

明 細 書

発明の名称： オリゴ核酸化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、新規なオリゴ核酸化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] オリゴ核酸化合物の製造方法として、固相法と液相法が知られている。固相法は固相担体に担持された基質と反応試薬を含む溶液とを接触させながら核酸を伸長する不均一系の反応方法である。固相法ではフィルター付きの反応容器を使用して、容器内で反応を行う、いわゆるバッチ法が使用される（例えば、非特許文献 1、特許文献 1 を参照。）。また、核酸自動合成機（例えば、DNA、RNA シンセサイザー）のように、固相担体をカラムに入れて、そのカラムに反応試薬を含む溶液を流すことで反応させる擬似的なフロー合成法も知られている。

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

[0003] 固相法、液相法、バッチ法、擬似的なフロー合成法のいずれの場合であっても、オリゴ核酸化合物の化学的合成法では、核酸化合物上の酸素原子またはアミノ基の保護基を除去する「脱保護」反応と、脱保護されて反応できるようになった酸素原子または窒素原子とリン原子との結合形成を行う「縮合」反応を何度も繰り返すことで核酸を伸長していく。

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

[0004] 固相法は固相担体と溶液との不均一系の反応であるため、固相担体による立体障害が原因で縮合反応の反応性が落ちることが知られている。固相担体

としては、一般的にポリスチレン樹脂が使用されるが、反応中は使用する反応溶媒によって膨潤し、乾燥状態よりその体積が大きくなる。その膨潤度は反応溶媒に依存する。

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

[0005] 一方、均一系の反応方法としては、液相法と疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた合成法が知られている。

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

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

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開公報第1991／09033A1

特許文献2：国際公開公報第2014／077292A1

特許文献3：国際公開公報第2013／122236A1

特許文献4：日本特許第5548852号

特許文献5：国際公開公報第2016／060135A1

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Acc. Chem. Res., Vol. 24, 278-284

, 1991

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、オリゴ核酸化合物の製造期間を短縮しうる、新規な製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

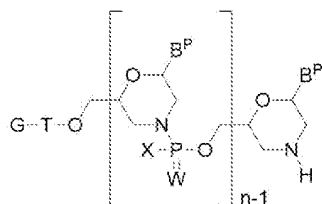
[0009] 本発明者らは、オリゴ核酸化合物の縮合反応において、H-ホスホネートを形成することにより、効率よく縮合反応が進行することを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、以下に関する。

[0011] <1>

式 [A-1] :

[化1]



[A-1]

[式中、

B^Pは、それぞれ同一または異なって、保護されていてもよい核酸塩基であり；

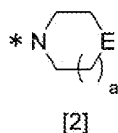
nは、1～50の整数、好ましくは1～30の整数、更に好ましくは1～25の整数、最も好ましくは1～15の整数であり；

Wは、それぞれ同一または異なって、酸素原子または硫黄原子であり；そして

Xは、それぞれ同一または異なって、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、1, 1, 3, 3-テトラ (C₁₋₆アルキル) グアニジル、C

$_{1-6}$ アルコキシ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、モノ (塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ- C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ (塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ- C_{1-6} アルキル) アミノ、または一般式 [2] :

[化2]



(式中、

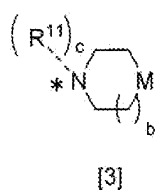
*は、Pとの結合位置であり；

aは、0～2の整数であり；

Eは、 CH_2 、 $CH-A^1$ または $N-A^2$ であり；

A^1 は、 C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{1-6} アルキル、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{1-6} アルキル、トリ (C_{1-6} アルキル) アンモニオ- C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、トリ (C_{1-6} アルキル) アンモニオ、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているアミジノで置換されているアミノ、または一般式 [3] :

[化3]



(式中、

*は、Eとの結合位置であり；

bは、0～2の整数であり；

c は、0 または 1 であり；

R¹¹ は、C₁₋₆ アルキルであり；そして

M は、CH₂、酸素原子、硫黄原子または N-（塩基性条件下で除去可能な基）である）で表される置換基であり；そして

A² は、C₁₋₆ アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ（C₁₋₆ アルキル）アミノ-C₁₋₆ アルキル、ジ（C₁₋₆ アルキル）アミノ-C₁₋₆ アルキル、トリ（C₁₋₆ アルキル）アンモニオ-C₁₋₆ アルキル、塩基性条件下で除去可能な基、アリールまたはヘテロアリールである）で表される置換基であり；

G は、

(1) ケイ素置換基、

(2) 場合により置換されている C₁₋₁₈ アルキル-カルボニル、場合により置換されている C₁₋₁₈ アルコキシ-カルボニル、長鎖アルキル-カルボニル、または長鎖アルコキシ-カルボニル、

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

(4) 一般式 [7]：

[化4]



(式中、

* は、T との結合位置であり；

Z は、

(1) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー)-オキシ、

(2) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー)-アミノ、

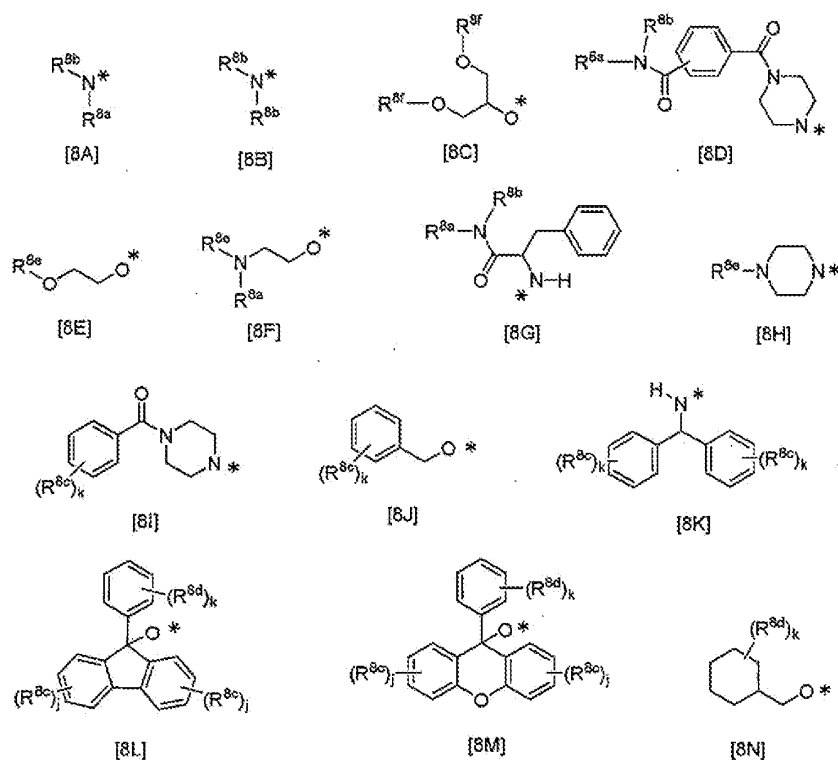
(3) 長鎖アルキルオキシ、1 個～5 個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイル、または 1 個～5 個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されて

いるベンジル、

(4) 固相担体、或いは

(5) 次の一般式〔8A〕～〔8N〕：

〔化5〕



(式中、

*は、Lとの結合位置であり；

j は、0～4の整数であり；

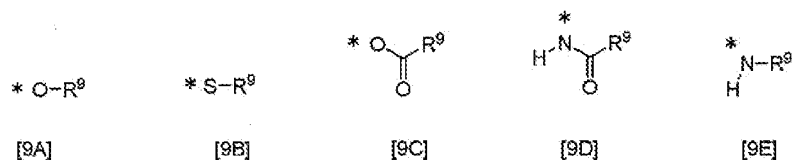
k は、0～5の整数であり；

R^{8a} は、水素原子または C_{1-6} アルキルであり；

R^{8b} は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルであり；

R^{8c} は、それぞれ同一または異なって、一般式〔9A〕～〔9E〕：

[化6]



(式中、

*は、結合位置であり；および

 R^9 は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルである)

で表される置換基であり；

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

 R^{8e} は

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

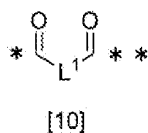
 R^{8f} は、

- (1) 長鎖アルキル、
- (2) 長鎖アルキル-カルボニル、または
- (3) 長鎖アルケニル-カルボニルである)

で表される置換基であり；そして

 L は、一般式 [10]：

[化7]



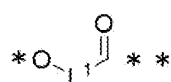
(式中、

*は、Zとの結合位置であり；

**は、Tとの結合位置であり；そして

L^1 は、置換されていてもよい C_{2-10} アルキレンまたは置換されていてもよい C_{6-10} アリーレンであるか、または一般式〔10-1〕：

〔化8〕



〔10-1〕

(式中、

*は、Zとの結合位置であり；

**は、Tとの結合位置であり；そして

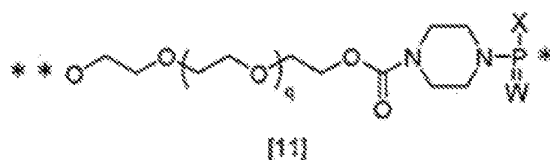
L^1 は、置換されていてもよい C_{1-10} アルキレンまたは置換されていてもよい C_{6-10} アリーレンである)

で表される置換基である)

で表される置換基であり；そして

Tは、単結合または一般式〔11〕：

〔化9〕



〔11〕

(式中、

XおよびWは、前記と同義であり；

*は、上記一般式〔4a〕～〔4d〕の**O、*Oまたは*Nとの結合位置であり；

**は、Gとの結合位置であり；そして

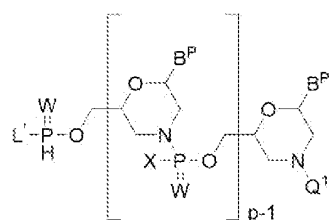
qは、0～10の整数である)

で表される置換基であるが、Gがケイ素置換基である場合、Tは単結合であ

る]

の化合物と、式 [B-1] :

[化10]



[B-1]

[式中、

B^P 、 W 、及び X は、前記と同義であり、そして

p は、1～50の整数、好ましくは1～30の整数、更に好ましくは1～25の整数、最も好ましくは1～15の整数であり；

L' は、 OH 、 $-O-N^+H$ （脂肪族アミン）、 $-O-N^+H$ （環状アミン）、又は $-O-N^+H$ （芳香族アミン）であり、好ましくは $-O-N^+H$ （ C_{1-6} アルキル）₃又は $-O-N^+H$ （環状アミン）であり、 $-O-N^+H$ （ C_{1-6} アルキル）₃は、例えば $-O-N^+H$ （ CH_2CH_3 ）₃であり、 $-O-N^+H$ （環状アミン）は、例えば $-O-(HDBU)^+$ であり；

Q^1 は、酸性条件下で除去可能な基である]

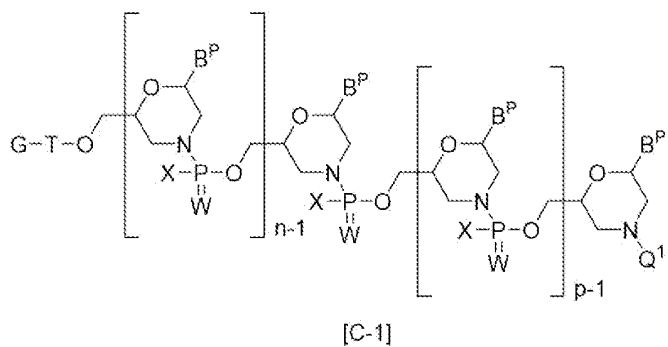
の化合物とを、

(1) 塩基の存在下、リン試薬1、リン試薬2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして

(2) 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式 [C-1] :

[化11]

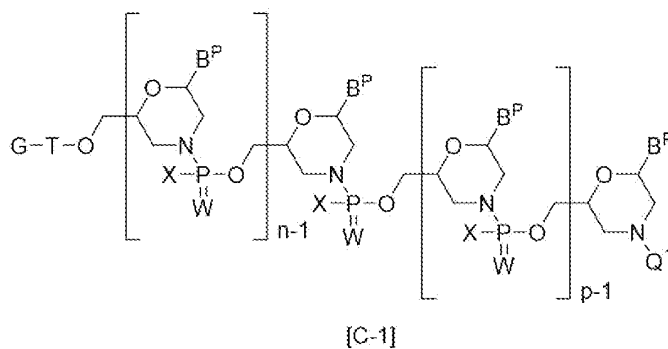


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
の化合物を得る方法。

[0012] <2>

更に、式 [C-1] :

[化12]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
の化合物を、酸、又は酸及びスカベンジャーで処理して、
式 [C-0-1] :

[化13]

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

[式中、 B^p 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物にして、そして

該式 [C-0-1] の化合物と、式 [B-0-1] :

[化14]

$$\begin{array}{c}
 \text{W} \\
 \parallel \\
 \text{L}'-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_4\text{N}-\text{Q}^1 \\
 \parallel \\
 \text{H}
 \end{array}
 \quad \text{B}^p$$

[B-0-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、及び L' は、前記と同義である]

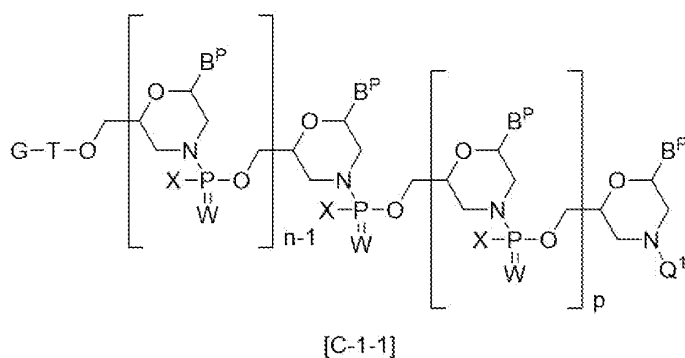
の化合物とを、

(1) 塩基の存在下、リン試薬 1、リン試薬 2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして続いて

(2) 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式 [C-1-1] :

[化15]

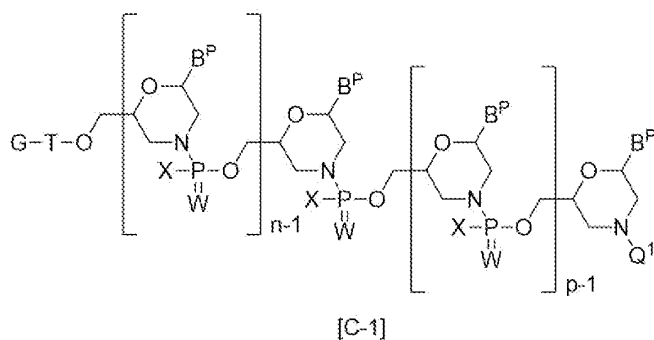


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
 の化合物を得ることを含む、＜1＞に記載の方法。

[0013] ＜3＞

更に、式 [C-1] :

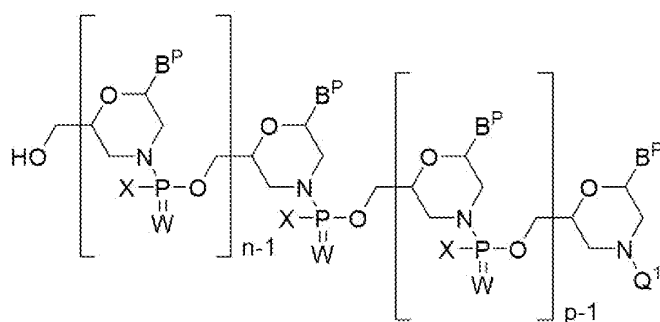
[化16]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
 の化合物を、水酸基の保護基の除去条件で処理して、

式 [C-0-2] :

[化17]



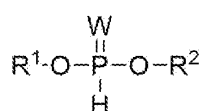
[C-0-2]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を得て、

(1) 式 [P-1] :

[化18]



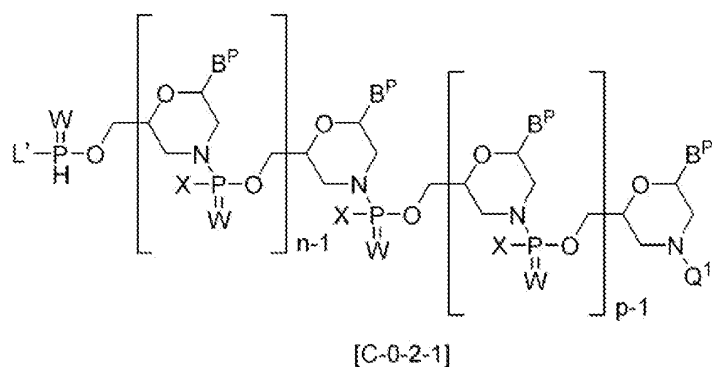
[式中、 W は、酸素原子又は硫黄原子であり、そして R^1 及び R^2 は、それぞれ同一又は異なって、 H 、場合により置換されている C_{1-6} アルキル、場合により置換されているフェニル、 $PH(=O)-OH$ からなる群より選択される]

の化合物及び塩基で処理し、そして続いて、

(2) 加水分解溶液で処理して、

式 [C-0-2-1] :

[化19]

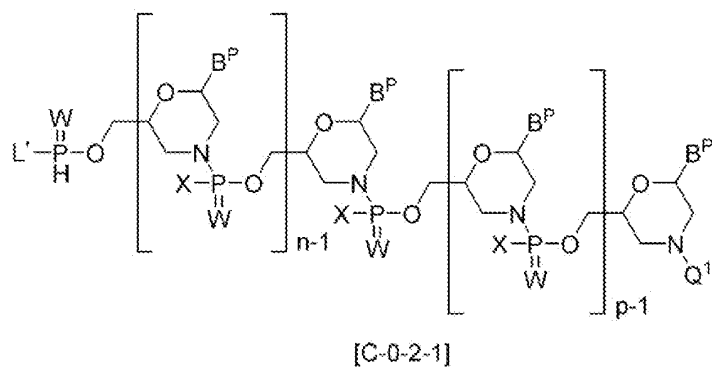


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 L' 、 n 、及び p は、前記と同義である]
 の化合物を得ることを含む、＜1＞に記載の方法。

[0014] <4>

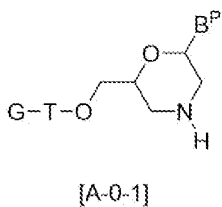
更に、式 [C-0-2-1] :

[化20]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 L' 、 n 、及び p は、前記と同義である]
 の化合物と、式 [A-0-1] :

[化21]



[式中、 B^P 、 G 、及び T は、前記と同義である]

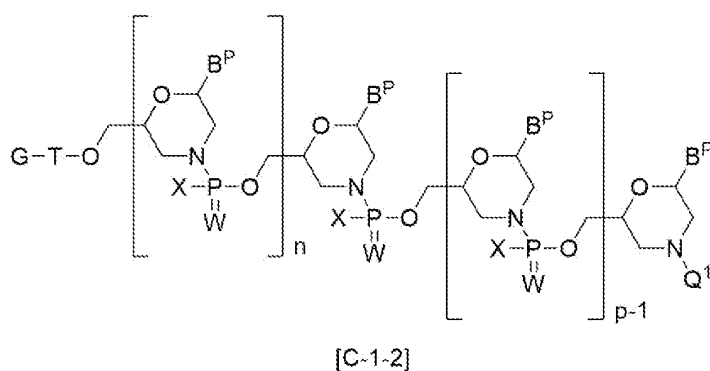
の化合物とを、

(1) 塩基の存在下、リン試薬 1、リン試薬 2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして続いて

(2) 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式 [C-1-2] :

[化22]

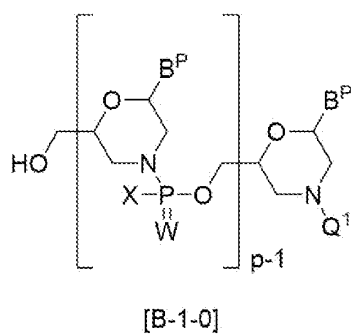


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
の化合物を得ることを含む、<3>に記載の方法。

[0015] <5>

更に、式 [B-1-0] :

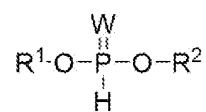
[化23]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義である]
の化合物を、

(1) 式 [P-1] :

[化24]

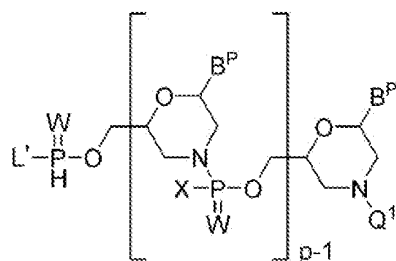
[式中、W、R¹、及びR²は、前記と同義である]

の化合物及び塩基で処理し、そして続いて、

(2) 加水分解溶液で処理して、

式[B-1] :

[化25]



[B-1]

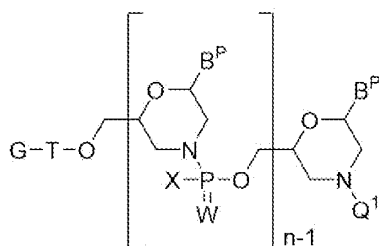
[式中、B^p、Q¹、W、X、L'、及びpは、前記と同義である]

の化合物を得ることを含む、<1>に記載の方法。

[0016] <6>

更に、式[A-0] :

[化26]



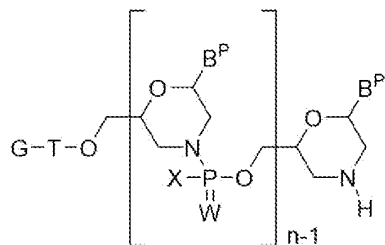
[A-0]

[式中、B^p、Q¹、W、X、G、T、及びnは、前記と同義である]

の化合物を、酸、又は酸及びスカベンジャーで処理して、

式 [A-1] :

[化27]



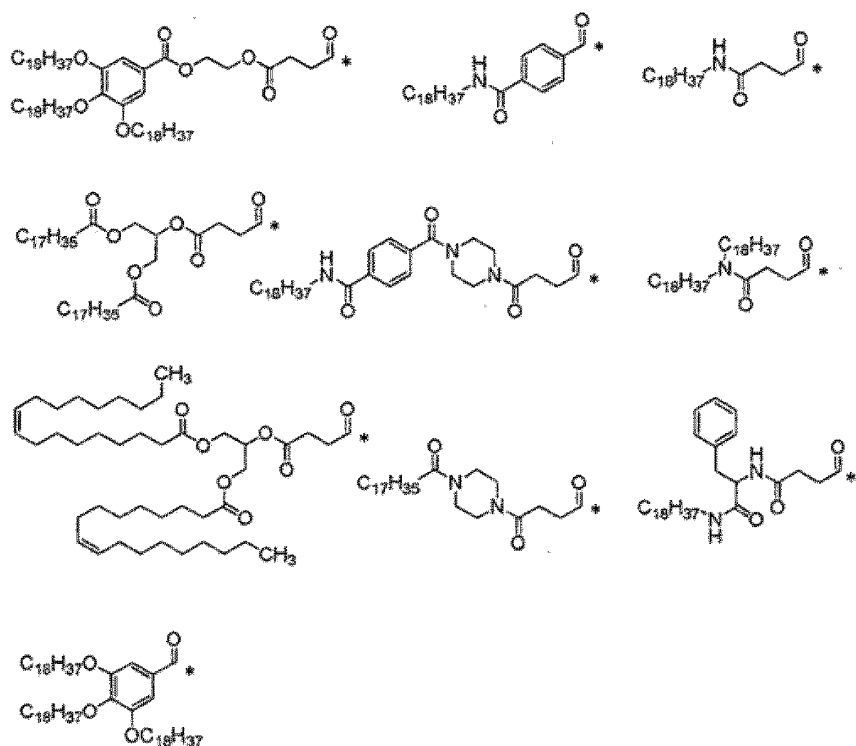
[A-1]

[式中、 B^P 、W、X、G、T、及びnは、前記と同義である]

の化合物を得ることを含む、＜1＞に記載の方法。

[0017] ＜7＞

Gが、下記の式：



[式中、*はTとの結合位置を表す。]

からなる群より選択され；

Tが単結合である、

<1>～<6>のいずれかに記載の方法。

[0018] <8>

式 [B-1] 中、

B^Pが、それぞれ同一または異なって、保護されていてもよい核酸塩基であり、

Q¹が、トリチル又はジメトキシトリチルであり、

L' が、 $-O-N^+H(CH_2CH_3)_3$ 、または $-O^-(HDBU)^+$ であり、

Wが、Oであり、そして

pが、2～20の整数であり、好ましくは2～15の整数であり、更に好ましくは2～10の整数である、

<1>に記載の式 [B-1] の化合物。

[0019] <9>

((2S, 6R) -6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R) -6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}]-ON)、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) -6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R) -6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}]-ON (トリエチルアミン塩))、

((2S, 6R) -6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R) -4-(((2S, 6R) -6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-

4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)(ジメチルアミノ)ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)モルホリン-2-イル)メトキシ)(ジメチルアミノ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート(即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}-T-C^{Bz}-T]-ON)、

トリエチルアンモニウム((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R)-4-(((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)(ジメチルアミノ)ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)モルホリン-2-イル)メトキシ)(ジメチルアミノ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート(即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}-T-C^{Bz}-T]-ON(トリエチルアミン塩))、

((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R)-4-(((2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-(((2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-(((2S, 6R)-6-(2-シアノエトキシ)-2-(2-フェノキシアセトアミド)-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル

メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}-G^{CE, Pac}]-ON) 、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) -4- (((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4- (((2S, 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4- (((2S, 6R) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) -4- トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}-G^{CE, Pac}]-ON (トリエチルアミン塩)) 、

((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) -4- トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル) モルホリ

ン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [$G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}$] -ON)、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -4- (((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [$G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}$] -ON (トリエチルアミン塩))、

((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -4- (((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [$C^{Bz}-C^{Bz}$] -ON)、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2

ーオキソピリミジンー1 (2H)ーイル)ー4ー(((2S, 6R)ー6ー
 (4ーベンズアミドー2ーオキソピリミジンー1 (2H)ーイル)ー4ー
 トリチルモルホリンー2ーイル)メトキシ)(ジメチルアミノ)ホスホリル
)モルホリンー2ーイル)メチルホスホネート(即ち、Hーホスホネートー
 PMO [C^{Bz}ーC^{Bz}]ーON (トリエチルアミン塩))、

(((2S, 6R)ー4ー((ジメチルアミノ)(((2S, 6R)ー6ー
 (5ーメチルー2, 4ージオキソー3, 4ージヒドロピリミジンー1 (2H)
)ーイル)ー4ートリチルモルホリンー2ーイル)メトキシ)ホスホリル)
 ー6ー(5ーメチルー2, 4ージオキソー3, 4ージヒドロピリミジンー1
 (2H)ーイル)モルホリンー2ーイル)メチルホスホネート(即ち、Hー
 ホスホネートーPMO [TーT]ーON)、

