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、膨潤度がそれほど大きくなく、固相法において極性溶媒を使用するということは、縮合反応の反応効率および反応速度を向上するという側面から好ましいとはいえない。

[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。）。

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

先行技術文献

特許文献

[0006] 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

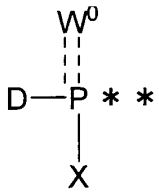
[0008] 本発明の目的は、オリゴ核酸化合物の製造期間を短縮しうる、新規な製造方法を提供することにある。

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極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を反応溶媒として使用することにより、効率よくリン結合を形成しうることを見出し、本発明を完成した。

[0010] 本発明は、例えば、水酸基または１級のもしくは２級のアミノ基を有する化合物［Ａ］と次の一般式［１］：

[化1]



[1]

［式中、

＊＊は化合物［Ｂ］の残基との結合位置を表し；

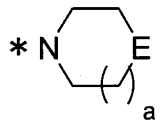
Ｄはハロゲン、５～６員の飽和環状アミノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミ

ノを表し；

W^0は孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表し；および

Ｘは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、１，１，３，３－テトラ（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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化2]



[2]

（式中、

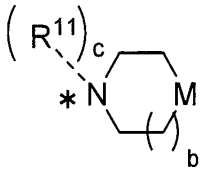
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－A^1または$N-A^2$を表し；

A^1はC_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、トリ（C_{1-6}アルキル）アンモニオ－C_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（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、塩基性条件下で脱離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次の一般式［３］：

[化3]



[3]

（式中、

＊はＥとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

R^{11}はC_{1-6}アルキルを表し；

ＭはCH_2、酸素原子、硫黄原子またはＮ－（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

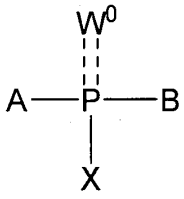
で表される置換基（以下、「置換基［３］」という。）を表し；および

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

で表される置換基（以下、「置換基［２］」という。）を表す。］

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

[化4]



[C]

（式中、

W^0およびＸは前記と同義であり；

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

Ｂは化合物［Ｂ］から置換基［１］を除いた残基を表す。）

で表される化合物（以下、「化合物［Ｃ］」という。）を製造するための方法であって、反応溶媒として極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中において行われることを特徴とする方法を挙げることができる。

発明の効果

[0011] オリゴ核酸化合物は、２個～複数個のヌクレオシドユニットがリン結合を介して連なった構造を有する化合物である。オリゴ核酸化合物を製造するためには、何度も縮合反応を行い、隣接するヌクレオシドユニット間でリン結合を形成する必要がある。

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

図面の簡単な説明

[0012] [図1]連続反応に使用する反応器の模式図を例示したものである。 Ｆ－１～Ｆ－５は溶液容器を示し、Ｐ－１～Ｐ－５はポンプを示し、Ｒ－１～Ｒ－４は流通反応器を示し、そしてＳ－１～Ｓ－５は供給流路を示す。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明は、水酸基または１級のもしくは２級のアミノ基を有する化合物［Ａ］と置換基［１］を有する化合物［Ｂ］を縮合反応に付し、化合物［Ｃ］を製造するための方法であって、反応溶媒として極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中において行われることを特徴とする。

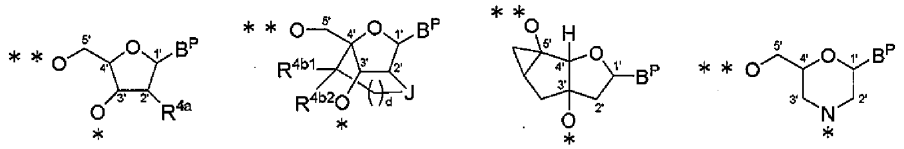
[0014] （Ａ） 化合物［Ａ］について

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

[0015] 化合物［Ａ］の具体的な態様の１つとしては、その分子内に１個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物を挙げることができる。具体的には、１個～５０個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が適当であり、１個～３０個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が好ましく、１個～２５個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物がより好ましい。

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

[化5]



[4a] [4b] [4c] [4d]

［式中、

＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

（３）次の一般式［６］：

[化6]

G−T＊

[6]

（式中、

＊は化合物［Ａ］の残基との結合位置を表し；

Ｇは、

（１）ケイ素置換基、

（２）長鎖アルキル－カルボニル、

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

（４）次の一般式［７］：

[化7]

$$Z\text{—}L^{*}$$

[7]

（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

Ｚは、

（１）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－オキシ、

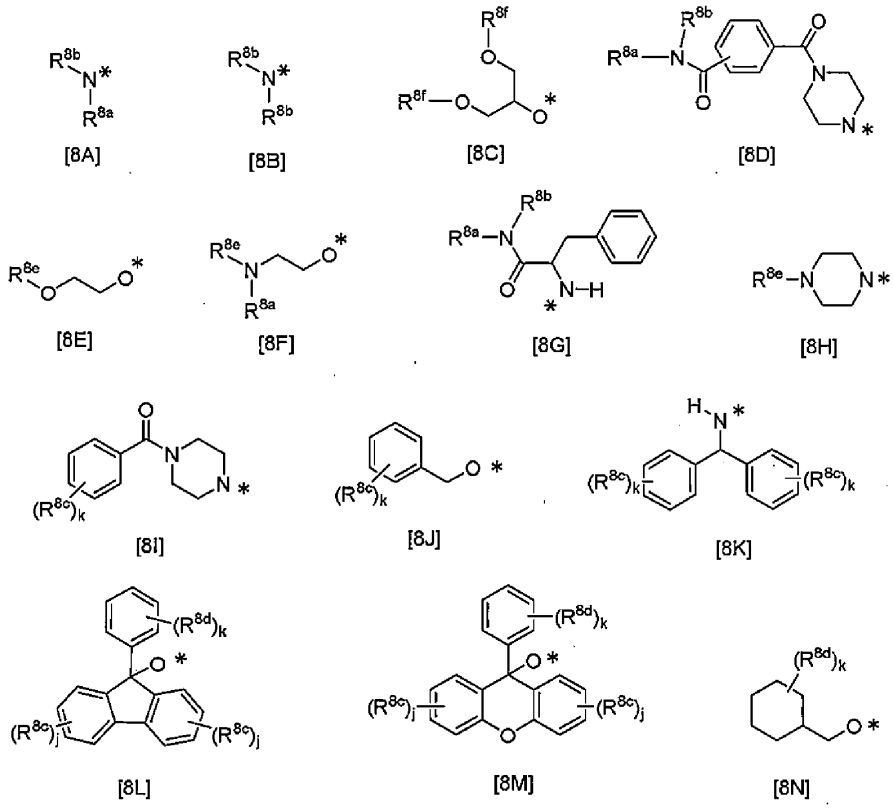
（２）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－アミノ、

（３）長鎖アルキルオキシ、

（４）固相担体または

（５）次の一般式［８Ａ］～［８Ｎ］：

[化8]



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｊは０～４の整数を表し；

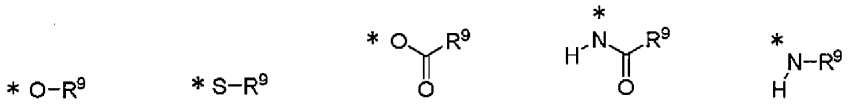
ｋは０～５の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］～［９Ｅ］：

[化9]



[9A] [9B] [9C] [9D] [9E]

（式中、

＊は結合位置を表し；および

R^9は長鎖アルキルおよび／または長鎖アルケニルを表す。）

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

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

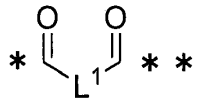
（３）長鎖アルケニル－カルボニルを表す。）

で表される置換基（以下、それぞれ「置換基［８Ａ］」、「置換基［８Ｂ］」、「置換基［８Ｃ］」、「置換基［８Ｄ］」、「置換基［８Ｅ］」、「置換基［８Ｆ］」、「置換基［８Ｇ］」、「置換基［８Ｈ］」、「置換基［８

Ｉ］」、「置換基［８Ｊ］」、「置換基［８Ｋ］」、「置換基［８Ｌ］」、「置換基［８Ｍ］」、「置換基［８Ｎ］」という。）を表し；および

Ｌは一般式［１０］：

[化10]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

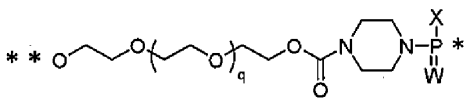
L^1は置換されていてもよいC_{2-10}アルキレンまたは置換されていてもよいC_{6-10}アリーレンを表す。）

で表される置換基（以下、「置換基［１０］」という。）を表す。）

で表される置換基（以下、「置換基［７］」という。）を表し；および

Ｔは単結合または次の一般式［１１］：

[化11]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

で表される置換基（以下、「置換基［１１］」という。）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。）

で表される置換基（以下、「置換基［６］」という。）との結合位置を表し；

＊＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

（３）置換基［６］との結合位置を表し；

ｄは０または１を表し；

B^Pは保護されていてもよい核酸塩基を表し；

R^{4a}は水素原子、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノを表し；

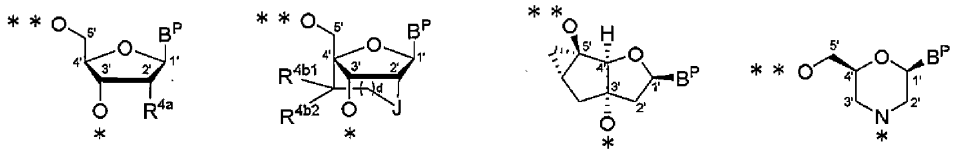
R^{4b1}およびR^{4b2}は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはC_{1-6}アルキルを表すか、R^{4b1}とR^{4b2}とが隣接する炭素原子と一緒になって、カルボニルを形成し；および

Ｊは酸素原子またはＮ－R^{4b3}（R^{4b3}は、C_{1-6}アルキルを表す。）を表す。］

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

[0016] ヌクレオシドユニット［４ａ］～［４ｄ］の好ましい態様としてはそれぞれ、例えば、次の一般式［４ａ１］～［４ｄ１］：

[化12]



[4a1] [4b1] [4c1] [4d1]

[式中、

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

＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

（３）置換基［６］との結合位置を表し；および

＊＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

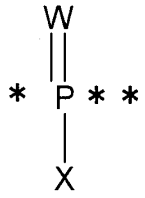
（３）置換基［６］との結合位置を表す。］

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット［４ａ１］」、「ヌクレオシドユニット［４ｂ１］」、「ヌクレオシドユニット［４ｃ１］」、「ヌクレオシドユニット［４ｄ１］」という。）を挙げることができる。

[0017] 化合物［Ａ］がその分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されていることが好ましい。

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

[化13]



[5]

［式中、

Ｘは前記と同義であり；

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

Ｗは酸素原子または硫黄原子を表す。］

で表される結合（以下、「リン結合［５］」という。）を挙げることができる。

[0018] 以下に、化合物［Ａ］の代表例を示す。

[0019] （Ａ－１）　１個～複数個のヌクレオシドユニット［４ｄ］で構成される化合物［Ａ］

前記一般式［４ｄ］で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

＊が、

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

（２）水素原子との結合位置であり；

＊＊が、

（１）隣接するヌクレオシドユニットの３’位の窒素原子と結合しているリ

ン結合との結合位置または

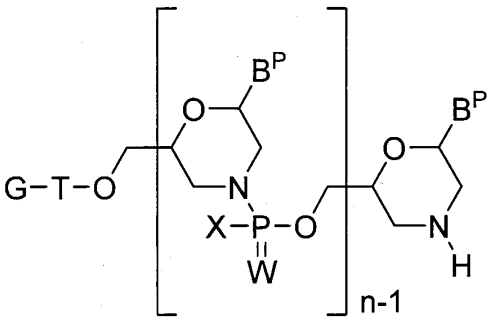
（２）置換基［６］との結合位置である。

[0020] 化合物［Ａ］の態様の１つとしては、例えば、５’末端側のヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子が、例えば、置換基［６］で置換されている化合物を挙げることができる。

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

[0021] より具体的な化合物［Ａ］の態様としては、例えば、次の一般式［Ａ－１］：

[化14]



[A-1]

［式中、

Ｂ^{P}、Ｇ、Ｔ、ＸおよびＷは前記と同義であり；および

ｎは１～５０の整数を表す。］

で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１］」という。）を挙げることが

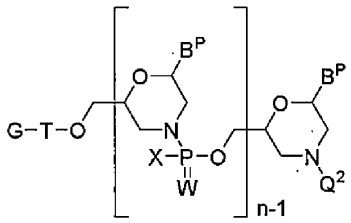
できる。

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

より具体的な化合物［Ａ］の態様としては、例えば、次の一般式［Ａ－１－２］：

式［Ａ－１－２］：

[化15]



[A-1-2]

［式中、

B^Pが、保護されていてもよい核酸塩基であり；

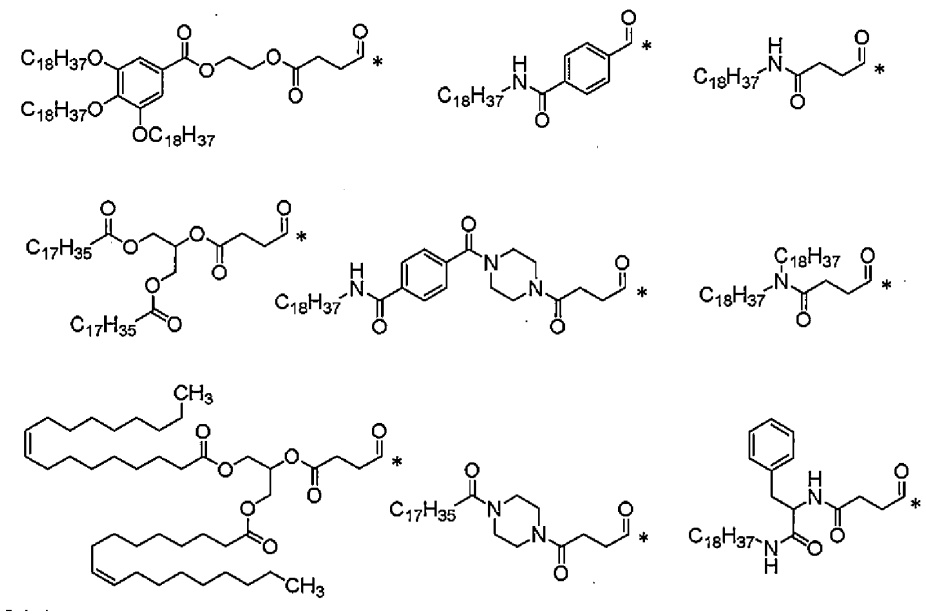
Q^2が、Ｈであるか、または酸性条件下で脱離可能な基であり；

Ｗが、酸素原子であり；

Ｘ、ジ（Ｃ１－６アルキル）アミノであり；

Ｇが、下記の式：

[化16]



［式中、

＊はＴとの結合位置を表す。］からなる群より選択され；

Ｔが、単結合であり；

ｎは、１～２５である。］

の化合物が挙げられる。

[0022] （Ａ－２）　ヌクレオシドユニット［４ａ］、ヌクレオシドユニット［４ｂ］およびヌクレオシドユニット［４ｃ］からなる群から選択される１個～複数個のヌクレオシドユニットで構成される化合物［Ａ］

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

＊が、

（１）隣接するヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子と結合しているリ

ン結合との結合位置または

（２）置換基［６］との結合位置であり；

＊＊が、

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

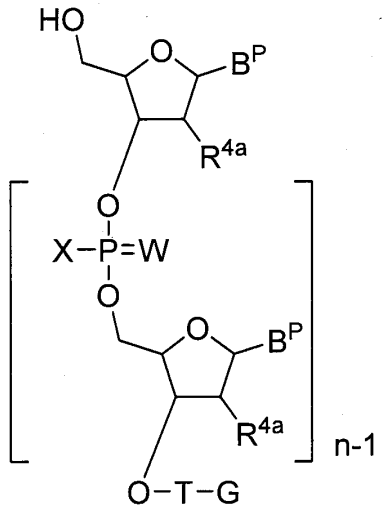
（２）水素原子との結合位置である。

[0023] 化合物［Ａ］の態様の１つとしては、例えば、３’末端側のヌクレオシドユニットの３’位の酸素原子が、例えば、置換基［６］で置換されている化合物を挙げることができる。

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

より具体的な化合物［Ａ］の態様としては、例えば、次の一般式［Ａ－２］：

[化17]



[A-2]

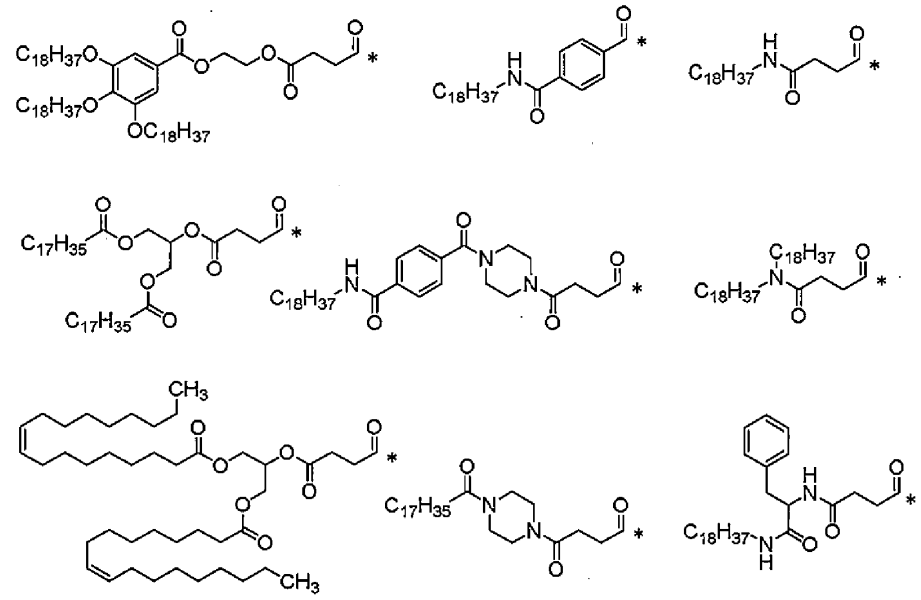
［式中、

ｎ、Ｂ^{P}、Ｇ、Ｒ^{4a}、Ｔ、ＸおよびＷは前記と同義である。］

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

[0024] 化合物［Ａ－１］および化合物［Ａ－２］における置換基［７］の具体例としては、例えば、以下の置換基を挙げることができる。

［化18］



［式中、

＊はＴとの結合位置を表す。］

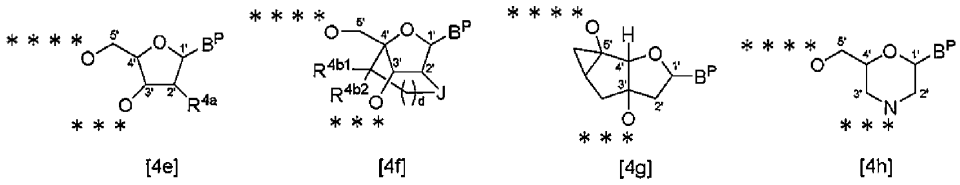
[0025] （Ｂ） 化合物［Ｂ］について

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

[0026] 化合物［Ｂ］の具体的な態様の１つとしては、例えば、その分子内に１個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物を挙げることができる。より具体的には、１個～１０個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が適当であり、１個～７個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物が好ましく、１個～５個の範囲内のヌクレオシドユニットを含む化合物がより好ましい。

[0027] 化合物［Ｂ］に含まれるヌクレオシドユニットとしては、例えば、次の一般式［４ｅ］～［４ｈ］：

[化19]



［式中、

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

＊＊＊は、

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

（２）置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；

＊＊＊＊は、

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

（２）置換基［１］との結合位置または

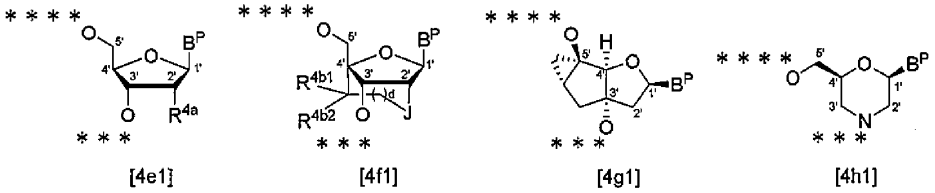
（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。］

で表されるヌクレオシドユニット（以下、それぞれ「ヌクレオシドユニット

［４ｅ］」、「ヌクレオシドユニット［４ｆ］」、「ヌクレオシドユニット［４ｇ］」、「ヌクレオシドユニット［４ｈ］」という。）を挙げることができる。

[0028] ヌクレオシドユニット［４ｅ］～［４ｈ］の好ましい態様としてはそれぞれ、例えば、次の一般式［４ｅ１］～［４ｈ１］：

[化20]



[4e1] [4f1] [4g1] [4h1]

［式中、

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

＊＊＊は、

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

（２）置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；および

＊＊＊＊は、

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

（２）置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。］

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

[0029] 化合物［Ｂ］がその分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されていることが好ましい。

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

[0030] 以下に、化合物［Ｂ］の代表例を示す。

[0031] （Ｂ－１） １個～複数個のヌクレオシドユニット［４ｈ］で構成される化合物［Ｂ］

前記一般式［４ｈ］で表されるヌクレオシドユニットにおいて、

＊＊＊が、

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

（２）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置であり；

＊＊＊＊が、

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

（２）置換基［１］との結合位置である。

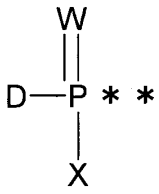
[0032] 化合物［Ｂ］の態様の１つとしては、例えば、３’末端側のヌクレオシドユニットの３’位の窒素原子が酸性条件下で脱離可能な基で置換されている化合物を挙げることができる。

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

方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子との結合位置を表す。

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

[化21]



[1A]

［式中、

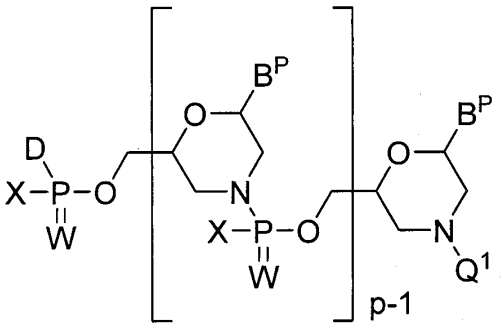
Ｄ、ＷおよびＸは前記と同義であり；および

＊＊は化合物［Ｂ］の残基との結合位置を表す。］

で表されるリン原子を含む置換基を有することが適当である。

より具体的な化合物［Ｂ］の態様としては、例えば、次の一般式［Ｂ－１］：

[化22]



[B-1]

