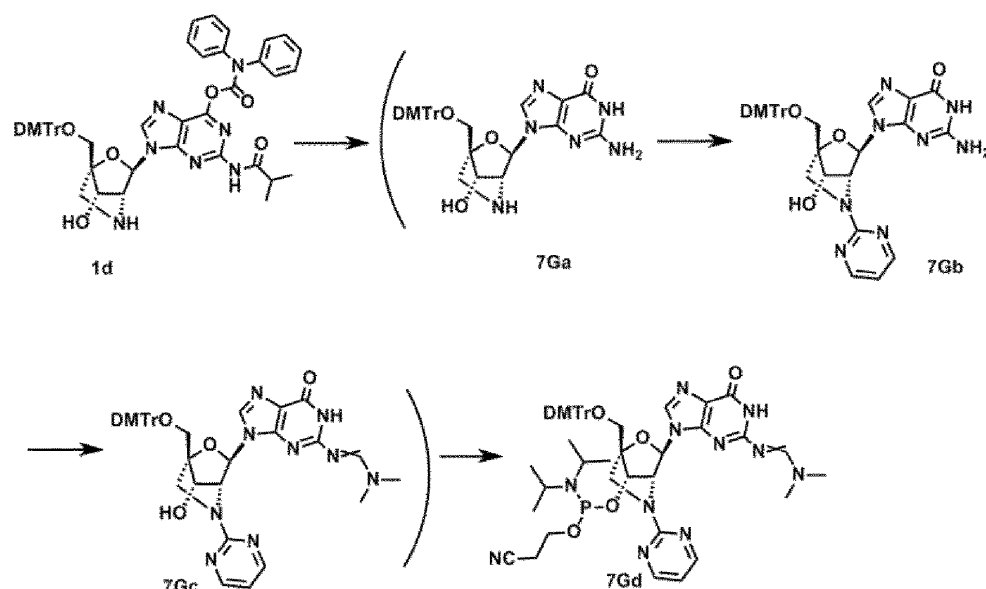
出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～30／70、NH：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製し、本発明化合物18としての化合物7mCe（1.01g，収率57%）を得た。

HRMS(FAB): $\text{C}_{52}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_8\text{P}$ での計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 975.3935, 実測値: 975.3931

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 149.17, 149.23

[0216] ALNA [2Py m] - Gの合成

[化41]



[0217] 実施例51 化合物7Gcの合成

N' -[9 - (1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7-ヒドロキシー-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル] - 6-オキソ-1H-プリン-2-イル] - N,N-ジメチル-ホルムアミジン

化合物1d (3.00g, 3.50mmol) のメタノール (20mL)

、およびTHF（20 mL）溶液に28%アンモニア水（40 mL）を加えた。メタノール（20 mL）、およびTHF（20 mL）を加えて、混合物を室温にて16時間静置した。40%メチルアミンのメタノール溶液（40 mL）を加えて、混合物を室温に4時間静置した。溶媒留去した後、トルエンで共沸し、減圧乾燥した。残渣にDMSO（35 mL）を加えて溶解し、そこにDIPEA（4.8 mL, 28.0 mmol）、および2-フルオロピリミジン（0.66 mL, 10.5 mmol）を加えて、混合物を80℃にて2時間攪拌した後、100℃にて2時間攪拌した。そこに2-フルオロピリミジン（0.66 mL, 10.5 mmol）を追加して、混合物をさらに100℃にて2時間攪拌した。そこに2-フルオロピリミジン（0.22 mL, 3.5 mmol）、DIPEA（1.6 mL, 9.3 mmol）を再度追加して、混合物を100℃にて2時間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（2.3 mL, 17.0 mmol）を加えて室温にて攪拌した。1時間後、酢酸エチル（200 mL）、飽和重曹水（20 mL）、水（80 mL）を加えて分液した。有機層を水（50 mL）にて3回洗浄した後、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、不溶物をろ去して減圧下溶媒留去した。さらに分液時の水層をクロロホルム（100 mL）にて3回抽出し、水（100 mL）、飽和食塩水にて洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムにて乾燥した後、不溶物をろ去して減圧下溶媒留去し、先の抽出物と合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール、100／0～92／8）にて精製することで化合物7Gc（1.66 g, 3工程での収率65%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 731 (M+H)^+$

[0218] 実施例52 化合物7Gdの合成

N' - [9 - (1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシ (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 -

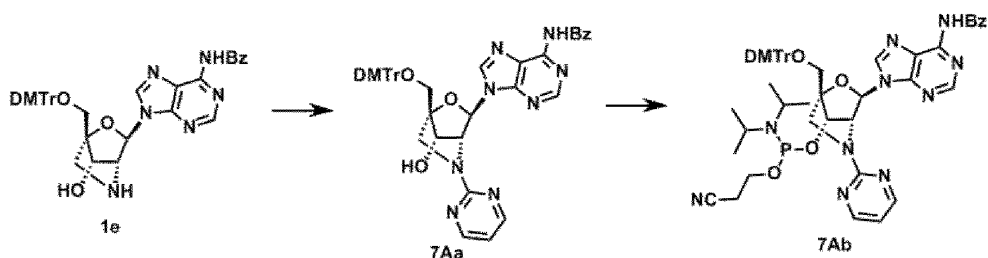
オキソ-1H-プリン-2-イル]-N,N-ジメチル-6-ホルムアミジン
(本発明化合物19)

実施例4と同様にして化合物7Gc (1.58g, 2.16mmol) から、本発明化合物19としての化合物7Gd (1.07g, 収率53%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 931 (M+H)^+$

[0219] ALNA [2Py m] -Aの合成

[化42]



[0220] 実施例53 化合物7Aaの合成

N-[9-(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]プリン-6-イル]ベンズアミド

国際公開第2017/047816号に記載の方法にて合成した化合物1e (500mg, 0.730mmol)、2-フルオロピリミジン (215mg, 2.19mmol)、DIPEA (0.509mL, 2.92mmol)、DMSO (7mL)の混合物を、窒素雰囲気下130℃で7時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去して減圧下溶媒留去し濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100)にて精製し、化合物7Aa (207mg, 収率37%)を得た。

HRMS(MALDI): C₄₃H₃₈N₈O₆での計算値[M+Na]⁺: 785.2807, 実測値: 785.2

807

[0221] 実施例 5 4 化合物 7 A b の合成

N' - [9 - (1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアノエトキシ (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] プリン - 6 - イル] ベンズアミド (本発明化合物 2 0)

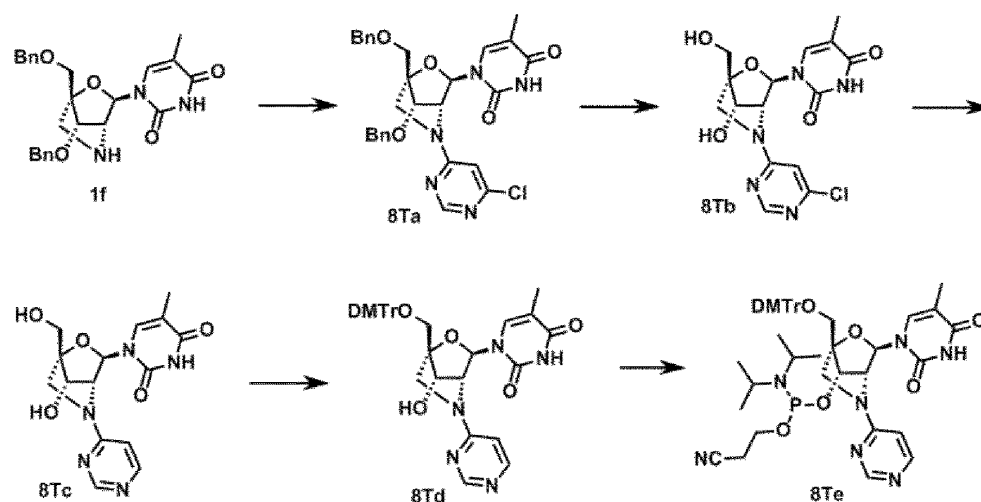
化合物 7 A a (1 2 6 m g, 0. 1 6 5 m m o l)、ジクロロメタン (3 m L)、D I P E A (8 6. 2 μ L, 0. 4 9 5 m m o l) の混合物に、2 - シアノエチル N, N - ジイソプロピルクロロホスホロアミド (7 3. 6 μ L, 0. 3 3 0 m m o l) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (N H : ヘキサン / 酢酸エチル = 5 0 / 5 0 ~ 0 / 1 0 0、S i O₂ : ヘキサン / 酢酸エチル = 5 0 / 5 0 ~ 0 / 1 0 0、ジオール : ヘキサン / 酢酸エチル = 6 0 / 4 0 ~ 1 0 / 9 0) にて精製し、本発明化合物 2 0 としての化合物 7 A b (1 1 0 m g, 収率 6 9 %) を得た。

HRMS (MALDI): C₅₂H₅₅N₁₀O₇P での計算値 [M+Na]⁺: 985. 3885, 実測値: 985. 3878

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 149. 33, 149. 47

[0222] A L N A [4 P y m] - T の合成

[化43]



[0223] 実施例 55 化合物 8Ta の合成 1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-7-ベンジルオキシ-1-(ベンジルオキシメチル)-5-(6-クロロピリミジン-4-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

国際公開第 2017/047816 号に記載の方法にて合成した化合物 1f (1.00g, 2.22mmol)、4,6-ジクロロピリミジン (398mg, 2.66mmol)、DIPEA (1.16mL, 6.66mmol)、EtOH (20mL) の混合物 (2 バッチ) を、マイクロウェーブ照射下 120℃ で各バッチ毎に 5 時間撹拌した。バッチを合液し反応液の不溶物をろ取し、EtOH で洗浄することで、化合物 8Ta (1.54g, 収率 62%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{29}H_{28}ClN_5O_5$ での計算値 $[M+H]^+$: 562.1857, 実測値: 562.1859

[0224] 実施例 56 化合物 8Tb の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-(6-クロロピリミジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物 8 T a (3.49 g, 6.21 mmol)、ジクロロメタン (62 mL) の混合物に、窒素雰囲気下 -78 °C でトリクロロボラン (1.0 mol/L ジクロロメタン溶液、62 mL, 62.1 mmol) を加え、混合物を徐々に室温まで昇温しながら終夜撹拌した。氷冷下、反応液に MeOH (62 mL) をゆっくり加え、室温でしばらく撹拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルでトリチュレートし、化合物 8 T b (3.27 g) を粗体として得た。

HRMS(FAB): $C_{15}H_{16}ClN_5O_5$ での計算値 $[M+H]^+$: 382.0918, 実測値: 382.0919

[0225] 実施例 57 化合物 8 T c の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-7-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物 8 T b (3.27 g, 6.21 mmol, 粗体)、MeOH (62 mL) に 20% 水酸化パラジウム (654 mg, 20 wt%) を加え、混合物を水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に水 (31 mL) を加えて不溶物を溶解させ、パラジウムをセライトろ過した。ろ液を濃縮し、水をトルエンで共沸した。残渣を MeOH でトリチュレートすることで、化合物 8 T c (1.75 g, 2 工程での収率 81%) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{15}H_{17}N_5O_5$ での計算値 $[M+H]^+$: 348.1302, 実測値: 348.1308

[0226] 実施例 58 化合物 8 T d の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物 8 T c (444 mg, 1.28 mmol)、ピリジン (13 mL) の混合物に、4,4-ジメトキシトリチルクロリド (520 mg, 1.54

mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を滴下し、そこに酢酸エチルを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。ピリジンを酢酸エチルで共沸除去し、残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレートすることで、化合物8Td (652mg, 収率78%)を得た。

HRMS(MALDI): $C_{36}H_{35}N_5O_7$ での計算値[M+H]⁺: 650.2609, 実測値: 650.2600

[0227] 実施例59 化合物8Teの合成

3-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物21)

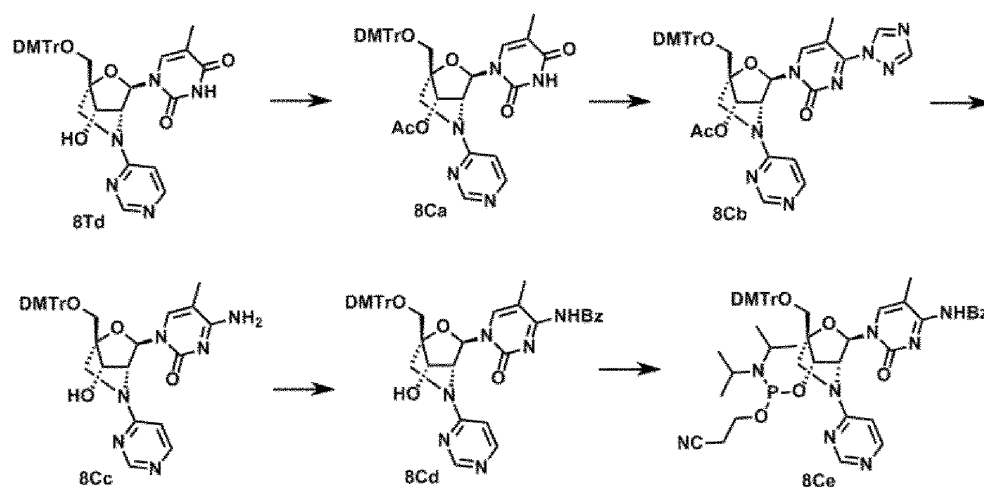
化合物8Td (300mg, 0.462mmol)、ジクロロメタン(5mL)、DIPEA (322μL, 1.85mmol)の混合物に、氷冷下2-シアノエチル-N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド(309μL, 1.39mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10、ジオール:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100)にて精製し、本発明化合物21としての化合物8Te (263mg, 収率67%)を得た。

HRMS(FAB): $C_{45}H_{52}N_7O_8P$ での計算値[M+H]⁺: 850.3693, 実測値: 850.3685

³¹P-NMR (CDCl₃) δ: 148.93, 149.47

[0228] ALNA [4Py m]-mCの合成

[化44]



[0229] 実施例60 化合物8Caの合成

〔(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル-メトキシ] メチル] - 3 - (5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物8Td (234 mg, 0.360 mmol)、DMAP (4.4 mg, 0.0360 mmol)、ピリジン (3.6 mL) の混合物に無水酢酸 (51.1 μ L, 0.540 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸銅水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレートし、化合物8Ca (219 mg, 収率88%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{38}H_{37}N_5O_8$ での計算値[M+H]⁺: 692.2720, 実測値: 692.2720

[0230] 実施例61 化合物8Cbの合成

〔(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル-メトキシ] メチル] - 3 - [5-メチル-2-オキソ-4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-1-イル] - 5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル] アセテート

イル] アセテート

化合物 8 C a (201 mg, 0.291 mmol)、1, 2, 4-トリアゾール (181 mg, 2.62 mmol)、DIPEA (507 μ L, 2.91 mmol) アセトニトリル (3 mL) の混合物に、氷冷下オキシ塩化リン (46.1 μ L, 0.494 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。ジイソプロピルエーテルでトリチュレートし、化合物 8 C b (211 mg, 収率 98%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{40}H_{38}N_8O_7$ での計算値 $[M+H]^+$: 743.2942, 実測値: 743.2939

[0231] 実施例 6 2 化合物 8 C c の合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物 8 C b (613 mg, 0.825 mmol)、アセトニトリル (8.3 mL) の混合物に、28%アンモニア水 (5.5 mL) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液のアセトニトリルを濃縮した。不溶物をろ取り、水で洗浄した。粗体を酢酸エチルで再度トリチュレートすることで、化合物 8 C c (380 mg, 収率 71%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{36}H_{36}N_6O_6$ での計算値 $[M+H]^+$: 649.2775, 実測値: 649.2773

[0232] 実施例 6 3 化合物 8 C d の合成

N-[[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物 8 C c (378 mg, 0.583 mmol)、ピリジン (6 mL) の混合物に、無水安息香酸 (198 mg, 0.875 mmol) を加え、混

化合物を室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ジオール：0.5%トリエチルアミン-クロロホルム/メタノール＝100/0～90/10、SiO₂：0.5%トリエチルアミン-クロロホルム/メタノール＝100/0～90/10）にて精製し、化合物8Cd（247mg，収率56%）を得た。

HRMS(FAB): C₄₃H₄₀N₆O₇での計算値[M+H]⁺: 753.3037, 実測値: 753.3040

[0233] 実施例64 化合物8Ceの合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-ピリミジン-4-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド（本発明化合物22）

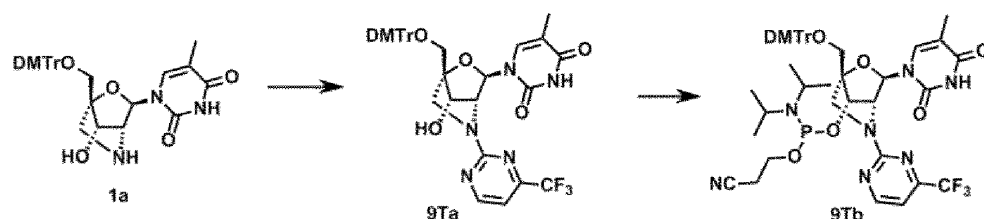
化合物8Cd（135mg，0.179mmol）、ジクロロメタン（2mL）、DIPEA（125μL，0.716mmol）の混合物に、2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホアミド（120μL，0.537mmol）を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で2日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ヘキサン/酢酸エチル＝50/50～0/100、ジオール：ヘキサン/酢酸エチル＝60/40～10/90、NH：ヘキサン/酢酸エチル＝50/50～0/100）にて精製し、本発明化合物22としての化合物8Ce（61.9mg，収率36%）を得た。