トリエチルアンモニウム(2S, 6R)ー4ー((ジメチルアミノ)((
 (2S, 6R)ー6ー(5ーメチルー2, 4ージオキソー3, 4ージヒドロ
 ピリミジンー1 (2H)ーイル)ー4ートリチルモルホリンー2ーイル)メ
 トキシ)ホスホリル)ー6ー(5ーメチルー2, 4ージオキソー3, 4ージ
 ヒドロピリミジンー1 (2H)ーイル)モルホリンー2ーイル)メチルホス
 ホネート(即ち、HーホスホネートーPMO [TーT]ーON (トリエチル
 アミン塩))、

(((2S, 6R)ー4ー((ジメチルアミノ)(((2S, 6R)ー4ー
 ((ジメチルアミノ)(((2S, 6R)ー6ー(5ーメチルー2, 4ージ
 オキソー3, 4ージヒドロピリミジンー1 (2H)ーイル)ー4ートリチル
 モルホリンー2ーイル)メトキシ)ホスホリル)ー6ー(5ーメチルー2,
 4ージオキソー3, 4ージヒドロピリミジンー1 (2H)ーイル)メトキシ
)ホスホリル)ー6ー(5ーメチルー2, 4ージオキソー3, 4ージヒドロ
 ピリミジンー1 (2H)ーイル)モルホリンー2ーイル)メチルホスホネー
 ト(即ち、HーホスホネートーPMO [TーTーT]ーON)、

トリエチルアンモニウム(((2S, 6R)ー4ー((ジメチルアミノ)((
 (((2S, 6R)ー4ー((ジメチルアミノ)(((2S, 6R)ー6ー(

5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-
 -イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル)-
 6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-
 -イル) メトキシ) ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオ
 キソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) モルホリン-2-
 イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [T-T-T
]-ON (トリエチルアミン塩))、

((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-4-
 ((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((
 ((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒド
 ロピリミジン-1 (2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)
 メトキシ) ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-
 ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) ホスホリル)-6-(
 5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)
 -イル) メトキシ) ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-
 3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) モルホリン-2-イル)
 メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [T-T-T-T]
 -ON)、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((
 ((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-4-((
 (ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジ
 オキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)-4-トリチル
 モルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル)-6-(5-メチル-2,
 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ
) ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ
 ピリミジン-1 (2H)-イル) メトキシ) ホスホリル)-6-(5-メチ
 ル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H)-イル)
 モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-P

MO [T-T-T-T] -ON (トリエチルアミン塩))、

1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) -7-ウンデセニウム ((2 S, 6 R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2 H) -イル) -4- (((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6 R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2 H) -イル) -4- (ジメチルアミノ) (((2 S, 6 R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2 H) -イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2 H) -イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート (即ち、H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-A^B-T-C^{Bz}-T] -ON (DBU塩))、及び

1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) -7-ウンデセニウム ((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6 R) -6- (6-ベンズアミドプリン-9-イル) -4- (((2 S, 6 R) -6- (6-ベンズアミドプリン-9-イル) -4- (((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6 R) -6- (6- (2-シアノエトキシ) -2- ((2-フェノキシアセチル) アミノ) プリン-9-イル) -4- (((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6 R) -6- (6- (2-シアノエトキシ) -2- ((2-フェノキシアセチル) アミノ) プリン-9-イル) -4- (ジメチルアミノ) (((2 S, 6 R) -4- (ジメチルアミノ) (((2 S, 6 R) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-リピミジン-1-イル) -4-トリチル-モルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル-6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) モルホリン-2

ーイル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル
 メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (6- (3-シアノプロ
 ポキシ-2- ((2-フェノキシアセチル) アミノ) プリン-9-イル) モ
 ルホリン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリ
 ン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2
 -イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (6- (2-シ
 アノエトキシ) -2- ((2-フェノキシアセチル) アミノ) プリン-9-
 イル) モルホリン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル)
 -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-ピリミジン-1-イル) モルホリ
 ン-2-イル) メトキシホスフィネート (即ち、H-ホスホネート-PMO
 [T-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-G^{CE, Pac}-T]
 -ON (DBU塩)) からなる群より選択される、<8>に記載の式
 [B-1] の化合物。

[0020] <10>

式 [B-0-1] 中、

B^Pが、保護されていてもよい核酸塩基であり、

Q¹が、トリチル又はジメトキシトリチルであり、

L' が、O⁻ (HDBU)⁺であり、そして

Wが、Oである、

<2>に記載の式 [B-0-1] の化合物。

[0021] <11>

1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) -7-ウンデセニウム ((2S,
 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4-トリチル
 モルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) -7-ウンデセニウム ((2S,
 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イ
 ル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

1, 8-ジアザビシクロ (5. 4. 0) -7-ウンデセニウム ((2S,

6 R) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メチルホスホネート、

1, 8 - ジアザピシクロ (5, 4, 0) - 7 - ウンデセニウム ((2 S, 6 R) - 6 - ((2 - シアノエトキシ) - 2 - (2 - フェノキシアセトアミド) - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メチルホスホネート、及び

1, 8 - ジアザピシクロ (5, 4, 0) - 7 - ウンデセニウム ((2 S, 6 R) - 6 - (2 - (2 - フェニルアセトアミド) - 6 - ((4 - (ピバロイルオキシ) ベンジル) オキシ) - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メチルホスホネート

からなる群より選択される、＜10＞に記載の式 [B - 0 - 1] の化合物。

発明の効果

[0022] オリゴ核酸化合物は、2個～複数個のヌクレオシドユニットがリン結合を介して連なった構造を有する化合物である。オリゴ核酸化合物を製造するためには、何度も縮合反応を行い、隣接するヌクレオシドユニット間でリン結合を形成する必要がある。

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

発明を実施するための形態

[0023] 以下に、本発明の詳細を説明する。

[0024] 用語の説明

「核酸塩基」は、例えば、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルまたはそれらの修飾塩基を挙げることができる。かかる修飾塩基としては、例えば、シュードウラシル、3 - メチルウラシル、ジヒドロウラシル、5 - アルキルシトシン (例えば、5 - メチルシトシン)、5 - アルキルウラシル (例えば、5 - エチルウラシル)、5 - ハロウラシル (5 - ブロモウラシル)、6 - アザピリミジン、6 - アルキルピリミジン (

6-メチルウラシル)、2-チオウラシル、4-チオウラシル、4-アセチルシトシン、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5'-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、1-メチルアデニン、1-メチルヒポキサンチン、2,2-ジメチルグアニン、3-メチルシトシン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、N⁶-メチルアデニン、7-メチルグアニン、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メチルカルボニルメチルウラシル、5-メチルオキシウラシル、5-メチル-2-チオウラシル、2-メチルチオ-N⁶-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸、2-チオシトシン、プリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノプリン、イソグアニン、インドール、イミダゾール、キサンチンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。但し、B^Pに係る核酸塩基のアミノ基または水酸基は保護されていてもよい。

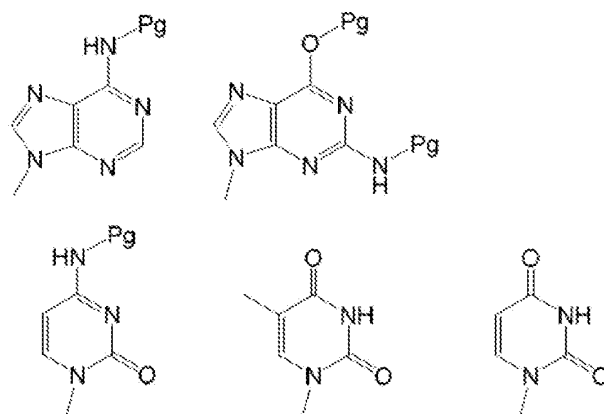
「保護されていてもよい核酸塩基」は、保護されていない「核酸塩基」および保護されている「核酸塩基」の両方を包含し、例えば、アミノ基および/または水酸基が保護されていないまたは保護されている、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、シトシン、チミン、ウラシルなどが挙げられる。

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

モイル、メチルフェニルカルバモイル、1-ピロリジニルカルバモイル、モルホリノカルバモイル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジル、4-[(ジメチルアミノ)カルボキシ]ベンジル、4-(フェニルカルボキシ)ベンジルを挙げることができる(例えば、国際公開公報第2009/064471A1を参照。)。水酸基の保護基としては、2-シアノエチル、4-ニトロフェネチル、4-(tert-ブチルカルボキシ)ベンジルが好ましい。グアニンの6位水酸基の保護基は、2-シアノエチルが好ましい。

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

[化28]



[式中、Pgは保護基を示す]。

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

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

「長鎖アルキル-カルボニル」および「長鎖アルキルオキシ」の「長鎖アルキル」部分は、前記「長鎖アルキル」と同じものを挙げることができる。

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

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

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

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

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

「C₁₋₆アルコキシ」は、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のアルコキシを示し、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシを挙げることができる。

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

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

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

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

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

₆アルキル」、「モノ（塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル）アミノ」、「ジ（塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ-C₁₋₆アルキル）アミノ」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同じものを挙げることができる。

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

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

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

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

「アリール」は、例えば、フェニルを挙げることができる。

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

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

コポリマー、ポリスチレン系樹脂、ポリアクリルアミド系樹脂を挙げることができる。

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

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

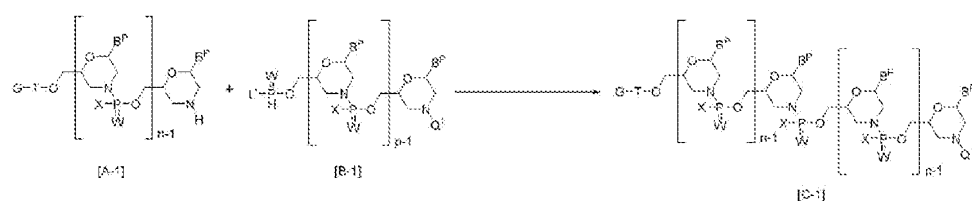
「架橋のないスチレンポリマー」としては、例えば、ジビニルベンゼンで架橋されていないポリスチレンでポリエチレングリコール等のスペーサーを持つ誘導体（TentaGelシリーズ、ArgoGelシリーズ）を挙げることができる。

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

[0025] ＜伸長反応＞

本発明の一態様は、式[A-1]の化合物と、式[B-1]の化合物とを反応させて、式[C-1]の化合物を得る方法：

[化29]



[式中、 B^p 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、 L' 及び p は、前記と同義である]であり、そして

工程（１）：縮合及び

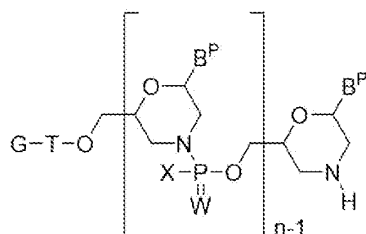
工程（２）：酸化的アミノ化

を含むことができる。

[0026] 本発明の一態様は、

式 [A-1] :

[化30]

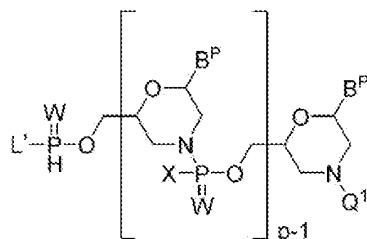


[A-1]

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物と、式 [B-1] :

[化31]



[B-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 L' 、及び p は、前記と同義である]

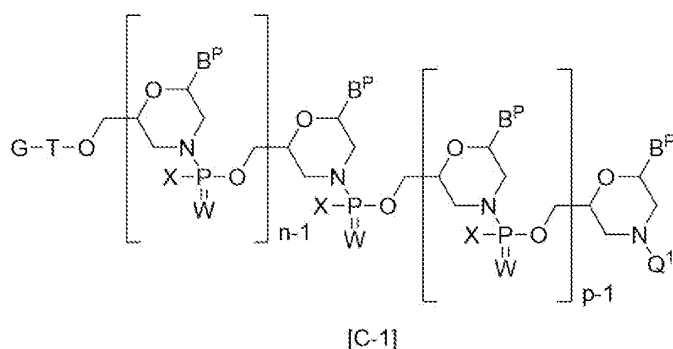
の化合物とを、

工程 (1) : 塩基の存在下、リン試薬 1、リン試薬 2、及びオニウム試薬
からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして

工程 (2) : 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式 [C-1] :

[化32]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
を得る方法である。

[0027] <工程(1)：縮合>

[0028] <工程(1)の縮合剤>

本発明の一態様において、前記縮合剤は、リン試薬1、リン試薬2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つを使用することができる。

[0029] <工程(1)の縮合剤の具体例>

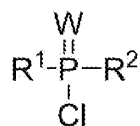
本発明の一態様において、前記縮合剤は、リン試薬1、リン試薬2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つを使用することができ、例えば、クロロリン酸ジフェニル、クロロリン酸ビス(2,6-ジメチルフェニル)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド、PyBroP(ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、PyBOP(ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム)、PyClOp(クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、PyAOP((7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、PyNTP(3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-1-イルートリス(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、HATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)]

メチレン]－1H－1, 2, 3－トリアゾロ[4, 5－b]ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスファート)、COMU((1－シアノ－2－エトキシ－2－オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロホスファート)、HBTU(1－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－1H－ベンゾトリアゾリウム3－オキシドヘキサフルオロホスファート)、BOI(2－(ベンゾトリアゾール－1－イル)オキシ－1, 3－ジメチルイミダゾリジニウムヘキサフルオロホスファート)、DMINTP(1－(1', 3'－ジメチル－1H－イミダゾール－2'－イル)－3－ニトロ－1, 2, 4－トリアゾールヘキサフルオロホスファート)であり、好ましくは、クロロリン酸ジフェニル、クロロリン酸ビス(2, 6－ジメチルフェニル)、PyBroP、BOIであり、更に好ましくは、クロロリン酸ジフェニル、クロロリン酸ビス(2, 6－ジメチルフェニル)、PyBroPである。

[0030] 本発明の一態様において、リン試薬1は、

式[P－2]：

[化33]



[式中、

Wは、酸素原子または硫黄原子であり；

R¹及びR²は、同一又は異なって、場合により置換されている芳香族環－O－及び場合により置換されている複素環からなる群より選択され、好ましくはフェニル、2, 6－ジメチルフェニル及び、2－オキソオキサゾリジドからなる群より選択される]

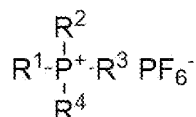
の化合物であり、好ましくはクロロリン酸ジフェニル、クロロリン酸ビス(2, 6－ジメチルフェニル)、及びビス(2－オキソ－3－オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドから選択される一つであり、更に好ましくはクロ

ロリン酸ジフェニル、クロロリン酸ビス（2，6－ジメチルフェニル）である。

[0031] 本発明の一態様において、リン試薬2は、

式[P－3]：

[化34]



[式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一又は異なって、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、場合により置換されている環状 C_{1-6} アミノ、場合により置換されている芳香族アミノ、場合により置換されている芳香環、及び場合により置換されている複素環－O－からなる群より選択されるか、或いは、

R^1 及び R^2 は、それらが結合するリン原子と一緒に、場合により置換されている環構造を形成し、そして R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、場合により置換されている環状 C_{1-6} アミノ、場合により置換されている芳香族アミノ、場合により置換されている芳香環、及び場合により置換されている複素環－O－からなる群より選択され、

好ましくは、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、場合により置換されている環状 C_{1-6} アミノであり、そして R^4 は、ハロゲン、場合により置換されている芳香族アミノ、又は場合により置換されている複素環－O－であり、

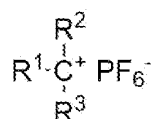
更に好ましくは、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、ピロリジルであり、そして R^4 は、クロロ、ブロモ、ベンゾトリアゾール－1－イルオキシ、7－アザベンゾトリアゾール－1－イルオキシ、又は3－ニトロ－1，2，4－トリアゾール－1－イルである]の化合物であり、好ましくは、PyBroP、PyBOP、PyClOp、PyAOP、PyNTPから選択される一つであり

、更に好ましくは、PyBroPである。

[0032] 本発明の一態様において、オニウム試薬は、

式 [O] :

[化35]



[式中、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、同一又は異なって、ハロゲン、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、場合により置換されている環状C₁₋₆アミノ、場合により置換されている芳香族アミノ、場合により置換されている芳香環、場合により置換されている複素環-O-、及び場合により置換されているC₁₋₆アルキリデンアミノオキシからなる群より選択されるか、或いは、

R¹及びR²は、それらが結合する炭素原子と一緒に、環構造を形成し、そしてR³は、ハロゲン、C₁₋₆アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、場合により置換されている環状C₁₋₆アミノ、場合により置換されている芳香族アミノ、場合により置換されている芳香環、及び場合により置換されている複素環-O-からなる群より選択され、

好ましくは、R¹及びR²は、同一又は異なって、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ及び場合により置換されている環状C₁₋₆アミノからなる群より選択され、そしてR³は、場合により置換されている複素環-O-、又は場合により置換されているC₁₋₆アルキリデンアミノオキシであり、或いは、

R¹及びR²は、それらが結合する炭素原子と一緒に、環構造を形成し、そして場合により置換されている芳香族アミノであり、

更に好ましくは、R¹及びR²は、ジメチルアミノであり、R³は、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) 又はO- (ベンゾトリアゾール-1-イル) であり、或いは

R¹は、ジメチルアミノであり、R²は、モルホリノであり、そしてR³は、1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシである]の化合物であり、好ましくは、HATU、COMU、HBTU、BOI、DMINTPから選択される一つであり、更に好ましくはBOIある。

[0033] <工程(1)の塩基>

本発明の一態様において、前記塩基は、一級アミン、二級アミン、三級アミン、環状アミン、及び芳香族アミンからなる群より選択される少なくとも一つであり、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-エチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、N-メチルイミダゾール、N,N-ジメチルイミダゾール又は1-ベンジルイミダゾールであり、好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルイミダゾール、又は1-ベンジルイミダゾールであり、更に好ましくは、ピリジン又はN-メチルイミダゾールである。

[0034] <工程(1)の縮合剤と塩基の組み合わせ>

本発明の一態様において、前記縮合剤と前記塩基の組み合わせは、特に限定されないが、例えば、クロロリン酸ジフェニルとピリジン、クロロリン酸ジフェニルとN-メチルイミダゾール、クロロリン酸ビス(2,6-ジメチルフェニル)とピリジン、クロロリン酸ビス(2,6-ジメチルフェニル)とN-メチルイミダゾール、PyBroPとピリジン、PyBroPとN-メチルイミダゾール、PyBroPとジイソプロピルエチルアミン、及びBOIとジイソプロピルエチルアミンであり、好ましくは、クロロリン酸ジフェニルとピリジン、クロロリン酸ジフェニルとN-メチルイミダゾール、クロロリン酸ビス(2,6-ジメチルフェニル)とピリジン、クロロリン酸ビス(2,6-ジメチルフェニル)とN-メチルイミダゾール、PyBroPとピリジン、PyBroPとN-メチルイミダゾール、PyBroPとジイソプロピルエチルアミン、更に好ましくは、クロロリン酸ジフェニルとピリジン、クロロリン酸ジフェニルとN-メチルイミダゾール、クロロリン酸ビス(2,6-ジメチルフェニル)とN-メチルイミダゾール、PyBroP

とN-メチルイミダゾール、PyBropとジイソプロピルエチルアミンである。

[0035] <工程(1)の縮合剤の使用量>

本発明の一態様において、前記縮合剤を、前記式[B-1]の化合物に対して、例えば、0.5~100モル当量、好ましくは、1~50モル当量、更に好ましくは、2~20モル当量の範囲内で使用することができる。

[0036] <工程(1)の塩基の使用量>

本発明の一態様において、前記塩基を、前記式[A-1]の化合物に対して、例えば、1~100モル当量、好ましくは、2~50モル当量、更に好ましくは、2~40モル当量の範囲内で使用することができる。

[0037] <工程(1)の反応溶媒>

本発明の一態様において、前記工程(1)において使用される溶媒は、特に限定されることなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチルからなる群より選択される少なくとも一つを使用することができる。

[0038] <工程(1)の反応温度>

本発明の一態様において、前記工程(1)の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、-10~80℃、好ましくは、0~60℃、更に好ましくは、10~40℃である。

[0039] <工程(1)の反応時間>

本発明の一態様において、前記工程(1)の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、1分~12時間、好ましくは、2分~4時間、更に好ましくは、5分~2時間である。

[0040] <(2): 酸化的アミノ化>

[0041] <工程(2)の酸化剤>

本発明の一態様において、前記酸化剤は、リン原子を酸化することができる、特に限定されることなく、例えば、ヨウ素、四塩化炭素であり、好ましくは、ヨウ素のジクロロメタン溶液、ヨウ素のクロロホルム溶液、ヨウ素

のテトラヒドロフラン溶液であり、更に好ましくは、ヨウ素のテトラヒドロフラン溶液である。

[0042] <工程（２）の酸化剤の使用量>

本発明の一態様において、前記縮合剤を、前記式〔B－１〕の化合物に対して、例えば、０．５～１００モル当量、好ましくは、１～５０モル当量、更に好ましくは、２～１０モル当量の範囲内で使用することができる。

[0043] <工程（２）の有機アミン>

本発明の一態様において、前記有機アミンは、特に限定されることなく、例えば、一級アミン、二級アミン、三級アミン、環状アミン、及び芳香族アミンからなる群より選択される少なくとも一つであり、例えば、ジメチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、ピロリジン、N－メチルピペラジン、又はモルホリンであり、好ましくは、ジメチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、ピロリジンであり、更に好ましくは、ジメチルアミンである。

[0044] <工程（２）の有機アミンの使用量>

本発明の一態様において、前記有機アミンを、前記式〔B－１〕の化合物に対して、例えば、１～２００モル当量、好ましくは、２～１００モル当量、更に好ましくは、２～５０モル当量の範囲内で使用することができる。

[0045] <工程（２）の反応溶媒>

本発明の一態様において、前記工程（２）において使用される溶媒は、特に限定されることなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチルからなる群より選択される少なくとも一つを使用することができる。

[0046] <工程（２）の反応温度>

本発明の一態様において、前記工程（２）の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、－１０～８０℃、好ましくは、０～６０℃、更に好ましくは、０～４０℃である。

[0047] <工程（２）の反応時間>

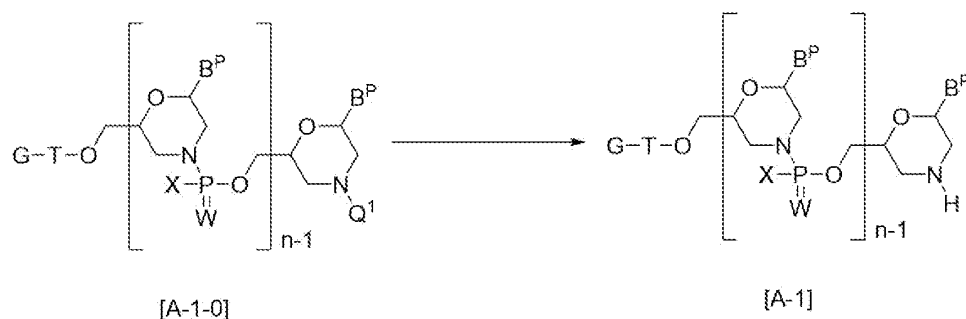
本発明の一態様において、前記工程（１）の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、１分～４時間、好ましくは、２分～２時間、更に好ましくは、２分～１時間である。

[0048] <式〔Ａ－１〕の化合物>

[0049] <式〔Ａ－１〕の化合物の合成>

本発明の一態様は、式〔Ａ－１－０〕の化合物より、式〔Ａ－１〕の化合物を得る方法

[化36]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、及び n は、前記と同義である上記の通りであり、そして

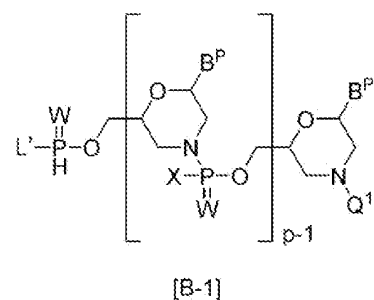
n は、１～５０の整数、好ましくは１～３０の整数、更に好ましくは１～２５の整数、最も好ましくは１～１５の整数である]を含む。

[0050] 式〔Ａ－１－０〕の化合物は、当該技術分野で公知の方法を使用して合成してもよい。

[0051] <式〔Ｂ－１〕の化合物>

[0052] 本発明の一態様は、 $p = 1$ である、式〔Ｂ－１〕：

[化37]



の化合物、例えば、以下の表 1 に記載の化合物を含む。

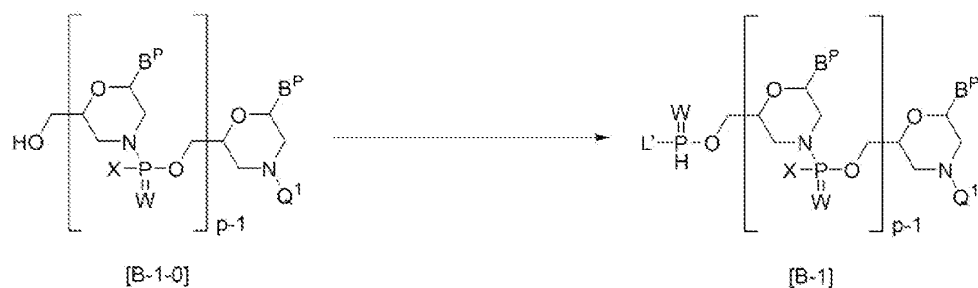
[0053] [表1]

略号	化学構造	略号	化学構造
mor A- HP		mor A- HP 2	
mor C- HP		mor C- HP 2	
mor U- HP		mor T- HP	
mor G- HP		mor G- HP 2	
mor G- HP 3			

[0054] <式 [B-1] の化合物を得る方法>

本発明の一態様は、式 [B-1-0] の化合物より、式 [B-1] の化合物を得る方法：

[化38]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 L' 、及び p は、前記と同義である]

であり、そして

工程（１）：ホスホネート化

工程（２）：加水分解、及び

場合により工程（３）：イオン交換

を含むことができる。

[0055] 式 [B-1-0] の化合物は、当該技術分野で公知の方法を使用して合成してもよい。

[0056] $p = 1$ である、式 [B-1-0] の化合物の具体例としては、例えば、以下の表 3 に記載の化合物を挙げることができる。

[0057]

[表2]

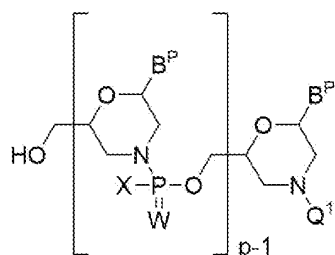
経号	化学構造	経号	化学構造
mor A-OH		mor A-OH 2	
mor C-OH		mor C-OH 2	
mor U-OH		mor T-OH	
mor G-OH		mor G-OH 2	
mor G-OH 3			

[0058] <工程（１）：ホスホネート化>

本発明の一態様は、

式 [B-1-0] :

[化39]



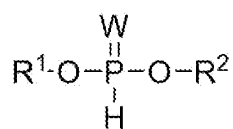
[B-1-0]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を、

式 [P-1] :

[化40]