［式中、

B^P、D、XおよびWは前記と同義であり；

pは１～１０の整数を表し；および

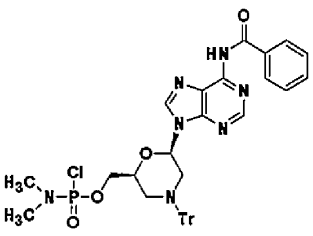
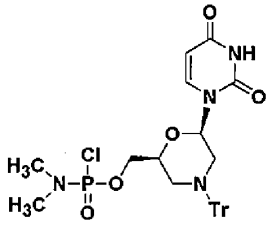
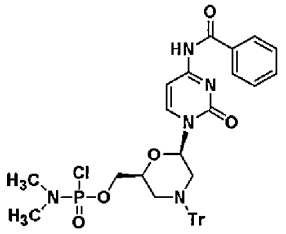
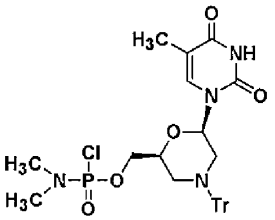
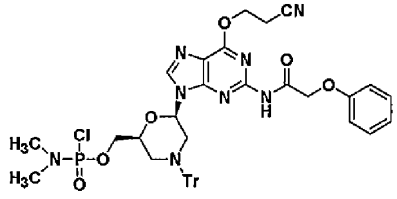
Q^1は酸性条件下で脱離可能な基を表す。］

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

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

[0033] p＝１である、化合物［Ｂ－１］の具体例としては、例えば、以下の表１に記載の化合物を挙げることができる。

[0034] [表1]

略号	化学構造	略号	化学構造
ｍｏｒＡ		ｍｏｒＵ	
ｍｏｒＣ		ｍｏｒＴ	
ｍｏｒＧ			

[0035] （Ｂ－２） ヌクレオシドユニット［４ｅ］、ヌクレオシドユニット［４ｆ］およびヌクレオシドユニット［４ｇ］からなる群から選択される１個～複

数個のヌクレオシドユニットで構成される化合物［Ｂ］

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

＊＊＊が、

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

（２）置換基［１］との結合位置であり；

＊＊＊＊が、

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

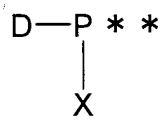
（２）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置である。

[0036] 化合物［Ｂ］の態様の１つとしては、例えば、５’末端側のヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子が、酸性条件下で脱離可能な基で置換されている化合物を挙げることができる。

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

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

[化23]



[1B]

［式中、

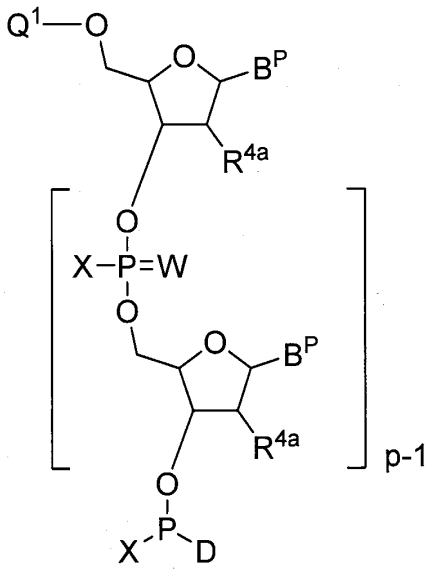
ＤおよびＸは前記と同義であり；および

＊＊は化合物［Ｂ］の残基との結合位置を表す。］

で表されるリン原子を含む置換基を有することが適当である。

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

[化24]



[B-2]

［式中、

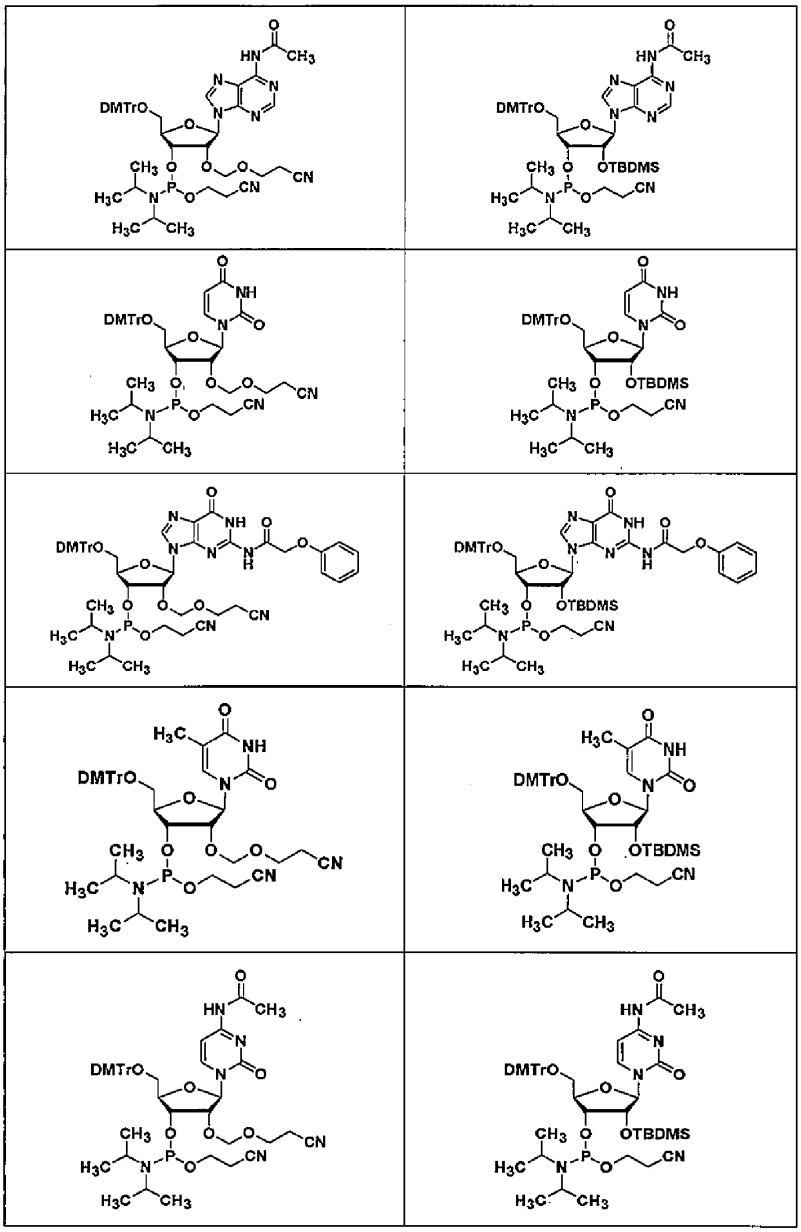
ｐ、B^P、Ｄ、Q^1、R^{4a}、ＸおよびＷは前記と同義である。］

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

[0037] ｐ＝１である、化合物［Ｂ－２］の具体例としては、例えば、以下の表２に記載の化合物を挙げることができる。表２中のＤＭＴｒはジメトキシトリチルを表し、ＴＢＤＭＳはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルを表す。

[0038]

[表2]



[0039] （C） 化合物［C］について

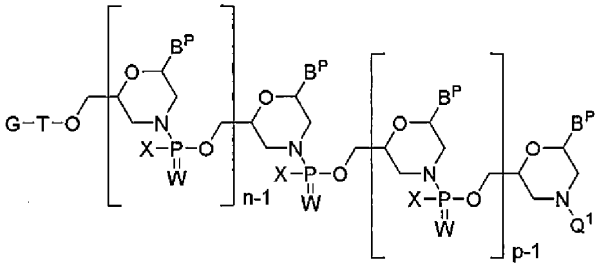
化合物［C］としては、例えば、化合物［A］と化合物［B］とを縮合反応に付すことにより製造しうる化合物を挙げることができる。

[0040] 以下に、化合物［Ｃ］の代表例を示す。

[0041] （Ｃ－１）　１個～複数個のヌクレオシドユニット［４ｄ］および１個～複数個のヌクレオシドユニット［４ｈ］から構成される化合物［Ｃ］

具体的な化合物［Ｃ］の態様としては、例えば、次の一般式［Ｃ－１］：

[化25]



[C-1]

［式中、

ｎ、ｐ、B^P、Ｇ、Q^1、Ｔ、ＷおよびＸは前記と同義である。］

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

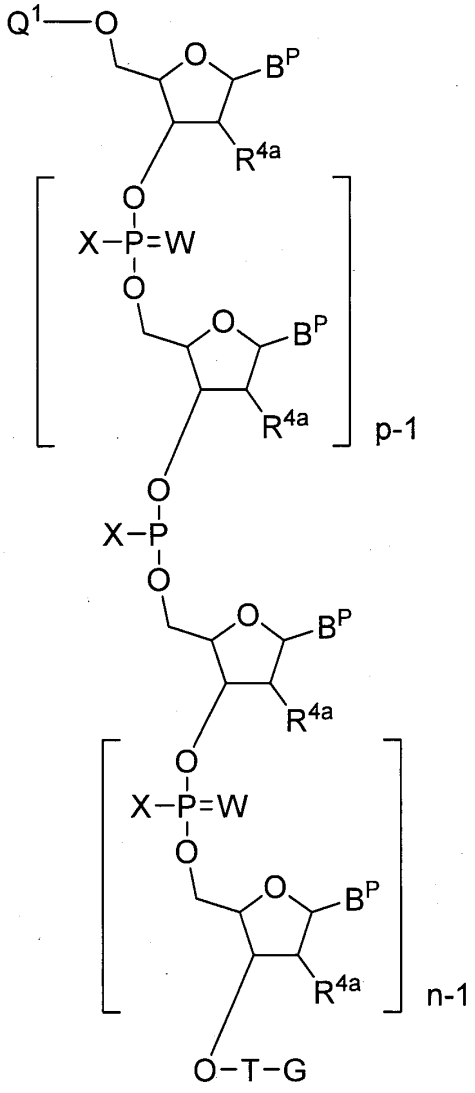
後述するが、化合物［Ａ－１］と化合物［Ｂ－１］を反応させることにより化合物［Ｃ－１］を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば、リン結合［５］を挙げることができる。但し、前記一般式［５］で表されるリン結合において、＊および＊＊の一方はヌクレオシドユニットの３’位の窒素原子を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子との結合位置を表す。

[0042] （Ｃ－２）　ヌクレオシドユニット［４ａ］、ヌクレオシドユニット［４ｂ］およびヌクレオシドユニット［４ｃ］からなる群から選択される１個～複数個のヌクレオシドユニットならびにヌクレオシドユニット［４ｅ］、ヌクレオシドユニット［４ｆ］およびヌクレオシドユニット［４ｇ］からなる群から選択される１個～複数個のヌクレオシドユニットから構成される化合物

［C］

[0043] 具体的な化合物［C］の態様の１つとしては、例えば、次の一般式［C－２］：

[化26]



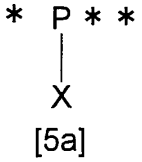
[C-2]

［式中、

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

後述するが、化合物［Ａ－２］と化合物［Ｂ－２］を反応させることにより化合物［Ｃ－２］を製造する方法において新たに形成されるリン結合としては、例えば、次の一般式［５ａ］：

[化27]



[5a]

［式中、

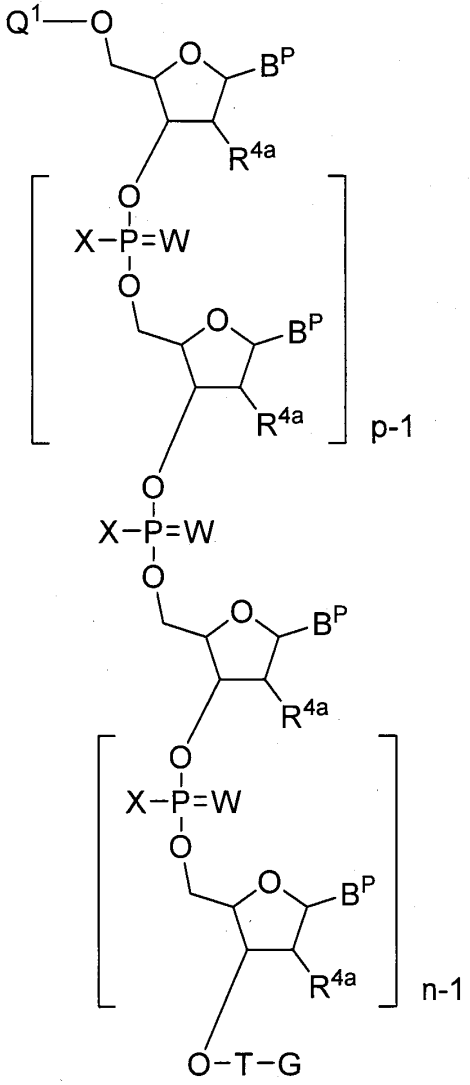
Ｘは前記と同義であり；および

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

で表されるリン原子を含む結合（以下、「リン結合［５ａ］」という。）を挙げることができる。

[0044] 化合物［Ｃ－２］を酸化剤と反応させることによって、その分子内のリン結合上のリン原子が酸化された次の一般式［Ｄ－２］：

[化28]



[D-2]

[式中、

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

で表される化合物（「化合物［D－2］」という。）に変換することができる。

[0045] （D） 用語の説明

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

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。

「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／または保護されている核酸塩基であり、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、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（ＣＢｚ）、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（$G^{CE,Pac}$）が挙げられる。

「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。

「C_{1-6}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。

「C_{1-6}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。

「C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル」の「C_{1-6}アルコキシ」部分は、前記「C_{1-6}アルコキシ」と同じものを挙げることができる。

「ジ（C_{1-6}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－C_{1-6}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－C_{1-6}アルキル）アミノ、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、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、モノ（アミノ－C_{1-6}アルキル）アミノおよびジ（アミノ－C_{1-6}アルキル）アミノの「C_{1-6}アルキル」部分は、前記「C_{1-6}アルキル」と同じものを挙げることができる。

「C_{2-10}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ことができる。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。L^1に係る「アルキレン」としては、エチレンが特に好ましい。

「C_{6-10}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ことができる。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。L^1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（C_{1-6}アルキル）グアニジル」、「C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル」「ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ」、「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」、「トリ（C_{1-6}アルキル）アンモニオ－C_{1-6}アルキル」、「塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（C_{1-6}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（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}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－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」の「C_{1-6}アルキル」部分は、前記「C_{1-6}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、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－定孔ガラス（例えば、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｖｏｌ．１９，１５２７（１９９１）を参照。）、ＴｅｎｔａＧｅｌ支持体－アミノポリエチレングリコール誘導体化支持体（例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌ．３４，３３７３（１９９３）を参照。）、Ｐｏｒｏｓ－ポリスチレン／ジビニルベンゼンのコポリマー、ポリスチレン系樹脂、ポリアクリルアミド系樹脂を挙げることができる。

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

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

「架橋のないスチレンポリマー」としては、例えば、ジビニルベンゼンで架橋されていないポリスチレンでポリエチレングリコール等のスペーサーを

持つ誘導体（ＴｅｎｔａＧｅｌシリーズ、ＡｒｇｏＧｅｌシリーズ）を挙げることができる。

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

[0046] （Ｅ）　化合物［Ｃ］の製造方法

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

後述する実施例および試験例に記載するように、化合物［Ｃ］の製造において極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を反応溶媒として使用することにより、効率よくリン結合を形成しうる。

[0047] 本製造方法で使用しうる極性溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラン、Ｎ－メチルピペリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素またはそれらの混合溶媒を挙げることができる。なかでも、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピペリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素が好ましい。

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

本製造方法で使用しうる極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は１．０重量％、好ましくは２．０重量％、より好ましくは３．０重量％、更に好ましくは５．０重量％である。また、その上限は９０重量％、好ましくは７５重量％、より好ましくは５０重量％

、更に好ましくは４０重量%、特に好ましくは３０重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせて使用することができ、例えば、１%～９０%の範囲内が適当であり、５%～７５%の範囲内が好ましく、５%～５０%の範囲内が特に好ましい。

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

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

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

本製造方法で使用しうる添加剤の使用量としては、例えば、化合物［Ａ］１モルに対して、モル比で０．２倍量～６．０倍量の範囲内が適当であり、０．４倍量～３．０倍量の範囲内が好ましく、１．０倍量～２．５倍量の範囲内が更に好ましい。

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

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

[0048] オリゴ核酸化合物である化合物［Ｃ］を製造しうる場合、本製造方法は、バッチ法でも、フロー法でも適用しうる。

また、本製造方法は、オリゴ核酸化合物の製造方法として知られた、固相法、液相法、疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用

いた液相法においても適用しうる。

[0049] 固相法を利用してオリゴ核酸化合物である化合物［Ｃ］を製造しうる場合、化合物［Ａ］の３’末端側のヌクレオシドユニットの３’位の酸素原子においてまたは化合物［Ａ］の５’末端側のヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子において、固相担体に担持されたものを使用することができる。

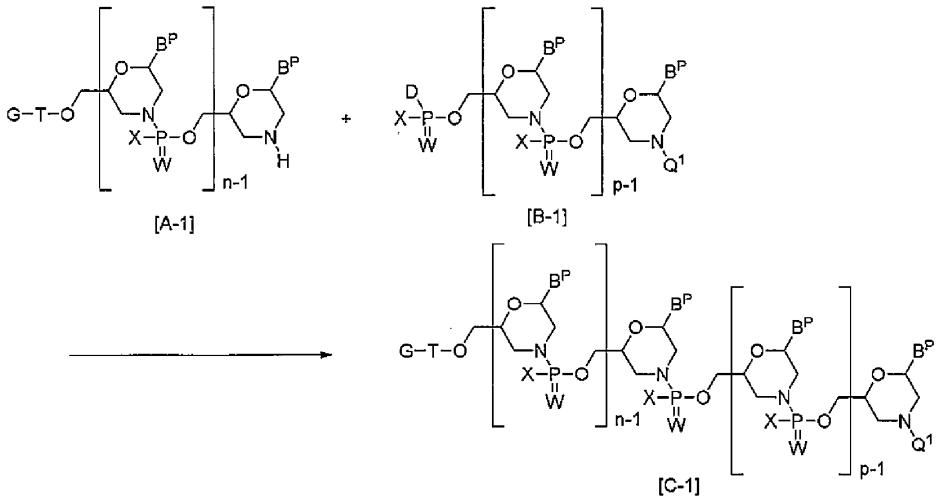
[0050] 液相法を利用してオリゴ核酸化合物を製造しうる場合、化合物［Ａ］の３’末端側のヌクレオシドユニットの３’位の酸素原子においてまたは化合物［Ａ］の５’末端側のヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子において、有機溶媒に溶解する可溶性ポリマーに担持されたものを使用することができる。

[0051] 疎水性基結合ヌクレオシドや擬似固相保護ヌクレオシド等を用いた液相法を利用してオリゴ核酸化合物を製造しうる場合、化合物［Ａ］の３’末端側のヌクレオシドユニットの３’位の酸素原子においてまたは化合物［Ａ］の５’末端側のヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子において、例えば、疎水性基が結合されたものまたは擬似固相に担持されたものを使用することができる（例えば、特開２０１０－２７５２５４号公報、国際公開第２０１２／１５７７２３号を参照。）。

[0052] 以下、化合物［Ｃ－１］および化合物［Ｃ－２］を例にして詳細に説明する。

[0053] （Ｅ－１） 化合物［Ｃ－１］の製造方法

[化29]



[式中、

n、p、B^P、D、G、Q^1、T、WおよびXは前記と同義である。]

[0054] 化合物［Ａ－１］を化合物［Ｂ－１］と縮合反応に付すことによって、化合物「Ｃ－１」を製造することができる。

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

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

１，１－ジクロロエタン、１，２－ジクロロエタンが好ましい。

本製造方法で使用しうる極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は１．０重量％、好ましくは２．０重量％、より好ましくは３．０重量％、更に好ましくは５．０重量％である。また、その上限は９０重量％、好ましくは７５重量％、より好ましくは５０重量％、更に好ましくは４０重量％、特に好ましくは３０重量％である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせて使用することができ、例えば、１％～９０％の範囲内が適当であり、５％～７５％の範囲内が好ましく、５％～５０％の範囲内が特に好ましい。

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

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

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

本製造方法で使用しうる添加剤の使用量としては、例えば、化合物［Ａ］１モルに対して、モル比で０．２倍量～６．０倍量の範囲内が適当であり、０．４倍量～３．０倍量の範囲内が好ましく、１．０倍量～２．５倍量の範囲内が更に好ましい。

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

反応時間としては、使用する化合物［Ａ］の種類、化合物［Ｂ」の種類、反応溶媒の種類、塩基の種類、反応温度によって異なるが、例えば、１分～

３００分の範囲内が適当であり、５分～１２０分の範囲内が好ましい。

[0055] 化合物［Ａ－１］がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物［Ａ－１］においてＧが置換基［７］であって、Ｚが固相担体である場合、例えば、（１）化合物［Ａ－１］を適当なカラムに充填し化合物［Ｂ－１］を含む反応溶液を溶出するか、または（２）フィルター付きの反応容器内に化合物［Ａ－１］と化合物［Ｂ－１］を含む反応溶液を振とうもしくは撹拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

[0056] 化合物［Ａ－１］において、Ｇが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル－カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（４）置換基［７］である（但し、Ｚが固相担体である場合を除く。）場合、例えば、（１）化合物［Ａ－１］を適当な反応容器内に化合物［Ａ－１］と化合物［Ｂ－１］を反応溶媒中で撹拌するか、または（２）化合物［Ａ－１］を含有する溶液と化合物［Ｂ－１］を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

[0057] ここで、「供給流路」とは、溶液を連続的に供給するための流路を意味し、「反応流路」とは、溶液を流通させながら反応させることができる流路を意味し、流通反応器とは、溶液の投入、反応、生成物の回収を同時に行い、操作の途切れ目のない反応器を意味する。

化合物［Ａ－１］を含有する溶液および化合物［Ｂ－１］を含有する溶液を供給流路に供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例えば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

