

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年8月20日(20.08.2020)



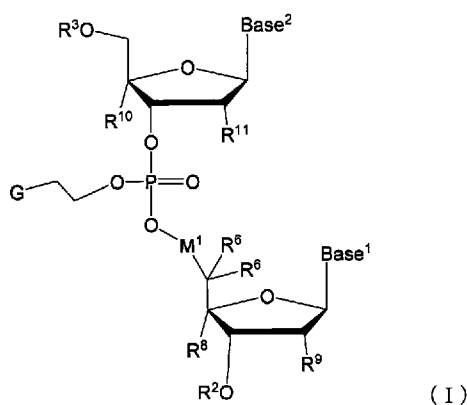
(10) 国際公開番号

WO 2020/166551 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 21/04 (2006.01) C12N 15/113 (2010.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/005095
- (22) 国際出願日: 2020年2月10日(10.02.2020)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2019-023514 2019年2月13日(13.02.2019) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 小比賀 聡 (OBIKA, Satoshi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 山口 卓男 (YAMAGUCHI, Takao); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 羽瀨 貴紀 (HABUCHI, Takaki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人
- 大阪大学内 Osaka (JP). 加藤 剛 (KATO, Go); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 井上 貴雄 (INOUE, Takao); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 吉田 徳幸 (YOSHIDA, Tokuyuki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). イスラム エムディー アリフ (ISLAM, Md Ariful); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 中道 佳博, 外 (NAKAMICHI, Yoshihiro et al.); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満3丁目2番9号 翁ビル5階 創樹国際特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

(54) Title: 5'-MODIFIED NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE USING SAME

(54) 発明の名称: 5'位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチド



(57) Abstract: Disclosed are a 5'-modified nucleoside and a nucleotide using the same. The nucleoside according to the present invention is represented by formula (I). The 5'-modified nucleoside according to the present invention can be a substitute for a phosphorothioate-modified nucleic acid that is a concern due to possible accumulation in a specific internal organ, and does not require a process for separating diastereomers in the production of the nucleoside, whereby the present invention has excellent industrial productivity.

(57) 要約: 5'位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチドを開示する。本発明のヌクレオシドは、以下の式 (I) : で表される。本発明の5'位修飾ヌクレオシドは、特定の臓器への集積などが懸念されるホスホロチオエート修飾核酸の代替とすることができ、かつその製造においてジアステレオマーの分離工程を必要としないため、工業的生産性にも優れている。

WO 2020/166551 A1

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

明 細 書

発明の名称：

5' 位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチド

技術分野

[0001] 本発明は、5' 位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチドに関する。より詳細には、良好なヌクレアーゼ耐性能を有しかつ効率よく製造することのできる5' 位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチドに関する。

背景技術

[0002] 核酸医薬による疾病の治療法として、アンチセンス法、アンチジーン法、アプタマー、s i R N A などがある。このうち、アンチセンス法は、疾病に関わるm R N A と相補的なオリゴヌクレオチド（アンチセンス鎖）を外部から導入し、二重鎖を形成させることにより、病原R N A の翻訳過程を阻害し、疾病の治療や予防を行う手法である。s i R N A もこれに類似しており、生体に投与した二重鎖R N A によりm R N A からタンパク質への翻訳を阻害する。一方、アンチジーン法は、病原R N A を転写するD N A 部位に対応する三重鎖形成オリゴヌクレオチドを外部から導入することによりD N A からR N A への転写を抑制する。また、アプタマーは、短い核酸分子（オリゴヌクレオチド）であるため、疾病の原因となるタンパク質などの生体成分と結合することにより機能を発揮する。

[0003] こうした核酸医薬の素材として、種々の人工核酸が開発されている。中でも核酸の糖部コンホメーションを架橋によって固定化した2' , 4' -B N A (b r i d g e d n u c l e i c a c i d、別名L N A) は一本鎖R N A (s s R N A) に対して優れた結合親和性を有することが報告されており（非特許文献1および2）アンチセンス法などの様々な核酸医薬への適応が期待されている。

[0004] 一方、核酸の5' 位にメチル基を導入した人工核酸は、ヌクレアーゼ耐性

能の面で優れた特性を有することが報告されている（特許文献1～3）。このため、5'位に置換基を導入した人工核酸についても診断や医薬への応用が期待されている。

[0005] しかし、このような5'位に置換基を導入した人工核酸は、その合成においてジアステレオマーの分離を必要とするため（非特許文献3および4）、製造工程が全体として煩雑となり、工業的生産に向けたさらなる開発が所望されている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第2010/048549号
特許文献2：国際公開第2010/048585号
特許文献3：国際公開第2010/077578号

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：S.Obikara, T. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8735-8738
非特許文献2：S.Singhら, J. Chem. Commun. 1998, 455-456.
非特許文献3：Yawmanら, J. Org. Chem. 1995, 60, 788-789
非特許文献4：Manoharanら, J. Org. Chem. 2016, 81, 2261-2279

発明の概要

発明が解決しようとする課題

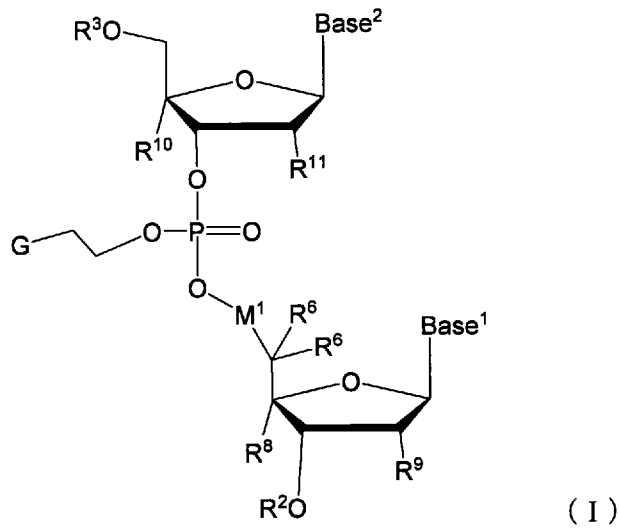
[0008] 本発明は、上記課題を解決するものであり、その目的とするところは、良好なヌクレアーゼ耐性能を有し、かつその合成経路においてジアステレオマー分離操作を必要とすることなく効率的に製造することのできる5'位が修飾されたヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチドを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下の式(1)で表される化合物またはその塩：

[0010]

[化1]



[0011] (式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、核酸合成の水酸基の保護基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から7のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から7のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、該 α 群から選択される

任意の置換基を1以上有していてもよいアシル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいシリル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいリン酸基、核酸合成の保護基で保護されたリン酸基、 $-P(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を表す] を表し、

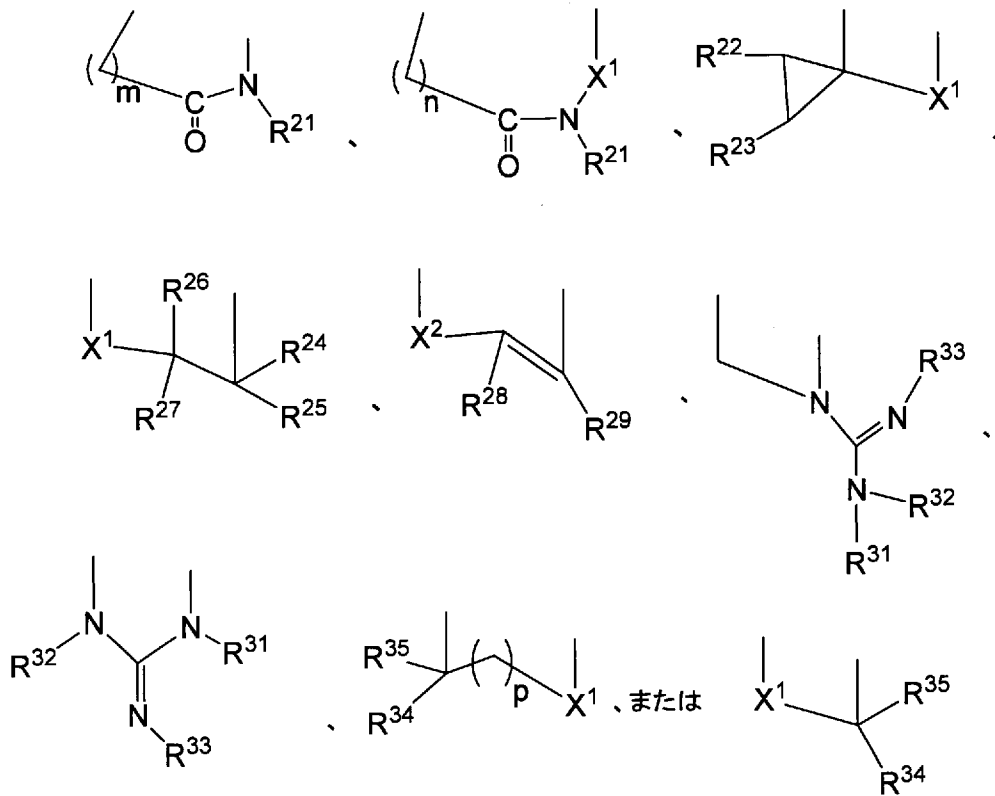
R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^8 は水素原子でありかつ R^9 は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって以下の式：

[0012]

[化2]



[0013] [式中、

R^{21} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_1}-$ [式中、 q_1 は2から5の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は0から2の整数であり；

n は0から1の整数であり；

p は0から1の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

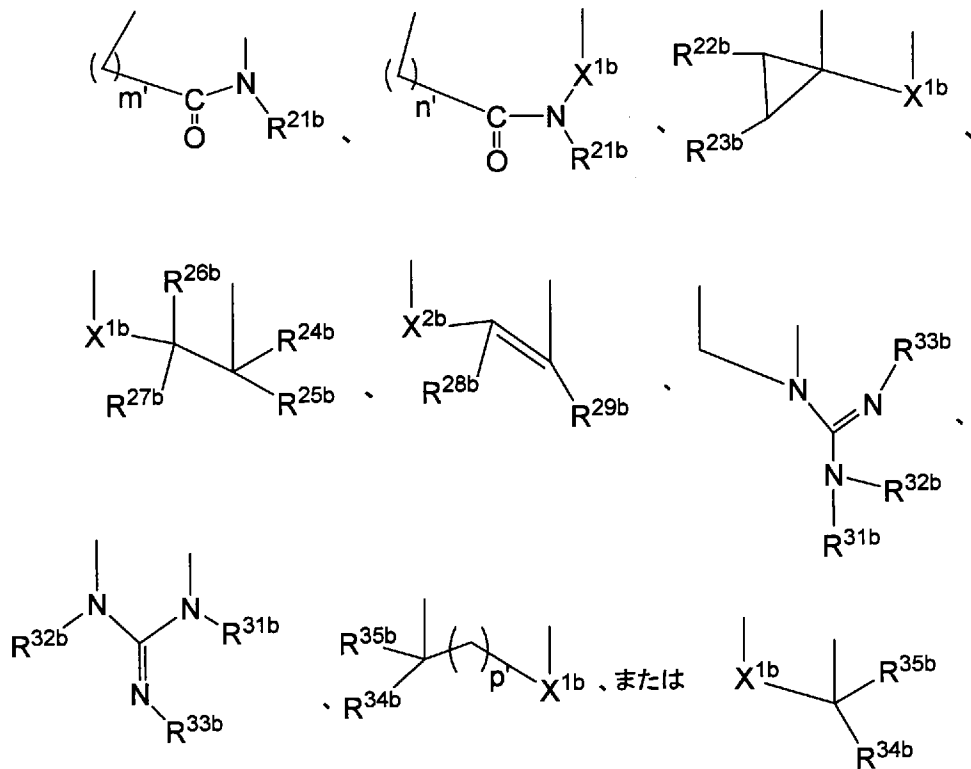
で表される二価の基を表し、

R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式：

[0014]

[化3]



[0015] [式中、

R^{21b}は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b}およびR^{23b}は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q2}-$ [式中、 $q2$ は 2 から 5 の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のシアノアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は 0 から 2 の整数であり；

n' は 0 から 1 の整数であり；

p' は 0 から 1 の整数であり；

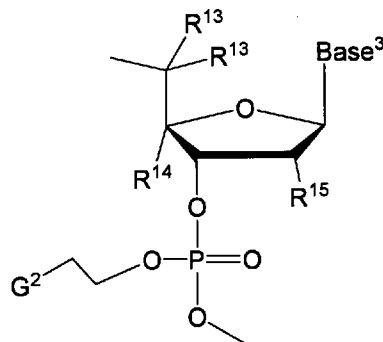
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[0016] [化4]



[0017] [式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を 1 以上有していてもよいプリン-9-イル基または 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

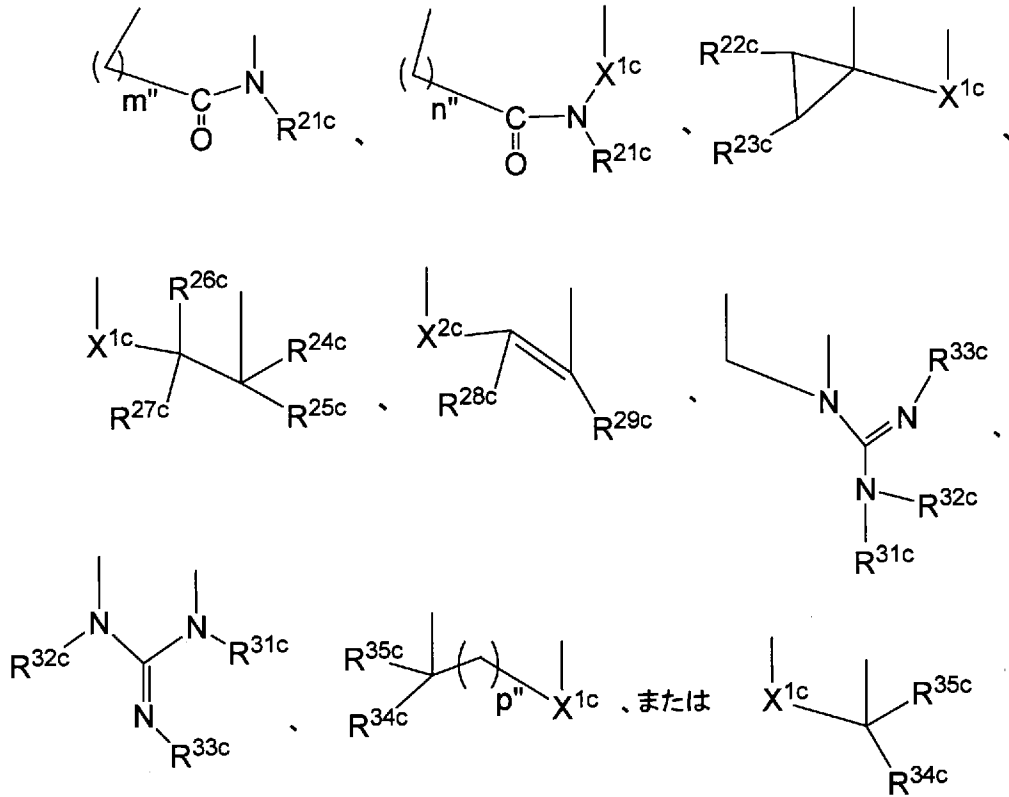
R^{13} は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 または 2 のアルキル基であり、

R^{14} は水素原子でありかつ R^{15} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12c}$ [式中、 R^{12c} は水素原子、または核酸合成の水酸

基の保護基である] であるか、あるいは

R¹⁴およびR¹⁵は一緒になって以下の式：

[0018] [化5]



[0019] [式中、

R^{21c}は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22c}およびR^{23c}は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテ

口原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22c} および R^{23c} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q3}-$ [式中、 $q3$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24c} および R^{25c} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24c} および R^{25c} は一緒になって、 $=C(R^{36c})R^{37c}$ [式中、 R^{36c} および R^{37c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26c} および R^{27c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29c} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c} 、 R^{32c} 、および R^{33c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐また

は環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34c} および R^{35c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m'' は0から2の整数であり；

n'' は0から1の整数であり；

p'' は0から1の整数であり；

X^{1c} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2c} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す) である。

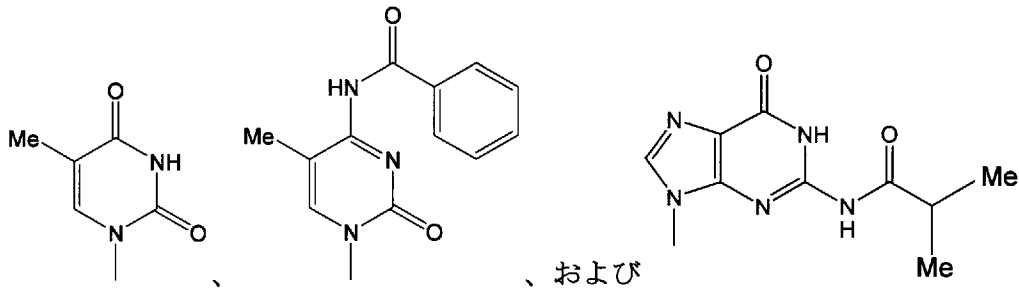
[0020] 1つの実施形態では、上記式(1)において、 M^1 は単結合である。

[0021] さらなる実施形態では、上記式(1)において、上記 $Base^1$ および上記 $Base^2$ は、それぞれ独立して、6-アミノプリン-9-イル基、2, 6-ジアミノプリン-9-イル基、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル基、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル基、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル基、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル基、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル基、2, 6-ジクロロプリン-9-イル基、6-メルカプトプリン-9-イル基、2-オキソ-4-アミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、4-アミノ-2-オキソ-5-フルオロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メトキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メルカプト-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ヒドロキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ヒドロキ

シー５－メチル－１，２－ジヒドロピリミジン－１－イル基、または４－アミノ－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－１－イル基である。

[0022] さらに実施形態では、上記式（１）において、上記Base¹および上記Base²は、それぞれ独立して以下の式：

[0023] [化6]



[0024] からなる群から選択される基である。

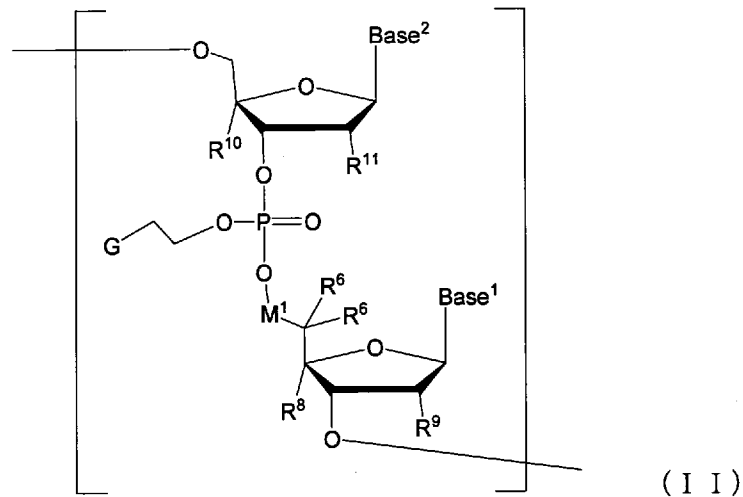
[0025] さらに実施形態では、上記式（１）において、R⁶はメチル基またはエチル基である。

[0026] さらに実施形態では、上記式（１）において、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はすべて水素原子である。

[0027] 本発明はまた、以下の式（１１）で表されるヌクレオシド構造を少なくとも１つ含有するオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩：

[0028]

[化7]



[0029] (式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

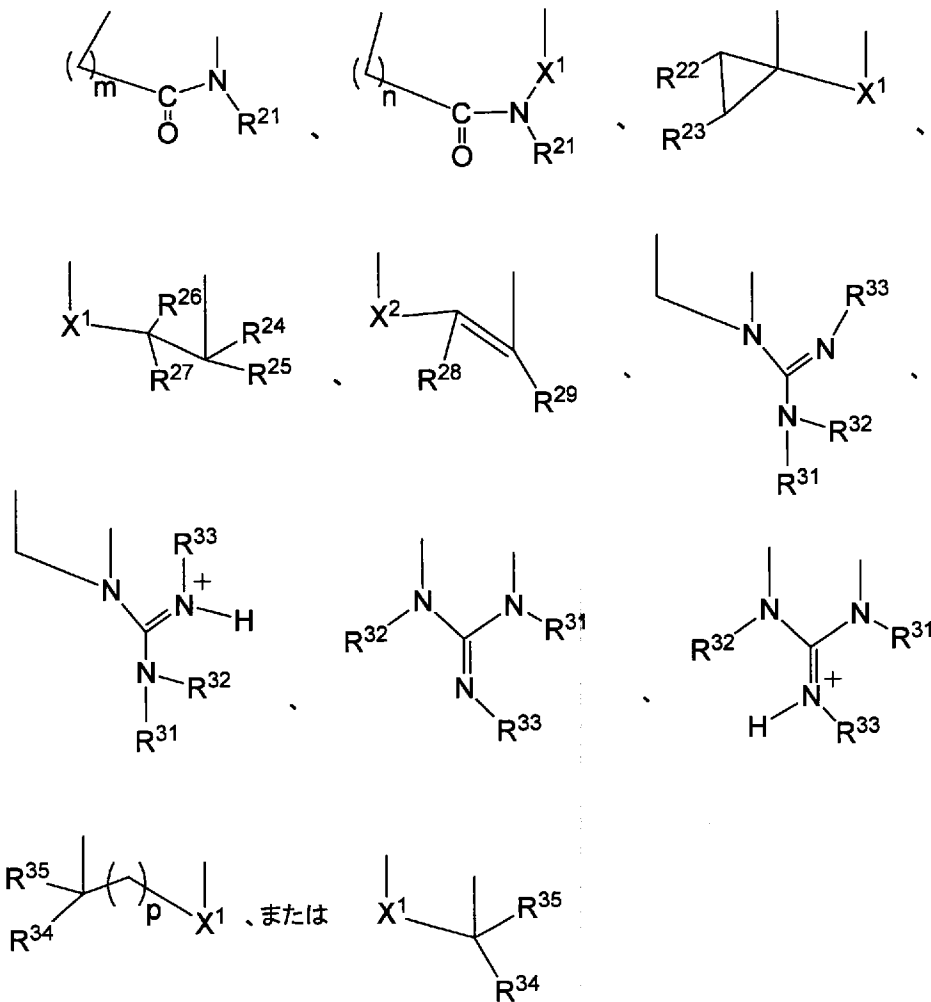
R⁶は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R⁸は水素原子でありかつR⁹は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-OR¹² [式中、R¹²は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R⁸およびR⁹は一緒になって以下の式：

[0030]

[化8]



[0031] [式中、

R²¹は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R²²およびR²³は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐

または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数 3 から 12 のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q1}-$ [式中、 $q1$ は 2 から 5 の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のシアノアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は0から2の整数であり；

n は0から1の整数であり；

p は0から1の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

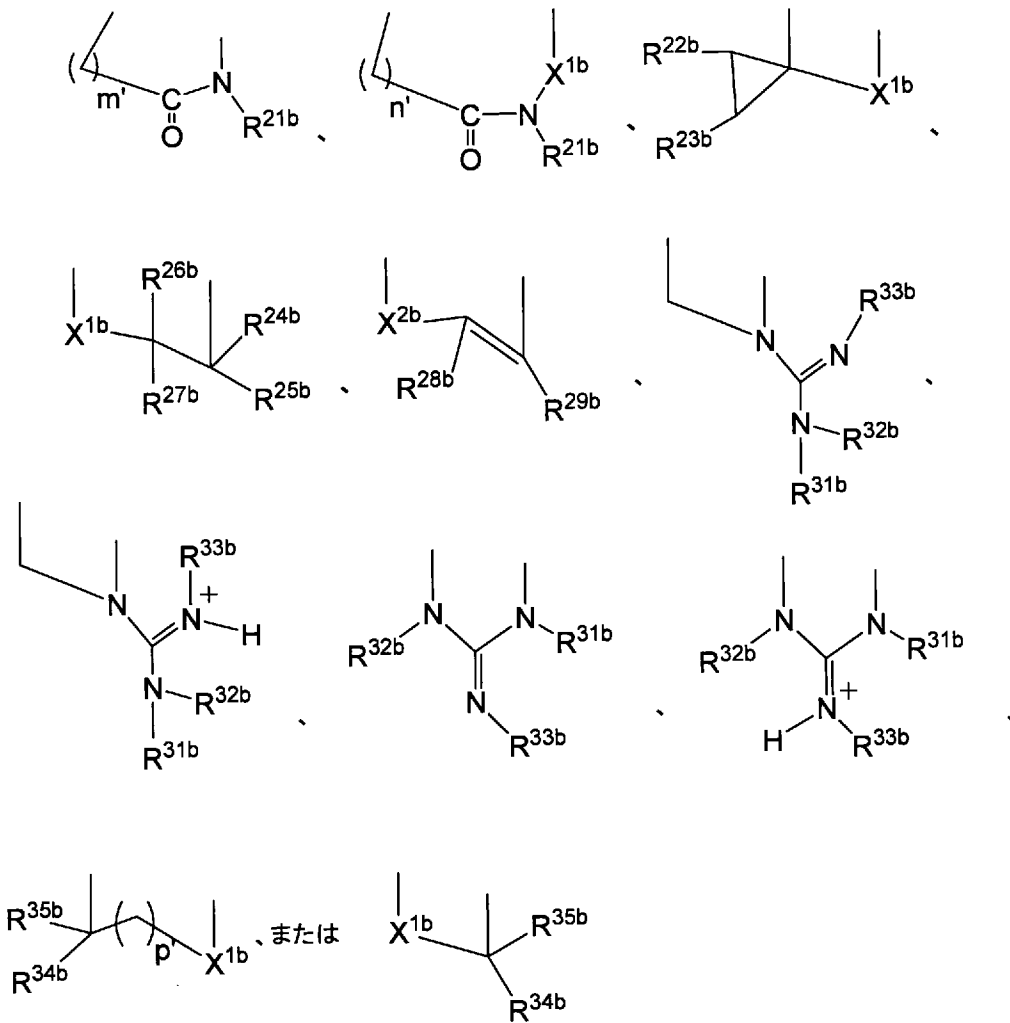
で表される二価の基を表し、

R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式：

[0032]

[化9]



[0033] [式中、

R^{21b}は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から10のアリール基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b}およびR^{23b}は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分

岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数 3 から 12 のアリアル部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_2}-$ [式中、 q_2 は 2 から 5 の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のシアノアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は0から2の整数であり；

n' は0から1の整数であり；

p' は0から1の整数であり；

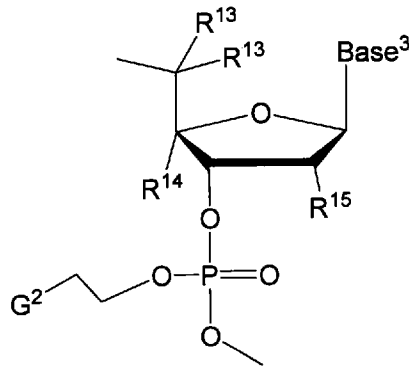
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[0034] [化10]