HRMS(FAB): C₅₂H₅₇N₈O₈Pでの計算値[M+H]⁺: 953.4115, 実測値: 953.4109

³¹P-NMR (CDCl₃) δ: 149.65, 150.24

[0234] ALNA [4-CF₃-2Pyrim]-Tの合成

[化45]



[0235] 実施例 6 5 化合物 9 T a の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物 1 a (500 mg, 0.875 mmol)、2-クロロ-4-トリフルオロピリミジン (239 mg, 1.31 mmol)、DIPEA (457 μ L, 2.63 mmol)、EtOH (4.4 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下 120℃ で 30 分間撹拌した。反応液に 2-クロロ-4-トリフルオロピリミジン (239 mg, 1.31 mmol)、DIPEA (457 μ L, 2.63 mmol) を追加し、混合物をマイクロウェーブ照射下 120℃ で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール = 100/0~95/5) にて精製し、化合物 9 T a (545 mg, 収率 87%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₇H₃₄F₃N₅O₇ での計算値[M+H]⁺: 718.2489, 実測値: 718.2491

[0236] 実施例 6 6 化合物 9 T b の合成

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン

－２－イル］－２－オキサー５－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル］オキシ－（ジイソプロピルアミノ）ホスファニル］オキシプロパンニトリル（本発明化合物２３）

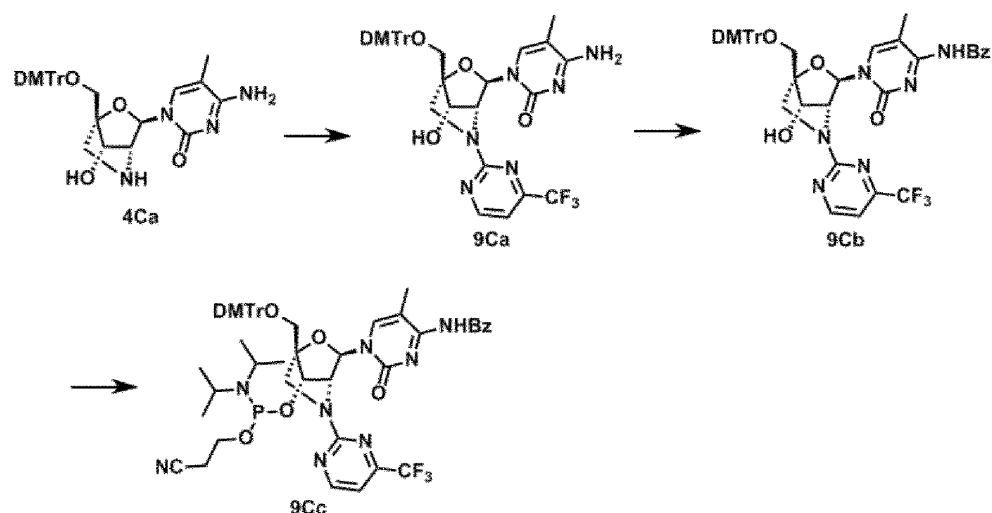
化合物９Ｔａ（５２７ｍｇ，０．７３４ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（７ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（３８４μＬ，２．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、氷冷下２－シアノエチル Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホアミド（３２８μＬ，１．４７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ₂：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～３０／７０、ジオール：ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～２０／８０）にて精製し、本発明化合物２３としての化合物９Ｔｂ（５３０ｍｇ，収率７９％）を得た。

HRMS(FAB): C₄₆H₅₁F₃N₇O₈Pでの計算値[M+H]⁺: 918.3567, 実測値: 918.3568

³¹P-NMR (CDCl₃) δ: 149.04, 149.12, 149.20, 149.47

[0237] A L N A [4 - C F₃ - 2 P y m] - G の合成

[化46]



[0238] 実施例 67 化合物 9Ca の合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物 4Ca (500 mg, 0.876 mmol)、2-クロロ-4-トリフルオロピリミジン (317 μ L, 2.63 mmol)、DIPEA (610 μ L, 3.50 mmol)、EtOH (4.4 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下 150°C で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) にて精製し、化合物 9Ca (186 mg, 収率 30%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₇H₃₅F₃N₆O₆ での計算値[M+H]⁺: 717.2648, 実測値: 717.2651

[0239] 実施例 68 化合物 9Cb の合成 N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物 9Ca (395 mg, 0.551 mmol)、DMF (5.5 mL) の混合物に、無水安息香酸 (131 mg, 0.579 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~95/15) にて精製し、化合物 9Cb (335 mg, 収率 74%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{44}H_{39}F_3N_6O_7$ での計算値 $[M+H]^+$: 821.2911, 実測値: 821.2932

[0240] 実施例 69 化合物 9Cc の合成

N-[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアンエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド (本発明化合物 24)

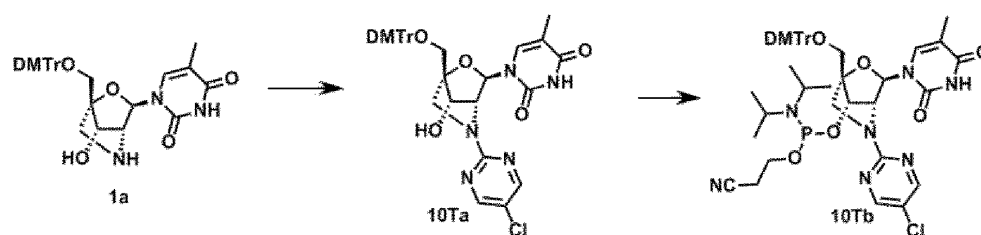
化合物 9Cb (316 mg, 0.385 mmol)、ジクロロメタン (4 mL)、DIPEA (201 μ L, 1.16 mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (172 μ L, 0.770 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=100/0~50/50、Diol:ヘキサン/酢酸エチル=100/0~50/50) にて精製し、本発明化合物 24 としての化合物 9Cc (227 mg, 収率 58%) を得た。

HRMS(FAB): $C_{53}H_{56}F_3N_8O_8P$ での計算値 $[M+H]^+$: 1021.3989, 実測値: 1021.3993

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 149.15, 149.28, 149.36, 149.60

[0241] ALNA [5-Cl-2-Pym]-G の合成

[化47]



[0242] 実施例 70 化合物 10Ta の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物 1a (500mg, 0.875mmol)、2,5-ジクロロピリミジン (196mg, 1.31mmol)、DIPEA (457μL, 2.63mmol)、EtOH (4.4mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下 150℃ で 1 時間撹拌した。反応液の不溶物をクロロホルムで溶解させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) にて精製し、化合物 10Ta (263mg, 収率 44%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₆H₃₄ClN₅O₇ での計算値 [M+H]⁺: 684.2225, 実測値: 684.2226

[0243] 実施例 71 化合物 10Tb の合成

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル (本発明化合物 25)

化合物 10Ta (240mg, 0.351mmol)、ジクロロメタン (3.5mL)、DIPEA (183μL, 1.05mmol) の混合物に、氷冷下 2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (157μL, 0.702mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で 4 日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: ヘキサン/酢酸エチル = 70/3

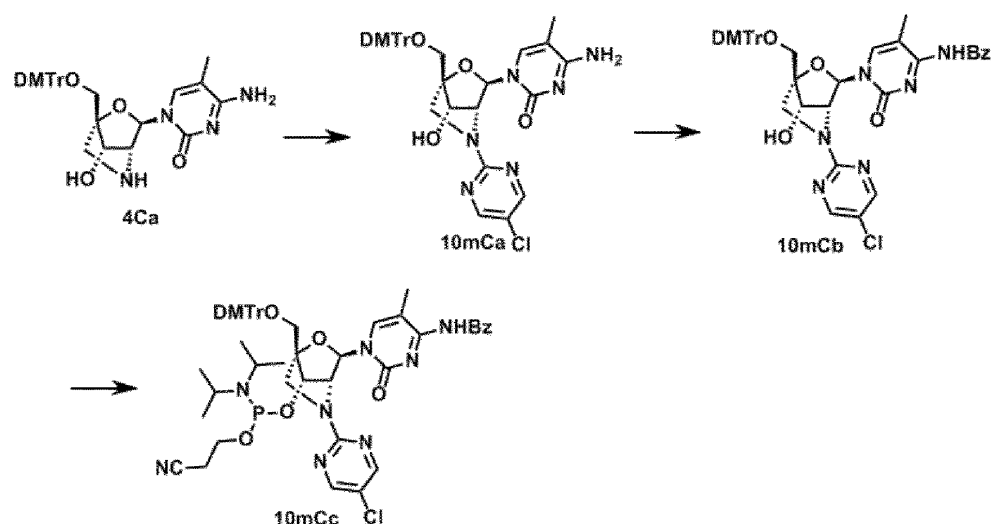
0～20/80、ジオール：ヘキサン／酢酸エチル＝70/30～20/80)にて精製し、本発明化合物25としての化合物10Tb(201mg, 収率65%)を得た。

HRMS(FAB): $C_{45}H_{51}ClN_7O_8P$ での計算値 $[M+H]^+$: 884.3304, 実測値: 884.3303

^{31}P -NMR ($CDCl_3$) δ : 149.12

[0244] ALNA [5-Cl-2Pyrim]-mCの合成

[化48]



[0245] 実施例72 化合物10mCaの合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物4Ca(500mg, 0.876mmol)、2,5-ジクロロピリミジン(391mg, 2.63mmol)、DIPEA(610 μ L, 3.50mmol)、EtOH(4.4mL)の混合物(2バッチ)を、各バッチ毎にマイクロウェーブ照射下150℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層をフェーズセパレ

ーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ：クロロホルム／メタノール＝100／0～90／10）にて精製し、化合物 10mCa（381mg，収率32%）を得た。

HRMS(FAB): $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_6\text{O}_6$ での計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 683.2385, 実測値: 683.2389

[0246] 実施例 7 3 化合物 10mCb の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物 10mCa（375mg，0.549mmol）、DMF（5.5mL）の混合物に、無水安息香酸（130mg，0.576mmol）を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に無水安息香酸（24.8mg，0.110mmol）を追加し、さらに室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）にて精製し、化合物 10mCb（422mg，収率98%）を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{ClN}_6\text{O}_7$ での計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 809.2461, 実測値: 809.2463

[0247] 実施例 7 4 化合物 10mCc の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(5-クロロピリミジン-2-イル)-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド（本発明化合物 26）

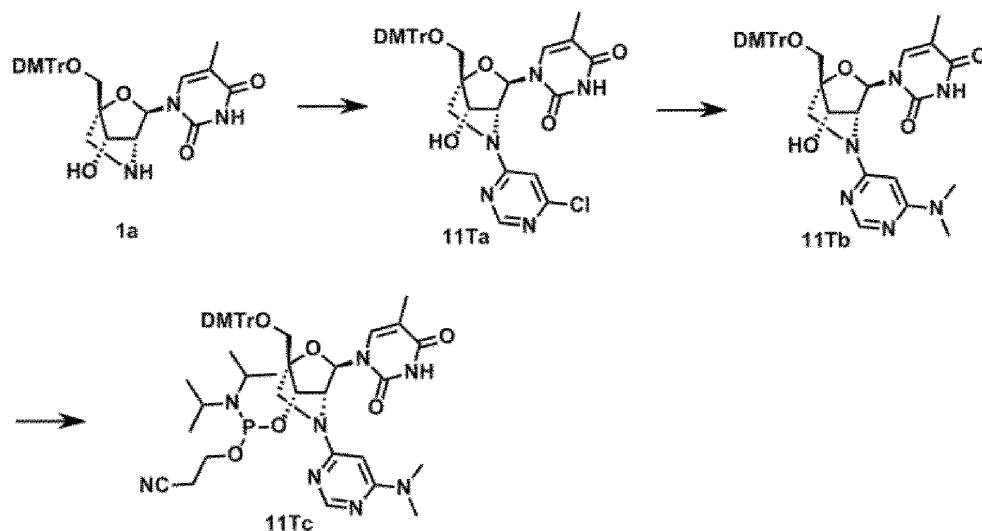
化合物 10mCb (409mg, 0.520mmol)、ジクロロメタン (5mL)、DIPEA (272 μ L, 1.56mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (232 μ L, 1.04mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=100/0~50/50、ジオール:ヘキサン/酢酸エチル=100/0~50/50) にて精製し、本発明化合物 26 としての化合物 10mCc (264mg, 収率 51%) を得た。

HRMS(MALDI): C₅₂H₅₆ClN₈O₈P での計算値[M+Na]⁺: 1009.3540, 実測値: 1009.3521

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 149.28

[0248] ALNA [6-NMe₂-4Pyrim]-T の合成

[化49]



[0249] 実施例 75 化合物 11Ta の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(6-クロロピリミジン-4-イ

ル) - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

化合物 1 a (1. 00 g, 1. 75 mmol)、4, 6 - 2 - ジクロロピリミジン (391 mg, 2. 63 mmol)、DIPEA (914 μ L, 5. 25 mmol)、EtOH (18 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下 120°C で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 95/5) にて精製し、化合物 11 Ta (1. 00 g, 収率 84%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₆H₃₄ClN₅O₇での計算値[M+H]⁺: 684. 2225, 実測値: 684. 2214

[0250] 実施例 76 化合物 11 Tb の合成

1 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - ピリミジン - 2, 4 - ジオン

化合物 11 Ta (500 mg, 0. 731 mmol)、DIPEA (637 μ L, 3. 66 mmol)、EtOH (5 mL) の混合物に、ジメチルアミン塩酸塩 (179 mg, 2. 19 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 150°C で 30 分間攪拌した。不溶物をろ取することで、化合物 11 Tb (386 mg, 収率 76%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₈H₄₀N₆O₇での計算値[M+H]⁺: 693. 3037, 実測値: 693. 3030

[0251] 実施例 77 化合物 11 Tc の合成

3 - [[[(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 5 - [6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 7 - イル] オキシ - (ジイソプロピルアミン) ホスファニル] オキシプロパンニトリル (本発明化合物 27)

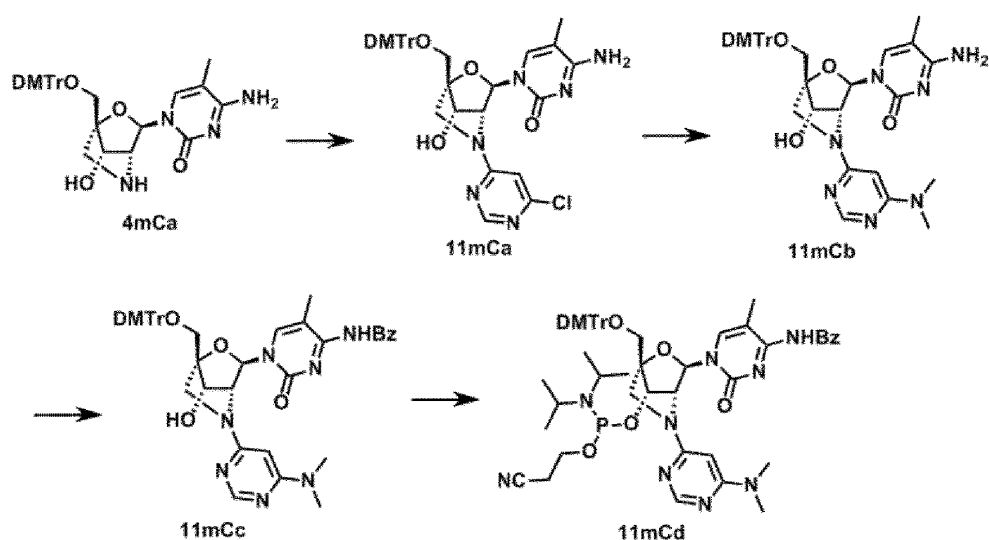
化合物 11Tb (335 mg, 0.484 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、DIPEA (253 μ L, 1.45 mmol) の混合物に、氷冷下 2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド (216 μ L, 0.968 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に DMF (2 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に DIPEA (253 μ L, 1.45 mmol)、2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド (216 μ L, 0.968 mmol) を追加し、混合物を窒素雰囲気下室温で 2 日間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~90/10、Diol: ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100) にて精製し、本発明化合物 27 としての化合物 11Tc (189 mg, 収率 44%) を得た。

HRMS(FAB): C₄₇H₅₇N₈O₈P での計算値[M+H]⁺: 893.4115, 実測値: 893.4115

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 148.83, 148.99

[0252] ALNA [6-NMe₂-4Py m] -mC の合成

[化50]



[0253] 実施例 78 化合物 11mCa の合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(6-クロロピリミジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物 4mCa1 (2.00 g, 3.50 mmol)、4,6-ジクロロピリミジン (626 mg, 4.20 mmol)、DIPEA (1.83 mL, 10.5 mmol)、EtOH (17.5 mL) の混合物を、100℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) にて精製し、化合物 11mCa (1.34 g, 収率 56%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₆H₃₅ClN₆O₆での計算値[M+H]⁺: 683.2385, 実測値: 683.2384