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

化合物［Ａ－１］を含有する溶液および化合物［Ｂ－１］を含有する溶液を供給流路から反応流路に導くための手段としては、例えば、多段衝突型マ

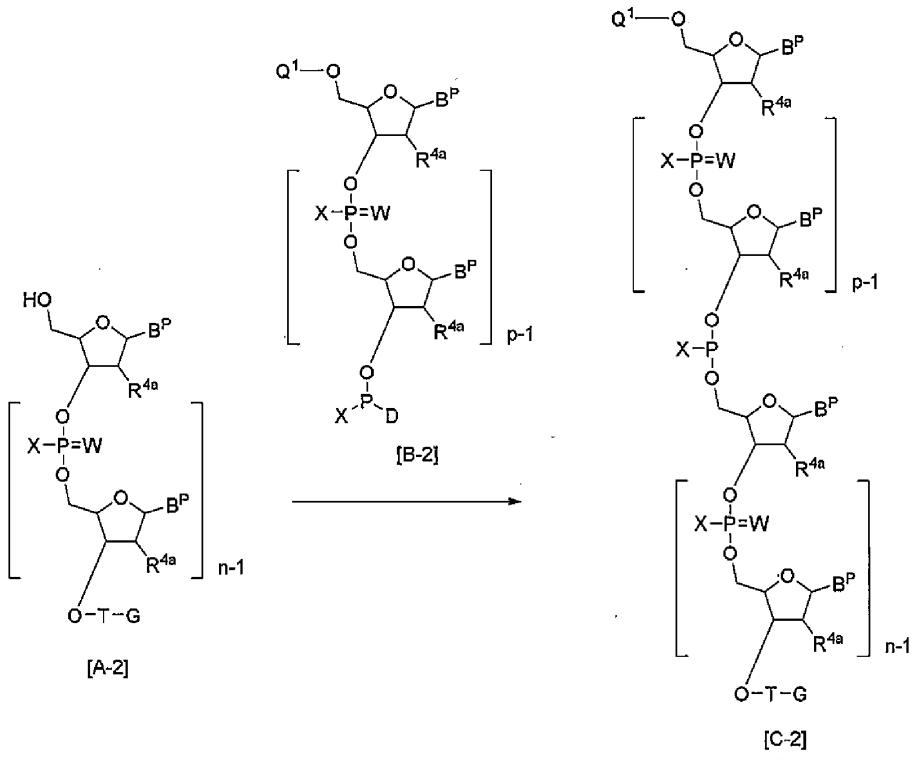
イクロミキサーを挙げることができる。

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

供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常０．１ｍｍ～１．０ｍｍの範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、０．２ｍｍ～１．０ｍｍの範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

[0058] （Ｅ－２）　化合物［Ｃ－２］の製造方法

[化30]



［式中、

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

[0059] 化合物［Ａ－２］を化合物［Ｂ－２］と縮合反応に付すことによって、化合物「Ｃ－２」を製造することができる。

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

[0060] 化合物［Ａ－２］がその分子内に固相担体を有する場合、すなわち、化合物［Ａ－２］においてＧが置換基［７］であって、Ｚが固相担体である場合、例えば、（１）化合物［Ａ－１］を適当なカラムに充填し化合物［Ｂ－２］を含む反応溶液を溶出するか、または（２）フィルター付きの反応容器内に化合物［Ａ－２］と化合物［Ｂ－２］を含む反応溶液を振とうまたは撹拌することによって、本縮合反応を実施することができる。

[0061] 化合物［Ａ－２］において、Ｇが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル－カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（４）置換基［７］である（但し、Ｚが固相担体である場合を除く。）場合、例えば、（１）化合物［Ａ－２］を適当な反応容器内に化合物［Ａ－２］と化合物［Ｂ－２］を反応溶媒中で撹拌するか、または（２）化合物［Ａ－２］を含有する溶液と化合物［Ｂ－２］を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本縮合反応を実施することができる。

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

[0062] 化合物「Ｃ－２」は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌ

クレオシドユニット［４ａ］およびヌクレオシドユニット［４ｅ］である化合物であるが、ヌクレオシドユニット［４ａ］またはヌクレオシドユニット［４ｅ］の全てまたは一部が、ヌクレオシドユニット［４ｂ］、ヌクレオシドユニット［４ｃ］、ヌクレオシドユニット［４ｆ］またはヌクレオシドユニット［４ｇ］に置き換わった化合物であったとしても、上記と同様の方法で製造することができる。

[0063] （Ｆ）　化合物［Ｃ］の精製方法について

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

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

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

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

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

[0064] （Ｇ）　化合物［Ｃ］の分子内のＱ^{1}の脱離方法

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

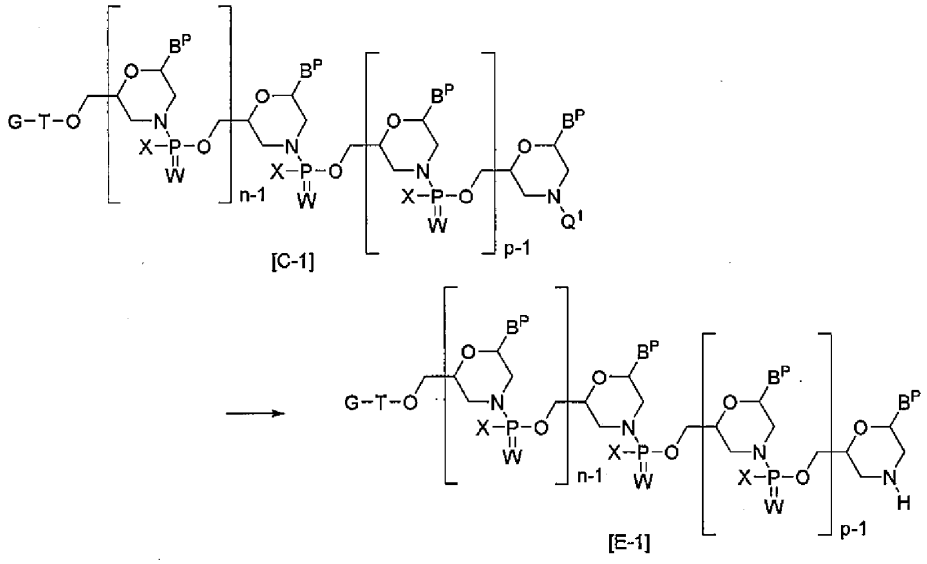
そのような場合には、分子内の酸性条件下で脱離可能な基を選択的に除去することにより製造される新たな化合物に対して、前記「（Ｅ）　化合物［Ｃ］の製造方法」に記載した縮合反応を実施することにより、さらにヌクレオシドユニットが１つ増えた化合物［Ｃ］を製造することができる。

[0065] 以下、化合物［Ｃ－１］および化合物［Ｃ－２］を例にして詳細に説明する。

[0066] （Ｇ－１）　化合物［Ｃ－１］の分子内のＱ^{1}の脱離方法

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

[0067] [化31]



［式中、

ｎ、ｐ、B^P、Ｇ、Q^1、Ｔ、ＷおよびＸは前記と同義である。］

[0068] 化合物［Ｃ－１］において、Ｇが置換基［７］であって、Ｚが固相担体である場合、例えば、（１）化合物［Ｃ－１］を適当なカラムに充填し酸を含有する溶液を溶出するか、または（２）フィルター付きの反応容器内に化合物［Ｃ－１］と酸を含有する溶液を振とうまたは撹拌することによって、本脱離反応を実施することができる。

本脱離反応において使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を使用することができる。極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は１．０重量％、好ましくは２．０重量％、より好ましくは３．０重量％、更に好ましくは５．０重量％である。また、その上限は９０重量％、好ましくは７５重量％、より好ましくは５０重量％、更に好ましくは４０重量％、特に好ましくは３０重量％である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせて使用することができ、例えば、１％～５０％の範囲内が適当であり、１％～４０％の範囲内が好ましく、１％～３０％の範囲内が特に好ましい。

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

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

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

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

また、本脱離反応において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0069] 化合物［Ｃ－１］において、Ｇが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル－カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（４）置換基［７］である（但し、Ｚが固相担体である場合を除く。）場合、例えば、（１）化合物［Ｃ－１］を適当な反応容器内に化合物［Ｃ－１］と酸を適当な反応溶媒中で撹拌するか、または（２）化合物［Ｃ－１］を含有する溶液と酸を含有する溶液をそれぞれ独立して供給流路を介して流通反応器内または反応流路に供給し、流通反応器等内においてそれら溶液を混合することによって、本脱離反応を実施することができる。

本脱離反応において使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を使用することができる。極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は１．０重量％、好ましくは２．０重量％、より好ましくは３．０重量％、更に好ま

しくは５．０重量％である。また、その上限は９０重量％、好ましくは７５重量％、より好ましくは５０重量％、更に好ましくは４０重量％、特に好ましくは３０重量％である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせて使用することができ、極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、例えば、１％～５０％の範囲内が適当であり、１％～４０％の範囲内が好ましく、１％～３０％の範囲内が特に好ましい。

本脱離反応において使用しうる「酸」としては、前記と同じものを挙げることができる。これら酸を使用する際には、塩基（例えば、トリエチルアミン）と組み合わせて、酸性度を調整して使用してもよい。

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

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

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

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

本脱離反応において使用しうる供給流路に供給するための手段としては、通常この分野で用いられる液体を供給するためのポンプ、具体的には、例え

ば、シリンジポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ、ギヤポンプを挙げることができる。

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

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

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

本脱離反応において使用しうる供給流路および反応流路の内径は、例えば、通常０．１ｍｍ～１．０ｍｍの範囲内の大きさから適宜選択すればよいが、例えば、０．２ｍｍ～１．０ｍｍの範囲内の大きさから選択するのが好ましい。

[0070] 後述する試験例および実施例に記載するように、化合物［Ｅ－１］を製造する方法において、反応溶媒として極性溶媒とハロゲン系溶媒の混合溶媒を使用することによって、化合物［Ａ－１］と化合物［Ｂ－１］とを縮合反応に付すことで製造される化合物［Ｃ－１］を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加することにより、Q^1の脱離反応を同一系内で本連続反応として実施することができる。また、化合物［Ｃ－１］を製造する方法において、反応溶媒として極性溶媒とハロゲン系溶媒の混合溶媒を使用して、化合物［Ａ－１－１］のQ^1の脱離反応を実施して、同一系内で、化合物［Ａ－１］と化合物［Ｂ－１］とを縮合反応に付して化合物［Ｃ－１］を形成することを含む、本連続反応として実施することができる。

本連続反応において使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば極性

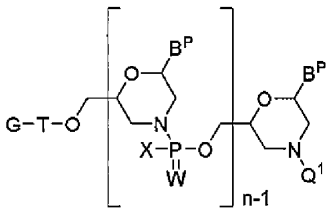
溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒を使用することができる。極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、その下限は１．０重量%、好ましくは２．０重量%、より好ましくは３．０重量%、更に好ましくは５．０重量%である。また、その上限は９０重量%、好ましくは７５重量%、より好ましくは５０重量%、更に好ましくは４０重量%、特に好ましくは３０重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせて使用することができ、極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中における極性溶媒の割合は、例えば、１%～５０%の範囲内が適当であり、１%～４０%の範囲内が好ましく、１%～３０%の範囲内が特に好ましい。

本連続反応としては、例えば

極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中、

式［Ａ－１－１］：

[化32]



[A-1-1]

［式中、

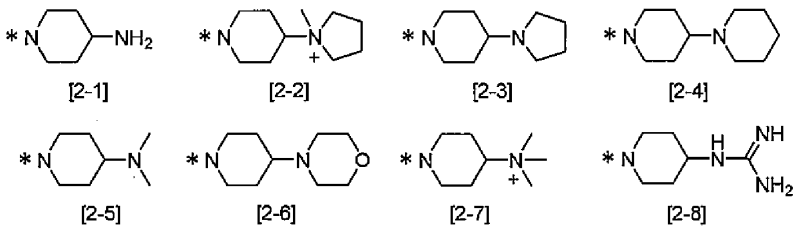
B^Pは、保護されていてもよい核酸塩基であり；

Q^1は、酸性条件下で脱離可能な基であり；

Ｗは、酸素原子または硫黄原子であり；

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

[化33]



［式中、＊はＰとの結合位置を表す］

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

Ｇは、一般式［７］：

[化34]

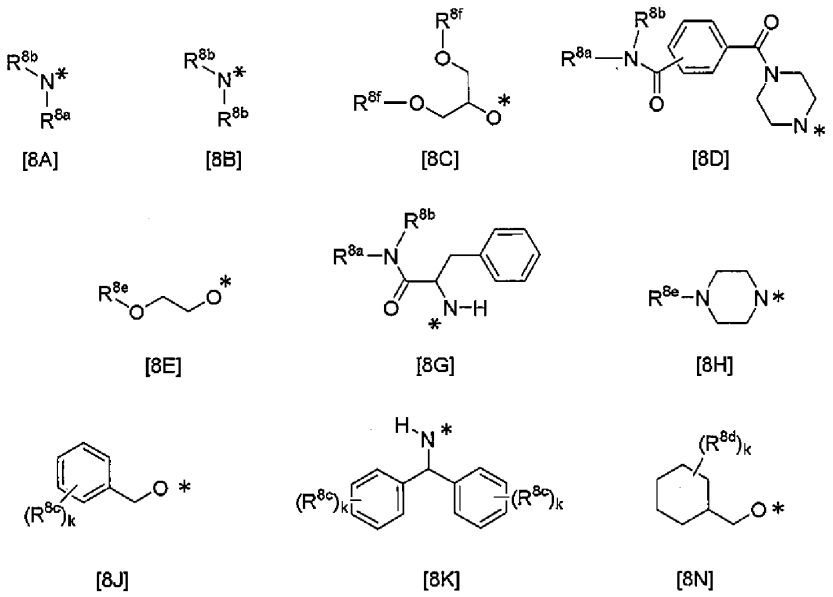


（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

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

[化35]



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｋは０～５の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］：

[化36]



[9A]

（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、

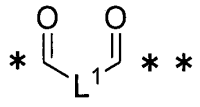
（２）長鎖アルキル－カルボニルまたは

（３）長鎖アルケニル－カルボニルを表す。）

で表される置換基であり；

Ｌは一般式［１０］：

[化37]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

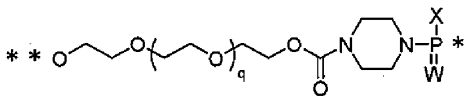
L^1は置換されていてもよいC_{2-10}アルキレンまたは置換されていてもよいC_{6-10}アリーレンを表す。）

で表される置換基である。）

で表される置換基であり；

Ｔは単結合であるか、または次の一般式［１１］：

[化38]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは、前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

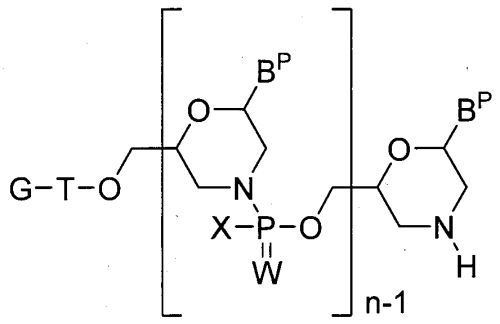
で表される置換基であり、

ｎは、１～２５である。］

の化合物より、Ｑ１を除去して、

式［Ａ－１］：

[化39]



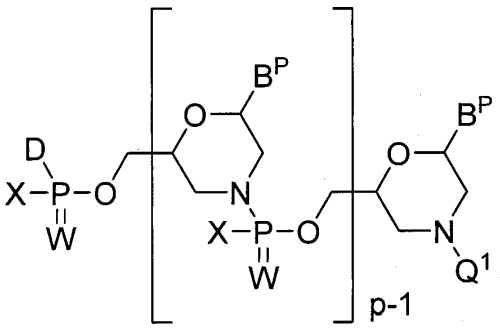
[A-1]

［式中、B^P、W、X、G、T、およびnは前記と同義である。］

の化合物とし、

式［Ｂ－１］：

[化40]



[B-1]

［式中、B^P、Q^1、W、X、G、およびTは前記と同義であり；

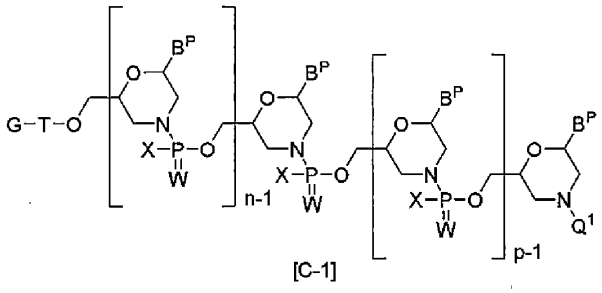
Dは、ハロゲンであり、

pは１～１０の整数である］

の化合物とを反応させて、

式［Ｃ－１］：

[化41]



[C-1]

［式中、n、p、B^P、Q^1、W、X、G、およびTは前記と同義である。］

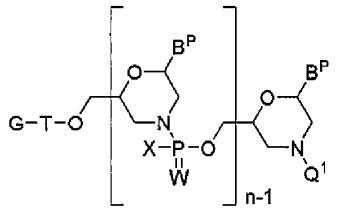
の化合物を調製する方法が挙げられる。

本連続反応としては、例えば

極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中、

式［Ａ－１－１］：

[化42]



[A-1-1]

［式中、

Q^1が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして

ｎ、B^P、Ｗ、Ｘ、Ｇ、およびＴが前記と同義である。］

の化合物より、

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

Ｑ１を除去することを含むことができる。

本連続反応は、流通反応器中で行うことができる。例えば、

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

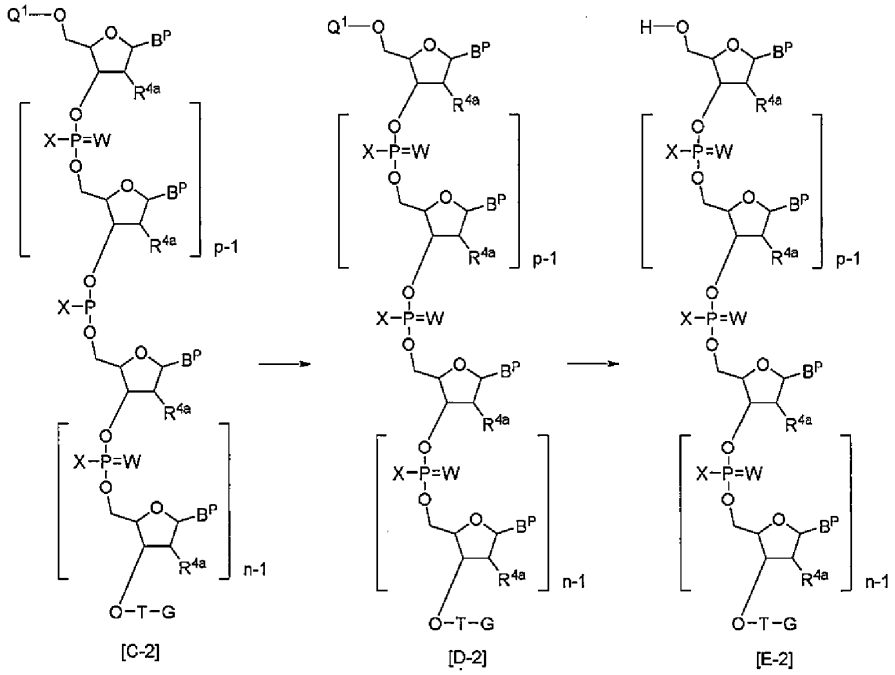
前記一般式［Ａ－１］の化合物を含有する溶液と前記一般式［Ｂ－１］の化合物を含有する溶液を次の流通反応器に供給して、前記一般式［Ｃ－１］の化合物を調製する方法が挙げられる。

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

[0071] （Ｇ－２）　化合物［Ｃ－２］の分子内のQ^1の脱離方法

[0072] 化合物［Ｃ－２］は不安定な化合物であるため、化合物［Ｃ－２］から、その５’末端側のヌクレオシドの５’位の酸素原子に置換されているQ^1を脱離する前に、まず酸化剤を使用して前記縮合反応で形成されるリン結合上のリン原子を３価から５価に酸化し、次の一般式［Ｄ－２］で表される化合物（以下、「化合物［Ｄ－２］」という。）に変換することが好ましい。

[0073] [化43]



［式中、

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

[0074] 工程１　化合物［Ｄ－２］の製造

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

本工程で使用しうる酸化剤としては、例えば、市販の核酸合成用の酸化溶液［酸化溶液－２、０．１ｍｏｌ／Ｌ　ヨウ素／７８％テトラヒドロフラン／２０％ピリジン／２％水、富士フイルム和光純薬株式会社製；酸化溶液、０．５Ｍ　（１Ｓ）－（＋）－（１０－カンファースルホニル）－オキサジリジンの０．５Ｍアセトン溶液、グレンリサーチ社製）を挙げることができる。

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

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

[0075] 化合物［Ｃ－２］において、Ｇが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル－カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（４）置換基［７］である（但し、Ｚが固相担体である場合を除く。）場合、リン原子の酸化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Ｎｕｃｌ

ｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｖｏｌ．２１，Ｎｏ．５，１２１３－１２１７（１９９３）を参照。）。

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

[0076] 工程２　化合物［Ｅ－２］の製造

化合物［Ｄ－２］を酸と反応させることによって、化合物［Ｄ－２］の５’末端側のヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子に置換されているQ^1を脱離することができる。化合物［Ｄ－２］から、その分子内のQ^1を脱離させることにより、上記一般式［Ｅ－２］で表される化合物（以下、「化合物［Ｅ－２］」という。）を製造することができる。

[0077] 化合物［Ｄ－２］においてＧが置換基［７］であって、Ｚが固相担体である場合、例えば、化合物［Ｄ－２］を適当なカラムに充填し酸を含有する溶液を溶出するか、またはフィルター付きの反応容器内に化合物［Ｄ－２］と酸を含有する溶液を振とうまたは撹拌することにより実施することができる。

化合物［Ｄ－２］の分子内のQ^1の脱離反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙを参照。）。

本工程に使用しうる酸としては、例えば、市販の核酸合成用のデブロック溶液［例えば、デブロッキング溶液－１，３ｗ／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）］を挙げることができる。

[0078] 化合物［Ｄ－２］において、Ｇが（１）ケイ素置換基、（２）長鎖アルキル－カルボニル、（３）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしく

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

化合物［Ｄ－２］の分子内のＱ^{1}の脱離反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことができる（例えば、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｖｏｌ．２１，Ｎｏ．５，１２１３－１２１７（１９９３）を参照。）。

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

[0079] （Ｈ） 最終脱保護、核酸化合物の単離工程について

[0080] 化合物［Ｃ－１］、化合物［Ｄ－２］、化合物［Ｅ－１］または化合物［Ｅ－２］がその分子内に保護基を有する場合には、保護基の種類または性質に応じた脱保護処理を実施することにより、全ての保護基が脱離された化合物を製造することができる。例えば、「Ｇｒｅｅｎ’ｓ ＰＲＯＴＥＣＴＩＶＥ ＧＲＯＵＰＳ ｉｎ ＯＲＧＡＮＩＣ ＳＹＮＴＨＥＳＩＳ，第４版、２００６年」に記載されている脱保護方法に従い、化合物が有する全ての保護基を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］、化合物［Ｄ－２］、化合物［Ｅ－１］または化合物［Ｅ－２］がその分子内に有する置換基［６］および核酸塩基のアミノ基または水酸基の保護基を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Ｑ^{1}の脱離方法」に記載した「酸」と同じもの、前記「化合物［Ｃ－２］の分子内のＱ^{1}の脱離方法」