[0035] [式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

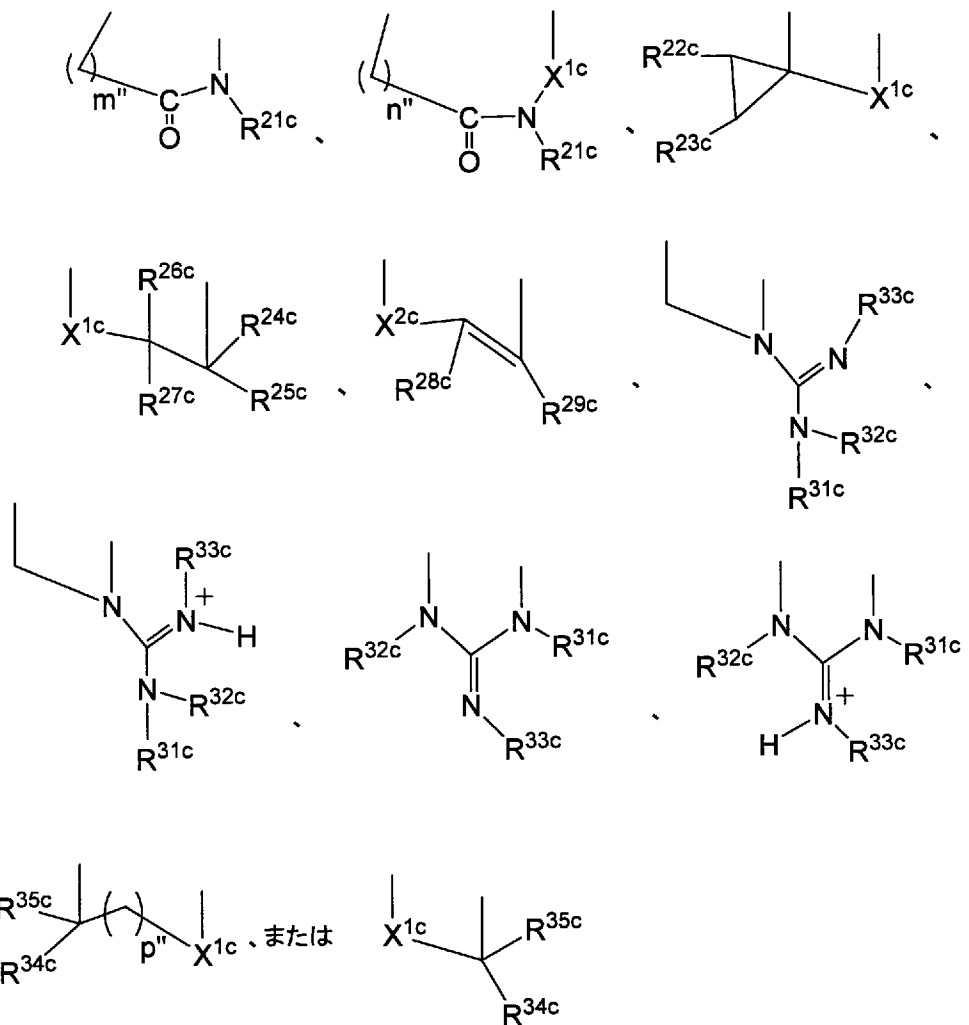
R^{13} は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキ

ル基であり、

R¹⁴は水素原子でありかつR¹⁵は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-O R^{12c} [式中、R^{12c}は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R¹⁴およびR¹⁵は一緒になって以下の式：

[0036] [化11]



[0037] [式中、

R^{21c}は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそして

ヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22c} および R^{23c} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22c} および R^{23c} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q3}-$ [式中、 $q3$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24c} および R^{25c} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24c} および R^{25c} は一緒になって、 $=C(R^{36c})R^{37c}$ [式中、 R^{36c} および R^{37c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26c} および R^{27c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6の

アルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29c}は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c}、R^{32c}、およびR^{33c}は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34c}およびR^{35c}は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m”は0から2の整数であり；

n”は0から1の整数であり；

p”は0から1の整数であり；

X^{1c}は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2c}は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す)である。

[0038] 1つの実施形態では、上記式(11)において、M¹は単結合である。

[0039] さらなる実施形態では、上記式(11)において、R⁶はメチル基またはエチル基である。

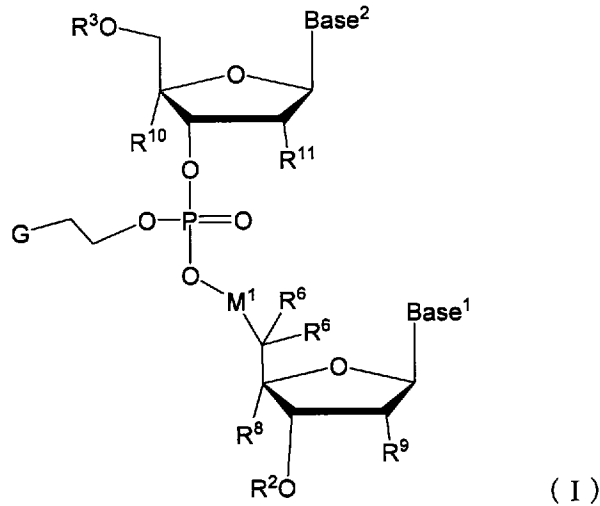
[0040] さらなる実施形態では、上記式(11)において、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はすべて水素原子である。

[0041] 本発明はまた、上記オリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩の製造方法であって、

以下の式(1)で表される化合物またはその薬理学上許容される塩：

[0042]

[化12]



[0043] (式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有してもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、核酸合成の水酸基の保護基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から7のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から7のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有してもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有してもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有してもよいアシル基、該 α 群から選択される任

意の置換基を1以上有していてもよいシリル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいリン酸基、核酸合成の保護基で保護されたリン酸基、 $-P(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を表す]を表し、

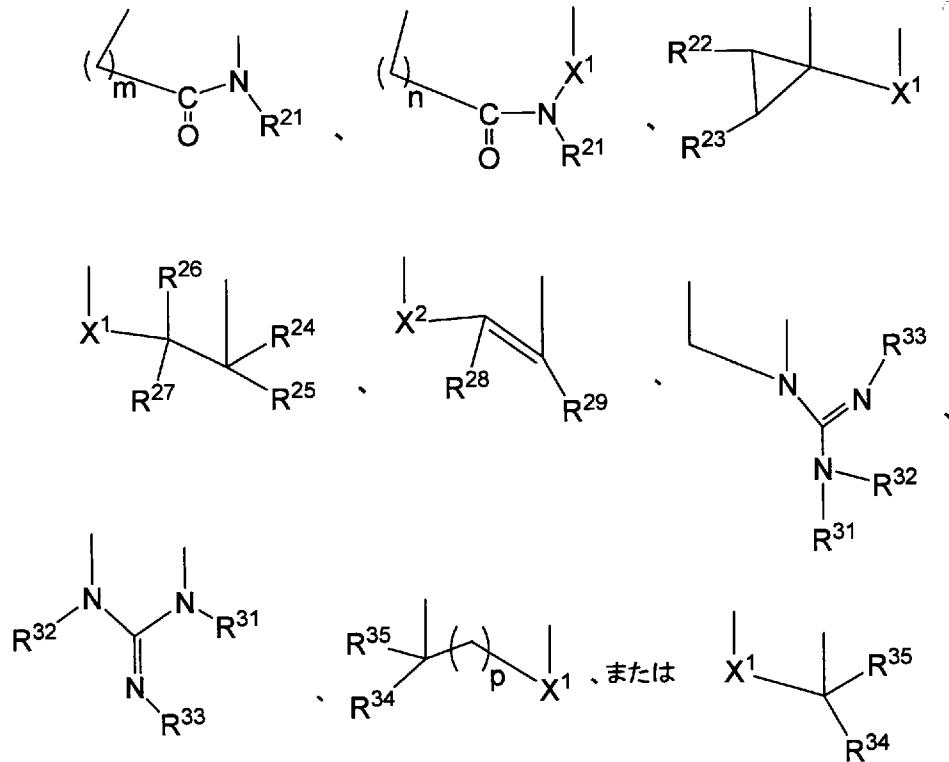
R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^8 は水素原子でありかつ R^9 は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である]であるか、あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって以下の式：

[0044]

[化13]



[0045] [式中、

R^{21} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_1}-$ [式中、 q_1 は2から

5の整数である]を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す]を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環

を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は 0 から 2 の整数であり；

n は 0 から 1 の整数であり；

p は 0 から 1 の整数であり；

X¹ は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

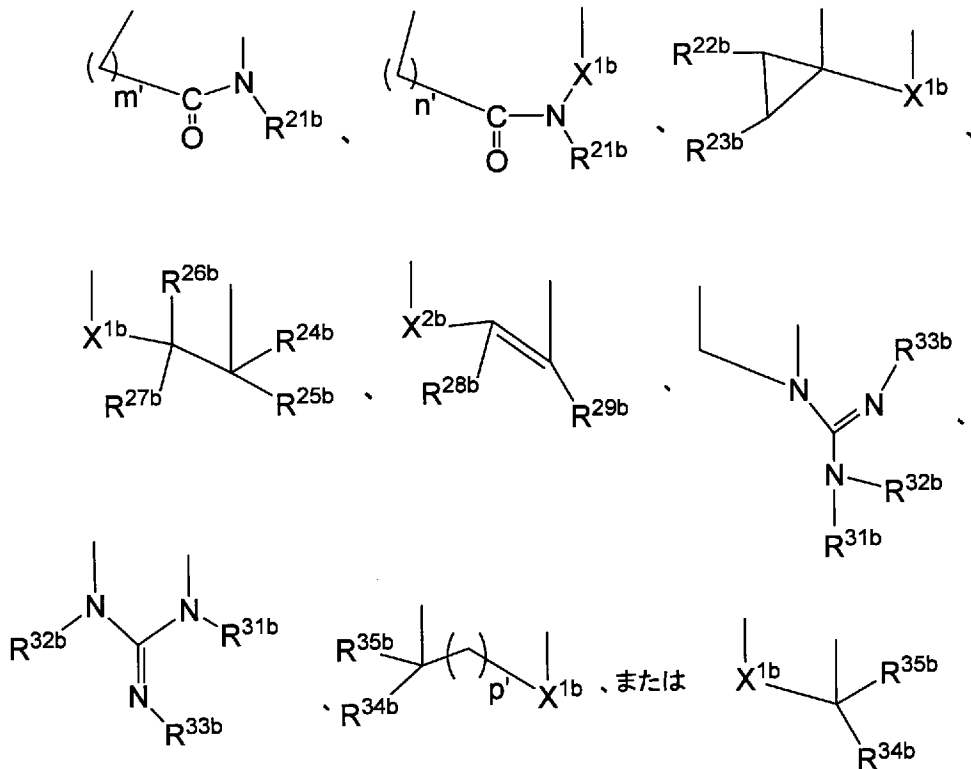
X² は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

R¹⁰ は水素原子でありかつ R¹¹ は水素原子、ハロゲン原子；炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基；または -OR^{12b} [式中、R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R¹⁰ および R¹¹ は一緒になって以下の式：

[0046] [化14]



[0047] [式中、

R^{21b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b} および R^{23b} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q2}-$ [式中、 $q2$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成

していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は0から2の整数であり；

n' は0から1の整数であり；

p' は0から1の整数であり；

X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

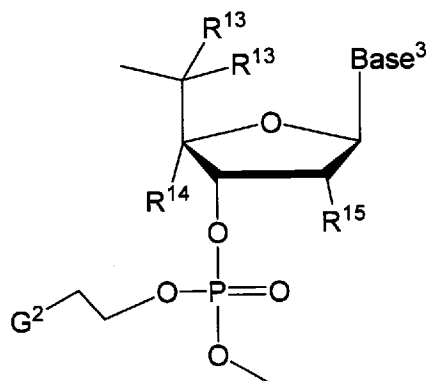
X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[0048]

[化15]



[0049] [式中、

Base³は、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G²はシアノ基またはニトロ基であり、

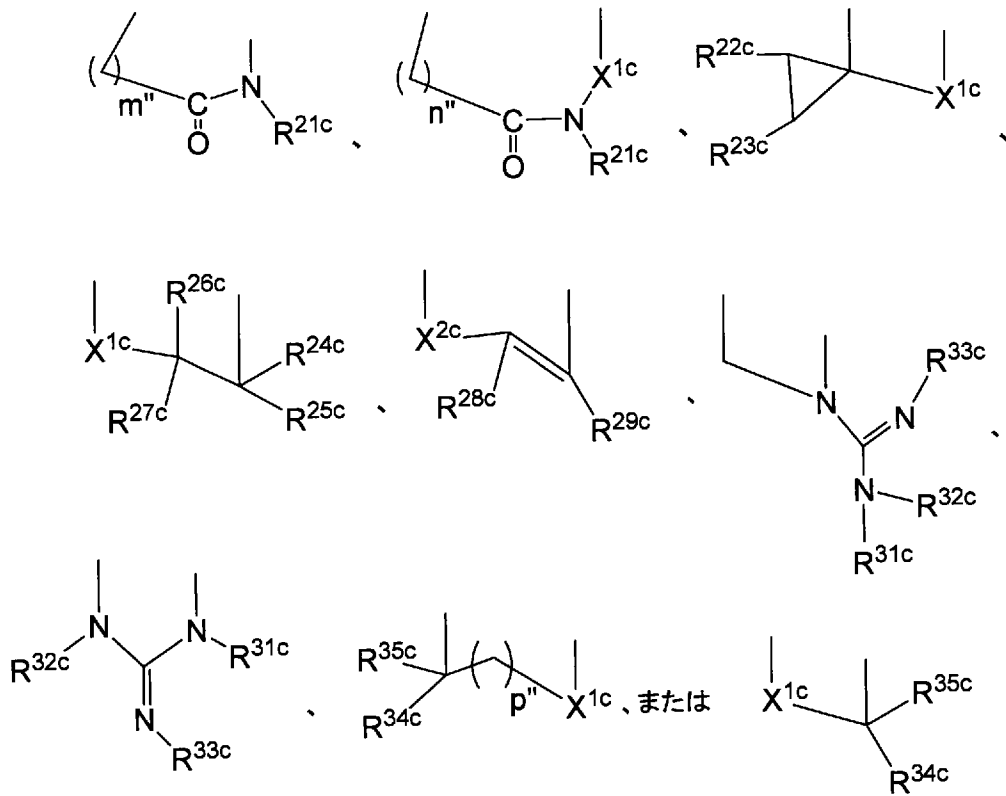
R¹³は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R¹⁴は水素原子でありかつR¹⁵は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-OR^{12c} [式中、R^{12c}は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R¹⁴およびR¹⁵は一緒になって以下の式：

[0050]

[化16]



[0051] [式中、

R^{21c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22c} および R^{23c} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22c} および R^{23c} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q3}-$ [式中、 $q3$ は 2 から 5 の整数である] を表し；

R^{24c} および R^{25c} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24c} および R^{25c} は一緒になって、 $=C(R^{36c})R^{37c}$ [式中、 R^{36c} および R^{37c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のシアノアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26c} および R^{27c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29c} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c} 、 R^{32c} 、および R^{33c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m'' は 0 から 2 の整数であり；

n'' は 0 から 1 の整数であり；

p'' は 0 から 1 の整数であり；

$X^{1\circ}$ は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

$X^{2\circ}$ は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す)

を用いてオリゴヌクレオチドを合成する工程を包含する、方法である。

発明の効果

[0052] 本発明によれば、新規な 5' 位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチドが提供される。本発明の 5' 位修飾ヌクレオシドは、特定の臓器への集積などが懸念されるホスホロチオエート修飾核酸の代替とすることも可能である。本発明の 5' 位修飾ヌクレオシドはまた、その製造においてジアステレオマーの分離工程を必要としないため、工業的生産性にも優れている。

図面の簡単な説明

[0053] [図1] 5' -TTTTTTTTT X -3' の配列の各種オリゴヌクレオチドを 3' -エキソヌクレアーゼで処理した場合の、未切断オリゴヌクレオチドの割合の経時変化を示すグラフである。

[図2] ASO1 および ASO2 の各被験オリゴヌクレオチドを投与した場合ならびに生理食塩水投与の場合のマウス肝臓中の標的遺伝子 NR3C1 の mRNA 量を示すグラフであり、生理食塩水を投与した場合の mRNA 量を 100 とした場合の相対値にて表す各種オリゴヌクレオチドによるアンチセンス効果を示すグラフである。

[図3] ASO3 および ASO4 の各被験オリゴヌクレオチドを投与した場合な

らびに生理食塩水投与の場合のマウス肝臓中の標的遺伝子NR3C1のmRNA量を示すグラフであり、生理食塩水を投与した場合のmRNA量を100とした場合の相対値にて表す各種オリゴヌクレオチドによるアンチセンス効果を示すグラフである。

[図4]ASO1およびASO2の各被験オリゴヌクレオチドを投与した場合ならびに生理食塩水投与の場合の血液中のアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)およびアラニントランスアミナーゼ(ALT)の活性を示すグラフであり、ASO1投与の場合のALT値およびAST値のそれぞれを100とした場合の相対値にて表す。

[図5]ASO3およびASO4の各被験オリゴヌクレオチドを投与した場合ならびに生理食塩水投与の場合の血液中のアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)およびアラニントランスアミナーゼ(ALT)の活性を示すグラフであり、ASO3投与の場合のALT値およびAST値のそれぞれを100とした場合の相対値にて表す。

[図6]5'-TTTTTTTTTTX-3'の配列の各種オリゴヌクレオチドを3'-エキソヌクレアーゼで処理した場合の、未切断オリゴヌクレオチドの割合の経時変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0054] まず、本明細書中で用いられる用語を定義する。

[0055] 本明細書において、用語「炭素数1から6の直鎖アルキル基」は、炭素数1～6の任意の直鎖アルキル基をいい、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、またはn-ヘキシル基をいう。一方、用語「炭素数1から6のアルキル基」という場合は、炭素数1～6の任意の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基をいう。

[0056] 本明細書において、用語「炭素数1から6の直鎖アルコキシ基」は、炭素数1～6の任意の直鎖アルキル基を有するアルコキシ基を包含する。例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基などが挙げられる。一方、用語「炭素数1から6のアルコキシ基」という場合は、炭素数1～6の任意の

直鎖、分岐鎖または環状のアルコキシ基をいう。また、用語「炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基」という場合は、上記「炭素数1から6の直鎖アルコキシ基」、ならびに「炭素数1から6の直鎖アルコキシ基」を構成する1つまたはそれ以上の水素原子が、同一または異なってもよい他の「炭素数1から6の直鎖アルコキシ基」で置換されたアルキル基をいう。このような「炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、*n*-プロポキシメトキシ基、メトキシエトキシ基（例えば2-メトキシエトキシ基）、エトキシエトキシ基（例えば2-エトキシエトキシ基）、および*n*-プロポキシエトキシ基が挙げられる。

[0057] 本明細書において、用語「炭素数1から6のシアノアルコキシ基」は、炭素数1～6の任意の直鎖、分岐鎖または環状のアルコキシ基における少なくとも1つの水素原子がシアノ基で置換された基をいう。

[0058] 本明細書において、用語「炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基」は、炭素数1～6の任意の直鎖アルキル基を有するアルキルチオ基を包含する。例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基などが挙げられる。一方、用語「炭素数1から6のアルキルチオ基」という場合は、炭素数1～6の任意の直鎖、分岐鎖または環状のアルキルチオ基をいう。

[0059] 本明細書において、用語「炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基」は、炭素数1～6の任意の直鎖アルキル基を有するアルキルアミノ基を1つまたは2つ有するアルキルアミノ基を包含する。例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられる。

[0060] 本明細書において、用語「分岐または環を形成していてもよい炭素数1から7のアルキル基」は、炭素数1～7の任意の直鎖アルキル基、炭素数3～7の任意の分岐鎖アルキル基、および炭素数3～7の任意の環状アルキル基

を包含する。単に、「低級アルキル基」という場合もある。例えば、炭素数 1～7 の任意の直鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、および *n*-ヘプチル基が挙げられ、炭素数 3～7 の任意の分岐鎖アルキル基としては、イソプロピル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基などが挙げられ、そして炭素数 3～7 の任意の環状アルキル基としては、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

[0061] 本明細書において、用語「分岐または環を形成していてもよい炭素数 2 から 7 のアルケニル基」は、炭素数 2～7 の任意の直鎖アルケニル基、炭素数 3～7 の任意の分岐鎖アルケニル基、および炭素数 3～7 の任意の環状アルケニル基を包含する。単に、「低級アルケニル基」という場合もある。例えば、炭素数 2～7 の任意の直鎖アルケニル基としては、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基などが挙げられ、炭素数 3～7 の任意の分岐鎖アルケニル基としては、イソプロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-2-ブテニル基などが挙げられ、そして炭素数 3～7 の任意の環状アルケニル基としては、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などが挙げられる。

[0062] 本明細書において、用語「ヘテロ原子を含んでもよい炭素数 3 から 10 のアリール基」は、炭化水素のみで構成された、炭素数 6～10 の任意のアリール基と、当アリール基の環構造を構成する少なくとも 1 つの炭素原子がヘテロ原子（例えば、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子、ならびにこれらの組合せ）で置換された、炭素数 3～12 の任意のヘテロアリール基とを包含する。当該炭素数 6～10 のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アズレニル基などが挙げられ、そして当該炭素数 3～12 の任意のヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピロリル基、キノ

リル基、インドリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基などが挙げられる。

[0063] 本明細書において、用語「ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基」の例としては、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、ピリジルメチル基、インドリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、2-ピリジリエチル基、1-ピリジリエチル基、3-チエニルプロピル基などが挙げられる。

[0064] 本明細書において、用語「アシル基」の例としては、脂肪族アシル基および芳香族アシル基が挙げられる。具体的には、脂肪族アシル基の例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基、オクタノイル基、ノナノイル基、デカノイル基、3-メチルノナノイル基、8-メチルノナノイル基、3-エチルオクタノイル基、3,7-ジメチルオクタノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、トリデカノイル基、テトラデカノイル基、ペンタデカノイル基、ヘキサデカノイル基、1-メチルペンタデカノイル基、14-メチルペンタデカノイル基、13,13-ジメチルテトラデカノイル基、ヘプタデカノイル基、15-メチルヘキサデカノイル基、オクタデカノイル基、1-メチルヘプタデカノイル基、ノナデカノイル基、アイコサノイル基およびヘナイコサノイル基のようなアルキルカルボニル基；スクシノイル基、グルタロイル基、アジポイル基のようなカルボキシ化アルキルカルボニル基；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基のようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基；メトキシアセチル基のような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基；(E)-2-メチル-2-ブテノイル基のような不飽和アルキルカルボニル基が挙げられる。また、芳香族アシル基の例としては、ベンゾイル基、 α -ナフトイル基、 β -ナフトイル基のようなアリールカルボニル基；2

ーブロモベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基のようなハロゲノアリールカルボニル基；2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基、4-トルオイル基のような低級アルキル化アリールカルボニル基；4-アニソイル基のような低級アルコキシ化アリールカルボニル基；2-カルボキシベンゾイル基、3-カルボキシベンゾイル基、4-カルボキシベンゾイル基のようなカルボキシ化アリールカルボニル基；4-ニトロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基のようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイル基のような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基；4-フェニルベンゾイル基のようなアリール化アリールカルボニル基などが挙げられる。好適には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基である。

[0065] 本明細書において、用語「シリル基」の例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、メチルジ-*t*-ブチルシリル基、トリイソプロピルシリル基のようなトリ低級アルキルシリル基；ジフェニルメチルシリル基、ブチルジフェニルブチルシリル基、ジフェニルイソプロピルシリル基、フェニルジイソプロピルシリル基のような1~2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基などが挙げられる。好適には、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基であり、さらに好適にはトリメチルシリル基である。

[0066] 本明細書において、用語「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が挙げられる。好適には、フッ素原子または塩素原子である。

[0067] 本明細書において、用語「核酸合成のアミノ基の保護基」、「核酸合成の水酸基の保護基」、「核酸合成の保護基で保護された水酸基」、「核酸合成の保護基で保護されたリン酸基」、「核酸合成の保護基で保護されたメルカ

プト基」の「保護基」とは、核酸合成の際に安定してアミノ基、水酸基、リン酸基またはメルカプト基を保護し得るものであれば、特に制限されない。具体的には、酸性または中性条件で安定であり、加水素分解、加水分解、電気分解、および光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基のことをいう。このような保護基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルケニル基、アシル基、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロチオフラニル基、シリル基、低級アルコキシメチル基、低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、ハロゲン低級アルコキシメチル基、低級アルコキシ化エチル基、ハロゲン化エチル基、1～3個のアリール基で置換されたメチル基、「低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基でアリール環が置換された1～3個のアリール基で置換されたメチル基」、低級アルコキシカルボニル基、「ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはニトロ基で置換されたアリール基」、「ハロゲン原子またはトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」、アルケニルオキシカルボニル基、「低級アルコキシまたはニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」などが挙げられる。

[0068] より具体的には、テトラヒドロピラニル基またはテトラヒドロチオピラニル基としては、テトラヒドロピラン-2-イル基、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基、テトラヒドロチオピラン-4-イル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イル基などが挙げられる。テトラヒドロフラニル基またはテトラヒドロチオフラニル基としては、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロチオフラン-2-イル基が挙げられる。低級アルコキシメチル基としては、メトキシメチル基、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、*t*-ブトキシメチル基などが挙げられる。低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基としては、2-メトキシエトキシメチル基などが挙げられる。ハ

ロゲノ低級アルコキシメチル基としては、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基などが挙げられる。低級アルコキシ化エチル基としては、1-エトキシエチル基、1-(イソプロポキシ)エチル基などが挙げられる。ハロゲン化エチル基としては、2, 2, 2-トリクロロエチル基などが挙げられる。1~3個のアリール基で置換されたメチル基としては、ベンジル基、 α -ナフチルメチル基、 β -ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、 α -ナフチルジフェニルメチル基、9-アンスリルメチル基などが挙げられる。「低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはシアノ基でアリール環が置換された1~3個のアリール基で置換されたメチル基」としては、4-メチルベンジル基、2, 4, 6-トリメチルベンジル基、3, 4, 5-トリメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-メトキシフェニルジフェニルメチル基、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ブロモベンジル基、4-シアノベンジル基などが挙げられる。低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基などが挙げられる。「ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはニトロ基で置換されたアリール基」としては、4-クロロフェニル基、2-フロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、2, 4-ジニトロフェニル基などが挙げられる。「ハロゲン原子またはトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」としては、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基などが挙げられる。アルケニルオキシカルボニル基としては、ビニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基などが挙げられる。「低級アルコキシまたはニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」としては、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボ

ニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

[0069] 1つの実施形態では、「核酸合成の水酸基の保護基」としては、例えば脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1～3個のアリール基で置換されたメチル基、「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1～3個のアリール基で置換されたメチル基」、およびシリル基が挙げられる。あるいは、1つの実施形態では、「核酸合成の水酸基の保護基」としては、例えばアセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル (TBDM) 基、[(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル (TOM) 基、[(2-ニトロベンジル) オキシ] メチル (NBOM) 基、ビス(アセトキシエトキシ) メチルエーテル (ACE) 基、テトラヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラン-2-イル (Mthp) 基、1-(2-シアノエトキシ) エチル (CEE) 基、2-シアノエトキシメチル (CEM) 基、tert-ブチルジチオメチル (DTM) 基、2-(4-トリルスルホニル) エトキシメチル (TEM) 基、および4-(N-ジクロロアセチル-N-メチルアミノ) ベンジルオキシメチル (4-MABOM) 基が挙げられる。

[0070] 1つの実施形態では、「核酸合成の保護基で保護された水酸基」の保護基としては、例えば脂肪族アシル基、芳香族アシル基、「1～3個のアリール基で置換されたメチル基」、「ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはニトロ基で置換されたアリール基」、低級アルキル基、および低級アルケニル基が挙げられる。あるいは、1つの実施形態では、「核酸合成の保護基で保護された水酸基」の保護基としては、例えばベンゾイル基、ベンジル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、および2-プロペニル基が挙げられる。

[0071] 1つの実施形態では、「核酸合成のアミノ基の保護基」としては、例えばアシル基、好適には、ベンゾイル基が挙げられる。

[0072] 1つの実施形態では、「核酸合成の保護基で保護されたリン酸基」の「保

護基」としては、例えば低級アルキル基、シアノ基で置換された低級アルキル基、アラルキル基、「ニトロ基またはハロゲン原子でアリアル環が置換されたアラルキル基」、および「低級アルキル基、ハロゲン原子、またはニトロ基で置換されたアリアル基」が挙げられる。あるいは、1つの実施形態では、「核酸合成の保護基で保護されたリン酸基」の「保護基」としては、例えば2-シアノエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、ベンジル基、2-クロロフェニル基、および4-クロロフェニル基が挙げられる。

[0073] 1つの実施形態では、「核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基」の「保護基」としては、例えば脂肪族アシル基および芳香族アシル基、好適には、ベンゾイル基が挙げられる。

[0074] 本明細書において、 $-P(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を表す] で表される基のうち、 R^4 が OR^{4a} でありそして R^5 が NR^{5a} である基は、「ホスホロアミダイト基」という（ここで、 R^{4a} は例えば炭素数1から6のシアノアルコキシ基であり、そして R^{5a} は例えば炭素数1から6のアルキル基である）。ホスホロアミダイト基としては、好適には、式 $-P(OC_2H_4CN)(N(iPr)_2)$ で表される基、または式 $-P(OCH_3)(N(iPr)_2)$ で表される基が挙げられる。ここで、 iPr はイソプロピル基を表す。

