

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 586**

51 Int. Cl.:

C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2003 E 10011213 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2354148**

54 Título: **Análogos de nucleósidos y derivado de oligonucleótido que comprende un análogo de nucleótido del mismo**

30 Prioridad:

13.02.2002 JP 2002035706

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2013

73 Titular/es:

**IMANISHI, TAKESHI (100.0%)
2-18, Chiyogaoka 2-chome
Nara-shi, Nara 631-0045, JP**

72 Inventor/es:

IMANISHI, TAKESHI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 586 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de nucleósidos y derivado de oligonucleótido que comprende un análogo de nucleótido del mismo

Campo técnico

- 5 Esta invención se refiere a análogos de oligonucleótidos que tienen una excelente actividad antisentido o antígena, o tienen una excelente actividad como fármacos para la detección de genes particulares o cebadores para iniciar la amplificación de genes particulares, y que son útiles como materiales para diferentes sustancias fisiológicamente activas o bioactivas y productos farmacéuticos, como materiales funcionales para el ARNi y señuelos de oligonucleótidos bicatenarios, como materiales funcionales para chips de ADN y balizas moleculares dirigidas a ácidos nucleicos monocatenarios tales como ADNc, como materiales funcionales para usos en diferentes métodos antisentido (incluyendo ribozimas y ADNzimas) o métodos antígenos, y como materiales para análisis de alta sensibilidad de componentes en pequeñas cantidades in vivo, por combinación con sustancias fluorescentes o luminiscentes. La invención también se refiere a análogos de nucleósidos, que son productos intermedios para la producción de análogos de oligonucleótidos.

Antecedentes de la técnica

- 15 En 1978, se describió por primera vez que moléculas antisentido inhibían la infección por el virus influenza. Desde entonces, han surgido informes de que moléculas antisentido también inhibían la expresión de oncogenes y la infección de SIDA. Puesto que los oligonucleótidos antisentido controlan específicamente la expresión de genes indeseables, se han convertido en uno de los campos más prometedores como medicamentos en los últimos años.

- 20 El método antisentido se basa en el concepto de controlar una serie de etapas de flujo de información del llamado dogma central, ADN → ARNm → proteína, mediante el uso de un oligonucleótido antisentido.

- Sin embargo, cuando se aplicó un oligonucleótido de tipo natural como una molécula antisentido a este método, surgieron problemas tales como que sufría hidrólisis por las enzimas presentes in vivo, y su permeabilidad en la membrana celular no era muy alta. Para resolver estos problemas, se han sintetizado numerosos derivados de ácidos nucleicos, y se han estudiado extensamente. Por ejemplo, se sintetizaron fosforotioatos que tienen un átomo de oxígeno o un átomo de fósforo sustituido con un átomo de azufre, metilfosfonatos que tienen un átomo de oxígeno en un átomo de fósforo sustituido con un grupo metilo. Recientemente, se han sintetizado derivados que tienen el átomo de fósforo también sustituido con un átomo de carbono, y moléculas que tienen ribosa convertida en un esqueleto acíclico (F. Eckstein et al., *Biochem.*, 18, 592 (1979), P.S. Miller et al., *Nucleic Acids Res.*, 11, 5189 (1983), P. Herdewijn et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1567 (1993), P.E. Nielsen et al., *Science*, 254, 1497 (1991)).

El documento EP 1013661 A describe, entre otros, 2'-O,4'-C-metilen-nucleósidos y sus análogos oligonucleótidos como moléculas antisentido resistentes a la hidrólisis enzimática, útiles para tratamientos antitumorales y antivirales.

Sin embargo, ninguno de estos derivados son totalmente satisfactorios en estabilidad in vivo, facilidad de síntesis de los oligonucleótidos, etc.

- 35 A la vista de las tecnologías convencionales descritas antes, se desea proporcionar análogos de nucleótidos, que tengan alta permeabilidad en la membrana celular en condiciones in vivo, que sean hidrolizados mínimamente con enzimas, cuya síntesis sea fácil, y que sean útiles para el método antisentido, el método antígeno, ARNi, y el método de señuelos.

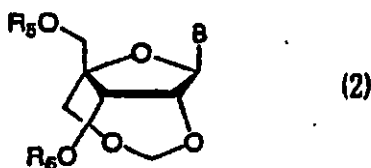
Descripción de la invención

- 40 Los autores de la presente invención, diseñaron derivados de ácidos nucleicos con una parte modificada del azúcar del ácido nucleico, los cuales pueden ser útiles como materiales para diferentes sustancias fisiológicamente activas o bioactivas y productos farmacéuticos, como materiales para ARNi (*Nature*, Vol. 411, 494-498, 2001) y oligonucleótidos bicatenarios señuelos, como materiales funcionales para chips de ADN y balizas moleculares que se dirigen a ácidos nucleicos monocatenarios tales como ADNc, como materiales funcionales para usos en diferentes métodos antisentido (incluyendo ribozimas y ADNzimas) o métodos antígenos, y como materiales para análisis de alta sensibilidad de componentes en pequeñas cantidades in vivo, por combinación con sustancias fluorescentes o luminiscentes. Los autores de la invención han sintetizado estos derivados de ácidos nucleicos y han confirmado su utilidad.

Breve descripción del dibujo

- 50 La figura 1 es una gráfica que muestra cambios con el tiempo en la absorción ultravioleta (260 nm) de un oligonucleótido de tipo natural cuando es degradado por una exonucleasa, como una gráfica de % de ODN (10-mero+9-mero) frente al tiempo (min).