[0254] 実施例 79 化合物 11mCb の合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物 11mCa (1.12 g, 1.64 mmol)、ジメチルアミン (50%水溶液, 863 μL, 8.20 mmol)、EtOH (11 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下 150℃で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (NH: クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、化合物 11mCb (1.09 g, 収率 96%) を得た。

HRMS(MALDI): C₃₈H₄₁N₇O₆での計算値[M+Na]⁺: 714.3011, 実測値: 714.3003

[0255] 実施例 80 化合物 11mCc の合成

N-[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物 11mCb (1.08 g, 1.56 mmol)、DMF (8 mL) の混合物に、無水安息香酸 (389 mg, 1.72 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、化合物 11mCc (1.02 g, 収率 82%) を得た。

HRMS(MALDI): C₄₅H₄₅N₇O₇での計算値[M+H]⁺: 796.3453, 実測値: 796.3466

[0256] 実施例 81 化合物 11mCd の合成

N-[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-[6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド (本発明化合物 28)

化合物 11mCc (972 mg, 1.22 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)、DIPEA (637 μL, 3.66 mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド (545 μL, 2.44 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラム

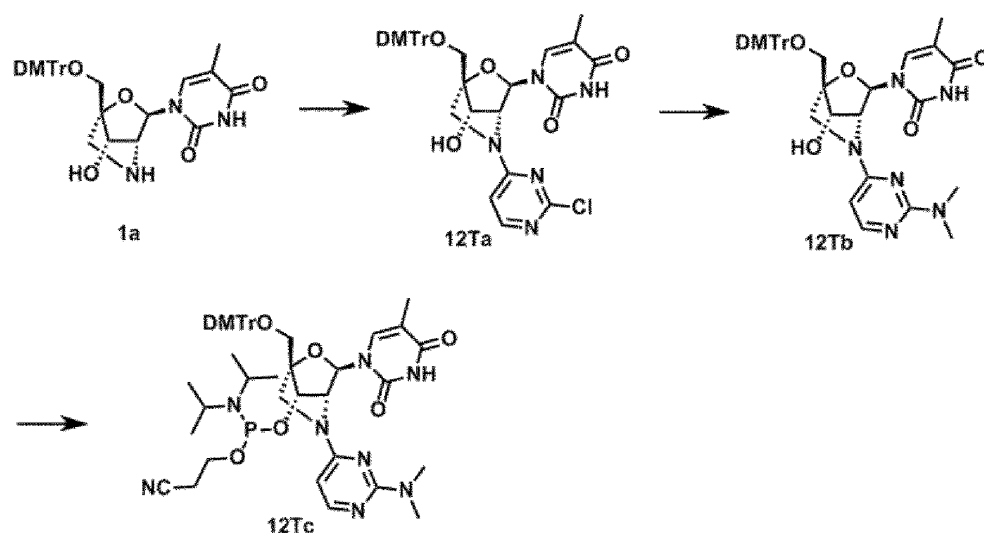
クロマトグラフィー（ SiO_2 ：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100、NH：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製し、本発明化合物28としての化合物11mCd（788mg，収率65%）を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_9\text{O}_8\text{P}$ での計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 996.4532, 実測値: 996.4513

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 149.06, 149.17

[0257] ALNA [2-NMe₂-4Pyrim]-Tの合成

[化51]



[0258] 実施例82 化合物12Taの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(2-クロロピリミジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物1a (2.00g, 3.50mmol)、2,4-ジクロロピリミジン (782mg, 5.25mmol)、DIPEA (1.83mL, 10.5mmol)、EtOH (17.5mL)の混合物を、100℃で4.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機

層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、化合物12Ta (1.86g, 収率78%) を得た。

HRMS(FAB): C₃₆H₃₄ClN₅O₇での計算値[M+H]⁺: 684.2225, 実測値: 684.2223

[0259] 実施例83 化合物12Tbの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン
化合物12Ta (500mg, 0.731mmol)、DIPEA (637μL, 3.66mmol)、EtOH (5mL) の混合物に、ジメチルアミン塩酸塩 (179mg, 2.19mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下150℃で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製した。ジイソプロピルエーテルでトリチレートし、化合物12Tb (648mg) を粗体として得た。

HRMS(FAB): C₃₈H₄₀N₆O₇での計算値[M+H]⁺: 693.3037, 実測値: 693.3041

[0260] 実施例84 化合物12Tcの合成

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)オキシプロパンニトリル (本発明化合物29)

化合物12Tb (638mg, 0.731mmol, 粗体)、ジクロロメタン (7mL)、DIPEA (382μL, 2.19mmol) の混合物に、氷冷下2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホアミド

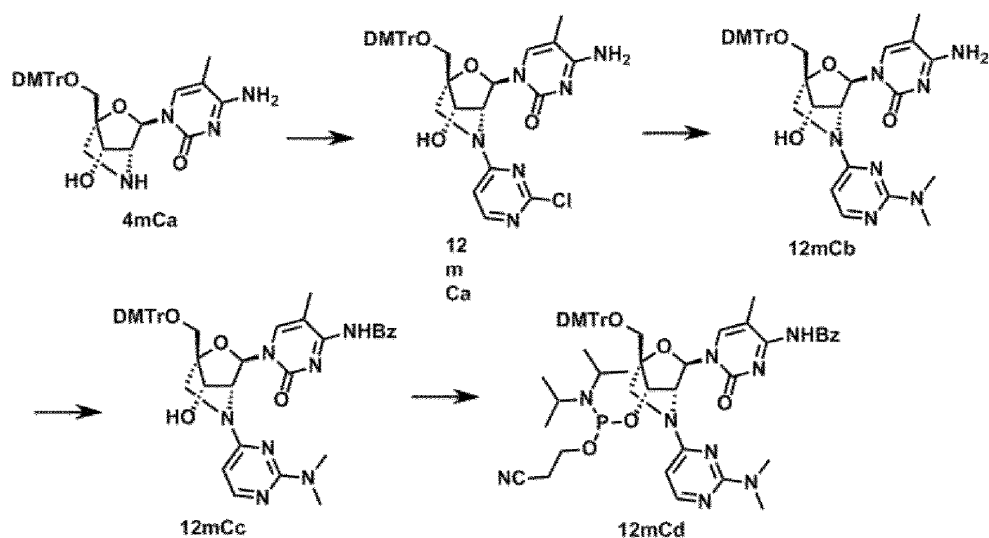
(326 μ L, 1.46 mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で5日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 :クロロホルム/メタノール=100/0~90/10、ジオール:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100)にて精製し、本発明化合物29としての化合物12Tc (304 mg, 2工程での収率47%)を得た。

HRMS(FAB): $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_8\text{P}$ での計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 893.4115, 実測値: 893.4128

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 148.91, 149.33

[0261] ALNA [2-NMe₂-4Pyrim]-mCの合成

[化52]



[0262] 実施例85 化合物12mCaの合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-(2-クロロピリミジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物4mCa (2.00 g, 3.50 mmol)、2,4-ジクロロピ

リミジン (627 mg, 4.20 mmol)、DIPEA (1.83 mL, 10.5 mmol)、EtOH (17.5 mL) の混合物を、100℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) にて精製し、化合物12mCa (1.28 g, 収率54%) を得た。

HRMS(MALDI): C₃₆H₃₅ClN₆O₆での計算値[M+Na]⁺: 705.2199, 実測値: 705.2194

[0263] 実施例86 化合物12mCbの合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物12mCa (941 mg, 1.38 mmol)、ジメチルアミン (50%水溶液, 725 μL, 6.90 mmol)、EtOH (14 mL, 0.1 M) の混合物を、マイクロウェーブ照射下150℃で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (NH:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) にて精製し、化合物12mCb (784 mg, 収率82%) を得た。

HRMS(MALDI): C₃₈H₄₁N₇O₆での計算値[M+H]⁺: 692.3191, 実測値: 692.3167

[0264] 実施例87 化合物12mCcの合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド

化合物 12mCb (754 mg, 1.09 mmol)、DMF (5.5 mL) の混合物に、無水安息香酸 (271 mg, 1.20 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、化合物 12mCc (731 mg, 収率84%) を得た。

HRMS(MALDI): C₄₅H₄₅N₇O₇での計算値[M+H]⁺:796.3453, 実測値: 796.3440

[0265] 実施例88 化合物 12mCd の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド (本発明化合物30)

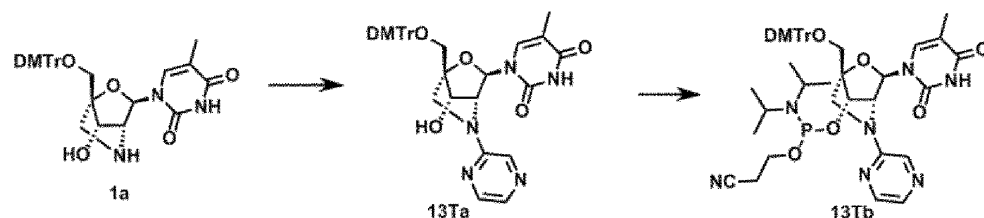
化合物 12mCc (709 mg, 0.891 mmol)、ジクロロメタン (9 mL)、DIPEA (466 μL, 2.67 mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (397 μL, 1.78 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100、NH:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100) にて精製し、本発明化合物30としての化合物 12mCd (482 mg, 収率54%) を得た。

HRMS(MALDI): C₅₄H₆₂N₉O₈Pでの計算値[M+H]⁺: 996.4532, 実測値: 996.4526

³¹P-NMR (CDCl₃) δ: 149.19, 149.46, 149.65

[0266] ALNA [Prz] -Tの合成

[化53]



[0267] 実施例89 化合物13Taの合成

[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピラジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン]

化合物1a (500mg, 0.875mmol)、2-フルオロピラジン (201μL, 2.63mmol)、DIPEA (610μL, 3.50mmol)、DMSO (8.8mL)の混合物を、窒素雰囲気下140℃で1.5時間、150℃で4.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10、SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100)にて精製し、化合物13Ta (227mg, 収率40%)を得た。

HRMS(MALDI): C₃₆H₃₅N₅O₇での計算値[M+Na]⁺: 672.2429, 実測値: 672.2409

[0268] 実施例90 化合物13Tbの合成

3-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-ピラジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシピロパンニトリル (本発明化合物31)

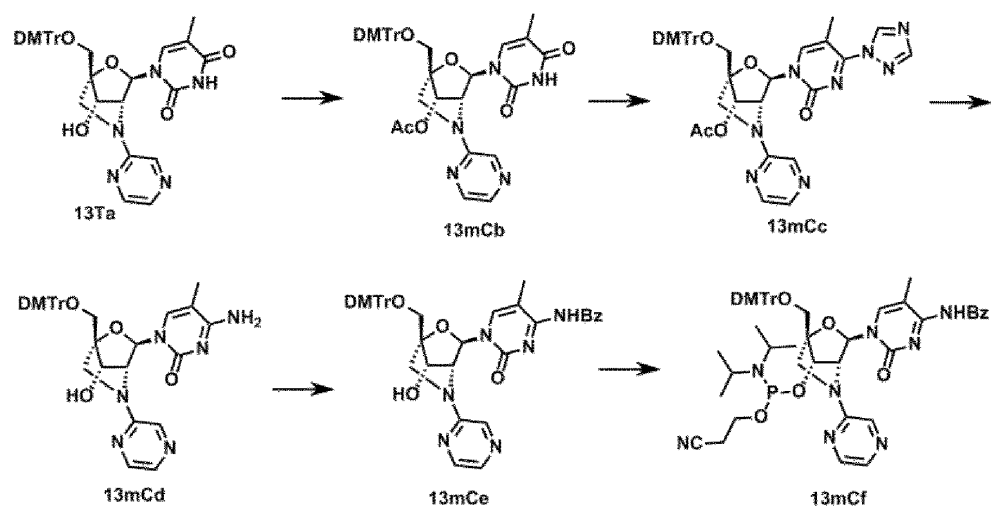
化合物 13Ta (214 mg, 0.329 mmol)、ジクロロメタン (6.6 mL)、DIPEA (172 μ L, 0.987 mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (147 μ L, 0.658 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100、NH:酢酸エチル/メタノール=100/0~90/10) にて精製し、本発明化合物 31 としての化合物 13Tb (204 mg, 収率 73%) を得た。

HRMS(MALDI): C₄₅H₅₂N₇O₈P での計算値[M+Na]⁺: 872.3507, 実測値: 872.3507

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 149.12, 149.31

[0269] ALNA [Prz] -mC の合成

[化54]



[0270] 実施例 91 化合物 13mCb の合成

[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-ピラジン-2-イル-2-オキサ-5-アザピシ

クロ [2, 2, 1] ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物 13Ta (746 mg, 1.15 mmol)、DMAP (14.0 mg, 0.115 mmol)、ピリジン (5.8 mL) の混合物に無水酢酸 (163 μ L, 1.73 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。ピリジンを酢酸エチルで共沸除去し、残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレートし、化合物 13mCb (712 mg, 収率 90%) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{38}H_{37}N_5O_8$ での計算値 $[M+Na]^+$: 714.2534, 実測値: 714.2520

[0271] 実施例 92 化合物 13mCc の合成

[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2-オキソ-(4-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-1-イル)-5-ピラジン-2-イル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物 13mCb (692 mg, 1.00 mmol)、1, 2, 4-トリアゾール (622 mg, 9.00 mmol)、DIPEA (1.74 mL, 10.0 mmol) アセトニトリル (10 mL) の混合物に、氷冷下オキシ塩化リン (158 μ L, 1.70 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で 1 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで、化合物 13mCc (753 mg) を粗体として得た。

HRMS(MALDI): $C_{40}H_{38}N_8O_7$ での計算値 $[M+Na]^+$: 765.2756, 実測値: 765.2750

[0272] 実施例 93 化合物 13mCd の合成

4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-ピ

ラジン-2-イル-2-オキサー-5-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物 13mCc (744 mg, 1.00 mmol, 粗体)、アセトニトリル (10 mL) の混合物に、28%アンモニア水 (6.7 mL) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで、化合物 13mCd (638 mg, 収率98%, 2工程) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{36}H_{36}N_6O_6$ での計算値[M+Na]⁺: 671.2589, 実測値: 671.2591

[0273] 実施例94 化合物 13mCe の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシー-5-ピラジン-2-イル-2-オキサー-5-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド

化合物 13mCd (625 mg, 0.963 mmol)、DMF (4.8 mL) の混合物に、無水安息香酸 (327 mg, 1.44 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、化合物 13mCe (245 mg, 収率34%) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{43}H_{40}N_6O_7$ での計算値[M+Na]⁺: 775.2851, 実測値: 775.2845

[0274] 実施例95 化合物 13mCf の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-ピラジン-2-イル-2-オキサー-5-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-イル]-5-

メチルー２-オキソ-ピリミジン-４-イル] ベンズアミド（本発明化合物 32）

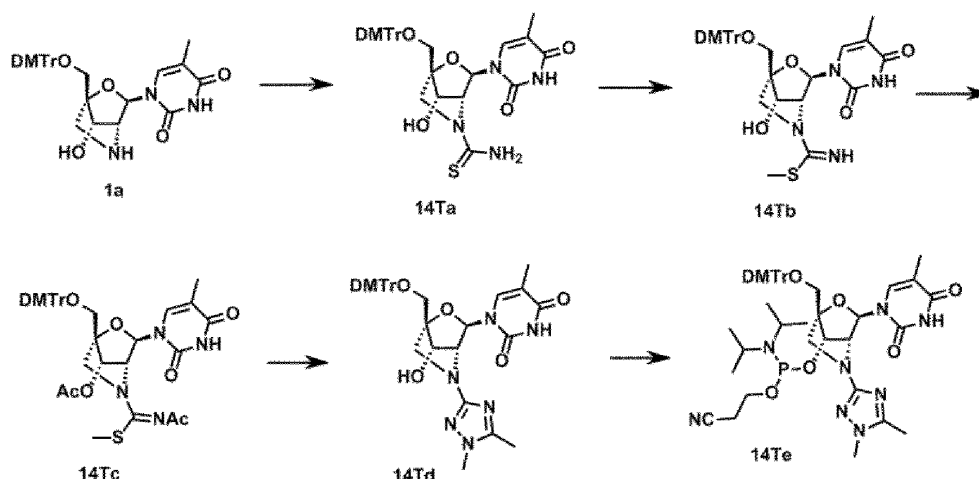
化合物 13mCe（565mg，0.751mmol）、ジクロロメタン（7.5mL）、DIPEA（392 μ L，2.25mmol）の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド（335 μ L，1.50mmol）を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～20／80、NH：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製し、本発明化合物 32としての化合物 13mCf（369mg，収率52%）を得た。

HRMS(MALDI): C₅₀H₄₄N₆O₈での計算値[M+Na]⁺: 975.3929, 実測値: 975.3923

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 149.25, 149.49

[0275] ALNA [Trz] -Tの合成

[化55]



[0276] 実施例 96 化合物 14Taの合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フ

エニルーメトキシ]メチル]ー7-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボチオアミド

化合物1a(2.00g, 3.50mmol)、THF(17.5mL)の混合物に、1,1-チオカルボニルジイミダゾール(1.25g, 7.00mmol)を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に28%アンモニア水(17.5mL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、不溶物をろ取した。不溶物を水で洗浄することで、化合物14Ta(2.35g)を粗体として得た。