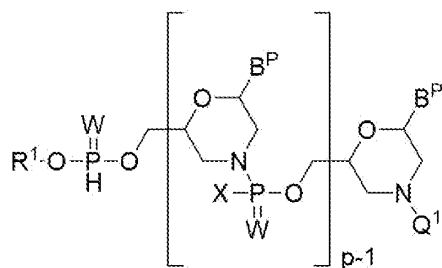


[式中、 W は、酸素原子又は硫黄原子であり、そして R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、 H 、場合により置換されている C_{1-6} アルキル、場合により置換されているフェニル、 $PH(=O)-OH$ からなる群より選択される]

の化合物及び塩基で処理して、

式 [B-1'-0] :

[化41]



[B-1'-0]

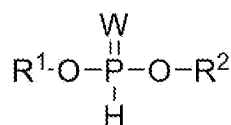
[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 R^1 、及び p は、前記と同義である]

の化合物とする工程を含む。

[0059] <工程（１）のホスホニル化試薬>

本発明の一態様において、式〔P－１〕：

[化42]



[式中、Wは、上記の通りであり、そしてR¹及びR²は、同一又は異なって、H、場合により置換されているC₁₋₆アルキル、場合により置換されているフェニル、PH(=O)-OHからなる群より選択され、好ましくは、R¹は、H、場合により置換されているC₁₋₆アルキル、又は場合により置換されているフェニルであり、R²は、場合により置換されているC₁₋₆アルキル、又は場合により置換されているフェニル、又はPH(=O)-OHであり、更に好ましくは、R¹及びR²は、フェニルである。]

の化合物は、好ましくは、亜リン酸ジフェニル、亜リン酸、ビス（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－イル）ホスホナート、又はジホスホン酸であり、更に好ましくは、亜リン酸ジフェニルである。

[0060] <工程（１）の塩基>

本発明の一態様において、前記塩基は、一級アミン、二級アミン、三級アミン、環状アミン、及び芳香族アミンからなる群より選択される少なくとも一つであり、例えば、N－エチルモルホリン、ピリジン、トリエチルアミン、N－メチルイミダゾールであり、好ましくは、N－エチルモルホリン又はピリジンであり、更に好ましくは、N－エチルモルホリンである。

[0061] <工程（１）のホスホニル化試薬と塩基の組み合わせ>

本発明の一態様において、前記ホスホニル化試薬と前記塩基の組み合わせは、特に限定されないが、例えば、亜リン酸ジフェニルとN－エチルモルホリン、亜リン酸ジフェニルとピリジン、亜リン酸ジフェニルとN－メチルイミダゾール、亜リン酸とピリジンであり、好ましくは、亜リン酸ジフェニルとN－エチルモルホリン、亜リン酸ジフェニルとピリジンであり、更に好ま

しくは、亜リン酸ジフェニルとN-エチルモルホリンである。

[0062] <工程(1)のホスホニル化試薬の使用量>

本発明の一態様において、前記式[P-1]の化合物を、前記式[B-1-0]の化合物に対して、例えば、1~100モル当量、好ましくは、1~40モル当量、更に好ましくは、2~20モル当量の範囲内で使用することができる。

[0063] <工程(1)の塩基の使用量>

本発明の一態様において、前記塩基を、前記式[B-1-0]の化合物に対して、例えば、1~100モル当量、好ましくは、1~40モル当量、更に好ましくは、4~40モル当量の範囲内で使用することができる。

[0064] <工程(1)の反応溶媒>

本発明の一態様において、前記工程(1)において使用される溶媒は、特に限定されることなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチルからなる群より選択される少なくとも一つを使用することができる。

[0065] <工程(1)の反応温度>

本発明の一態様において、前記工程(1)の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、-10~60℃、好ましくは、0~50℃、更に好ましくは20~50℃である。

[0066] <工程(1)の反応時間>

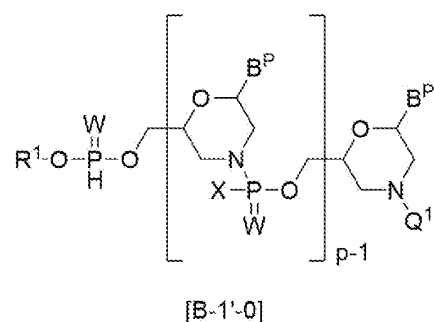
本発明の一態様において、前記工程(1)の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、5分~24時間、好ましくは、10分~18時間、更に好ましくは30分~12時間である。

[0067] <工程(2):加水分解>

本発明の一態様は、

式[B-1'-0]:

[化43]



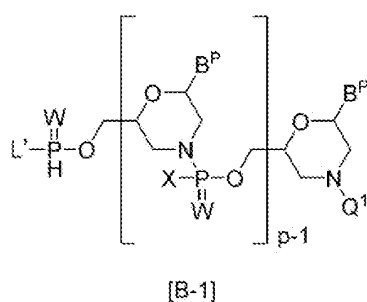
[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 R^1 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を、

加水分解溶液で処理して、

式 [B-1] :

[化44]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、 L' は、 OH 、 $-O-N^+H$ (脂肪族アミン)、 $-O-N^+H$ (環状アミン)、又は $-O-N^+H$ (芳香族アミン) である]

の化合物を得る工程を含む。

本発明の一態様において、式 [B-1] 中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、 L' が、 $-O-N^+H$ (脂肪族アミン)、 $-O-N^+H$ (環状アミン)、又は $-O-N^+H$ (芳香族アミン) であるとき、式 [B-1] の化合物は、その脂肪族アミン塩、環状アミン塩、又は芳香族アミン塩であり、例えば、式 [B-1] の化合物 [ここで、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、 L' が OH である] が、脂肪族アミン、環状アミン

、又は芳香族アミンと形成する塩である。

本発明の一態様において、式 [B-1] 中、B^P、Q¹、W、X、及びpは、前記と同義であり、L' は、好ましくは-O-N⁺H (C₁₋₆アルキル)₃又は-O-N⁺H (環状アミン) であり、-O-N⁺H (C₁₋₆アルキル)₃は、例えば-O-N⁺H (CH₂CH₃)₃であり、-O-N⁺H (環状アミン) は、例えば-O- (HDBU)⁺であり、DBUは、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エンである。

[0068] <工程 (2) の加水分解溶液>

本発明の一態様において、前記加水分解溶液は、例えば、脂肪族アミン (一級アミン、二級アミン、三級アミン)、環状アミン、及び芳香族アミンからなる群より選択される少なくとも一つの塩基を含む水溶液である。ここで、脂肪族アミンは、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、環状アミンは、例えば、ジアザビシクロウンデセン (DBU: 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン)、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、芳香族アミンは、例えば、ピリジン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール等が挙げられる。

[0069] 本発明の一態様において、前記加水分解溶液は、例えば、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン、N-メチルイミダゾール、N-メチルモルホリンからなる群より選択される少なくとも一つの塩基を含む水溶液であり、好ましくは前記塩基及び二酸化炭素が溶解した水溶液であり、更に好ましくは、炭酸水素トリエチルアンモニウム水溶液又は炭酸水素ジアザビシクロウンデセン水溶液である。

[0070] <工程 (2) の加水分解溶液の使用量>

本発明の一態様において、前記加水分解溶液は、前記式 [B-1'-0] の化合物に対して、例えば、1~100モル当量、好ましくは、1~50モル当量、更に好ましくは、2~20モル当量の範囲内で使用することができる。

[0071] <工程（２）の反応溶媒>

本発明の一態様において、前記工程（２）において使用される溶媒は、特に限定されることなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチルからなる群より選択される少なくとも一つを使用することができる。

[0072] <工程（２）の反応温度>

本発明の一態様において、前記工程（２）の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、－１０～６０℃、好ましくは０～４０℃、更に好ましくは０～３０℃である。

[0073] <工程（２）の反応時間>

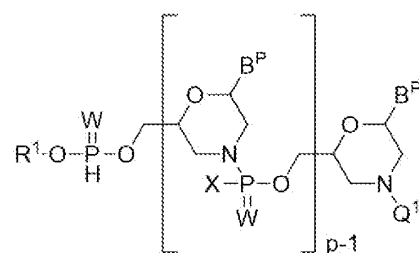
本発明の一態様において、前記工程（２）の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、１分～２４時間、好ましくは１０分～１２時間、更に好ましくは１０分～２時間である。

[0074] <工程（３）：イオン交換>

本発明の一態様は、

式〔Ｂ－１’－０〕：

[化45]



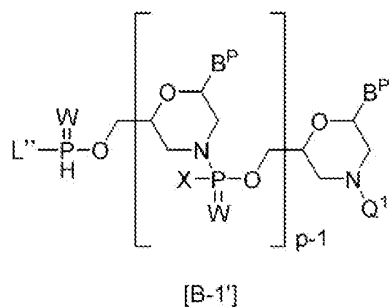
[B-1'-0]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 R^1 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を、加水分解溶液で処理して、

式〔Ｂ－１’〕：

[化46]

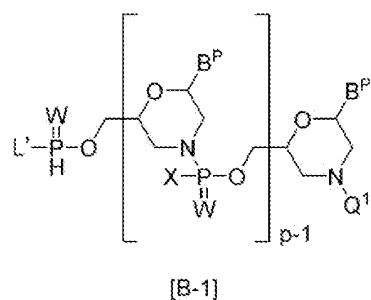


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、 L'' は、 $O-N^+H$ (C_{1-6} アルキル)₃である]

の化合物を、更に、加水分解溶液で処理して、

式 [B-1] :

[化47]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、 L' は、 $-O-N^+H$ (環状アミン) であり、 $-O-N^+H$ (環状アミン) は、例えば $-O^-(HDBU)^+$ である]

の化合物を得る工程を含む。

[0075] <工程 (3) の加水分解溶液>

本発明の一態様において、前記加水分解溶液は、例えば、環状アミンを含む水溶液であり、好ましくは、環状アミン及び二酸化炭素が溶解した水溶液であり、更に好ましくは、炭酸水素ジアザビスクロウンデセン水溶液である。

。

[0076] <工程 (3) の加水分解溶液の使用量>

本発明の一態様において、前記加水分解溶液は、前記式〔B-1'-0〕の化合物又は前記式〔B-1'〕の化合物に対して、例えば、1～50モル当量、好ましくは、1～50モル当量、更に好ましくは、2～20モル当量の範囲内で使用することができる。

[0077] <工程（3）の反応溶媒>

本発明の一態様において、前記工程（3）において使用される溶媒は、特に限定されることなく、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチルからなる群より選択される少なくとも一つを使用することができる。

[0078] <工程（3）の反応温度>

本発明の一態様において、前記工程（3）の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、-10～60℃、好ましくは0～40℃、更に好ましくは0～30℃である。

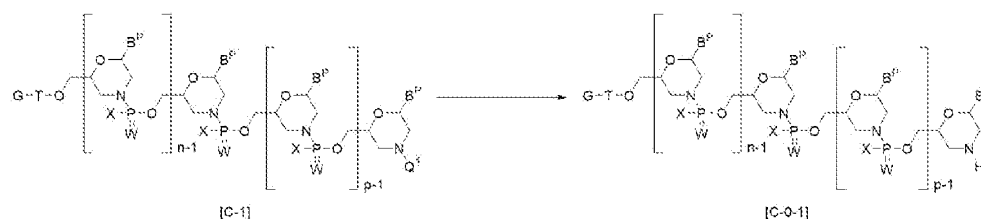
[0079] <工程（3）の反応時間>

本発明の一態様において、前記工程（3）の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、1分～24時間、好ましくは10分～12時間、更に好ましくは10分～2時間である。

[0080] <化合物〔C-1〕の分子内のQ¹の除去方法>

本発明の一態様は、式〔C-1〕の化合物より、Q¹を除去して、式〔C-0-1〕の化合物を得る方法：

[化48]

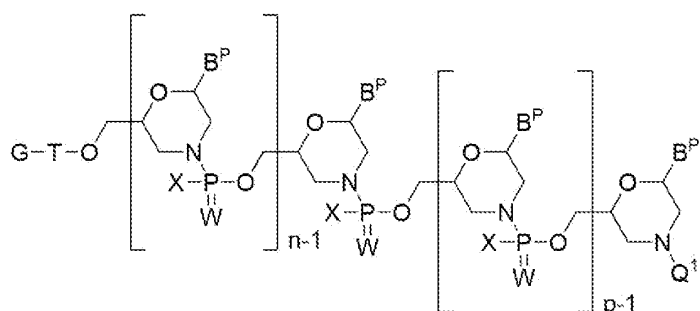


[式中、B^P、W、X、G、T、n、及びpは、前記と同義であり、Q¹は酸性条件下で脱離可能な基であり、好ましくは、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、更に好ましくは、トリチルまたは

ジメトキシトリチルであり、最も好ましくは、トリチルである]を含む。

[0081] 本発明の一態様は、式 [C-1] :

[化49]

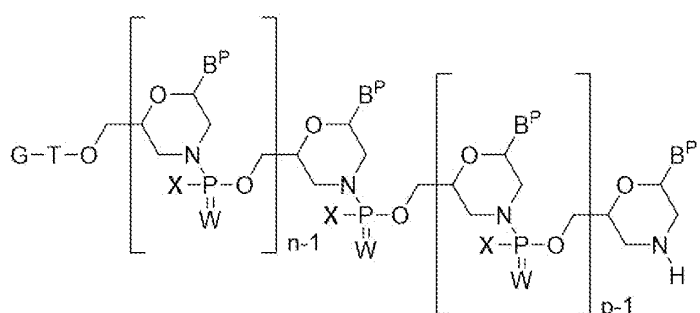


[C-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
の化合物を、酸のみ、又は酸及びスカベンジャーで処理して、

式 [C-0-1] :

[化50]



[C-0-1]

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]
の化合物を得る工程を含む。

[0082] <前記の酸： Q^1 除去試薬>

本発明の一態様において、前記の酸は、当該技術分野において通常使用される酸であれば特に限定されず、例えば、トリフルオロ酢酸、シアノピリジントリフルオロ酢酸塩、トリエチルアミントリフルオロ酢酸塩、シアノ酢酸、トリクロロ酢酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、

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

[0083] 本発明の一態様において、前記の酸は、例えば、市販の核酸合成用のデブロック溶液〔例えば、デブロック溶液－1，3 w/v %トリクロロ酢酸／ジクロロメタン溶液（富士フイルム和光純薬株式会社製）、Deblocking Mix 3% ジクロロ酢酸／ジクロロメタン溶液（グレンリサーチ社製）〕を使用することができる。

[0084] <前記の酸：Q¹除去試薬の使用量>

本発明の一態様において、前記酸は、前記式〔C-1〕の化合物に対して、例えば、1～500モル当量、好ましくは2～200モル当量、更に好ましくは2～50モル当量の範囲内で使用することができる。

[0085] <前記の酸：Q¹除去試薬の使用量>

本発明の一態様において、前記酸は、反応溶媒を用いて、例えば、1%～80%の範囲内の濃度になるように希釈することが適当であり、2%～50%の範囲内の濃度になるように希釈することが好ましい。

[0086] <前記のQ¹除去の反応溶媒>

本発明の一態様において、前記<Q¹除去>において使用される溶媒は、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本発明の一態様において、前記<Q¹除去>において使用される溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

本発明の一態様において、前記<Q¹除去>において使用される溶媒は、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1，1-ジクロロエタン、1，2-ジクロロエタン、1，1，2-トリクロロエタン、1，2-ジクロロエチレン、2，2，2-トリフルオロエタノールまたはそれらの混合溶媒であり、

好ましくは、クロロホルム、ジクロロメタン、及び2, 2, 2-トリフルオロエタノールからなる群より選択される一つである。

[0087] <前記のスカルベンジャー：Q¹除去試薬>

本発明の一態様において、前記スカルベンジャーは、例えば、エタノール、トリイソプロピルシラン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ピロール、インドール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、メタノール、アニソール、メルカプトエタノール、チオアニソールを挙げることができ、好ましくは、エタノール、トリイソプロピルシラン、及び2, 2, 2-トリフルオロエタノールからなる群より選択される一つである。

[0088] <前記のスカルベンジャー：Q¹除去試薬の使用量>

本発明の一態様において、前記スカルベンジャーは、前記式[C-1]の化合物に対して、例えば、1～100モル当量、好ましくは1～50モル当量、更に好ましくは1～20モル当量の範囲内で使用することができる。

[0089] <前記Q¹除去の反応温度>

本発明の一態様において、前記<Q¹除去>の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、-10～40℃、好ましくは、0～30℃、更に好ましくは、0～25℃である。

[0090] <前記Q¹除去の反応時間>

本発明の一態様において、前記<Q¹除去>の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、1分～24時間、好ましくは、10分～6時間、更に好ましくは、10分～2時間である。

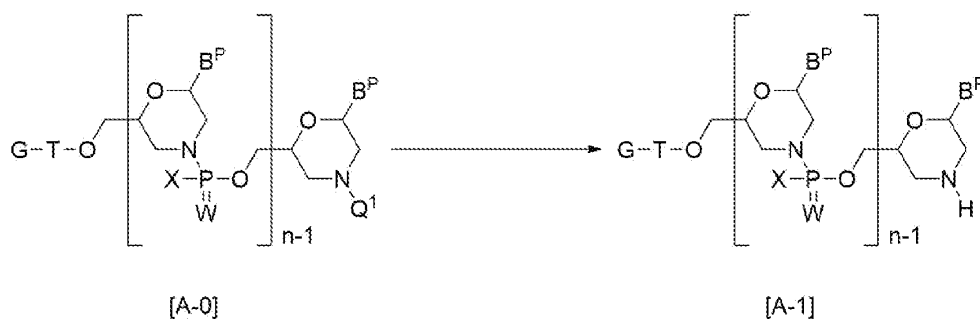
[0091] 本発明の一態様において、化合物[C-0-1]を製造する方法において、化合物[A-1]と化合物[B-1]とを縮合反応に付すことで製造される化合物[C-1]を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加することにより、Q¹の脱離反応を同一系内で本連続反応として実施することができる。

[0092] 本発明の一態様において、本連続反応において使用しうる溶媒は、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定されず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

[0093] 本発明の一態様において、本連続反応において使用しうる溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

[0094] 本発明の一態様は、式 [A-0] の化合物より、 Q^1 を除去して、式 [A-1] の化合物を得る方法：

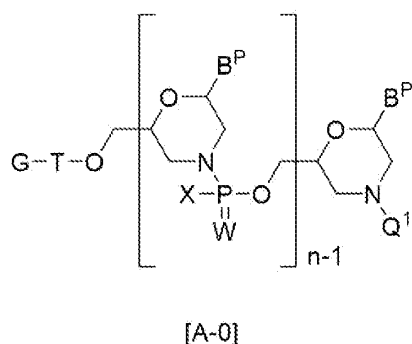
[化51]



[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である、 Q^1 は酸性条件下で脱離可能な基であり、好ましくは、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、更に好ましくは、トリチルまたはジメトキシトリチルであり、最も好ましくは、トリチルである] を含む。

[0095] 本発明の一態様は、式 [A-0]：

[化52]

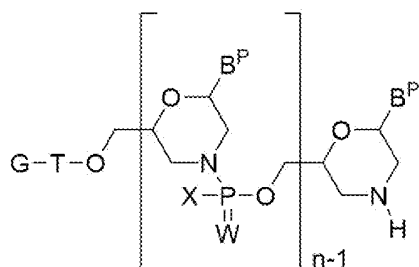


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、及び n は、前記と同義である]

の化合物を、酸のみ、又は酸及びスカベンジャーで処理して、

式 [A-1] :

[化53]



[A-1]

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、及び n は、前記と同義である]

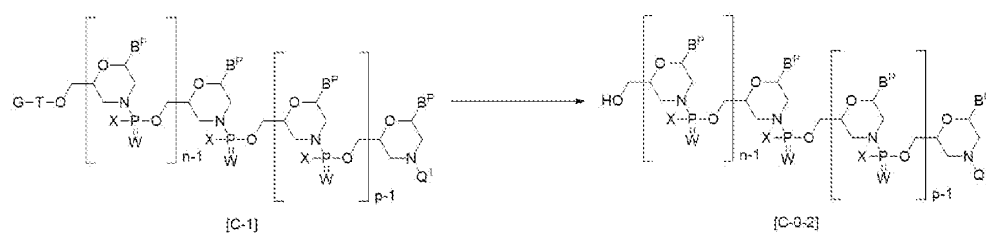
の化合物を得る工程を含む。

[0096] 本発明の一態様において、式 [A-0] の化合物より Q^1 を除去して、式 [A-1] の化合物を得る工程は、前記「化合物 [C-1] の分子内の Q^1 の除去方法」に記載した「酸」、「酸の使用量」、「スカベンジャー」、「スカベンジャーの使用量」、「反応溶媒」、「反応時間」、「反応温度」と同じものを使用することができる。

[0097] <水酸基の保護基の除去>

本発明の一態様は、式 [C-1] の化合物より、 $G-T$ を除去して、式 [C-0-2] の化合物を得る方法：

[化54]

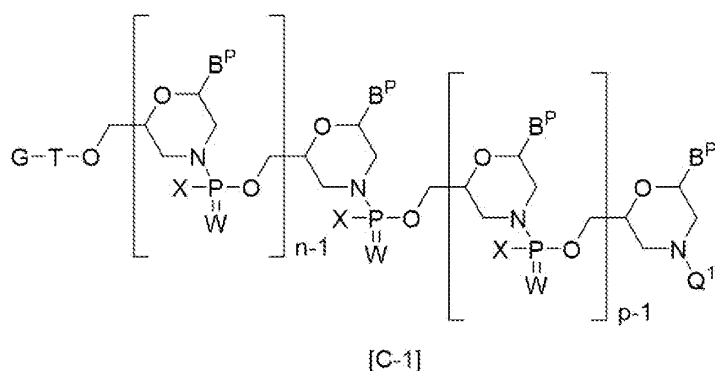


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

を含む。

[0098] 本発明の一態様は、式 [C-1] :

[化55]



[式中、 B^p 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、

G は、

(1) ケイ素置換基、

(2) 場合により置換されている C_{1-18} アルキルカルボニル、場合により置換されている C_{1-18} アルコキシカルボニル、長鎖アルキルカルボニル、または長鎖アルコキシカルボニル、

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

(4) 次の一般式 [7] :

[化56]



(式中、

* は T との結合位置を表し；

Z は

(1) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - オキシ、

(2) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー) - アミノ、

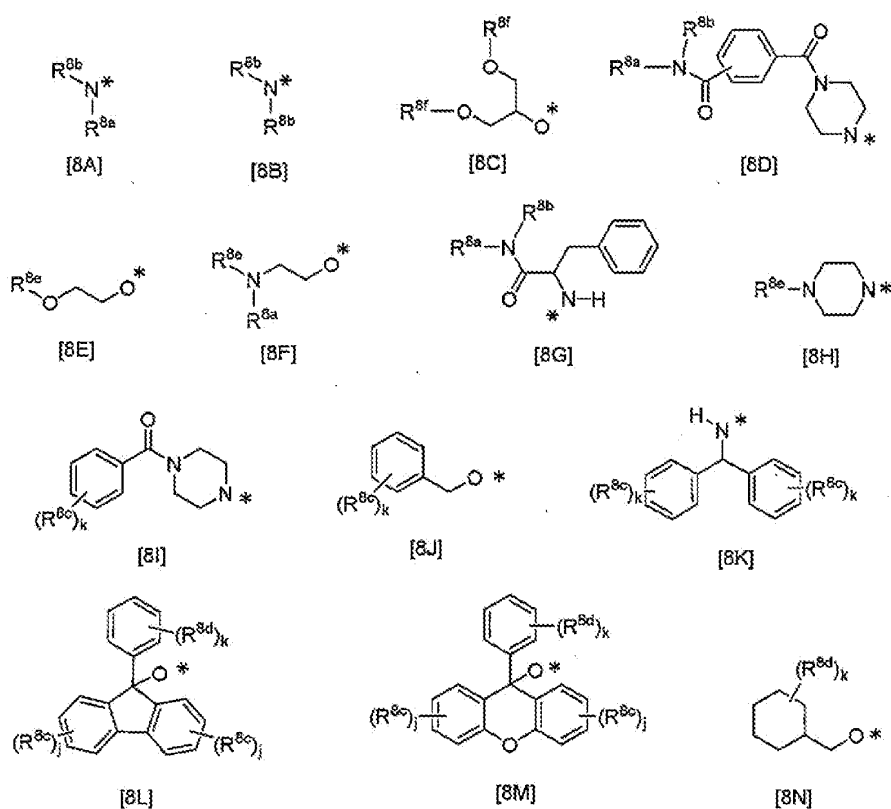
(3) 長鎖アルキルオキシ、1 個～5 個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイル、または 1 個～5 個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されて

いるベンジル、

(4) 固相担体、或いは

(5) 次の一般式 [8A] ~ [8N] :

[化57]



(式中、

*はLとの結合位置を表し；

j は0～4の整数を表し；

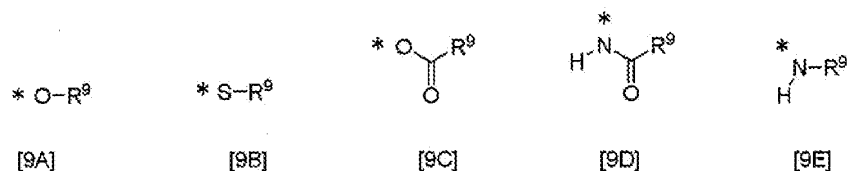
k は0～5の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c} は、それぞれ同一または異なって、次の一般式 [9A] ~ [9E] :

[化58]



(式中、

*は結合位置を表し；および

R^9 は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルを表す。)

で表される置換基を表し；

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

R^{8e} は

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

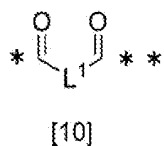
R^{8f} は、

- (1) 長鎖アルキル、
- (2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは
- (3) 長鎖アルケニル-カルボニルを表す。)

で表される置換基を表し；および

Lは一般式 [10] :

[化59]



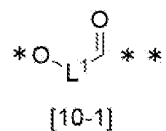
(式中、

*はZとの結合位置を表し；

＊＊はTとの結合位置を表し；および

L¹は置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンを表すか、又は一般式〔10-1〕：

[化60]



(式中、

*はZとの結合位置を表し；

＊＊はTとの結合位置を表し；および

L¹は置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンを表す。)

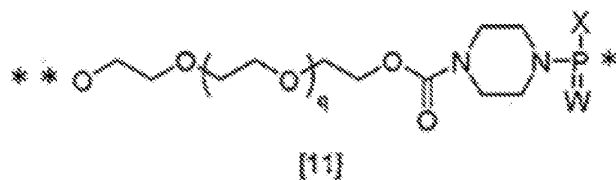
で表される置換基を表す。)

で表される置換基を表し；

nは、1～50の整数を表し；および

Tは、単結合または次の一般式 [1 1] :

[化61]