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

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

[0081] （Ｉ）　精製分離工程について

[0082] 化合物［Ｃ－１］または化合物［Ｅ－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の分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、遠心分離、再結晶、C_8からC_{18}の逆相カラムクロマトグラフィー、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、透析、限界ろ過などの手段を単独または組み合わせて用いることによって単離することができる（例えば、国際公開公報第１９９１／０９０３３Ａ１を参照。）。

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５０　ｍＭのリン酸緩衝液の０．３Ｍの食塩水を使用することができる。

[0083] 化合物［Ｄ－２］または化合物［Ｅ－２］が有する全ての保護基が除去された化合物は、上記反応混合物から通常の分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、遠心分離、再結晶、C_8からC_{18}の逆相カラムクロマトグラ

フィー、C_8からC_{18}逆相カートリッジカラム、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、透析、限界ろ過などの手段を単独または組み合わせて用いることによって単離精製することができる。

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

[0084] （Ｊ）　化合物[Ａ]の製造

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

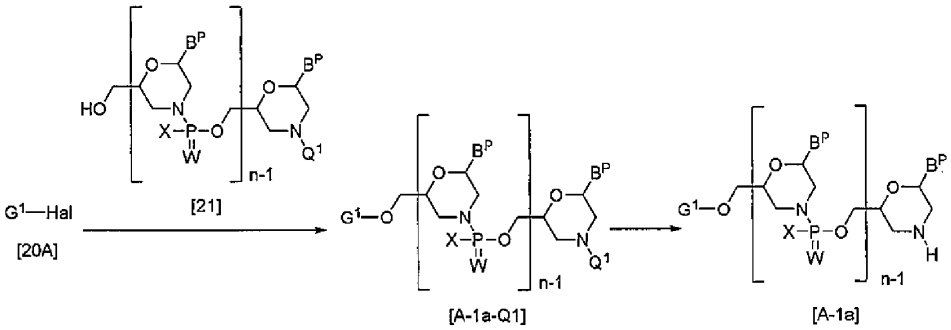
[0085] 以下に、代表的な例を紹介し、化合物［Ａ］の製造方法を説明する。

[0086] （Ｊ－１）　化合物[Ａ－１]の製造

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

[0087] （ｉ）　Ｇがケイ素置換基であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－１］の製造

[化44]



[式中、

ｎ、ＢＰ、Ｑ１、ＸおよびＷは、前記と同義であり；

ＨａｌはハロゲンをＨ表し；

Ｇ１は、ケイ素置換基を表す。]

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

以下に、化合物［Ａ－１ａ］の製造方法の一例を記載する。

[0088] 工程１　上記一般式［Ａ－１ａ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ａ－Ｑ１］」という。）の製造

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

[0089] 工程２　化合物［Ａ－１ａ］の製造

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

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

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

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

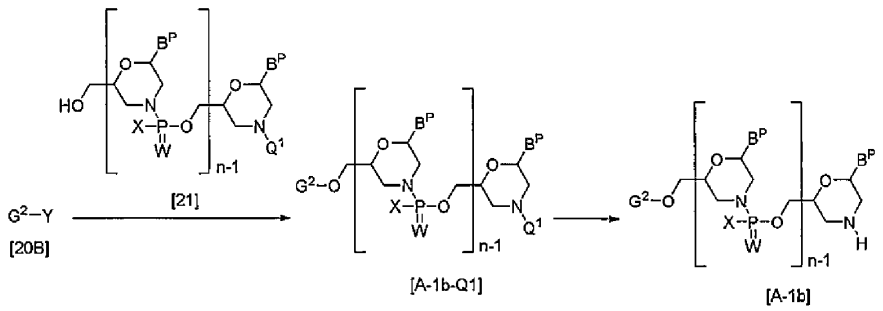
[0090] また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0091] （ｉｉ） Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－１］の製造

[化45]



[式中、

n、B^P、Q^1、XおよびWは前記と同義であり；

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

Ｙは水酸基またはハロゲンを表す。］

[0092] 上記一般式［Ａ－１ｂ］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ｂ］」という。）は、Ｇが（１）長鎖アルキルーカルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であり、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－１］である。

以下に、化合物［Ａ－１ｂ］の製造方法の一例を記載する。

[0093] 工程１　上記一般式［Ａ－１ｂ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ｂ－Ｑ１］」という。）の製造

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

とができる。

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

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

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

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

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

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

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

トリアゾールを挙げることができる。

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

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

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

[0094] 工程２　化合物［Ａ－１ｂ］の製造

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

[0095] 本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物［Ｃ－１］の分子内のＱ^{1}の脱離方法」に記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

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

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

[0096] また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

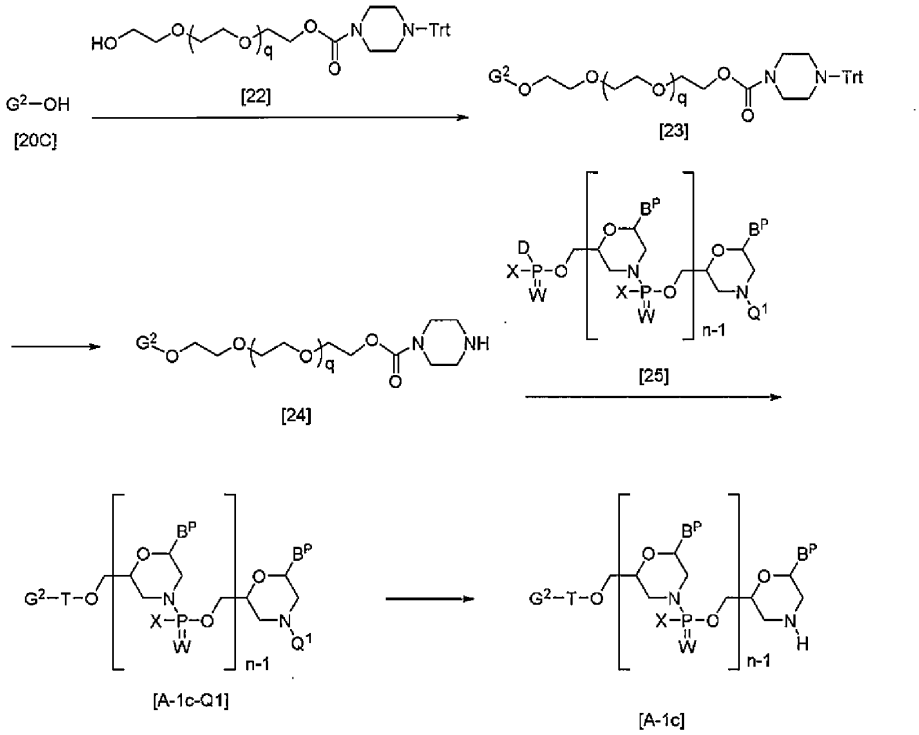
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物［Ｃ－１］の分子内のＱ^{1}の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

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

[0097] （ｉｉｉ）　Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、

長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であって、Ｔが置換基［１１］である、化合物［Ａ－１］の製造

[化46]



［式中、

ｎ、ｑ、B^P、Ｄ、G^2、Q^1、Ｔ、ＸおよびＷは前記と同義であり；

Ｔｒｔはトリチルである。］

[0098] 上記一般式［Ａ－１ｃ］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ｃ］」という。）は、Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であって、Ｔが置換基［１１］

である、化合物［Ａ－１］である。

以下に、化合物［Ａ－１ｃ］の製造方法の一例を記載する。

[0099] 工程１　上記一般式［２３］で表される化合物（以下、「化合物［２３］」という。）の製造

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

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

なお、化合物［２２］は公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第２０１４／０３３００００６Ａ１を参照。）に準じて製造することができる。

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

[0100] 工程２　上記一般式［２４］で表される化合物（以下、「化合物［２４］」という。）の製造

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

[0101] 工程３　上記一般式［Ａ－１ｃ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ｃ－Ｑ１］」という。）の製造

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

[0102] 工程４　化合物［Ａ－１ｃ］の製造

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

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

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

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

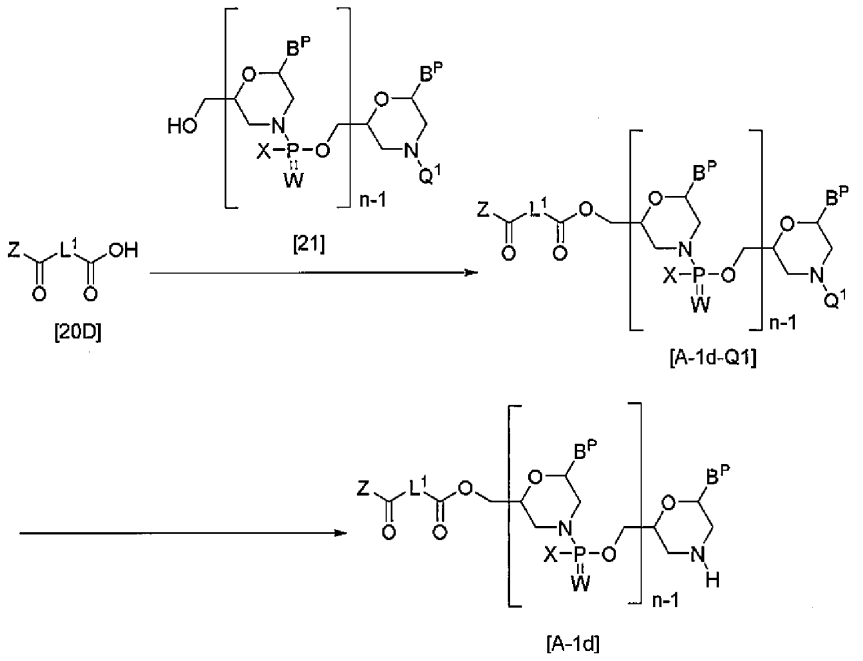
[0103] また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0104] （ｉｖ）　Ｇが置換基［７］であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－１］の製造

[化47]



［式中、

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

[0105] 上記一般式［Ａ－１ｄ］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ｄ］」という。）は、Ｇが置換基［７］であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－１］である。

以下に、化合物［Ａ－１ｄ］の製造方法の一例を記載する。

[0106] 工程１　上記一般式［Ａ－１ｄ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－１ｄ－Ｑ１］」という。）の製造

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

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

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

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

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

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

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

トリアゾールを挙げることができる。

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

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

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

[0107] 工程２　化合物［Ａ－１ｄ］の製造

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

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

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

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

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

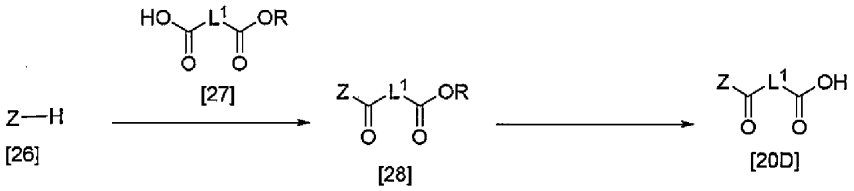
本工程に使用しうる「スカベンジャー」は、前記「化合物［Ｃ－１］の分子内のＱ^{1}の脱離方法」に記載した「スカベンジャー」と同じものを挙げることができる。

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

[0108] なお、例えば、以下に記載の製法に従って、化合物［２０Ｄ］を製造する

ことができる。

[化48]



［式中、

L^1およびＺは前記と同義であり；

ＲはC_{1-6}アルキルを表す。］

[0109] 工程１　上記一般式［２８］で表される化合物（以下、「化合物［２８］」という。）の製造

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

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

[0110] 工程２　化合物［２０Ｄ］の製造

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

本工程に使用しうる溶媒は、特に限定されないが、例えば、水やメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニト

リルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

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

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

[0111] また、化合物［２６］は、例えば、以下の（ａ）～（ｊ）に記載の方法にしたがって製造することができる。

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

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

（ｃ） 公知の方法（例えば、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００８ Ｎｏｖ １；６８（２１）：８８４３－８８５１、Ｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．，２０１６，７，２３０８－２３２１を参照。）に準じて、Ｚが置換基［８Ｃ］である化合物［２６］を製造することができる。

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

酸を用いたｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基の脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

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

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

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

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

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

体公知の方法に準じて行うことができる。

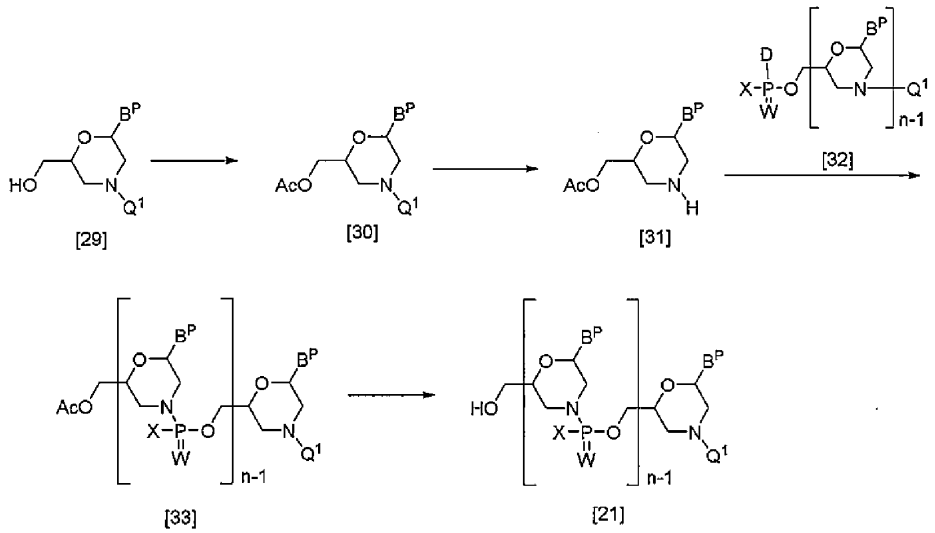
（ｈ）　例えば、エタン－１，２－ジオールの代わりに1-（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジンを用いて、上記Ｚが置換基［８Ｅ］である化合物［２６］の製造方法と同様の方法に従って製造した後、分子内のｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を酸で脱保護することによって、Ｚが置換基［８Ｈ］である化合物［２６］を製造することができる。

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

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

[0112]　また、公知の方法（例えば、国際公開公報第９１／０９０３３Ａ１を参照。）に準じて、ｎ＝１である化合物［２１］を製造することができ、次に記載の方法に従って、ｎ＞１である化合物［２１］を製造することができる。

[化49]



[式中、

ｎ、Ｂ^{P}、Ｄ、Ｑ^{1}、ＸおよびＷは前記と同義であり、

Ａｃはアセチルを表す。]

[0113] 工程１　上記一般式［３０］で表される化合物（以下、「化合物［３０］」という。）の製造

塩基の存在下、上記一般式［２９］で表される化合物（例えば、国際公開公報第９１／０９０３３Ａ１を参照。）を無水酢酸でアセチル化することにより、化合物［３０］を製造することができる。アセチル化反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

[0114] 工程２　上記一般式［３１］で表される化合物（以下、「化合物［３１］」という。）の製造

化合物［３０］を酸処理することにより、化合物［３１］を製造することができる。Ｑ^{1}の脱離反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

[0115] 工程３　上記一般式［３３］で表される化合物（以下、「化合物［３３］」

という。）の製造

化合物［３１］を上記一般式［３２］で表される化合物（以下、「化合物［３２］」という。）と縮合することにより、化合物［３３］を製造することができる。縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、国際公開公報第９１／０９０３３Ａ１を参照。）に準じて行うことができる。なお、化合物［３２］は、例えば、公知の方法（例えば、国際公開公報第９１／０９０３３Ａ１を参照。）に従って製造することができる。

[0116] 工程４　化合物［２１］の製造

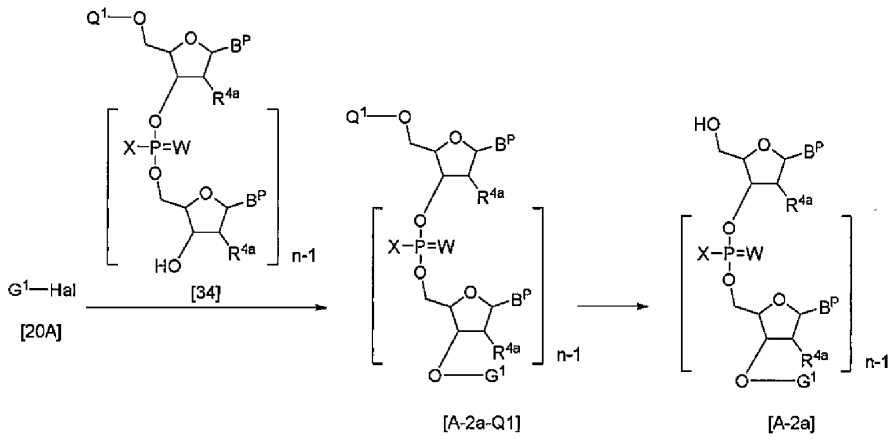
例えば、ナトリウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシドを用いて、化合物［３３］のアセチル基を選択的に脱離することにより、化合物［２１］を製造することができる。アセチルの脱離反応はそれ自体公知の方法（例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌ．５０，１７５１－１７５３（２００９）を参照。）に準じて行うことができる。

[0117] （Ｊ－２）　化合物[Ａ－２]の製造

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

[0118] （ｉ）　Ｇがケイ素置換基であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－２］の製造

[化50]



［式中、

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

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

以下に、化合物［Ａ－２ａ］の製造方法の一例を記載する。

[0119] 工程１　上記一般式［Ａ－２ａ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－２ａ－Ｑ１］」という。）の製造

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

[0120] 工程２　化合物［Ａ－２ａ］の製造

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

本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物［Ｄ－２］の分子内のQ^1の脱

離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

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

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

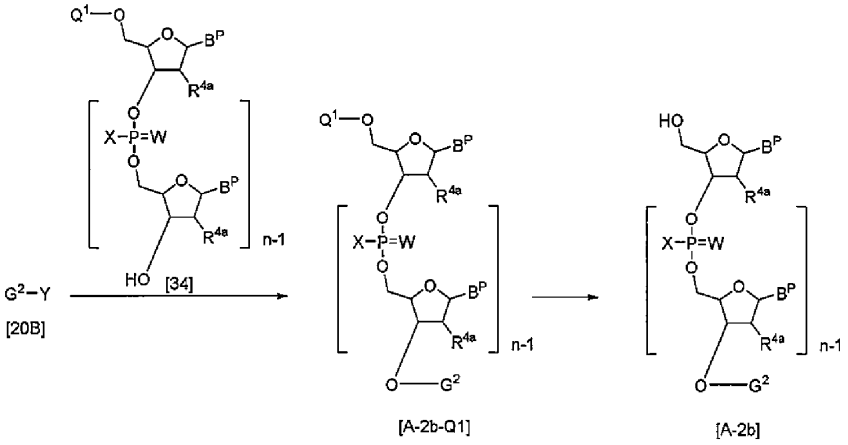
[0121] また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0122] （ｉｉ） Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－２］の製造

［化51］



［式中、

ｎ、ＢＰ、Ｇ２、Ｑ１、Ｒ４ａ、Ｘ、ＹおよびＷは前記と同義である。］

[0123] 上記一般式［Ａ－２ｂ］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－２ｂ］」という。）は、Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－２］である。

[0124] 以下に、化合物［Ａ－２ｂ］の製造方法の一例を記載する。

[0125] 工程１　上記一般式［Ａ－２ｂ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－２ｂ－Ｑ１］」という。）の製造

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

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

本工程においてＹがハロゲンである化合物［２０Ｂ］を使用する場合、塩

基の存在おいて、－２０℃～１００℃の範囲内で行うことができる。

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

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

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

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

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

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

化合物［２０Ｂ］および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物［３４］１モルに対して１倍モル～１．５倍モルの範囲内が適当である。

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

[0126] 工程２　化合物［Ａ－２ｂ］の製造

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

[0127] 本工程に使用しうる「酸」は、前記「化合物［Ｄ－２］の分子内のＱ^{1}の脱離反応」において記載した「酸」と同じものを挙げることができる。

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

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

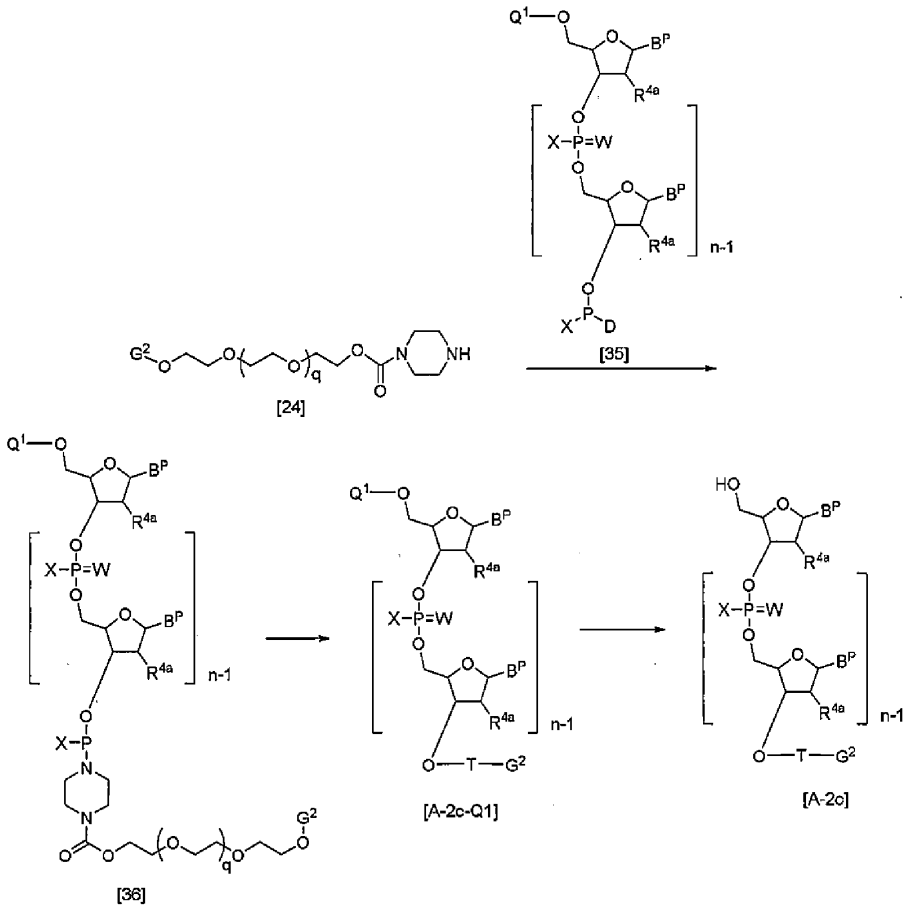
[0128] また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0129] （ｉｉｉ）　Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であり、Ｔが置換基［１１］である、化合物［Ａ－２］の製造

[化52]