HRMS(MALDI): $C_{33}H_{34}N_4O_7$ での計算値[M+Na]⁺: 653.2040, 実測値: 653.2026

[0277] 実施例97 化合物14Tbの合成

メチル (1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルーメトキシ]メチル]ー7-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボキシミドチオエート

化合物14Ta(2.35g, 3.50mmol, 粗体)、THF(17.5mL)の混合物に、ヨウ化メチル(654μL, 10.5mmol)を加え、混合物を室温で2日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~80/20)にて精製し、化合物14Tb(1.88g, 2工程での収率83%)を得た。

HRMS(MALDI): $C_{34}H_{36}N_4O_7$ での計算値[M+H]⁺: 645.2377, 実測値: 645.2374

[0278] 実施例98 化合物14Tcの合成

[(1R, 3R, 4R, 7S)-5-[(Z)-N-アセチル-C-メチルスルファニルーカルボイミドリル]-1-[[ビス(4-メトキシフェニル

)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-
ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘ
プタン-7-イル]アセテート

化合物14Tb (1.87 g, 2.90 mmol)、DMAP (35.4
mg, 0.290 mmol)、ピリジン (14.5 mL) の混合物に無水酢
酸 (822 μ L, 8.70 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。
。反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸銅水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し
た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下
濃縮することにより、化合物14Tc (2.11 g, 収率100%) を得た
。

HRMS(MALDI): $C_{38}H_{40}N_4O_9S$ での計算値[M+Na]⁺: 751.2408, 実測値: 751.2398

[0279] 実施例99 化合物14Tdの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-
フェニル-メトキシ]メチル]-5-(1,5-ジメチル-1,2,4-ト
リアゾール-3-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ
[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジ
オン

化合物14Tc (1.66 g, 2.28 mmol)、EtOH (23 mL)
の混合物に、メチルヒドラジン (1.20 mL, 22.8 mmol) を加
え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマト
グラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~90/10
) にて精製し、化合物14Td (985 mg, 収率65%) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{36}H_{38}N_6O_7$ での計算値[M+Na]⁺: 689.2694, 実測値: 689.2684

[0280] 実施例100 化合物14Teの合成

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-
フェニル-メトキシ]メチル]-5-(1,5-ジメチル-1,2,4-

トリアゾール-3-イル)-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物33)

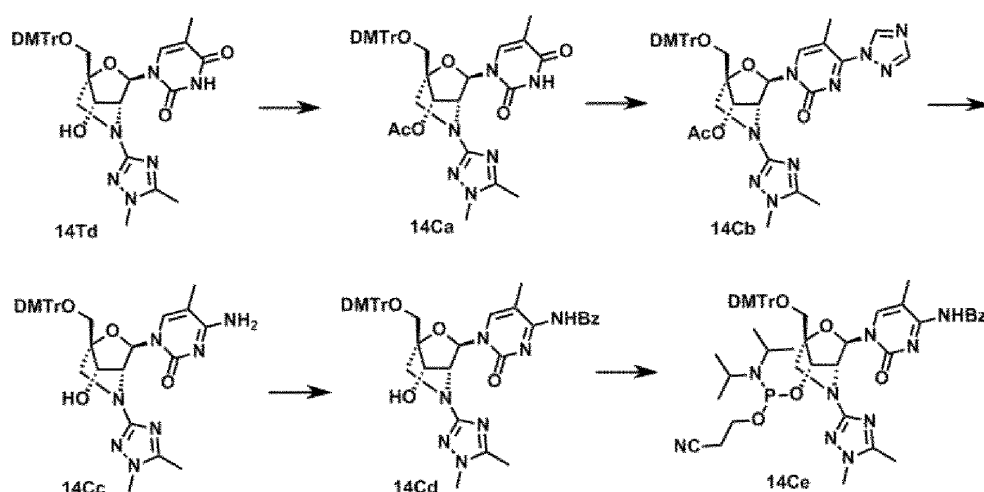
化合物14Td(576mg, 0.864mmol)、ジクロロメタン(8.6mL)、DIPEA(451 μ L, 2.59mmol)の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド(385 μ L, 1.73mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で2日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 :ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100、ジオール:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100)にて精製し、本発明化合物33としての化合物14Te(517mg, 収率69%)を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_8\text{P}$ での計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$:889.3773, 実測値:889.3778

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 148.40, 148.45

[0281] ALNA [Trz]-mCの合成

[化56]



[0282] 実施例 101 化合物 14Ca の合成

[(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 5 - (1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 3 - (5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物 14Td (918 mg, 1.38 mmol)、DMAP (16.9 mg, 0.138 mmol)、ピリジン (6.9 mL) の混合物に無水酢酸 (196 μ L, 2.07 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮することで、化合物 14Ca (955 mg, 収率 98%) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{38}H_{40}N_6O_8$ での計算値 $[M+Na]^+$: 731.2800, 実測値: 731.2791

[0283] 実施例 102 化合物 14Cb の合成

[(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) - フェニル-メトキシ] メチル] - 5 - (1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 3 - (5-メチル-2-オキソ-4 - (1,2,4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-1-イル)] - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物 14Ca (915 mg, 1.29 mmol)、1,2,4-トリアゾール (802 mg, 11.6 mmol)、DIPEA (2.25 mL, 12.9 mmol)、アセトニトリル (12.9 mL) の混合物に、氷冷下オキシ塩化リン (204 μ L, 2.19 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮することで、化合物 14Cb (1.0

8 g) を粗体として得た。

HRMS(MALDI): $C_{40}H_{41}N_9O_7$ での計算値 $[M+Na]^+$: 782.3021, 実測値: 782.3019

[0284] 実施例 103 化合物 14Cc の合成

4-アミノ-[(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -5- (1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-ピリミジン-2-オン

化合物 14Cb (1.07 g, 1.29 mmol, 粗体)、アセトニトリル (12.9 mL) の混合物に、28%アンモニア水 (8.6 mL) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、濃縮することで、化合物 14Cc (748 mg, 2工程での収率87%) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{36}H_{39}N_7O_6$ での計算値 $[M+Na]^+$: 688.2854, 実測値: 688.2857

[0285] 実施例 104 化合物 14Cd の合成

N-[1- [(1R, 3R, 4R, 7S) -1- [[ビス (4-メトキシフェニル) -フェニル-メトキシ] メチル] -5- (1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド

化合物 14Cc (733 mg, 1.10 mmol)、ピリジン (5.5 mL) の混合物に、無水安息香酸 (374 mg, 1.65 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.5 mL) を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮した。残渣

をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : クロロホルム/メタノール = 100/0~90/10) にて精製し、化合物 14Cd (744 mg, 収率 88%) を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_7$ での計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 792.3116, 実測値: 792.3111

[0286] 実施例 105 化合物 14Ce の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S) -1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ] メチル] -7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ-5-(1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (本発明化合物 34)

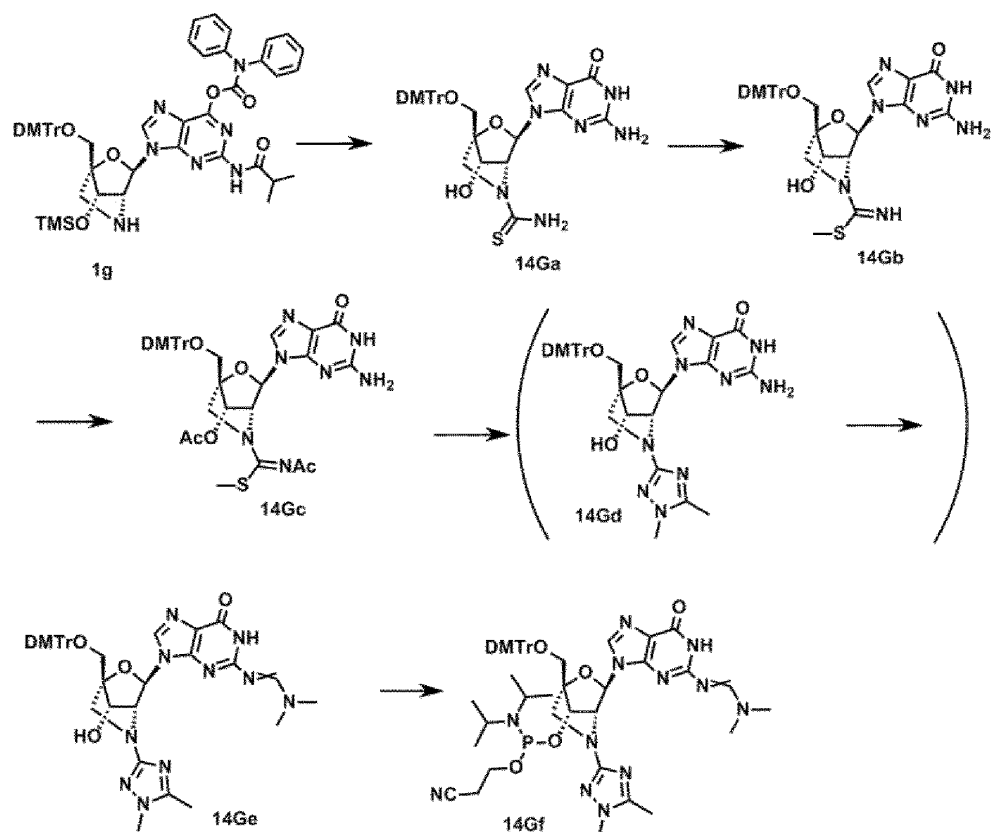
化合物 14Cd (730 mg, 0.948 mmol)、ジクロロメタン (9.5 mL)、DIPEA (0.495 mL, 2.84 mmol) の混合物に、氷冷下 2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド (0.423 mL, 1.90 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : ヘキサン/酢酸エチル = 50/50~0/100、NH: ヘキサン/酢酸エチル = 50/50~0/100) にて精製し、本発明化合物 34 としての化合物 14Ce (672 mg, 収率 73%) を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_9\text{O}_8\text{P}$ での計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 992.4195, 実測値: 992.4186

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 148.50, 148.58

[0287] ALNA [Trz]-G の合成

[化57]



[0288] 実施例 106 化合物 14Ga の合成

(1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (2-アミノ-6-オキソ-1H-プリン-9-イル) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7-ヒドロキシー-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボチオアミド

国際公開第2017/047816号に記載の方法にて合成した化合物 1g (55.0g, 58.9mmol) のTHF (270mL) 溶液に、1, 1-チオカルボニルジイミダゾール (21.0g, 118mmol) を投入し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に28%アンモニア水 (270mL) を加え、混合物を室温で30分攪拌後に50℃にて46時間攪拌した。反応液にクロロホルム (700mL) を加え、しばらく攪拌後に有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去

し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 : クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 90/10) にて粗精製した。得られた残渣を酢酸エチル (250 mL) に溶解しトルエン (250 mL) を加えた。溶媒を約 300 mL 減圧留去し (固形物析出)、得られた懸濁液にジソプロピルエーテル (IPE) (50 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、濾取体を IPE (50 mL) で洗浄後、減圧乾燥することにより、化合物 14Ga (27.9 g, 収率 72%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 656$ [M+H]⁺

[0289] 実施例 107 化合物 14Gb の合成

メチル (1R, 3R, 4R, 7S) - 3 - (2-アミノ-6-オキソ-1H-プリン-9-イル) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボキシイミドチオエート

化合物 14Ga (27.9 g, 42.5 mmol) の THF (400 mL) 溶液に氷冷下にてヨウ化メチル (4.24 mL, 68.1 mmol) を滴下し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応液を、重曹水 (飽和重曹水 (400 mL) および水 (400 mL) より調製) およびクロロホルム (1400 mL) の混液に攪拌しながら加えた。しばらく攪拌後に有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過し、濾液を減圧濃縮後にトルエン共沸することにより化合物 14Gb (26.9 g, 収率 82%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 670$ [M+H]⁺

[0290] 実施例 108 化合物 14Gc の合成

[(1R, 3R, 4R, 7S) - 5 - (N-アセチル-C-メチルスルファニル-カルボニイミドイル) - 3 - (2-アミノ-6-オキソ-1H-プリン-9-イル) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物 14 G b (26.9 g, 34.7 mmol) のピリジン (100 mL) 溶液に無水酢酸 (9.83 mL, 104 mmol) および DMAP (424 mg, 3.47 mmol) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400 mL) および飽和重曹水 (200 mL) を加え、20 分激しく攪拌後に有機層を分液した。有機層を水 (2 × 200 mL) および飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をトルエン共沸することにより、化合物 14 G c (30.5 g) を得た。精製は行わず、このまま次工程に供した。

MS (ESI) : $m/z = 754$ $[M+H]^+$

[0291] 実施例 109 化合物 14 G d の合成

N' - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 5 - (1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル] - 6-オキソ-1H-プリン-2-イル] - N,N-ジメチル-ホルムアミジン

化合物 14 G c (30.5 g, 35.9 mmol) の 1,4-ジオキサン (300 mL) 溶液にメチルヒドラジン (18.9 mL, 359 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌し、さらに 50℃で 3 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、減圧留去した。クロロホルム (250 mL) を加え、しばらく緩やかに攪拌後にフェーズセパレーターに通し有機層を分液した。溶媒を減圧留去後にトルエン共沸した。得られた残渣を IPE (100 mL) で懸濁し、超音波槽に 20 分間付けた後に析出物を濾取し、風乾後減圧乾燥した。

得られた残渣の DMF (75 mL, 970 mmol) 溶液に N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (50 mL, 375 mmol) を加え、混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂ : クロロホルム/メ

タノール＝１００／０～９０／１０，ＳｉＯ₂：酢酸エチル／メタノール＝９０／１０～７２／２８）にて精製し、粗精製した。粗成績体を酢酸エチル（２００ｍＬ）で懸洗し、ろ取した後、減圧乾燥することで化合物１４Ｇｄ（１１．２ｇ，収率４０％）を得た。

MS (ESI) : m/z = 748 [M+H]⁺

[0292] 実施例１１０ 化合物１４Ｇｅの合成

N' - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル] - 7 - [2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-(1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル] - 6-オキソ-1H-プリン-2-イル] - N,N-ジメチル-ホルムアミジン（本発明化合物３５）

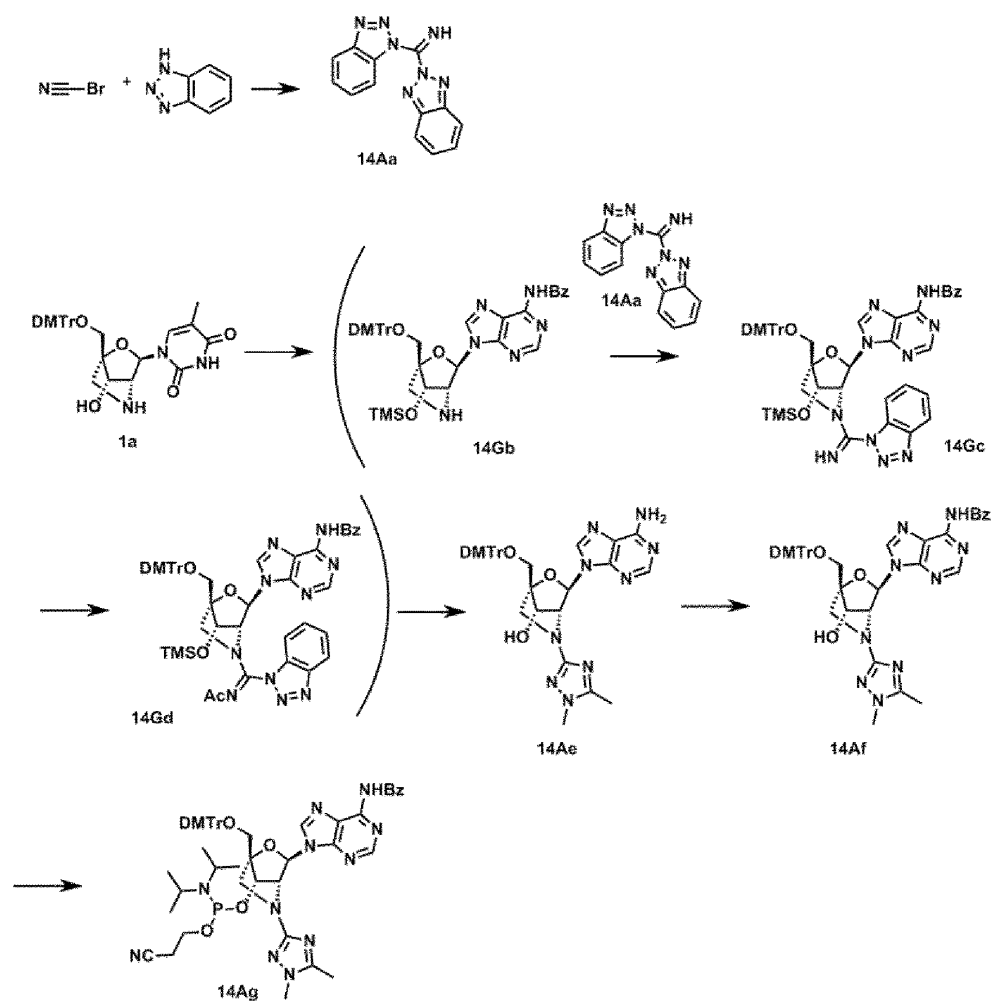
化合物１４Ｇｄ（６．００ｇ，７．６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）溶液に氷冷下にてＤＩＰＥＡ（５．３０ｍＬ，３０．６ｍｍｏｌ）を加え、続いて２-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド（５．１２ｍＬ，２３．０ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で６時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和重曹水（１２０ｍＬ）およびクロロホルム（１６０ｍＬ）を加え１５分激しく攪拌後に有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ₂：酢酸エチル／メタノール＝１００／０～８４／１６）にて精製し、本発明化合物３５としての化合物１４Ｇｅ（５．５９ｇ，収率７４％）を得た。