(式中、

XおよびWは、前記と同義であり；

*は上記一般式〔4 a〕～〔4 d〕の**0、*0または*Nとの結合位置を表し；

**はGとの結合位置を表し；および

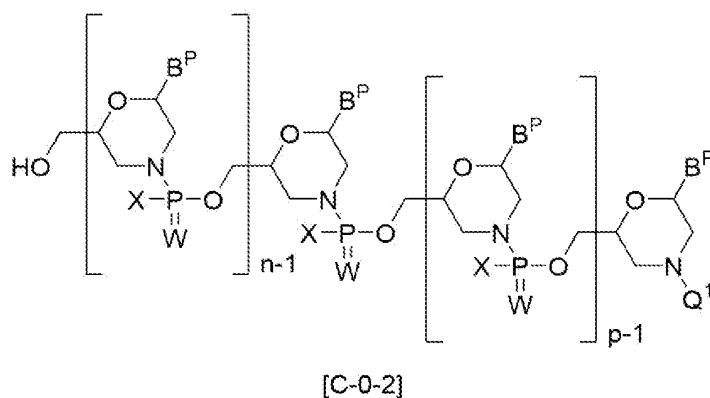
qは0～10の整数を表す。）

で表される置換基を表すが、Gがケイ素置換基である場合、Tは単結合である。]

の化合物を、水酸基の保護基の除去条件で処理して、

式〔C-0-2〕：

[化62]

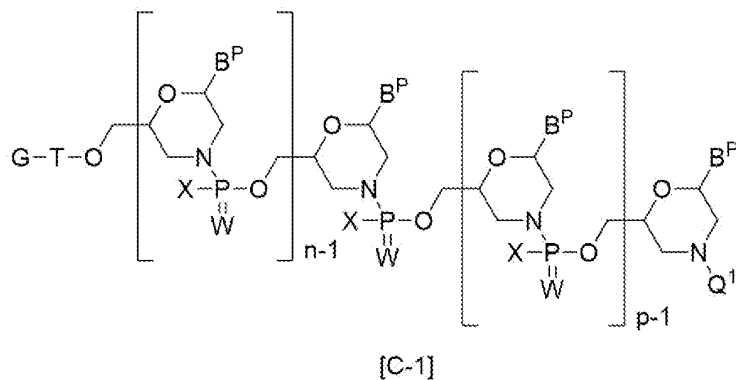


[式中、B^P、Q¹、W、X、n、及びpは、前記と同義である]

の化合物を得る工程を含む。

[0099] 本発明の一態様において、式〔C-1〕：

[化63]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、

G は、

(1) ケイ素置換基、

(2) 場合により置換されている C_{1-18} アルキルカルボニル、場合により置換されている C_{1-18} アルコキシカルボニル、長鎖アルキルカルボニル、または長鎖アルコキシカルボニル、或いは

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

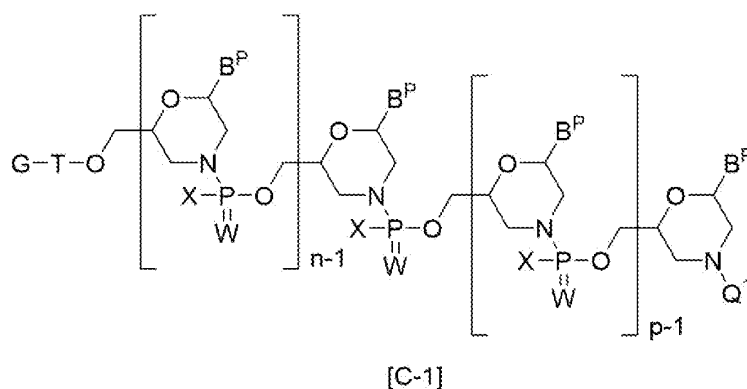
n は、1～50の整数を表し；および

T は、単結合である。]

の化合物である。

[0100] 本発明の一態様において、式[C-1]：

[化64]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義であり、

G は、

(4) 次の一般式[7]：

[化65]



(式中、

*は T との結合位置を表し；

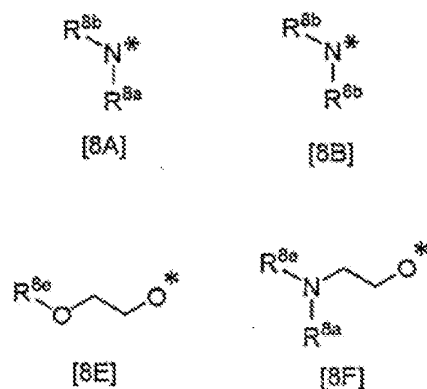
Zは

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

(4) 固相担体、或いは

(5) 次の一般式〔8A〕、〔8B〕、〔8E〕、〔8F〕：

[化66]



(式中、

*はLとの結合位置を表し；

R^{8a} は水素原子または C_{1-6} アルキルを表し；

R^{8b} は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8e} は

(1) 長鎖アルキル、

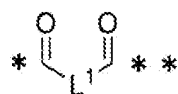
(2) 長鎖アルキル-カルボニルまたは

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

で表される置換基を表し；および

Lは一般式〔10〕：

[化67]



[10]

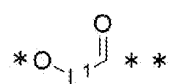
(式中、

*はZとの結合位置を表し；

**はTとの結合位置を表し；および

L¹は置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンを表すか、又は一般式〔10-1〕：

[化68]



[10-1]

(式中、

*はZとの結合位置を表し；

**はTとの結合位置を表し；および

L¹は置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンを表す。)

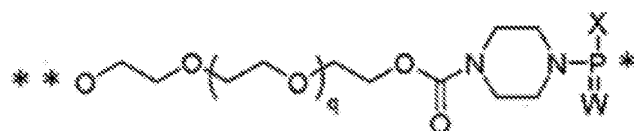
で表される置換基を表す。)

で表される置換基を表し；

nは、1～50の整数を表し；および

Tは、単結合または次の一般式〔11〕：

[化69]



[11]

(式中、

XおよびWは、前記と同義であり；

*は上記一般式〔4 a〕～〔4 d〕の**0、*0または*Nとの結合位置を表し；

**はGとの結合位置を表し；および

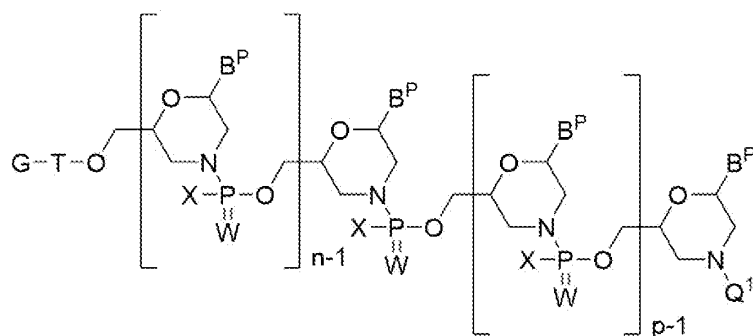
qは0～10の整数を表す。）

で表される置換基を表すが、Gがケイ素置換基である場合、Tは単結合である。]

の化合物である。

[0101] 本発明の一態様において、式〔C-1〕：

[化70]

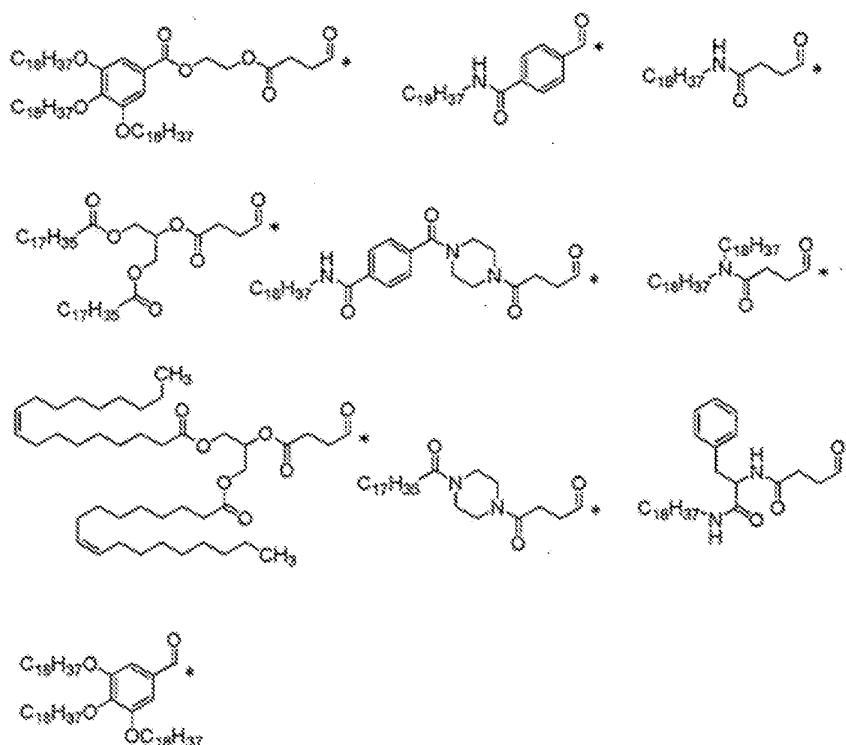


[C-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、W、X、n、及びpは、前記と同義であり、

Gは、下記の式：

[化71]



[式中、

＊はTとの結合位置を表す。] からの群より選択され；

Tが単結合である。]

の化合物である。

[0102] <前記の水酸基の保護基の除去条件>

本発明の一態様において、水酸基の保護基の除去条件は、前記式 [C-1] の化合物中の保護基の種類または性質に応じて選択することができ、水酸基の保護基の除去により、前記式 [C-0-2] の化合物を得ることができる。

[0103] 本発明の一態様において、水酸基の保護基の除去条件は、例えば、「Green's PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, 第4版、2006年」に記載されている水酸基の保護基の脱保護条件である。

[0104] 本発明の一態様において、水酸基の保護基は、Gが、（１）前記ケイ素置換基であり、そしてTが単結合である場合であり、該水酸基の保護基の除去条件は、例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することである。

[0105] 本発明の一態様において、水酸基の保護基は、Gが、
（２）場合により置換されているC₁₋₁₈アルキル-カルボニル、場合により置換されているC₁₋₁₈アルコキシ-カルボニル、長鎖アルキル-カルボニル、または長鎖アルコキシ-カルボニルであるか、或いは

（３）１個～５個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルであり、そしてTが単結合である場合であり、該水酸基の保護基の除去条件は、例えば、ナトリウムメトキシドで処理することである。

[0106] 本発明の一態様において、Gが、

（４）前記一般式〔７〕：

〔化72〕



（式中、Z、L、及び*は上記の通りである）の置換基であり、そしてTが単結合である場合、水酸基の保護基の除去条件は、例えば、（１）アンモニア水、（２）アンモニア水／エタノールまたは（３）アンモニア水とメチルアミン水溶液の混合溶液で処理することである。

[0107] <前記の水酸基の保護基の除去条件：試薬の使用量>

本発明の一態様において、試薬は、前記式〔C-1〕の化合物に対して、例えば、１～２００モル当量、好ましくは、２～１００モル当量、更に好ましくは、２～５０モル当量の範囲内で使用することができる。

[0108] <前記の水酸基の保護基の除去条件：反応溶媒>

本発明の一態様において、前記<水酸基の保護基の除去>において使用される溶媒は、当該技術分野において通常使用される溶媒であれば特に限定さ

れず、溶媒を単一で使用してもよく、また二つ以上の溶媒を混合して使用してもよい。

本発明の一態様において、前記＜水酸基の保護基の除去＞において使用される溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン、オクタン、ノナン、シクロヘキサン等の脂肪族系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。

[0109] ＜前記の水酸基の保護基の除去条件：反応温度＞

本発明の一態様において、前記＜水酸基の保護基の除去＞の反応温度は、特に限定されることなく、例えば、0～80℃、好ましくは、10～60℃、更に好ましくは、20～40℃である。

[0110] ＜前記の水酸基の保護基の除去条件：反応時間＞

本発明の一態様において、前記＜Q1除去＞の反応時間は、特に限定されることなく、例えば、10分～24時間、好ましくは、10分～12時間、更に好ましくは、30分～6時間である。

[0111] ＜最終脱保護、核酸化合物の単離工程について＞

化合物[C-1]がその分子内に保護基を有する場合には、保護基の種類または性質に応じた脱保護処理を実施することにより、全ての保護基が脱離された化合物を製造することができる。例えば、「Green's PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, 第4版、2006年」に記載されている脱保護方法に従い、化合物が有する全ての保護基を除去することができる。具体的には、例えば、(1)アンモニア水、(2)アンモニア水／エタノールまたは(3)アンモニア水とメチルアミン水溶液の混合溶液で処理することにより、化合物[C-1]がその分子内に有する置換基[6]および核酸塩基のアミノ基または水酸基の保護基を除去することができる。

また、例えば、前記「化合物[C-1]の分子内のQ¹の脱離方法」に記載

した「酸」と同じもの、または塩酸もしくは酢酸を適当な溶媒で希釈した溶液で処理することにより、化合物〔C-1〕の3'末端側のヌクレオシドの3'位のアミノ基の保護基に置換されている酸性条件下で除去可能な基を除去することができる。

[0112] <精製分離工程について>

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

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

また、イオン交換クロマトグラフィーを用いて所望の化合物を精製する場合には、例えば、1Mの食塩水と10mMの水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液または50mMのリン酸緩衝液の0.3Mの食塩水を使用することができる。

実施例

[0113] 以下に、参考例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。化合物名はソフトウェア（ChemDraw又はBIOVIA Draw）を使用して発生させた。

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

HPLCの条件：

生成物は0.5mgをアセトニトリルまたは20%水／アセトニトリルに溶解し、以下の条件でHPLC分析を行ない、変換効率は、HPLCにてUV＝264nmでの吸収によって得られるピーク面積の積分値を用いることにより算出した。

<ODS条件1>

Column: Waters XBridge C18 (2.5μm, 4.6×50mm), 60℃

検出波長：264nm

移動相A：20mM AcONH₄aq.

移動相B：MeCN

流速：0.75mL/min

グラジェント：40－95%B (0－15min) 95%B (15－24min) 40%B (24－30min)

<ODS条件2>

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

検出波長：264nm

移動相A：50mM TEAAaq

移動相B：MeOH

流速：0.75mL/min

グラジェント：70－95%B (0－20min) 95%B (20－26min) 75%B (26－35min)

<LC/MS条件1>

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

四重極飛行時間型質量分析計SYNAPT-MS (waters)

Column: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m,
2.1 $\times$ 50 mm (waters)

温度: 50°C

流速: 0.2 mL/min

移動相A: 10 mMアンモニア水

移動相B: MeCN

グラジエント: 50–95% B (4 min)

検出器1: UV 264 nm

検出器2: 四重極飛行時間型質量分析計

イオン化法: ESI+

測定範囲: 100–2000 m/z

<LC/MS条件2>

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

四重極飛行時間型質量分析計SYNAPT-MS (waters)

Column: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m,
2.1 $\times$ 50 mm (waters)

温度: 50°C

流速: 0.2 mL/min

移動相A: 10 mMアンモニア水

移動相B: MeOH

グラジエント: 70–95% B (4 min)

検出器1: UV 264 nm

検出器2: 四重極飛行時間型質量分析計

イオン化法: ESI+

測定範囲: 100–2000 m/z

<LC/MS条件3>

使用機器 Agilent 6100シリーズシングル四重極LC/MSシステム (Agilent)

Column: Waters XBridge C18 (3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm)

温度: 35°C

流速: 1.0 mL/min

移動相A: 20 mM 酢酸アンモニウム水溶液

移動相B: MeCN

グラジェント: 20–99% B (15 min)

検出器1: UV264 nm

検出器2: 四重極飛行時間型質量分析計

イオン化法: ESI+

測定範囲: 250–3000 m/z

[0114] 参考例1

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

[0115] 工程1 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 (以下、「G1-suc」という。)の製造

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

[0116] 工程2 4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-

1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル] メチル (以下、「G1-suc-morT-OFF」という。) の製造

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

[0117] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.90 (1H, bs) ; 7.25 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$) ; 5.72 (1H, dd, $J=9.6\text{ Hz}$, 2.6 Hz) ; 5.65 (1H, m) ; 4.14 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$) ; 3.98 (1H, m) ; 3.23 (2H, dd, $J=12.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz) ; 3.12 (2H, dd, $J=12\text{ Hz}$, 2.6 Hz) ; 2.95 (2H, dd, $J=12.8\text{ Hz}$, 1.8 Hz) ; 2.60~2.75 (4H, m) ; 2.47 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$) ; 1.95 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$) ; 1.48 (2H, m) 、 1.21~1.34 (29H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (+) : 593.36 (M+H) (LC/MS条件1)

[0118] 参考例1-1

参考例1と同様の方法で、

(1) <4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル] メチル> (G1-suc-morA-ON)、<4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル] メチル> (G1-suc-morA-OFF)

(2) <4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル] メチル> (G1-suc-morC-ON)、<4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル) モルホリン-2-イル] メチル> (G1-suc-morC-OFF)

(3) <4-(オクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸 [(2S, 6R)-6-(6-(2-シアノエトキシ)-2-(フェノキシアセトアミド)-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル] メチル> (G1-suc-morG-ON)、<4-(オクタデシルアミノ)-4-オ

キソブタン酸 [(2S, 6R) - 6 - (6 - (2 - シアノエトキシ) - 2 - (フェノキシアセトアミド) - 9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル] メチル> (G1-suc-morG-OFF)

を製造した。

[0119] 参考例2 コハク酸 { [(2S, 6R) - 6 - (5 - メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イル) モルホリン-2-イル] メチル} {2-オクタデカノイルオキシ-1- [(オクタデカノイルオキシメチル) エチル]} (以下、「G2-suc-morT-OFF」という。)

[0120] 工程1 4 - ((1, 3-ビス(ステアロイルオキシ) プロパン-2-イル) オキシ) - 4-オキソブタン酸 (以下、「G2-suc」という。) の製造

2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイル ジステアラート 1g (1.60mmol) にジクロロメタン (8mL) を加え、ついで無水コハク酸 176mg (1.76mmol)、4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン 293mg (2.40mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸2水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、G2-sucを得た (1.40g)。

[0121] 工程2 コハク酸 { [(2S, 6R) - 6 - (5 - メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4-トリチル-モルホリン-2-イル] メチル} {2-オクタデカノイルオキシ-1- [(オクタデカノイルオキシメチル) エチル]} (以下、「G2-suc-morT-ON」という。) の製造

G2-suc (900mg, 1.24mmol) と1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 277mg (1.45mmol) にジクロロメタン (5.2mL) を加え、ついでmorT-OH 500mg (1.03mmol)、4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン 132mg (1.09mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応

終了後、反応液に0.1 Mのリン酸2水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G2-suc-morT-ONを得た(1.09 g, 89%)。

[0122] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.04 (1H, s) ; 7.17~7.51 (15H, m) ; 6.98 (1H, s) ; 6.12 (1H, dd, $J=9.6$ Hz, 2.4 Hz) ; 5.25 (1H, m) ; 4.34~4.37 (1H, m) ; 4.26~4.30 (2H, m) ; 4.11~4.16 (2H, m) ; 4.00~4.08 (2H, m) ; 3.35 (1H, d, $J=11.2$ Hz) ; 3.10 (1H, d, $J=11.6$ Hz) ; 2.60 (4H, s) ; 2.30 (4H, t, $J=7.6$ Hz) ; 1.83 (3H, s) ; 1.38~1.44 (2H, m) ; 1.24 (60H, m) ; 0.87 (6H, t, $J=6.8$ Hz)

[0123] 工程3 G2-suc-morT-OFFの製造

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

[0124] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.04 (1H, bs) ; 7.24 (1H, s) ; 5.70 (1H, d, $J=2$ Hz) ; 5.21~5.26 (1H, m) ; 4.28~4.31 (2H, m) ; 4.13~4.17 (4H, m) ; 3.96~4.00 (1H, m) ; 3.11 (1H, dd, $J=12.4$, 2 Hz) ; 2.94 (1H, dd, $J=12.8$, 2.4 Hz) ; 2.57~2.65 (6H, m) ; 2.32 (4H, t, $J=7.6$ Hz) ; 1.95 (3H, s) ; 1.25 (60H, m) ; 0.88 (6H, t, $J=7$).

6 Hz)

[0125] 参考例3 [{(2S, 6R) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) モルホリン - 2 - イル} メチル] コハク酸1, 3 - ビス (オレオイルオキシ) プロパン - 2 - イル (以下, 「G3 - suc - morT - OFF」という。)

[0126] 工程1 [{(2S, 6R) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル} メチル] コハク酸1, 3 - ビス (オレオイルオキシ) プロパン - 2 - イル (以下, 「G3 - suc - morT - ON」という。) の製造

2 - ヒドロキシプロパン - 1, 3 - ジイルジオレートを原料に、参考例2の工程1と同様の方法で4 - ((1, 3 - ビス (オレオイルオキシ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 4 - オキソブタン酸 (以下, 「G3 - suc」という。) を製造した。ついで参考例2工程2と同様の方法でG3 - suc - morT - ONを製造した。

[0127] ^1H - NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (1H, s) ; 7.17 ~ 7.51 (15H, m) ; 6.99 (1H, s) ; 6.09 ~ 6.12 (1H, m) ; 5.29 ~ 5.38 (4H, m) ; 5.20 ~ 5.25 (1H, m) ; 4.33 ~ 4.37 (1H, m) ; 4.26 ~ 4.30 (2H, m) ; 4.12 ~ 4.16 (2H, m) ; 4.00 ~ 4.09 (2H, m) ; 3.35 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) ; 2.15 (1H, d, $J = 11.6$ Hz) ; 2.60 (4H, m) ; 2.30 (4H, t, $J = 7.2$ Hz) ; 1.97 ~ 2.02 (8H, m) ; 1.83 (3H, s) ; 1.57 ~ 1.61 (2H, m) ; 1.28 (44H, m) ; 0.89 (6H, t, $J = 6.8$ Hz)

[0128] 工程2 G3 - suc - morT - OFFの製造

参考例2工程3と同様の方法で製造した。

[0129] ^1H - NMR (CDCl_3) : δ 7.97 (1H, bs) ; 7.24 (1H, s) ; 5.69 ~ 5.72 (1H, m) ; 5.29 ~ 5.38 (4H, m)

; 5. 21 ~ 5. 25 (1 H, m) ; 4. 27 ~ 4. 31 (2 H, m) ; 4. 13 ~ 4. 17 (4 H, m) ; 3. 97 ~ 3. 99 (1 H, m) ; 3. 11 (1 H, d, J = 12 Hz) ; 2. 94 (1 H, d, J = 13. 2 Hz) ; 2. 57 ~ 2. 67 (4 H, m) 2. 31 (4 H, t, J = 7. 6 Hz) ; 1. 99 ~ 2. 00 (11 H, m) ; 1. 26 ~ 1. 29 (46 H, m) ; 0. 87 (6 H, t, J = 6. 8 Hz)

[0130] 参考例4 4-オキソ-4-(4-ステアロイルピペラジン-1-イル)ブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G4-suc-morT-OFF」という。)

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

ステアリン酸1. 68 g (5. 91 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1. 13 g (5. 91 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0. 79 g (5. 91 mmol)にテトラヒドロフラン26 mLを加え、ついでトリエチルアミン1. 45 mL (10. 7 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル1 g (5. 37 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-ステアロイルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(1. 64 g; 67%)。これにジクロロメタン18 mLを加え0℃で攪拌し、トリフルオロ酢酸2. 77 mL (36. 2 mmol)を0℃に加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、1-(ピペラジン-1-イル)オクタデカン-1-オンを得た(1. 30 g)。粗体1. 3 g (3. 70 mmol)にジクロロメタン18 mLを加え、ついで無水コハク酸0. 41 g (4. 10 mmol)、トリエ

チルアミン 0.77 mL (5.50 mmol) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応液を留去、残渣にアセトンを加えて室温で 16 時間スラリー洗浄した。不溶物を吸引ろ過で集め、アセトンで洗浄、乾燥し、G4-suc を得た (1.20 g)。

[0131] 工程 2 4-オキソ-4-(4-ステアロイルピペラジン-1-イル)ブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル(以下、「G4-suc-morT-ON」という。)の製造

G4-suc (982 mg, 2.17 mmol) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 555 mg (2.90 mmol) にテトラヒドロフラン (10 mL) を加え 70℃ で撹拌した。ついで morT-OH (1 g, 2.07 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 265 mg (2.17 mmol) を加え、70℃ で 30 分撹拌した。反応終了後、室温に放冷し、反応液に 0.1 M のリン酸 2 水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、G4-suc-morT-ON を得た (1.68 g, 89%)。

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.00 (1H, s) ; 7.16~7.50 (15H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.10 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$) ; 4.34~4.36 (1H, m) ; 4.04 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$) ; 3.57~3.64 (4H, m) ; 3.44~3.48 (4H, m) ; 3.32~3.34 (1H, m) ; 3.09~3.12 (1H, m) ; 2.60~2.64 (4H, m) ; 2.31 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) ; 1.82 (3H, s) ; 1.23~1.42 (32H, m) ; 0.86 (3H, t, $J=6.8$)

[0133] 工程 3 G4-suc-morT-OFF の製造

参考例 2 の工程 3 と同様の方法で製造した。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.32 (1H, bs) ; 7.23 (1H,

s) ; 5. 67 ~ 5. 70 (1H, m) ; 4. 12 ~ 4. 19 (2H, m) ; 3. 96 ~ 4. 01 (1H, m) ; 3. 47 ~ 3. 67 (8H, m) 3. 10 ~ 3. 13 (1H, m) ; 2. 95 ~ 2. 98 (1H, m) ; 2. 60 ~ 2. 72 (4H, m) ; 2. 33 (2H, t, J = 7. 2 Hz) ; 1. 95 (3H, s) ; 1. 25 ~ 1. 31 (32H, m) ; 0. 88 (3H, t, J = 7. 6 Hz)

[0135] 参考例5 4- (オクタデシルカルバモイル) 安息香酸 [(2S, 6R) - 6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル] メチル (以下、「G5-tpa-morT-OFF」という。)

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

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

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8. 24 (1H, s) ; 7. 97 (2H, d, J = 8 Hz) ; 7. 77 (2H, d, J = 8 Hz) ; 7. 17 ~ 7. 46 (15H, m) ; 6. 95 (1H, s) ; 6. 12 ~ 6. 16 (1H, m) ; 4. 49 ~ 4. 51 (1H, m) ; 4. 25 ~ 4. 33 (2H, m) ; 3. 42 ~ 3. 47 (2H, m) ; 3. 35 ~ 3. 38 (1H, m) ; 3. 21 ~ 3. 24 (1H, m) ; 1. 79 (3H, s) ; 1. 23 ~ 1. 44 (34H, m) ; 0. 86 (3H, t, J = 6. 8 Hz)

[0137] 工程2 G5-tpa-morT-OFFの製造

参考例2の工程3と同様の方法で製造した。

[0138] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8. 24 (1H, bs) ; 8. 11 (2H, d, J = 8. 4 Hz) ; 7. 84 (2H, d, J = 8. 4 Hz) ; 7. 24 (1H, s) ; 6. 14 ~ 6. 17 (1H, m) ; 5. 74 ~ 5. 77 (1