[式中、

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

]

[0130] 上記一般式［Ａ－２ｃ］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－２ｃ］」という。）は、Ｇが（１）長鎖アルキル－カルボニル、（２）１個～５個の、長鎖アルキルオキシおよび／もしくは長鎖アルケニルオキシで置換されているベンゾイルまたは（３）置換基［７］であり、Ｔが置換基［１１］で

ある、化合物［Ａ－２］である。

[0131] 以下に、化合物［Ａ－２ｃ］の製造方法の一例を記載する。

[0132] 工程１　上記一般式［３６］で表される化合物（以下、「化合物［３６］」という。）の製造

化合物［２４］と上記一般式［３５］で表される化合物（以下、「化合物［３５］」という。）を縮合することにより、化合物［３６］を製造することができる。縮合反応、脱保護反応はそれ自体公知の方法に準じて行うことができる。

[0133] 工程２　上記一般式［Ａ－２ｃ－Ｑ１］で表される化合物（以下、「化合物［Ａ－２ｃ－Ｑ１］」という。）の製造

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

「酸化剤」としては、例えば、ヨウ素、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシドを挙げることができる。また、本工程で使用しうる酸化剤は、０．０５～２Ｍの濃度になるように適当な溶媒で希釈して使用することもできる。溶媒としては、特に限定されないが、ピリジン、テトラヒドロフラン、水またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。例えば、ヨウ素／水／ピリジン―テトラヒドロフランあるいはヨウ素／ピリジン―酢酸や過酸化剤（ｔｅｒｔ－ブチルハイドロパーオキシド／メチレンクロライドなど）を用いることができる。

反応温度は、２０℃～５０℃が好ましい。

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

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

[0134] 工程３　化合物［Ａ－２ｃ］の製造

化合物［Ａ－２ｃ－Ｑ１］を酸処理することにより、化合物［Ａ－２ｃ］

を製造することができる。

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

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

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

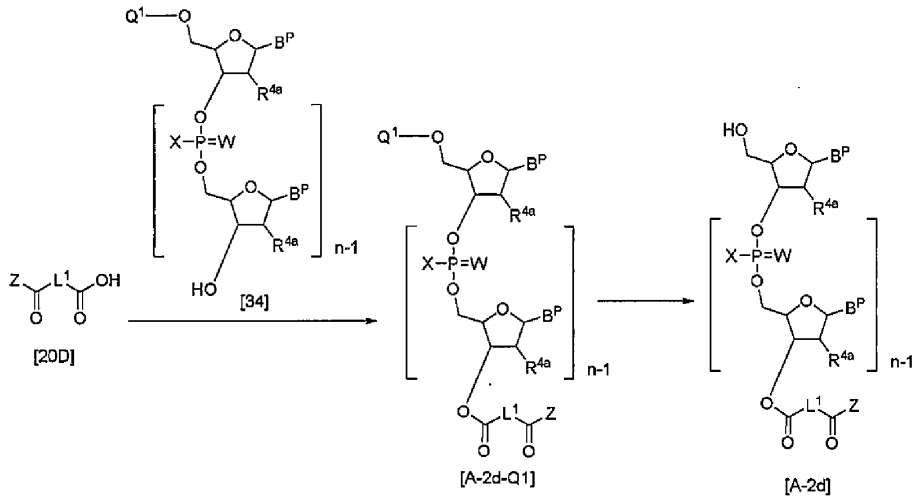
また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0135] （ｉｖ）　Ｇが置換基［７］であって、Ｔが単結合である、化合物［Ａ－２］の製造

[化53]



［式中、

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

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

[0136] 以下に、化合物［Ａ－２ｄ］の製造方法の一例を記載する。

[0137] 工程１

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

化合物［２０Ｄ］はカルボン酸体であるが、本工程においてその反応性誘導体を使用することもできる。化合物［２０Ｄ］の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）など、エステル縮

合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

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

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

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

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

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

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

化合物［２０Ｄ］および縮合剤の使用量としては、例えば、化合物［３４］１モルに対して１倍モル～１．５倍モルの範囲内が適当である。

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

[0138] 工程２

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

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

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

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

また、本工程において、必要に応じてスカベンジャーを使用してもよい。

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

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

[0139] また、公知の方法（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）に準じて、ｎ＝１である化合物［３４］を製造することができ、また、公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第２０１０／２７３９９９Ａ１を参照。）に従って、ｎ＞１である

化合物［３４］を製造することができる。

[0140] 化合物「Ａ－２」は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット［４ａ］である化合物であるが、ヌクレオシドユニット［４ａ］の全てまたは一部がヌクレオシドユニット［４ｂ］またはヌクレオシドユニット［４ｃ］に置き換わった化合物も、上記と同様の方法を用いることによって製造することができる。

[0141] （Ｋ） 化合物[Ｂ]の製造

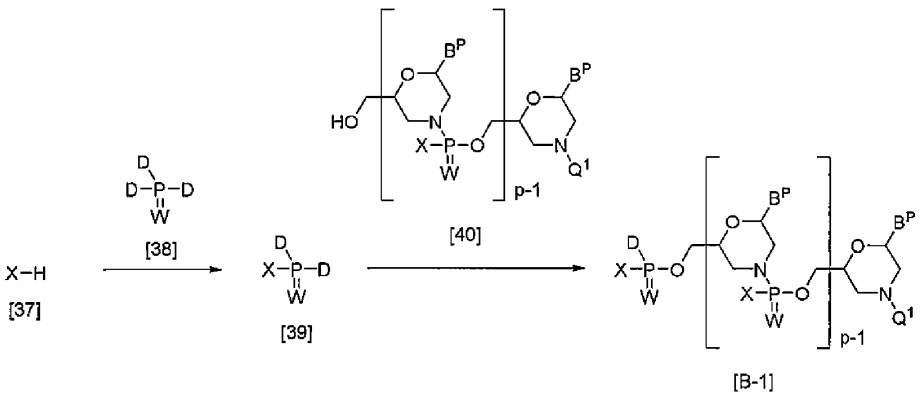
化合物［Ｂ］は、例えば、化合物［Ｂ］に対応する化合物が有する水酸基に置換基［１］を公知の方法に従って導入することにより製造される。

[0142] 以下に、代表的な例を紹介し、化合物［Ｂ］の製造方法を説明する。

[0143] （Ｋ－１） 化合物［Ｂ－１］の製造

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

[化54]



［式中、

ｐ、Ｂ^{P}、Ｑ^{1}、Ｄ、ＸおよびＷは前記と同義である。］

[0144] 工程１ 上記一般式［３９］で表される化合物（以下、「化合物［３９］」

という。）の製造

上記一般式［３７］で表される化合物（以下、「化合物［３７］」という。）を上記一般式［３８］で表される化合物（以下、「化合物［３８］」という。）と縮合することによって、化合物［３９］を製造することができる。当該縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第２０１４／０３３００００６Ａ１、国際公開公報第２０１２／０４３７３０Ａ１、国際公開公報第２０１３／０８２５４８Ａ１を参照。）に準じて実施することができる。

[0145] 工程２　化合物［Ｂ－１］の製造

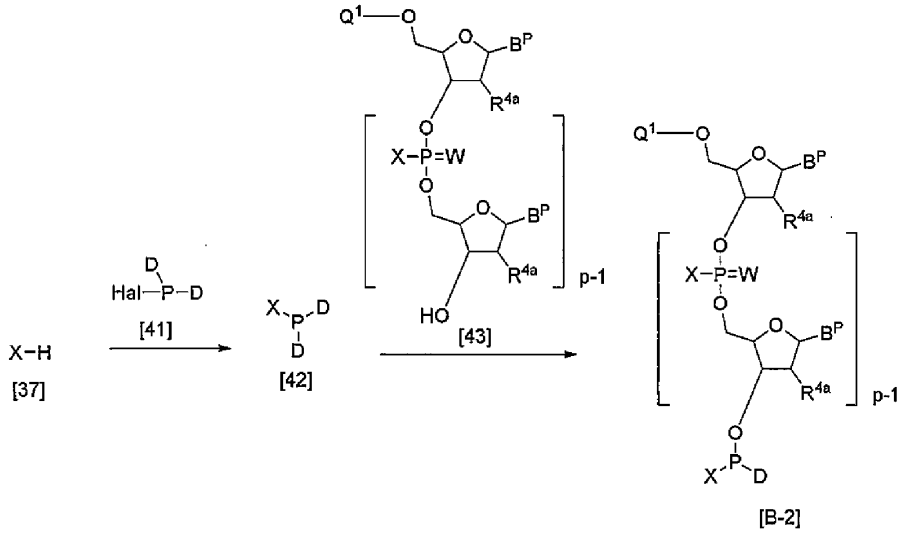
上記一般式［４０］で表される化合物（以下、「化合物［４０］」という。）を化合物［３９］と縮合することによって、化合物［Ｂ－１］を製造することができる。当該縮合反応はそれ自体公知の方法（例えば、米国特許出願公開公報第２０１４／０３３００００６Ａ１、国際公開公報第２０１２／０４３７３０Ａ１、国際公開公報第２０１３／０８２５４８Ａ１、国際公開公報第９１／０９０３３Ａ１を参照。）に準じて実施することができる。

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

[0146] （Ｋ－２）　化合物［Ｂ－２］の製造

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

[化55]



[式中、

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

[0147] 工程１　上記一般式［４２］で表される化合物（以下、「化合物［４２］」という。）の製造

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

[0148] 工程２　化合物［Ｂ－２］の製造

公知の方法に従って、化合物［４２］に上記一般式［４３］で表される化

合物（以下、「化合物［４３］」という。）を作用させ、３’末端側のヌクレオシドユニットの３’位の水酸基にリン原子を含む置換基を導入することによって、化合物「Ｂ－２］を実施することができる。

本工程において、必要に応じて、活性化剤を使用することもできる。

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

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

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

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

反応温度は、０℃～１２０℃が適当である。

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

[0149] 化合物［Ｂ－２］は、当該化合物を構成する各ヌクレオシドユニットがヌクレオシドユニット［４ｅ］である化合物であるが、ヌクレオシドユニット［４ｅ］の全てまたは一部がヌクレオシドユニット［４ｆ］またはヌクレオシドユニット［４ｇ］に置き換わった化合物も、上記と同様の方法に従って製造することができる。

実施例

[0150] 以下に、実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

なお、「変換収率（％）」とは原料が目的物に変換された割合を意味し、「｛高速液体クロマトグラフィー（以下、「ＨＰＬＣ」という。）で検出さ

れた目的物に対応するピーク面積（％）｝÷｛ＨＰＬＣで検出された原料に対応するピーク面積（％）＋ＨＰＬＣで検出された目的物に対応するピーク面積（％）｝×１００」で算出される。

ＨＰＬＣの条件：

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、カップリング効率は、ＨＰＬＣにてＵＶ＝２６４ｎｍでの吸収によって得られるピーク面積の積分値を用いることにより算出した。

＜ＯＤＳ条件＞

Ｃｏｌｕｍｎ：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　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）

ＬＣ／ＭＳの条件：

使用機器　超高速流体クロマトグラフＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（ｗａｔｅｒｓ）

四重極飛行時間型質量分析計ＳＹＮＡＰＴ－ＭＳ（ｗａｔｅｒｓ）

Ｃｏｌｕｍｎ：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１．７μｍ，２．１×５０ｍｍ（ｗａｔｅｒｓ）

温度：５０℃

流速：０．２ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：１０ｍＭアンモニア水

移動相：ＭｅＣＮ

グラジェント：５０－９５％Ｂ（４ｍｉｎ）

検出器１：ＵＶ２６４ｎｍ

検出器２：四重極飛行時間型質量分析計

イオン化法：ＥＳＩ＋

測定範囲：１００－２０００ｍ／ｚ

[0151] 実施例１　４－（オクタデシルアミノ）－４－オキソブタン酸［（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ」という。）

[0152] 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（２１．９４ｇ）のジクロロメタン（５００ｍＬ）溶液中に、無水コハク酸（８．９６ｇ，１．１ｅｑ）とトリエチルアミン（１７ｍＬ，１．５ｅｑ．）を加え、室温で７時間撹拌した。減圧濃縮し、残渣にアセトン１５０ｍＬ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（４００ｍＬ）後、３０℃で３時間減圧乾燥し、Ｇ１－ｓｕｃ（２９．１ｇ，９６．６％）を白色粉体として得た。

[0153] 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）モルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ」という。）の製造

Ｇ１－ｓｕｃ（１４．４ｇ）のテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）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（８．５６ｇ，１．２ｅｑ．）を加えて室温で撹拌した。その後、１－（（２Ｒ，６Ｓ）－６－（ヒドロキシメチル）－４－トリチルモルフォリン－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。）（１８ｇ，１．０ｅｑ．）および４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン４．５７ｇを加えて、７０℃湯浴上で１時間

撹拌した。室温まで冷却した後、０．１Ｍのリン酸二水素ナトリウム水溶液を加えて暫く撹拌した後、水層を除き、有機層を０．１Ｍ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－トリチルモルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）（白色アモルファス、２８．１ｇ，８９．５％）を得た。これをジクロロメタン１４０ｍＬに溶かし氷浴上で撹拌しながら２，２，２－トリフルオロエタノール２０ｍＬおよびトリイソプロピルシラン１０．３ｍＬを加えて暫く撹拌した後、トリフルオロ酢酸５．１ｍＬ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１００ｍＬに氷を加えて冷却した液に撹拌しながら反応液を注ぎこんだ。水層がｐＨ７～８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。ジクロメタン－メタノール混液を移動相として用いてシリカゲルでカラムクロマト精製を行い、減圧乾燥する事で、Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦを粉末として１９．８９ｇ得た。

[0154] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．９０（１Ｈ，ｂｓ）；７．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ）；５．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２．６Ｈｚ）；５．６５（１Ｈ，ｍ）；４．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）；３．９８（１Ｈ，ｍ）；３．２３（２Ｈ，ｄｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ，７．０Ｈｚ）；３．１２（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２．６Ｈｚ）；２．９５（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１．８Ｈｚ）；２．６０～２．７５（４Ｈ，ｍ）；２．４７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）；１．９５（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ）；１．４８（２Ｈ、ｍ）、１．２１～１．３４（２９Ｈ，ｍ）；０．８８（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：５９３．３６（Ｍ＋Ｈ）

[0155] 実施例２　コハク酸｛［（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１－イル）モルフォリン－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。）

[0156] 工程１　４－｛［（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）モルフォリン－２－イル］メトキシ｝－４－オキソブタン酸（以下、「Ｇ２－ｓｕｃ」という。）の製造

オクタデカン酸（２－ヒドロキシ－３－オクタデシノイルオキシ－プロピル）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時間撹拌した。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）。

[0157] 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－モルフォリン－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－ＯＨ５００ｍｇ（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時間撹拌した。反応終了後、反応液に０．１Ｍのリン酸２水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロ

ロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、Ｇ２－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮを得た（１．０９ｇ，８９％）。

[0158] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０４（１Ｈ，ｓ）；７．１７～７．５１（１５Ｈ，ｍ）；６．９８（１Ｈ，ｓ）；６．１２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２．４Ｈｚ）；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＝１１．２Ｈｚ）；３．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ）；２．６０（４Ｈ，ｓ）；２．３０（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．８３（３Ｈ，ｓ）；１．３８～１．４４（２Ｈ，ｍ）；１．２４（６０Ｈ，ｍ）；０．８７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）

[0159] 工程３　Ｇ２－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

Ｇ２－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮにジクロロメタン（４．２ｍＬ）を加え、０℃で撹拌した。ついでトリイソプロピルシラン１２７μＬ（０．６２ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸６４μＬ（０．８２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、Ｇ２－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦを得た（３７３ｍｇ，９５％）。

[0160] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０４（１Ｈ，ｂｓ）；７．２４（１Ｈ，ｓ）；５．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ）；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＝１２．４，２Ｈｚ）；２．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，２．４Ｈｚ）；２．５７～２．６５（６Ｈ，ｍ）；２．３２（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．９５（３Ｈ，ｓ）；１．２５（６０Ｈ，ｍ）；０．８８（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）

[0161] 実施例３　［｛（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－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。）

[0162] 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－トリチルモルフォリン－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

実施例２工程２と同様の方法で製造した。

[0163] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．００（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＝１１．６Ｈｚ）；２．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ）；２．６０（４Ｈ，ｍ）；２．３０（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）；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＝６．８Ｈｚ）

[0164] 工程２　Ｇ３－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

実施例２工程３と同様の方法で製造した。

[0165] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９７（１Ｈ，ｂｓ）；７．２４（１Ｈ，ｓ）；５．６９～５．７２（１Ｈ，ｍ）；５．２９～５．３８（４Ｈ，ｍ）；５．２１～５．２５（１Ｈ，ｍ）；４．２７～４．３１（２Ｈ，ｍ）；４．１３～４．１７（４Ｈ，ｍ）；３．９７～３．９９（１Ｈ，ｍ）；３．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ）；２．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ）；２．５７～２．６７（４Ｈ，ｍ）２．３１（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；１．９９～２．００（１１Ｈ，ｍ）；１．２６～１．２９（４６Ｈ，ｍ）

；０．８７（６Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）

[0166] 実施例４　４－オキソ－４－（４－ステアロイルピペラジン－１－イル）ブタン酸｛（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－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１．６８ｇ（５．９１ｍｍｏｌ）、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１．１３ｇ（５．９１ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール０．７９ｇ（５．９１ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン２６ｍＬを加え、ついでトリエチルアミン１．４５ｍＬ（１０．７ｍｍｏｌ）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル１ｇ（５．３７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、４－ステアロイルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た（１．６４ｇ；６７％）。これにジクロロメタン１８ｍＬを加え０℃で撹拌し、トリフルオロ酢酸２．７７ｍＬ（３６．２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。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（１．３０ｇ）。粗体１．３ｇ（３．７０ｍｍｏｌ）にジクロロメタン１８ｍＬを加え、ついで無水コハク酸０．４１ｇ（４．１０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン０．７７ｍＬ（５．５０ｍｍｏｌ）を加えて室温で２時間撹拌。反応終了後、反応液を留去、残渣にアセトンを加えて室温で１６時間スラリー洗浄。不溶物を吸引ろ過で集め、アセトンで洗浄、乾燥し、Ｇ４－ｓｕｃを得た（１．２０ｇ）。

[0167] 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－トリチルモルフォリン－２－イル｝メチル（以下、「Ｇ４－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）の製造

Ｇ４－ｓｕｃ（９８２ｍｇ，２．１７ｍｍｏｌ）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５５５ｍｇ（２．９０ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を加え７０℃で撹拌した。ついでｍｏｒＴ－ＯＨ（１ｇ，２．０７ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン２６５ｍｇ（２．１７ｍｍｏｌ）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０．１Ｍのリン酸２水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、Ｇ４－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮを得た（１．６８ｇ，８９％）。

[0168] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．００（１Ｈ，ｓ）；７．１６～７．５０（１５Ｈ，ｍ）；６．９７（１Ｈ，ｓ）；６．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ）；４．３４～４．３６（１Ｈ，ｍ）；４．０４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）；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＝７．６Ｈｚ）；１．８２（３Ｈ，ｓ）；１．２３～１．４２（３２Ｈ，ｍ）；０．８６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８）

[0169] 工程３　Ｇ４－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

実施例２の工程３と同様の方法で製造した。

[0170] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．３２（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＝７．２Ｈｚ）；１．９５（３Ｈ，ｓ）；１．２５～１．３１（３２Ｈ，ｍ）；０．８８（３Ｈ，ｔ

，Ｊ＝７．６Ｈｚ）

[0171] 実施例５　４－（オクタデシルカルバモイル）安息香酸［（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－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－トリチルモルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ５－ｔｐａ－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）の製造

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

[0172] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．２４（１Ｈ，ｓ）；７．９７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ）；７．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ）；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＝６．８Ｈｚ）

[0173] 工程２　Ｇ５－ｔｐａ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

実施例２の工程３と同様の方法で製造した。

[0174] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．２４（１Ｈ，ｂｓ）；８．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）；７．８４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）；７．２４（１Ｈ，ｓ）；６．１４～６．１７（１Ｈ，ｍ）；５．７４～５．７７（１Ｈ，ｍ）；４．４０～４．４５（２Ｈ，ｍ）；４．１３～４．１９（１Ｈ，ｍ）；３．４５～３．５０（２Ｈ，ｍ）；３．１４～３．１８（１Ｈ，ｍ）；３．０５～３．０８（１Ｈ，ｍ）；１．９３（３Ｈ，ｓ）；１．２６～１．４１（３４Ｈ，ｍ）；０．８９（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）

[0175] 実施例６　４－（４－（４－（オクダ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）モルフォリン－２－イル｝メチル（以下、「Ｇ６－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ」という。）

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

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

[0176] 工程２　４－［４－｛４－（オクダ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－トリチルモルフォリン－２－イル｝メチル（以下、「Ｇ６－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）の製造

実施例２の工程２と同様の方法で製造した。

[0177] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．０８（１Ｈ，ｂｓ）；７．８１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；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＝６．４Ｈｚ）

[0178] 工程３　Ｇ６－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

Ｇ６－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮ４９３ｍｇ（０．４７ｍｍｏｌ）にジクロロメタン４．６ｍＬ、２，２，２－トリフルオロエタノール０．４ｍＬを加え、０℃で撹拌した。ついでトリイソプロピルシラン１４５μＬ（０．７０ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸５３μＬ（０．７０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加え、ジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、Ｇ６－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦを得た（３７２ｍｇ；９８％）。

[0179] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０５（１Ｈ，ｂｓ）；７．７９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；７．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）；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＝７．２Ｈｚ）

[0180] 実施例７　３，４，５－トリス（オクタデシルオキシ）安息香酸｛（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－２－イル｝メチル（以下、「Ｇ７－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ」という。）

[0181] 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－モルフォリン－２－イル｝メチル（以下、「Ｇ７－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）の製造

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

[0182] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．９０（１Ｈ，ｂｓ）；７．１２～７．４５（１７Ｈ，ｍ）；６．９７（１Ｈ，ｓ）；６．１２～６．１４（１Ｈ，ｍ）；４．４６～４．５１（１Ｈ，ｍ）；４．２８～４．３２（１Ｈ，ｍ）；４．１６～４．２０（１Ｈ，ｍ）；３．９０～４．００（６Ｈ，ｍ）；３．３７～３．４０（１Ｈ，ｍ）；３．２２～３．２５（１Ｈ，ｍ）；１．７８～１．８２（５Ｈ，ｍ）；１．２３～１．５０（９６Ｈ，ｍ）；０．８６（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）