MS (ESI) : m/z = 948 [M+H]⁺

³¹P-NMR (CDCl₃) δ: 148.52, 148.59

[0293] ALNA [Trz] - Aの合成

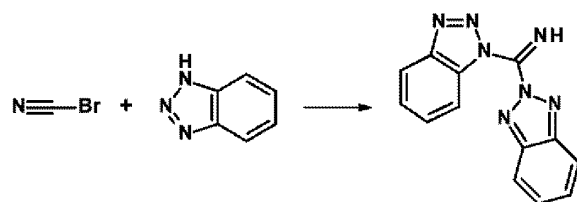
[化58]



[0294] 実施例 1 1 1 化合物 1 4 A a の合成

ベンゾトリアゾール-1-イル (ベンゾトリアゾール-2-イル) メタンイ
 ミン

[化59]



ベンゾトリアゾール (7.70 g, 64.6 mmol) の EtOH (135 mL) 溶液に氷冷下にて臭化シアン (3.41 g, 32.2 mmol) のアセトン (15 mL) 溶液をゆっくり滴下し、続いて2規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.2 mL, 32.4 mmol) をゆっくり滴下した。氷冷下で30分攪拌後に析出物を濾取し、濾取体を冷エタノール (80 mL) で洗浄した。風乾後に減圧乾燥することにより、化合物 14Aa (5.14 g, 収率 61%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 6.92 – 6.98 (m, 1 H) 7.46 – 7.55 (m, 2 H) 7.58 – 7.65 (m, 1 H) 7.77 (ddd, $J=8.35, 7.06, 1.03$ Hz, 1 H) 8.17 – 8.22 (m, 1 H) 8.22 – 8.27 (m, 1 H) 8.31 – 8.37 (m, 1 H) 9.67 (s, 1 H)

MS (ESI) : 未検出

[0295] 実施例 112 化合物 14Ae の合成

(1R, 3R, 4R, 7S) – 3 – (6 – アミノプリン – 9 – イル) – 1 – [[ビス (4 – メトキシフェニル) – フェニルメトキシ] メチル] – 5 – (1, 5 – ジメチル – 1, 2, 4 – トリアゾール – 3 – イル) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 7 – オール

N – (9H – プリン – 6 – イル) ベンズアミド (5.15 g, 21.5 mmol) のトルエン (200 mL) 懸濁液に化合物 1a (10.3 g, 17.9 mmol) を少しずつ投入し、続いてBSA (38 mL, 120 mmol) を加え、混合物を60℃にて30分間激しく攪拌した。同温度でTMS

OTf (0.324 mL, 1.79 mmol) を加え、混合物を 60℃にて 15 分間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、次いで氷冷した IPE (100 mL)、水 (100 mL) および飽和重曹水 (100 mL) の混液に、激しく攪拌下にて反応液を加えた。20 分間激しく攪拌後に不溶物をセライト濾去した。濾液の有機層を分液し、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して粗化合物 14Gb の残渣を得た。

得られた残渣の THF (200 mL) 溶液に化合物 14Aa (4.72 g, 17.9 mmol) を加え、混合物を室温で 92 時間攪拌し、さらに 50℃で 9 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400 mL) および飽和重曹水 (200 mL) を加え 20 分攪拌後に有機層を分液した。有機層を水 (300 mL) および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ去後、溶媒を留去して、粗化合物 14Gc の残渣を得た。

得られた残渣のピリジン (65 mL) 溶液に無水酢酸 (5.08 mL, 53.8 mmol) および DMAP (219 mg, 1.79 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (400 mL) および飽和重曹水 (200 mL) を加え、20 分攪拌後に有機層を分液した。有機層を水 (300 mL) および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去した後にトルエン共沸して、粗化合物 14Gd の残渣を得た。

得られた残渣の 1,4-ジオキサン (100 mL) 溶液に冷水で冷却下にてメチルヒドラジン (9.44 mL, 17.9 mmol) を滴下し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。50℃に昇温し、10 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた後、減圧留去し、残渣をクロロホルム (2×150 mL) で分液抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカ : クロロホルム / メタノール = 100 / 0 ~ 99 / 1) にて精製し、化合物 14Ae

(4.91 g, 収率41%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 675$ [M-H]⁻

[0296] 実施例113 化合物14Afの合成

N-[9-(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-5-(1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]プリン-6-イル]ベンズアミド

化合物14Ae (4.80 g, 7.10 mmol)、ピリジン (10 mL) の混合物に、氷冷下塩化ベンゾイル (2.48 mL, 21.3 mmol) を加え、混合物を氷冷下で3時間攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL, 50 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルム (50 mL) で4回抽出し、有機層をフェーズセパレーターに通した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライトろ過後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~93/7) にて精製し、化合物14Af (4.60 g, 収率83%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 781$ [M+H]⁺

[0297] 実施例114 化合物14Agの合成

N-[9-(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-(1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]プリン-6-イル]ベンズアミド (本発明化合物36)

化合物14Af (4.26 g, 5.46 mmol)、ジクロロメタン (50 mL) の混合物に、氷冷下DIPEA (3.78 mL, 21.8 mmol)、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミド (3.66 mL, 16.4 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。

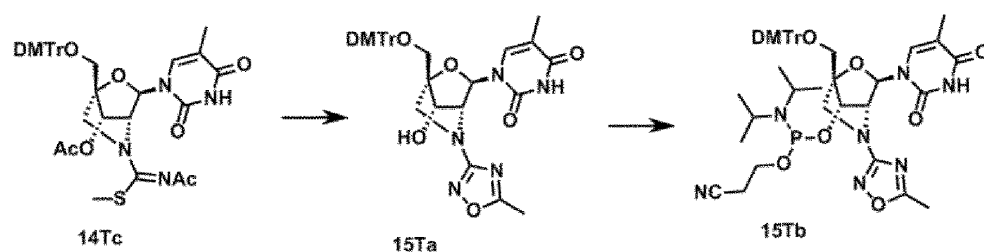
反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）を加え、クロロホルム（100 mL）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去して溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ：酢酸エチル／メタノール＝100／0～94／6、NHシリカ：酢酸エチル／メタノール＝100／0～93／7）にて精製し、本発明化合物 36 としての化合物 14 Ag（3.88 g，収率 67%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 980$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 148.84, 149.04

[0298] ALNA [Oxz] -T の合成

[化60]



[0299] 実施例 115 化合物 15Ta の合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン
化合物 14Tc (2.10 g, 2.88 mmol)、EtOH (14.4 mL) の混合物に、ヒドロキシルアミン (50%水溶液, 1.90 mL, 28.8 mmol) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 ：クロロホルム／メタノール＝100／0～90／10) にて精製し、化合物 15Ta (1.34 g, 収率 71%) を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_8$ での計算値 $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 676.2378, 実測値: 676.2363

[0300] 実施例 116 化合物 15 Tb の合成

3-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物37)

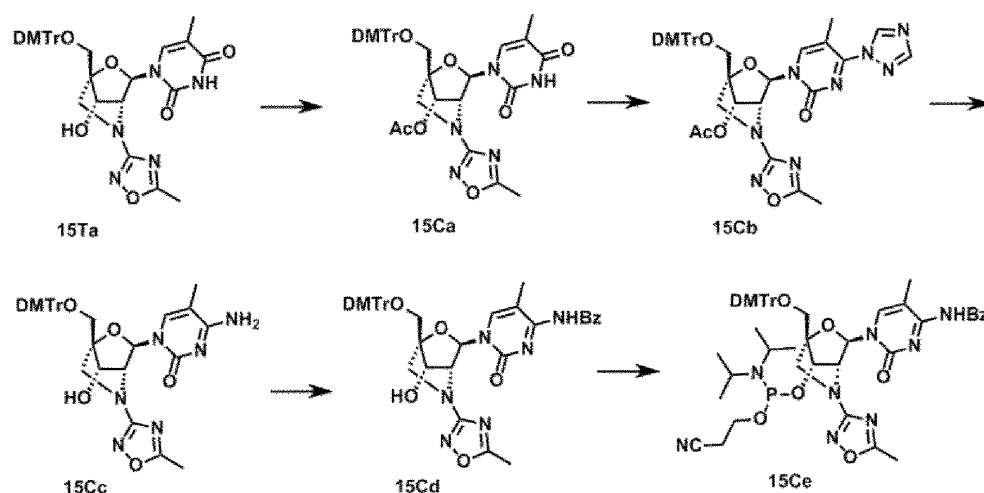
化合物 15 Ta (300 mg, 0.459 mmol)、ジクロロメタン (4.6 mL)、DIPEA (240 μ L, 1.38 mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (205 μ L, 0.918 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で5日間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=60/40~100/90、Diol:ヘキサン/酢酸エチル=70/30~20/80、NH:クロロホルム/メタノール=100/0~95/5) にて精製し、本発明化合物37としての化合物 15 Tb (214 mg, 収率55%) を得た。

HRMS(MALDI): C₄₄H₅₂N₇O₉Pでの計算値[M+Na]⁺: 876.3456, 実測値: 876.3441

³¹P-NMR (CDCl₃) δ : 148.83, 149.09

[0301] ALNA [Oxz]-mC の合成

[化61]



[0302] 実施例 117 化合物 15Ca の合成

〔(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 3 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソピリミジン - 1 - イル) - 5 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル〕アセテート

化合物 15Ta (999 mg, 1.53 mmol)、DMAP (18.7 mg, 0.153 mmol)、ピリジン (7.7 mL) の混合物に無水酢酸 (217 μ L, 2.30 mmol) を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮することで、化合物 15Ca (1.10 g, 定量的に進行) を得た。

HRMS(MALDI): $C_{37}H_{37}N_5O_9$ での計算値 $[M+Na]^+$: 718.2483, 実測値: 718.2470

[0303] 実施例 118 化合物 15Cb の合成

〔(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニルメトキシ] メチル] - 5 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾ

ール-3-イル)-3-[5-メチル-2-オキソ-4-(1,2,4-トリ
アゾール-1-イル)ピリミジン-1-イル]-2-オキサ-5-アザピシ
クロ[2,2,1]ヘプタン-7-イル]アセテート

化合物15Ca(1.05g, 1.51mmol)、1,2,4-トリア
ゾール(939mg, 13.6mmol)、DIPEA(2.63mL, 1
5.1mmol)、アセトニトリル(15mL)の混合物に、氷冷下オキシ
塩化リン(239μL, 2.57mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下
室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
不溶物をろ去した後、減圧下濃縮することで、化合物15Cb(1.32g
)を粗体として得た。

HRMS(MALDI): $C_{39}H_{38}N_8O_8$ での計算値[M+Na]⁺: 769.2705, 実測値: 769.2
707

[0304] 実施例119 化合物15Ccの合成

4-アミノ-1-[(1R,3R,4R,7S)-1-[[ビス(4-メト
キシフェニル)-フェニルメトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-(5
-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキサ-5-ア
ザピシクロ[2,2,1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン
-2-オン

化合物15Cb(1.30g, 1.51mmol, 粗体)、アセトニトリ
ル(15.1mL)の混合物に、28%アンモニア水(10.1mL)を加
え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出
した。有機層をフェーズセパレーターに通し、濃縮することで、化合物15
Cc(0.96g, 2工程での収率97%)を得た。

HRMS(MALDI): $C_{35}H_{36}N_6O_7$ での計算値[M+Na]⁺: 675.2538, 実測値: 675.2
539

[0305] 実施例120 化合物15Cdの合成

N-[1-[(1R,3R,4R,7S)-1-[[ビス(4-メトキシフ

エニル)－フェニルメトキシ]メチル]－7－ヒドロキシ－5－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)－2－オキサ－5－アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン－3－イル]－5－メチル－2－オキソ－ピリミジン－4－イル]ベンズアミド

化合物15Cc(0.93g, 1.42mmol)、ピリジン(7.1mL)の混合物に、無水安息香酸(482mg, 2.13mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(7.1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂:クロロホルム/メタノール=100/0~90/10)にて精製し、化合物15Cd(958mg, 収率89%)を得た。

HRMS(MALDI): C₄₂H₄₀N₆O₈での計算値[M+Na]⁺: 779.2800, 実測値: 779.2794

[0306] 実施例121 化合物15Ceの合成

N－[1－[(1R,3R,4R,7S)－1－[[ビス(4－メトキシフェニル)－フェニルメトキシ]メチル]－7－[2－シアノエトキシ(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ－5－(5－メチル－1,2,4－オキサジアゾール－3－イル)－2－オキサ－5－アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン－3－イル]－5－メチル－2－オキソ－ピリミジン－4－イル]ベンズアミド(本発明化合物38)

化合物15Cd(949mg, 1.25mmol)、ジクロロメタン(12.5mL)、DIPEA(0.653mL, 3.75mmol)の混合物に、氷冷下2－シアノエチル N,N－ジイソプロピルクロロホスホロアミド(0.559mL, 2.50mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した

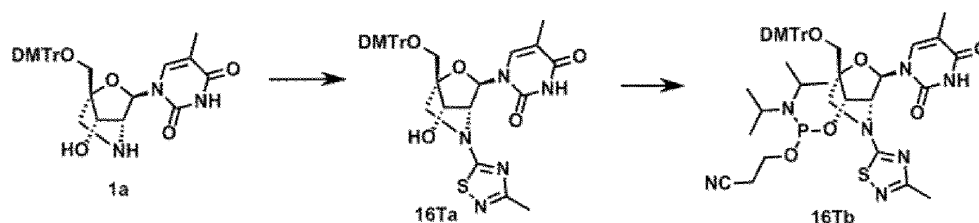
。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～30／70、NH：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製し、本発明化合物38としての化合物15Ce（834mg，収率70%）を得た。

HRMS(MALDI): $\text{C}_{51}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_9\text{P}$ での計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 979.3878, 実測値: 979.3876

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 148.98, 149.27

[0307] ALNA [Tdz] -Tの合成

[化62]



[0308] 実施例122 化合物16Taの合成

1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2,4-ジオン

化合物1a（3.00g，5.25mmol）、5-クロロ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾール（848mg，6.30mmol）、DIPPEA（2.72mL，15.7mmol）、DMSO（26mL）の混合物を120℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）にて精製し、化合物16Ta AB374 20-001（3.30g，収率94%）を得た。

MS(ESI): m/z = 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0309] 実施例 1 2 3 化合物 1 6 T b の合成

3-[[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-3-(5-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)-5-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]オキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシプロパンニトリル(本発明化合物39)

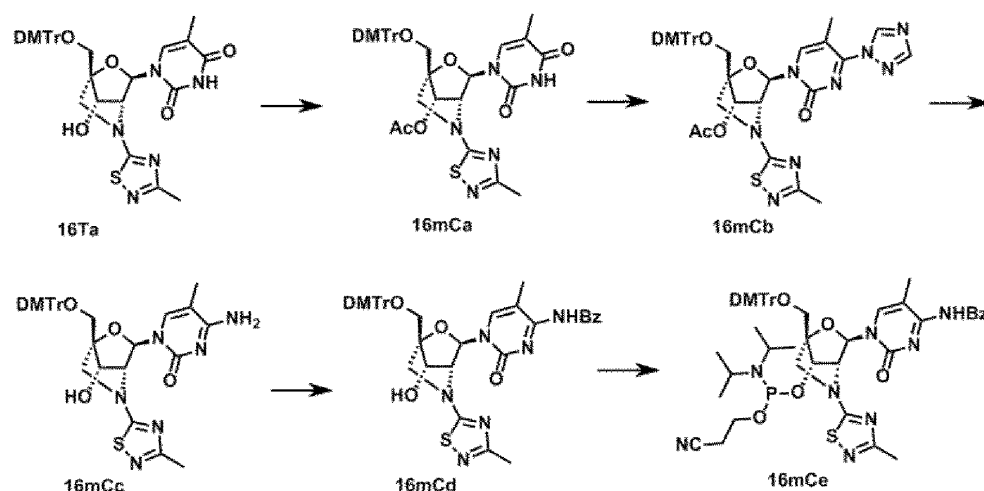
化合物 1 6 T a (2.26 g, 3.37 mmol)、ジクロロメタン(17 mL)、D I P E A (1.75 mL, 10.1 mmol)の混合物に、2-シアノエチル N, N-ジイソプロピルクロロホスホアミド(1.51 mL, 6.77 mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂:ヘキサン/酢酸エチル=70/30~20/80、Diol:ヘキサン/酢酸エチル=70/30~20/80)にて精製し、本発明化合物39としての化合物 1 6 T b (2.45 g, 収率84%)を得た。

MS (ESI): m/z = 870 [M+H]⁺

³¹P-NMR (CDCl₃) δ: 149.23, 149.51

[0310] A L N A [T d z] -m C の合成

[化63]