[0075] 本明細書において、用語「ヌクレオシド」および「ヌクレオシド類縁体」とは、プリンまたはピリミジン塩基と糖とが結合した「ヌクレオシド」のうち非天然型のもの、ならびに、プリンおよびピリミジン以外の芳香族複素環および芳香族炭化水素環でプリンまたはピリミジン塩基との代用が可能なものと糖が結合したものをいう。

[0076] 本明細書において、用語「人工オリゴヌクレオチド」および「オリゴヌク

レオチド類縁体」とは、同一または異なる「ヌクレオシド」または「ヌクレオシド類縁体」がリン酸ジエステル結合で例えば2～50個結合した「オリゴヌクレオチド」の非天然型誘導体をいう。そのような類縁体としては、好適には、糖部分が修飾された糖誘導体；リン酸ジエステル部分がチオエート化されたチオエート誘導体；末端のリン酸部分がエステル化されたエステル体；プリン塩基上のアミノ基がアミド化されたアミド体が挙げられ、さらに好適には、糖部分が修飾された糖誘導体が挙げられる。

[0077] 本明細書において、用語「その塩」とは、本発明の式(1)または(11)で表される化合物の塩をいう。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩などの金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N, N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジル-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられる。

[0078] 本明細書において、用語「その薬理学上許容される塩」としては、本発明

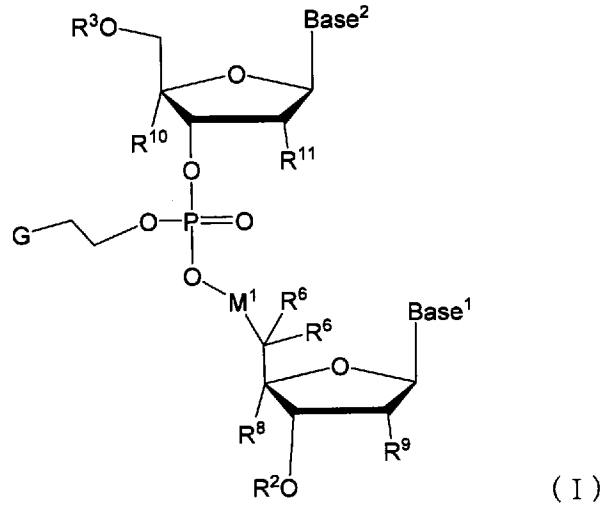
の式(11)で表されるヌクレオシド構造を少なくとも1つ含有するオリゴヌクレオチド類縁体の塩をいう。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩などの金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N, N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられる。

[0079] 以下、本発明について詳述する。

[0080] 本発明の5'位修飾ヌクレオシドは、以下の式(1)：

[0081]

[化17]



[0082] (式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有しているもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、核酸合成の水酸基の保護基、分岐または環を形成しているもよい炭素数1から7のアルキル基、分岐または環を形成しているもよい炭素数2から7のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有しているもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有しているもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有しているもよいアシル基、該 α 群から選択される任

意の置換基を1以上有していてもよいシリル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいリン酸基、核酸合成の保護基で保護されたリン酸基、 $-P(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を表す]を表し、

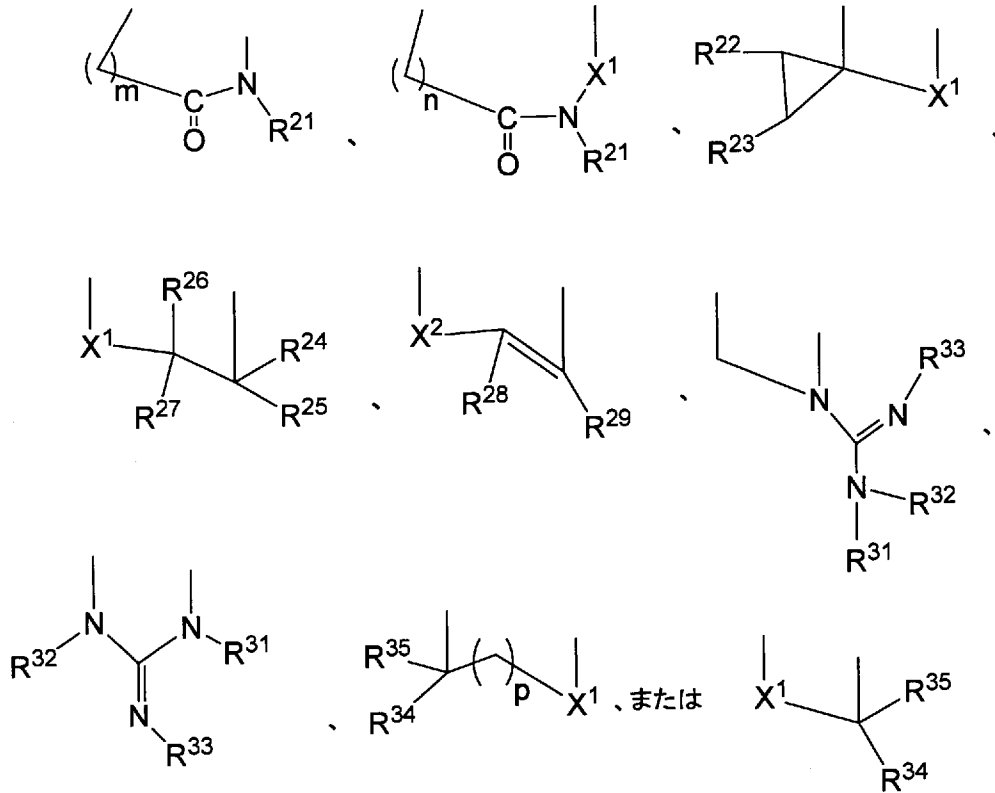
R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^8 は水素原子でありかつ R^9 は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である]であるか、あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって以下の式：

[0083]

[化18]



[0084] [式中、

R²¹は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R²²およびR²³は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q1}-$ [式中、 $q1$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は0から2の整数であり；

n は0から1の整数であり；

p は0から1の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

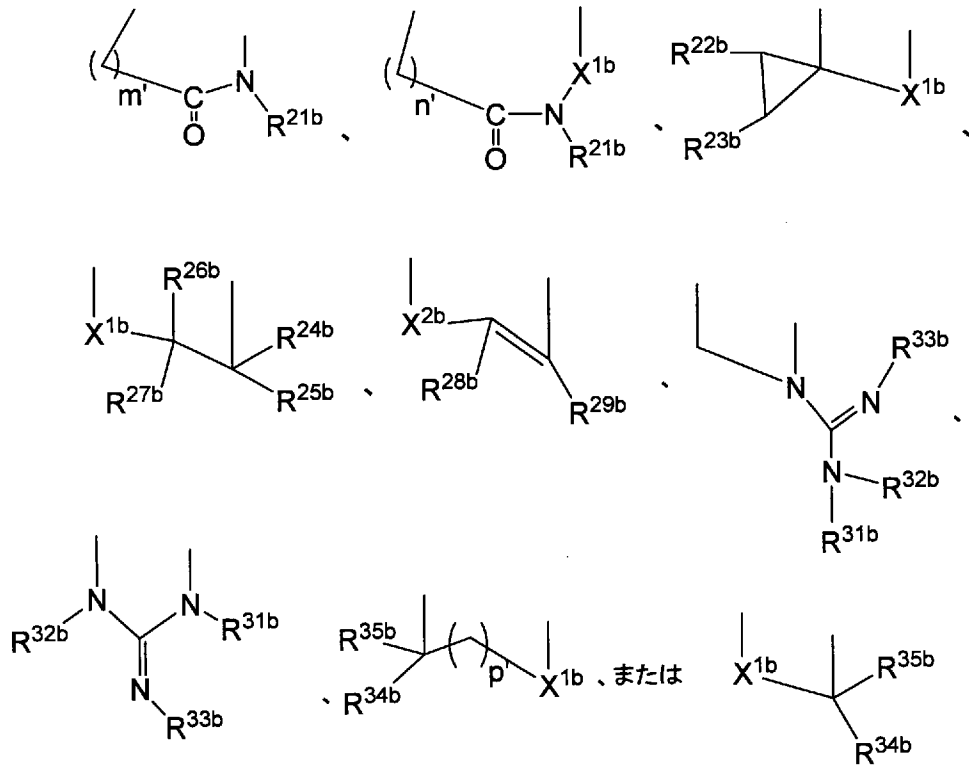
で表される二価の基を表し、

R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式：

[0085]

[化19]



[0086] [式中、

R^{21b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b} および R^{23b} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q2}-$ [式中、 $q2$ は 2 から 5 の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のシアノアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は 0 から 2 の整数であり；

n' は 0 から 1 の整数であり；

p' は 0 から 1 の整数であり；

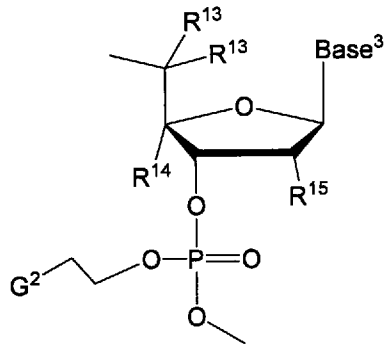
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[0087] [化20]



[0088] [式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を 1 以上有していてもよいプリン-9-イル基または 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

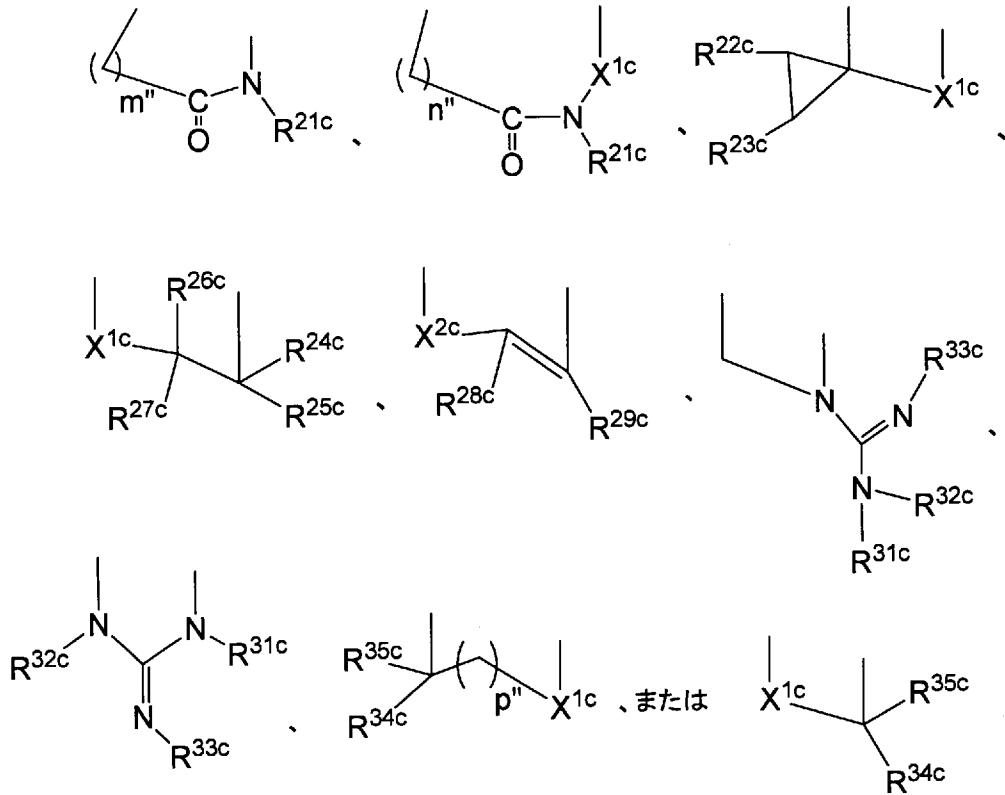
R^{13} は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 または 2 のアルキル基であり、

R^{14} は水素原子でありかつ R^{15} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 の直鎖アルコ

キシ基；または $-OR^{12c}$ [式中、 R^{12c} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{14} および R^{15} は一緒になって以下の式：

[0089] [化21]



[0090] [式中、

R^{21c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22c} および R^{23c} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分

岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数 3 から 12 のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22c} および R^{23c} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q3}-$ [式中、 $q3$ は 2 から 5 の整数である] を表し；

R^{24c} および R^{25c} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24c} および R^{25c} は一緒になって、 $=C(R^{36c})R^{37c}$ [式中、 R^{36c} および R^{37c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のシアノアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26c} および R^{27c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29c} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c} 、 R^{32c} 、および R^{33c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34c} および R^{35c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m'' は0から2の整数であり；

n'' は0から1の整数であり；

p'' は0から1の整数であり；

X^{1c} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2c} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す) で表される化合物またはその塩である。

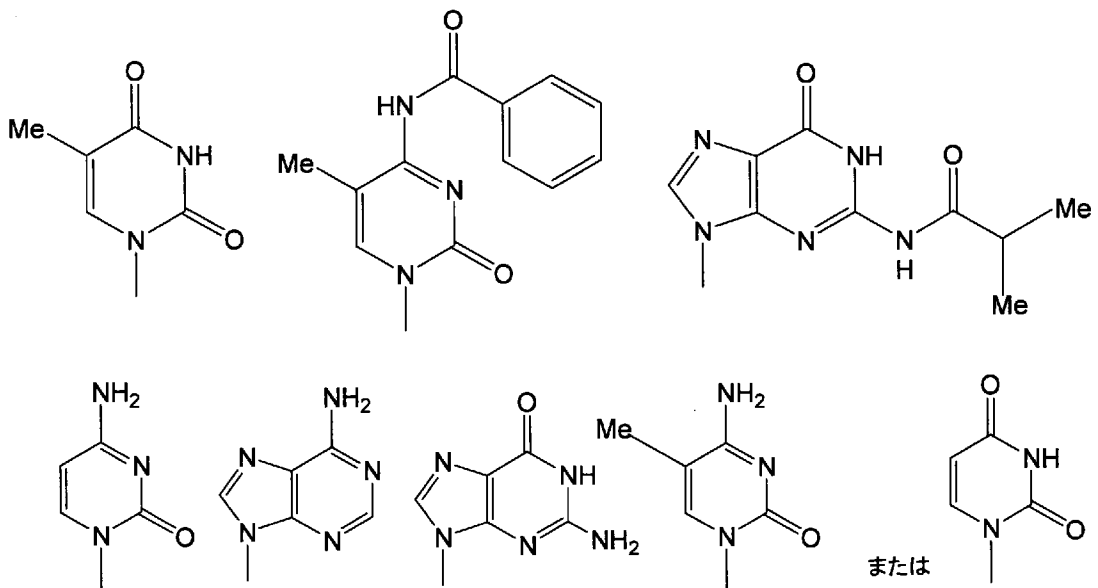
[0091] 上記式(1)において、 $Base^1$ 、 $Base^2$ および $Base^3$ は互いに同一または異なってもよい。 $Base^1$ 、 $Base^2$ および $Base^3$ は、それぞれ独立して、例えばプリン塩基(すなわち、プリン-9-イル基)またはピリミジン塩基(すなわち、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基)である。これらの塩基は、水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、およびハロゲン原子からなる α 群より選択される任意の置換基を1以上有していてもよい。

[0092] 上記 $Base^1$ 、 $Base^2$ および $Base^3$ の具体例としては、アデニル基、グアニル基、シトシニル基、ウラシニル基、およびチミニル基、ならびに6-アミノプリン-9-イル基、2, 6-ジアミノプリン-9-イル基、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル基、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基、6-アミノ-2-メトキシプリ

ン-9-イル基、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル基、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル基、2,6-ジメトキシプリン-9-イル基、2,6-ジクロロプリン-9-イル基、6-メルカプトプリン-9-イル基、2-オキソ-4-アミノ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、4-アミノ-2-オキソ-5-フルオロ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メトキシ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メルカプト-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチル-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、および4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基が挙げられる。

[0093] あるいは、Base¹、Base²およびBase³は、本発明の5'位修飾ヌクレオシドを核酸医薬に導入することを目的とした場合、以下の構造式：

[0094] [化22]

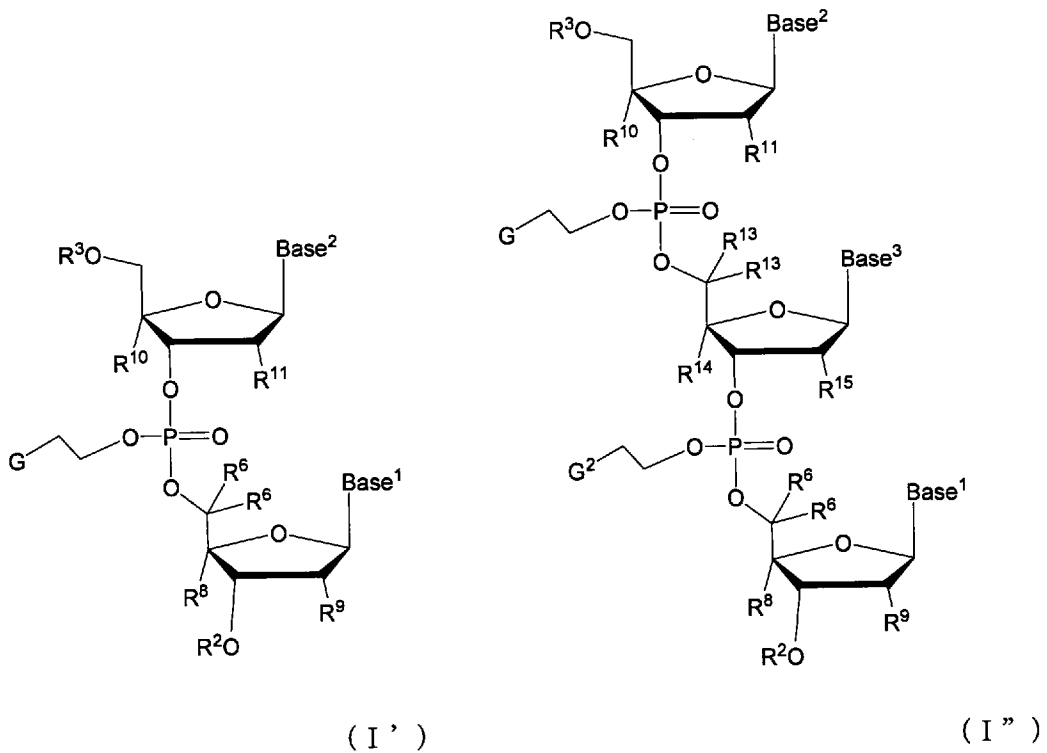


[0095] でそれぞれ表される基、ならびに、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチル-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-アミノ-

1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、6-アミノプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、および2-オキソ-4-ヒドロキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基が好ましい。Base¹、Base²およびBase³はまた、オリゴヌクレオチドの合成の際には、上記基を構成する水酸基およびアミノ基が保護基により保護されているものであることが好ましい。

[0096] 本発明の5'位修飾ヌクレオシドは、上記のように式(1)で表されるような構造、すなわち、所定のフラノース環を組み合わせて構成される、以下の式(1')または(1''):

[0097] [化23]



[0098] (式(1'))中、Base¹、Base²、G、R²、R³、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、上記式(1)で定義されるものと同様であり、そして式(1'')中、Base¹、Base²、Base³、G、G²、R²、R³、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は、上記式(1)で定義

されるものと同様である)で表されるダイマーまたはトリマーの構造を有する。ここで、式(1')のダイマーを構成する各フラノース環の5'位には、それぞれ2つのR⁶および2つの水素原子が結合している。式(1'')のトリマーを構成する各フラノース環の5'位には、それぞれ2つのR⁶、2つの水素原子、および2つのR¹³が結合している。このような構造を有していることにより、本発明の5'位修飾ヌクレオシドは、同一分子内に含まれる各ピラノース環の5'位においてジアステレオマーの構造を有することはなく、従来の5'位に置換基を導入した人工核酸と比較して、その合成の際にジアステレオマーの分離を行う必要性から解放される。

[0099] 1つの実施形態では、上記式(1')のダイマーにおけるR⁶はメチル基である。1つの実施形態では、上記式(1'')のトリマーにおけるR⁶およびR¹³はともにメチル基である。

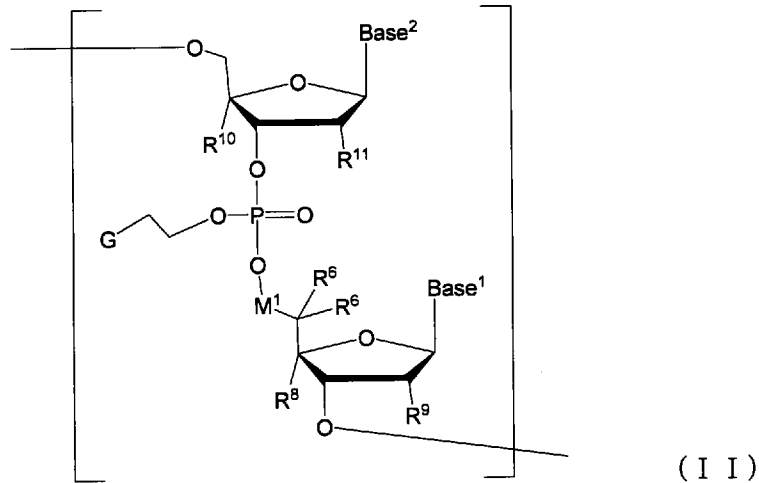
[0100] 1つの実施形態では、上記式(1')のR⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹のすべては水素原子である。1つの実施形態では、上記式(1'')のR⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹⁴およびR¹⁵のすべては水素原子である。

[0101] 上記式(1')で表される本発明の5'位修飾ヌクレオシドは、式(1')を構成する各フラノース環の5'位に、それぞれ2つのR⁶および2つの水素原子が導入されていることにより、後述するオリゴヌクレオチドにおけるヌクレアーゼ耐性能が向上する。さらに、上記式(1'')で表される本発明の5'位修飾ヌクレオシドは、式(1'')を構成する各フラノース環の5'位に、それぞれ2つのR⁶、2つの水素原子、および2つのR¹³が導入されていることにより、後述するオリゴヌクレオチドにおけるヌクレアーゼ耐性能が向上する。

[0102] 本発明において、オリゴヌクレオチドは、このような式(1)、あるいは式(1')または(1'')で表される5'位修飾ヌクレオシドを用い、例えば、当該分野において周知のアミダイト法、またはM. Kuwaharaら、*Nucleic Acids Res.*, 2008年, 36巻, 13号, 4257-4265頁に記載されるような三リン酸化を経て容易に製造することができる。

[0103] 本発明のオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩（以下、これらをまとめて「本発明のオリゴヌクレオチド」を言うことがある）は、以下の式（I I）：

[0104] [化24]



[0105] （式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

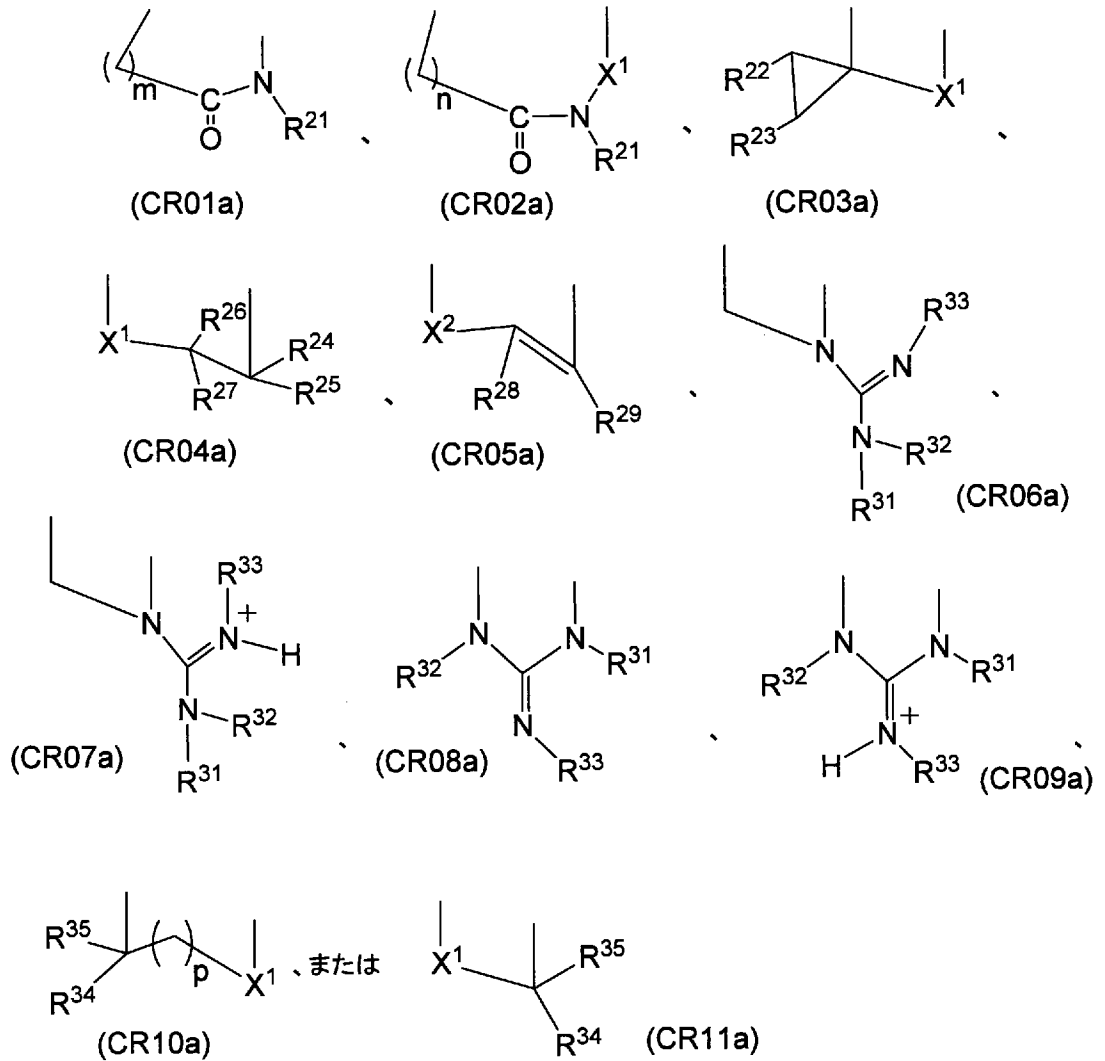
R⁶は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R⁸は水素原子でありかつR⁹は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-OR¹² [式中、R¹²は水素原子、または核酸合成の水酸基の

保護基である] であるか、あるいは

R⁸およびR⁹は一緒になって以下の式 (CR01a) ~ (CR11a) :

[0106] [化25]



[0107] [式中、

R²¹は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該α群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、また

は核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_1}-$ [式中、 q_1 は2から5の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1