[0183] 工程２　Ｇ７－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

実施例２の工程３と同様の方法で製造した。

[0184] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．９８（１Ｈ，ｂｓ）；７．２２（３Ｈ，ｍ）；５．６９～５．７２（１Ｈ，ｍ）；４．３２～４．３６（２Ｈ，ｍ）；４．０８～４．１２（１Ｈ，ｍ）；３．９４～４．０１（６Ｈ，ｍ）；３．１１～３．１４（１Ｈ，ｍ）；３．０２～３．０５（１Ｈ，ｍ）；２．６４～２．７２（２Ｈ，ｍ）；１．９０（３Ｈ，ｍ）；１．２３～１．４５（９６Ｈ，ｍ）０．８６（９Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）

[0185] 実施例８　コハク酸｛（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－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。）

[0186] 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１．５ｇ（１．６０ｍｍｏｌ）、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３７０ｍｇ（１．９０ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン２４０ｍｇ（１．９０ｍｍｏｌ）にクロロホルム８．１ｍＬを加え、ついでエチレングリコール１２０ｍｇ（１．９０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。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（８８２ｍｇ；５６％）

[0187] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．２６（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＝７．２Ｈｚ）

[0188] 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－トリチルモルフォリン－２－イル｝メチル　（２－［｛３，４，５－トリス（オクタデシルオキシ）ベンゾイルオキシ｝オキシ］エチル）（以下、「Ｇ８－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）の製造

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

[0189] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８７（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＝７．２Ｈｚ）

[0190] 工程３　Ｇ８－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

実施例２の工程３と同様の方法でＧ８－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦを得た。

[0191] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９６（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＝６．８Ｈｚ）

[0192] 実施例９　４－（ジオクタデシルアミノ）－４－オキソブタン酸｛（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－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－トリチルモルフォリン－２－イル｝メチル（以下、「Ｇ９－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮ」という。）の製造

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

[0193] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８８（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＝６．８Ｈｚ）

[0194] 工程２　Ｇ９－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

実施例２の工程３と同様の方法で製造した。

[0195] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．１４（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＝７．２Ｈｚ）

[0196] 実施例１０　４－［｛１－（オクタデシルアミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル｝アミノ］－４－オキソブタン酸｛（２Ｓ，６Ｒ）－６－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）モルフォリン－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－トリチルモルフォリン－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時間撹拌した。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％）

[0197] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．１８～７．２８（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＝６．８Ｈｚ）

[0198] 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時間撹拌。反応終了後、溶媒を留去し、２－アミノ－Ｎ－オクタデシル－３－フェニル－プロパンアミドを得た（６２０ｍｇ）。粗生成物のまま実施例２の工程１と同様の反応を行いＧ１０－ｓｕｃを製造した。ついで実施例２の工程２と同様の反応を行い、Ｇ１０－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＮを製造した。

[0199] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ８．０８（１Ｈ，ｂｓ）；７．１６～７．３

２（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＝５．６Ｈｚ）；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＝７．６Ｈｚ）

[0200] 工程２　Ｇ１０－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦの製造

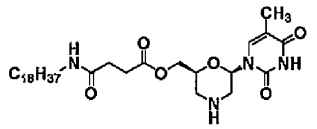
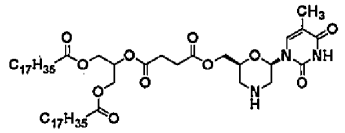
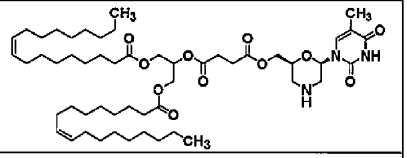
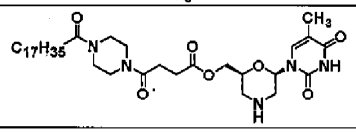
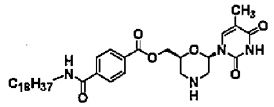
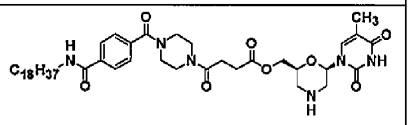
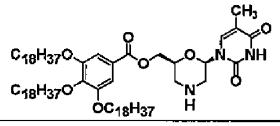
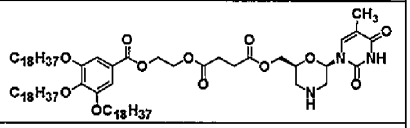
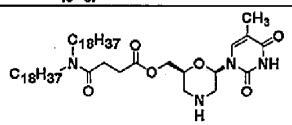
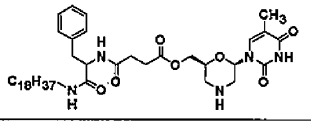
実施例２の工程３と同様の方法で目的物を得た。

[0201] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．３３（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＝７．６Ｈｚ）

[0202] 以下、上記実施例１～実施例１０に記載の化合物の化学構造式を表３に示す。

[0203]

[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	

[0204] 比較例1　4−（オクタデシルアミノ）−4−オキソブタン酸　[（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－トリチルモルフォリン－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）モルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＮ」という。）の製造（縮合反応の溶媒としてシクロヘキサン／クロロホルム混合溶媒を使用、反応時間（６０分））

Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ　２７０ｍｇ（０．４６ｍｍｏｌ）とｍｏｒＴ　３６０ｍｇ（０．５９ｍｍｏｌ）をクロロホルム４．８ｍＬに溶解させた。この溶液１６０μＬにシクロヘキサン２０μＬおよび５０％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンのクロロホルム溶液２０μＬを加えて２５℃で６０分間振とうした。６０分後、反応液２０μＬに１０％モルフォリン／アセトニトリル溶液１８０μＬを加えて２５℃で１０分間振とうした。この溶液をさらにアセトニトリルで５倍希釈しＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１８．７２ｍｉｎ、変換収率８６．８％）。

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：１１６５．６５（Ｍ＋Ｈ）

[0205] 試験例１　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＮの製造（縮合反応の溶媒としてジメチルアセトアミド／ジクロロメタン混合溶媒を使用、反応時間（３０分））

Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ　５３４ｍｇ（０．９０ｍｍｏｌ）とｍｏｒＴ　７３１ｍｇ（１．２０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン９．６ｍＬに溶解させた。この溶液３２０μＬにジメチルアセトアミド４０μＬおよび５０％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／ジクロロメタン溶液４０μＬを加えて５秒間ボルデックスした後、２５℃で３０分間振とうした。３０分後、反応液５０μＬに１０％モルフォリン／アセトニトリル溶液４５０μＬを加えて２５℃で１０分間振とうした。この溶液をさらにアセトニトリルで１０倍希釈しＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ

：１８．７２ｍｉｎ、変換収率９４．６％）。

[0206] 試験例２　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＮの製造（縮合反応の溶媒としてジメチルスルホキシド／ジクロロメタン混合溶媒を使用、反応時間（３０分））

ジメチルアセトアミドの代わりにジメチルスルホキシドを使用して、試験例１と同様の実験を行った（変換収率９７．７％）。

[0207] 試験例３　４－（オクタデシルアミノ）－４－オキソブタン酸　［（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）モルフォリン－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）モルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＦ」という。）の製造

Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ　２０ｍｇ（０．０３３ｍｍｏｌ）とｍｏｒＴ　２６ｍｇ（０．０４３ｍｍｏｌ）にクロロホルム３００μＬ、ジメチルスルホキシド３３μＬ、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１４μＬ（０．０８３ｍｍｏｌ）を加え、４０℃で２時間撹拌した。モルフォリン２．８μＬ（０．０３３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。ついで２，２，２－トリフルオロエタノール１３２μＬ、表４に記載の脱保護液（酸／２５％、スカベンジャー／５％、２，２，２－トリフルオロエタノール／１０％、クロロホルム／６０％）を加え、室温で撹拌後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１０μＬを加え、ＨＰＬＣ分析した。

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：９２３．５１（Ｍ＋Ｈ）

[0208]

[表4]

酸	スカベンジャー	時間（分）	変換収率（%）
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（2／1）	トリイソプロピルシラン	１２０	９８．０
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	トリイソプロピルシラン	３０	１００
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（１６／1）	トリイソプロピルシラン	１０	１００
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	エタノール	３０	１００
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	イソプロパノール	３０	１００
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	1－ヒドロキシベンゾトリアゾール	３０	９９．４
トリフルオロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	N－ヒドロキシスクシンイミド	３０	１００
メタンスルホン酸／トリエチルアミン（4／1）	トリイソプロピルシラン	３０	９７．７
トリクロロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	トリイソプロピルシラン	３０	１００
トリクロロ酢酸／トリエチルアミン（4／1）	エタノール	３０	９９．１
p－トルエンスルホン酸	トリイソプロピルシラン	３０	９９．４
p－トルエンスルホン酸	1－ヒドロキシベンゾトリアゾール	３０	１００

[0209] 実施例１１　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＮの製造（縮合反応の溶媒としてジメチルスルホキシド／１，１－ジクロロエチレン混合溶媒を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ流速０．１６７ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で５０℃にて３０分間反応を行い、比較例１と同様の方法で変換収率を求めた（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１８．７２ｍｉｎ、変換収率９８．７%）。

[0210] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ３５６ｍｇ（０．６ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン２０９μＬ（１．２ｍｍｏｌ）を１０%ジメチルスルホキシド／１，１－ジクロロエチレン溶液１２ｍＬに溶解

させた。

ｂ液：　ｍｏｒＴ４７５ｍｇ（０．７８ｍｍｏｌ）を１，１－ジクロロエチレン１２ｍＬに溶解させた。

[0211] 実施例１２　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＮの製造（縮合反応の溶媒としてジメチルスルホキシド／ジクロロメタン混合溶媒を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ流速０．１６７ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて３０分間反応を行い、比較例１と同様の方法で変換収率を求めた（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１８．７２ｍｉｎ、変換収率９８．１％）。

[0212] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ１４８ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１３１μＬ（０．７５ｍｍｏｌ）を５０％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液２．５ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＴ３０４ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン２．５ｍＬに溶解させた。

[0213] 実施例１３　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＦＦの製造（反応溶媒としてジメチルスルホキシド／ジクロロメタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてトリフロオロ酢酸を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ２ｍＬずつ流速０．２ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて２５分間反応を行った。反応後、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液１ｍＬと混合させ、８ｍＬチューブリアクター中で室温にて１０分間反応を行った。反応後さらに、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液２ｍＬと混合させ、２０ｍＬスタティックミキサーおよび１０ｍＬチューブリアクター中で室温にて２５分間反応を行った。アセトニトリルにより押し出された溶液のデッドボリューム分を廃棄した後、３．０ｍＬを回収し、２０％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／アセトニトリル溶液５ｍＬで中和した後、アセトニトリルで２倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（

原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．２５ｍｉｎ、変換収率９７．９％）。

[0214] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ　１４８ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１３１μＬ（０．７５ｍｍｏｌ）を５０％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液２．５ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＴ３０４ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン２．５ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　モルフォリン１３１μＬ（１．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１０ｍＬに溶解させた。

ｄ液：　２，２，２－トリフルオロエタノール１ｍＬ、トリイソプロピルシラン５０μＬをジクロロメタン３ｍＬに溶解させた後、トリフルオロ酢酸１ｍＬを溶解させた。

[0215] 実施例１４　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＦＦの製造（反応溶媒としてジメチルスルホキシド／ジクロロメタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてｐ－トルエンスルホン酸を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ２ｍＬずつ流速０．２ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて２５分間反応を行った。反応後、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液２ｍＬと混合させ、１０ｍＬチューブリアクター中で２５℃にて１２．５分間反応を行った。反応後さらに、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液２ｍＬと混合させ、２０ｍＬｓｔａｔｉｃｍｉｘｅｒリアクターおよび１０ｍＬチューブリアクター中で室温にて２５分間反応を行った。アセトニトリルにより押し出された溶液のデッドボリューム分を廃棄した後３．０ｍＬを回収し、１０％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／アセトニトリル溶液５ｍＬで中和した後、アセトニトリルで２倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１５．２５ｍｉｎ、変換収率９８．０％）。

[0216] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ１４８ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１３１μＬ（０．７５ｍｍｏｌ）を５０％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液２．５ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＴ３０５ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン２．５ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　モルフォリン１７５μＬ（２．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１０ｍＬに溶解させた。

ｄ液：　ｐ－トルエンスルホン酸９１３ｍｇと１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１６３ｍｇを４０％２，２，２－トリフルオロエタノール／ジクロロメタン溶液１０ｍＬに溶解させた。

[0217] 実施例１５　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＦＦの製造（反応溶媒としてジメチルスルホキシド／１，１－ジクロロエチレン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてｐ－トルエンスルホン酸を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ２ｍＬずつ流速０．２ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で５０℃にて２５分間反応を行った。反応後、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液２ｍＬと混合させ、１０ｍＬチューブリアクター中で２５℃にて１２．５分間反応を行った。反応後さらに、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液２ｍＬと混合させ、２０ｍＬｓｔａｔｉｃｍｉｘｅｒリアクターおよび１０ｍＬチューブリアクター中で室温にて２５分間反応を行った。アセトニトリルにより押し出された溶液のデッドボリューム分を廃棄した後３．０ｍＬを回収し、１０％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／アセトニトリル溶液５ｍＬで中和した後、アセトニトリルで２倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１５．２５ｍｉｎ、変換収率９６．１％）。

[0218] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ７４ｍｇ（０．１２５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン４４μＬ（０．２５ｍｍｏｌ）を

１０％ジメチルスルホキシド／１，１－ジクロロエチレン溶液２．５ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＴ９９ｍｇ（０．１６３ｍｍｏｌ）を１，１－ジクロロエチレン２．５ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　モルフォリン８７．５μＬ（１．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１０ｍＬに溶解させた。

ｄ液：　パラトルエンスルホン酸９１３ｍｇと１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１６３ｍｇを４０％２，２，２－トリフルオロエタノール／ジクロロメタン溶液１０ｍＬに溶解させた。

[0219] 実施例１６　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＦＦの製造（反応溶媒としてジメチルスルホキシド／１，２－ジクロロエタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてｐ－トルエンスルホン酸を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ２ｍＬずつ流速０．２ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて２５分間反応を行った。反応後、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液２ｍＬと混合させ、１０ｍＬチューブリアクター中で２５℃にて１２．５分間反応を行った。反応後さらに、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液２ｍＬと混合させ、２０ｍＬｓｔａｔｉｃｍｉｘｅｒリアクターおよび１０ｍＬチューブリアクター中で室温にて２５分間反応を行った。アセトニトリルにより溶液のデッドボリューム分を廃棄した後３．０ｍＬを回収し、１０％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／アセトニトリル溶液５ｍＬで中和した後、アセトニトリルで２倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１６．１７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１５．２５ｍｉｎ、変換収率９８．６％）。

[0220] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ１４８ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１３１μＬ（０．７５ｍｍｏｌ）を１０％ジメチルスルホキシド／１，２－ジクロロエタン溶液２．５ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＴ３０５ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン２．５ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　モルフォリン１７５μＬ（２．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１０ｍＬに溶解させた。

ｄ液：　パラトルエンスルホン酸９１３ｍｇと１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１６３ｍｇを４０％２，２，２－トリフルオロエタノール／ジクロロメタン溶液１０ｍＬに溶解させた。

[0221] 実施例１７　４－（オクタデシルアミノ）－４－オキソブタン酸　［（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－トリチルモルフォリン－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］モルフォリン－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｝モルフォリン－２－イル］メチル（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ－Ｔ］－ＯＮ」という。）の製造

流速０．２７８ｍＬ／分で送液された下記に示すａ液２ｍＬと流速０．１１１ｍＬ／分で送液された下記に示すｂ液２ｍＬを混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で２５℃にて２５．７分間反応を行った。反応後、流速０．０５１ｍＬ／分で送液されたＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１ｍＬと混合させ、２ｍＬチューブリアクター中で２５℃にて４．５分間反応を行った。反応後さらに、流速０．２３８ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液２ｍＬと混合させ、２０ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて２９．５分間反応を行った。アセトニトリルにより押し出された溶液のデッドボリューム分を廃棄した後、１．０ｍＬを回収し、１０％モルフォリン／アセトニトリル溶液４ｍＬを加えて反応を終結させ、アセトニトリルで５倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１８．７２ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：

１７．７９ｍｉｎ、変換収率９９％以上）。

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：１４９５．５６（Ｍ＋Ｈ）

[0222] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｔ］－ＯＮ　２７８ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン２１μＬ（０．１２ｍｍｏｌ）およびモルフォリン１０．５μＬ（０．１２ｍｍｏｌ）を４％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液３ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　２，２，２－トリフルオロエタノール０．６ｍＬ、トリイソプロピルシラン３０μＬをジクロロメタン２．１ｍＬに溶解させた後、トリフルオロ酢酸０．３ｍＬを溶解させた。

ｃ液：　ｍｏｒＴ４３８ｍｇ（０．７２ｍｍｏｌ）をジメチルアセトアミド３ｍＬに溶解させた。

[0223] 実施例１８　化合物１８（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}－A^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－C^{Bz}－Ｔ－A^{Bz}－Ｔ－$G^{CE,Pac}$］－ＯＮ」という。）の製造

流速０．２ｍＬ／分で送液された下記に示すａ液６．０ｍＬと流速０．０５ｍＬ／分で送液された下記に示すｂ液１．５ｍＬを混合した後に１５ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて６０分間反応を行った。得られた溶液を１０％モルフォリン／アセトニトリル溶液を加えて反応を終結させ、１０％ジメチルスルホキシド／アセトニトリルで希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１４．９２ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．７９ｍｉｎ、変換収率９８．８％）。

[0224] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}－A^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－C^{Bz}－Ｔ－A^{Bz}－Ｔ］－ＯＦＦ　３２２４ｍｇ（０．７２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン３７６μＬ（２．１６ｍｍｏｌ）を１２．５％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液５ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＧ８８７ｍｇ（１．０８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１．５ｍＬに溶解させた。

[0225] 実施例１９　化合物１９（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}－A^{Bz}

－Ｔ－C^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－C^{Bz}－Ｔ－A^{Bz}－Ｔ－G$^{CE,\ Pac}$－A^{Bz}］－ＯＮ」という。）の製造

流速０．２ｍＬ／分で送液された下記に示すａ液８．０ｍＬと流速０．０５ｍＬ／分で送液された下記に示すｂ液２．０ｍＬを混合した後に２０ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて８０分間反応を行った。得られた溶液を１０％モルフォリン／アセトニトリル溶液を加えて反応を終結させ、１０％ジメチルスルホキシド／アセトニトリルで希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１５．０９ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．８４ｍｉｎ、変換収率９９％以上）。

[0226] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}－A^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－C^{Bz}－Ｔ－A^{Bz}－Ｔ－G$^{CE,\ Pac}$］－ＯＦＦ　３２１３ｍｇ（０．６４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン３３４μＬ（１．９２ｍｍｏｌ）を１２．５％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液７．６ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＡ９２４ｍｇ（１．２８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン２．０ｍＬに溶解させた。

[0227] 実施例２０　化合物２０（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}－Ａ－Ｔ－C^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－C^{Bz}－Ｔ－A^{Bz}－Ｔ－G$^{CE,\ Pac}$－A^{Bz}－Ｔ－Ｔ－C^{Bz}］－ＯＮ」という。）の製造

流速０．２ｍＬ／分で送液された下記に示すａ液６．０ｍＬと流速０．０５ｍＬ／分で送液された下記に示すｂ液１．５ｍＬを混合した後に１５ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて６０分間反応を行った。得られた溶液を１０％モルフォリン／アセトニトリル溶液を加えて反応を終結させ、１０％ジメチルスルホキシド／アセトニトリルで希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１４．８８ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．３９ｍｉｎ、変換収率９８．８％）。

[0228] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}－A^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－Ｔ－C^{Bz}－C^{Bz}－Ｔ－A^{Bz}－Ｔ－G$^{CE,\ Pac}$－A^{Bz}－Ｔ－Ｔ］－ＯＦＦ　４４１０ｍｇ

（０．７２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン３７６μＬ（２．１６ｍｍｏｌ）を１２．５％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液５．６ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＣ７５４ｍｇ（１．０８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１．５ｍＬに溶解させた。

[0229] 実施例２１　化合物２１（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［A^{Bz}－$G^{CE,Pac}$］－ＯＦＦ」という。）の製造（反応溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）／ジクロロメタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてトリフルオロ酢酸を使用）

下記に示すａ液（３４ｍＬ）およびｂ液（８ｍＬ）をそれぞれ流速０．２，０．０５ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に３０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて１２０分間反応を行った。反応後、流速０．６ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液と混合させ、５ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて５．５分間反応を行った。反応流路の途中に設けたサンプリングコックを用いて少量反応液を回収後、アセトニトリルで１０倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（カップリングの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１６．８４ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１９．６７ｍｉｎ、変換収率９９．６％）。反応後流速０．８５ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液と混合させ、重力分離により有機相と水相を分離した。分離した有機相を流速０．８ｍＬ／分で送液し、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｅ液と混合させ、１５．７ｍＬチューブリアクター中で室温にて１３分間反応を行った。３％Ｎ－エチルモルフォリン／ジクロロメタン溶液で中和した後、アセトニトリルで５倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（デブロックの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１９．６７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．８７ｍｉｎ、変換収率１００％）。

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：１２４８．７３（Ｍ＋Ｈ）

[0230] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＡ－ＯＦＦ３．４ｇ（４．８ｍｍｏｌ）とＮ－エチルモルフォリン１．８ｍＬ（１４ｍｍｏｌ）を１２．５％１，３－

ジメチル－２－イミダゾリジノン／ジクロロメタン溶液３２ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＧ７．９ｇ（９．６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン６．８ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　１－メチルピペラジン／ジクロロメタンの０．２Ｍ溶液を調製した。

ｄ液：　５％エタノール／１Ｍリン酸二水素ナトリウム：飽和食塩水＝１：１の溶液を調製した。

ｅ液：　５％トリフルオロ酢酸、１％エタノール、４０％トリフルオロエタノール、５４％ジクロロメタンの溶液を調製した。

[0231] 実施例２２　化合物２２（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［A^{Bz}－$G^{CE,Pac}$］－ＯＦＦ」という。）の製造（反応溶媒としてＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）／ジクロロメタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてトリフルオロ酢酸を使用）

下記に示すａ液（８０ｍＬ）およびｂ液（２０ｍＬ）をそれぞれ流速０．６，０．１５ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に３０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて４０分間反応を行った。反応後、流速０．３ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液と混合させ、５ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて５分間反応を行った。反応流路の途中に設けたサンプリングコックを用いて少量反応液を回収後、アセトニトリルで１０倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（カップリングの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１６．８４ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１９．６７ｍｉｎ、変換収率９８．１％）。反応後流速１．０５ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液と混合させ、重力分離により有機相と水相を分離した。分離した有機相を流速１．０ｍＬ／分で送液し、流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｅ液と混合させ、１５．７ｍＬチューブリアクター中で室温にて１１分間反応を行った。３％Ｎ－エチルモルフォリン／ジクロロメタン溶液で中和した後、アセトニトリルで５倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（デブロックの変換収率を算出し

た、原料Ｒｔ：１９．６７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．８７ｍｉｎ、変換収率１００％）。