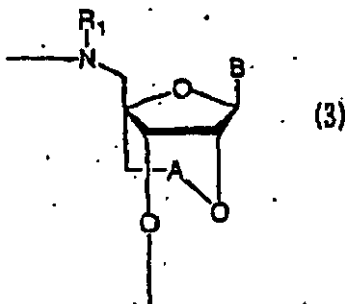
Los análogos de nucleósidos de la presente invención son compuestos de la siguiente fórmula general (2) y sus sales:



5 donde B representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo de anillo hidrocarbonado aromático que puede tener un sustituyente, y

10 R₅ y R₆ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo aralquilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo fosfato, un grupo fosfato protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, o -P(R₉)R₁₀, donde R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cianoalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

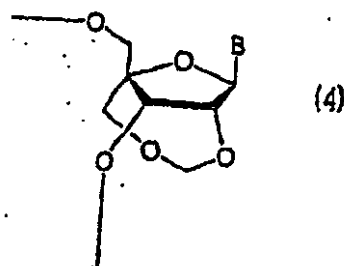
15 Los análogos de nucleótidos de la presente invención son análogos de oligonucleótidos que contienen una o más unidades que tienen una o ambas de una estructura representada por la siguiente fórmula (3) y una estructura representada por la siguiente fórmula general (4), o sales farmacológicamente aceptables de los análogos de oligonucleótidos, con la condición de que si los análogos de oligonucleótidos o las sales de los mismos contienen dos o más unidades que tengan una o ambas de estas estructuras, B es igual o diferente en las estructuras.



20 en la que A representa un enlace directo, un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, -O-(CH₂)_m-, donde un átomo de oxígeno está unido a un grupo metileno en una posición 4', y m indica un número entero de 1 a 3, o -N(R₄)-(CH₂)_n-, donde un átomo de nitrógeno está unido a un grupo metileno en una posición 4', y n indica un número entero de 1 a 3,

25 B es el mismo que en la reivindicación 8, y

30 R₁ y R₄ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo fosfato, un grupo fosfato protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, o -P(R₇)R₈, donde R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cianoalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.



donde B representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo de anillo hidrocarbonado aromático que puede tener un sustituyente.

En las fórmulas generales (2), (3) y (4), el grupo heterocíclico aromático B se refiere a una estructura en la que el átomo de carbono, el átomo constituyente de un anillo hidrocarbonado, se ha sustituido por uno o más heteroátomos tales como átomos de nitrógeno, átomos de azufre o átomos de oxígeno. Esta estructura representa cualquiera de los grupos que tienen de 5 a 20 miembros en el anillo y que muestran aromaticidad, incluyendo un solo anillo y anillos condensados. En concreto, el grupo heterocíclico aromático incluye, por ejemplo, bases de ácidos nucleicos pirimidínicas o púricas, y bases de ácidos nucleicos pirimidínicas o púricas que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α que se describirá a continuación. Las bases de ácidos nucleicos pirimidínicas o púricas incluyen las bases conocidas generalmente como elementos constituyentes de los ácidos nucleicos (por ejemplo, guanina, adenina, citosina, timina y uracilo), y todas las estructuras químicas que pueden actuar como, o se pueden usar en lugar de, otras bases componentes de ácidos nucleicos similares a estas bases. También están otros incluidos tales como tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridazina, indolizina, indol, isoindol, isoquinolina, quinolina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, fenantridina, acridina, perimidina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, braza, fenoxazina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, y pirazolidina. Preferiblemente, los grupos heterocíclicos aromáticos son las bases de ácidos nucleicos pirimidínicas o púricas, y bases de ácidos nucleicos pirimidínicas o púricas que pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo α que se describirá a continuación. En concreto, el preferido es un grupo purin-9-ilo, un grupo 2-oxo-pirimidin-1-ilo, o un grupo purin-9-ilo o un grupo 2-oxo-pirimidin-1-ilo, que tiene un sustituyente seleccionado del siguiente grupo α :

Grupo α : un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y un átomo de halógeno.

Como "base de ácido nucleico púrica que puede tener un sustituyente" se prefiere un grupo 6-aminopurin-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un 2,6-grupo dicloropurin-2-ilo, o un grupo 6-mercaptopurin-9-ilo. Es más preferido un grupo 6-benzoilaminopurin-9-ilo, un grupo adeninilo, un grupo 2-isobutirilamino-6-hidroxipurin-9-ilo o un grupo guaninilo.

Como "base de ácido nucleico pirimidínica que puede tener un sustituyente" se prefiere un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, citosinilo), un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercapto-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, uracinilo), un grupo 2-oxo-4-hidroxi-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, timinilo), o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, 5-metilcitosinilo). Es más preferido un grupo 2-oxo-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo citosinilo, un grupo timinilo, un grupo uracinilo, un grupo 2-oxo-4-benzoilamino-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, o un grupo 5-metilcitosinilo.

De "las bases de ácidos nucleicos púricas o pirimidínicas que pueden tener un sustituyente" se prefiere todavía más un grupo 6-aminopurin-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido

con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurin-9-ilo, o un grupo 6-mercaptopurin-9-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, citosinilo), un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercaptopurin-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, uracililo), un grupo 2-oxo-4-hidroxil-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, timinilo), o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, 5-metilcitosinilo), o un 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico.

En las fórmulas generales (2) a (4), el grupo de anillo hidrocarbonado aromático B se refiere a un sustituyente monovalente que permanece después de eliminar un átomo de hidrógeno de un anillo hidrocarbonado con 6 a 20 átomos de carbono que muestra propiedades aromáticas, e incluye un solo anillo o anillos condensados. En concreto, se nombran por ejemplo, fenilo, indenilo, naftilo, pentalenilo, azuleno, heptalenilo, bifenileno, indaceno, fluoreno, fenantrilo y antrilo. Todas las estructuras que se pueden usar en su lugar como la parte de base del componente del ácido nucleico para lograr el objeto de la presente invención, están incluidas como otros ejemplos. Además, el anillo hidrocarbonado aromático puede estar sustituido con uno o más grupos entre un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino, un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi, un grupo carboxilo, un grupo arilo, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, y un grupo fenilo. Los ejemplos de dicho grupo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido son 4-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 4-aminofenilo, 2-aminofenilo, 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 4-cloro-2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo y bifenilo. Los ejemplos preferidos del grupo de anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido son un grupo fenilo y un grupo fenilo sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino, un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro.