から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は0から2の整数であり；

n は0から1の整数であり；

p は0から1の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

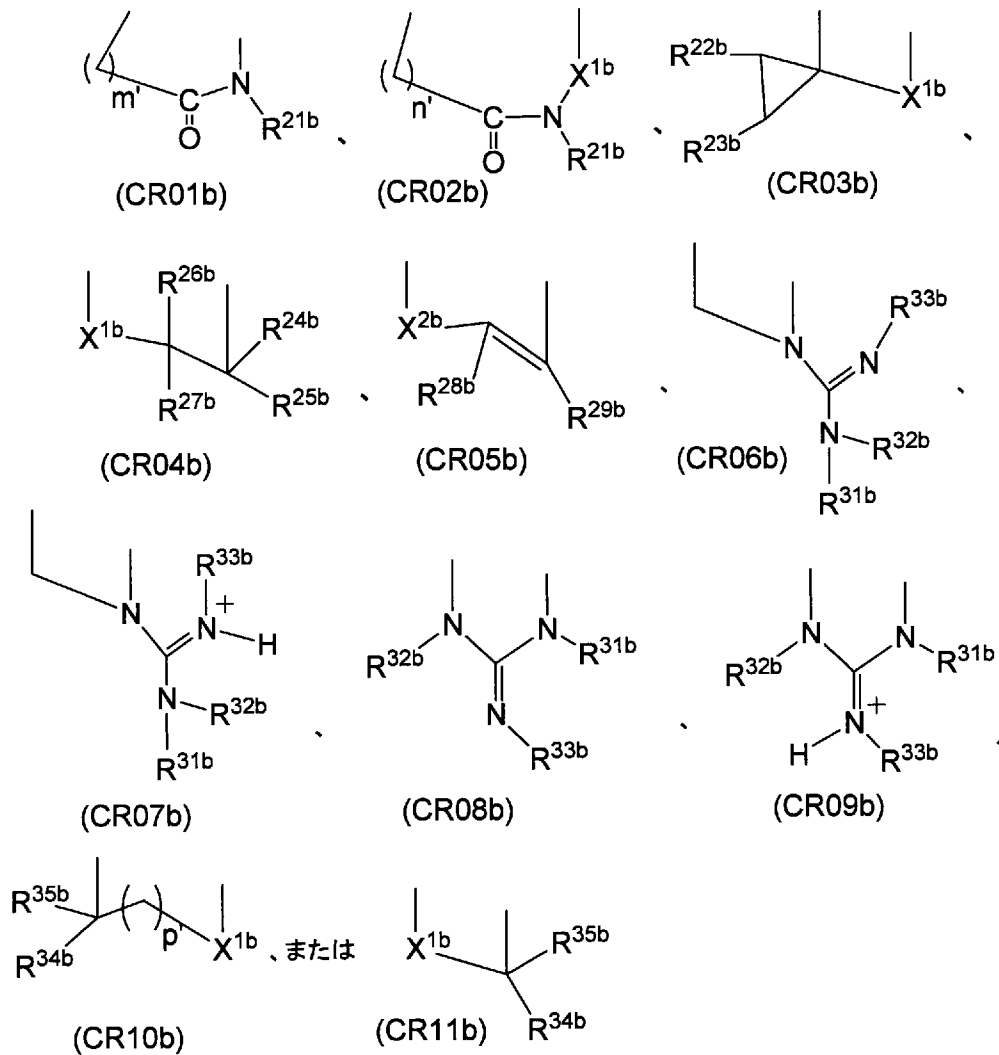
R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式 $(CR^{01b}) \sim (CR^{11b})$

:

[0108]

[化26]



[0109] [式中、

R^{21b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b} および R^{23b} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んで

いてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_2}-$ [式中、 q_2 は2から5の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基

であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は0から2の整数であり；

n' は0から1の整数であり；

p' は0から1の整数であり；

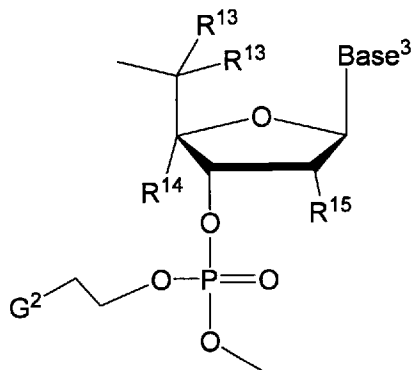
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[0110] [化27]



[0111] [式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

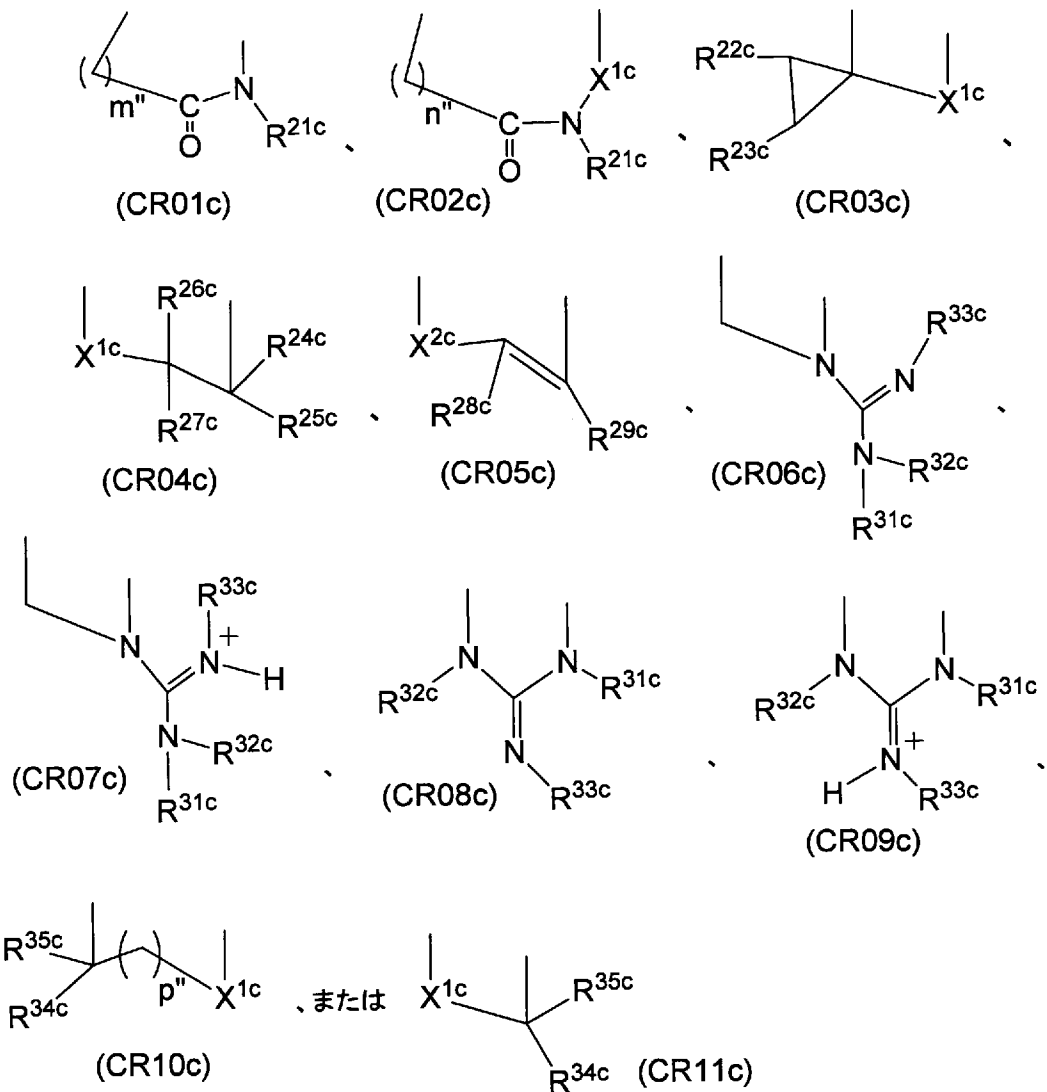
R¹³は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R¹⁴は水素原子でありかつR¹⁵は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-O R^{12c} [式中、R^{12c}は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R¹⁴およびR¹⁵は一緒になって以下の式 (CR01c) ~ (CR11c)

:

[0112] [化28]



[0113] [式中、

$R^{21\circ}$ は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

$R^{22\circ}$ および $R^{23\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

$R^{22\circ}$ および $R^{23\circ}$ は一緒になって、 $-(CH_2)_{q3}-$ [式中、 $q3$ は2から5の整数である] を表し；

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は一緒になって、 $=C(R^{36\circ})R^{37\circ}$ [式中、 $R^{36\circ}$ および $R^{37\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

$R^{26\circ}$ および $R^{27\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成

していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29c} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c} 、 R^{32c} 、および R^{33c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34c} および R^{35c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m'' は0から2の整数であり；

n'' は0から1の整数であり；

p'' は0から1の整数であり；

X^{1c} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2c} は酸素原子または硫黄原子である]

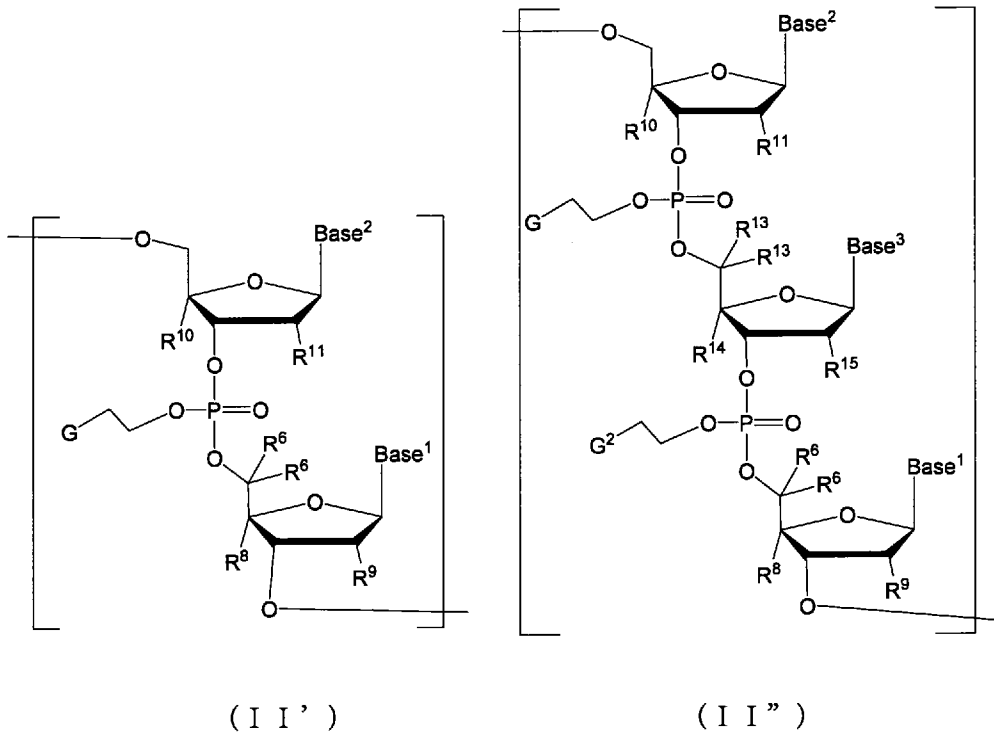
で表される二価の基を表す) で表されるヌクレオシド構造を少なくとも1つ含む。

[0114] なお、本発明において、上記式 (CR01a) ~ (CR11a)、(CR01b) ~ (CR11b)、および (CR01c) ~ (CR11c) で表される架橋構造のうち、式 (CR07a)、(CR09a)、(CR07b)、(CR09b)、(CR07c)、および (CR09c) で表される構造

は、当該架橋構造の周辺に存在する任意のアニオン（例えば、水酸化物イオン、リン酸イオン、塩化物イオン）により電氣的に中性に保持されている。

[0115] すなわち、本発明の上記式（I I）のオリゴヌクレオチドは、以下の式（I I'）または（I I''）：

[0116] [化29]



[0117] (式 (I I') 中、Base¹、Base²、G、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、上記式 (I I) で定義されるものと同様であり、そして式 (I I'') 中、Base¹、Base²、Base³、G、G²、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は、上記式 (I I) で定義されるものと同様である) で表されるヌクレオシド構造を含む。

[0118] 1つの実施形態では、上記式 (I I') のヌクレオシド構造を含むオリゴヌクレオチドにおけるR⁶はメチル基またはエチル基である。1つの実施形態では、上記式 (I I'') のヌクレオシド構造を含むオリゴヌクレオチドにおけるR⁶およびR¹³はともにメチル基またはエチル基である。

[0119] 1つの実施形態では、上記式 (I I') のR⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹のす

べては水素原子である。1つの実施形態では、上記式(11")の R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} および R^{15} のすべては水素原子である。

[0120] 本発明のオリゴヌクレオチドは、上記式(11)、あるいは式(11')または(11")で表されるヌクレオシド構造を、任意の位置に少なくとも1つ有する。その位置および数は、特に限定されず、目的に応じて適宜設計され得る。

[0121] このようなヌクレオシド構造を含むオリゴヌクレオチド(アンチセンス分子)は、従来の2', 4'-BNA/LNAを用いる場合と比較して、ヌクレアーゼ耐性能が飛躍的に向上する。また、公知の2', 4'-BNA/LNAに匹敵するssRNA結合親和性を有する。

[0122] これらのことから、本発明の5'位修飾ヌクレオシドを用いて合成された本発明のオリゴヌクレオチドは、抗腫瘍剤、抗ウイルス剤をはじめとした、特定の遺伝子の働きを阻害して疾病を治療する医薬品(アンチセンス分子)としての有用性が期待される。

[0123] 特に、アンチセンス法では、相補センス鎖RNAに対する結合親和性および生体内DNA分解酵素への耐性の両方が必要とされる。一般的に、核酸は、一本鎖状態では、糖部の構造が絶えずDNA二重鎖に近い形と、DNA-RNA二重鎖やRNA二重鎖に近い形との間で揺らいでいることが知られている。一本鎖核酸が相補的なRNA鎖と二重鎖を形成する場合、その糖部構造は固定される。そこで、本発明の5'位修飾ヌクレオシドでは、糖部を予め二重鎖を形成する場合の状態に固定されているため、目的のRNA鎖と二重鎖を形成しやすく、安定に存在させることができる。また、核酸二重鎖は、水分子のネットワークと呼ばれる鎖のようにつながった水和水により安定化されていることも知られている。

[0124] 本発明のオリゴヌクレオチドは、例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、酸化安定剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤などの医薬の製剤技術分野において通常用いられる補助剤を配合して、非経口投与製剤またはリポソーム製剤とすることができる。また、例えば、当該技術分野で通常用いられる医薬用担体を配

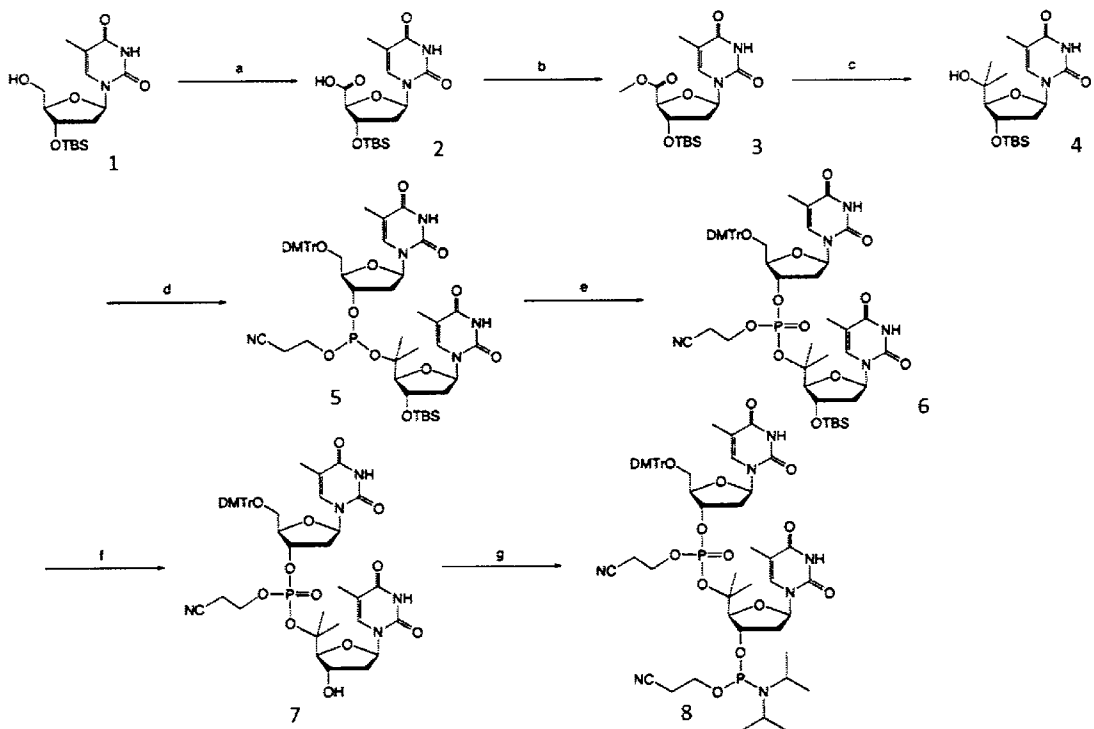
合して、液剤、クリーム剤、軟膏剤などの局所用の製剤を調製することができる。

実施例

[0125] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

[0126] (実施例 1 : 5' 位修飾ヌクレオシドの合成 (1))

[0127] [化30]

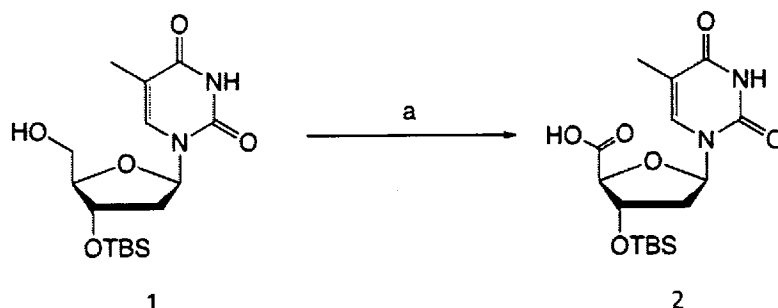


各工程の試薬および条件: (a) TEMPO, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , 室温, 5時間、次いで H_2O , MeCN, 室温, 4時間; (b) EDC·HCl, MeOH, CH_2Cl_2 , 0°C, 4.5時間, 84% (2工程); (c) CH_3MgBr , THF, -20°C, 8時間, 84%; (d) DMT-dT ホスホロアミダイト, BTT, MeCN, 室温, 3時間; (e) TBHP, MeCN, 室温, 1時間, 76% (2工程); (f) TEA·3HF, THF, 0°Cから室温, 41.5時間, 95%; (g) ${}^i\text{Pr}_2\text{NP}(\text{Cl})\text{OC}_2\text{H}_4\text{CN}$, DIPEA, MeCN, 室温, 4時間, 67%.

[0128] (1-1) 化合物 2 の合成

[0129]

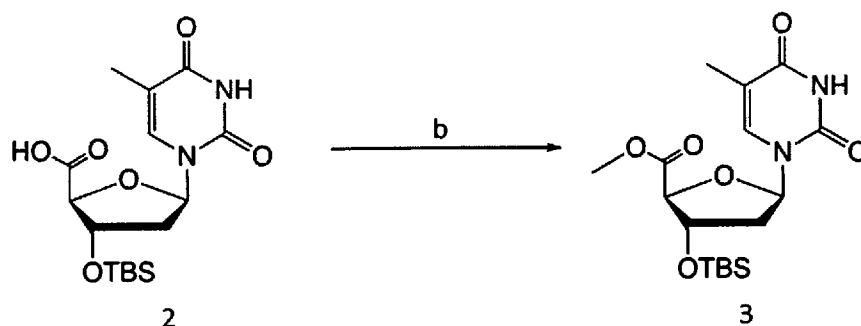
[化31]



[0130] Caruthersら、Tetrahedron Lett., 1996年, 37巻, 35号, 6239-6242頁に記載の方法により作製した化合物1 (4.26g, 11.95mmol) をジクロロメタン (60mL) に溶解させた後、ヨードベンゼンジアセテート (PhI(A)₂; 8.47g, 26.30mmol) を添加した。その後2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン1-オキシルフリーラジカル (TEMPO; 430.4mg, 2.75mmol) を0℃で添加し、室温で5時間攪拌した。反応終了後に水/アセトニトリル (=1:1 (容量比), 0.66mL) を添加し、室温で4時間攪拌した。反応終了後にメタノール (20mL) を添加した後、溶媒を減圧留去して、化合物2 (粗生成物) を得た。この化合物2を精製することなく次の反応に用いた。

[0131] (1-2) 化合物3の合成

[0132] [化32]



[0133] 上記で得られた化合物2 (粗生成物) のジクロロメタン溶液 (120mL) に、メタノール (4.8mL, 0.12mol) と1-(3-ジメチルア

ミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl ; 2.76 g, 14.39 mmol) を添加し、0℃で4.5時間攪拌した。反応終了後に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1 (容量比)) により精製し、化合物3 (3.84 g, 収率84%, 2工程) を白色固体として得た。

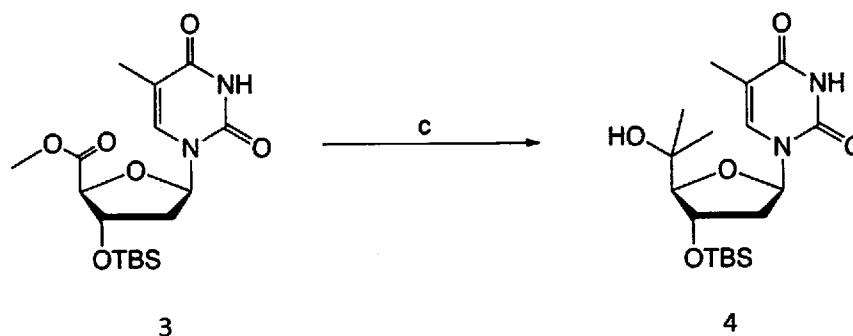
[0134] 得られた化合物3の物性データを表1に示す。

[0135] [表1]

得られた化合物3の物性データ
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.95 (ddd, <i>J</i> = 4.1, 8.7, 13.7 Hz, 1H), 1.97 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 5.5, 9.6 Hz 1H), 8.03 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H); ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ -4.9, 12.8, 18.1, 25.7, 39.8, 52.7, 75.8, 85.3, 86.7, 111.4, 136.3, 150.7, 164.2, 171.9; HRMS (MALDI) C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ NaSi [M+Na] ⁺ としての計算値: 407.1609, 実測値: 407.1606.

[0136] (1 - 3) 化合物4の合成

[0137] [化33]



[0138] 上記で得られた化合物3 (3.00 g, 7.80 mmol) を無水トルエンで共沸した後、無水テトラヒドロフラン (80 mL) に溶解させ、窒素気流下にてメチルマグネシウムブロミド (CH₃MgBr ; 31 mL, 31.0 mmol, THF中で1M) を-20℃にてゆっくり滴下し、4.5時間攪拌した。反応が完結しなかったため、さらにメチルマグネシウムブロミド (

CH₃MgBr ; 7.8 mL, 7.8 mmol、THF中で1M) を−20℃にてゆっくり滴下し、3.5時間攪拌した。反応終了後に塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 2 (容量比)) により精製し、化合物4 (2.52 g, 収率84%) を白色固体として得た。

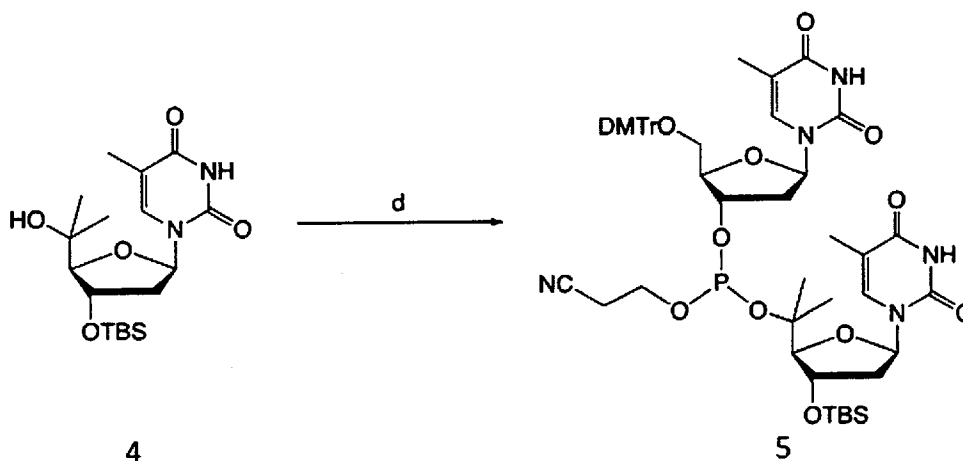
[0139] 得られた化合物4の物性データを表2に示す。

[0140] [表2]

得られた化合物4の物性データ
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 2.10 (ddd, <i>J</i> = 2.7, 6.4, 13.8 Hz, 1H), 2.43 (ddd, <i>J</i> = 6.0, 8.2, 13.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.52 (ddd, <i>J</i> = 2.3, 2.3, 6.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H); ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ −4.8, −4.3, 12.5, 17.7, 25.6, 26.2, 27.4, 40.0, 70.9, 71.7, 87.5, 93.6, 110.0, 137.7, 150.4, 163.8; HRMS (MALDI) C ₁₇ H ₃₂ N ₂ O ₅ NaSi [M+Na] ⁺ としての計算値: 407.1973, 実測値: 407.1882.

[0141] (1-4) 化合物5の合成

[0142] [化34]

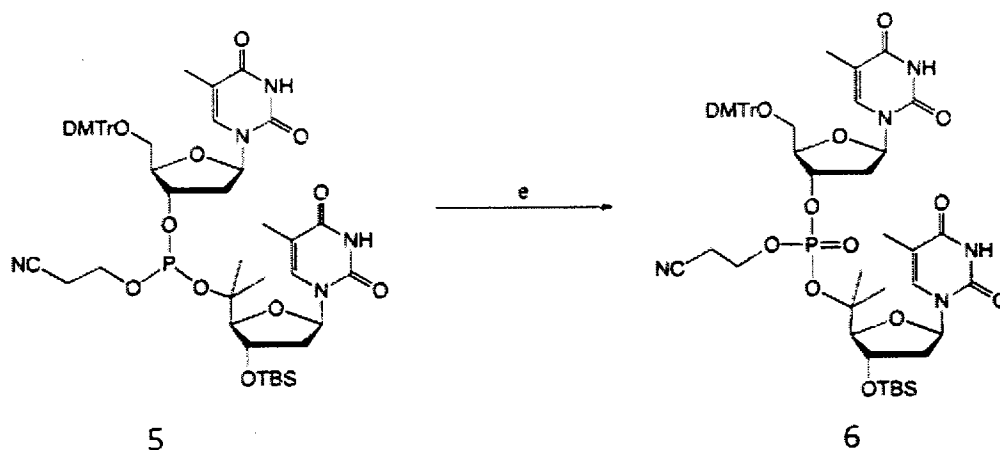


[0143] 上記で得られた化合物4 (1.26 g, 3.28 mmol) を無水トルエンで共沸した後、無水アセトニトリル (35 mL) に溶解させ、5' - (4, 4' -ジメトキシトリチル) -チミジン-3' - [(2-シアノエチル)

— (N, N-ジイソプロピル)]-ホスホロアミダイト (DMT-dTホスホロアミダイト; 3.69 g, 4.95 mmol) および5-(ベンジルチオ)-1H-テトラゾール (BTT; 0.98 g, 5.10 mmol) を窒素気流下にて順次添加し、室温で3時間攪拌した。反応終了後に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1→5:2 (容量比)) により簡易に精製し、粗生成物として化合物5 (3.48 g) を得た。

[0144] (1-5) 化合物6の合成

[0145] [化35]



[0146] 上記で得られた化合物5 (3.48 g) を、アセトニトリル (30 mL) に溶解させ、tert-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP; 4.6 mL, 70%水溶液, 33.59 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応終了後に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃にて添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, メタノール:クロロホルム=1:20 (容量比)) により精製し、化合物6 (3.24 g, 収率76%, 2工程) を白色固体として得た。

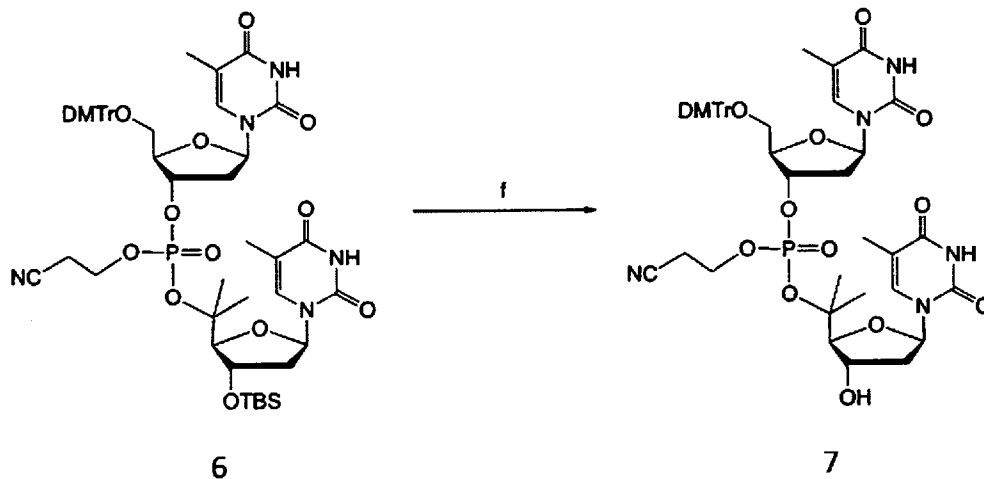
[0147] 得られた化合物6の物性データを表3に示す。

[0148] [表3]

得られた化合物6の物性データ
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05–0.13 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.51 (s, 1.2H), 1.58 (s, 1.2H), 1.59 (s, 1.8H), 1.63 (s, 1.8H), 1.90 (s, 1.2H), 1.91 (d, $J = 0.9$ Hz, 1.8H), 2.04–2.26 (m, 2H), 2.37–2.49 (m, 1H), 2.53–2.70 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.33–3.43 (m, 1H), 3.45–3.52 (m, 0.4H), 3.53–3.57 (m, 0.6H), 3.60–3.64 (m, 0.4H), 3.67–3.70 (m, 0.6H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.04–4.18 (m, 1H), 4.19–4.32 (m, 2H), 4.43–4.51 (m, 1H), 5.12–5.18 (m, 1H), 6.21–6.29 (m, 1H), 6.37–6.46 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1.6H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2.4H), 7.22–7.43 (m, 10H), 7.54–7.61 (m, 1H), 8.78 (brs, 0.4H), 8.83 (brs, 0.6H), 8.85 (brs, 0.6H), 8.95 (brs, 0.4H); $^{31}\text{P NMR}$ (161.8 MHz, CDCl_3) δ -5.66, -5.52; HRMS (MALDI) $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_{14}\text{NaSiP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ としての計算値: 1066.4005, 実測値: 1066.4032.