[0232] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＡ－ＯＦＦ１．７ｇ（２．４ｍｍｏｌ）とＮ－エチルモルフォリン０．９ｍＬ（７ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム７２０ｍｇ（４．８ｍｍｏｌ）を３％Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド／ジクロロメタン溶液８０ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＧ４．０ｇ（４．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン２４ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　１－メチルピペラジン／ジクロロメタンの０．２Ｍ溶液を調製した。

ｄ液：　０．１Ｍ酢酸：飽和食塩水＝１：１の溶液を調製した。

ｅ液：　４％トリフルオロ酢酸、１％エタノール、４０％トリフルオロエタノール、５４％ジクロロメタンの溶液を調製した。

[0233] 実施例２３　化合物２３（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－C^{Bz}］－ＯＦＦ」という。）の製造（反応溶媒としてジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）／ジクロロメタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてトリフルオロ酢酸を使用）

下記に示すａ液（４０ｍＬ）およびｂ液（１０ｍＬ）をそれぞれ流速０．１６，０．０４ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に２０ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて８０分間反応を行った。反応後、流速０．６ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液と混合させ、１０ｍＬチューブリアクター中で４０℃にて１２．５分間反応を行った。反応流路の途中に設けたサンプリングコックを用いて少量反応液を回収後、アセトニトリルで１０倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（カップリングの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１９．０９ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１７．６１４ｍｉｎ、変換収率９９．８％）。反応後流速０．８ｍＬ／分で送液された下記に示すｄ液と混合させ、液液セパレーターＳｅｐ－１０により有機相と水相を分離した。分離した有機相に流速０．４ｍＬ／分で送液された下記に示すｅ液と混合させ、１

５．７ｍＬチューブリアクター中で室温にて１３分間反応を行った。５％Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／ジクロロメタン溶液で中和した後、アセトニトリルで５倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（デブロックの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１９．０９ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１６．０６ｍｉｎ、変換収率１００％）。

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：１０１２．５３（Ｍ＋Ｈ）

[0234] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＴ－ＯＦＦ４．７ｇ（７．９ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン４．１ｍＬ（２４ｍｍｏｌ）を１２．５％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液４０ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＣ１１ｇ（１５．８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１３ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　１－メチルピペラジン／ジクロロメタンの０．０５Ｍ溶液を調製した。

ｄ液：　５％エタノール／１Ｍリン酸二水素ナトリウム：飽和食塩水＝１：１の溶液を調製した。

ｅ液：　４％トリフルオロ酢酸、１％エタノール、３０％トリフルオロエタノール、６５％ジクロロメタンの溶液を調製した。

[0235] 実施例２４　化合物２４（以下、「Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｃ^{Bz}－Ａ^{Bz}－Ｔ－Ｃ^{Bz}－Ｔ－Ｃ^{Bz}］－ＯＦＦ」という。）の製造（反応溶媒としてジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）／ジクロロメタン混合溶媒を使用、脱保護時の酸としてトリフルオロ酢酸を使用）

下記に示すａ液およびｂ液をそれぞれ１０ｍＬずつ流速０．１ｍＬ／分にて送液し、２液を混合した後に１０ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて５０分間反応を行った。反応後、流速０．２ｍＬ／分で送液された下記に示すｃ液１７．１２ｍＬと混合させ、５ｍＬチューブリアクター中で４５℃にて１２．５分間反応を行った。反応流路の途中に設けたサンプリングコックを用いて少量反応液を回収後、アセトニトリルで１０倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（カップリングの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１５．

３７ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１７．６１ｍｉｎ、変換収率９９．４％）。反応後に下記に示すｄ液と混合させ、液液セパレーターＳｅｐ－１０により有機相と水相を分離した。分離した有機相に流速０．２ｍＬ／分で送液された下記に示すｅ液と混合させ、１０ｍＬチューブリアクター中で室温にて１６．７分間反応を行った。１０％トリエチルアミン／クロロホルム溶液で中和した後、アセトニトリルで５倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（デブロックの変換収率を算出した、原料Ｒｔ：１７．６１ｍｉｎ、目的物Ｒｔ：１５．４７ｍｉｎ、変換収率１００％）。

[0236] ａ液：　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ｔ－Ｃ^{Bz}－Ａ^{Bz}－Ｔ－Ｃ^{Bz}－Ｔ］－ＯＦＦ　３．２１ｇ（１．３ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン　０．８４ｍＬ（４．８ｍｍｏｌ）を５０％ジメチルスルホキシド／ジクロロメタン溶液１０ｍＬに溶解させた。

ｂ液：　ｍｏｒＣ２．２３ｇ（２．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン１０ｍＬに溶解させた。

ｃ液：　１－メチルピペラジン／ジクロロメタンの０．３Ｍ溶液を調製した。

ｄ液：　１Ｍリン酸二水素ナトリウム水溶液を調製した。

ｅ液：　１０％トリフルオロ酢酸、５％トリイソプロピルシラン、２０％トリフルオロエタノール、６５％ジクロロメタンの溶液を調製した。

[0237] 実施例２５　Ｇ１－ｓｕｃ－ＰＭＯ［Ａ^{Bz}－Ａ^{Bz}］－ＯＮの製造（反応溶媒として１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）／ジクロロメタン混合溶媒を使用

Ｇ１－ｓｕｃ－ｍｏｒＡ－ＯＦＦ（１０ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）を１０％１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン／ジクロロメタン溶液（０．１Ｍ）に溶解し、Ｎ－エチルモルフォリン（５μＬ，０．０４２ｍｍｏｌ）、ｍｏｒＡ（１５ｍｇ，０．０２１ｍｍｏｌ）を加えて４５℃で４０分撹拌した。反応液を１％１－メチルピペラジン／アセトニトリルで１００倍希釈した溶液をＨＰＬＣにて分析した（原料Ｒｔ：１６．８４ｍｉｎ、目的物Ｒ

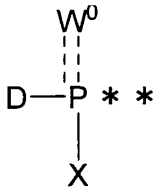
ｔ：１９．５４ｍｉｎ、変換収率９９．８％）。

ＥＳＩ－ＭＳ（＋）：１３９１．８４（Ｍ＋Ｈ）

請求の範囲

[請求項1] 水酸基または１級のもしくは２級のアミノ基を有する化合物［Ａ］と、次の一般式［１］：

[化1]



[1]

［式中、

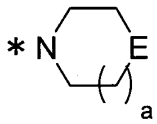
＊＊は結合位置を表し；

Ｄはハロゲン、５～６員の飽和環状アミノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノを表し；

W^0は孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表し；および

Ｘは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、１，１，３，３－テトラ（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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化2]



[2]

（式中、

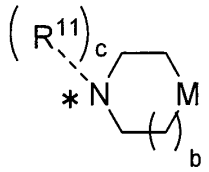
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

Ａ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、トリ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アンモニオ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（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、塩基性条件下で脱離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次の一般式［３］：

[化3]



[3]

（式中、

＊はＥとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

Ｒ^{11}はＣ$_{1-6}$アルキルを表し；および

ＭはＣＨ$_2$、酸素原子、硫黄原子またはＮ－（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

で表される置換基を表し；および

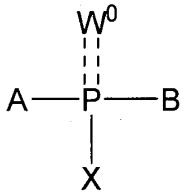
Ａ^{2}はＣ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-6}$

アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、トリ（C_{1-6}アルキル）アンモニオ－C_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基、アリールまたはヘテロアリールを表す。）

で表される置換基を表す。］

で表されるリン原子を含む置換基を有する化合物［Ｂ］を縮合反応に付し、次の一般式［Ｃ］：

[化4]



[C]

［式中、

W^0、Ｘは前記と同義であり；

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

Ｂは化合物［Ｂ］から上記一般式［１］で表される置換基を除いた残基を表す。］

で表される化合物［Ｃ］を製造するための方法であって、反応溶媒として極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中において行われることを特徴とする方法。

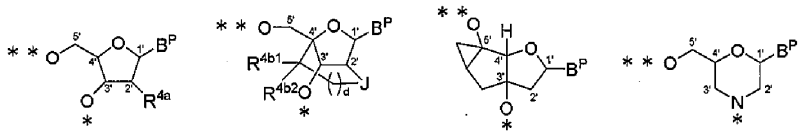
［請求項2］ 極性溶媒がジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラン、Ｎ－メチルピペリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノンおよびＮ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素からなる群から選択される溶媒であって、ハロゲン系溶媒がクロロホルム、ジクロロメタン、１，１－ジクロロエタン、１，２－ジクロロエタン、１，１，２－トリクロロエタンおよび１，２－ジクロロエチ

レンからなる群から選択される溶媒である、請求項１に記載の方法。

[請求項3] 化合物［Ａ］および化合物［Ｂ］がその分子内に１個～複数個のヌクレオシドユニットを含む化合物であって、その分子内に複数個のヌクレオシドユニットを含む場合には、当該化合物中の隣接するヌクレオシドユニットは互いにリン結合を介して結合されている、請求項１または２に記載の方法。

[請求項4] 化合物［Ａ］を構成するヌクレオシドユニットが、それぞれ同一または異なって、次の一般式［４ａ］～［４ｄ］：

[化5]



[4a] [4b] [4c] [4d]

［式中、

＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

（３）次の一般式［６］：

[化6]

G−T＊

[6]

（式中、

＊は化合物［Ａ］の残基との結合位置を表し；

Ｇは、

（１）ケイ素置換基、

（２）長鎖アルキル－カルボニル、

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

（４）次の一般式［７］：

[化7]

$$Z\text{—}L^{*}$$

[7]

（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

Ｚは、

（１）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－オキシ、

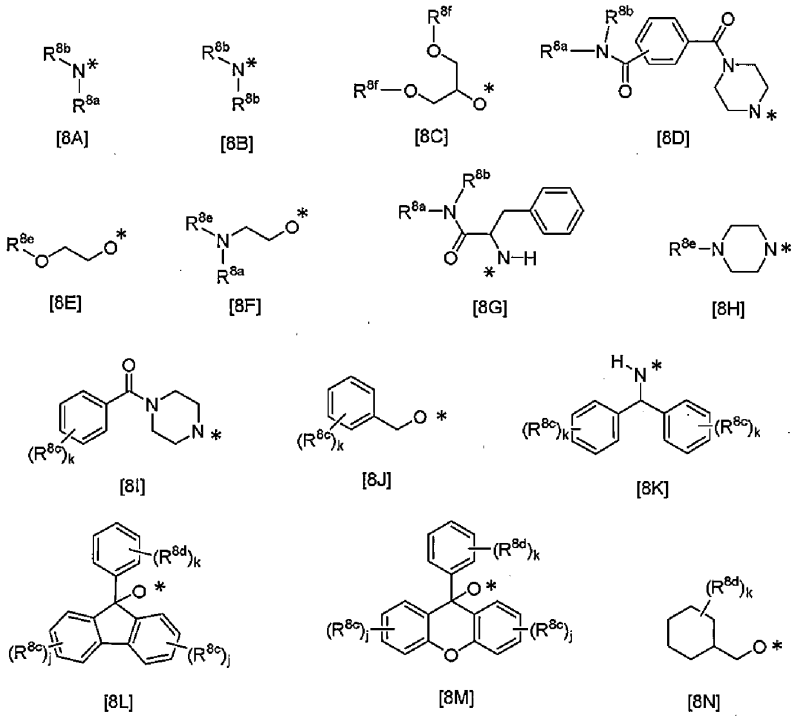
（２）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－アミノ、

（３）長鎖アルキルオキシ、

（４）固相担体または

（５）次の一般式［８Ａ］～［８Ｎ］：

[化8]



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｊは０～４の整数を表し；

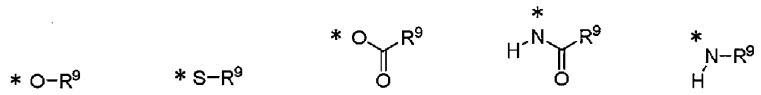
ｋは０～５の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］～［９Ｅ］：

[化9]



[9A] [9B] [9C] [9D] [9E]

（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、

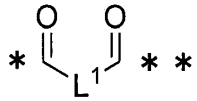
（２）長鎖アルキル－カルボニルまたは

（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10]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

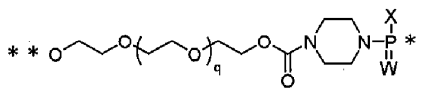
Ｌ^{1}は置換されていてもよいＣ$_{2-10}$アルキレンまたは置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリーレンを表す。）

で表される置換基を表す。）

で表される置換基を表し；および

Ｔは単結合または次の一般式［１１］：

[化11]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

で表される置換基を表すが、Ｇがケイ素置換基である場合、Ｔは単結合である。）

で表される置換基との結合位置を表し；

＊＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

（３）置換基［６］との結合位置を表し；

ｄは０または１を表し；

B^Pは保護されていてもよい核酸塩基を表し；

R^{4a}は水素原子、中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、ハロゲン、ニトロまたはシアノを表し；

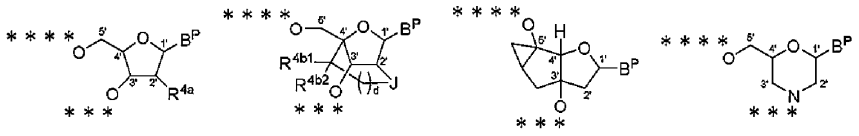
R^{4b1}およびR^{4b2}は、それぞれ同一または異なって、水素原子またはC_{1-6}アルキルを表すか、R^{4b1}とR^{4b2}とが隣接する炭素原子と一緒になって、カルボニルを形成し；および

Ｊは酸素原子またはＮ－R^{4b3}（R^{4b3}はC_{1-6}アルキルを表す。）を表す。］

で表されるヌクレオシドユニットであり、

化合物［Ｂ］を構成するヌクレオシドユニットが、それぞれ同一または異なって、次の一般式［４ｅ］～［４ｈ］：

[化12]



[4e] [4f] [4g] [4h]

［式中、

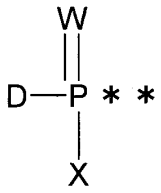
ｄ、B^P、R^{4a}、R^{4b1}およびR^{4b2}は前記と同義であり；

＊＊＊は、

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

（２）次の一般式［１］：

[化13]



[1A]

（式中、

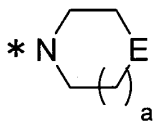
＊＊は結合位置を表し；

Ｄはハロゲン、５～６員の飽和環状アミノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノを表し；

W^0は孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表し；および

Ｘは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、１，１，３，３－テトラ（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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化14]



[2]

（式中、

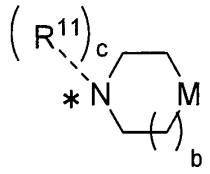
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

Ａ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、トリ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アンモニオ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（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、塩基性条件下で脱離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次の一般式［３］：

[化15]



[3]

（式中、

＊はＥとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

Ｒ^{11}はＣ$_{1-6}$アルキルを表し；および

ＭはＣＨ$_2$、酸素原子、硫黄原子またはＮ－（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

で表される置換基を表し；および

Ａ^{2}はＣ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-}$

$_{6}$アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、トリ（C_{1-6}アルキル）アンモニオ－C_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基、アリールまたはヘテロアリールを表す。）

で表される置換基を表す。）

で表されるリン原子を含む置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；および

＊＊＊＊は、

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

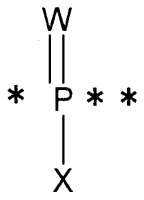
（２）置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。］

で表されるヌクレオシドユニットである、請求項３に記載の方法。

［請求項5］ 化合物［Ａ］および化合物［Ｂ］を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合が、それぞれ同一または異なって、次の一般式［５］：

［化16］



[5]

［式中、

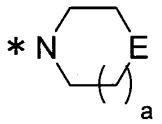
＊および＊＊の一方はヌクレオシドユニットの３’位の酸素原子または３’位の窒素原子との結合位置を表し、もう一方は前記ヌクレオシドユニットと異なるヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子との結合位置を表し；

Ｗは酸素原子または硫黄原子を表し；および

Ｘは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、１，１，

３，３－テトラ（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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化17]



[2]

（式中、

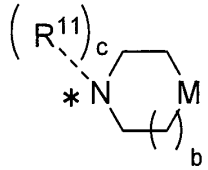
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

Ａ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、トリ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アンモニオ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（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、塩基性条件下で脱離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次の一般式［３］：

[化18]



[3]

（式中、

＊はＥとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

R^{11}はC_{1-6}アルキルを表し；および

ＭはＣＨ$_2$、酸素原子、硫黄原子またはＮ－（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

で表される置換基を表し；および

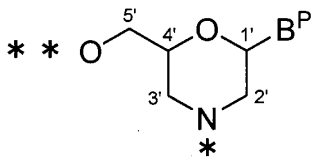
A^2はC_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、トリ（C_{1-6}アルキル）アンモニオ－C_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基、アリールまたはヘテロアリールを表す。）

で表される置換基を表す。］

で表される結合である、請求項３または４に記載の方法。

［請求項6］ 化合物［Ａ］を構成するヌクレオシドユニットが、それぞれ同一または異なって、次の一般式［４ｄ］：

［化19］



[4d]

［式中、

＊は、

（１）隣接するヌクレオシドユニットの５’位の酸素原子と結合して

いるリン結合との結合位置、

（２）水素原子との結合位置または

（３）次の一般式［６］：

[化20]

G−T＊

[6]

（式中、

＊は化合物［Ａ］の残基との結合位置を表し；

Ｇは、

（１）ケイ素置換基、

（２）長鎖アルキル－カルボニル、

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

（４）次の一般式［７］：

[化21]

Z−L＊

[7]

（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

Ｚは、

（１）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－オキシ、

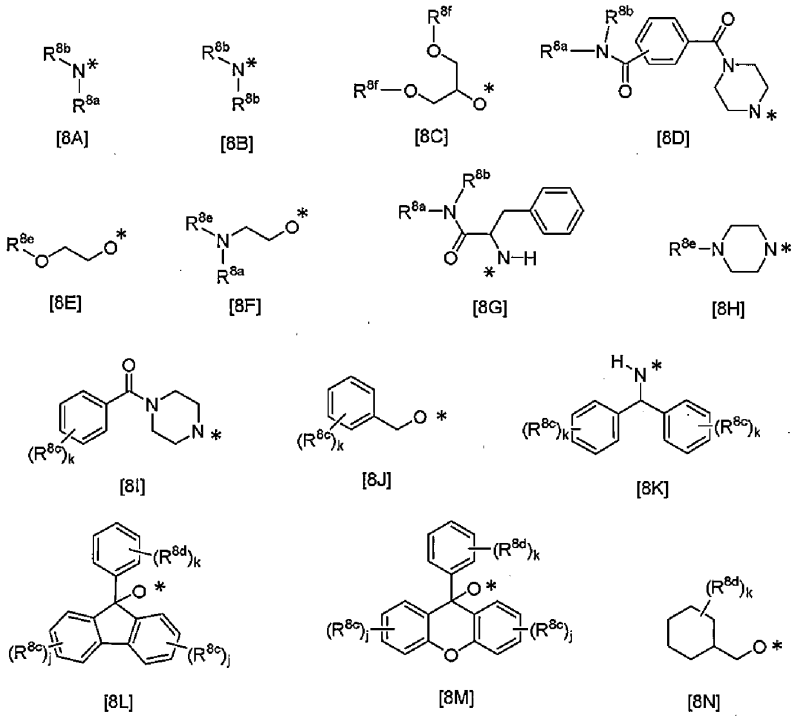
（２）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－アミノ、

（３）長鎖アルキルオキシ、

（４）固相担体または

（５）次の一般式［８Ａ］～［８Ｎ］：

[化22]



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｊは０～４の整数を表し；

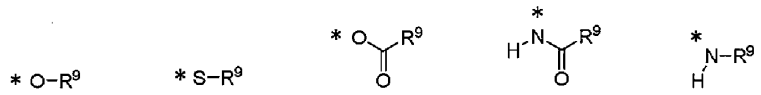
ｋは０～５の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］～［９Ｅ］：

[化23]



[9A] [9B] [9C] [9D] [9E]

（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、

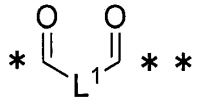
（２）長鎖アルキル－カルボニルまたは

（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24]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

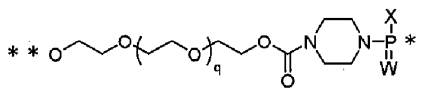
Ｌ^{1}は置換されていてもよいＣ$_{2-10}$アルキレンまたは置換されていてもよいＣ$_{6-10}$アリーレンを表す。）

で表される置換基を表す。）

で表される置換基を表し；および

Ｔは単結合または次の一般式［１１］：

[化25]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

で表される置換基を表すが、Ｇがケイ素置換基である場合、Ｔは単結合である。）

で表される置換基との結合位置を表し；

＊＊は、

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

（２）水素原子との結合位置または

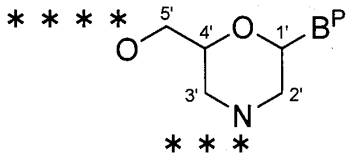
（３）置換基［６］との結合位置を表し；および

B^Pは保護されていてもよい核酸塩基を表す。］

で表されるヌクレオシドユニットであって、

化合物［Ｂ］を構成するヌクレオシドユニットが、それぞれ同一または異なって、次の一般式［４ｈ］：

[化26]



[4h]

［式中、

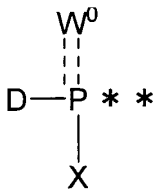
B^Pは前記と同義であり；

＊＊＊は、

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

（２）次の一般式［１］：

[化27]



[1]

（式中、

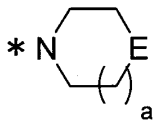
＊＊は結合位置を表し；

Ｄはハロゲン、５～６員の飽和環状アミノまたはジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノを表し；

Ｗ^{0}は孤立電子対、酸素原子または硫黄原子を表し；および

Ｘは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、１，１，３，３－テトラ（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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化28]



[2]

（式中、

＊はＰとの結合位置を表し；

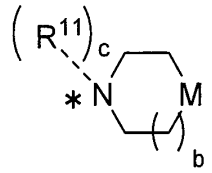
ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_{2}$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

Ａ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、トリ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アンモニオ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（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、塩基性条件下で脱離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次の一般式［３］：

[化29]



[3]

（式中、

＊はＥとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

Ｒ^{11}はＣ$_{1-6}$アルキルを表し；および

ＭはＣＨ$_2$、酸素原子、硫黄原子またはＮ－（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

で表される置換基を表し；および

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

で表される置換基を表す。）

で表されるリン原子を含む置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表し；および

＊＊＊＊は、

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

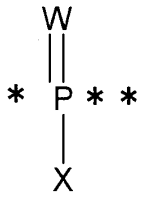
（２）置換基［１］との結合位置または

（３）酸性条件下で脱離可能な基との結合位置を表す。］

で表されるヌクレオシドユニットである、請求項３～５のいずれか一項に記載の方法。

［請求項7］ 化合物［Ａ］および化合物［Ｂ］を構成する各ヌクレオシドユニット間のリン結合が、それぞれ同一または異なって、次の一般式［５］：

［化30］



[5]