[0311] 実施例 124 化合物 16mCa の合成

[[(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) - フェニル-メトキシ] メチル] - 3 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) - 5 - (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル] アセテート

化合物 16Ta (5.92 g, 8.84 mmol)、DMAP (120 mg, 0.982 mmol)、ピリジン (18 mL) の混合物に無水酢酸 (1.25 mL, 13.2 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮することで、化合物 16mCa (5.69 g, 収率 90%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 712$ [M+H]⁺

[0312] 実施例 125 化合物 16mCb の合成

[[(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス (4-メトキシフェニル) - フェニル-メトキシ] メチル] - 3 - [5-メチル-2-オキソ-4 - (1, 2, 4-チアジアゾール-1-イル) ピリミジン-1-イル] - 5 - (3

ーメチルー1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサー5-アザ
ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]アセテート

化合物16mCa (5.52g, 7.75mmol)、1,2,4-トリ
アゾール (4.82g, 69.8mmol)、DIPEA (13.4mL,
77.5mmol)、アセトニトリル (39mL) の混合物に、氷冷下オキ
シ塩化リン (1.23mL, 13.2mmol) を加え、混合物を窒素雰
囲気下室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮することで、粗成績体として化合物
16mCb (6.18g, 不純物含む) を得た。

[0313] 実施例126 化合物16mCcの合成

4-アミノ-1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メ
トキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-
(3-メチルー1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサー5-
アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルーピリミジ
ン-2-オン

化合物16mCb (6.18g, 7.75mmol, 不純物含む)、アセ
トニトリル (39mL) の混合物に、28%アンモニア水 (39mL) を加
え、混合物を室温で4日間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽
出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減
圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂:クロロホルム/
メタノール=100/0~90/10) にて精製し、化合物16mCc (4
.50g, 2工程での収率87%) を得た。

MS (ESI): m/z = 667 [M-H]⁻

[0314] 実施例127 化合物16mCdの合成

N-[[1-[[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフ
ェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-(3-メ
チルー1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサー5-アザビシ

クロ [2, 2, 1] ヘプタン-3-イル] -5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル] ベンズアミド

化合物 16mCc (4.37 g, 6.53 mmol)、無水安息香酸 (2.22 g, 9.81 mmol)、ピリジン (13 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (13 mL, 26 mmol) を加え、混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: クロロホルム/メタノール=100/0~90/10) にて精製し、化合物 16mCdAB37471-001 (4.76 g, 収率 94%) を得た。

MS (ESI): m/z = 773 [M+H]⁺

[0315] 実施例 128 化合物 16mCe の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-[2-シアノエトキシ-(ジイソプロピルアミノ)ホスファニル]オキシ-5-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ベンズアミド (本発明化合物 40)

化合物 16mCd (4.62 g, 5.98 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)、DIPEA (3.10 mL, 17.9 mmol) の混合物に、2-シアノエチル N,N-ジイソプロピルクロロホスホアミド (2.67 mL, 12.0 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂: ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30/70、NH: ヘキサン/酢酸エチル=70/30~20/80) にて精製し、本発明化合物 40 としての化合物 16mCe (3.57 g, 収率 61%)

)を得た。

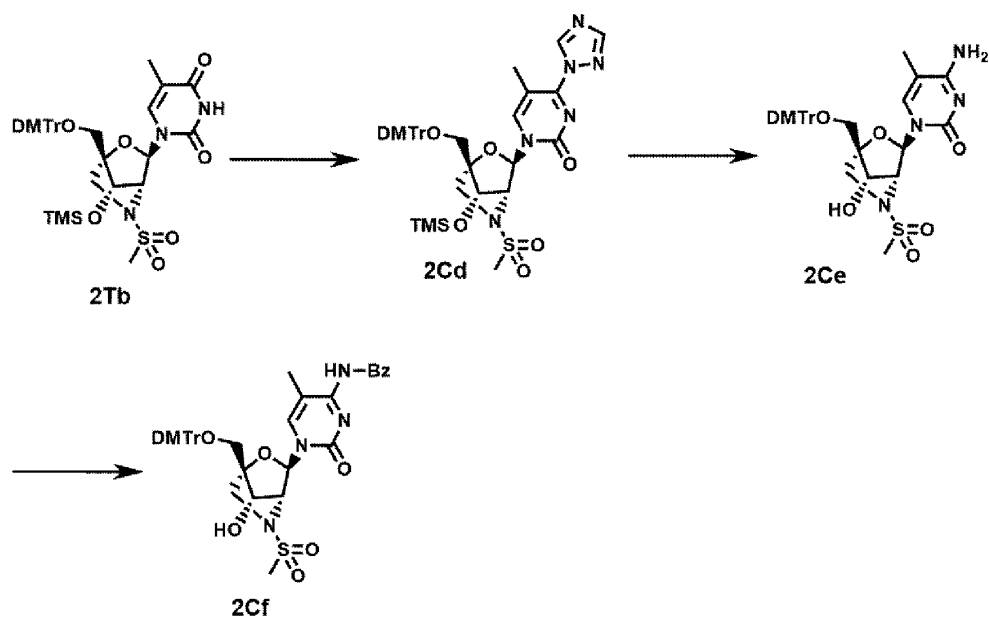
MS (ESI) : $m/z = 974$ $[M+H]^+$

^{31}P -NMR (CDCl_3) δ : 149.45, 149.78

[0316] ALNA [Ms] -mCは、次のようにALNA [Ms] -Tヌクレオシドの核酸塩基部を変換することでも合成することができる。

化合物2Cfの合成

[化64]



[0317] 実施例129 化合物2Cdの合成

3-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-メチルスルホニル-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-6-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-オン

2Tb (14.1 g, 0.019 mol) をアセトニトリル (310 mL) に溶解し、トリエチルアミン (97.29 mL, 0.961 mol) を加えて0℃にて15分攪拌した。反応溶液に1, 2, 4-トリアゾール (30.36 g, 0.439 mol) を加えて0℃にて15分攪拌した後、オキシ

塩化リン（4.44 mL, 0.028 mol）を加えて0℃で15分攪拌し、室温に昇温して2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチル（200 mL）と水（100 mL）を加えて分液した。有機層を炭酸ナトリウム（100 mL）で2度洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することで粗成績体 2 C d（11.8 g）を得た。

[0318] 実施例 130 化合物 2 C e の合成

6-アミノ-3-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-ピリミジン-2-オン

粗成績体 2 C d（11.8 g）を1, 4-ジオキサン（118 mL）に溶解し、25%アンモニア水（118 mL）を加えて室温にて終夜攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール、95/5~94/6）にて精製した。これをジクロロメタン/ヘキサン（10/90）の混合液中で攪拌し、析出物をろ取することで化合物 2 C e（8.3 g, 2工程収率64%）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 649.3$ (M+H)⁺

[0319] 実施例 131 化合物 2 C f の合成

N-[1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-4-イル]ジヒドロピリミジン-2-オン

化合物 2 C e（8.3 g, 0.012 mol）のDMF（63 mL）溶液に安息香酸無水物（2.57 g, 0.011 mol）を加えて室温にて24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（200 mL）を加えて希釈し、水（100 mL）で2度洗浄した。有機層を炭酸ナトリウム水（100 mL）、及

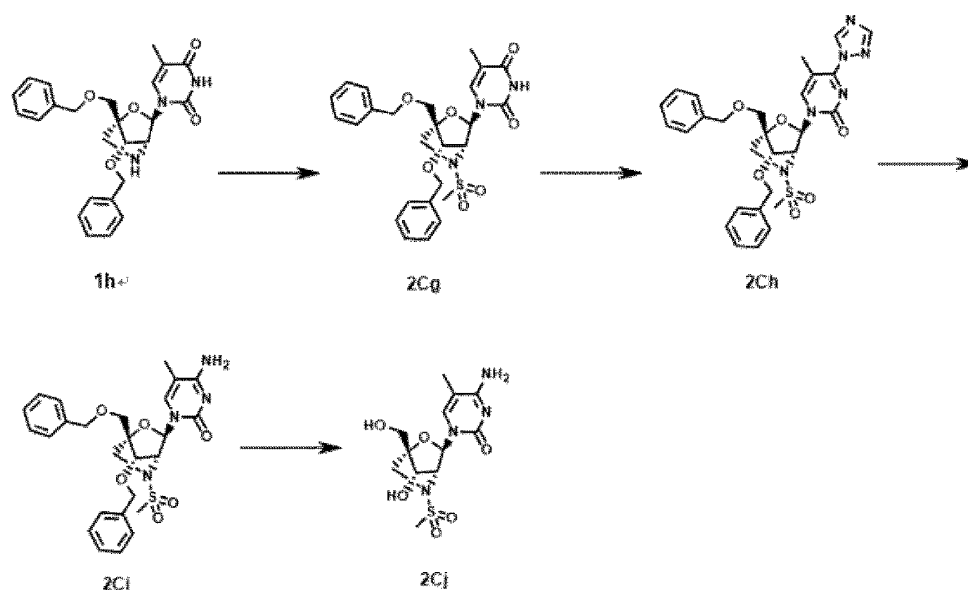
び飽和食塩水（１００ｍＬ）にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。これを減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール、９９．５／０．５～９９／１）にて精製した。これをジクロロメタン／ヘキサン（１０／９０）の混合液中で攪拌し、析出物をろ取することで化合物２Ｃｆ（４．０ｇ，収率４７％）を得た。

MS (ESI) : $m/z = 753.1 (M+H)^+$

[0320] また、ALNA [Ms] -mCヌクレオシドは次のようにしても合成することができる。

化合物２Ｃｊの合成

[化65]



[0321] 実施例１３２ 化合物２Ｃｇの合成

１－〔（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジロキシ－１－（ベンジロキシメチル）－５－メチルスルホニル－２－オキサ－５－アザピシクロ〔２，２，１〕ヘプタン－３－イル〕－５－メチル－ピリミジン－２，４－ジオン
国際公開第２０１７／０４７８１６号に記載の方法にて合成した１－〔（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，７Ｓ）－７－ベンジロキシ－１－（ベンジロキシメチル

) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン (1 h) (20. 00 g, 21. 61 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 混合溶液にトリエチルアミン (15. 5 mL, 111 mmol) を添加し、氷浴下でメシルクロリド (4. 15 mL, 53. 4 mmol) を添加し、混合物を氷浴下で4. 5時間攪拌した。反応液に5%重曹水 (60 mL) を添加して攪拌し、分液した。水層をジクロロメタン (40 mL) で抽出し、ジクロロメタンの有機層を合液し混合した。有機層を15%食塩水 (60 mL) にて洗浄した後、溶媒留去した。濃縮残渣にメタノール (90 mL) を加え、懸洗した。生じた析出物をろ取り、真空乾燥することで、化合物2Cg (21. 94 g, 収率94%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 528$ (M+H)⁺

[0322] 実施例133 化合物2Chの合成

1 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 7 - ベンジロキシ - 1 - (ベンジロキシメチル) - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - 4 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 2 - オン

実施例129と同様にして、2Cg (3. 0 g, 5. 6 mmol) から化合物2Ch (3. 4 g) を粗成績体として得た。

[0323] 実施例134 化合物2Ciの合成

4 - アミノ - 1 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 7 - ベンジロキシ - 1 - (ベンジロキシメチル) - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - オン

実施例130と同様にして、化合物2Ch (3. 4 g, 5. 8 mmol) から化合物2Ci (2. 6 g, 87%収率) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 527.2$ (M+H)⁺

[0324] 実施例135 化合物2Cjの合成

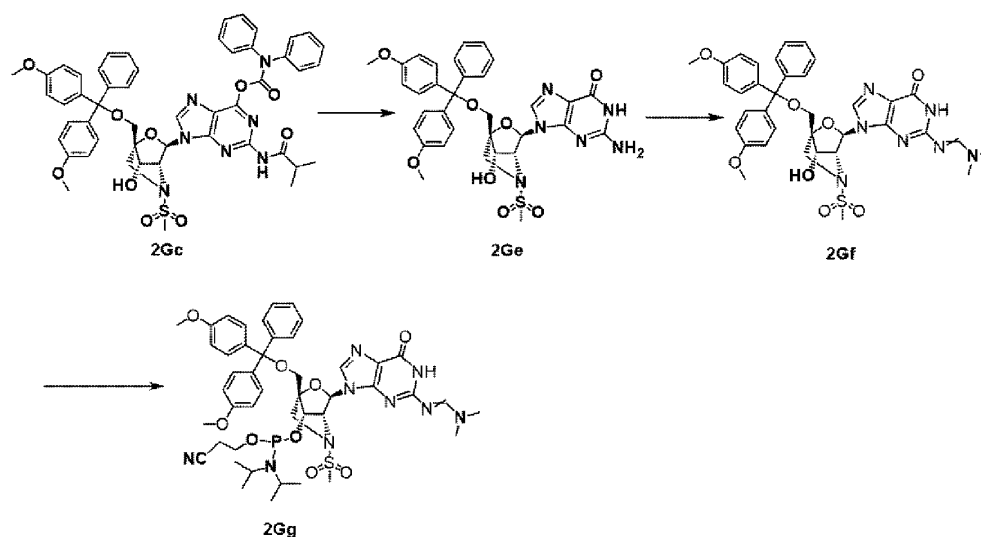
4-アミノ-1-[(1R, 3R, 4R, 7S)-7-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-5-メチルピリミジン-2-オン

化合物2Ci (2.6 g, 4.9 mmol) を酢酸 (28.6 mL) に溶解し、20%水酸化パラジウム/炭素 (0.35 g) を加え、水素雰囲気下として室温にて16時間攪拌した。不溶物をろ去した後、減圧下にて濃縮した。残渣に1-ブタノールとIPEを加えて攪拌し、析出物をろ取した。得られた固体をメタノールにて再結晶することで、化合物2Cj (1.0 g, 58%収率) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 346.9$ (M+H)⁺

[0325] ALNA [Ms] -Gは次のようにしてグアニン部位がジメチルアミノメチレニル基で保護されたモノマーを合成することができる。なお、この保護様式を持つモノマーをオリゴマー合成に用いた場合には、グアニンの6位がDPC保護された2Gdを用いてオリゴマー合成する場合に生じる副生物の生成を制御することが可能となる。

[化66]



[0326] 実施例136 化合物2Geの合成

2-アミノ-9-[(1R, 3R, 4R, 7S) -1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ] メチル] -7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -1H-プリン-6-オン

化合物 2Gc (1000mg, 1.1mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に室温にて、28%アンモニア水 (5mL) を加えて室温で終夜攪拌した。さらに、28%アンモニア水 (15mL) を加え、70℃で8時間攪拌した。室温で水、ジクロロメタンを加え、攪拌後、有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をろ過し、溶媒留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム/メタノール、97/3~92/8) を行うことで化合物 2Ge (620mg, 収率86%) を得た。
MS (ESI) : $m/z = 675 (M+H)^+$

[0327] 実施例 137 化合物 2Gf の合成

N' - [9-[(1R, 3R, 4R, 7S) -1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ] メチル] -7-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-イル] -6-オキソ-1H-プリン-2-イル] -N, N-ジメチルホルムアミジン

化合物 2Ge (150mg, 0.22mmol) をテトラヒドロフラン (2.22mL) に溶解し、室温にてN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (132mg, 1.11mmol) を加え時間攪拌した。室温で加え、酢酸エチル (2mL) で1回抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を濾過し、溶媒留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム/メタノール=99/1、クロロホルム/メタノール=93/7) を行うことで化合物 2Gf (145mg, 収率89%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 728 (M-H)^-$

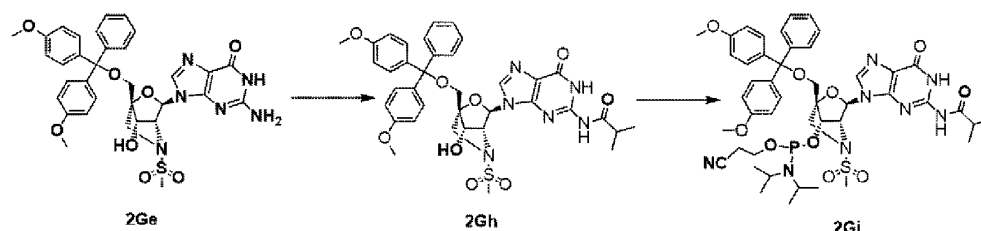
[0328] 実施例 138 化合物 2Gg の合成

N' - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2-シアノエトキシ - (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1H - プリン - 2 - イル] - N, N - ジメチルホルムアミジン
化合物 2Gf (900mg, 1.2mmol) をジクロロメタン (15mL) に溶解し、室温にて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (747mg, 5.8mmol)、2-シアノエチル - N, N - ジイソプロピルクロロホスホアミジド (1061mg, 4.5mmol) を加え終夜撹拌した。室温で飽和重層水とジクロロメタンを加え、有機層を分離した。得られた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣を濾過した。溶媒留去した後、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム/メタノール、100/0~97/3)、ジオールシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム/メタノール、100/0~97/3)、を行うことで化合物 2Gg (690mg, 収率60%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 930$ (M+H)⁺