[0149] (1 – 6) 化合物7の合成

[0150] [化36]



[0151] 上記で得られた化合物6 (0.64 g, 0.61 mmol) を無水テトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 ($\text{TEA} \cdot 3\text{HF}$; 1.0 mL, 6.13 mmol) を 0°C にて添加して15分間攪拌した後、室温で41.5時間攪拌した。反応終了後に酢酸エチル (30 mL) を添加して溶液を希釈し、2%の重曹水で2回、水で1回洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , メタノール: クロロホ

ルム = 1 : 10 (容量比)) により精製し、化合物 7 (539 mg, 収率 95%) を白色固体として得た。

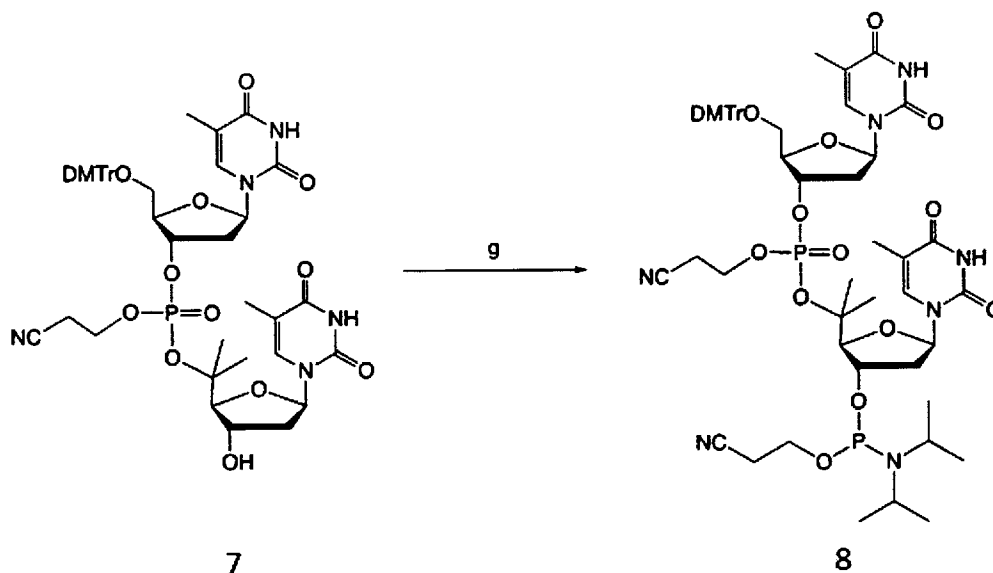
[0152] 得られた化合物 7 の物性データを表 4 に示す。

[0153] [表4]

得られた化合物 7 の物性データ
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 1.8H), 1.42 (d, $J = 0.9$ Hz, 1.2H), 1.53 (s, 1.2H), 1.59 (s, 1.2H), 1.62 (s, 1.8H), 1.67 (s, 1.8H), 1.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1.2H), 1.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1.8H), 2.06–2.17 (m, 1H), 2.28–2.49 (m, 2H), 2.60–2.82 (m, 2H), 3.34–3.43 (m, 1H), 3.46–3.57 (m, 1H), 3.70–3.78 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 4.09–4.32 (m, 3H), 4.52–4.62 (m, 1H), 5.07–5.18 (m, 1H), 6.37–6.46 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1.6H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2.4H), 7.20–7.40 (m, 10H), 7.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 0.4H), 7.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.6H), 9.37 (brs, 0.4H), 9.44 (brs, 0.6H), 9.60 (brs, 0.4H), 9.96 (brs, 0.6H); $^{31}\text{P NMR}$ (161.8 MHz, CDCl_3) δ -6.71, -5.90; HRMS (MALDI) $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_{14}\text{NaP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ としての計算値: 952.3141, 実測値: 952.3114.

[0154] (1 – 7) 化合物 8 の合成

[0155] [化37]



[0156] 上記で得られた化合物 7 (3.98 g, 4.28 mmol) を無水トルエンで共沸した後、無水アセトニトリル (43 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA ; 2.2 mL, 12.94 mmol) と 2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルホスホロリダート ($i\text{Pr}_2\text{NP}(\text{C})\text{OC}_2\text{H}_4\text{CN}$; 1.8 mL, 6.46 mmol) を窒素気流下にて順次

添加し、室温で4時間攪拌した。反応終了後に酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（diol-SiO₂, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1→1:2（容量比））により精製した後、再沈殿（ヘキサン:クロロホルム=20:1（容量比））により、化合物8（3.25g, 収率67%）を白色固体として得た。

[0157] 得られた化合物8の物性データを表5に示す。

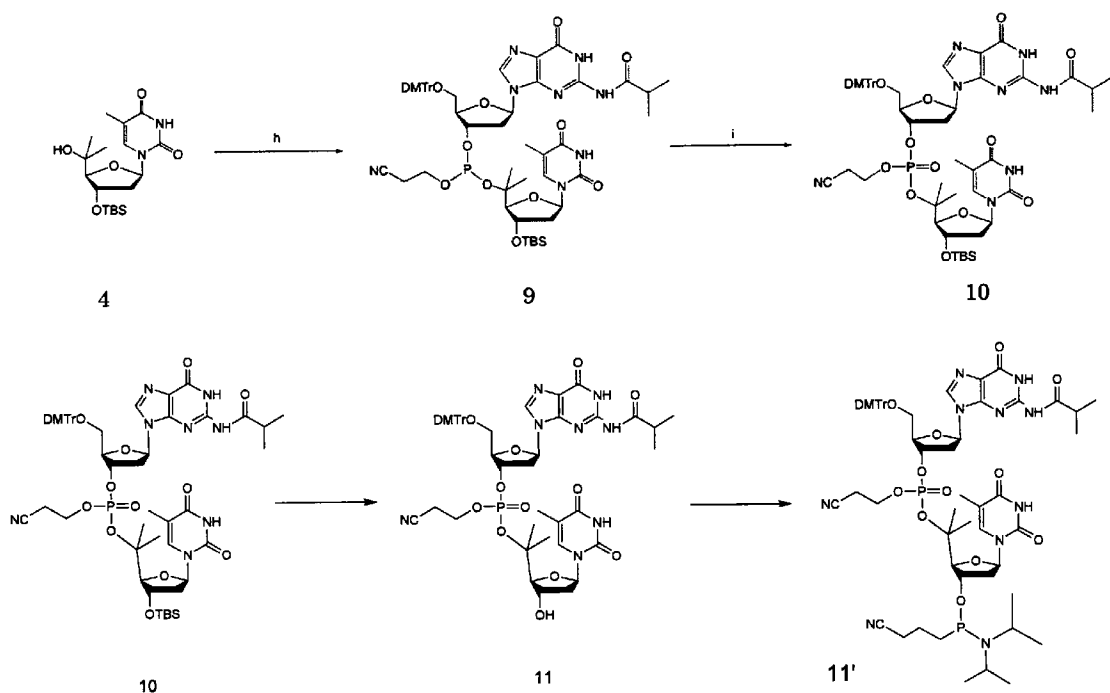
[0158] [表5]

得られた化合物8の物性データ
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.13–1.22 (m, 12H), 1.37–1.41 (m, 3H), 1.49–1.67 (m, 6H), 1.89–1.95 (m, 3H), 2.07–2.24 (m, 1H), 2.30–2.68 (m, 7H), 2.72–2.81 (m, 1H), 3.35–3.43 (m, 1H), 3.45–3.75 (m, 5H), 3.76–3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.02–4.34 (m, 4H), 4.62–4.70 (m, 1H), 5.13–5.22 (m, 1H), 6.27–6.35 (m, 1H), 6.37–6.47 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1.6 H), 6.84 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2.4H), 7.21–7.40 (m, 10H), 7.53–7.59 (m, 1H), 8.01–8.16 (brs, 2H); ³¹ P NMR (161.8 MHz, CDCl ₃) δ -5.87, -5.47, -5.39, 148.3, 148.4, 149.2, 149.2; HRMS (MALDI) C ₅₅ H ₆₉ N ₇ O ₁₅ NaP ₂ [M+Na] ⁺ としての計算値: 1152.4219, 実測値: 1152.4215.

[0159] (実施例2: 5'位修飾ヌクレオシドの合成(2))

[0160]

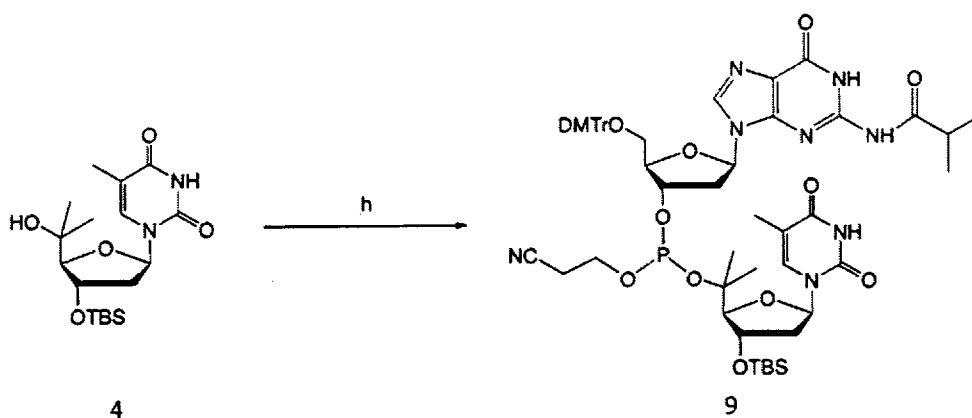
[化38]



各工程の試薬および条件: (h) DMT-dG(ib) ホスホロアミダイト, BTT, MeCN, 室温, 2時間; (i) TBHP, MeCN, 室温, 2時間, 94% (2工程).

[0161] (2-1) 化合物9の合成

[0162] [化39]

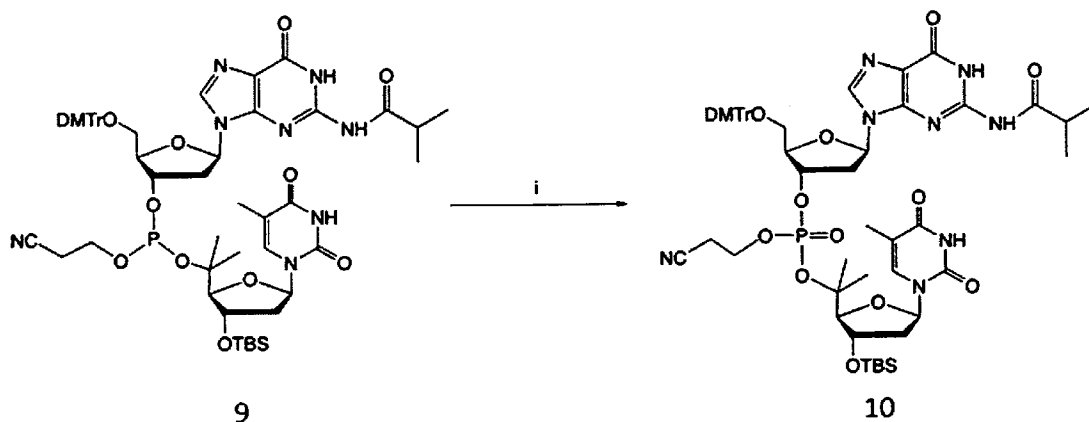


[0163] 実施例1の(1-3)で得られた化合物4 (494.7 mg, 1.29 mmol) を無水トルエンで共沸した後、無水アセトニトリル (13 mL) に溶解させ、5' - (4, 4' -ジメトキシトリチル) -N-イソブチリル-

2'-デオキシグアノシン-3'-[(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)]-ホスホロアミダイト (DMT-dG (ib) ホスホロアミダイト; 1.66 g, 1.98 mmol)、5-(ベンジルチオ)-1H-テトラゾール (BTT; 372.6 mg, 1.94 mmol) を窒素気流下で順次添加し、室温で2時間攪拌した。反応終了後に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた化合物9 (2.51 g; 粗生成物) を、精製することなく次の反応に用いた。

[0164] (2-2) 化合物10の合成

[0165] [化40]



[0166] 上記で得られた化合物9 (2.51 g) をアセトニトリル (11 mL) に溶解させ、tert-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP; 1.8 mL, 70%水溶液, 13.14 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。反応終了後に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃にて添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, メタノール:クロロホルム=1:18→1:16) により精製し、化合物10 (1.37 g, 収率94%, 2工程) を白色固体として得た。

[0167] 得られた化合物10の物性データを表6に示す。

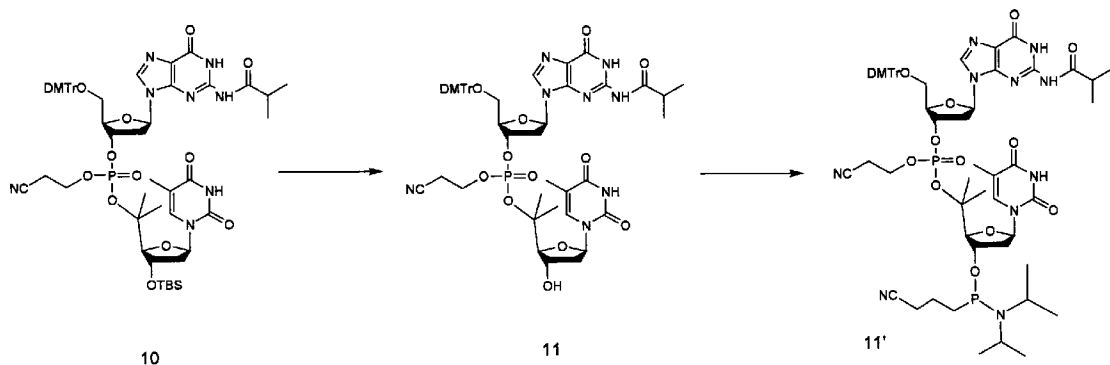
[0168] [表6]

得られた化合物 10 の物性データ
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08–0.14 (m, 6H), 0.83–0.91 (m, 9H), 1.12–1.30 (m, 6H), 1.46–1.68 (m, 6H), 2.01 (s, 1.8H), 2.15 (s, 1.2H), 2.18–2.92 (m, 7H), 3.24–3.44 (m, 2H), 3.57–3.67 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.05–4.20 (m, 1H), 4.23–4.36 (m, 2H), 4.60–4.76 (m, 1H), 5.23–5.32 (m, 1H), 5.87–5.95 (m, 0.6H), 6.10–6.23 (m, 1H), 6.31–6.39 (m, 0.4H), 6.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2.4H), 6.82 (d, $J = 12.2$ Hz, 1.6H), 6.97 (s, 0.6H), 7.00 (s, 0.4H), 7.17–7.45 (m, 9H), 7.70 (s, 0.4H), 7.72 (s, 0.6H), 8.34 (brs, 0.4H), 9.36 (brs, 0.6H), 10.17 (brs, 0.6H), 10.20 (brs, 0.4H), 12.21 (brs, 0.4H), 12.27 (brs, 0.6H); $^{31}\text{P NMR}$ (161.8 MHz, CDCl_3) δ -6.22, -5.66; HRMS (MALDI) $\text{C}_{56}\text{H}_{71}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{N aSiP}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ としての計算値: 1161.4489, 実測値: 1161.4483.

[0169] (2-3) および (2-4) 化合物 11 および化合物 11' の合成

[0170] 上記で得られた化合物 10 を用い、以下の合成スキームにしたがって上記実施例 1 の (1-6) ~ (1-7) に記載した方法に基づいて化合物 11' を得ることができる。

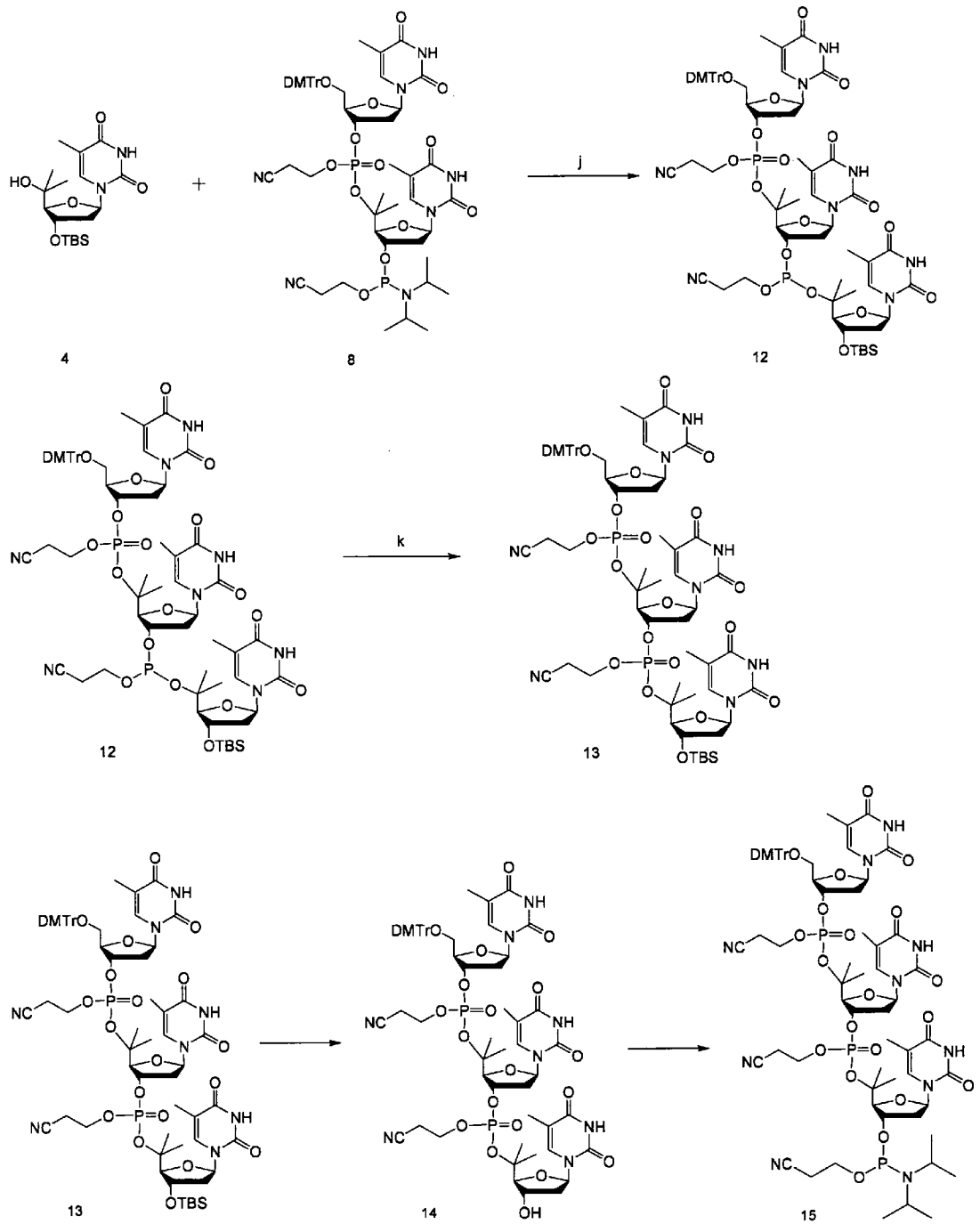
[0171] [化41]



[0172] (実施例 3 : 5' 位修飾ヌクレオシドの合成 (3))

[0173]

[化42]

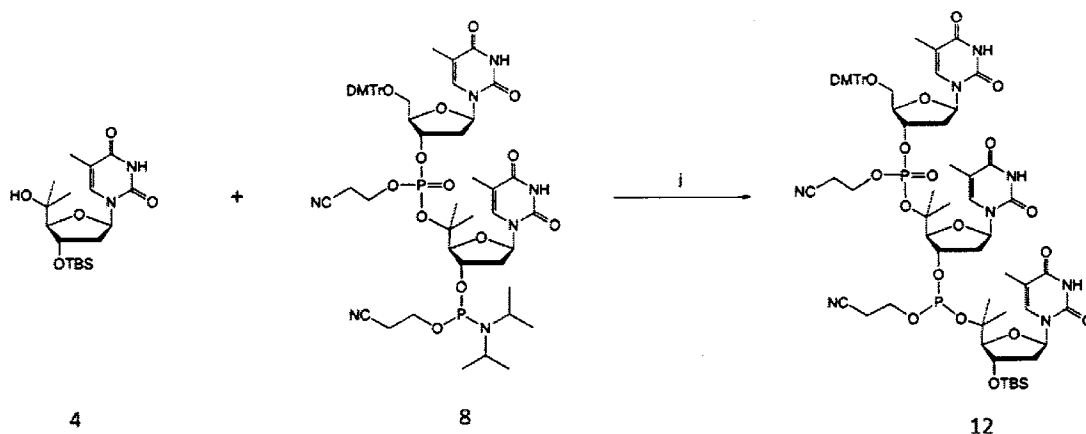


各工程の試薬および条件: (j) BTT, MeCN, 室温, 5.5時間; (k) TBHP, MeCN, 室温, 1.5時間, 42% (2工程).

[0174] (3-1) 化合物 1 2 の合成

[0175]

[化43]

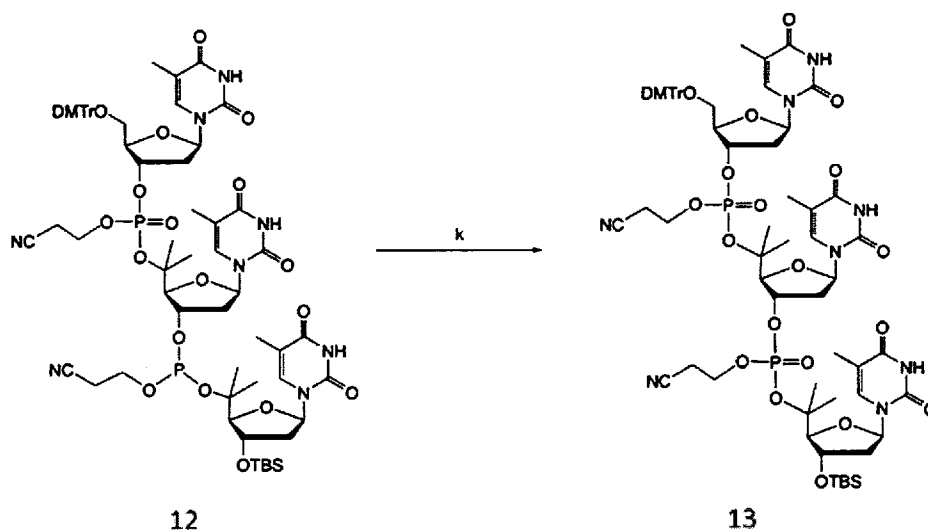


[0176] 上記実施例1の(1-7)で得られた化合物8(80.5mg, 0.071mmol)を無水トルエンで共沸した後、無水アセトニトリル(0.5mL)に溶解させ、上記実施例1の(1-3)で得られた化合物4(21.9mg, 0.057mmol)、5-(ベンジルチオ)-1H-テトラゾール(BTT; 17.1mg, 0.089mmol)を窒素気流下で順次添加し、室温で5.5時間攪拌した。反応終了後に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた化合物12(105.9mg; 粗生成物)を、精製することなく次の反応に用いた。

[0177] (3-2) 化合物13の合成

[0178]

[化44]



[0179] 上記で得られた化合物12 (105.9 mg) をアセトニトリル (0.45 mL) に溶解させ、tert-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP; 71.3 μ L, 70%水溶液, 0.052 mmol) を添加し、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃にて添加し、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, メタノール:クロロホルム=1:12) により精製し、化合物13 (33.1 mg, 収率42%, 2工程) を白色固体として得た。

[0180] 得られた化合物13の物性データを表7に示す。

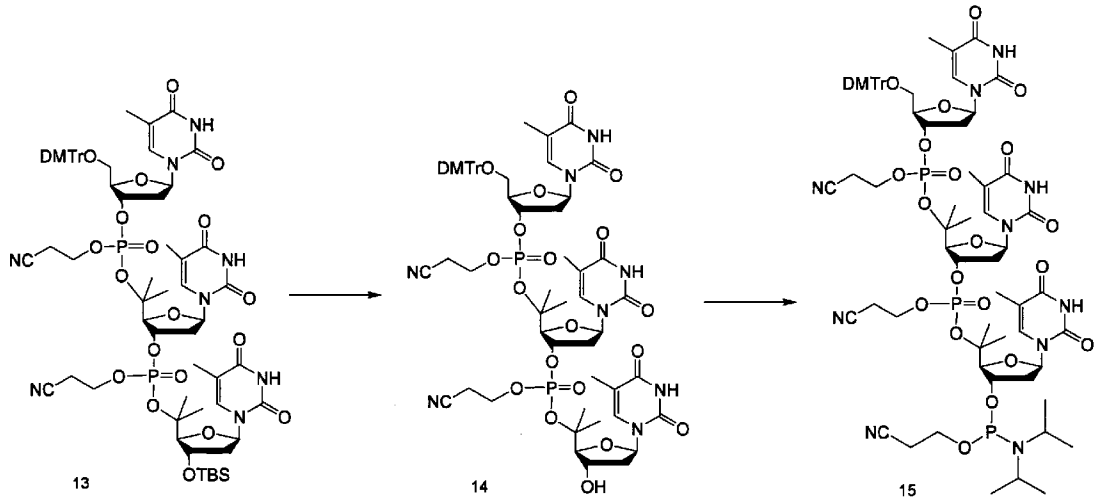
[0181] [表7]

得られた化合物13の物性データ
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.07–0.12 (m, 6H), 0.88 (s, 5H), 0.88 (s, 4H), 1.39 (s, 1.5H), 1.41 (s, 1.5H), 1.49–1.71 (m, 12H), 1.88–1.97 (m, 6H), 2.13–2.27 (m, 3H), 2.40–2.69 (m, 4H), 2.73–2.82 (m, 3H), 3.34–3.42 (m, 1H), 3.47–3.58 (m, 1H), 3.68–3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85–3.98 (m, 1H), 4.04–4.37 (m, 5H), 4.42–4.52 (m, 1H), 5.12–5.24 (m, 2H), 6.13–6.45 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 4/3H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 8/3H), 7.20–7.43 (m, 11H), 7.53–7.58 (m, 1H), 8.31–8.74 (m, 3H); ³¹ P NMR (161.8 MHz, CDCl ₃) δ -6.36, -6.17, -5.85, -5.76; HRMS (MALDI) C ₆₇ H ₈₆ N ₈ O ₂₁ NaSiP ₂ [M+Na] ⁺ としての計算値: 1451.5044, 実測値: 1451.5037.