H, m) ; 4.40~4.45 (2H, m) ; 4.13~4.19 (1H, m) ; 3.45~3.50 (2H, m) ; 3.14~3.18 (1H, m) ; 3.05~3.08 (1H, m) ; 1.93 (3H, s) ; 1.26~1.41 (34H, m) ; 0.89 (3H, t, J=7.6 Hz)

[0139] 参考例6 4-(4-(4-(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G6-suc-morT-OFF」という。)

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

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

[0140] 工程2 4-[4-{4-(オクタデシルカルバモイル)ベンゾイル}ピペラジン-1-イル]-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル(以下、「G6-suc-morT-ON」という。)の製造

参考例2の工程2と同様の方法で製造した。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.08 (1H, bs) ; 7.81 (2H, d, J=7.6 Hz) ; 7.16~7.50 (17H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.08~6.10 (1H, m) ; 4.33~4.39 (1H, m) ; 4.02~4.04 (2H, m) ; 3.31~3.79 (11H, m) ; 3.08~3.11 (1H, m) ; 2.60~2.69 (4H, m) ; 1.81 (3H, s) ; 1.23~1.44 (34H, m) ; 0.86 (3H, t, J=6.4 Hz)

[0142] 工程3 G6-suc-morT-OFFの製造

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

[0143] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.05 (1H, bs) ; 7.79 (2H, d, $J=7.6$ Hz) ; 7.45 (2H, d, $J=7.6$ Hz) ; 7.23 (1H, s) ; 6.08~6.11 (1H, m) ; 5.67~5.69 (1H, m) ; 4.10~4.15 (2H, m) ; 3.96~3.99 (1H, m) ; 3.36~3.79 (8H, m) ; 3.08~3.11 (1H, m) ; 2.93~2.96 (1H, m) ; 2.57~2.70 (6H, m) ; 1.92 (3H, s) ; 1.23~1.38 (34H, m) ; 0.86 (3H, t, $J=7.2$ Hz)

[0144] 参考例 7 3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)安息香酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G7-morT-OFF」という。)

[0145] 工程 1 3, 4, 5-トリス(オクタデシルオキシ)安息香酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチル-モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G7-morT-ON」という。)の製造

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

[0146] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.90 (1H, bs) ; 7.12~7.45 (17H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.12~6.14 (1H, m)

) ; 4. 46 ~ 4. 51 (1 H, m) ; 4. 28 ~ 4. 32 (1 H, m) ;
 4. 16 ~ 4. 20 (1 H, m) ; 3. 90 ~ 4. 00 (6 H, m) ; 3.
 37 ~ 3. 40 (1 H, m) ; 3. 22 ~ 3. 25 (1 H, m) ; 1. 78
 ~ 1. 82 (5 H, m) ; 1. 23 ~ 1. 50 (96 H, m) ; 0. 86 (
 9 H, t, J = 6. 8 Hz)

[0147] 工程2 G7-morT-OFFの製造

参考例2の工程3と同様の方法で製造した。

[0148] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7. 98 (1 H, bs) ; 7. 22 (3 H,
 m) ; 5. 69 ~ 5. 72 (1 H, m) ; 4. 32 ~ 4. 36 (2 H, m)
 ; 4. 08 ~ 4. 12 (1 H, m) ; 3. 94 ~ 4. 01 (6 H, m) ; 3.
 11 ~ 3. 14 (1 H, m) ; 3. 02 ~ 3. 05 (1 H, m) ; 2. 6
 4 ~ 2. 72 (2 H, m) ; 1. 90 (3 H, m) ; 1. 23 ~ 1. 45 (
 96 H, m) 0. 86 (9 H, t, J = 7. 2 Hz)

[0149] 参考例8 コハク酸 { (2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキ
 ソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イ
 ル} メチル (2- [{3, 4, 5-トリス (オクタデシルオキシ) ベンゾ
 イルオキシ} オキシ] エチル) (以下、「G8-suc-morT-OFF」
 という。)

[0150] 工程1 3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸2-ヒドロキシエチ
 ルの製造

3, 4, 5-トリオクタデシルオキシ安息香酸 1. 5 g (1. 60 mmol)、
 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩
 酸塩 370 mg (1. 90 mmol)、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピ
 リジン 240 mg (1. 90 mmol) にクロロホルム 8. 1 mL を加え、
 ついでエチレングリコール 120 mg (1. 90 mmol) を加え、室温で
 3時間攪拌した。反応終了後、反応液に1Mのリン酸二水素ナトリウム水溶
 液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。
 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3, 4, 5-ト

リオクタデシルオキシ安息香酸2-ヒドロキシエチルを得た (882 mg ; 56%)

[0151] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.26 (2H, s) ; 4.45~4.47 (2H, m) ; 3.95~4.03 (8H, m) ; 1.25~1.52 (96H, m) ; 0.88 (9H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

[0152] 工程2 コハク酸 {(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル}メチル (2-[{3,4,5-トリス(オクタデシルオキシ)ベンゾイルオキシ}オキシ]エチル) (以下、「G8-suc-morT-ON」という。)の製造

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

[0153] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.87 (1H, bs) ; 7.12~7.43 (17H, m) ; 6.97 (1H, s) ; 6.07~6.10 (1H, m) ; 4.33~4.46 (5H, m) ; 3.91~4.07 (8H, m) ; 3.31~3.34 (1H, m) ; 3.07~3.10 (1H, m) ; 2.56~2.60 (4H, m) ; 1.68~1.80 (5H, m) ; 1.23~1.50 (96H, m) ; 0.86 (9H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)

[0154] 工程3 G8-suc-morT-OFFの製造

参考例2の工程3と同様の方法でG8-suc-morT-OFFを得た。

[0155] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 7.96 (1H, bs) ; 7.23 (3H, m) ; 5.67~5.69 (1H, m) ; 4.40~4.47 (5H, m) ; 3.94~4.11 (8H, m) ; 3.09~3.12 (1H, m) ; 2.89~2.92 (1H, m) ; 2.53~2.65 (6H, m) 1.90 (3H, s) ; 1.23~1.45 (96H, m) ; 0.86 (9H, t,

$J = 6.8 \text{ Hz}$)

[0156] 参考例 9 4-(ジオクタデシルアミノ)-4-オキソブタン酸{(2S, 6R)-6-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル}メチル(以下、「G9-suc-morT-OFF」という。)

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

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

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.88 (1H, bs); 7.17~7.43 (15H, m); 6.98 (1H, s); 6.06~6.09 (1H, m); 4.31~4.35 (1H, m); 4.01~4.03 (2H, m); 3.08~3.34 (8H, m); 2.52~2.64 (4H, m); 1.82 (3H, s); 1.23~1.52 (64H, m); 0.85 (6H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$)

[0158] 工程 2 G9-suc-morT-OFFの製造

参考例2の工程3と同様の方法で製造した。

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.14 (1H, bs); 7.27 (1H, s); 5.68~5.72 (1H, m); 4.12~4.20 (2H, m); 3.98~4.01 (1H, m); 3.10~3.29 (5H, m); 2.94~2.97 (1H, m); 2.60~2.70 (6H, m); 1.95 (3H, s); 1.25~1.49 (64H, m); 0.88 (6H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$)

[0160] 参考例 10 4-[{1-(オクタデシルアミノ)-1-オキソ-3-フェ

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

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

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

[0161] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.18~7.28 (5H, m) ; 5.57 (1H, bs) ; 5.06 (1H, bs) ; 4.20~4.26 (1H, m) ; 2.95~3.12 (4H, m) ; 1.40 (9H, s) ; 1.14~1.28 (32H, m) ; 0.86 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)

[0162] tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-オクタデシル-3-フェニルプロパンアミド779mg (1.51mmol) にジクロロメタン15mLを加え、ついでトリフルオロ酢酸1.74mL (22.61mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、2-アミノ-N

ーオクタデシルー３－フェニル－プロパンアミドを得た（６２０ｍｇ）。粗生成物のまま参考例２の工程１と同様の反応を行いＧ１０－ｓｕｃを製造した。ついで参考例２の工程２と同様の反応を行い、Ｇ１０－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮを製造した。

[0163] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.08 (1H, bs) ; 7.16~7.32 (20H, m) ; 6.98 (1H, s) ; 6.29~6.31 (1H, m) ; 6.10~6.12 (1H, m) ; 5.56~5.59 (1H, m) ; 4.51~4.57 (1H, m) ; 4.35~4.37 (1H, m) ; 4.02 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$) ; 3.73~3.77 (1H, m) ; 2.92~3.33 (6H, m) ; 2.39~2.67 (4H, m) ; 1.84 (3H, s) ; 1.21~1.45 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

[0164] 工程２　Ｇ１０－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

参考例２の工程３と同様の方法で目的物を得た。

[0165] ^1H -NMR (CDCl_3) : δ 8.33 (1H, bs) ; 7.16~7.32 (6H, m) ; 6.38~6.40 (1H, m) ; 5.67~5.71 (2H, m) ; 4.54~4.58 (1H, m) ; 4.08~4.16 (3H, m) ; 3.94~4.01 (1H, m) ; 2.91~3.17 (5H, m) ; 2.46~2.79 (5H, m) ; 1.94 (3H, s) ; 1.13~1.36 (32H, m) ; 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

[0166] 以下、上記参考例１～参考例１０に記載の化合物の化学構造式を表３に示す。

[0167]

[表3]

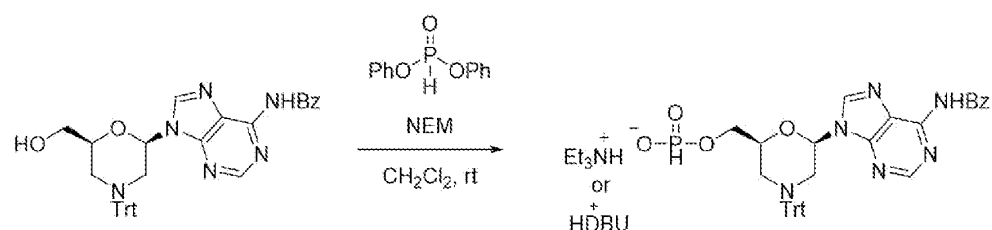
略号	化学構造式
G1-suc-morT-OFF	
G2-suc-morT-OFF	
G3-suc-morT-OFF	
G4-suc-morT-OFF	
G5-tpa-morT-OFF	
G6-suc-morT-OFF	
G7-morT-OFF	
G8-suc-morT-OFF	
G9-suc-morT-OFF	
G10-suc-morT-OFF	

[0168] 実施例1：H-ホスホネートモノマーの製造

[0169] 実施例1-1：トリエチルアンモニウム[(2S, 6R)-6-(6-ベン

ズアミドー9H-プリン-9-イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル]
メチルホスホネート (H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチル
アミン塩)) およびジアザビシクロウンデセニウム [(2S, 6R) -6
- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4-トリチルモルホリン
-2-イル] メチルホスホネート (H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -O
N (DBU塩)) の製造

[化73]



N - (9 - ((2R, 6S) -6 - (ヒドロキシメチル) -4-トリチル
モルホリン-2-イル) -9H-プリン-6-イル) ベンズアミド 600 m
g (1.06 mmol) と N-エチルモルホリン 1.3 mL (10.06 m
mol) をジクロロメタン 10 mL に溶解した。この溶液に亜リン酸ジフェ
ニル 481 μ L (2.51 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。2時
間後、1 M炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液 100 mL 加えて室温で攪
拌した。1時間後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。
得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、H-ホスホネ
ート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) を得た (720 mg, 9
4%)。

ESI-MS (+) : 660.2 (LC/MS条件1)

¹H-NMR (CDCl₃) : 9.02 (brs, 1H) ; 8.80 (s,
1H) ; 8.01 (s, 2H) ; 7.99 (d, J=1.4 Hz, 1H) ;
7.57~7.62 (m, 2H) ; 7.49~7.53 (m, 7H) ; 7.
30 (d, J=7.3, 7.3 Hz, 6H) ; 7.19 (d, J=7.3,
7.3 Hz, 3H) ; 6.40 (dd, J=9.6, 2.3 Hz, 1H) ;

4.43~4.49 (m, 1H) ; 3.81~3.95 (m, 2H) ; 3.50 (ddd, J=11.0, 2.3, 2.3 Hz, 1H) ; 3.27 (ddd, J=11.9, 2.3, 2.3 Hz, 1H) ; 2.95 (q, J=7.3 Hz, 7.2H) ; 1.81 (dd, J=10.0, 10.0 Hz, 1H) ; 1.61 (dd, J=11.0, 11.0 Hz, 1H) ; 1.23 (t, J=7.3 Hz, 10.8H)

得られたH-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) 500mgをクロロホルム5mLに溶解し、0.2M炭酸水素ジアザビスクロウンデセン溶液20mL加えて室温で10分攪拌した。10分後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することでH-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (DBU塩) 490mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 9.01(b r s, 1H) ; 8.80 (s, 1H) ; 8.61~8.63 (m, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 8.00 (d, J=7.3 Hz, 2H) ; 7.70 (dddd, J=7.5, 7.5, 1.8, 1.8 Hz, 1H) ; 7.58~7.61 (m, 2H) ; 7.49~7.53 (m, 6H) ; 7.27~7.32 (m, 6H) ; 7.18 (d, J=7.3 Hz, 3H) ; 6.40 (dd, J=9.6, 2.3 Hz, 1H) ; 4.44~4.49 (m, 1H) ; 3.82~3.97 (m, 2H) ; 3.49 (ddd, J=11.0, 2.3, 2.3 Hz, 1H) ; 3.34~3.43 (m, 7H) ; 3.28 (ddd, J=11.9, 2.3, 2.3 Hz, 1H) ; 2.80 (d, J=3.2 Hz, 2H) ; 1.93 (ddd, J=6.0, 6.0, 6.0, 6.0 Hz, 2H) ; 1.79 (dd, J=10.5, 10.5 Hz, 1H) ; 1.59~1.70 (m, 10H)

[0170] 実施例1-2 :

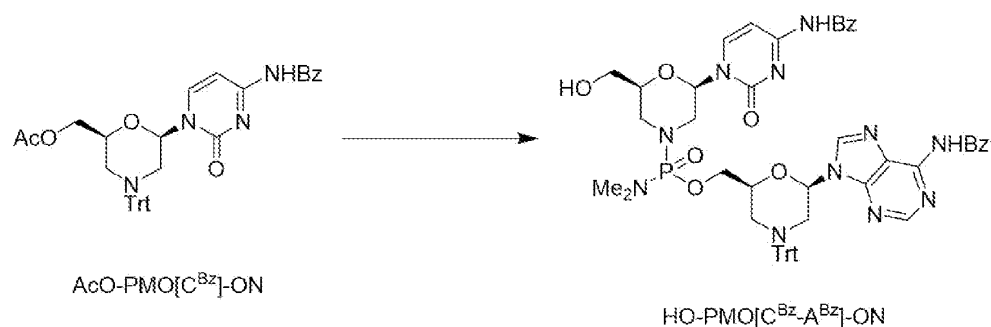
実施例1-1と同様の方法でトリエチルアンモニウム [(2S, 6R) -6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル] メチルホスホネート (H-ホスホネート-

PMO [C^{Bz}]—ON)、トリエチルアンモニウム [(2S, 6R)–6–(5–メチル–2, 4–ジオキソ–3, 4–ジヒドロピリミジン–1 (2H)–イル)–4–トリチルモルホリン–2–イル] メチルホスホネート (H–ホスホネート–PMO [T]–ON) を製造した。

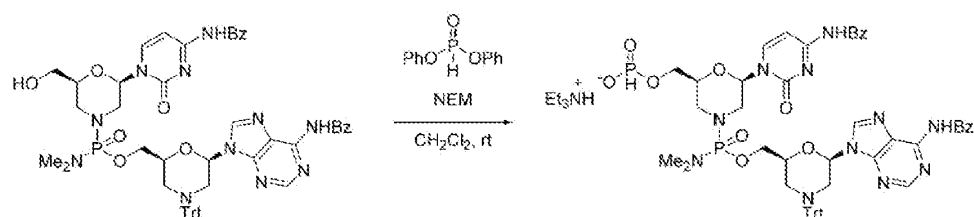
[0171] 実施例 2 : H-ホスホネートオリゴマーの製造

[0172] 実施例 2-1 : H-ホスホネート-PMO $[C^{Bz}-A^{Bz}] - ON$ の製造

[化74]



[化75]



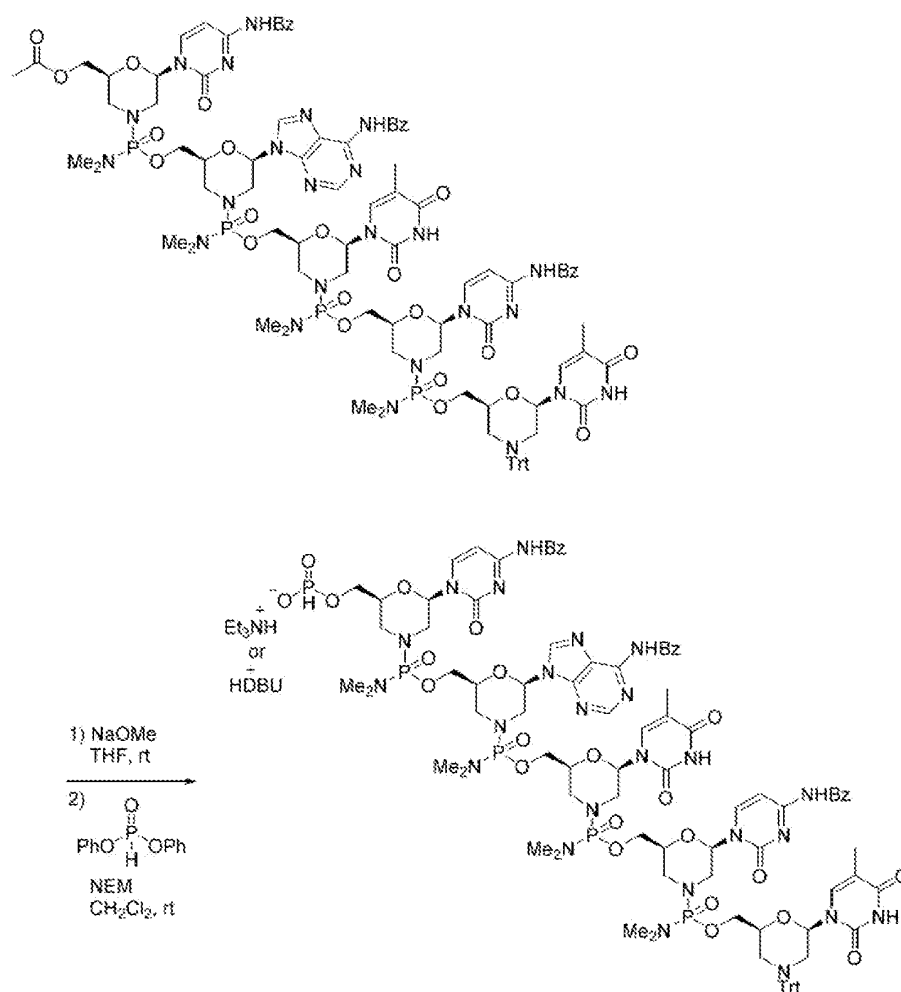
HO-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}]-ONはAcO-PMO [C^{Bz}]-ONから公知の方法にて得た。AcO-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}]-ON 3.9 g (3.7 mmol) をテトラヒドロフラン50 mLに懸濁した。この溶液に5 Mナトリウムメトキシド/メタノール溶液148 μL (0.739 mmol) を5分毎に10回添加後、5 Mナトリウムメトキシド/メタノール溶液740 μL (3.70 mmol) 加えた(合計11.09 mmol)。最終添加5分後、酢酸を加えて、飽和食塩水、飽和重曹水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、ジイソプロピルエーテルを加えて再沈殿し、HO-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}]-O

Nを得た (3.67 g, 96%)。HO-PMO [$C^{Bz}-A^{Bz}$] -ON 1.5 g (1.5 mmol) と N-エチルモルホリン 1.9 mL (15 mmol) をジクロロメタン 15 mL に溶解した。この溶液に亜リン酸ジフェニル 1.1 mL (5.9 mmol) を加えて 40°C で終夜攪拌した。終夜攪拌後、1 M 炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液 100 mL 加えて室温で攪拌した。1 時間後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、H-ホスホネート-PMO [$C^{Bz}-A^{Bz}$] -ON (トリエチルアミン塩) を得た (1.65 g, 95%)。

ESI-MS (+) : 1079.4 (LC/MS 条件 1)

[0173] 実施例 2-2 : H-ホスホネート-PMO [$C^{Bz}-A^{Bz}-T-C^{Bz}-T$] -ON の製造

[化76]



AcO-PMO [$\text{C}^{\text{Bz}}-\text{A}^{\text{Bz}}-\text{T}-\text{C}^{\text{Bz}}-\text{T}$] -ONはAcO-PMO [C^{Bz}] -ONから公知の方法にて得た。AcO-PMO [$\text{C}^{\text{Bz}}-\text{A}^{\text{Bz}}-\text{T}-\text{C}^{\text{Bz}}-\text{T}$] -ON 4 g (1.88 mmol) をテトラヒドロフラン38 mLに懸濁した。この溶液に5 Mナトリウムメトキシド/メタノール溶液450 μL (2.26 mmol) を30分毎に6回加えた(合計13.56 mmol)。最終追加30分後、酢酸を加えて、飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、ジイソプロピルエーテルを加えて再沈殿し、HO-PMO [$\text{C}^{\text{Bz}}-\text{A}^{\text{Bz}}$

—T—C^{Bz}—T]—ONを得た(3.92 g, 99%)。

HO—PMO [C^{Bz}—A^{Bz}—T—C^{Bz}—T]—ON 6.2 g (3.0 mmol)とN-エチルモルホリン7.4 mL (60 mmol)をジクロロメタン30 mLに溶解した。この溶液に亜リン酸ジフェニル4.6 mL (24 mmol)を加えて40℃で終夜攪拌した。終夜攪拌後、1 M炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液300 mL加えて室温で攪拌した。1時間後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、H-ホスホネート—PMO [C^{Bz}—A^{Bz}—T—C^{Bz}—T]—ON (トリエチルアミン塩)を得た(6.56 g, 98%)。

得られた生成物1 gをクロロホルム5 mLに溶解し、0.2 M炭酸水素ジアザビシクロウンデセン溶液20 mLを加えて室温で10分攪拌した。10分後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することでH-ホスホネート—PMO [C^{Bz}—A^{Bz}—T—C^{Bz}—T]—ON (DBU塩)960 mgを得た。

ESI—MS (+) : 2158.7 (LC/MS条件2)

[0174] 実施例2-3 : H-ホスホネート—PMO [C^{Bz}—G^{CE, Pac}—A^{Bz}—A^{Bz}—G^{CE, Pac}]—ONの製造

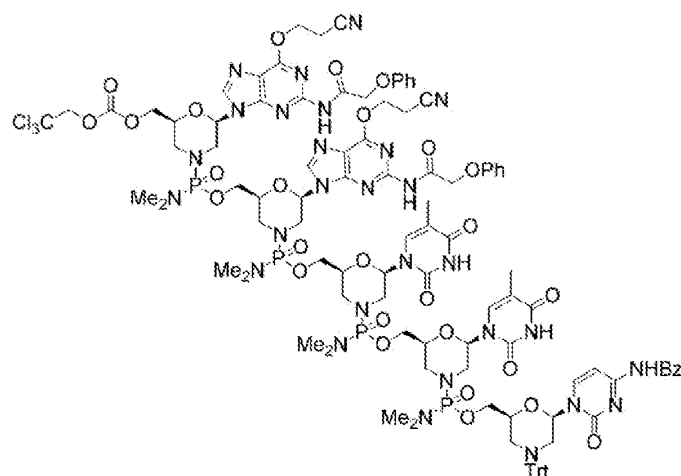
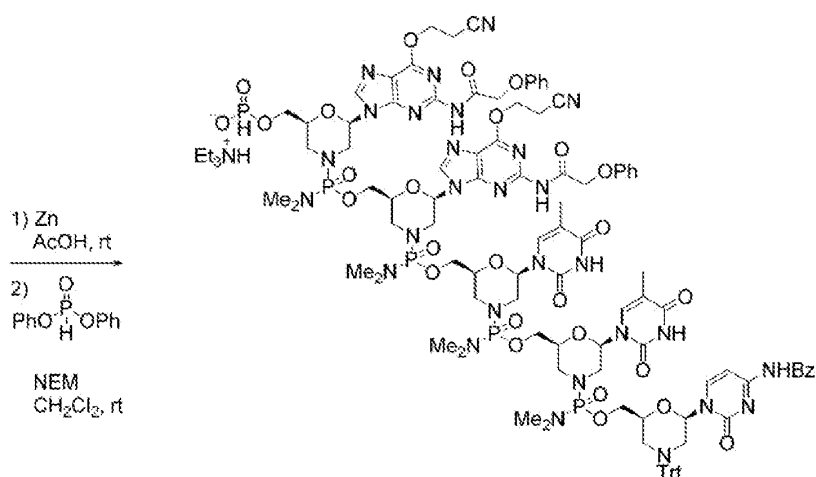
TBDPSO—PMO [C^{Bz}—G^{CE, Pac}—A^{Bz}—A^{Bz}—G^{CE, Pac}]—ONはTBDPSO—PMO [C^{Bz}]—ONから公知の方法にて得た。TBDPSO—PMO [C^{Bz}—G^{CE, Pac}—A^{Bz}—A^{Bz}—G^{CE, Pac}]—ON 19 g (7.07 mmol)と酢酸3.0 mL (53.0 mmol)をテトラヒドロフラン140 mLに懸濁した。この溶液にテトラブチルアンモニウムフルオライド3水和物14.1 g (35.4 mmol)を加えて、室温で攪拌した。1時間後、水を加えて、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、HO—PMO [C^{Bz}—G^{CE, Pac}—A^{Bz}—A^{Bz}—G^{CE, Pac}]—ONを得た(10.7 g, 62%)。HO—PMO [C^{Bz}—G^{CE, Pac}—A^{Bz}—A^{Bz}—G^{CE, Pac}]—ON

$\text{—G}^{\text{CE, Pac}}\text{—ON}$ 1 g (0.408 mmol) と N-エチルモルホリン 1.0 mL (8.15 mmol) をジクロロメタン 4.0 mL に溶解した。この溶液に垂リン酸ジフェニル 937 μL (4.89 mmol) を加えて室温で攪拌した。1 時間後、1 M 炭酸水素トリエチルアンモニウム溶液 40 mL を加えて室温で攪拌した。10 分後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、H-ホスホネート-PMO [$\text{CBz—G}^{\text{CE, Pac}}\text{—ABz—ABz—G}^{\text{CE, Pac}}\text{—ON}$ (トリエチルアミン塩)] を得た (870 mg, 85%)。得られた生成物 500 mg をクロロホルム 5 mL に溶解し、0.2 M 炭酸水素ジアザビスクロウンデセン溶液 20 mL を加えて室温で攪拌した。10 分後、有機層を分離、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することで H-ホスホネート-PMO [$\text{CBz—G}^{\text{CE, Pac}}\text{—ABz—ABz—G}^{\text{CE, Pac}}\text{—ON}$ (DBU 塩)] 490 mg を得た。