En las fórmulas generales (2) y (3), el grupo protector en el "grupo protector para un grupo amino para la síntesis de ácido nucleico" y el "grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico" como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, y en el "grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico" para R₇, R₈, R₉ y R₁₀ así como para el grupo α no está limitado, siempre que el grupo protector pueda proteger de forma estable un grupo amino o un grupo hidroxilo durante la síntesis de ácido nucleico. En concreto, el grupo protector se refiere a un grupo protector que es estable en condiciones ácidas o neutras y que se puede escindir por un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis y fotólisis. Los ejemplos de dicho grupo protector son "grupos acilo alifáticos", incluyendo grupo alquilcarbonilo tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo y heneicosanoilo, grupos alquilcarbonilo carboxilados tales como succinoilo, glutaroilo y adipilo, grupos halogeno(alquil inferior)-carbonilo tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos (alcoxi inferior)-(alquilo inferior)-carbonilo tales como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como (E)-2-metil-2-butenilo; "grupos alquilo inferior" tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo; "grupos alqueno inferior" tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo; "grupos acilo aromáticos", incluyendo grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α -naftoilo y β -naftoilo, grupos halogenoarilcarbonilo tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo alquilados con alquilo inferior tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos arilcarbonilo alcoxilados con alcoxi inferior tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo carboxilados tales como 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo y 4-carboxibenzoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo (alcoxi inferior)carbonilados tales como 2-(metoxycarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-

fenilbenzoilo; "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" tales como tetrahidropirano-2-ilo, 3-bromotetrahidropirano-2-ilo, 4-metoxitetrahidropirano-4-ilo, tetrahidrotiopirano-4-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopirano-4-ilo; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tales como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo", incluyendo grupos tri-(alquilo inferior)-sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y triisopropilsililo, y grupos tri-(alquilo inferior)sililo sustituidos con 1 ó 2 grupos arilo, tales como difenildimetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos (alcoxi inferior)metilo" tales como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo; "grupos (alcoxi inferior)metilo alcoxilados con alcoxi inferior" tales como 2-metoxietoximetilo; "grupos halógeno(alcoxi inferior)metilo" tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo alcoxilados con alcoxi inferior" tales como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; "grupos etilo halogenados" tales como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos metilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo", tales como bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, y 9-antrilmetilo; "grupos metilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, estando el anillo de arilo sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano", tal como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 4,4'-dimetoxitritifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, y 4-cianobencilo; "grupos (alcoxi inferior)carbonilo" tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, e isobutoxicarbonilo; "grupos arilo sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro", tal como 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, y 2,4-dinitrofenilo; "grupos (alcoxi inferior)carbonilo sustituido con halógeno o un grupo tri-(alquilo inferior)sililo", tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos alquenoiloxicarbonilo" tales como viniloxicarbonilo y ariloxicarbonilo; y "grupos aralquenoiloxicarbonilo que tienen un anillo de arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alcoxi inferior o nitro", tales como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, y 4-nitrobenciloxicarbonilo. En el "grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico" para R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆, el grupo protector preferido es el "grupo acilo alifático", "grupo acilo aromático", "grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo", "grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando el anillo de arilo sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano" o "grupo sililo", siendo el grupo protector más preferido un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibenzoilo, un grupo dimetoxitritilo, un grupo monometoxitritilo, o un grupo terc-butildifenilsililo. Como grupo protector preferido en el "grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico" para R₇, R₈, R₉ y R₁₀ o el grupo α es el "grupo acilo alifático", "grupo acilo aromático", "grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo", "grupo arilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro", "grupo alquilo inferior" o "grupo alquenoil inferior", siendo el grupo protector más preferido un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo 2-clorofenilo, un 4- grupo clorofenilo o un grupo 2-propenilo.

En las fórmulas generales (2) y (3), el "grupo alquilo" como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, incluyendo no solo un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo denominado también un grupo alquilo inferior), tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, o 2-etilbutilo, sino también un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, tal como heptilo, octilo, nonilo o decilo. Se prefiere el grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

En las fórmulas generales (2) y (3), el "grupo alquenoil" como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se refiere a un grupo alquenoil de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, incluyendo no solo un grupo alquenoil de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo denominado también un grupo alquenoil inferior), tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo, sino también geranilo o farnesilo. Se prefiere el grupo alquenoil de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono antes mencionado.

En las fórmulas generales (2) y (3), el "grupo cicloalquilo" como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono incluyendo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo o adamantilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Además, el "grupo cicloalquilo" incluye un grupo heterocíclico en el que uno o más grupos metileno en el anillo del grupo cicloalquilo se han sustituido por un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alquilo. Un ejemplo de dicho grupo heterocíclico sustituido es un grupo tetrahidropirano.

En las fórmulas generales (2) y (3), el "grupo arilo" como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se refiere a un sustituyente monovalente que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que se obtiene eliminando un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarbonado aromático. Sus ejemplos son fenilo, indenilo, naftilo, fenantrilo y antracenilo. Su anillo de arilo puede

estar sustituido con uno o más grupos incluyendo un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo arilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, y un grupo fenilo. Los ejemplos de grupo arilo opcionalmente sustituido son 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 4-cloro-2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, y bifenilo. Los ejemplos preferidos de los mismos son un grupo fenilo, y un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro.