[0182] (3-3) および (3-4) 化合物 14 および化合物 15 の合成

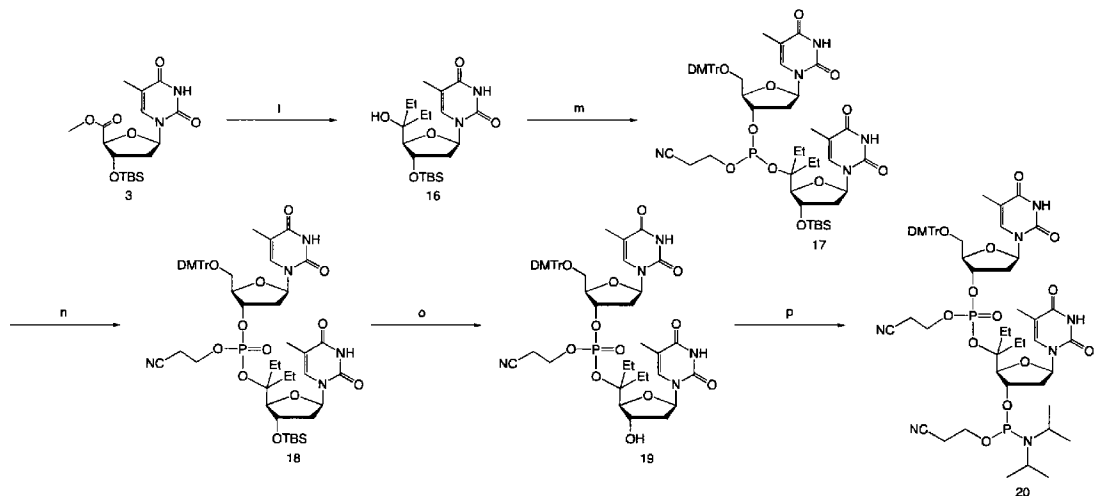
[0183] 上記で得られた化合物 13 を用い、以下の合成スキームにしたがって上記実施例 1 の (1-6) ~ (1-7) に記載した方法に基づいて化合物 15 を得ることができる。

[0184] [化45]



[0185] (実施例 4 : 5' 位修飾ヌクレオシドの合成 (4))

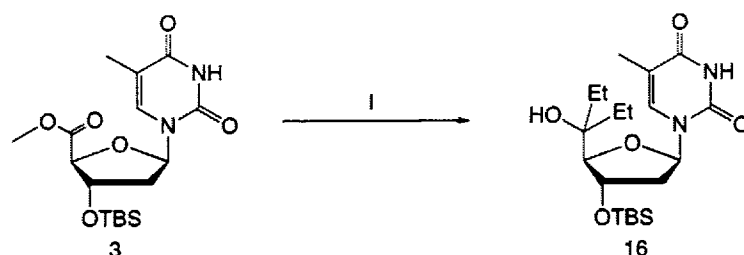
[0186] [化46]



各工程の試薬および条件: (l) C_2H_5MgBr , THF, $-20^\circ C$, 3.5時間, 76%; (m) DMT-dT
ホスホロアミダイト, BTT, MeCN, 室温, 4時間; (n) TBHP, MeCN, 室温, 3.5時間;
(o) TEA·3HF, THF, $0^\circ C$ から室温, 23時間, 65% (3工程); (p) $iPr_2NP(OC_2H_4)_2$,
CN, DIPEA, MeCN, 室温, 2.5時間, 45 %.

[0187] (4-1) 化合物 16 の合成

[0188] [化47]



[0189] 化合物3 (446 mg, 1.16 mmol) を無水トルエンで共沸した後、無水テトラヒドロフラン (12 mL) に溶解させ、窒素気流下にてエチルマグネシウムブロミド (C_2H_5MgBr ; 4.6 mL, 4.6 mmol、THF 中で 1 M) を $-20^\circ C$ にてゆっくり滴下し、同温度にて 3.5 時間攪拌した。反応終了後に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 酢酸エチル : n -ヘキサン = 1 : 1) により精製し、化合物 16 (364 mg, 76%) を白色固体として得た。

[0190] 得られた化合物 16 の物性データを表 8 に示す。

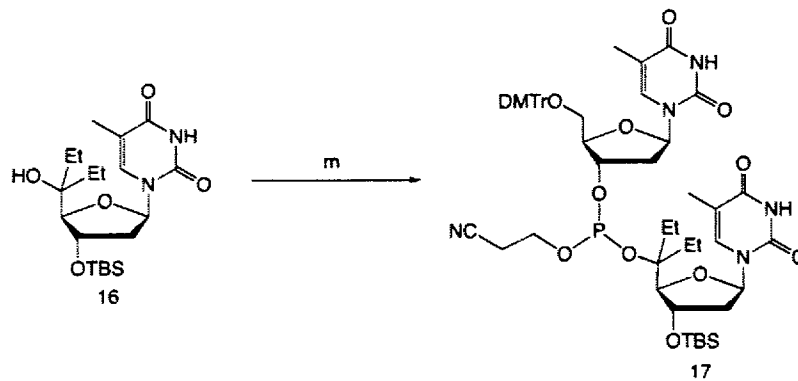
[0191] [表8]

得られた化合物 16 の物性データ
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09 (s, 6H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.51–1.70 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.09 (ddd, $J = 2.1, 5.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.40 (ddd, $J = 6.2, 8.3, 14.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $J = 2.8, 2.8, 6.2$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 6.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H); ^{13}C NMR (75.57 MHz, $CDCl_3$) δ -4.9, -4.3, 7.4, 8.1, 12.5, 17.7, 25.6, 26.5, 27.4, 40.3, 71.6, 75.4, 86.9, 90.7, 111.0, 137.6, 150.4, 163.9; HRMS (MALDI) $C_{20}H_{36}N_2O_5NaSi$ $[M+Na]^+$ としての計算値: 435.2286, 実測値: 435.2283.

[0192] (4-2) 化合物 17 の合成

[0193]

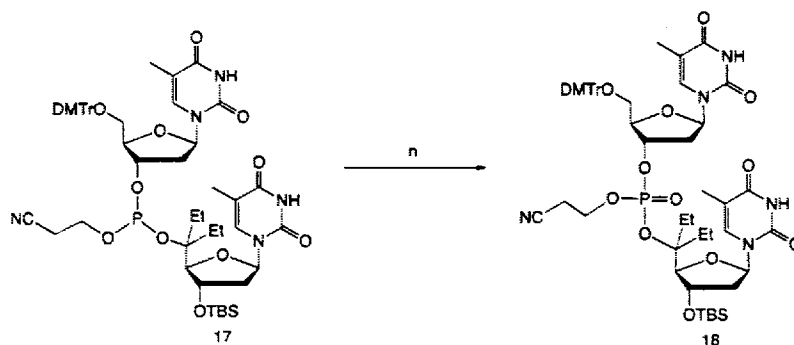
[化48]



[0194] 上記で得られた化合物 16 (283 mg, 0.69 mmol) を無水トルエンで共沸した後、無水アセトニトリル (7 mL) に溶解させ、5' - (4, 4' -ジメトキシトリチル) -チミジン-3' - [(2-シアノエチル) - (N, N-ジイソプロピル)] -ホスホロアミダイト (DMT-dTホスホロアミダイト; 840.3 mg, 1.13 mmol) および5 - (ベンジルチオ) -1H-テトラゾール (BTT; 198.9 mg, 1.03 mmol) を窒素気流下で順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、粗生成物として化合物 17 (1.22 g) を得た。この化合物 17 を精製することなく次の反応に用いた。

[0195] (4-3) 化合物 18 の合成

[0196] [化49]



[0197] 上記で得られた化合物 17 (1.22 g) をアセトニトリル (6.2 mL)

)に溶解させ、tert-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP ; 0.7 mL, 70%水溶液, 5.11 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応終了後に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, メタノール : クロロホルム = 0 : 1 → 1 : 30) により簡易に精製し、粗生成物として化合物18 (979 mg) を得た。

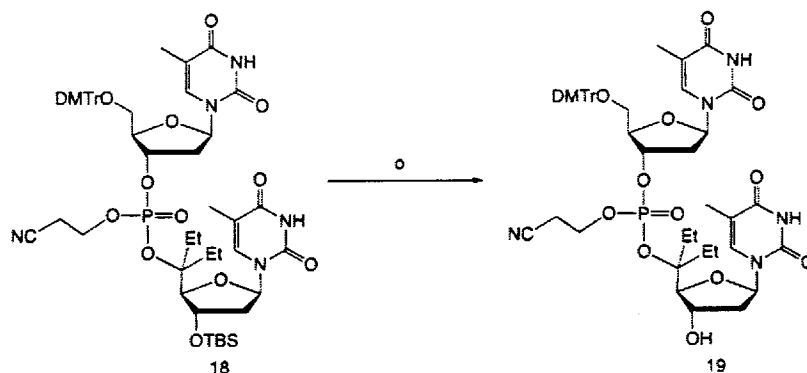
[0198] 得られた化合物18の物性データを表9に示す。

[0199] [表9]

得られた化合物18の物性データ
HRMS (FAB) C ₅₄ H ₇₀ N ₅ O ₁₄ SiP [M] ⁺ としての計算値: 1071.4426, 実測値: 1071.4403.

[0200] (4-4) 化合物19の合成

[0201] [化50]



[0202] 上記で得られた化合物18 (979 mg) を無水テトラヒドロフラン (6.9 mL) に溶解し、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (TEA · 3HF ; 1.1 mL, 6.61 mmol) を0℃で加えた後、室温で16.5時間攪拌した。反応が完結しなかったため、さらにトリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (TEA · 3HF ; 0.6 mL, 3.61 mmol) を0℃で加えた後、室温で6.5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル (30 mL) を加えて溶液を希釈し、2%重曹水で2回、水で1回洗浄した。水層を酢酸エチ

ルで再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ，メタノール：クロロホルム＝0：1→1：30）により精製し、化合物19（425mg，65%（3工程以上））を白色固体として得た。

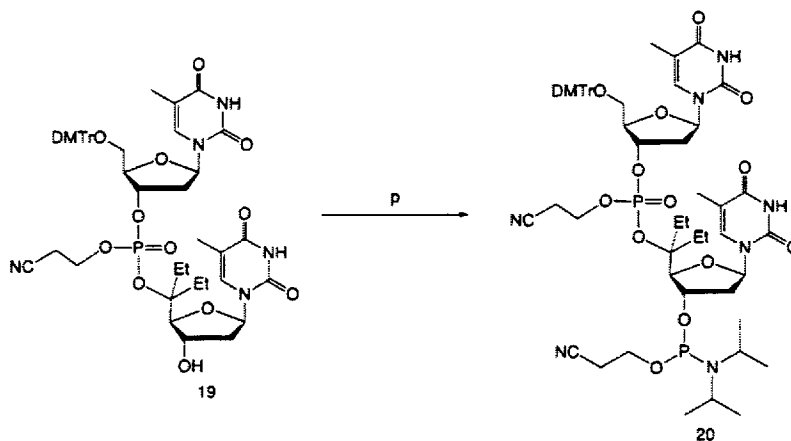
[0203] 得られた化合物19の物性データを表10に示す。

[0204] [表10]

得られた化合物19の物性データ
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.39–1.44 (m, 3H), 1.81–2.85 (m, 14H), 3.36–3.43 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 2.3, 13.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.84–4.33 (m, 4H), 4.64–4.73 (m, 1H), 5.10–5.18 (m, 1H), 6.21–6.31 (m, 1H), 6.35–6.43 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.10–7.63 (m, 11H), 8.20–8.62 (m, 2H); HRMS (FAB) $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_{14}\text{P}$ $[\text{M}]^+$ としての計算値: 957.3561, 実測値: 957.3550.

[0205] (4-5) 化合物20の合成

[0206] [化51]



[0207] 上記で得られた化合物19（393mg，0.41mmol）を無水トルエンで共沸脱水した後、無水アセトニトリル（4.2mL）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA；0.25mL，1.47mmol）と2-シアノエチル-N，N-ジイソプロピルホスホロリダート（ $i\text{Pr}_2\text{NP}(\text{Cl})\text{OC}_2\text{H}_4\text{CN}$ ；0.17mL，0.61mmol）を窒素気流下で順次加え、室温にて2.5時間攪拌した。溶媒を一部減圧留去し、得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂, メタノール : クロロホルム = 0 : 1 → 1 : 35) により精製後、再沈殿 (ペンタン : クロロホルム = 20 : 1) により、化合物 20 (215 mg, 45%) を白色固体として得た。

[0208] 得られた化合物 20 の物性データを表 11 に示す。

[0209] [表11]

得られた化合物 20 の物性データ
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.12–1.35 (m, 12H), 1.40 (s, 3H), 1.74–2.27 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 2.28–2.85 (m, 8H), 3.33–3.67 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.83–4.38 (m, 6H), 4.93–5.08 (m, 1H), 5.08–5.22 (m, 1H), 6.25–6.36 (m, 1H), 6.36–6.45 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 4H), 7.18–7.40 (m, 10H), 7.54 (s, 1H), 8.06–8.22 (br s, 2H); ³¹ P NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ -7.54, -7.14. 139.7, 139.6; HRMS (FAB) C ₅₇ H ₇₃ N ₇ O ₁₅ NaP ₂ [M+Na] ⁺ としての計算値: 1180.4535, 実測値: 1180.4552.

[0210] (実施例 5 : オリゴヌクレオチドの合成および精製)

実施例 1 で作製された化合物 8 をアミダイトブロックとして用い、以下のようにしてオリゴヌクレオチドを合成した。オリゴヌクレオチドを構成する化合物 8 以外の化合物については、特に表記がない限り、Proligo社から購入した。

[0211] 実施例 1 で作製された化合物 8 と、市販の dG (iBu)、dC (Bz) および T のホスホロアミダイトを、アンチセンスオリゴヌクレオチドを構成する化合物として用いた。これらのアミダイトブロックを含む 0.1 M の無水アセトニトリル溶液を調製し、GeneDesign社製 nS-8 Oligonucleotides Synthesizer に仕込み、0.2 μmol のスケールでオリゴ合成をトリチルオン条件で行った。活性化剤には 5-エチルチオ-1H-テトラゾール (ETT) アクチベーター (0.25 M アセトニトリル溶液) を用い、通常ホスホロアミダイト法に従って合成を行った。

[0212] 合成完了後、生成物を、28%アンモニア水溶液を用いて室温下で 1.5 時間処理してカラム担体からの切り出しを行い、次いで 55°C で 24 時間静

置することにより塩基部の脱保護およびリン酸ジエステル部の脱保護を行った。その後、簡易逆相カラム（Waters社製Sep-Pak（登録商標）Plus C18 Environmental Cartridges）により精製し、さらに逆相HPLCにて精製を行った。

[0213] 精製したオリゴヌクレオチドの組成をMALDI-TOF-MS測定により決定した。当該測定にあたり、まず、3-ヒドロキシピコリン酸水溶液（10 mg/mL）とクエン酸二アンモニウム水溶液（1 mg/mL）とを1：1の容量比で混合したマトリックス（1 μL）を乾燥させたアンカーチップ上に、オリゴヌクレオチド水溶液（約50 μM, 1 μL）を載せて再度乾燥させ、その後MALDI-TOF-MS測定を行った。分子量の測定をネガティブモードで行い、オリゴチミジル酸（7mer、9mer、11merおよび13mer）を外部標準として用いた。また、合成したオリゴヌクレオチドの定量を、吸光度測定装置（株式会社島津製作所製SHIMADZU UV-1800）を用いて260 nmにおける紫外外部吸収を測定することで行った。

[0214] （実施例6：二重鎖形成能の評価）

実施例5に記載のようにして、以下の配列のオリゴヌクレオチドを合成および精製した：

5' - d (GCGTTXTTTGCT) - 3' （配列番号1～2）

(1) X = チミジン (T) （配列番号1）

(2) X = 5' - ジメチルチミジン (5' - diMe - T) （配列番号2）

[0215] 上記(2)の配列のオリゴヌクレオチドの合成の際、化合物8を用いて、オリゴヌクレオチドの配列の5'側から数えて5番目にチミジン(T)かつ6番目(「X」)に5' - ジメチルチミジン(5' - diMe - T)を並べた。

[0216] 標的鎖として一本鎖オリゴRNA 5' - r (AGCAAAAACGC) - 3' （配列番号3）および一本鎖オリゴDNA 5' - d (AGCAAAAACGC) - 3' （配列番号4）を用いて、各オリゴヌクレオチドの二重

鎖形成能（結合親和性）を調べた。

[0217] オリゴヌクレオチドの二重鎖形成能を、各種オリゴヌクレオチドと標的鎖とをアニーリング処理して二重鎖を形成させた後、 T_m 値を測定することにより調べた。より詳細には、各オリゴヌクレオチド（終濃度 $4 \mu\text{M}$ ）と塩化ナトリウム（終濃度 100mM ）のリン酸緩衝液（ 10mM , $\text{pH} 7.2$, $130 \mu\text{L}$ ）の混合液を沸騰水中に浴し、室温までゆっくり冷却した。その後、窒素気流下で 5°C まで冷却し、測定を開始した。 $0.5^\circ\text{C}/\text{分}$ で 90°C まで昇温し、 0.5°C 間隔で 260nm における吸光度をプロットした。 T_m 値を中線法により算出し、独立した3回の測定における平均値とした。結果を以下の表12に示す。表12中、一本鎖オリゴRNAに対する結果を「ssRNA」、一本鎖オリゴDNAに対する結果を「ssDNA」に示し、そして各オリゴヌクレオチドの T_m と、人工修飾核酸1塩基当たりの T_m 変動温度（「 $\Delta T_m/\text{mod.}$ 」）とを示す。

[0218] [表12]

配列 (5' - 3')	ssRNA		ssDNA	
	T_m ($^\circ\text{C}$)	$\Delta T_m/\text{mod.}$ ($^\circ\text{C}$)	T_m ($^\circ\text{C}$)	$\Delta T_m/\text{mod.}$ ($^\circ\text{C}$)
d(GCGTTTTTTGCT)	47.4	-	51.6	-
d(GCGTTXTTTGCT)	46.5	-0.9	50.4	-1.2

X=5'-ジメチルチミジン

[0219] 化合物8を用いて合成した5'-ジメチルチミジン含有オリゴヌクレオチドの場合（上記（2））、一本鎖オリゴDNAおよび一本鎖オリゴRNAの両方とも、天然のオリゴヌクレオチド（上記（1））と比べて T_m 値はわずかに低下したのみであり、結合親和性を損なわなかった。

[0220] （実施例7：ヌクレアーゼ耐性能の評価）

実施例5に記載のようにして、以下の10merの配列のオリゴヌクレオチドを合成および精製し、被験オリゴヌクレオチドとして用いた：

5' - T T T T T T T T T X - 3'

(3) X = ホスホロチオエートチミジン (p s - T) (ホスホロチオエート

結合（ヌクレオチド間の結合部位のリン酸基を硫黄化（S化）した）

（４） $X = 5' - \text{ジメチルチミジン} (5' - \text{d i M e} - \text{T})$

[0221] 上記（４）の配列のオリゴヌクレオチドの合成の際、化合物８を用いて、オリゴヌクレオチドの配列の5'側から数えて9番目にチミジン（T）かつ10番目（「X」）に5' - ジメチルチミジン（5' - d i M e - T）を並べた。

[0222] 7. 5 μ M被験オリゴヌクレオチドと10mM塩化マグネシウムを含む50mMトリス塩酸緩衝液（pH8.0）に、2.5 μ g/mLの3' - エキソヌクレアーゼ（*Crotalus adamanteus* venom phosphodiesterase, CAVP）を加え、37°Cでインキュベートした。インキュベーションの開始時（0分）、2.5分後、5分後、10分後、20分後、40分後にそれぞれ10 μ Lずつ試料を取り出し、逆相HPLCで解析し、未切断のオリゴヌクレオチドの割合を算出した。また、評価は独立した3回の測定により導き出した。

[0223] 結果を図1に示す。図1中、黒菱形は上記（３）の結果、そして黒四角は上記（４）の結果を表す。図1から明らかなように、本実施例では、ホスホロチオエート化（PS）オリゴ（上記（３））において、ヌクレアーゼ処理40分後の未切断オリゴヌクレオチドの残存率は約20%以下に低下したのに対し、化合物８を用いて合成した5' - ジメチルチミジン含有オリゴヌクレオチド（上記（４））は、ヌクレアーゼ処理の40分後でも約80%が未切断で残存しており、分解されにくかった。このことから、5' - ジメチル修飾によって、ホスホロチオエート修飾と比べて高いヌクレアーゼ耐性が獲得できることが確認された。

[0224] （実施例8：RNase H活性の評価）

実施例5に記載のようにして、以下の配列のオリゴヌクレオチドを合成および精製し、被験オリゴヌクレオチドとして用いた：

（５） $5' - G_m C_m G_m t t t t t t t t G_m C_m U_m - 3'$ （配列番号5）

（６） $5' - G_m C_m G_m t t t X t t t X G_m C_m U_m - 3'$ （配列番号6）

(7) 5' - G_mC_mG_mtXttXttXG_mC_mU_m-3' (配列番号7)

(8) 5' - G_mC_mG_mU_mU_mU_mU_mU_mU_mU_mU_mU_mG_mC_mU_m-3' (配列番号8)

G_m、C_m、U_m: 2' - O - メチル修飾

t = チミジン

X = 5' - ジメチルチミジン (5' - d i M e - T)

[0225] 上記(6)および(7)の配列のオリゴヌクレオチドの合成の際、化合物8を用いて、各配列中の「tX」の位置(5'側から数えて配列(6)の6番目-7番目および10番目-11番目、ならびに配列(7)の4番目-5番目、7番目-8番目および10番目-11番目)にチミジン(t)と5'-ジメチルチミジン(5'-d i M e - T)とを並べた。

[0226] 50 mM トリス塩酸緩衝液(pH 8.0)と3 mM塩化マグネシウム、10 mMジチオトレイトールを含む混合溶液に、被験オリゴヌクレオチド(60 pmol)とフルオレセインで標識された相補鎖RNA(5'-FAM-r (AGCAAAAAAAAAACGC)-3' (配列番号9)) (300 pmol)とを溶解させた。各試料を65℃まで加熱した後、室温までゆっくり冷却した。3.0ユニットの大腸菌由来RNase Hを各試料に加え、37℃にてインキュベートした。40分後、ホルムアミド/0.1 Mエチレンジアミン四酢酸混合溶液(ホルムアミド:0.1 Mエチレンジアミン四酢酸=14:1(容量比))を試料容積の3倍量加え、反応を停止させた。切断産物は20%変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動によって解析した。なお、各配列の切断率をバンドの蛍光強度比によって、配列(8)の残存率を100%として算出した。結果を以下の表13に示す。

[0227] [表13]

	配列(5)	配列(6)	配列(7)
切断率	96%	95%	59%

[0228] 5'-ジメチルチミジンを3個置きに導入したオリゴヌクレオチド(配列

(6)) は、5'-ジメチルチミジンを含まないオリゴヌクレオチド (配列 (5)) と同程度の切断率を示した。一方、5'-ジメチルチミジンを2個置きに導入したオリゴヌクレオチド (配列 (7)) は、5'-ジメチルチミジンを含まないオリゴヌクレオチド (配列 (5)) と比べるとやや低い切断率を示したが、切断は見られた。これらのことから、5'-ジメチル修飾は、RNase H誘導型アンチセンスオリゴヌクレオチドへの利用も可能であることを確認した。

[0229] (実施例9：アンチセンス活性ならびに肝毒性の評価)

実施例5に記載のようにして、以下の配列のオリゴヌクレオチドを合成および精製し、被験オリゴヌクレオチドとして用いた。被験オリゴヌクレオチドの配列は、NR3C1のアンチセンスとして2種設計した：

ASO1：5'-G[^]T[^]mC[^]t[^]c[^]t[^]t[^]a[^]c[^]c[^]T[^]G[^]G-3' (配列番号10)

ASO2：5'-G[^]T[^]mC[^]t[^]c[^]tX[^]t[^]a[^]c[^]c[^]T[^]G[^]G-3' (配列番号11)

ASO3：5'-A[^]G[^]G[^]t[^]g[^]c[^]t[^]t[^]t[^]g[^]g[^]T[^]mC[^]T-3' (配列番号12)

ASO4：5'-A[^]G[^]G[^]t[^]g[^]c[^]t[^]tX[^]g[^]g[^]T[^]mC[^]T-3' (配列番号13)

a、g、cおよびt=DNA

A=LNA-A、G=LNA-G、mC=LNA-5-メチルシトシン、T=LNA-T

X=5'-ジメチルチミジン (5'-diMe-T)

[^]=ホスホロチオエート結合 (ヌクレオチド間の結合部位のリン酸基を硫黄化 (S化) した)

[0230] 6週齢のマウス (C57BL/6NCrl、雄) の尾静脈に、上記被験オリゴヌクレオチド (20mg/kg) を投与した。コントロールとして生理食塩水を投与した。96時間後、吸入麻酔下 (イソフルラン) で採血を行い

、放血安楽死させた。その後、肝臓を採取し、肝臓重量の測定ならびにRNA抽出（TRIzolでホモジナイズ後、フェノール・クロロホルム抽出）を行った。血液中のアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）およびアラニントランスアミナーゼ（ALT）の活性を自動分析装置（日本電子株式会社製JCA-BM6070）により測定した。また、標的遺伝子NR3C1ならびにハウスキーピング遺伝子GAPDHのmRNA発現量をリアルタイムPCR（使用キット：One Step SYBR PrimeScript RT-PCR Kit（タカラバイオ株式会社製）、プライマー配列：NR3C1 forward (actgtccagcatgccgctaat)（配列番号14）、NR3C1 reverse (gcagtggcttgctgaattcc)（配列番号15）、GAPDH forward (gtgtgaacggatttggccgt)（配列番号16）、GAPDH reverse (gacaagcttcccatctctcgg)（配列番号17））により測定した。

[0231] 得られた結果を図2～図5に示す。図2および図3は、各被験オリゴヌクレオチドを投与した場合ならびに生理食塩水投与の場合の Maus 肝臓中の標的遺伝子NR3C1のmRNA量を示すグラフであり、生理食塩水を投与した場合のmRNA量を100とした場合の相対値にて表す（図2：ASO1およびASO2、ならびに図3：ASO3およびASO4）。図4および図5は、各被験オリゴヌクレオチドを投与した場合ならびに生理食塩水投与の場合の血液中のアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）およびアラニントランスアミナーゼ（ALT）の活性を示すグラフであり、5'-ジメチルチミジンを含まないオリゴヌクレオチド（ASO1またはASO3）投与の場合のALT値およびAST値のそれぞれを100とした場合の相対値にて表す（図4：ASO1およびASO2、ならびに図5：ASO3およびASO4）。

[0232] 図2および図3に示すように、ASO1とASO2の間、ならびにASO3とASO4との間で、RNA発現量はコントロールの生理食塩水投与の場

合と比べて同程度に抑制された。よって、5′-ジメチルチミジンを含むオリゴヌクレオチドは、5′-ジメチルチミジンを含まないオリゴヌクレオチドと比べてアンチセンス活性はほぼ同程度であった。図4および図5に示すように、5′-ジメチルチミジンを用いたASO2およびASO4では、それぞれ5′-ジメチルチミジンを用いないASO1およびASO3と比較して、肝毒性の指標となるASTおよびALTの値を有意に減少させた。このことから、5′-ジメチル修飾によって、アンチセンスオリゴヌクレオチドのアンチセンス活性を損なうことなく肝毒性を減少させることができることが確認された。

[0233] (実施例10: 5′-ジエチル修飾核酸のヌクレアーゼ耐性能の評価)

Xの化合物として化合物20のジエチルチミジン(5′-diEt-T)を用いたこと以外は実施例5に記載のようにして、以下の10merの配列のオリゴヌクレオチドを合成および精製し、被験オリゴヌクレオチドとして用いた:



(9) X=ホスホロチオエートチミジン(pS-T)(ホスホロチオエート結合(ヌクレオチド間の結合部位のリン酸基を硫黄化(S化)した))

(10) X=5′-ジメチルチミジン(5′-diMe-T)

(11) X=5′-ジエチルチミジン(5′-diEt-T)

[0234] 上記(10)または(11)の配列のオリゴヌクレオチドの合成の際、化合物8または20を用いて、オリゴヌクレオチドの配列の5′側から数えて9番目にチミジン(T)かつ10番目(「X」)に5′-ジメチルチミジン(5′-diMe-T)または5′-ジエチルチミジン(5′-diEt-T)を並べた。

[0235] 7. 5 μM被験オリゴヌクレオチドと10 mM塩化マグネシウムを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH8.0)に、3.0 μg/mLの3′-エキソヌクレアーゼ(Crotalus adamanteus venom phosphodiesterase, CAVP)を加え、37°Cでインキュベートした。インキュベーションの開始時(0分

