

モルフォリノ核酸の立体選択的合成を指向したジメチルアミノホスホクロリデートモノマーの立体選択的合成

(東京理科大¹・日本新薬株式会社²) ○犬竹 隆一¹・長谷川 寛直²・鶴崎 大樹¹・佐藤 一樹¹・和田 猛¹

Stereocontrolled synthesis of dimethylamino phosphorochloridate monomers for the synthesis of stereopure PMOs (¹*Department of Medicinal and Life Sciences, Tokyo University of Science,* ²*Discovery Research Laboratories, Nippon Shinyaku Co.*) ○Ryuichi Inutake,¹ Hironao Hasegawa,² Taiki Tsurusaki,¹ Kazuki Sato,¹ Takeshi Wada¹

We investigated a stereoselective synthesis of morpholino nucleoside 5'-dimethylamino phosphorochloridate monomers, which are key compounds for the stereocontrolled synthesis of PMOs by the oxazaphosphoridine method. We conceived a new synthetic strategy involving the condensation of the desired amine component via an aryl phosphite intermediate. Employing the new synthetic strategy, we successfully synthesized the phosphorochloridate monomers with a high stereoselectivity exceeding 93:7 diastereomeric ratio. This method was applicable for four kinds of nucleobases. The resultant phosphorochloridate monomers are useful for the synthesis of stereopure PMO, offering potential solutions to current challenges associated with PMO drug development.

Keywords : *Oligonucleotide Therapeutics; Antisense Oligonucleotide; Morpholino Nucleotide; Oxazaphosphoridine Method; Stereocontrolled Synthesis*

モルフォリノ核酸 (Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer, PMO) は、高い二重鎖形成能、生体内での安定性を有する有用なアンチセンス医薬分子である。その一方で、リン原子が不斉中心となっており、現在上市されている PMO 医薬は、数百万～数億立体異性体の混合物である。PMO は、他のリン原子修飾核酸類縁体と同様に、立体異性体間で性質が異なることが予想される。そのため、PMO のさらなる性質改善には、立体選択合成法の確立が必要不可欠である。本研究では、PMO 合成に用いられるジメチルアミノホスホクロリデートモノマーの立体選択的合成法の開発を行った。モノマーの立体選択的合成に際し、オキサザホスホリジン法を適用した。酸性度の高いフェノール誘導体を縮合させたアリアルホスファイトを経由することでホスホロアミダイト構造を立体選択的に合成し、それに続く酸化的塩素化により、モノマーをジアステレオマー比 93:7 以上の高い立体選択性で合成した。その詳細について報告する。