[0329] ALNA [Ms] - G は次のようにしてグアニン部位がイソブチロイル基のみで保護されたモノマーを合成することができる。なお、この保護様式を持つモノマーをオリゴマー合成に用いた場合には、グアニンの6位がDPC保護された2Gdを用いてオリゴマー合成する場合に生じる副生物の生成を制御することが可能となる。

[化67]



[0330] 実施例 139 化合物 2Gh の合成

N - [9 - [(1R, 3R, 4R, 7S) - 1 - [[ビス(4-メトキシフ

エニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド

化合物 2 G e (100 mg, 0.15 mmol) をピリジン (1.4 mL) に溶解し、室温にて N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (29 mg, 0.24 mmol)、2 - メチルプロパノイル 2 - メチルプロパノエート (100 μ L, 0.6 mmol) を加え 100°C で 4 時間攪拌した。さらに、2 - メチルプロパノイル 2 - メチルプロパノエート (100 μ L, 0.6 mmol) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。室温で飽和重層水と酢酸ナトリウムを加え、有機層を分離した。得られた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を濾過し、溶媒留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン / 酢酸エチル、50 / 50 ~ 20 / 80) を行った。さらに、化合物をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え 0°C で 40 分攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離したのちに、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、再び有機層を分離した。硫酸ナトリウムで乾燥後、残渣をろ過し、溶媒留去することで化合物 2 G h (56 mg, 収率 50%) を得た。

MS (ESI) : m/z = 745 (M+H)⁺

[0331] 実施例 140 化合物 2 G i の合成

N - [9 - [(1 R, 3 R, 4 R, 7 S) - 1 - [[ビス (4 - メトキシフェニル) - フェニル - メトキシ] メチル] - 7 - [2 - シアオノエトキシ (ジイソプロピルアミノ) ホスファニル] オキシ - 5 - メチルスルホニル - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 3 - イル] - 6 - オキソ - 1 H - プリン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロパンアミド

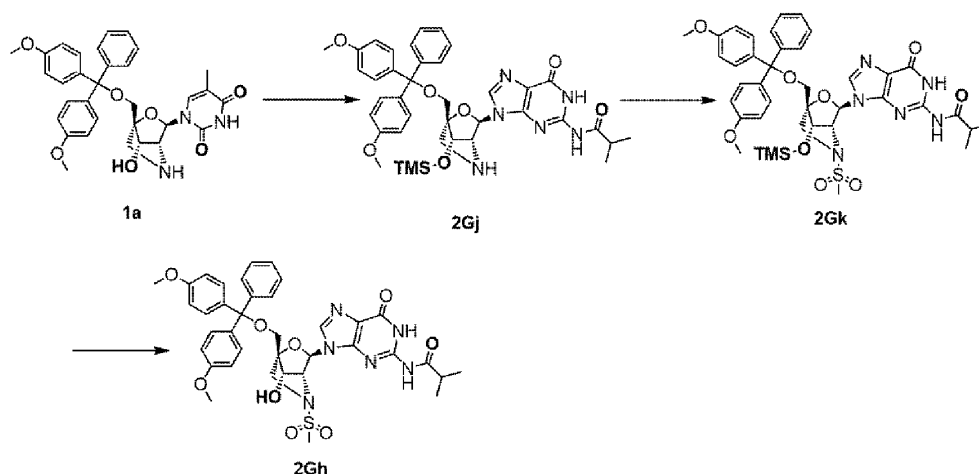
ジクロロメタン (3.6 mL) にモレキュラーシーブ 3 A を加え 1 時間攪拌後、室温にて化合物 2 G h (500 mg, 0.67 mmol)、1 - メチルイミダゾール (10.9 mg, 0.1 mol)、テトラゾール (84 mg

、1.2 mmol)、3-ビス(ジイソプロピルアミノ)フォスファニルオキシプロパンニトリル(949 mg, 3.1 mmol)を加え、6時間攪拌した。室温で飽和重層水を加えジクロロメタンで二回抽出した。得られた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣を濾過した。溶媒留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(ヘキサン/酢酸エチル、50/50~25/75)を行うことで化合物2Gi(500 mg, 収率79%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 946$ (M+H)⁺

[0332] また、グアニン部位がイソブチロイル基のみで保護されたALNA [Ms] -Gモノマーは、次のようにして化合物1aからトランスグリコシル化により直接的にも合成することが可能である。

[化68]



[0333] 実施例141 化合物2Gjの合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチル-プロパンアミド

化合物1a(5.0 g, 8.75 mmol)、2-メチル-N-(6-オキソ-1, 9-ジヒドロプリン-2-イル)プロパンアミド(3.87 g,

17.5 mmol) の1,2-ジクロロエタン (30 mL) 混合液にBSA (21.4 mL, 87.5 mmol) を加えて60℃にて30分撹拌した。続いて、TMSOTf (0.254 mL, 1.31 mmol) を加えて1時間半撹拌した。放冷後、反応液にクロロホルム (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え撹拌した。不溶物を吸引ろ過後、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、100/0~90/10) にて精製することで化合物2Gj (3.83 g, 収率59%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 739.5$ (M+H)⁺

[0334] 実施例142 化合物2Gkの合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-5-メチルスルホニル-7-トリメチルシリロキシ-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチル-プロパンアミド

化合物2Gj (1.0 g, 1.35 mmol)、ピリジン (0.327 mL, 4.06 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 溶液に、氷冷下メタンスルホン酸無水物 (284 mg, 1.63 mmol) を加えて、氷冷下で45分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をフェーズセパレーターに通した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、100/0~90/10) にて精製することで化合物2Gk (657 mg, 収率59%) を得た。

MS (ESI) : $m/z = 817.4$ (M+H)⁺

[0335] 実施例143 化合物2Ghの合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルス

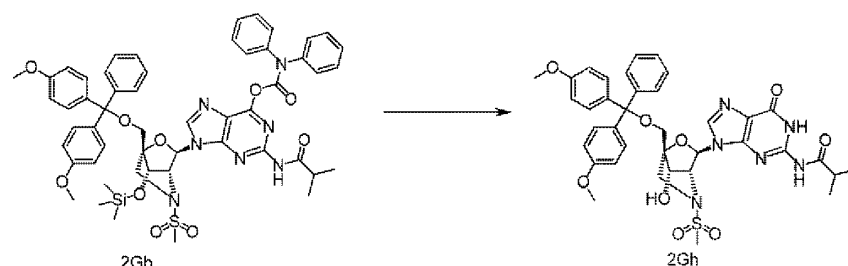
ルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド

化合物2Gk (3.16g, 3.87mmol)のTHF (8mL)溶液にTBAF (1mol/L THF溶液, 4.6mL, 4.6mmol)を加えて室温にて1時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール、100/0~90/10)にて精製することで化合物2Gh (2.57g, 収率89%)を得た。

MS (ESI) : $m/z = 745.5 (M+H)^+$

[0336] また、化合物2Ghは、次のようにして化合物2Gbから合成することも可能である。

[化69]



[0337] 実施例144 化合物2Ghの合成

N-[9-[(1R, 3R, 4R, 7S)-1-[[ビス(4-メトキシフェニル)-フェニル-メトキシ]メチル]-7-ヒドロキシー-5-メチルスルホニル-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル]-6-オキソ-1H-プリン-2-イル]-2-メチルプロパンアミド

化合物2Gb (1010mg, 1.0mmol)をテトラヒドロフラン (10mL)に溶解し、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリド (1mol/L テトラヒドロフラン溶液, 3mL, 3.0mmol)を加え70

℃で24時間攪拌した。さらに、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 9 mL, 9.0 mmol) を加え80℃で8時間攪拌した。溶媒留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム/メタノール、98/2~93/7) を行った。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム/メタノール、100/0~94/6) を行うことで化合物 2 Gh (570 mg, 収率77%) を得た。

MS(ESI): $m/z = 745$ (M+H)⁺

[0338] 実施例 145 オリゴヌクレオチド類縁体の合成および精製 (in vitro)

上記の実施例で得られた各種アミダイト (本発明化合物 1~44) を用いて、下表 1 から 4 に記載したオリゴヌクレオチド類縁体化合物を、DNA/RNAオリゴヌクレオチド自動合成機 ns-811 (株式会社ジーンデザイン製) により 0.2 または 1.0 μmol スケールにて CPG またはポリスチレン担体を用いて合成した。アミダイトは全て 0.1 M のアセトニトリル溶液に調整し、非天然型ヌクレオシドにおけるカップリング時間は 10 分間で行い、それ以外の工程は ns-811 の標準条件にて行った。活性化剤は Activator 42 (Sigma-Aldrich)、チオ化には Sulfurizing Reagent 11 (Glen Research Corporation) を使用した。合成したオリゴヌクレオチドは 28% アンモニア水溶液を加えて 60~65℃にて 8 時間反応させることで担体からの切り出しと塩基部の脱保護を行った。アンモニアを濃縮留去したのち、逆相 HPLC 精製を行った。

[0339] 実施例 146 オリゴヌクレオチド類縁体の合成および精製 (in vivo)

上記の実施例で得られた各種アミダイト (本発明化合物 1~44) を用いて、下表 5 に記載したオリゴヌクレオチド類縁体化合物を、DNA/RNAオリゴヌクレオチド自動合成機 AKTA oligopilot plus

10 (GEヘルスケアジャパン株式会社製)により20 μmol スケールにてポリスチレン担体を用いて合成した。DNAアミダイトは0.1 M、非天然型アミダイトは0.05 Mのアセトニトリル溶液に調整し、非天然型ヌクレオシドにおけるカップリングリサイクル時間は20分間で行い、ユニバーサル担体への1塩基目の導入の際は、カップリング、チオ化、キャッピング工程をそれぞれ2回連続で実施した。それ以外の工程はAKTA oligopilot plus 10の標準条件にて行った。活性化剤はActivator 42 (Sigma-Aldrich)、チオ化にはSulfurizing Reagent 11 (Glen Research Corporation)を使用した。合成したオリゴヌクレオチドは28%アンモニア水溶液を加えて60–65℃にて8時間反応させることで担体からの切り出しと塩基部の脱保護を行った。アンモニアを濃縮留去したのち、陰イオン交換カラムで精製を行った。陰イオン交換後に含まれる余剰塩を脱塩カラムにより除去した。

[0340] 合成したオリゴヌクレオチド類縁体の精製および純度確認は、逆相HPLCにより以下の条件で行った。

逆相HPLC

移動相:

A液: 20 mM 酢酸ヘキシルアミン水溶液

B液: アセトニトリル

グラジエント: A:B = 90:10 $\rightarrow$ 50:50 (40 min) もしくは A:B = 90:10 $\rightarrow$ 40:60 (45 min)

使用カラム:

分析 Waters XBridge® Oligonucleotide BEH C18 Column, 130 Å, 2.5 μm , 4.6 mm * 50 mm

分取 Waters XBridge® Oligonucleotide BEH C18 OBDTM Prep Column, 130 Å, 2.

5 μ m, 10 mm * 50 mm

[0341] 流速 :

分析 1 ml/min

分取 4 ml/min

カラム温度 : 60°C

検出 : UV (260 nm)

[0342] 陰イオン交換精製

移動相 :

A液 : 20 mM Tris-HCl (pH 8.0) 水溶液

B液 : 20 mM Tris-HCl (pH 8.0)、1 M NaBr 水溶液

使用カラム :

GE HiTrap CaptQ ImpRes (Anion exchange) 5 ml

流速 : 5 ml/min

カラム温度 : 室温

検出 : UV (260 nm)

[0343] 脱塩カラム

移動相 :

A液 : H₂O

B液 : H₂O

使用カラム :

GE HiPrep 26/10 Desalting

流速 : 10 ml/min

カラム温度 : 室温

[0344] 合成したオリゴヌクレオチド類縁体の分子量は、Waters ZQを用いて以下の条件で行った。

移動相 :

A液：400 mM ヘキサフルオロイソプロパノール、15 mM トリエチルアミン水溶液

B液：メタノール

グラジエント：A : B = 80 : 20 → 70 : 30 (2.5 min) もしくは A : B = 90 : 10 → 40 : 60 (45 min)

使用カラム：

分析 Waters ACQUITY UPLC@ Oligonucleotide BEH C18 Column, 130 Åm 1.7 μm, 2.1 mm × 100 mm

流速：0.2 ml/min

カラム温度：60 °C

検出：UV (260 nm)

[0345] 表1 各T_m配列のマススペクトル測定結果

gcgttT(X)tttgct (配列番号1)

(ここで、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)はチミンを有する各人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホジエステルである)

[表1]

オリゴヌクレオチド 化合物番号	アンチセンス鎖に含 まれる人工核酸種	m/z
Tm-1 (配列番号1-1)	ALNA[Me]	1223.8 [M-3H] ³⁻
Tm-2 (配列番号1-2)	ALNA[Ms]	1245.3 [M-3H] ³⁻
Tm-3 (配列番号1-3)	ALNA[Bs]	1266.4 [M-3H] ³⁻
Tm-4 (配列番号1-4)	ALNA[mU]	1238.5 [M-3H] ³⁻
Tm-5 (配列番号1-5)	ALNA[ipU]	1247.7 [M-3H] ³⁻
Tm-6 (配列番号1-6)	ALNA[dmU]	1243.1 [M-3H] ³⁻
Tm-7 (配列番号1-7)	ALNA[2Pym]	3736.52 [M-H] ¹⁻
Tm-8 (配列番号1-8)	ALNA[4Pym]	3736.49 [M-H] ¹⁻
Tm-9 (配列番号1-9)	ALNA[4CF3-2Pym]	3804.51 [M-H] ¹⁻
Tm-10 (配列番号1-10)	ALNA[5Cl-2Pym]	3773.37 [M-H] ¹⁻
Tm-11 (配列番号1-11)	ALNA[6NMe2-4Pym]	3777.99 [M-H] ¹⁻
Tm-12 (配列番号1-12)	ALNA[2NMe2-4Pym]	3779.19 [M-H] ¹⁻
Tm-13 (配列番号1-13)	ALNA[Prz]	3737.76 [M-H] ¹⁻
Tm-14 (配列番号1-14)	ALNA[Trz]	3752.88 [M-H] ¹⁻
Tm-15 (配列番号1-15)	ALNA[Oxz]	3743.19 [M-H] ¹⁻

[0346] 表2 各SRB1 (2-10-2) 配列のマスマスペクトル測定結果

T(X)C(X)agtcatgactT(X)C(X) (配列番号2)

(ここで、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)およびC(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、および5-メチルシトシンを有する各人工核酸種を

示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである)

[表2]

オリゴヌクレオチド 化合物番号	アンチセンス鎖に含 まれる人工核酸種	m/z
SRB1-1 (配列番号2-1)	ALNA[Me]	1152.9 [M-4H] ⁴⁻
SRB1-2 (配列番号2-2)	ALNA[Ms]	1217.0 [M-4H] ⁴⁻
SRB1-3 (配列番号2-3)	ALNA[ipU]	1224.1 [M-4H] ⁴⁻
SRB1-4 (配列番号2-4)	ALNA[2Pym]	4869.28 [M-H] ¹⁻
SRB1-5 (配列番号2-5)	ALNA[Prz]	4871.85 [M-H] ¹⁻
SRB1-6 (配列番号2-6)	ALNA[Trz]	4937.77 [M-H] ¹⁻
SRB1-7 (配列番号2-7)	ALNA[Oxz]	4885.15 [M-H] ¹⁻

[0347] 表3 各SRB1 (3-10-3) 配列のマススペクトル測定結果

T(X)T(X)C(X)agtcagtactT(X)C(X)C(X) (配列番号3)

(ここで、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)およびC(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、および5-メチルシトシンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである)

[表3]

オリゴヌクレオチド 化合物番号	アンチセンス鎖に含 まれる人工核酸種	m/z
SRB1-8 (配列番号3-1)	ALNA[Me]	1066.4 [M-5H] ⁵⁻
SRB1-9 (配列番号3-2)	ALNA[Ms]	1143.3 [M-5H] ⁵⁻
SRB1-10 (配列番号3-3)	ALNA[ipU]	1151.8 [M-5H] ⁵⁻
SRB1-11 (配列番号3-4)	ALNA[2Pym]	5718.12 [M-H] ¹⁻
SRB1-12 (配列番号3-5)	ALNA[Prz]	5719.86 [M-H] ¹⁻
SRB1-13 (配列番号3-6)	ALNA[Trz]	5824.11 [M-H] ¹⁻
SRB1-14 (配列番号3-7)	ALNA[Oxz]	5741.47 [M-H] ¹⁻

[0348] 表4 各anti-miR-21配列のマススペクトル測定結果

A(m)C(X)atC(X)agtC(X)tgaT(X)aagC(X)tA(m) (配列番号4)

(ここで、A(m)は2'-MOEアデノシンを、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)およびC(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、および5-メチルシトシンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである)

[表4]

オリゴヌクレオチド 化合物番号	アンチセンス鎖 に含まれる人工 核酸種	m/z
anti-miR21-1 (配列番号4-1)	ALNA[Me]	1081.4 [M-6H] ⁶⁻
anti-miR21-2 (配列番号4-2)	ALNA[mU]	1117.6 [M-6H] ⁶⁻
anti-miR21-3 (配列番号4-3)	ALNA[ipU]	1140.8 [M-6H] ⁶⁻
anti-miR21-4 (配列番号4-4)	ALNA[dmU]	1129.1 [M-6H] ⁶⁻
anti-miR21-5 (配列番号4-5)	ALNA[Trz]	6897.87 [M-H] ¹⁻
anti-miR21-6 (配列番号4-6)	ALNA[Oxz]	6832.17 [M-H] ¹⁻