En las fórmulas generales (2) y (3), el "grupo aralquilo" como R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se refiere a un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de dicho grupo alquilo sustituido con arilo son "grupos metilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo", tales como α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, indenilmetilo, fenantrenilmetilo, antracenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo; "grupos metilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, estando el grupo arilo sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano", tales como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 4,4'-dimetoxitritenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, y 4-cianobencilo; y "grupos alquilo con 3 a 6 átomos de carbono sustituidos con un grupo arilo", tales como 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-naftiletilo, 2-naftiletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilpropilo, 2-naftilpropilo, 3-naftilpropilo, 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilbutilo, 2-naftilbutilo, 3-naftilbutilo, 4-naftilbutilo, 1-fenilpentilo, 2-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 5-fenilpentilo, 1-naftilpentilo, 2-naftilpentilo, 3-naftilpentilo, 4-naftilpentilo, 5-naftilpentilo, 1-fenilhexilo, 2-fenilhexilo, 3-fenilhexilo, 4-fenilhexilo, 5-fenilhexilo, 6-fenilhexilo, 1-naftilpentilo, 2-naftilpentilo, 3-naftilpentilo, 4-naftilpentilo, 5-naftilpentilo, y 6-naftilpentilo. Se prefieren los "grupos metilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo" y "grupos metilo sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, estando el anillo de arilo sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano". Son más preferidos el 4-metoxifenildifenilmetilo y 4,4'-dimetoxitritenilmetilo.

Los ejemplos del "grupo acilo" como R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 en las fórmulas generales (2) y (3), son "grupos acilo alifáticos" que incluyen grupos alquilcarbonilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo, y heneicosanoilo, grupos alquilcarbonilo carboxilados tales como succinoilo, glutaroilo y adipoilo, grupos halogeno(alquil inferior)carbonilo tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos (alcoxi inferior)(alquilo inferior)carbonilo tales como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como (E)-2-metil-2-butenilo; y "grupos acilo aromáticos", que incluyen grupos arilcarbonilo, tales como benzoilo, α -naftoilo y β -naftoilo, grupos halogenoarilcarbonilo tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo alquilados con alquilo inferior tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos arilcarbonilo alcoxilados con alcoxi inferior tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo carboxilados tales como 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo y 4-carboxibenzoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo (alcoxi inferior)carbonilados tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo. Los ejemplos preferidos son grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo y benzoilo.

Los ejemplos de "grupos sililo" como R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 en las fórmulas generales (2) y (3) son "grupos tri(alquil inferior)sililo" tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo, y triisopropilsililo, y "grupos tri-(alquil inferior)sililo sustituido con 1 ó 2 grupos arilo", tales como difenilmetilsililo, butildifenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo. Los ejemplos preferidos son trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo. Un ejemplo más preferido es trimetilsililo.

En las fórmulas generales (2) y (3), el grupo protector en el "grupo fosfato protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico" como R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no está limitado, siempre que el grupo protector pueda proteger de forma estable un grupo fosfato durante la síntesis de ácido nucleico. En concreto, el grupo protector se refiere a un grupo protector que es estable en condiciones ácidas o neutras y que se puede escindir por un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis. Los ejemplos de dichos grupos protectores son "grupos alquilo inferior" tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo; "grupos alquilo inferior con grupo ciano" tales como 2-cianoetilo y 2-ciano-1,1-dimetiletilo; "grupos etilo sustituidos con un grupo sililo", tales como 2-metildifenilsililetilo, 2-trimetilsililetilo y 2-trifenilsililetilo; "grupos alquilo inferior halogenados" tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo; "grupos alqueno inferior" tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo; "grupos cicloalquilo" tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo o adamantilo; "grupos alqueno inferior con grupo ciano" tal como 2-cianobutenilo; "grupos aralquilo" tales como bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, indenilmetilo, fenantrenilmetilo, antracenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-naftiletilo, 2-naftiletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilpropilo, 2-naftilpropilo, 3-naftilpropilo, 1-

fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilbutilo, 2-naftilbutilo, 3-naftilbutilo, 4-naftilbutilo, 1-fenilpentilo, 2-fenilpentilo, 3-fenilpentilo, 4-fenilpentilo, 5-fenilpentilo, 1-naftilpentilo, 2-naftilpentilo, 3-naftilpentilo, 4-naftilpentilo, 5-naftilpentilo, 1-fenilhexilo, 2-fenilhexilo, 3-fenilhexilo, 4-fenilhexilo, 5-fenilhexilo, 6-fenilhexilo, 1-naftilpentilo, 2-naftilpentilo, 3-naftilpentilo, 4-naftilpentilo, 5-naftilpentilo, y 6-naftilpentilo; "grupos aralquilo que tienen un anillo de arilo sustituido con un grupo nitro o un átomo de halógeno" tal como 4-clorobencilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, o-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, y 4-cloro-2-nitrobencilo; "grupos arilo" tales como fenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno; y "grupos arilo sustituidos con un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno o un grupo nitro", tales como 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 4-nitrofenilo y 4-cloro-2-nitrofenilo. Los ejemplos preferidos son los "grupos alquilo inferior", "grupos alquilo inferior sustituidos con un grupo ciano", "grupos aralquilo", "grupos aralquilo que tienen un anillo de arilo sustituido con un grupo nitro o un átomo de halógeno", o "grupos arilo sustituidos con un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno o un grupo nitro". Un ejemplo más preferido es un grupo 2-cianoetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo bencilo, un grupo 2-clorofenilo o un grupo 4-clorofenilo.

En las fórmulas generales (2) y (3), el grupo protector en el "grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico" como R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} así como el grupo α , no está limitado, siempre que el grupo protector pueda proteger de forma estable un grupo mercapto durante la síntesis de ácido nucleico. En concreto, el grupo protector se refiere a un grupo protector que es estable en condiciones ácidas o neutras y que se puede escindir por un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis. Los ejemplos de dichos grupos protectores son no solo los nombrados antes como el grupo protector para un grupo hidroxilo, sino también "grupos que forman disulfuro", incluyendo grupos alquiltio tales como metiltio, etiltio y terc-butiltio, y grupos ariltio tales como benciltio. Los ejemplos preferidos son "grupos acilo alifáticos" o "grupos acilo aromáticos". Un grupo más preferido es un grupo benzoilo.

Los ejemplos de los "grupos alcoxi que tienen de 1 a 5 átomos de carbono" como R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} así como el grupo α en las fórmulas generales (2) y (3), son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, terc-butoxi y n-pentoxi. Un ejemplo preferido es un grupo metoxi o etoxi.