ESI-MS (+) : 2606.9 (LC/MS 条件 2)

[0175] 実施例 2-4 : H-ホスホネート-PMO [$\text{G}^{\text{CE, Pac}}\text{—G}^{\text{CE, Pac}}\text{—T—T—CBz}$] -ON の製造

[化77]

TrocO-PMO[G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}]-ON

TrocO-PMO [G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}]-ON 1 g (0.40 mmol) にテトラヒドロフラン 6.0 mL に溶解した。この溶液に酢酸 230 μL (4.01 mmol)、亜鉛粉末 262 mg (4.01 mmol) を加えて室温で攪拌した。1 時間後、さらに酢酸 115 μL (2.01 mmol)、亜鉛粉末 131 mg (4.01 mmol) を追加して 1 時間攪拌した。1 時間後、反応液をセライトろ過し、ろ液を溶媒留去した。得られた残渣を逆相精製にて精製し、HO-PMO [G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}]-ON を得た (591.16 mg, 64%)。

HO-PMO [G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}]-ON 441 mg
 (0.19 mmol) と N-エチルモルホリン 241 μ L (1.90 mmol)
 をジクロロメタン 1.9 mL に溶解した。この溶液に垂リン酸ジフェニ
 ル 145 μ L (0.76 mmol) を加えて 40°C で 1 時間攪拌した。1 時
 間後、トリエチルアミン 398 μ L を加えた。その後、反応液を 2% のトリ
 エチルアミンを含むジイソプロピルエーテル 4.5 mL 中に滴下した。滴下
 終了後生じた白色沈殿物を吸引ろ過し、減圧乾燥した。得られた白色粉末を
 逆相精製により精製し、H-ホスホネート-PMO [G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-
 T-T-C^{Bz}]-ON を得た (211 mg, 45%)。

ESI-MS (+) : 2382.8 (M+H) (LC/MS 条件 3)

[0176] 実施例 2-5 :

同様の方法にて以下に示す H-ホスホネート体を製造した。

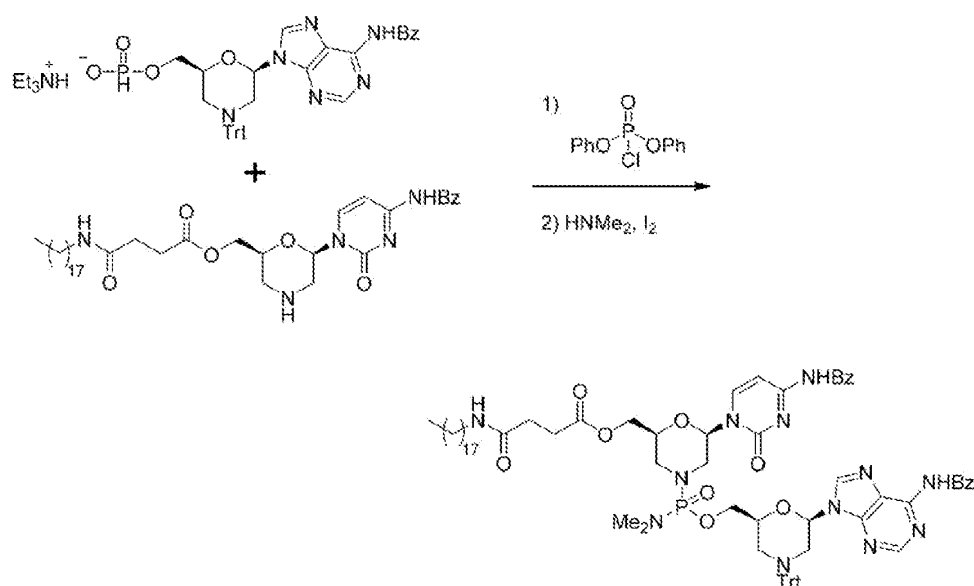
[表4]

H-ホスホネート体	ESI-MS (+) (LC/MS 条件 3)
C ^{Bz} -C ^{Bz}	1056.4 (M+H)
T-T	900.3 (M+Na)
T-T-T	1208.4 (M+H)
T-T-T-T-T	1868.6 (M+H)

[0177] 実施例 3 : PMO オリゴマー製造

[0178] 実施例 3-1 : G1-suc-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}]-ON の製造

[化78]

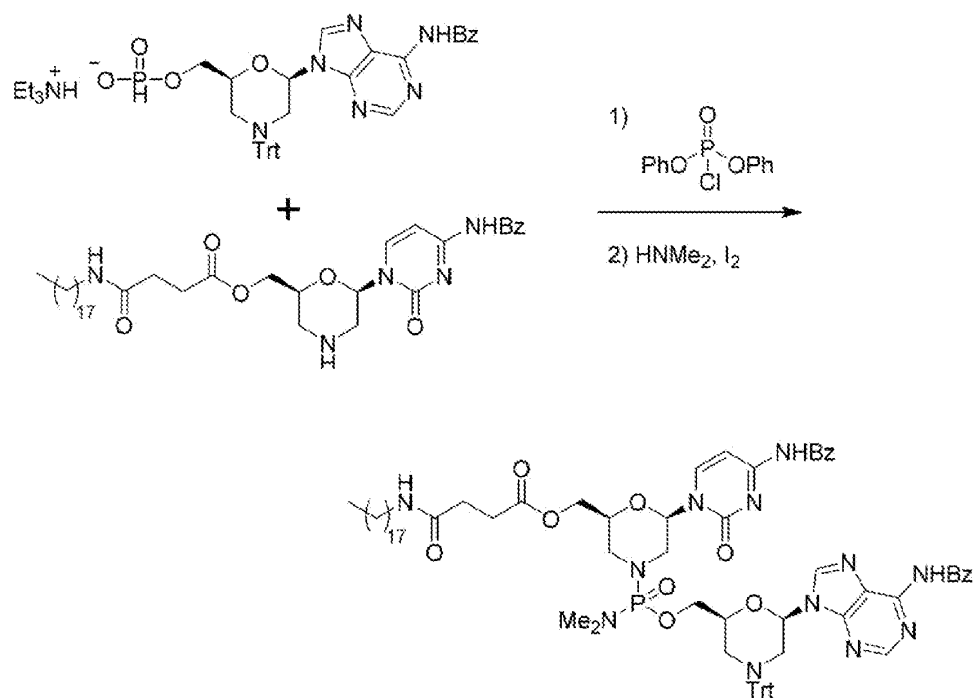


G1-suc-PMO [C^{Bz}] -OFF 17 mg (0.025 mmol) と H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) 29 mg (0.0375 mmol) を 20% ピリジン/ジクロロメタン 500 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 12 μ L (0.0563 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。10 分後、反応液 100 μ L を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 R_t: 11.4 min、目的物 R_t: 17.2 min、変換収率 92.1%、ODS 条件 1)。

ESI-MS (+): 1367.8 (M+H) (LC/MS 条件 1)

[0179] 実施例 3-2: G1-suc-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}] -ON の製造

[化79]



流速0.25 mL/分で送液された下記に示すa液2 mLと流速0.25 mL/分で送液された下記に示すb液2 mLを混合した後に5 mLチューブリアクター中で60℃にて10分間反応を行った。得られた溶液100 μLを酸化液(0.1 Mヨウ素、2 Mジメチルアミン/THF溶液)100 μLと混合し、室温で10分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した(原料R_t: 14.44 min、目的物R_t: 17.28 min、変換収率95.6%、ODS条件1)。

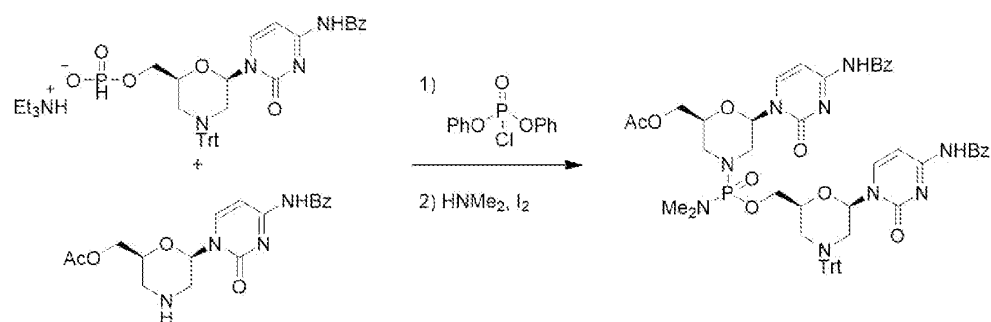
a液: クロロリン酸ジフェニル82 μL (0.394 mmol) を無水ジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

b液: H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}]-ON 200 mg (0.263 mmol) およびG1-suc-PMO [C^{Bz}]-OFF 119 mg (0.175 mmol) を40%無水ピリジン/60%無水ジクロロメタン溶液

2. 5 mLに溶解させた。

[0180] 実施例3-3: AcO-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}]-ONの製造

[化80]

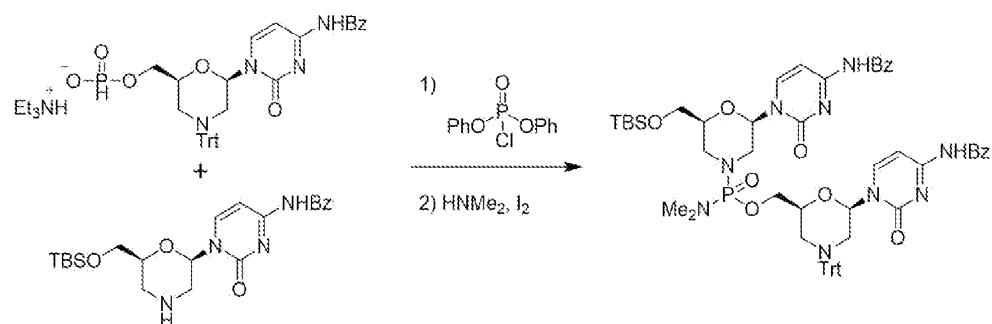


AcO-PMO [C^{Bz}]-OFF 9 mg (0.025 mmol) とヘー
ホスホネート-PMO [C^{Bz}]-ON (トリエチルアミン塩) 29 mg (
0.0375 mmol) を20%ピリジン/ジクロロメタン500 μLに溶
解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル12 μL (0.0563 mm
ol) を加えた後、室温で攪拌した。10分後、反応液100 μLを酸化液
(0.1 Mヨウ素、2 Mジメチルアミン/THF溶液) 100 μLと混合し
、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム
水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶
液により20倍希釈してHPLCにて分析した(原料R_t: 5.3 min、
目的物R_t: 11.7、11.8 min、変換収率99.7%、ODS条件
1)。

ESI-MS (+): 1056.2 (M+Na) (LC/MS条件1)

[0181] 実施例3-4: TBSO-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}]-ONの製造

[化81]

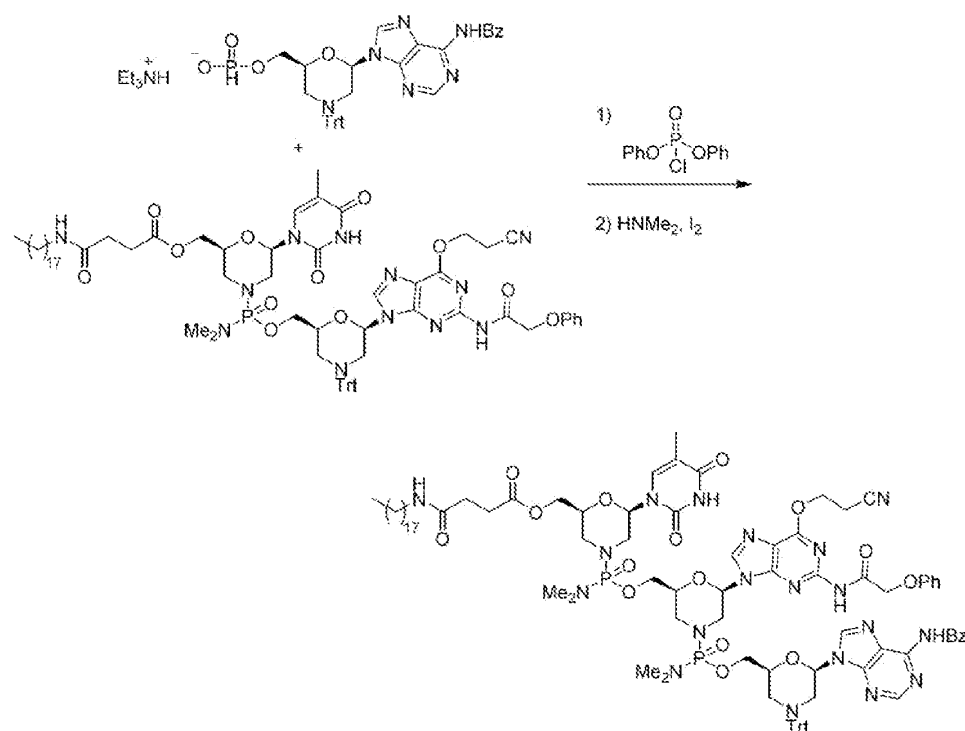


TBSO-PMO [C^{Bz}] -OFF 11 mg (0.025 mmol) と
 H-ホスホネート-PMO [C^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) 29 mg
 (0.0375 mmol) を20%ピリジン/ジクロロメタン500 μ L
 に溶解させた。この溶液にクロリン酸ジフェニル12 μ L (0.0563
 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。10分後、反応液100 μ Lを酸
 化液(0.1 Mヨウ素、2 Mジメチルアミン/THF溶液)100 μ Lと混
 合し、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリ
 ウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル
 水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した(原料R_t: 10.7 m
 in、目的物R_t: 14.9、15.0 min、変換収率97.7%、OD
 S条件1)。

ESI-MS (+): 1106.4 (M+H) (LC/MS条件1)

[0182] 実施例3-5: G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-A^{Bz}] -ONの製造

[化82]



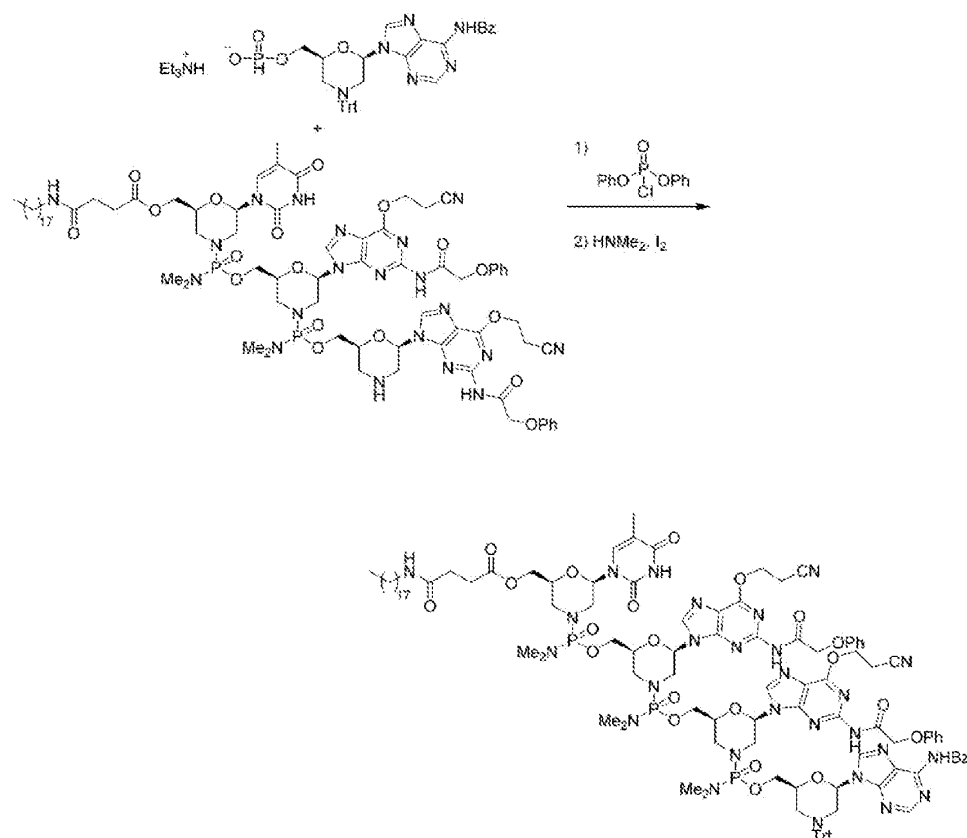
G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}] -OFF 17 mg (0.0123 mmol) と H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) 14 mg (0.0185 mmol) と N-メチルイミダゾール 20 μ L (0.247 mmol) をジクロロメタン 250 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 25 μ L (0.123 mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液 100 μ L を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン / THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 R_t: 12.9 min、目的物 R_t: 18.4、19.1 min、変換収率 89.5%、ODS 条件 2)。

ESI-MS (+): 1819.9 (LC/MS 条件 2)

[0183] 実施例 3-6: G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}]

—ONの製造

[化83]



G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}, Pac-G^{CE, Pac}]-OFF 21 mg
 (0.0125 mmol) と H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}]-ON (トリエチルアミン塩) 14 mg (0.0188 mmol) と N-メチルイミダゾール 20 μL (0.250 mmol) をジクロロメタン 250 μL に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 25 μL (0.125 mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液 100 μL を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μL と混合し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 R_t: 13.6 min)

n、目的物 R_t : 19.5 min、変換収率 91.6%、ODS 条件 2)。

ESI-MS (+) : 2362.0 (LC/MS 条件 2)

[0184] 実施例 3-7 : $G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}] -ON$ の製造

$G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}] -OFF$ 67 mg (0.0251 mmol) と H -ホスホネート- $PMO [A^{Bz}] -ON$ (トリエチルアミン塩) 29 mg (0.0377 mmol) と N -メチルイミダゾール 10 μ L (0.126 mmol) をジクロロメタン 250 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 12 μ L (0.0566 mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液 100 μ L を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 R_t : 14.4 min、目的物 R_t : 19.0、19.2 min、変換収率 97.9%、ODS 条件 2)。

ESI-MS (+) : 3347.4 (LC/MS 条件 2)

[0185] 実施例 3-8 : $G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}-A^{Bz}] -ON$ の製造 (縮合剤としてクロロリン酸ジフェニルを使用)

$G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}] -OFF$ 28 mg (0.00631 mmol) と H -ホスホネート- $PMO [A^{Bz}] -ON$ (トリエチルアミン塩) 9.5 mg (0.0126 mmol) と N -メチルイミダゾール 10 μ L (0.126 mmol) をジクロロメタン 250 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 13 μ L (0.0631 mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液 100 μ L を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 5 分間攪拌した。反

応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した（原料Rt：16.1min、目的物Rt：19.5min、変換収率94.4%、ODS条件2）。

ESI-MS (+) : 5117.9 (LC/MS条件2)

[0186] 実施例3-9 : G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE}, Pac-G^{CE}, Pac-T-T-C^{Bz}-A^{Bz}] -ONの製造（縮合剤としてブロモトリピロリジノホスホニウム=ヘキサフルオロリン酸塩を使用）

G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE}, Pac-G^{CE}, Pac-T-T-C^{Bz}] -OFF 28mg (0.00631mmol) とH-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) 9.5mg (0.0126mmol) とN-メチルイミダゾール10μL (0.126mmol) をジクロロメタン250μLに溶解させた。この溶液にブロモトリピロリジノホスホニウム=ヘキサフルオロリン酸塩29mg (0.0631mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液100μLを酸化液 (0.1Mヨウ素、2Mジメチルアミン/THF溶液) 100μLと混合し、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した（原料Rt：16.1min、目的物Rt：19.5min、変換収率94.0%、ODS条件2）。

[0187] 実施例3-10 : G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE}, Pac-G^{CE}, Pac-T-T-C^{Bz}-A^{Bz}] -ONの製造（縮合剤としてクロリン酸ジフェニルビス (2, 6-ジメチルフェニル) を使用）

G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE}, Pac-G^{CE}, Pac-T-T-C^{Bz}] -OFF 28mg (0.00631mmol) とH-ホスホネート-PMO [A^{Bz}] -ON (トリエチルアミン塩) 9.5mg (0.0126mmol) とN-メチルイミダゾール10μL (0.126

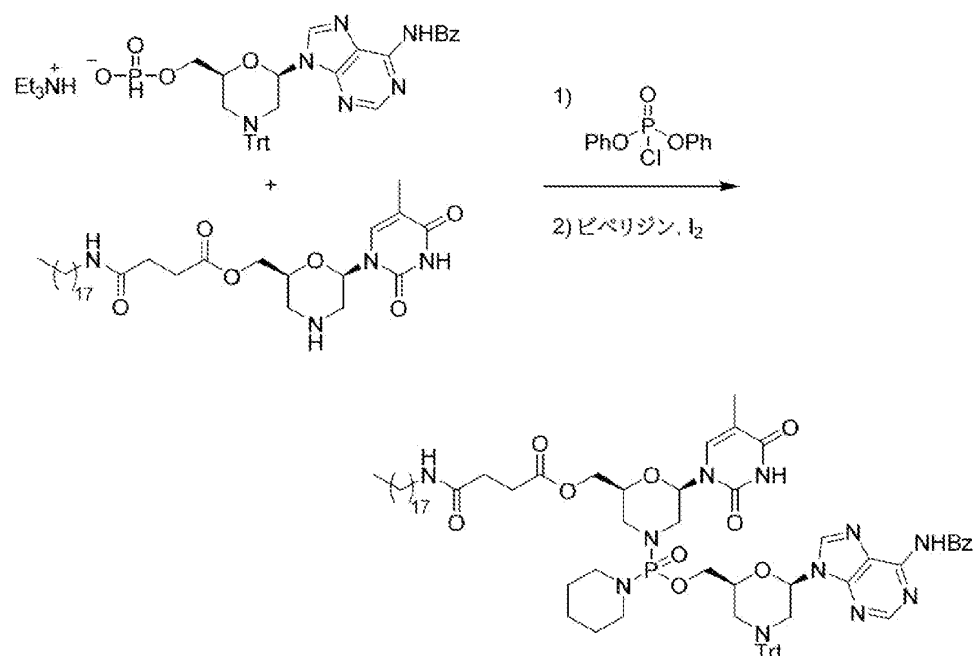
mmol) をジクロロメタン 250 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニルビス(2, 6-ジメチルフェニル) 21 mg (0.0631 mmol) を加えた後、40°C で攪拌した。10 分後、反応液 100 μ L を酸化液(0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 5 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した(原料 Rt : 16.1 min、目的物 Rt : 19.5 min、変換収率 97.0%、ODS 条件 2)。

[0188] 実施例 3-11 : G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}-A^{Bz}]-ON の製造(縮合剤としてビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドを使用)

G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}]-OFF 28 mg (0.00631 mmol) と H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}]-ON (トリエチルアミン塩) 9.5 mg (0.0126 mmol) と N-メチルイミダゾール 10 μ L (0.126 mmol) をジクロロメタン 250 μ L に溶解させた。この溶液にビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド 16 mg (0.0631 mmol) を加えた後、40°C で攪拌した。10 分後、反応液 100 μ L を酸化液(0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 5 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した(原料 Rt : 16.1 min、目的物 Rt : 19.5 min、変換収率 95.9%、ODS 条件 2)。

[0189] 実施例 3-12 : G1-suc-PMO [T-A^{Bz}]-ON (酸化液のジメチルアミンの代わりにピペリジン使用) の製造

[化84]



G1-suc-PMO [T]-OFF 15 mg (0.025 mmol) と H-ホスホネート-PMO [A^{Bz}]-ON (トリエチルアミン塩) 29 mg (0.0375 mmol)、N-メチルイミダゾール 20 μ L (0.253 mmol) をジクロロメタン 500 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 26 μ L (0.127 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。10分後、反応液 100 μ L を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ピペリジン / THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水溶液により 20 倍希釈して HPLC にて分析した (原料 R_t: 12.0 min、目的物 R_t: 19.6、20.1 min、変換収率 98.9%、ODS 条件 2)。

ESI-MS (+): 1317.7 (LC/MS 条件 2)

[0190] 実施例 3-13:

同様の方法で以下に示すオリゴマーを製造した。

[表5]

G1-suc-P MO-OFF	H-ホス ホネート 体	活性化剤	塩基	変換効率 (%)
T	A ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	N-メチルイ ミダゾール	98.6
T	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	96.3
A ^{Bz}	A	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	97.3
A ^{Bz}	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	86.9
C ^{Bz}	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	93.6
C ^{Bz}	T	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	96.3
T-T	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	83.9
A ^{Bz} -C ^{Bz}	A ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	96.0
A ^{Bz} -C ^{Bz}	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	95.5
A ^{Bz} -G ^{CE, Pz}	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	81.3
T-T-A ^{Bz}	A ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	95.1
T-T-A ^{Bz}	C ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	ピリジン	98.0
C ^{Bz} -C ^{Bz} -T- C ^{Bz} -C ^{Bz}	T	プロモトリピロリジノホ スホニウム=ヘキサフル オロリン酸塩	N-メチルイ ミダゾール	95.9
T-G ^{CE, Pz} - G ^{CE, Pz} -G ^{CE} - G ^{CE} -A ^{Bz} -T- C ^{Bz} -C ^{Bz} -A ^{Bz} - G ^{CE, Pz}	A ^{Bz}	クロロリン酸ジフェニル	N-メチルイ ミダゾール	88.5