[0349] 表5 各Malat1配列のマススペクトル測定結果

G(X)T(X)T(X)cactgaatG(X)C(X)G(X) (配列番号5)

(ここで、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)、C(X)およびG(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、5-メチルシトシンを有する人工核酸種、およびグアニンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである)

[表5]

オリゴヌクレオチド 化合物番号	アンチセンス鎖 に含まれる人工 核酸種	m/z
Malat1-1 (配列番号5-1)	ALNA[Me]	1089.8 [M-4H] ⁴⁻
Malat1-2 (配列番号5-2)	ALNA[Ms]	1169.3 [M-4H] ⁴⁻
Malat1-3 (配列番号5-3)	ALNA[2Pym]	4680.86 [M-H] ¹⁻

[0350] 実施例 1 4 7 標的鎖への結合能とミスマッチ選択性評価

各種人工核酸種を含むアンチセンス鎖（ここで、配列はgcgttT(X)tttgct（前記配列番号 1）を、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)はチミンを有する各人工核酸種を示す）と、センス鎖、即ち、アンチセンス鎖に対して相補的配列を有するDNA鎖（ここで、配列はagcaaaaaacgc（配列番号 6）を、小文字はDNAの各核酸塩基を示す）、相補的配列を有するRNA鎖（ここで、配列はAGCAAAAACGC（配列番号 7）を、大文字はRNAの各核酸塩基を示す）、および 1 塩基ミスマッチを含む 3 種の相補的配列を有するRNA鎖（ここで、配列はAGCAANAACGC（配列番号 8）を、大文字はRNAの各核酸塩基を、Nはそれぞれウラシル（U）、グアニン（G）、シトシン（C）を示す）のそれぞれをアニーリング処理して二重鎖を形成させた後、二重鎖の 50% が乖離する温度である T_m 値を測定することにより、オリゴヌクレオチドの二重鎖形成能を調べた。具体的には、塩化ナトリウム水溶液 100 mmol/L、リン酸ナトリウム緩衝液（pH 7.4）10 mmol/L、アンチセンス鎖 4 μ mol/L、センス鎖 4 μ mol/L を含むサンプル溶液（150 μ L）を 95℃ まで昇温させた後、4 時間かけて室温まで冷却させた。分光光度計（JASCO、V-730、PAC-743R）のセル室内に結露防止のため窒素気流を通し、サンプル溶液を 10℃ まで徐々に冷却し、さらに 1 分間 10℃ に保った後、測定を開始した。毎分 0.5℃ の速度で 80℃ まで昇温させ、0.5℃ 毎に 260 nm における吸光度を測定した。なお、温度上昇による濃度変化を防止するため、セルは蓋付きのものを用了。結果を表 6 に示す。

[0351] 表 6 各 T_m 値測定結果

[表6]

アンチセンス鎖 5' -gcgttT(X)ttt gct-3' におけるT(X)の構造	各センス鎖とのT _m (°C)				
	対 DNA	対 RNA 5' -AGC AAA NAA CGC-3'			
		N=A T-A マッチ	N=U T-U ミスマ ッチ	N=G T-G ミスマ ッチ	N=C T-C ミスマ ッチ
天然型DNA (ここで、T(X)は チミンである)	51	48	32	42	30
ALNA[Me]	53	51	37	45	38
ALNA[Ms]	51	51	37	45	35
ALNA[Bs]	49	49	35	42	34
ALNA[mU]	51	51	38	44	36
ALNA[ipU]	52	51	38	42	35
ALNA[dmU]	50	50	39	42	35
ALNA[2Pym]	48	48	34	42	33
ALNA[4Pym]	52	52	39	43	36
ALNA[4CF3-2Pym]	47	49	35	42	32
ALNA[5Cl-2Pym]	47	48	34	42	32
ALNA[6NMe2-4Pym]	54	52	38	39	34
ALNA[2MNe2-4Pym]	52	50	38	40	35
ALNA[Prz]	50	51	38	43	34
ALNA[Trz]	48	50	36	42	34
ALNA[Oxz]	49	50	36	44	35

[0352] 表6から明らかなように、各種人工核酸を含むアンチセンス鎖は、天然型D

NAや既知のALNAであるALNA[Me]を含むアンチセンス鎖と比較して、同等以上のセンス鎖結合能、およびミスマッチ選択能を有していた。

[0353] 実施例 1 4 7 In vitro SR-B1 ノックダウン活性試験

Hepa 1c1c7細胞を1ウェル当たり 2.5×10^3 個播種し、24時間培養した後、SR B1に相補的配列を有する各種修飾化されたアンチセンスオリゴ核酸を終濃度100、20、4 nmol/Lで添加し、48時間後に定量PCRを行った。同条件を3ウェルずつで実施した。アンチセンス活性は陰性対照でのSRB1のGAPDHに対する量比を元に、アンチセンス化合物を添加した場合のSRB1発現の阻害率を100分率で示した。その結果を表7に示した。

[0354] 表7 In vitro SRB1 ノックダウン活性

[表7]

人工核酸種	ノックダウン活性(%)	
	3-10-3	2-10-2
ALNA[Me]	36	27
ALNA[Ms]	48	38
ALNA[ipU]	43	29
ALNA[2Pym]	57	19
ALNA[Prz]	40	44
ALNA[Trz]	60	39
ALNA[Oxz]	67	50

3-10-3, 2-10-2の2つの配列パターンでの各人工核酸を含むアンチセンスオリゴヌクレオチドのGymnosis 100nMでの標的遺伝子(SRB1)ノックダウン活性を示した。

2つの配列パターンはそれぞれ次の通りである。

3-10-3: T(X)T(X)C(X)agtcatgactT(X)C(X)C(X) (前記表3の配列番号3と同じ)

2-10-2: T(X)C(X)agtcacgactT(X)C(X) (前記表2の配列番号2と同じ)

なお、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)およびC(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、および5-メチルシトシンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである。

[0355] 表7から明らかなように、ALNA[Ms]、ALNA[ipU]、ALNA[2Pym]、ALNA[Prz]、ALNA[Trz]、ALNA[Oxz]は、既知のALNAであるALNA[Me]と比較して、強力なIn vitroでの標的遺伝子ノックダウン活性を有していた。

[0356] 実施例148 In vitro miRNA-21阻害活性試験

3.0×10^6 cells/mlのHEK293細胞を10 cm dishに播種し、細胞をCO₂インキュベーターで一晩培養した。翌日、FuGENE HD Transfection Reagentを用いて、miR-21の相補配列をpsiCHECK-2 vector (Promega)のマルチクローニングサイトにクローニングしたレポータープラスミド10 μ gを細胞にトランスフェクションし、CO₂インキュベーターで24時間程度培養した。この細胞を回収し、96 well plateに 2.0×10^4 cells/wellの細胞を再播種するとともに、各人工核酸を導入したmiR-21阻害剤を添加した。細胞をCO₂インキュベーターで96時間培養した後、Dual-Glo Luciferase Assay Systemを用いて、細胞内のfirefly luciferaseとRenilla luciferase発光値をプレートリーダーで検出した。Renillaルシフェラーゼ活性による発光値からトランスフェクション効率や細胞数の影響を補正するために、fireflyルシフェラーゼ活性による発光値との比を算出した。さらに、算出した比から、psiCHECK-2 vectorを導入した細胞での比を阻害率100%、miR-21相補配列をクローニングしたpsiCHECK-2 vectorを導入した細胞の比を阻害率0%として、各阻害率を算出し、阻害活性を求めた。その結果を表8に示した。

[0357] 表8 In vitro miRNA-21阻害活性

[表8]

人工核酸種	miR-21阻害率 (%)	
	Gymnosis, 1uM	Gymnosis, 3uM
ALNA[Me]	6	19
ALNA[mU]	69	85
ALNA[ipU]	45	61
ALNA[dmU]	42	63
ALNA[Trz]	61	105
ALNA[Oxz]	31	63

用いたアンチセンスオリゴの配列は次の通りである。

A(m)C(X)atC(X)agtC(X)tgaT(X)aagC(X)tA(m) (前記表4の配列番号4と同じ)

なお、ここで、A(m)は2'-MOEアデノシンを、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)およびC(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、および5-メチルシトシンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである。

[0358] 表8から明らかなように、ALNA[mU]、ALNA[ipU]、ALNA[dmU]、ALNA[Trz]、ALNA[Oxz]は、既知のALNAであるALNA[Me]と比較して、強力なIn vitroでのマイクロRNA阻害活性を有していた。

[0359] 実施例149 In vivo MALAT1ノックダウン活性試験

6週齢のC57BL/6Jマウス（雄性、日本チャールズリバー）にMALAT1を標的としたアンチセンスオリゴヌクレオチド（10mg/kg、および50mg/kg）を10mg/mLとなるようにPBSで調製し、5mL/kgとなるようにPBSで希釈して尾静脈内投与した。72時間後にイソフルラン（日本薬局方 ファイザー(株)）麻酔下にてマウスの腹部大静脈より血液を採取し、放血致死させた。血液は凝固後遠心分離して血清を調製し、測定時まで冷凍保存（-80℃設定）した。放血致死後、肝、腎、脂肪、骨格筋（大腿四頭筋、腓

腹筋)、肺、心臓、胃、空腸、精巣、皮膚、脾臓、脳を採取し、液体窒素で凍結した。凍結組織にMaxwell RSC simplyRNA Tissue Kitのホモジェネーションバッファーを加えてマルチビーズショッカーを用いて破碎し、キット記載のプロトコールに従ってRNAを精製した。RT反応以降はduplicateで行い、1反応当たりのRNA量は、50～500 ngで実施した。ノックダウン活性はvehicle群でのMalat1のGAPDHに対する量比を元に、Malat1発現の阻害率を100分率で示した。標準誤差はduplicateの平均により個体別の値を求め、その値を元に算出した。その結果を表9および10に示した。

[0360] 表9 50mg/kg投与した際の各臓器でのMalat1ノックダウン率 (%)

[表9]

人工核酸	肝臓	腎臓	大腿 四頭筋	腓腹筋	脳	肺	心臓	胃	空腸	精巣	脾臓	脂肪
ALNA[Me]	88	56	55	49	4	64	9	37	9	30	51	43
ALNA[Ms]	97	80	67	63	0	80	48	54	56	69	46	82
ALNA[2Pym]	83	46	28	20	0	51	34	0	49	28	26	47
ALNA[ipU]	89	62	0	24	0	82	39	63	60	49	84	57

表10 10mg/kg投与した際の各臓器でのMalat1ノックダウン率 (%)

[表10]

人工核酸	肝臓	腎臓	大腿 四頭筋	腓腹筋	脳	肺	心臓	胃	空腸	精巣	脾臓	脂肪
ALNA[Me]	47	41	0	21	10	50	12	1	0	0	43	3
ALNA[Ms]	90	66	22	47	0	49	17	32	10	39	19	70
ALNA[2Pym]	53	4	0	0	0	1	37	0	27	15	0	18
ALNA[ipU]	56	66	0	11	24	75	29	50	33	22	73	47

用いたアンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は次の通りである。

G(X)T(X)T(X)cactgaatG(X) (前記表5の配列番号5と同じ)

なお、ここで、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)、C(X)およびG(X)はそれぞれ、チミンを有する各人工核酸種、5-メチルシトシンを有する人工核酸種、およびグアノシンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホ

スホロチオエートである。

[0361] 表9、10から明らかなように、ALNA[Ms]は、既知のALNAであるALNA[Me]と比較して、多くの臓器（肝臓、腎臓、骨格筋、肺、心臓、胃、空腸、精巢、脂肪）において強力な標的遺伝子ノックダウン活性を有していた。また、ALNA[2Pym]は、既知のALNAであるALNA[Me]と比較して、特定の臓器（心臓、空腸、精巢、脂肪）において強力な標的遺伝子ノックダウン活性を有していた。また、ALNA[ipU]は、肝臓での標的遺伝子ノックダウン作用は、ALNA[Me]と比較して同程度でありながら、肺や脾臓ではALNA[Me]をはるかに上回る強力な標的遺伝子ノックダウン作用を有していた。脾臓には種々の免疫細胞が集積していることから、ALNA[ipU]を含むアンチセンスオリゴは、通常の核酸医薬では移行性が低いと考えられる免疫細胞への作用が期待できる。また、ALNA[ipU]は、肝臓での毒性を低減しながら、肺や免疫系への強力な薬効が期待できる。

[0362] 実施例150 脳室内投与での中枢各組織、及び肝、腎におけるMALAT1ノックダウン活性試験

7週齢のC57BL/6J（雄性、日本チャールズリバー）をイソフルラン（ファイザー（株）麻酔下で脳定位固定装置に固定し、保温マット上に寝かせた状態で頭皮を切開して頭蓋骨を露出させた。ブレグマの位置を確認後、左側脳室上部（ブレグマより左に1.0 mm、後方に0.4 mm）周辺1～2 mmの頭蓋骨に歯科用電気ドリルで穴を開けた。左側脳室（ブレグマより左に1.0 mm、後方に0.4 mm、深さ2.3 mmの位置）に27ゲージの針を挿入し、針に装着したマイクロインフュージョンポンプを用いて生理食塩水で5 μ g/10 μ Lになるよう調製したMALAT1を標的としたアンチセンスオリゴ（5 μ g/10 μ L/head）を2 μ L/minの流速で5分間、単回投与した。その後、医療用セメントのベルファースト（睦化学工業）で頭蓋骨の穴を塞ぎ、切開部を縫合して感染症防止のためゲンタシン軟膏0.1%（高田製薬）を塗布した。投与から72時間後にイソフルラン麻酔下にてマウスの腹部大静脈より血液を採取し、放血致死させた。血液は凝固後遠心分離して血清を取得し、測定時まで冷凍保存（-30℃設定）した。放血致

死後、脳、脊髄、腎臓、肝臓を採取した。脳については安楽死後に頭蓋骨と脊椎を切り離してから脳を取り出し、矢状断面作製用スライサーであるBrain Matrices (RBM-2000S、バイオリサーチセンター株式会社) を用いて正中線から左脳側に厚さ約2 mmになるよう薄切後、切片から嗅球、大脳皮質、海馬、線条体、小脳を取り出した。5部位を取り除いた切片の残りの部分についても脳幹等複合部位として採取した。脊髄についてはT13を境に切り分け、T13より脳側（以下、脊髄近位）と、T13からL5まで（以下、脊髄遠位）の2ヶ所を採取した。採取した臓器はRNA later (Invitrogen) に浸漬して-30℃で保管した。チューブに臓器とQIAzol Lysis Reagent (QIAGEN) を加えてマルチビーズショッカーを用いて破碎し、クロロホルム（純正化学）を加えて混和した。この混和物から遠心機分離により水層部分を回収し、この水層からRNeasy 96 Universal Tissue Kit (QIAGEN) のキット記載のプロトコールに従ってRNAを精製した。RT反応以降、1反応当たりのRNA量は2 ～ 7 ngで実施した。ノックダウン活性はvehicle群でのMALAT1のGAPDHに対する量比を基に、MALAT1発現の阻害率を100分率で示した。標準誤差は個体別の値を基に算出した。

表 1 1 5 μ g/head投与した際の各中枢組織、及び肝、腎でのMALAT1ノックダウン率 (%)

[表11]

修飾核酸	嗅球	大脳皮質	海馬	線条体	小脳	脳幹等複合部位	脊髄近位	脊髄遠位	腎臓	肝臓
ALNA[Me]	-5.0	26.2	11.2	37.1	-27.6	31.8	25.0	2.9	14.0	36.3
ALNA[Ms]	4.7	37.4	35.2	49.5	12.9	46.5	25.0	18.2	34.3	21.1
ALNA[mU]	8.5	29.8	13.3	24.0	-42.6	40.6	23.4	1.1	4.7	17.8
ALNA[Oxz]	8.0	28.2	18.7	33.1	-5.3	44.3	44.9	18.5	11.1	31.5

用いたアンチセンスオリゴヌクレオチドの配列は次の通りである。

G(X)T(X)T(X)cactgaatG(X)C(X)（前記表5の配列番号5と同じ）

なお、ここで、小文字はDNAの各核酸塩基を、T(X)、C(X)およびG(X)はそれ

ぞれ、チミンを有する各人工核酸種、5-メチルシトシンを有する人工核酸種、およびグアノシンを有する人工核酸種を示し、すべてのリン酸結合はホスホロチオエートである。

[0363] 表11から明らかなように、ALNA[Ms]、ALNA[mU]、及びALNA[Oxz]は、既知のALNAであるALNA[Me]と比較して、各中枢組織において強力な標的遺伝子ノックダウン活性を有していた。

産業上の利用可能性

[0364] 本発明のアミノ架橋型人工核酸（ALNA）は、新規な人工核酸オリゴマーの製造に使用することができる。また、本発明のアミノ架橋型人工核酸を含むオリゴマーは、特定の臓器において強力な標的遺伝子ノックダウン活性を有しており、核酸医薬として使用することができる。

配列表フリーテキスト

[0365] 配列番号1～6は、DNAオリゴヌクレオチドを示す。
配列番号7～8は、RNAオリゴヌクレオチドを示す。