Los ejemplos de los "grupos alcoxio que tienen de 1 a 5 átomos de carbono" como R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} así como el grupo α en las fórmulas generales (2) y (3), son metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio, terc-butiltio y n-pentiltio. Un ejemplo preferido es un grupo metiltio o etiltio.

El "grupo cianoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" como R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} en las fórmulas generales (1) a (3), se refiere al "grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono" mencionado antes que se ha sustituido con un grupo ciano. Los ejemplos de dicho grupo alcoxi sustituido con ciano son cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 4-cianobutoxi, 3-ciano-2-metilpropoxi y 1-cianometil-1,1-dimetilmetoxi. Un ejemplo preferido es un grupo 2-cianoetoxi.

Los ejemplos del "grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono" como R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} así como el grupo α en las fórmulas generales (2) y (3), son metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, s-butilamino, terc-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(s-butil)amino y di(terc-butil)amino. Un ejemplo preferido es un grupo metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino o diisopropilamino.

Los ejemplos del "grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono" como el grupo α son metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo y n-pentilo. Un ejemplo preferido es un grupo metilo o etilo.

Como el "átomo de halógeno" para el grupo α , se pueden nombrar, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Un ejemplo preferido de los mismos es un átomo de flúor o un átomo de cloro. El "grupo fosforoamidita" se refiere a un grupo representado por la fórmula general $-P(OR_{3a})(NR_{3b})$ (donde R_{3a} representa un grupo alquilo que tiene 1 o más átomos de carbono o un grupo cianoalquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y R_{3b} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono). Su ejemplo preferido es un grupo representado por la fórmula $-P(OC_2H_4CN)(N(iPr)_2)$ o un grupo representado por la fórmula $-P(OCH_3)(N(iPr)_2)$.

El grupo protector en el "grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico" el grupo α no está limitado, siempre que el grupo protector pueda proteger de forma estable un grupo amino durante la síntesis de ácido nucleico. En concreto, el grupo protector se refiere a un grupo protector que es estable en condiciones ácidas o neutras y que se puede escindir por un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis. Los ejemplos de dicho grupo protector son "grupos acilo alifáticos" incluyendo grupos alquilcarbonilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo, y heneicosanoilo, grupos alquilcarbonilo carboxilados tales como grupos succinoilo, glutaroilo y adipilo, halógeno(alquil inferior)carbonilo tales como grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, (alcoxi inferior)(alquil inferior)carbonilo tales como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados

tales como (E)-2-metil-2-butenilo; "grupos acilo aromáticos", que incluyen grupos arilcarbonilo, tales como grupos benzoilo, α -naftoilo y β -naftoilo, halogenoarilcarbonilo tales como grupos 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo alquilados con alquil inferior tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos arilcarbonilo alcoxlados con alcoxi inferior tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo carboxilados tales como 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo y 4-carboxibenzoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo (alcoxi inferior)carbonilados tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo; "grupos (alcoxi inferior)carbonilo" tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; "grupos (alcoxi inferior)carbonilo sustituido con halógeno o un grupo tri-(alquil inferior)sililo", tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos alqueniloxicarbonilo" tales como viniloxicarbonilo y ariloxicarbonilo; y "grupos aralquilocarbonilo que tienen un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi inferior o nitro", tales como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, y 4-nitrobenciloxicarbonilo. Los ejemplos preferidos del grupo protector son los "grupos acilo alifáticos" o "grupos acilo aromáticos", y un ejemplo más preferidos es un grupo benzoilo.

Los "análogos de nucleósidos" se refieren a nucleósidos de tipo no natural entre los "nucleósidos" que comprenden bases púricas o pirimidínicas y azúcares unidos a las mismas, y también aquellos que comprenden anillos heterocíclicos aromáticos o anillos hidrocarbonados aromáticos, que son distintos de purina y pirimidina, y que se pueden usar en lugar de purina y pirimidina, y azúcares unidos a las mismas.

Los "análogos de oligonucleótidos" se refieren a derivados de tipo no natural de "oligonucleótidos que consisten en 2 a 50 "nucleósidos" o "análogos de nucleósidos" iguales o diferentes unidos entre sí por enlaces fosfodiéster. Los ejemplos preferidos de dichos análogos son derivados de azúcares con la parte de azúcar modificada; derivados de tioato con la parte de fosfodiéster tioada; compuestos de éster con la parte de fosfato terminal esterificada; y compuestos amida estando el grupo amino en la base púrica aminado. Los ejemplos más preferidos son los derivados de azúcar con la parte de azúcar modificada.

Las "sales de los mismos" se refieren a las sales de los compuestos (2) de la presente invención, porque estos compuestos se pueden convertir en sales. Los ejemplos preferidos de dichas sales son sales de metales incluyendo sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, y sales de aluminio, sales de hierro, sales de cinc, sales de cobre, sales de níquel y sales de cobalto; sales de amina, incluyendo sales inorgánicas tales como sales de amonio y sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaina, sales de procaina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-fenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio, y sales de tris(hidroximetil)aminometano; sales de ácido inorgánico, incluyendo sales de hidroácido halogenado tales como hidrofluoruros, hidrocloruros, hidrobromuros e hidroyoduros, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos, incluyendo sales de ácido (alcano inferior)sulfónico tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos, sales de ácido arilsulfónico tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartaratos, oxalatos y maleatos; y aminoácidos, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos.

Las "sales farmacológicamente aceptables de los mismos" se refieren a sales de análogos de oligonucleótidos de la presente invención, porque estos análogos se pueden convertir en sales. Los ejemplos preferidos de dichas sales son sales de metales incluyendo sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio, y sales de aluminio, sales de hierro, sales de cinc, sales de cobre, sales de níquel y sales de cobalto; sales de amina, incluyendo sales inorgánicas tales como sales de amonio y sales orgánicas tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaina, sales de procaina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-fenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio, y sales de tris(hidroximetil)aminometano; sales de ácido inorgánico, incluyendo sales de hidroácido halogenado tales como hidrofluoruros, hidrocloruros, hidrobromuros e hidroyoduros, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos, incluyendo sales de ácido (alcano inferior)sulfónico tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos, sales de ácido arilsulfónico tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos; y aminoácidos, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos.