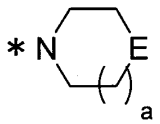
［式中、

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

Ｗは酸素原子または硫黄原子を表し；および

Ｘは中性条件下で脱離可能な基で置換されている水酸基、１，１，３，３－テトラ（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）アミノまたは次の一般式［２］：

［化31］



[2]

（式中、

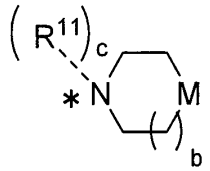
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

Ａ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、トリ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アンモニオ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているアミノ、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（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、塩基性条件下で脱離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次の一般式［３］：

[化32]



[3]

（式中、

＊は、Ｅとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

Ｒ^{11}はＣ$_{1-6}$アルキルを表し；および

ＭはＣＨ$_2$、酸素原子、硫黄原子またはＮ－（塩基性条件下で脱離可能な基）を表す。）

で表される置換基を表し；および

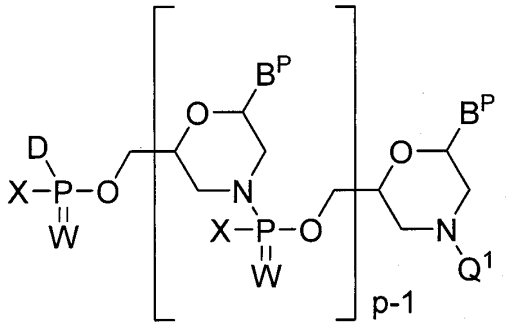
A^2はC_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基で置換されているモノ（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ－C_{1-6}アルキル、トリ（C_{1-6}アルキル）アンモニオ－C_{1-6}アルキル、塩基性条件下で脱離可能な基、アリールまたはヘテロアリールを表す。）

で表される置換基を表す。］

で表される結合である、請求項３～６のいずれか一項に記載の方法。

［請求項8］ 化合物［Ｂ］が次の一般式［Ｂ－１］：

［化33］



[B-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を表し；

Ｄはハロゲン、５～６員の飽和環状アミノまたはジ（C_{1-6}アルキル）アミノを表し；

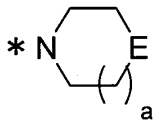
ｐは１～１０の整数を表し；

Q^1は酸性条件下で除去可能な基を表し；

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を表し；および

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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化34]



[2]

（式中、

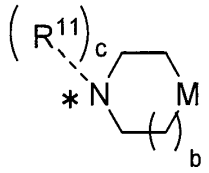
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

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次の一般式［３］：

[化35]



[3]

（式中、

＊はＥとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

Ｒ^{11}はＣ$_{1-6}$アルキルを表し；および

ＭはＣＨ$_2$、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）を表す。）

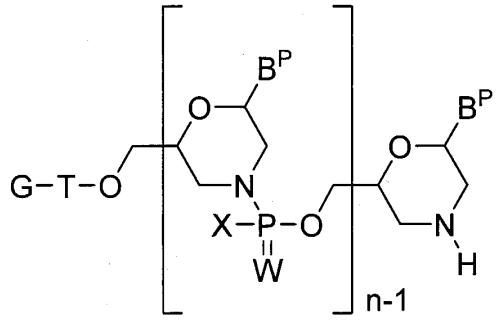
で表される置換基を表し；および

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を表す。）

で表される置換基を表す。］

で表される化合物であり、化合物［Ａ］が次の一般式［Ａ－１］：

[化36]



[A-1]

[式中、

B^P、WおよびXは前記と同義であり；

Gは、

（１）ケイ素置換基

（２）長鎖アルキル－カルボニル、

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

（４）次の一般式［７］：

[化37]

Z−L＊

[7]

（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

Ｚは、

（１）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－オキシ、

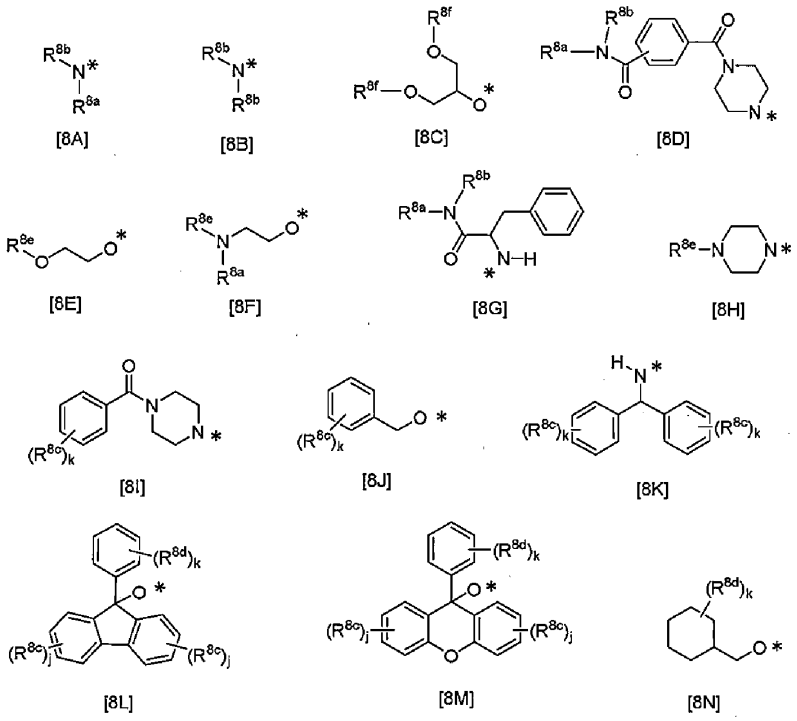
（２）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－アミノ、

（３）長鎖アルキルオキシ、

（４）固相担体または

（５）次の一般式［８Ａ］～［８Ｎ］：

［化38］



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｊは０～４の整数を表し；

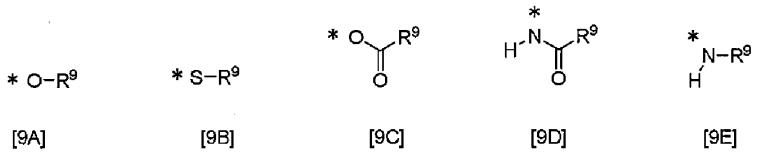
ｋは０～５の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］～［９Ｅ］：

[化39]



[9A] [9B] [9C] [9D] [9E]

（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、

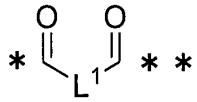
（２）長鎖アルキル－カルボニルまたは

（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40]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

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。）

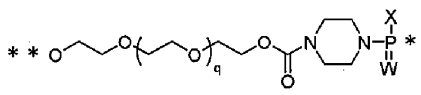
で表される置換基を表す。）

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41]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは、前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

で表される置換基を表すが、Ｇがケイ素置換基である場合、Ｔは単結

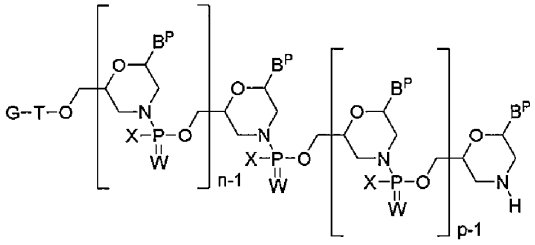
合である。］

で表される化合物であり、

化合物［Ｃ］が一般式［Ｃ－１］で表される化合物である、請求項３～７のいずれか一項に記載の方法。

［請求項9］ 更に、請求項８に記載の方法で製造される化合物［Ｃ－１］を含む反応混合物に酸を含む溶液を添加することにより、Q^1の脱離反応を同一系内で連続して実施して、次の一般式［Ｅ－１］：

［化42］



[E-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を表し；

Ｇは、

（１）ケイ素置換基

（２）長鎖アルキル－カルボニル、

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

（４）次の一般式［７］：

［化43］



[7]

（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

Ｚは、

（１）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－オキシ、

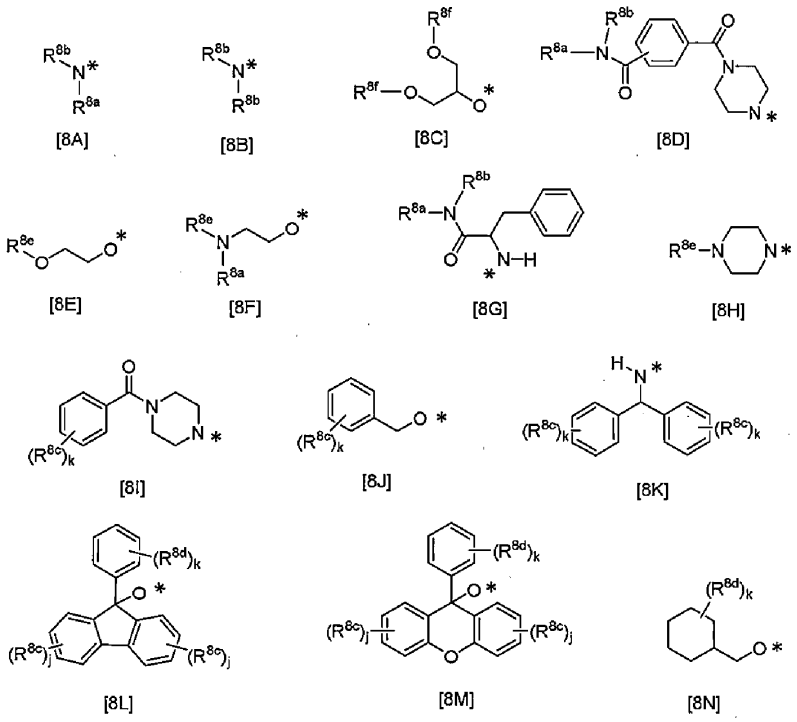
（２）（有機溶媒に溶解する可溶性ポリマー）－アミノ、

（３）長鎖アルキルオキシ、

（４）固相担体または

（５）次の一般式［８Ａ］～［８Ｎ］：

［化44］



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｊは０～４の整数を表し；

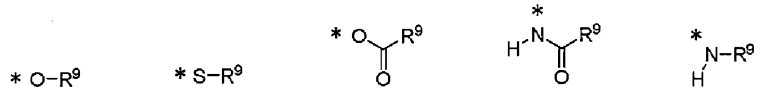
ｋは０～５の整数を表し；

R^{8a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］～［９Ｅ］：

[化45]



[9A] [9B] [9C] [9D] [9E]

（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、

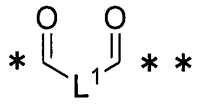
（２）長鎖アルキル－カルボニルまたは

（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46]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

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；

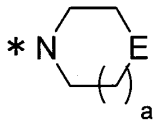
ｐは１～１０の整数を表し；

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を表し；

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）アミノまたは次の一般式［２］：

[化47]



[2]

（式中、

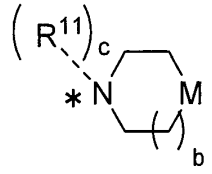
＊はＰとの結合位置を表し；

ａは０～２の整数を表し；

ＥはＣＨ$_2$、ＣＨ－Ａ^{1}またはＮ－Ａ^{2}を表し；

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次の一般式［３］：

[化48]



[3]

（式中、

＊は、Ｅとの結合位置を表し；

ｂは０～２の整数を表し；

ｃは０または１を表し；

R^{11}はC_{1-6}アルキルを表し；および

ＭはCH_2、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）を表す。）

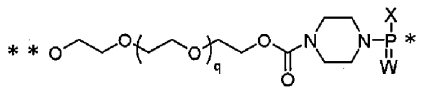
で表される置換基を表し；および

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を表す。）

で表される置換基を表し；および

Ｔは単結合または次の一般式［１１］：

[化49]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは、前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

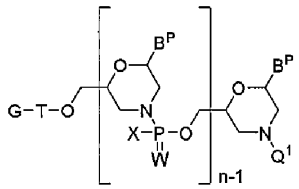
で表される置換基を表すが、Ｇがケイ素置換基である場合、Ｔは単結合である。］

で表される化合物を形成することを含む、請求項８に記載の方法。

[請求項10] 極性溶媒とハロゲン系溶媒との混合溶媒中、

一般式［Ａ－１－１］：

[化50]



[A-1-1]

［式中、

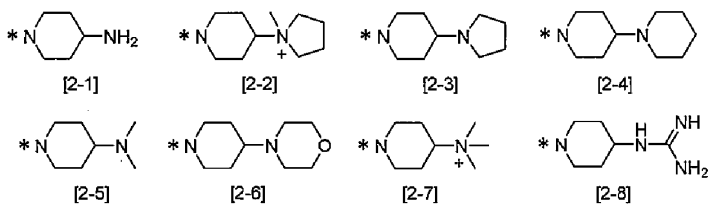
B^Pは、保護されていてもよい核酸塩基であり；

Q^1は、酸性条件下で脱離可能な基であり；

Ｗは、酸素原子または硫黄原子であり；

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

[化51]



［式中、＊はＰとの結合位置を表す］

で表される置換基から選択され、

Ｇは、一般式［７］：

[化52]

Z−L＊

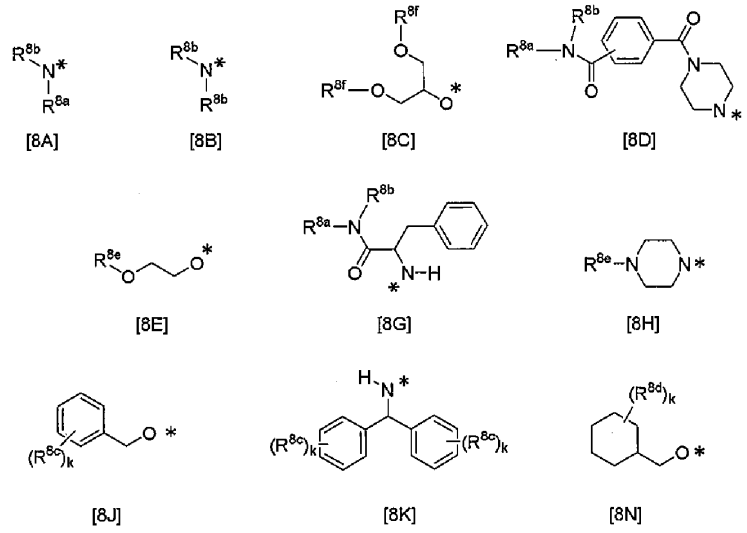
[7]

（式中、

＊はＴとの結合位置を表し；

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

[化53]



（式中、

＊はＬとの結合位置を表し；

ｋは０～５の整数を表し；

Ｒ^{8a}は水素原子またはＣ$_{1-6}$アルキルを表し；

R^{8b}は、それぞれ同一または異なって、長鎖アルキルを表し；

R^{8c}は、それぞれ同一または異なって、次の一般式［９Ａ］：

[化54]



[9A]

（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、

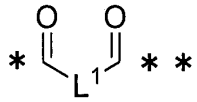
（２）長鎖アルキル－カルボニルまたは

（３）長鎖アルケニル－カルボニルを表す。）

で表される置換基であり；

Ｌは一般式［１０］：

[化55]



[10]

（式中、

＊はＺとの結合位置を表し；

＊＊は酸素原子との結合位置を表し；および

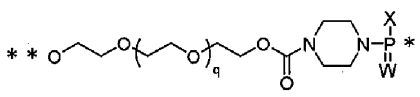
L^1は置換されていてもよいC_{2-10}アルキレンまたは置換されていてもよいC_{6-10}アリーレンを表す。）

で表される置換基である。）

で表される置換基から選択され；

Ｔは単結合であるか、または次の一般式［１１］：

[化56]



[11]

（式中、

ＸおよびＷは、前記と同義であり；

＊はＯとの結合位置を表し；

＊＊はＧとの結合位置を表し；および

ｑは０～１０の整数を表す。）

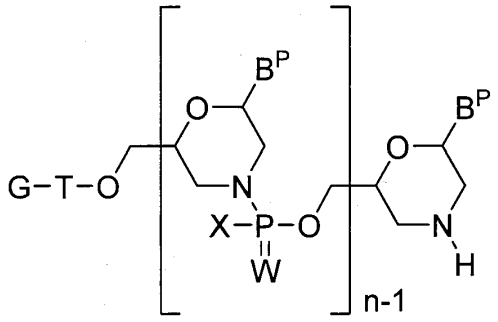
で表される置換基であり、

ｎは、１～２５である。］

の化合物より、Ｑ１を除去して、

一般式［Ａ－１］：

[化57]



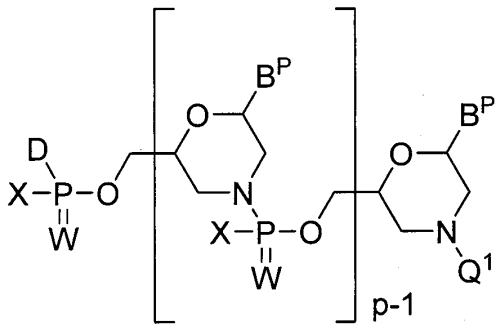
[A-1]

［式中、B^P、Ｗ、Ｘ、Ｇ、Ｔ、およびｎは前記と同義である。］

の化合物を形成し、該一般式［Ａ－１］の化合物と、

一般式［Ｂ－１］：

[化58]



[B-1]

［式中、B^P、Q^1、Ｗ、Ｘ、Ｇ、およびＴは前記と同義であり；

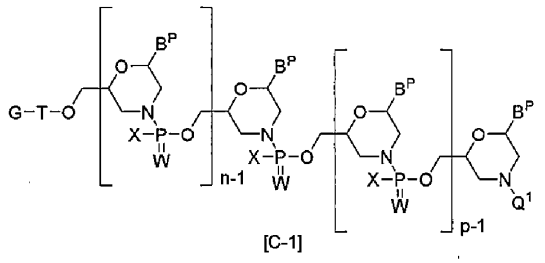
Ｄは、ハロゲンであり、

ｐは１～１０の整数である］

の化合物とを反応させて、

一般式［Ｃ－１］：

[化59]



[C-1]

［式中、ｎ、ｐ、B^P、Q^1、Ｗ、Ｘ、Ｇ、およびＴは前記と同義である。］

の化合物を調製する、請求項１～９に記載の方法。

[請求項11] 混合溶媒が、

ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチルピペリドン、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン、およびＮ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素からなる群より選択される少なくとも１つの極性溶媒と、

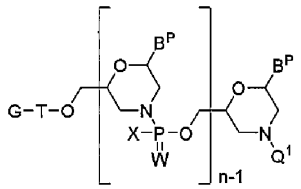
クロロホルム、ジクロロメタン、１，１－ジクロロエタン、１，２－ジクロロエタンからなる群より選択される少なくとも１つのハロゲン系溶媒との混合溶媒であり、そして

混合溶媒中、極性溶媒が１％～５０％（ｖ／ｖ）である、

請求項１０に記載の一般式［Ｃ－１］の化合物を調製する方法。

[請求項12] 一般式［Ａ－１－１］：

[化60]



[A-1-1]

［式中、

Q^1が、トリチル、モノメトキシトリチル、またはジメトキシトリチルであり、そして

ｎ、B^P、Ｗ、Ｘ、Ｇ、およびＴが前記と同義である。］

の化合物より、

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

Ｑ１を除去することを含む、

請求項１０または１１に記載の一般式［Ｃ－１］の化合物を調製する方法。

[請求項13] 前記一般式［Ａ－１］の化合物を含有する溶液と前記一般式［Ｂ－１］の化合物を含有する溶液を流通反応器に供給して、前記一般式［Ｃ－１］の化合物を形成し、そして、場合により

前記一般式［Ｃ－１］の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に供給してＱ１を除去して式［Ｅ－１］の化合物を形成することを含む、

請求項１０～１２に記載の式［Ｃ－１］の化合物を調製する方法。

[請求項14] 前記一般式［Ａ－１－１］の化合物を含有する溶液と酸を含有する溶液を流通反応器に供給してＱ１を除去して式［Ａ－１］の化合物を

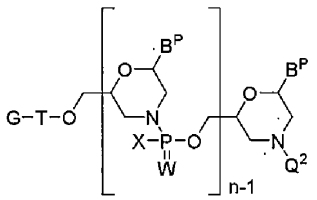
形成し、そして、

前記一般式［Ａ－１］の化合物を含有する溶液と前記一般式［Ｂ－１］の化合物を含有する溶液を次の流通反応器に供給して、前記一般式［Ｃ－１］の化合物を形成することを含む、

請求項１０～１２に記載の式［Ｃ－１］の化合物を調製する方法。

［請求項15］　一般式［Ａ－１－２］：

［化61］



[A-1-2]

［式中、

B^Pが、保護されていてもよい核酸塩基であり；

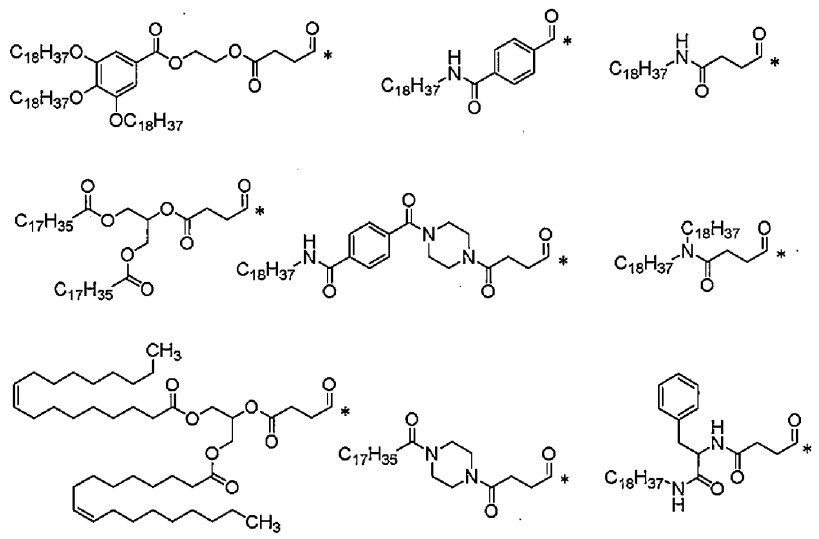
Q^2が、Ｈであるか、または酸性条件下で脱離可能な基であり；

Ｗが、酸素原子であり；

Ｘ、ジ（Ｃ１－６アルキル）アミノであり；

Ｇが、下記の式：

[化62]



［式中、

＊はＴとの結合位置を表す。］からなる群より選択され；

Ｔが、単結合であり；

ｎが、１～２５である。］

の化合物。