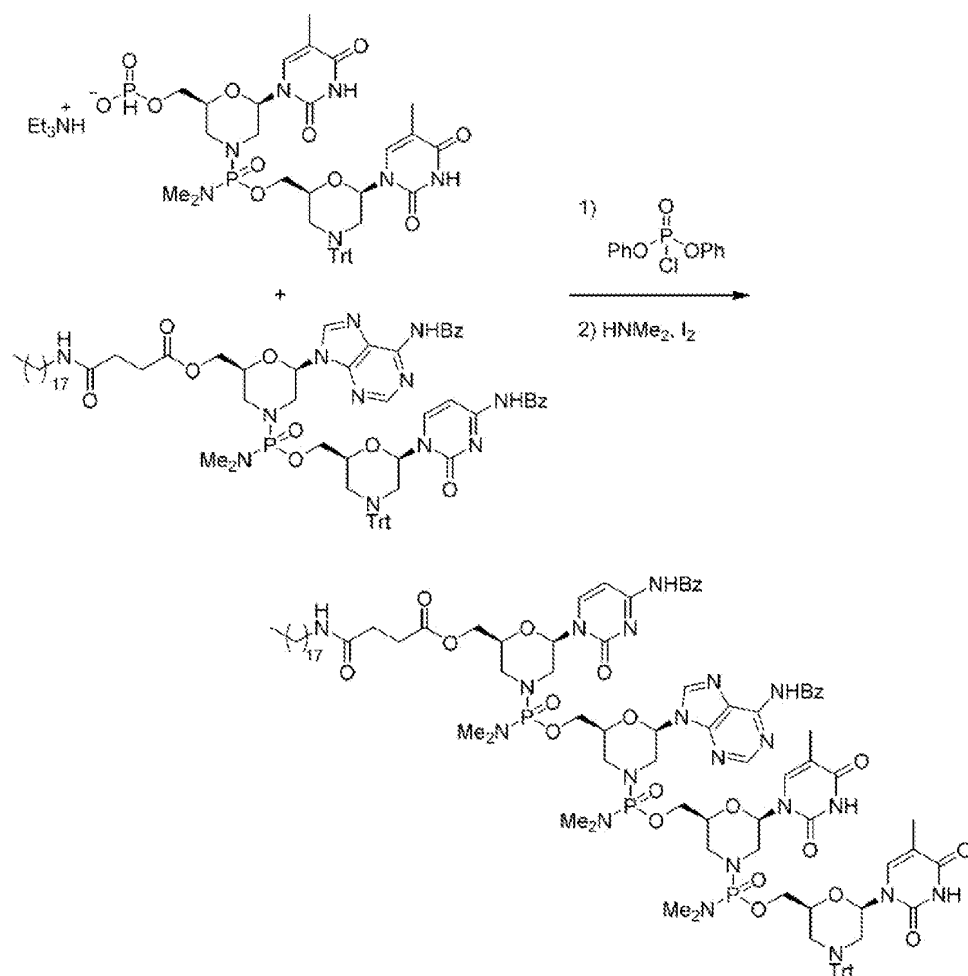
実施例4：PMOオリゴマーの製造

[0191] 実施例4-1：G1-suc-PMO [A^{Bz}-C^{Bz}-T-T]-ONの製造

t : 13.8 min、目的物 R_t : 15.3 min、変換収率 97.2%、
ODS条件1)。

ESI-MS (+) : 2026.9 (LC/MS条件2)

[0192] 実施例4-2 : G1-suc-PMO [A^{Bz}-C^{Bz}-T-T]-ONの製造
[化86]



流速0.2 mL/分で送液された下記に示すa液2 mLと流速0.2 mL/分で送液された下記に示すb液2 mLを混合した後に5 mLチューブリアクター中で60℃にて12.5分間反応を行った。得られた溶液100 μLを酸化液(0.1 Mヨウ素、2 Mジメチルアミン/THF溶液)100 μLと混合し、室温で10分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸

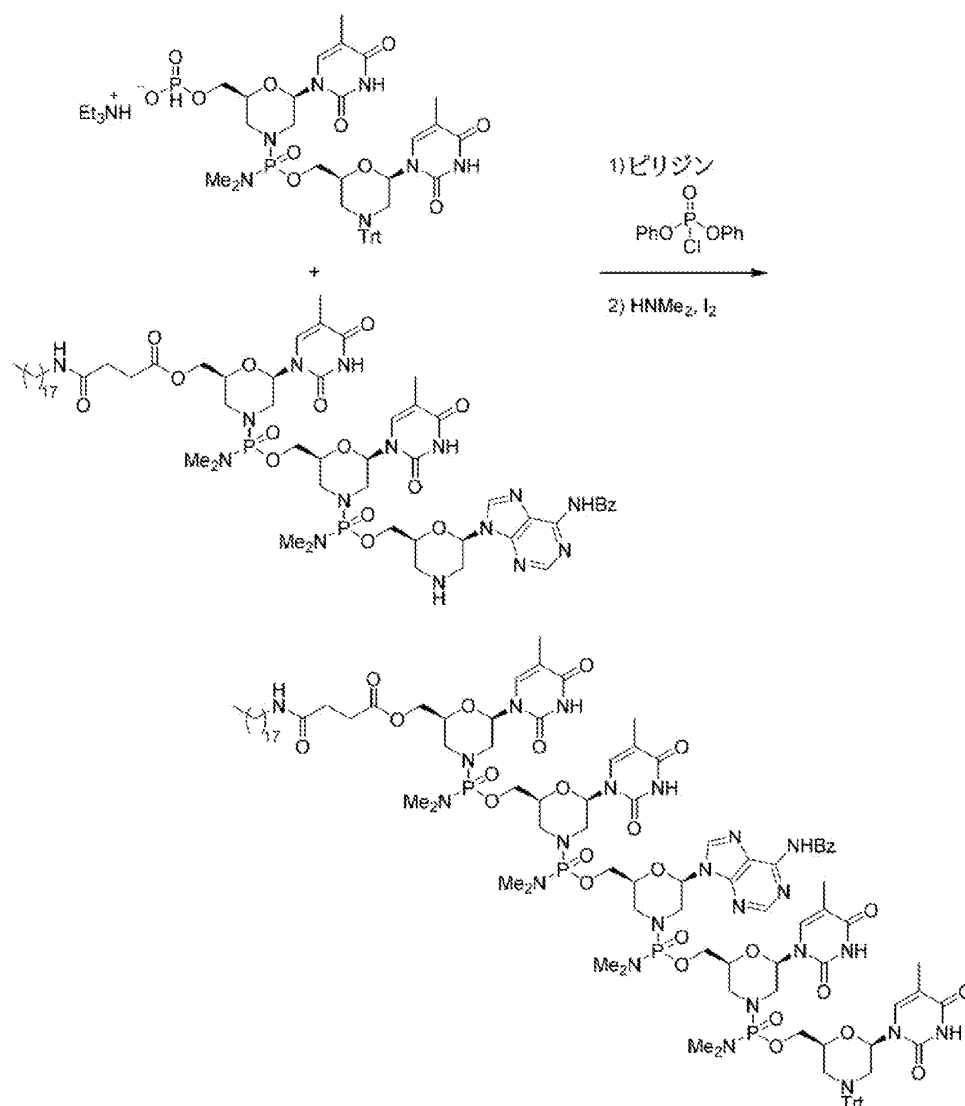
ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した（原料R_t: 13.79 min、目的物R_t: 15.27 min、変換収率95.0%、ODS条件1）。

a液: クロロリン酸ジフェニル82 μL (0.394 mmol) を無水ジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

b液: H-ホスホネート-PMO [T-T]-ON 257 mg (0.263 mmol) およびG1-suc-PMO [A^{Bz}-C^{Bz}]-OFF 197 mg (0.175 mmol) を40%無水ピリジン/60%無水ジクロロメタン溶液2.5 mLに溶解させた。

[0193] 実施例4-3: G1-suc-PMO [T-T-A^{Bz}-T-T]-ONの製造

[化87]



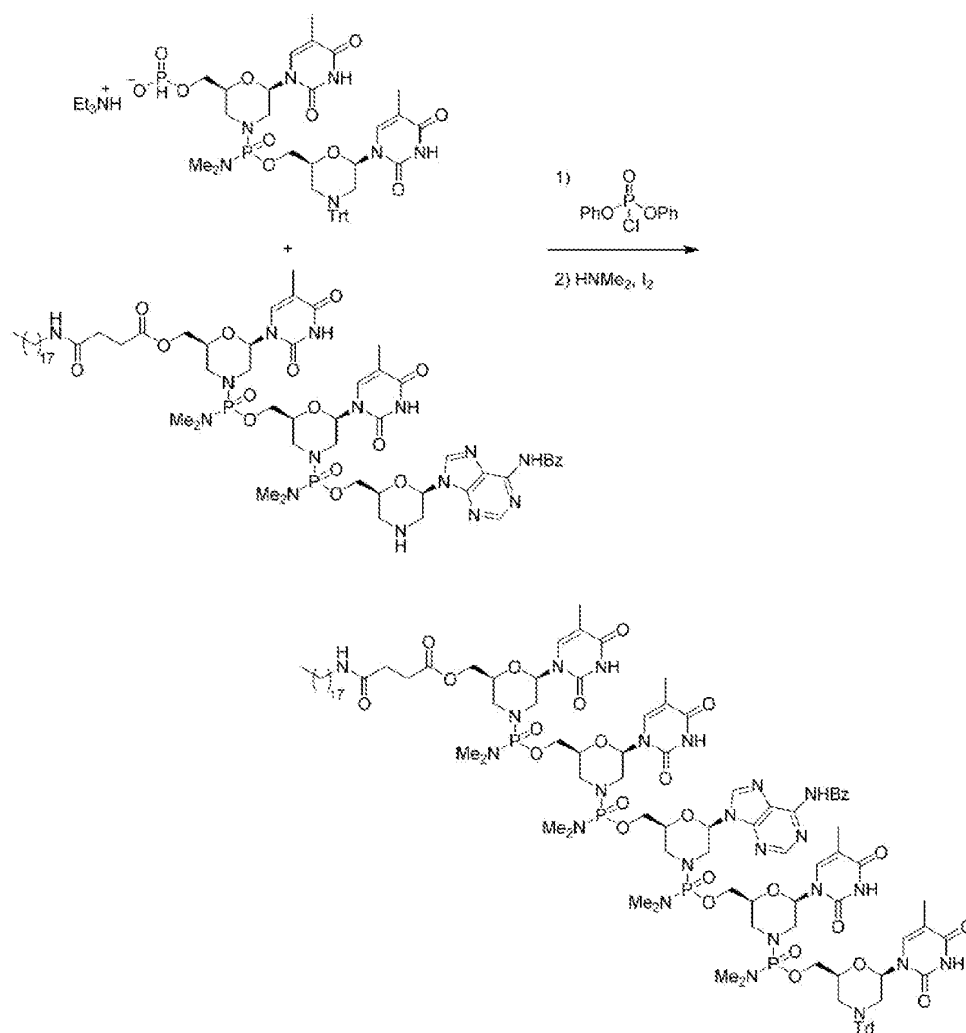
G1-suc-PMO [T-T-A^{Bz}] -OFF 34 mg (0.025 mmol) と H-ホスホネート-PMO [T-T] -ON (トリエチルアミン塩) 37 mg (0.0375 mmol) を 20% ピリジン/ジクロロメタン 500 μ L に溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル 12 μ L (0.0563 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。10 分後、反応液 100 μ L を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン/THF 溶液) 100 μ L と混合し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10

%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した（原料Rt:12.4min、目的物Rt:14.2min、変換収率88.9%、ODS条件1）。

ESI-MS (+): 2268.0 (LC/MS条件2)

[0194] 実施例4-4: G1-suc-PMO [T-T-A^{Bz}-T-T]-ONの製造

[化88]



流速0.2 mL/分で送液された下記に示すa液2 mLと流速0.2 mL

／分で送液された下記に示すb液2 mLを混合した後に5 mLチューブリアクター中で60℃にて12.5分間反応を行った。得られた溶液100 μLを酸化液(0.1 Mヨウ素、2 Mジメチルアミン／THF溶液)100 μLと混合し、室温で10分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した(原料R_t: 12.42 min、目的物R_t: 14.24 min、変換収率94.1%、ODS条件1)。

a液: クロロリン酸ジフェニル82 μL (0.394 mmol)を無水ジクロロメタン2.5 mLに溶解させた。

b液: H-ホスホネート-PMO [T-T]-ON 257 mg (0.263 mmol) およびG1-suc-PMO [T-T-ABz]-OFF 239 mg (0.175 mmol)を40%無水ピリジン／60%無水ジクロロメタン溶液2.5 mLに溶解させた。

[0195] 実施例4-5: G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-ABz-C^{Bz}-ABz-T-C^{Bz}-T]-ONの製造(H-ホスホネートのトリエチルアミン塩使用)

G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-ABz]-OFF 33 mg (0.0123 mmol)とH-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-ABz-T-C^{Bz}-T]-ON (トリエチルアミン塩) 40 mg (0.0185 mmol)とN-メチルイミダゾール20 μL (0.247 mmol)をジクロロメタン250 μLに溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル26 μL (0.124 mmol)を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液100 μLを酸化液(0.1 Mヨウ素、2 Mジメチルアミン／THF溶液)100 μLと混合し、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した(原料R_t: 14.4 min、目的物R_t: 18.6 min、変

換収率84.7%、目的物純度23.4%、ODS条件2)。

ESI-MS (+): 4845.8 (LC/MS条件2)

[0196] 実施例4-6: G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-C^{Bz}-A^{Bz}-T-C^{Bz}-T]-ONの製造 (H-ホスホネートのDBU塩使用)

G1-suc-PMO [T-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}]-OFF 33mg (0.0123mmol) とH-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-A^{Bz}-T-C^{Bz}-T]-ON (DBU塩) 40mg (0.0185mmol) とN-メチルイミダゾール20μL (0.247mmol) をジクロロメタン250μLに溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル26μL (0.124mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液100μLを酸化液 (0.1Mヨウ素、2Mジメチルアミン/THF溶液) 100μLと混合し、室温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した (原料R_t: 14.4min、目的物R_t: 18.6min、変換収率95.8%、目的物純度53.1%、ODS条件2)。

[0197] 実施例4-7: G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}-G^{CE, Pac}]-ONの製造

G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}]-OFF 28mg (0.00631mmol) とH-ホスホネート-PMO [C^{Bz}-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}-G^{CE, Pac}]-ON (DBU塩) 32mg (0.0126mmol) とN-メチルイミダゾール16μL (0.126mmol) をジクロロメタン250μLに溶解させた。この溶液にクロロリン酸ジフェニル13μL (0.0631mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液100μLを酸化液 (0.1Mヨウ素、2Mジメチルアミン/THF溶液) 100μLと混合し、室

温で5分間攪拌した。反応終了後、反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を80%アセトニトリル水溶液により20倍希釈してHPLCにて分析した（原料Rt:16.1min、目的物Rt:19.8min、変換収率91.5%、ODS条件2）。

ESI-MS (+): 7064.4 (LC/MS条件2)

[0198] 実施例4-8:

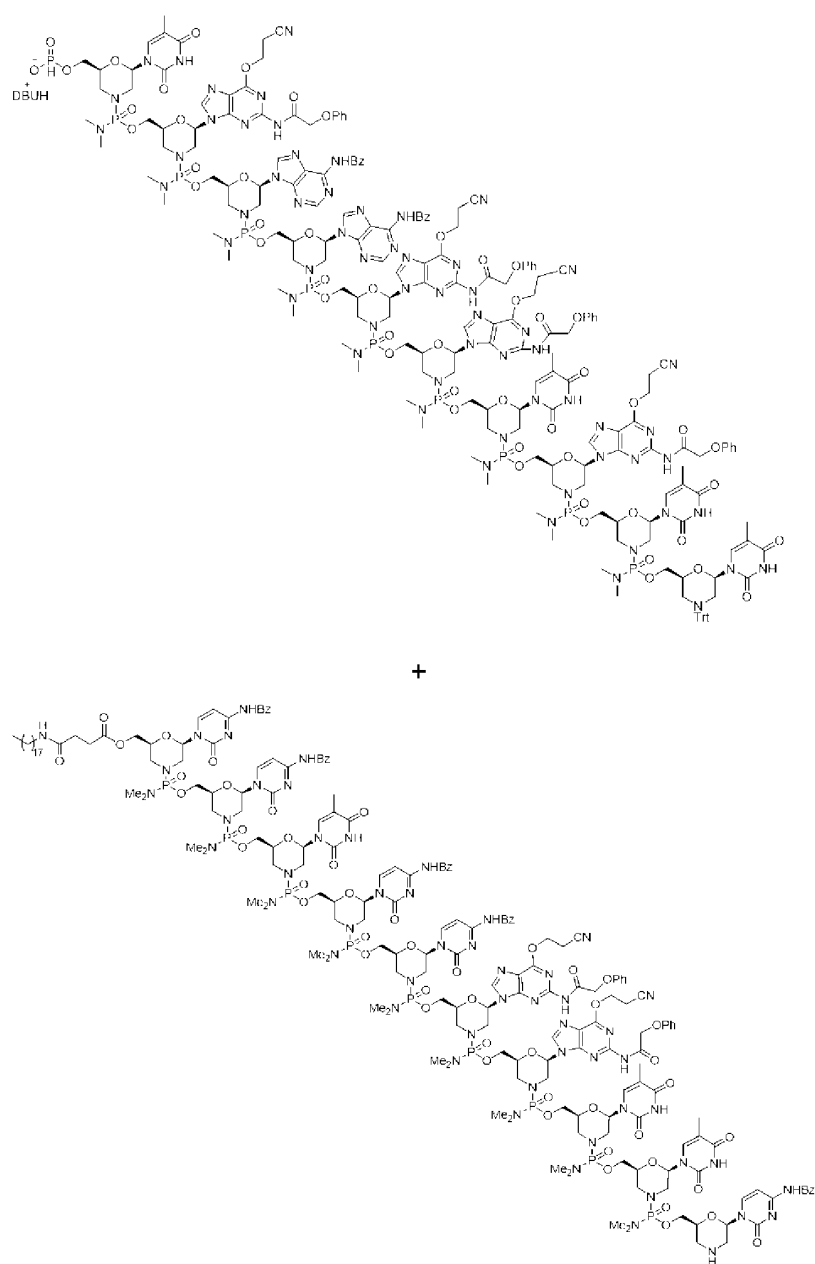
同様の方法で以下に示すオリゴマーを製造した。

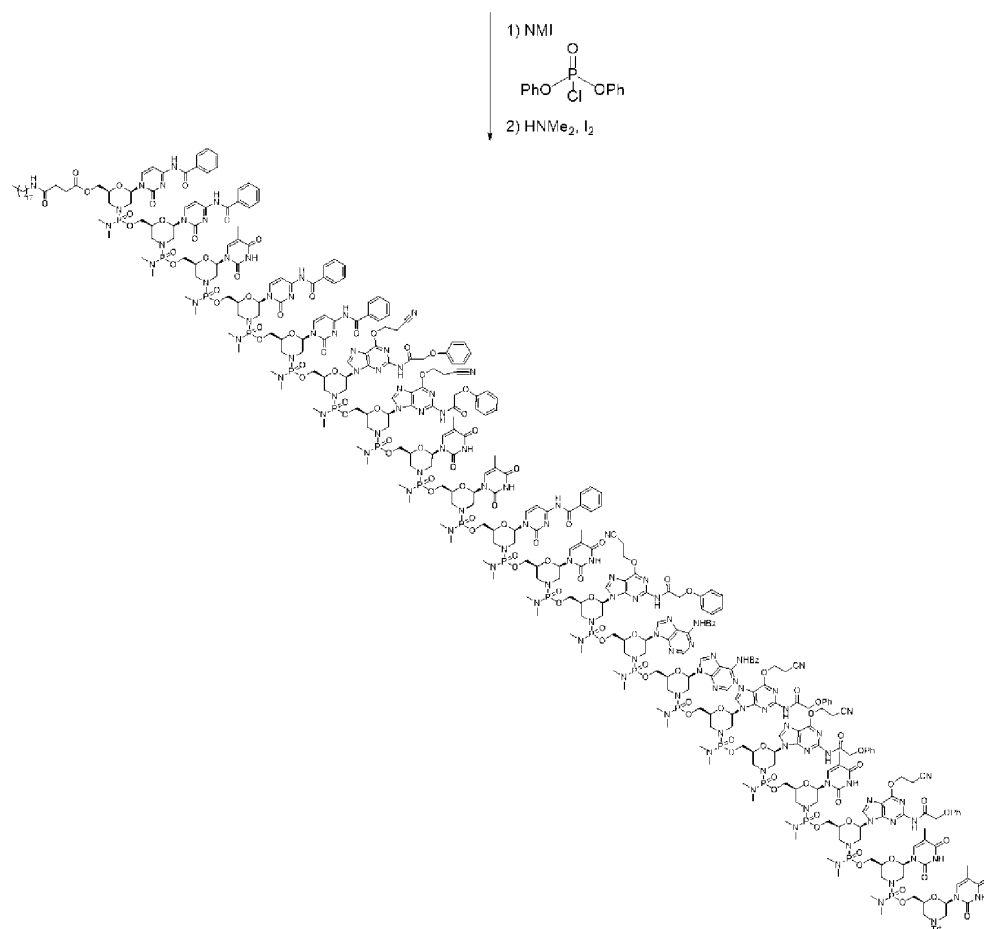
[表6]

G1-suc-P MO-OFF	ホスホネート体	活性化剤	塩基	変換効率 (%)
C ^{Bz}	T-T	クロロリン酸 ジフェニル	N-メチル イミダ ゾール	89.7
T	C ^{Bz} -A	クロロリン酸 ジフェニル	N-メチル イミダ ゾール	98.5
T	C ^{Bz} -A ^{Bz} -T-C ^{Bz} -T	クロロリン酸 ジフェニル	N-メチル イミダ ゾール	95.0
T-T	T-T	クロロリン酸 ジフェニル	ピリジン	94.8
A ^{Bz} -G ^{CE, Pac}	T-T	クロロリン酸 ジフェニル	ピリジン	94.4
C ^{Bz} -C ^{Bz} -T -C ^{Bz} -C ^{Bz}	T-T	プロモトリピ ロリジノホス ホニウム=ヘキ サフルオロリ ン酸塩	N-メチル イミダ ゾール	92.8
T-G ^{CE, Pac} - G ^{CE, Pac} -G ^{CE, Pac} -A ^{Bz}	C ^{Bz} -G ^{CE, Pac} -A ^{Bz} -A ^{Bz} -G ^{CE, Pac}	クロロリン酸 ジフェニル	N-メチル イミダ ゾール	93.9

[0199] 実施例5: G1-suc-PMO [C^{Bz}-C^{Bz}-T-C^{Bz}-C^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-T-C^{Bz}-T-G^{CE, Pac}-A^{Bz}-A^{Bz}-G^{CE, Pac}-G^{CE, Pac}-T-G^{CE, Pac}-T-T]-ONの製造

[化89]





G1-suc-PMO [$\text{C}^{\text{Bz}}-\text{C}^{\text{Bz}}-\text{T}-\text{C}^{\text{Bz}}-\text{C}^{\text{Bz}}-\text{G}^{\text{CE}}, \text{Pac}-\text{G}^{\text{CE}}, \text{Pac}-\text{T}-\text{T}-\text{C}^{\text{Bz}}$] -OFF 28 mg (0.00631 mmol) と H-ホスホネート-PMO [$\text{T}-\text{G}^{\text{CE}}, \text{Pac}-\text{A}^{\text{Bz}}-\text{A}^{\text{Bz}}-\text{G}^{\text{CE}}, \text{Pac}-\text{G}^{\text{CE}}, \text{Pac}-\text{T}-\text{G}^{\text{CE}}, \text{Pac}-\text{T}-\text{T}$] -ON (DBU塩) 43 mg (0.00947 mmol) と N-メチルイミダゾール 16 μL (0.126 mmol) をジクロロメタン 250 μL に溶解させた。この溶液にクロリン酸ジフェニル 13 μL (0.0631 mmol) を加えた後、40℃で攪拌した。10分後、反応液 100 μL を酸化液 (0.1 M ヨウ素、2 M ジメチルアミン / T HF 溶液) 100 μL と混合し、室温で 5 分間攪拌した。反応終了後、反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離後、有機層を 80% アセトニトリル水により 20 倍希釈して HPLC にて分析した (

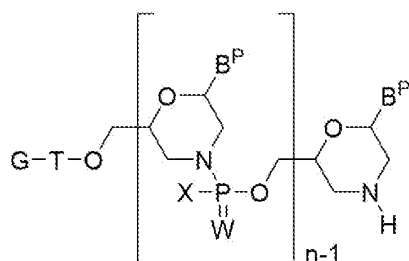
原料R_t : 15.2分、目的物R_t : 17.6分、変換収率91.0%、O
D S条件2)。反応液10 μ Lにアンモニア水：エタノール＝3：1混合液
190 μ Lを加えて55℃で18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を2
0%アセトニトリル水により50倍希釈してMS測定を行い、目的物の生成
を確認した。

ESI-MS (+) : 6848.4 (LC/MS条件1)

請求の範囲

[請求項1] 式 [A-1] :

[化1]



[A-1]

[式中、

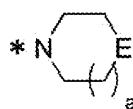
B^P は、それぞれ同一または異なって、保護されていてもよい核酸塩基であり；

n は、1～50の整数であり；

W は、それぞれ同一または異なって、酸素原子または硫黄原子であり；そして

X は、それぞれ同一または異なって、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、1, 1, 3, 3-テトラ (C_{1-6} アルキル) グアニジル、 C_{1-6} アルコキシ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、モノ (塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ- C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ (塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ- C_{1-6} アルキル) アミノ、または一般式 [2] :

[化2]



[2]

(式中、

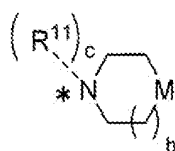
*は、Pとの結合位置であり；

a は、0～2 の整数であり；

E は、 CH_2 、 $\text{CH}-\text{A}^1$ または $\text{N}-\text{A}^2$ であり；

A^1 は、 C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ（ C_{1-6} アルキル）アミノ- C_{1-6} アルキル、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ- C_{1-6} アルキル、トリ（ C_{1-6} アルキル）アンモニオ- C_{1-6} アルキル、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているモノ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、トリ（ C_{1-6} アルキル）アンモニオ、塩基性条件下で除去可能な基で置換されているアミジノで置換されているアミノ、または一般式 [3]：

[化3]



[3]

（式中、

* は、E との結合位置であり；

b は、0～2 の整数であり；

c は、0 または 1 であり；

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり；そして

M は、 CH_2 、酸素原子、硫黄原子または $\text{N}-$ （塩基性条件下で除去可能な基）である）で表される置換基であり；そして

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

で表される置換基であり；

Gは、

- (1) ケイ素置換基、
- (2) 場合により置換されている C_{1-18} アルキル-カルボニル、場合により置換されている C_{1-18} アルコキシ-カルボニル、長鎖アルキル-カルボニル、または長鎖アルコキシ-カルボニル、
- (3) 1個～5個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイル、或いは
- (4) 一般式〔7〕：

[化4]



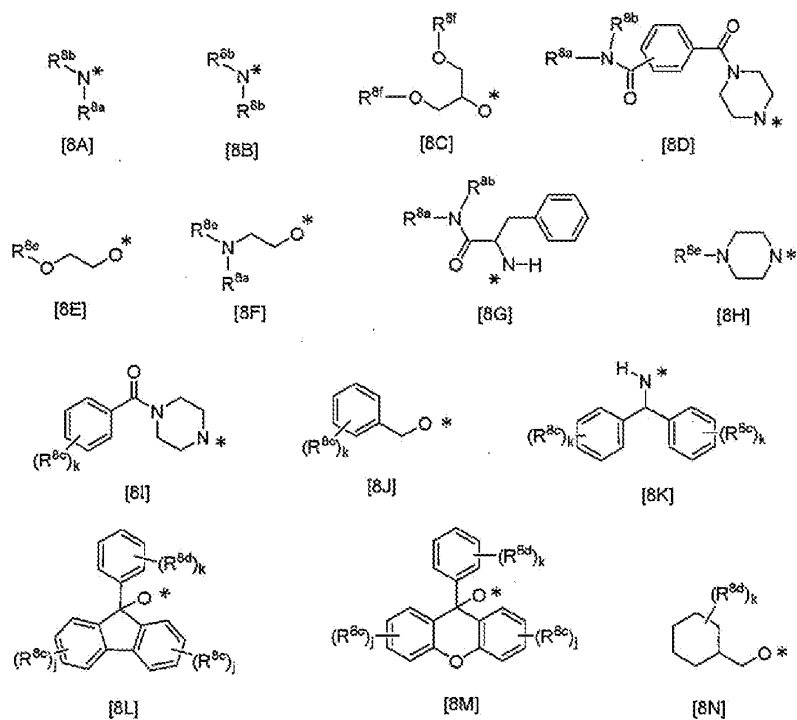
(式中、

*は、Tとの結合位置であり；

Zは、

- (1) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー)-オキシ、
- (2) (有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー)-アミノ、
- (3) 長鎖アルキルオキシ、1個～5個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイル、または1個～5個の長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンジル、
- (4) 固相担体、或いは
- (5) 次の一般式〔8A〕～〔8N〕：