De los compuestos (2) y las sales de los mismos según la presente invención, se describen los siguientes compuestos, por ejemplo, como sigue:

(8) Compuestos y sales de los mismos, en donde R_5 es igual o diferente y representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando los anillos de arilo sustituidos con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior,

halógeno o ciano, o un grupo sililo.

(9) Compuestos y sales de los mismos, en donde R_5 es igual o diferente y representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo dimetoxitritilo, un grupo monometoxitritilo, o un terc-butildifenilsililo.

5 (10) Compuestos y sales de los mismos, en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando los anillos de arilo sustituidos con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano, un grupo sililo, un grupo fosforoamida, un grupo fosfonilo, un grupo fosfato o un grupo fosfato protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico.

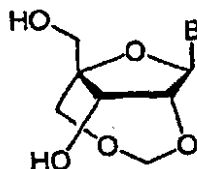
10 (11) Compuestos y sales de los mismos, en donde R_6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo terc-butildifenilsililo, $-P(OC_2H_4CN)(N(iPr)_2)$, $-P(OCH_3)(N(iPr)_2)$, un grupo fosfonilo, o un grupo 2-clorofenil- o 4-clorofenilfosfato.

15 (12) Compuestos y sales de los mismos, en donde B representa un grupo 6-aminopurin-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurin-9-ilo, un grupo 6-mercaptopurin-9-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, citosinilo), un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercapto-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxí-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, uracinilo), un grupo 2-oxo-4-hidroxí-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, timinilo), un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, 5-metilcitosinilo), o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico.

(13) Compuestos y sales de los mismos, en donde B representa un grupo benzoilaminopurin-9-ilo, adenilo, 2-isobutirilamino-6-hidroxipurin-9-ilo, guaninilo, 2-oxo-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, citosinilo, 2-oxo-5-metil-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 5-metilcitosinilo, uracinilo o timinilo.

35 En relación con los compuestos anteriores (8) a (9), (10) a (11) o (12) a (13), cuanto mayor es el número, más preferidos son esos compuestos. También son preferidos los compuestos y sales de los mismos obtenidos seleccionando arbitrariamente en la fórmula general (2), R_1 y R_2 de los compuestos y sales (8) a (9), R_3 de los compuestos y sales (10) a (11), y B de los compuestos y sales (12) a (13), o combinando arbitrariamente estas selecciones. Las combinaciones particularmente preferidas son (9)-(10)-(12), (9)-(10)-(13), (9)-(11)-(12) y (9)-(11)-(13). Las realizaciones preferidas son las de fórmula general (2) según las reivindicaciones 1 a 7.

40 De los compuestos de fórmula general (2) y sus sales, se prefieren en particular los compuestos y sales de los mismos seleccionados del siguiente grupo:



En la fórmula estructural del grupo anterior, B es como se ha definido anteriormente.

45 De los análogos de oligonucleótidos que contienen una o más unidades que tienen una o ambas de las estructuras representadas por las fórmulas generales (3) y (4) de acuerdo con la presente invención, o sales de los mismos farmacológicamente aceptables, los preferidos son, si contienen la estructura de la fórmula general (3), por ejemplo,

(14) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde A representa un enlace directo o $-O-CH_2-$ (donde el átomo de oxígeno está unido al grupo metileno en la posición 4').

50 (15) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo metilo sustituido con 1 a 3

grupos arilo, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando los anillos de arilo sustituidos con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano, o un grupo sililo.

(16) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo dimetoxitritilo, un grupo monometoxitritilo, o un grupo terc-butildifenilsililo.

(17) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde B representa un grupo 6-aminopurin-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurin-9-ilo, un grupo 6-mercaptopurin-9-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, citosinilo), un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercapto-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, uracinilo), un grupo 2-oxo-4-hidroxi-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, timinilo), un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, 5-metilcitosinilo), o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico.

(18) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde B representa un grupo benzoilaminopurin-9-ilo, adenilo, 2-isobutirilamino-6-hidroxipurin-9-ilo, guaninilo, 2-oxo-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, citosinilo, 2-oxo-5-metil-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 5-metilcitosinilo, uracinilo o timinilo.

Los descritos, si contienen la estructura de la fórmula general (4), son por ejemplo:

(19) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde B representa un grupo 6-aminopurin-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurin-9-ilo, un grupo 6-mercaptopurin-9-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, citosinilo), un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercapto-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, uracinilo), un grupo 2-oxo-4-hidroxi-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, timinilo), un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo (es decir, 5-metilcitosinilo), o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico; y

(20) Análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables, en donde B representa un grupo benzoilaminopurin-9-ilo, adenilo, 2-isobutirilamino-6-hidroxipurin-9-ilo, guaninilo, 2-oxo-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, citosinilo, 2-oxo-5-metil-4-benzoilamino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 5-metilcitosinilo, uracinilo o timinilo.

Los análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos descritos en la presente memoria pueden contener una o más unidades que tienen solo una de las estructuras representadas por las fórmulas generales (3) y (4), o pueden contener una o más unidades que tienen ambas estructuras representadas por las fórmulas generales (3) y (4). Las realizaciones preferidas son según las reivindicaciones 8 a 13.

En relación con los análogos de oligonucleótidos anteriores (15) a (16), (17) a (18) o (19) a (20), cuanto mayor es su

número, más preferidos son esos análogos de oligonucleótidos. También se prefieren los análogos de oligonucleótidos y sales de los mismos farmacológicamente aceptables obtenidos seleccionando arbitrariamente en la fórmula general (3), A de (14), R_1 de (15) a (16), y B de (17) a (18), o seleccionando arbitrariamente, en la fórmula general (4), B de (19) a (20), o combinando arbitrariamente las estructuras de la fórmula general (3) y/o la fórmula general (4). Las combinaciones particularmente preferidas para la fórmula general (3) son (14)-(15)-(17), (14)-(15)-(18), (14)-(16)-(17), y (14)-(16)-(18).