）、2. 5分後、5分後、10分後、20分後、40分後にそれぞれ10 μ Mずつ試料を取り出し、逆相HPLCで解析し、未切断のオリゴヌクレオチドの割合を算出した。また、評価は独立した3回の測定により導き出した。

[0236] 結果を図6に示す。図6中、黒丸は上記(9)の結果(PS)、黒三角は上記(10)の結果(5'-diMeT)、そして白菱形は上記(11)の結果(5'-diEtT)を表す。図6から明らかなように、本実施例では、ホスホロチオエート化(PS)オリゴ(上記(9))において、ヌクレアーゼ処理20分以降で未切断オリゴヌクレオチドの残存率が約20%以下に低下したのに対し、化合物20を用いて合成した5'-ジエチルチミジン含有オリゴヌクレオチド(上記(11))は、化合物8を用いて合成した5'-ジメチルチミジン含有オリゴヌクレオチド(上記(10))と同様に、ヌクレアーゼ処理の40分後でも約60%が未切断で残存しており、分解されにくかった。このことから、5'-ジメチル修飾だけでなく、5'-ジエチル修飾によっても、ホスホロチオエート修飾と比べて高いヌクレアーゼ耐性が獲得できることが確認された。

[0237] (実施例11: 5'-ジエチル修飾核酸の二重鎖形成能の評価)

Xの化合物として化合物20のジエチルチミジン(5'-diEt-T)を用いたこと以外は実施例5に記載のようにして、以下の配列のオリゴヌクレオチドを合成および精製し、被験オリゴヌクレオチドとして用いた:

(12) 5'-d(GCGTTTTTTTGCT)-3' (配列番号1)

(13) 5'-d(GCGTTXTTTTGCT)-3' (配列番号18)

(14) 5'-d(GCGTTXTXTGCT)-3' (配列番号19)

配列(13)および(14)中のXは、5'-ジエチルチミジン(5'-diEt-T)である。

[0238] 上記(13)の配列のオリゴヌクレオチドの合成の際、化合物20を用いて、オリゴヌクレオチドの配列の5'側から数えて5番目にチミジン(T)かつ6番目('X')に5'-ジエチルチミジン(5'-diEt-T)を並べた。上記(14)の配列のオリゴヌクレオチドについては、5'側から

数えて5番目と7番目にチミジン（T）かつ6番目と8番目（「X」）に5'-ジエチルチミジン（5'-diEt-T）を並べた。

[0239] 標的鎖として一本鎖オリゴRNA 5'-r（AGCAAAAACGC）-3'（配列番号3）および一本鎖オリゴDNA 5'-d（AGCAAAAACGC）-3'（配列番号4）を用いて、各オリゴヌクレオチドの二重鎖形成能（結合親和性）を調べた。

[0240] オリゴヌクレオチドの二重鎖形成能を、上記の実施例6と同様に評価した。結果を以下の表14に示す。表14中、一本鎖オリゴRNAに対する結果を「ssRNA」、一本鎖オリゴDNAに対する結果を「ssDNA」に示し、そして各オリゴヌクレオチドの T_m と、人工修飾核酸1塩基当たりの T_m 変動温度（「 $\Delta T_m/mod.$ 」）とを示す。

[0241] [表14]

配列(5'-3')	ssRNA		ssDNA	
	T_m (°C)	$\Delta T_m/mod.$ (°C)	T_m (°C)	$\Delta T_m/mod.$ (°C)
d(GCGTTTTTTGCT)	45.8	-	49.8	-
d(GCGTTXTTTGCT)	43.8	-2.0	47.8	-2.0
d(GCGTTXTXTGCT)	43.0	-1.4	43.6	-3.1

X=5'-ジエチルチミジン

[0242] 化合物20を用いて合成した5'-ジエチルチミジン含有オリゴヌクレオチドの場合（上記（13）および（14））、一本鎖オリゴDNAおよび一本鎖オリゴRNAとも、天然のオリゴヌクレオチド（上記（12））と比べて T_m 値はわずかに低下したのみであり、結合親和性を損なわなかった。5'-ジエチルチミジンの量を増やした場合、特にRNAに対する二重鎖形成能が損なわれなかった。

産業上の利用可能性

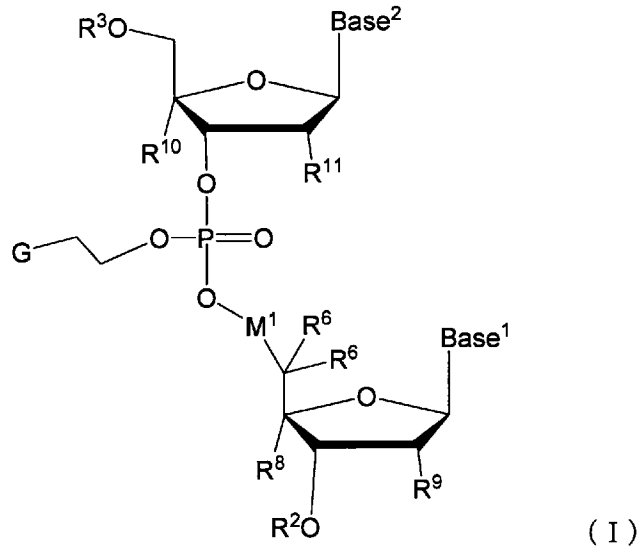
[0243] 本発明によれば、ホスホロチオエート修飾核酸の代替とすることが可能な新規な5'位修飾ヌクレオシドおよびそれを用いたヌクレオチドが提供される。本発明の5'位修飾ヌクレオシドはまた、その製造においてジアステレ

オマーの分離工程を必要としないため、工業的生産性にも優れている。本発明の5'位修飾ヌクレオシドを用いて得られるオリゴヌクレオチドは、例えば、核酸医薬への素材として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 以下の式 (I) で表される化合物またはその塩：

[化1]



(式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、核酸合成の水酸基の保護基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から7のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から7のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していても

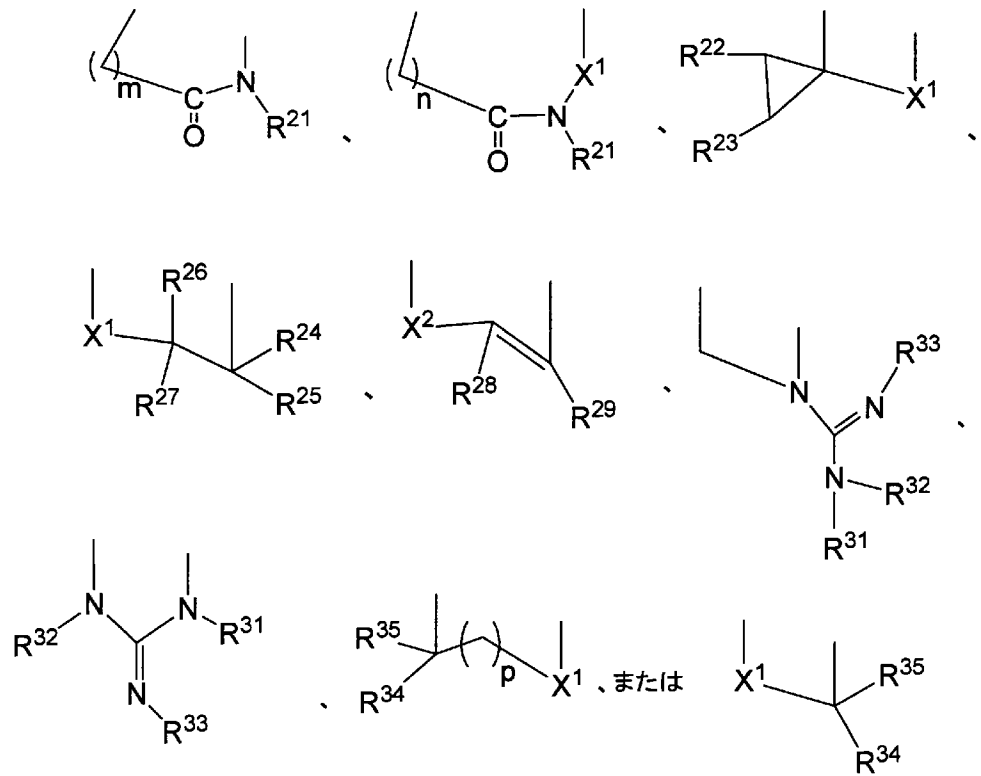
よくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいアシル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいシリル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいリン酸基、核酸合成の保護基で保護されたリン酸基、 $-P(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を表す] を表し、

R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^8 は水素原子でありかつ R^9 は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって以下の式：

[化2]



[式中、

R^{21} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q1}-$ [式中、 $q1$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるい

は核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は0から2の整数であり；

n は0から1の整数であり；

p は0から1の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

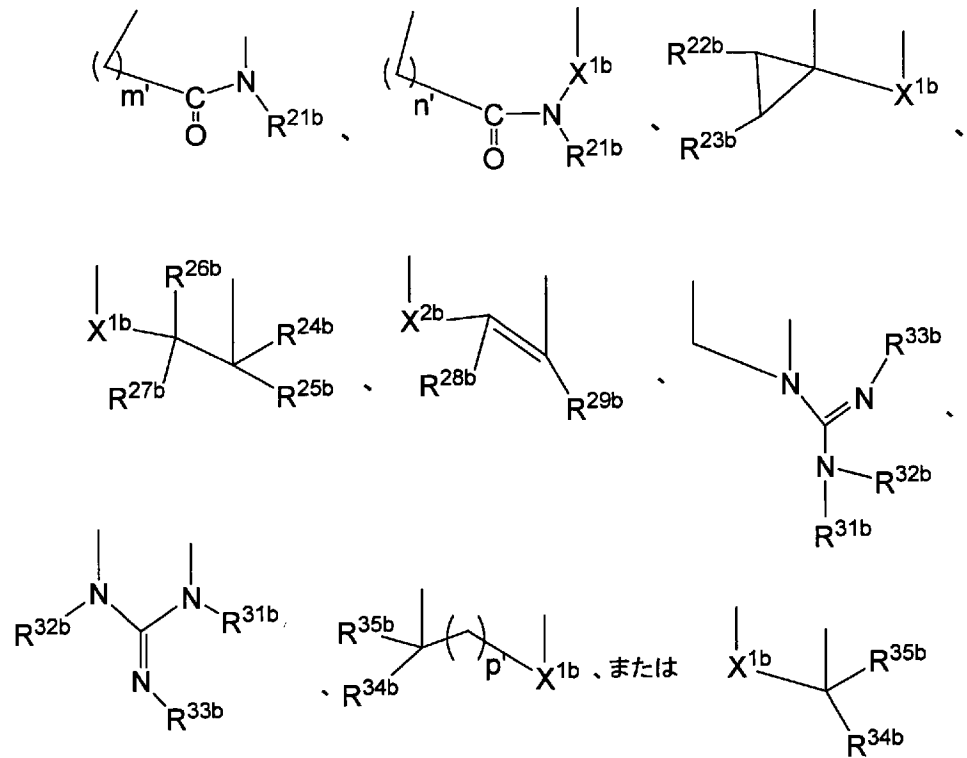
X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式：

[化3]



[式中、

R^{21b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b} および R^{23b} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q2}-$ [式中、 $q2$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あ

るいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は0から2の整数であり；

n' は0から1の整数であり；

p' は0から1の整数であり；

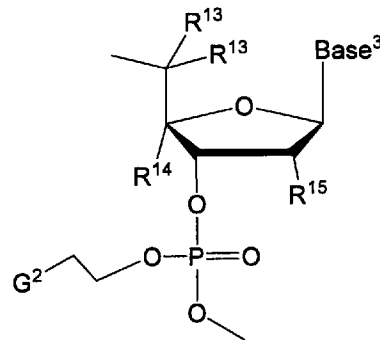
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[化4]



[式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

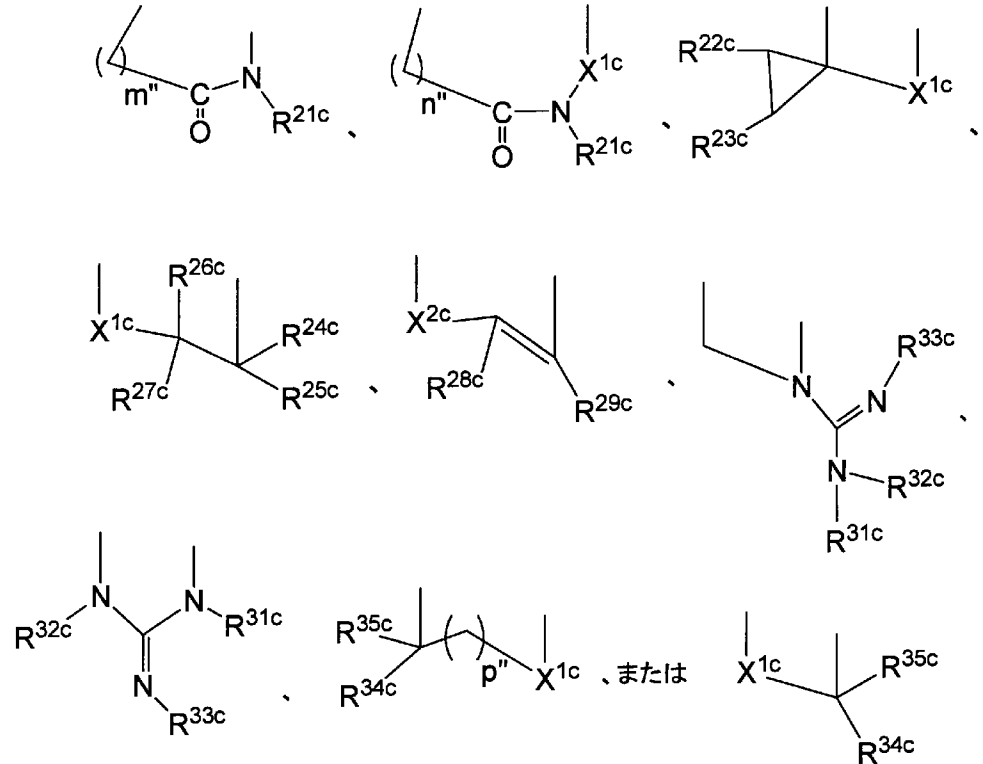
R^{13} は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^{14} は水素原子でありかつ R^{15} は水素原子、ハロゲン原子；炭素

数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12c}$ [式中、 R^{12c} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{14} および R^{15} は一緒になって以下の式：

[化5]



[式中、

R^{21c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 2 から 6 のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を 1 以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数 3 から 10 のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を 1 以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでもよい炭素数 3 から 12 のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22c} および R^{23c} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子

を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

$R^{22\circ}$ および $R^{23\circ}$ は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_3}-$ [式中、 q_3 は2から5の整数である] を表し；

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は一緒になって、 $=C(R^{36\circ})R^{37\circ}$ [式中、 $R^{36\circ}$ および $R^{37\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

$R^{26\circ}$ および $R^{27\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

$R^{28\circ}$ は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

$R^{29\circ}$ は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭

素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c} 、 R^{32c} 、および R^{33c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34c} および R^{35c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m'' は 0 から 2 の整数であり；

n'' は 0 から 1 の整数であり；

p'' は 0 から 1 の整数であり；

X^{1c} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2c} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す)。

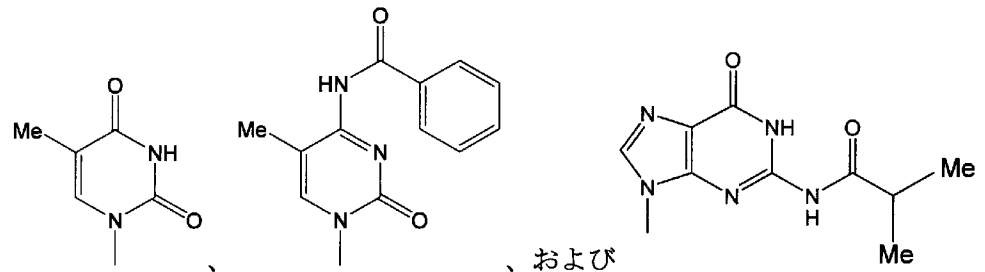
[請求項2] 前記式 (1) において、 M^1 が単結合である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

[請求項3] 前記式 (1) において、前記 $Base^1$ および前記 $Base^2$ が、それぞれ独立して、6-アミノプリン-9-イル基、2, 6-ジアミノプリン-9-イル基、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル基、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル基、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル基、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル基、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル基、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル基、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル基、2, 6-ジクロロプリン-9-イル基、6-メルカプトプリン-9-イル基、2-オキソ-4-アミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、4-アミノ-2-オキソ-5-フルオロ-1, 2-ジヒドロピリミ

ジン-1-イル基、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メトキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メルカプト-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ヒドロキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、または4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基である、請求項2に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] 前記式(1)において、前記Base¹および前記Base²が、それぞれ独立して以下の式：

[化6]



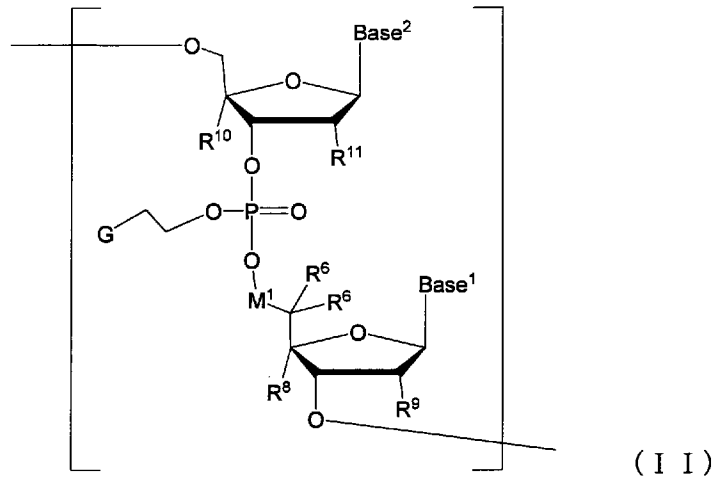
からなる群から選択される基である、請求項2に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] 前記式(1)において、R⁶がメチル基またはエチル基である、請求項2から4のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[請求項6] 前記式(1)において、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がすべて水素原子である、請求項2から5のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[請求項7] 以下の式(11)で表されるヌクレオシド構造を少なくとも1つ含有するオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩：

[化7]



(式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

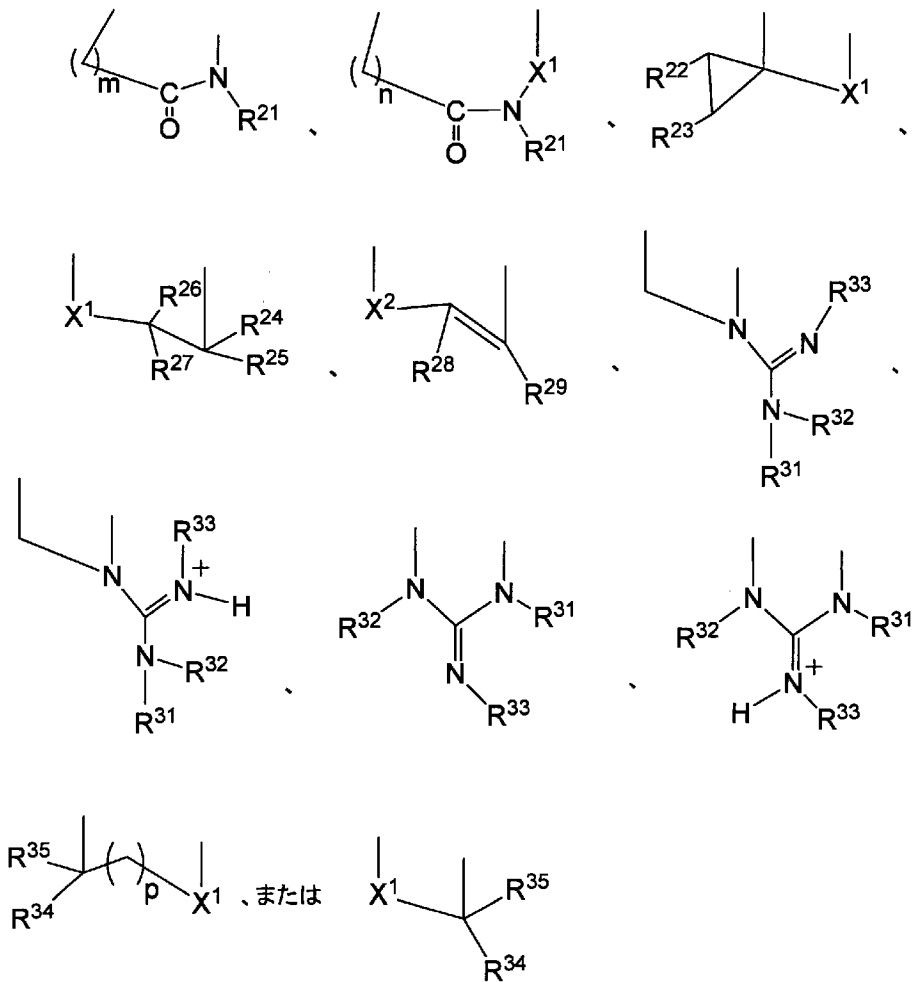
Gはシアノ基またはニトロ基であり、

R⁶は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R⁸は水素原子でありかつR⁹は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-OR¹² [式中、R¹²は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R⁸およびR⁹は一緒になって以下の式：

[化8]



[式中、

R^{21} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていても

よく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q1}-$ [式中、 $q1$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基

で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は0から2の整数であり；

n は0から1の整数であり；

p は0から1の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

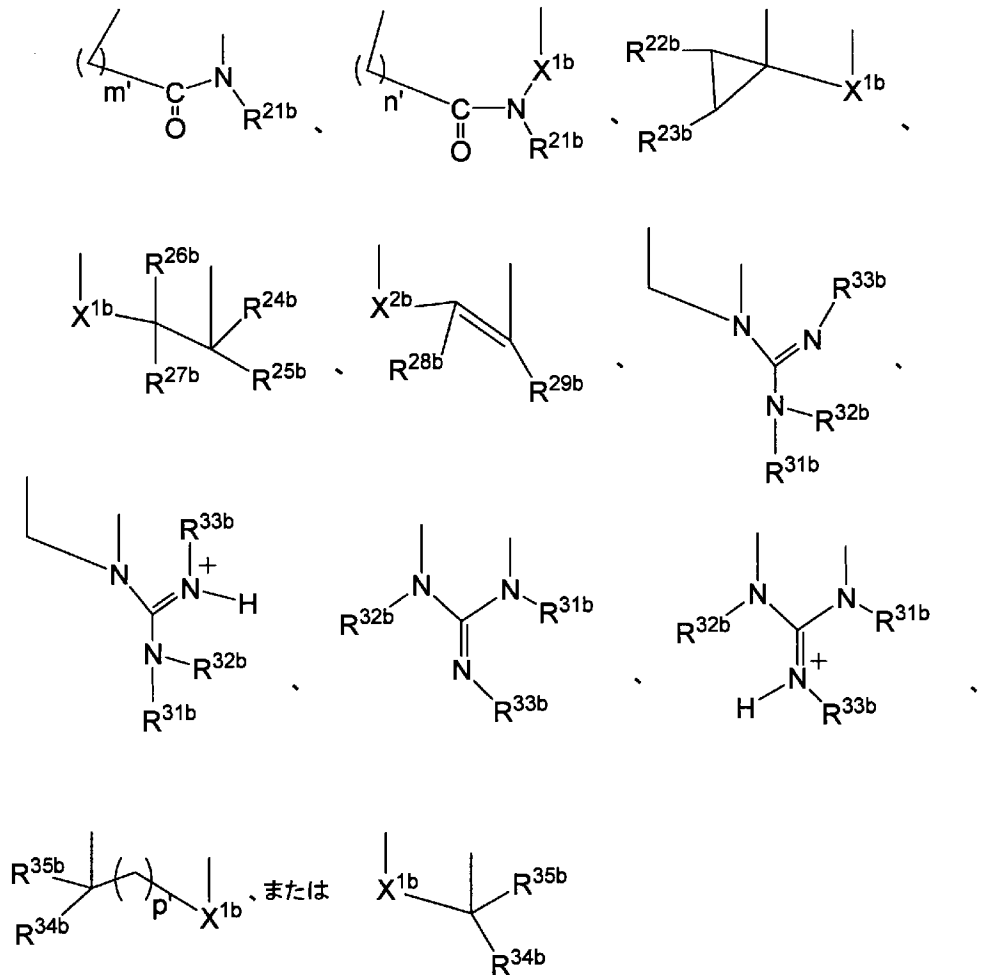
X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式：

[化9]



[式中、

R^{21b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b} および R^{23b} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていて

もよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q2}-$ [式中、 $q2$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基

で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は0から2の整数であり；

n' は0から1の整数であり；

p' は0から1の整数であり；

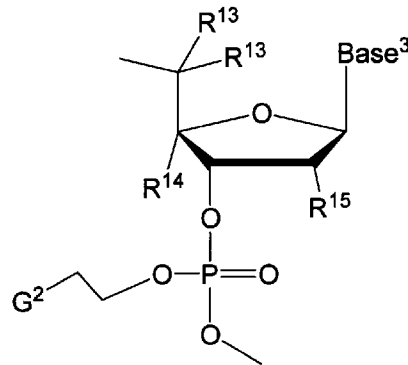
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[化10]



[式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

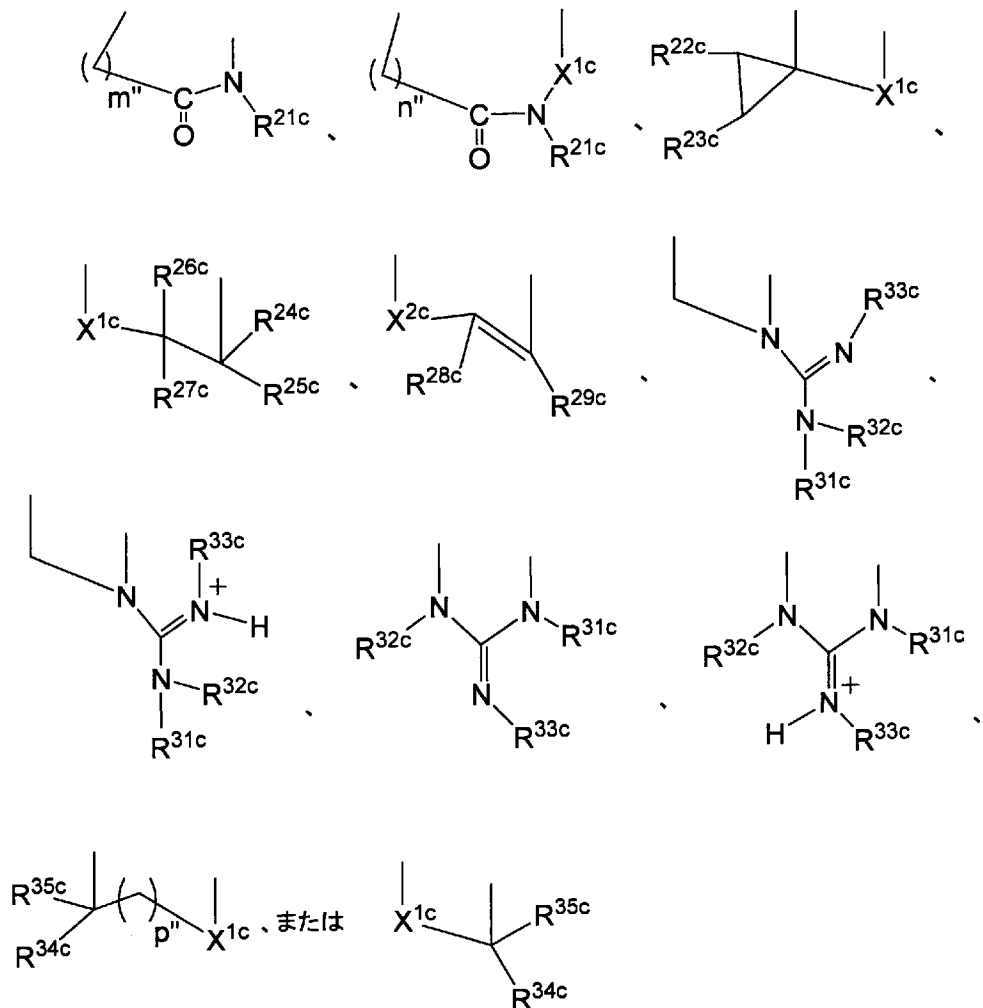
G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