[化5]



(式中、

*は、Lとの結合位置であり；

j は、0～4の整数であり；

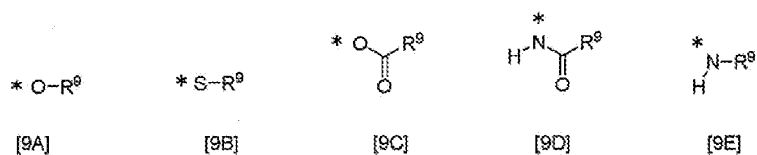
k は、0～5の整数であり；

R^{8a}は、水素原子またはC₁₋₆アルキルであり；R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルであり

；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、一般式〔9A〕～〔9E〕：

[化6]



(式中、

*は、結合位置であり；および

 R^g は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルである)

で表される置換基であり；

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

 R^{ge} は

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

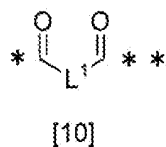
 R^{gf} は、

- (1) 長鎖アルキル、
- (2) 長鎖アルキル-カルボニル、または
- (3) 長鎖アルケニル-カルボニルである)

で表される置換基であり；そして

 L は、一般式 [10]：

[化7]



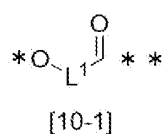
(式中、

*は、Zとの結合位置であり；

**は、Tとの結合位置であり；そして

L¹は、置換されていてもよいC₂₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンであるか、または一般式〔10-1〕：

[化8]



(式中、

*は、Zとの結合位置であり；

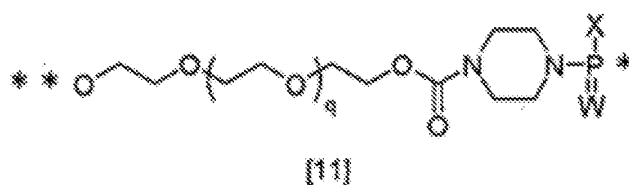
**は、Tとの結合位置であり；そして

L¹は、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキレンまたは置換されていてもよいC₆₋₁₀アリーレンである)
で表される置換基である)

で表される置換基であり；そして

Tは、単結合または一般式〔11〕：

[化9]



(式中、

XおよびWは、前記と同義であり；

*は、上記一般式〔4a〕～〔4d〕の**0、*0または*Nとの結合位置であり；

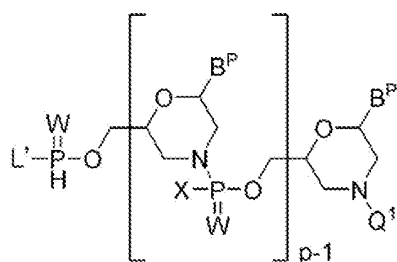
**は、Gとの結合位置であり；そして

q は、0～10の整数である)

で表される置換基であるが、Gがケイ素置換基である場合、Tは単結合である]

の化合物と、式[B-1]：

[化10]



[B-1]

[式中、

B^P、W、及びXは、前記と同義であり、そして

pは、1～50の整数であり；

L'は、OH、-O-N⁺H（脂肪族アミン）、-O-N⁺H（環状アミン）、又は-O-N⁺H（芳香族アミン）であり；

Q¹は、酸性条件下で除去可能な基である]

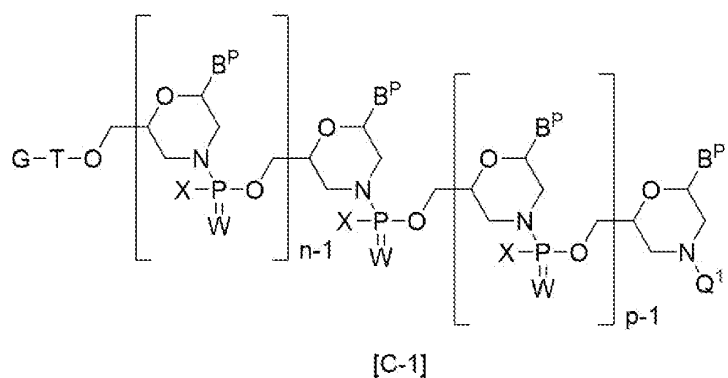
の化合物とを、

(1) 塩基の存在下、リン試薬1、リン試薬2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして

(2) 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式[C-1]：

[化11]



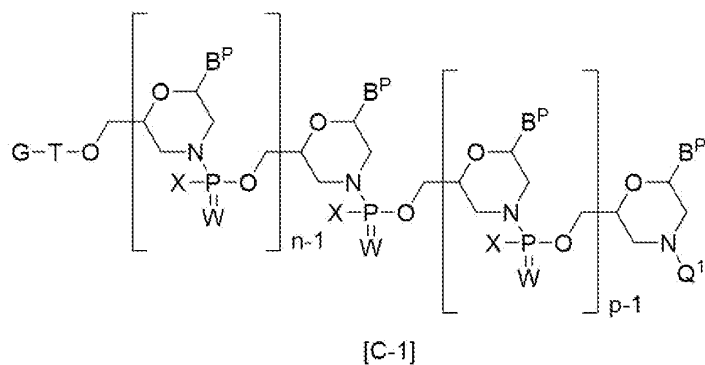
[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を得る方法。

[請求項2]

更に、式 [C-1] :

[化12]

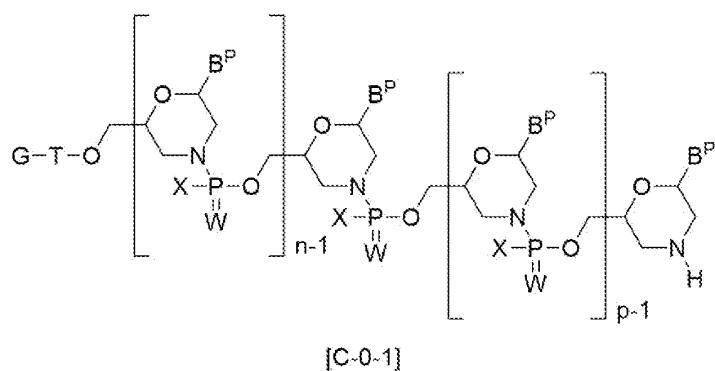


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を、酸、又は酸及びスカベンジャーで処理して、

式 [C-0-1] :

[化13]

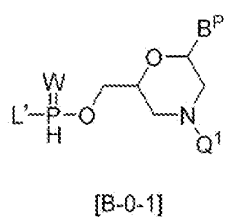


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物にして、そして

該式 [C-0-1] の化合物と、式 [B-0-1] :

[化14]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、及び L' は、前記と同義である]

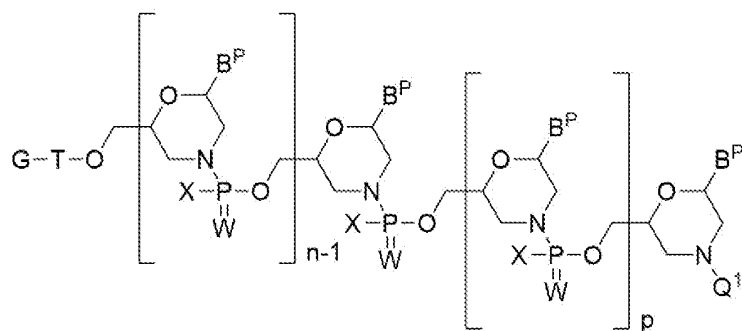
の化合物とを、

(1) 塩基の存在下、リン試薬 1、リン試薬 2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして続いて

(2) 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式 [C-1-1] :

[化15]



[C-1-1]

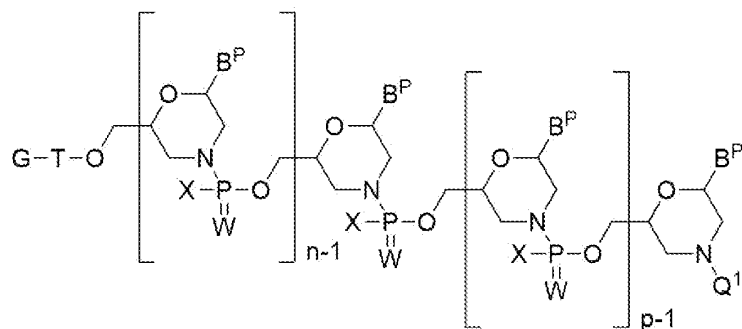
[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を得ることを含む、請求項1に記載の方法。

[請求項3]

更に、式[C-1]：

[化16]



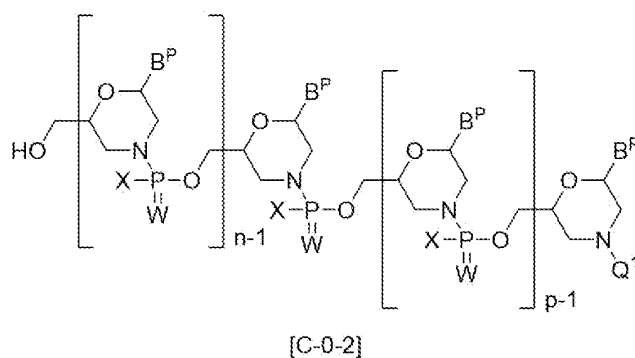
[C-1]

[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を、水酸基の保護基の除去条件で処理して、

式[C-0-2]：

[化17]

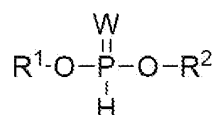


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を得て、

(1) 式 [P-1] :

[化18]



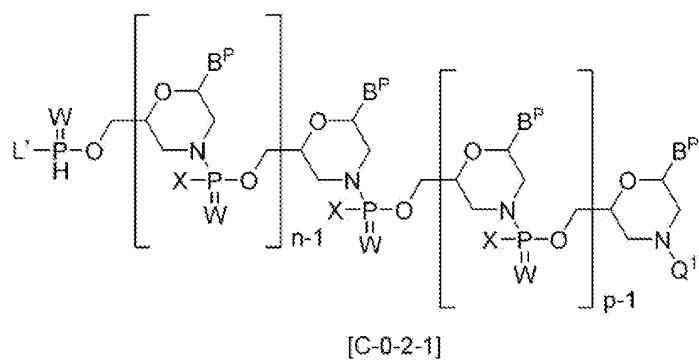
[式中、 W は、酸素原子又は硫黄原子であり、そして R^1 及び R^2 は、それぞれ同一又は異なって、 H 、場合により置換されている C_{1-6} アルキル、場合により置換されているフェニル、 $PH(=O)-OH$ からなる群より選択される]

の化合物及び塩基で処理し、そして続いて、

(2) 加水分解溶液で処理して、

式 [C-0-2-1] :

[化19]



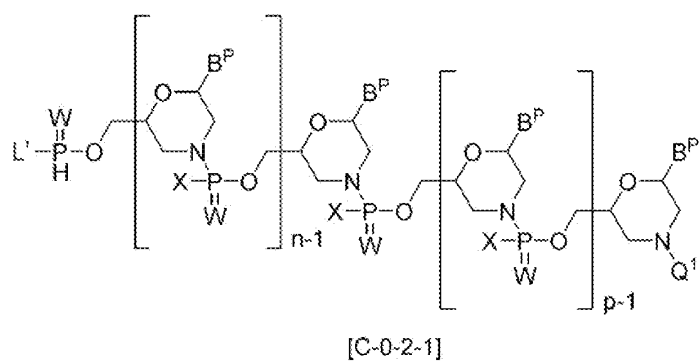
[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 L' 、 n 、及び p は、前記と同義である
]

の化合物を得ることを含む、請求項1に記載の方法。

[請求項4]

更に、式 [C-0-2-1] :

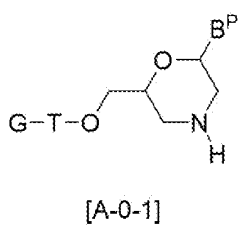
[化20]



[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 L' 、 n 、及び p は、前記と同義である
]

の化合物と、式 [A-0-1] :

[化21]



[式中、 B^P 、 G 、及び T は、前記と同義である]

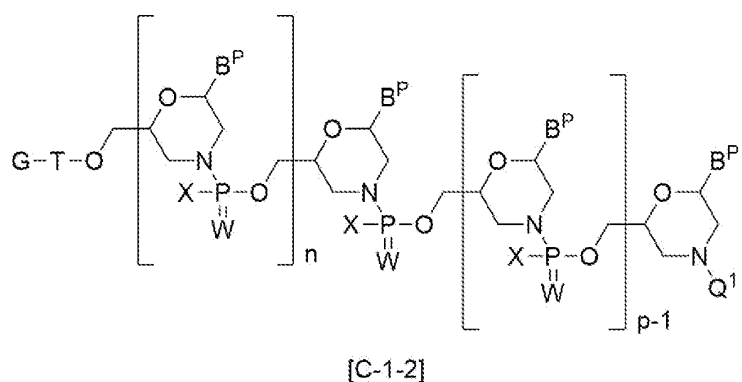
の化合物とを、

(1) 塩基の存在下、リン試薬1、リン試薬2、及びオニウム試薬からなる群より選択される少なくとも一つの縮合剤で処理して、そして続いて

(2) 酸化剤及び有機アミンで処理して、

式 [C-1-2] :

[化22]

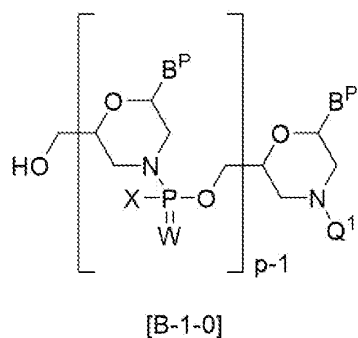


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、 G 、 T 、 n 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を得ることを含む、請求項3に記載の方法。

[請求項5] 更に、式 [B-1-0] :

[化23]

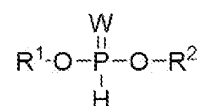


[式中、 B^P 、 Q^1 、 W 、 X 、及び p は、前記と同義である]

の化合物を、

(1) 式 [P-1] :

[化24]



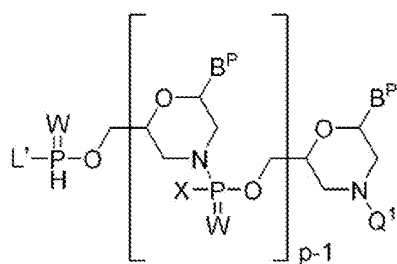
[式中、W、R¹、及びR²は、前記と同義である]

の化合物及び塩基で処理し、そして続いて、

(2) 加水分解溶液で処理して、

式 [B-1] :

[化25]



[B-1]

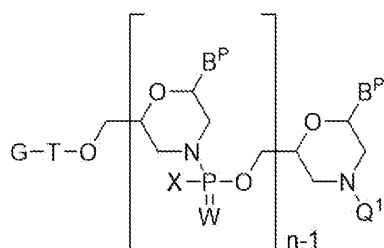
[式中、B^p、Q¹、W、X、L'、及びpは、前記と同義である]

の化合物を得ることを含む、請求項1に記載の方法。

[請求項6]

更に、式 [A-0] :

[化26]



[A-0]

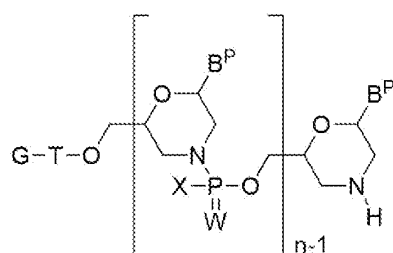
[式中、B^p、Q¹、W、X、G、T、及びnは、前記と同義である]

]

の化合物を、酸、又は酸及びスカベンジャーで処理して、

式 [A-1] :

[化27]



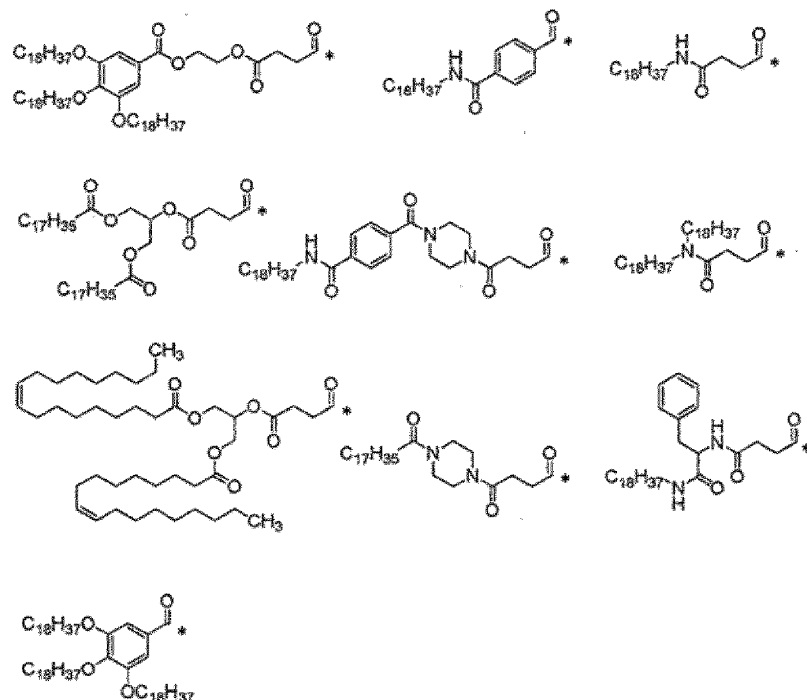
[A-1]

[式中、 B^P 、 W 、 X 、 G 、 T 、及び n は、前記と同義である]

の化合物を得ることを含む、請求項 1 に記載の方法。

[請求項 7] G が、下記の式 :

[化28]



[式中、*はTとの結合位置を表す。]

からなる群より選択され；

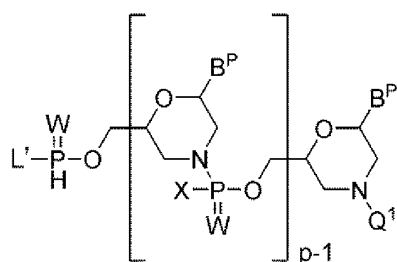
Tが単結合である、

請求項1～6のいずれかに記載の方法。

[請求項8]

式[B-1]

[化29]



[B-1]

[式中、

B^pが、それぞれ同一または異なって、保護されていてもよい核酸塩基であり、

Q¹が、トリチル又はジメトキシトリチルであり、

L' が、 $-O-N^+H(CH_2CH_3)_3$ 、または $-O^-(HDBU)^+$ であり、

Wが、Oであり、そして

pが、2～20の整数である]

で示される化合物。

[請求項9]

((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)(ジメチルアミノ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S

, 6 R) - 6 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン - 2 - イル) メチルホスホネート、

((2 S, 6 R) - 6 - (4 - ベンズアミド - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - (((2 S, 6 R) - 4 - (((2 S, 6 R) - 6 - (4 - ベンズアミド - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2 S, 6 R) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) ホスホリル) モルホリン - 2 - イル) (ジメチルアミノ) ホスホリル) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン - 2 - イル) メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム ((2 S, 6 R) - 6 - (4 - ベンズアミド - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - (((2 S, 6 R) - 4 - (((2 S, 6 R) - 6 - (4 - ベンズアミド - 2 - オキソピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2 S, 6 R) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 4 - トリチルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) ホスホリル) モルホリン - 2 - イル) (ジメチルアミノ) ホスホリル) - 6 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン - 2 - イル) メチルホスホネート、

((2 S, 6 R) - 6 - (4 - ベンズアミド - 2 - オキソピリミジ

ン-1 (2H) -イル) -4- ((((2S, 6R) -4- ((((2S, 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4- ((((2S, 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4- ((((2S, 6R) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -4- ((((2S, 6R) -4- ((((2S, 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4- ((((2S, 6R) -6- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) -4- ((((2S, 6R) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) -4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

((2S, 6R) -4- ((((2S, 6R) -4- ((((2S, 6R) -4- ((((2S, 6R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2H) -イル) -4-トリチルモルホリン

-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-
 -メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2
 H) -イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ)
 ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒ
 ドロピリミジン-1 (2 H) -イル) モルホリン-2-イル) メトキ
 シ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ
) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル
) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル
) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトア
 ミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メチルホ
 スホネート、

トリエチルアンモニウム ((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6
 R) -4- (((2 S, 6 R) -4- (((2 S, 6 R) -6-
 (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2 H) -イル) -
 4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ)
 ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒ
 ドロピリミジン-1 (2 H) -イル) モルホリン-2-イル) メトキ
 シ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (5-メチル-2, 4-
 ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2 H) -イル) モルホ
 リン-2-イル) メトキシ) (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6-
 ((2-シアノエトキシ) -2- (2-フェノキシアセトアミド) -
 9H-プリン-9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) (ジメ
 チルアミノ) ホスホリル) -6- ((2-シアノエトキシ) -2- (2-
 フェノキシアセトアミド) -9H-プリン-9-イル) モルホリ
 ン-2-イル) メチルホスホネート、

((2 S, 6 R) -6- (4-ベンズアミド-2-オキソピリミジ
 ン-1 (2 H) -イル) -4- (((2 S, 6 R) -6- (4-ベ
 ンズアミド-2-オキソピリミジン-1 (2 H) -イル) -4-トリ

チルモルホリン-2-イル)メトキシ)(ジメチルアミノ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-(((2S, 6R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)(ジメチルアミノ)ホスホリル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート、

((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム(2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート、

((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-4-((ジメチルアミノ)((2S, 6R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メトキシ)ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)ホスホリル)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)モルホリン-2-イル)メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

(((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

トリエチルアンモニウム ((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 4 - ((ジメチルアミノ) (((2S, 6R) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) - 4-トリチルモルホリン-2-イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メトキシ) ホスホリル) - 6 - (5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) モルホリン-2-イル) メチルホスホネート、

）－イル）メトキシ）ホスホリル）－6－（5－メチル－2，4－ジオキソ－3，4－ジヒドロピリミジン－1（2H）－イル）モルホリン－2－イル）メチルホスホネート、

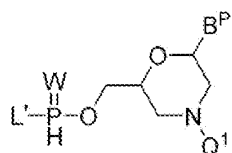
1，8－ジアザビシクロ（5．4．0）－7－ウンデセニウム（（2S，6R）－6－（4－ベンズアミド－2－オキソピリミジン－1（2H）－イル）－4－（（（（2S，6R）－4－（（（（2S，6R）－6－（4－ベンズアミド－2－オキソピリミジン－1（2H）－イル）－4－（（ジメチルアミノ）（（（2S，6R）－6－（5－メチル－2，4－ジオキソ－3，4－ジヒドロピリミジン－1（2H）－イル）－4－トリチルモルホリン－2－イル）メトキシ）ホスホリル）モルホリン－2－イル）（ジメチルアミノ）ホスホリル）－6－（5－メチル－2，4－ジオキソ－3，4－ジヒドロピリミジン－1（2H）－イル）モルホリン－2－イル）メトキシ）ホスホリル）－6－（6－ベンズアミド－9H－プリン－9－イル）モルホリン－2－イル）メトキシ）（ジメチルアミノ）ホスホリル）モルホリン－2－イル）メチルホスホネート、及び

1，8－ジアザビシクロ（5．4．0）－7－ウンデセニウム（（2S，6R）－4－（（（（2S，6R）－4－（（（（2S，6R）－6－（6－ベンズアミドプリン－9－イル）－4－（（（（2S，6R）－6－（6－ベンズアミドプリン－9－イル）－4－（（（（2S，6R）－4－（（（（2S，6R）－6－（6－（2－シアノエトキシ）－2－（（2－フェノキシアセチル）アミノ）プリン－9－イル）－4－（（（（2S，6R）－4－（（（（2S，6R）－6－（6－（2－シアノエトキシ）－2－（（2－フェノキシアセチル）アミノ）プリン－9－イル）－4－（ジメチルアミノ－（（（（2S，6R）－4－（ジメチルアミノ－（（（（2S，6R）－6－（5－メチル－2，4－ジオキソ－リピミジン－1－イル）－4－トリチル－モルホリン－2－イル）メトキシ）ホスホリル）－6－（5－メチル－2，4－

ジオキソピリミジン-1-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ
) ホスホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ
) ホスホリル-6- (5-メチル-2, 4-ジオキソピリミジン-
 1-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホ
 スホリル) モルホリン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホス
 ホリル) -6- (6- (3-シアノプロポキシ-2- ((2-フェノ
 キシアセチル) アミノ) プリン-9-イル) モルホリン-2-イル)
 メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル)
 メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) モルホリン-2-イル)
 メトキシ- (ジメチルアミノ) ホスホリル) -6- (6- (2-シア
 ノエトキシ) -2- ((2-フェノキシアセチル) アミノ) プリン-
 9-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ- (ジメチルアミノ) ホ
 スホリル) -6- (5-メチル-2, 4-ジオキソピリミジン-1
 -イル) モルホリン-2-イル) メトキシホスフィネート
 となる群より選択される、請求項8に記載の式 [B-1] の化合物
 。

[請求項10] 式 [B-0-1] :

[化30]



[B-0-1]

[式中、

B^P が、保護されていてもよい核酸塩基であり、

Q^1 が、トリチル又はジメトキシトリチルであり、

L' が、 $-O^-(HDBU)^+$ であり、そして

W が、 O である。]

の化合物。

- [請求項11] 1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)-7-ウンデセニウム((2 S, 6 R)-6-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メチルホスホネート、
- 1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)-7-ウンデセニウム((2 S, 6 R)-6-(4-ベンズアミド-2-オキソピリミジン-1(2 H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メチルホスホネート、
- 1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)-7-ウンデセニウム((2 S, 6 R)-6-(5-メチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロピリミジン-1(2 H)-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メチルホスホネート、
- 1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)-7-ウンデセニウム((2 S, 6 R)-6-((2-シアノエトキシ)-2-(2-フェノキシアセトアミド)-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メチルホスホネート、及び
- 1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)-7-ウンデセニウム((2 S, 6 R)-6-(2-(2-フェニルアセトアミド)-6-((4-(ピバロイルオキシ)ベンジル)オキシ)-9H-プリン-9-イル)-4-トリチルモルホリン-2-イル)メチルホスホネートからなる群より選択される、請求項10に記載の式[B-0-1]の化合物。