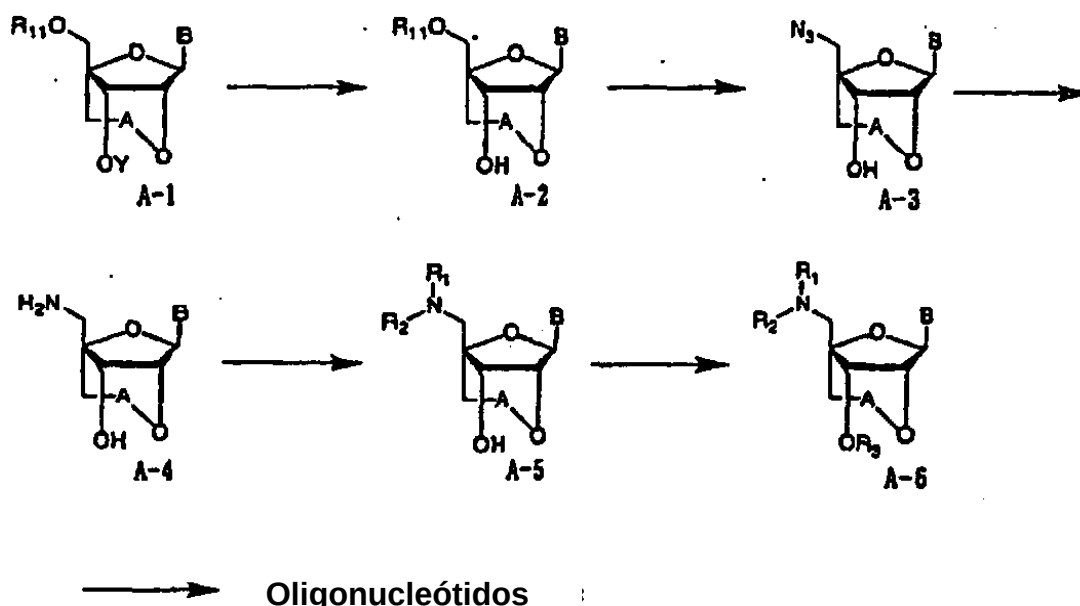
Los análogos de nucleósidos y análogos de oligonucleótidos de la presente invención se pueden sintetizar de las siguientes formas:

Síntesis general de análogos de nucleósidos

- 10 Los compuestos representados por la fórmula general (1) se pueden obtener por el siguiente método A, mientras que los compuestos representados por la fórmula general (2) se pueden obtener por el siguiente método B:

Método A:

Método A



- 15 En el método A, R_{11} representa un grupo que forma un grupo saliente, Y representa un grupo protector, y R_1 , R_2 , R_3 , A y B son como se han definido antes.

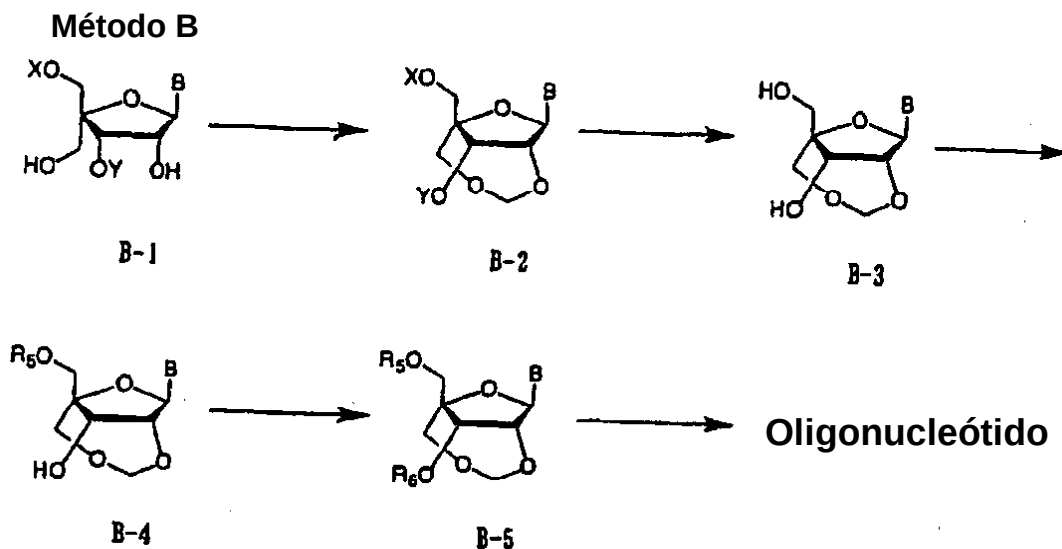
El grupo hidroxilo protegido en la posición 3' del compuesto A-1 se somete a desprotección para obtener el compuesto A-2, en el que se introduce un grupo azido para obtener el compuesto A-3. Después, el compuesto A-3 se convierte en un compuesto amino (compuesto A-4). R_1 y/o R_2 (grupo tritilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi) están o se introducen en el compuesto A-4 para obtener el compuesto A-5.

- 20 En el método de síntesis del compuesto A-1, el compuesto de partida se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 1998-304889, si A en la fórmula general (1) es un enlace directo, o se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2000-297097 si A es un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Si A es $-O-(CH_2)_m-$ o $-N(R_4)-(CH_2)-$, el compuesto A-1, que es el compuesto de partida, se puede obtener de acuerdo con el método B descrito más adelante.