R¹³は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R¹⁴は水素原子でありかつR¹⁵は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または-O R^{12c} [式中、R^{12c}は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R¹⁴およびR¹⁵は一緒になって以下の式：

[化11]



[式中、

R^{21c}は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2か

ら6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

$R^{22\circ}$ および $R^{23\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

$R^{22\circ}$ および $R^{23\circ}$ は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_3}-$ [式中、 q_3 は2から5の整数である] を表し；

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は一緒になって、 $=C(R^{36\circ})R^{37\circ}$ [式中、 $R^{36\circ}$ および $R^{37\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

$R^{26\circ}$ および $R^{27\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数

1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、または炭素数 1 から 6 の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は 0 から 2 の整数であり；

n は 0 から 1 の整数であり；

p は 0 から 1 の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す)。

[請求項8] 前記式 (I I) において、 M^1 が単結合である、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩。

[請求項9] 前記式 (I I) において、 R^6 がメチル基またはエチル基である、請求項 8 に記載のオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩。

[請求項10] 前記式 (I I) において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} がすべて水

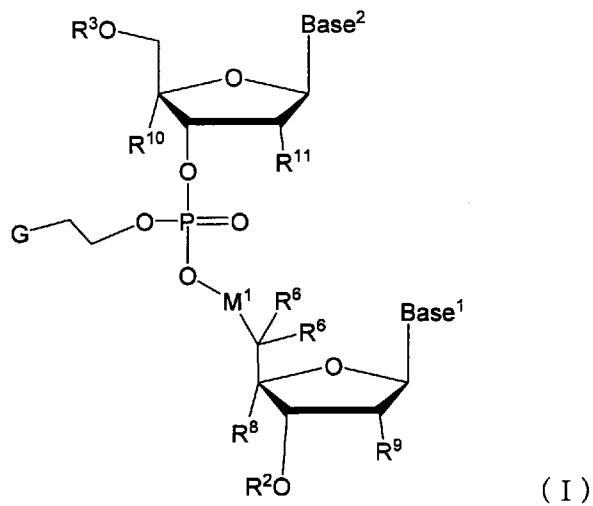
素原子である、請求項8または9に記載のオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩。

[請求項11] 請求項7に記載のオリゴヌクレオチドまたはその薬理学上許容される塩の製造方法であって、

以下の式(1)で表される化合物またはその薬理学上許容される塩

:

[化12]



(式中、

Base¹およびBase²はそれぞれ独立して、 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、ここで、該 α 群は、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、炭素数1から6の直鎖アルキル基、炭素数1から6の直鎖アルコキシ基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、炭素数1から6の直鎖アルキルチオ基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖アルキルアミノ基、核酸合成の保護基で保護されたアミノ基、およびハロゲン原子からなり、

Gはシアノ基またはニトロ基であり、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、核酸合成の水酸

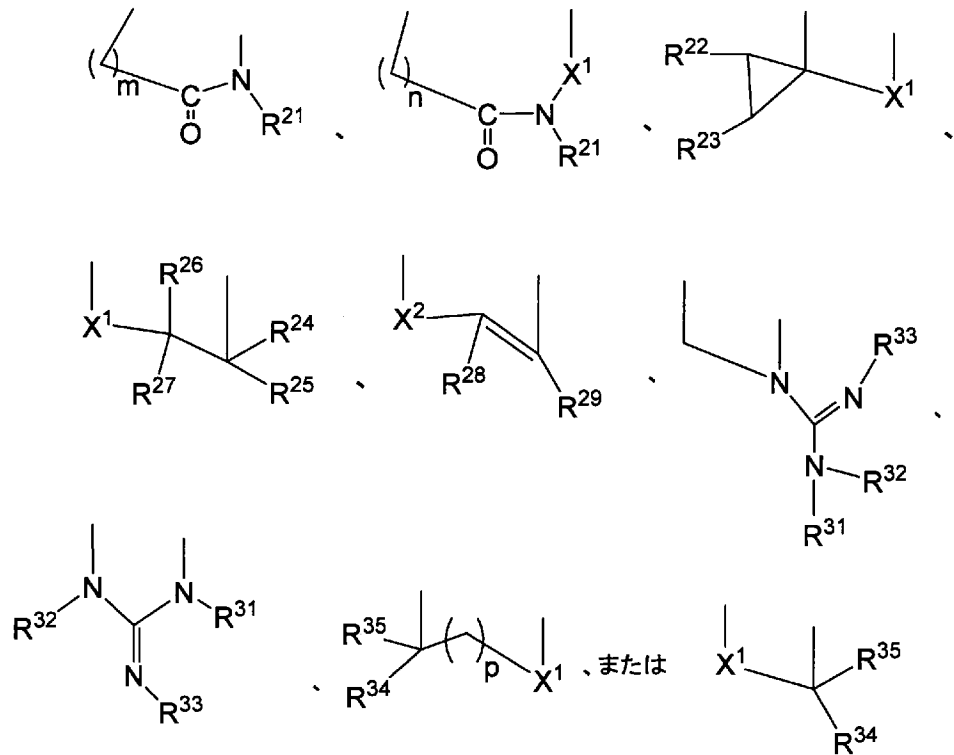
基の保護基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から7のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から7のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいアシル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいシリル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいリン酸基、核酸合成の保護基で保護されたリン酸基、 $-P(R^4)R^5$ [式中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を表す] を表し、

R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^8 は水素原子でありかつ R^9 は水素原子、ハロゲン原子；炭素数1から6の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数1から6の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12}$ [式中、 R^{12} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^8 および R^9 は一緒になって以下の式：

[化13]



[式中、

R^{21} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22} および R^{23} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q1}-$ [式中、 $q1$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24} および R^{25} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24} および R^{25} は一緒になって、 $=C(R^{36})R^{37}$ [式中、 R^{36} および R^{37} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26} および R^{27} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あるい

は核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34} および R^{35} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m は 0 から 2 の整数であり；

n は 0 から 1 の整数であり；

p は 0 から 1 の整数であり；

X^1 は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

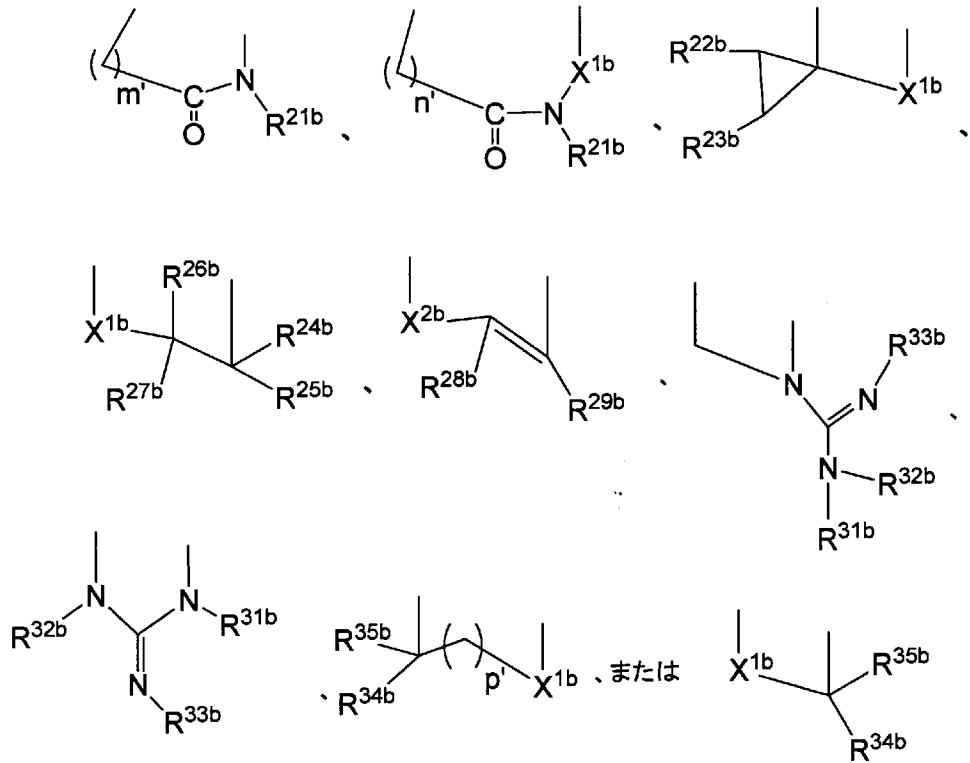
X^2 は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

R^{10} は水素原子でありかつ R^{11} は水素原子、ハロゲン原子；炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12b}$ [式中、 R^{12b} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{10} および R^{11} は一緒になって以下の式：

[化14]



[式中、

R^{21b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数2から6のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から10のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22b} および R^{23b} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

R^{22b} および R^{23b} は一緒になって、 $-(CH_2)_{q2}-$ [式中、 $q2$ は2から5の整数である] を表し；

R^{24b} および R^{25b} は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

R^{24b} および R^{25b} は一緒になって、 $=C(R^{36b})R^{37b}$ [式中、 R^{36b} および R^{37b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

R^{26b} および R^{27b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{28b} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

R^{29b} は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31b} 、 R^{32b} 、および R^{33b} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、あ

るいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34b} および R^{35b} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m' は0から2の整数であり；

n' は0から1の整数であり；

p' は0から1の整数であり；

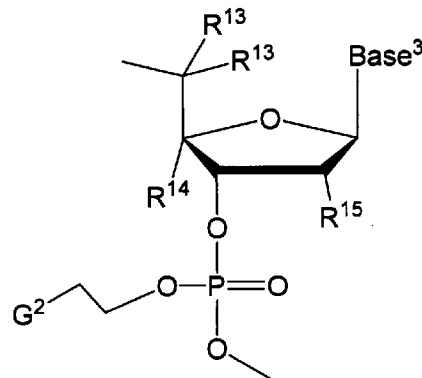
X^{1b} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2b} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表し、

M^1 は単結合であるか、または以下の式：

[化15]



[式中、

$Base^3$ は、該 α 群から選択される任意の置換基を1以上有していてもよいプリン-9-イル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を表し、

G^2 はシアノ基またはニトロ基であり、

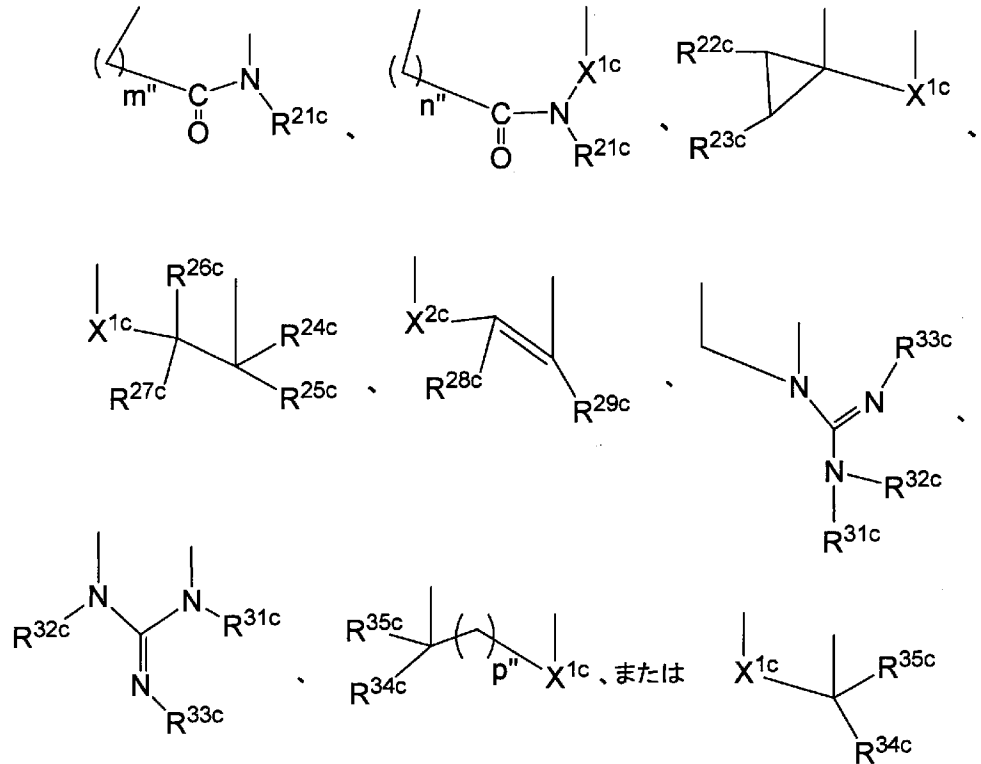
R^{13} は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1または2のアルキル基であり、

R^{14} は水素原子でありかつ R^{15} は水素原子、ハロゲン原子；炭素

数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基で置換されていてもよい炭素数 1 から 6 の直鎖アルコキシ基；または $-OR^{12c}$ [式中、 R^{12c} は水素原子、または核酸合成の水酸基の保護基である] であるか、あるいは

R^{14} および R^{15} は一緒になって以下の式：

[化16]



[式中、

R^{21c} は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 2 から 6 のアルケニル基、該 α 群から選択される任意の置換基を 1 以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数 3 から 10 のアリール基、該 α 群から選択される任意の置換基を 1 以上有していてもよくそしてヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数 3 から 12 のアリール部分を有するアラルキル基、または核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{22c} および R^{23c} は、それぞれ独立して、水素原子；ヘテロ原子

を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール基で置換されていてもよく、かつ分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；またはヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3から12のアリール部分を有するアラルキル基；であるか、あるいは

$R^{22\circ}$ および $R^{23\circ}$ は一緒になって、 $-(CH_2)_{q_3}-$ [式中、 q_3 は2から5の整数である] を表し；

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子；水酸基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基；分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基；アミノ基；および核酸合成の保護基で保護されたアミノ基；からなる群から選択される基であるか、あるいは、

$R^{24\circ}$ および $R^{25\circ}$ は一緒になって、 $=C(R^{36\circ})R^{37\circ}$ [式中、 $R^{36\circ}$ および $R^{37\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、核酸合成の保護基で保護された水酸基、メルカプト基、核酸合成の保護基で保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基、炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基、炭素数1から6のシアノアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルアミノ基を表す] を表し；

$R^{26\circ}$ および $R^{27\circ}$ は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

$R^{28\circ}$ は、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルコキシ基、または炭素数1から6の直鎖または分岐鎖アルキルチオ基であり；

$R^{29\circ}$ は、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数1から6のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭

素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、あるいは核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

R^{31c} 、 R^{32c} 、および R^{33c} は、それぞれ独立して、水素原子、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、あるいは核酸合成のアミノ基の保護基であり；

R^{34c} および R^{35c} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基、分岐または環を形成していてもよい炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、アミノ基、または核酸合成の保護基で保護されたアミノ基であり；

m'' は 0 から 2 の整数であり；

n'' は 0 から 1 の整数であり；

p'' は 0 から 1 の整数であり；

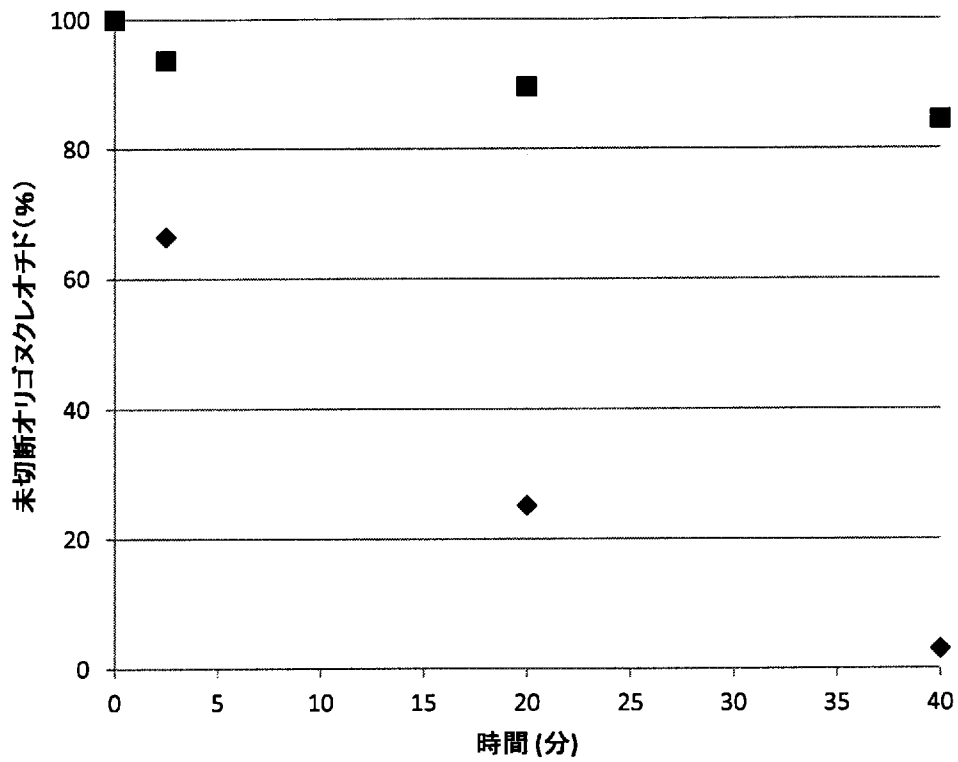
X^{1c} は、酸素原子、硫黄原子、またはアミノ基であり；そして

X^{2c} は酸素原子または硫黄原子である]

で表される二価の基を表す)

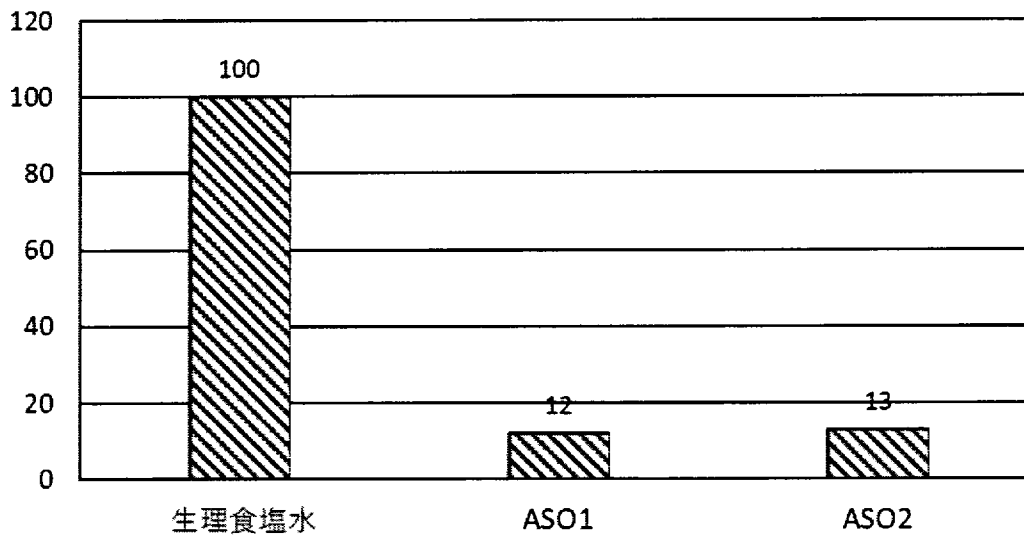
を用いてオリゴヌクレオチドを合成する工程を包含する、方法。

[図1]



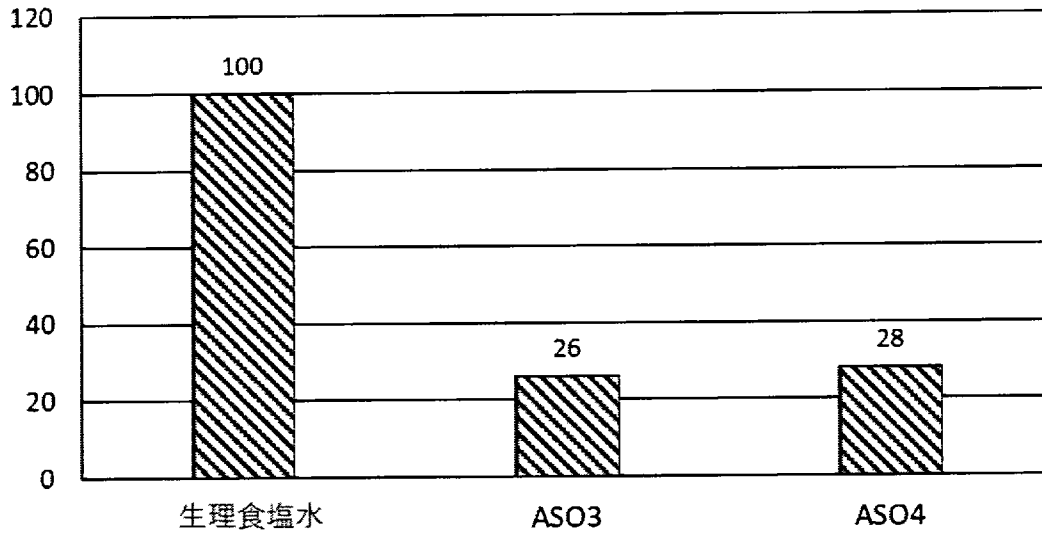
[図2]

アンチセンス効果 (生理食塩水投与群を100とした場合)



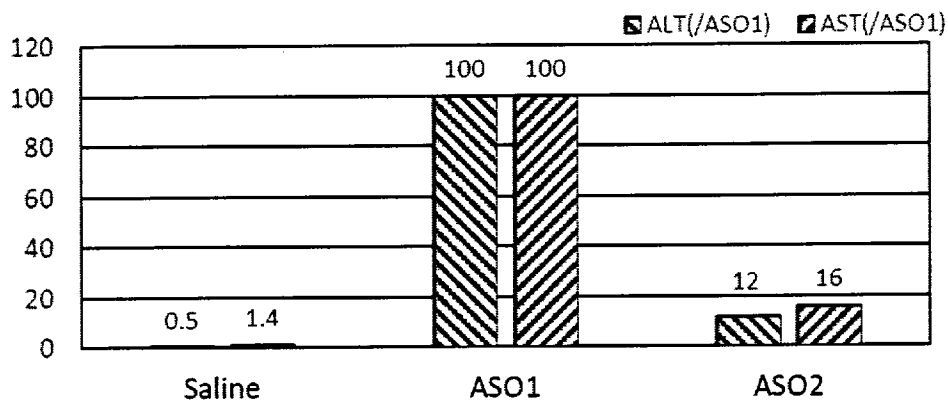
[図3]

アンチセンス効果（生理食塩水投与群を100とした場合）



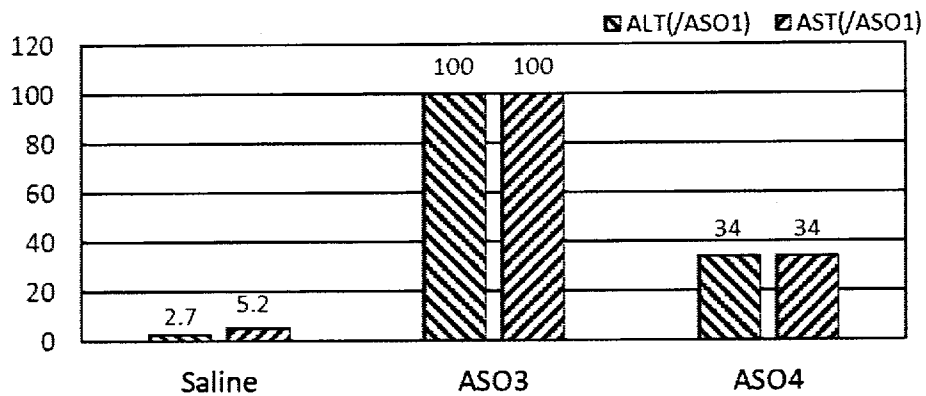
[図4]

ALTとASTの値（ASO1を投与した群を100とした場合）

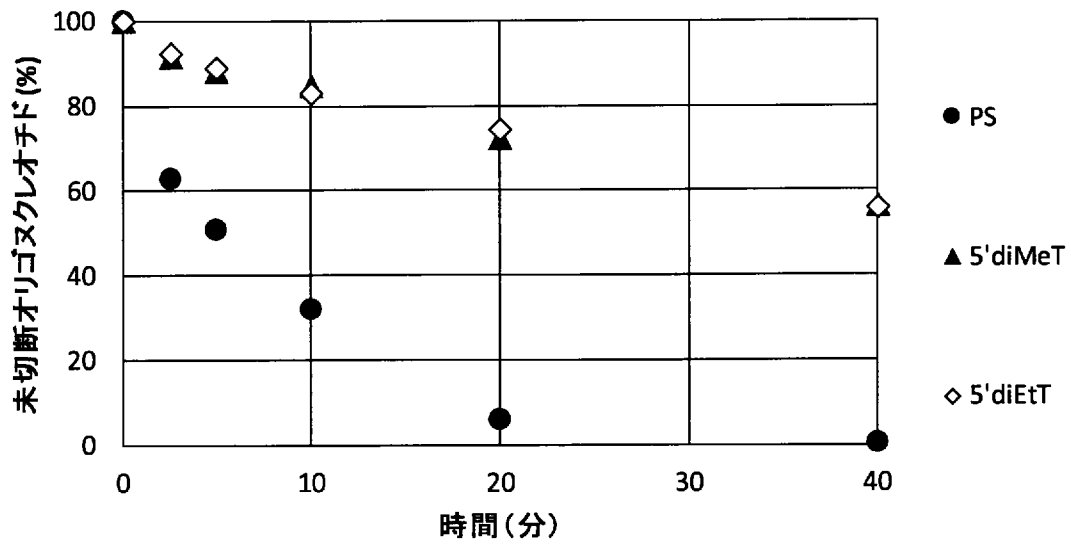


[図5]

ALTとASTの値（ASO3を投与した群を100とした場合）



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/005095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H 21/04(2006.01)i; C12N 15/113(2010.01)i FI: C07H21/04 Z ZNA; C07H21/04 A; C07H21/04 B; C12N15/113 Z According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H21/04; C12N15/113 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-506842 A (UAB RESEARCH FOUNDATION) 10.03.2005 (2005-03-10) entire text	1-11
A	KEL'IN, A. V. et al, "Structural Basis of Duplex Thermodynamic Stability and Enhanced Nuclease Resistance of 5'-C-Methyl Pyrimidine-Modified Oligonucleotides", Journal of Organic Chemistry, 2016, vol. 81, no. 6, pp. 2261-2279, Scheme 1 scheme 1	1-11
A	HASSAN, A. E. et al, "6-Methylpurine derived sugar modified nucleosides: Synthesis and evaluation of their substrate activity with purine nucleoside phosphorylases", Bioorganic Chemistry, 2016, vol. 65, no. 1, pp. 9-16, abstract, fig. 1, table 1 abstract, fig. 1, table 1	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 April 2020 (02.04.2020)		Date of mailing of the international search report 14 April 2020 (14.04.2020)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/005095

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2005-506842 A	10 Mar. 2005	US 2003/0228576 A1 WO 2003/035012 A2 EP 1444335 A2	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07H 21/04(2006.01)i; C12N 15/113(2010.01)i FI: C07H21/04 Z ZNA; C07H21/04 A; C07H21/04 B; C12N15/113 Z		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07H21/04; C12N15/113 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); CPlus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2005-506842 A (ユーエイピー リサーチ ファンデーション) 10.03.2005 (2005-03-10) 全文	1-11
A	KEL'IN, A.V. et al, Structural Basis of Duplex Thermodynamic Stability and Enhanced Nuclease Resistance of 5'-C-Methyl Pyrimidine-Modified Oligonucleotides, Journal of Organic Chemistry, 2016, Vol.81, No.6, pp.2261-2279, Scheme 1 Scheme 1	1-11
A	HASSAN, A.E. et al, 6-Methylpurine derived sugar modified nucleosides: Synthesis and evaluation of their substrate activity with purine nucleoside phosphorylases, Bioorganic Chemistry, 2016, Vol.65, No.1, pp.9-16, Abstract, Fig.1, Table 1 Abstract, Fig.1, Table 1	1-11
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 02.04.2020	国際調査報告の発送日 14.04.2020	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 三上 晶子 4P 4042 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/005095

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2005-506842 A	10.03.2005	US 2003/0228576 A1	
		WO 2003/035012 A2	
		EP 1444335 A2	