Los ejemplos del "grupo que forma un grupo saliente" como R_{11} son un grupo (alquil inferior)sulfonilo tal como metanosulfonilo o etanosulfonilo, un grupo (alquil inferior)sulfonilo sustituido con halógeno, tal como trifluorometanosulfonilo, y un grupo arilsulfonilo tal como p-toluenosulfonilo. Un ejemplo preferido es un grupo metanosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo.

- 30 El grupo protector Y es el mismo que el "grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico" como el R_3 mencionado antes. Su ejemplo preferido es un grupo bencilo.

Método B



En el método B, X representa un grupo protector, Y representa un grupo protector, y R_3 , R_6 y B son como se han definido antes. El grupo protector como X es el mismo que el "grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico" como el R_5 mencionado antes. Su ejemplo preferido es un grupo bencilo. El grupo protector como Y es el mismo que el "grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico" como el R_6 mencionado antes. Su ejemplo preferido es un grupo bencilo.

El compuesto B-1 se hace reaccionar con paraformaldehído para llevar a cabo una reacción de formación de anillo, obteniendo así el compuesto B-2. Después, los grupos protectores para los grupos hidroxilo en la posición 3' y la posición 4' se eliminan para obtener el compuesto B-3. R_1 y/o R_2 (grupo tritilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi) son o se introducen en el compuesto B-3 para obtener el compuesto B-4.

En el método de síntesis del compuesto B-1, el compuesto de partida se describe, por ejemplo, en *Tetrahedron* 54, 3607-3630 (1998) y la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2000-297097.

(2) Síntesis de análogos de oligonucleótidos

R_6 (en especial, un grupo fosfoniilo, o un grupo formado tras reacción con una cloro(alcoxi)fosfina monosustituida o una alcoxi fosfina disustituida) se introduce en el compuesto A-5 o compuesto B-4 para obtener el compuesto A-6 o B-5. Se sintetizan diferentes análogos de oligonucleótidos con el uso de un sintetizador de ADN. Después, los análogos de oligonucleótidos resultantes se purifican usando una columna de fase inversa, y la pureza de los productos se analiza por HPLC de fase inversa, de modo que puede confirmarse la producción de análogos de oligonucleótidos purificados.

Las condiciones de reacción, reactivos que introducen grupos protectores, y los reactivos de reacción en el método A y método B mencionados antes, se pueden determinar en concreto por referencia a los métodos descritos en los ejemplos, pero no se limitan a estos. Se pueden adoptar cuando sea adecuado, las condiciones de reacción y los reactivos que pueden usarse basándose en el conocimiento común en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer referencia a los métodos descritos en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2000-297097 y solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 1998-304889. Además, si B en la fórmula general (1) o (2) es cualquiera de las diferentes bases de ácidos nucleicos naturales o no naturales y los otros anillos heterocíclicos aromáticos o anillos hidrocarbonados aromáticos, el material de partida para el compuesto de la presente invención se puede sintetizar haciendo referencia al método descrito en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público nº 1998-304889.

Uno o más de los compuestos que pertenecen al compuesto A-6 y/o compuesto B-5 pueden existir en los análogos de oligonucleótidos. Alternativamente, pueden estar presentes en 2 o más posiciones del análogo de oligonucleótido de modo que estén separados por uno más nucleótidos naturales. De acuerdo con la presente invención, se pueden sintetizar análogos de oligonucleótidos que tienen los análogos de nucleótidos de la presente invención introducidos en las posiciones necesarias y en el número necesario (a lo largo de la longitud necesaria). La longitud entera de los análogos de nucleótidos es de 2 a 50, preferiblemente de 8 a 30 unidades de nucleótidos.

Los análogos de nucleótidos de la presente invención son degradados mínimamente por nucleasas, y pueden existir durante periodos largos in vivo después de administración en organismos vivos. Estos análogos de nucleótidos forman cadenas dobles con ARN del mismo sentido, por ejemplo, para inhibir la transcripción del ARNm para formar

un componente patógeno in vivo (proteína). Los análogos de nucleótidos se considera que también inhiben la proliferación de virus infecciosos.

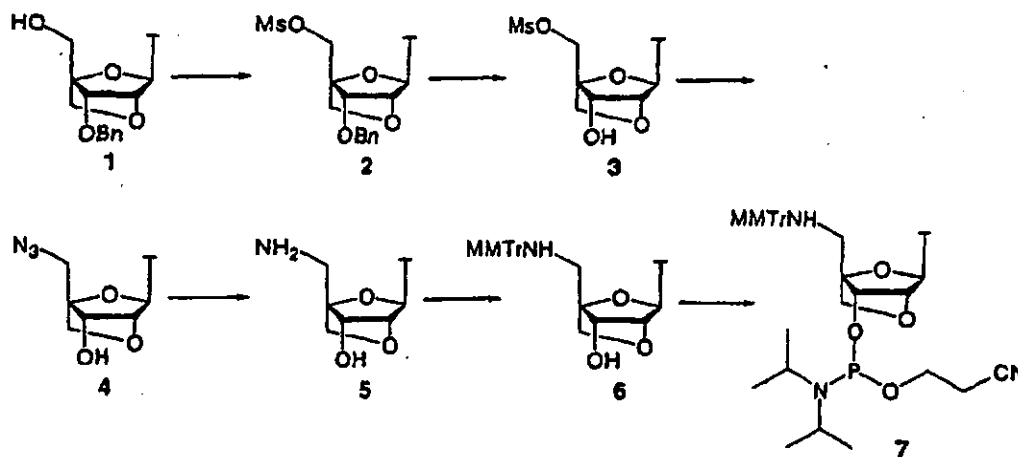
En vista de estos hechos, se espera que los análogos de nucleótidos de la presente invención sean útiles como productos farmacéuticos, incluyendo agentes antitumorales y agentes antivíricos, que inhiben la acción de genes para tratar enfermedades. Es decir, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan análogos de oligonucleótidos, que tienen una actividad antisentido o antigénica estable y excelente o una excelente actividad como fármacos para detectar genes particulares o como cebadores para iniciar la amplificación de genes particulares, y análogos de nucleósidos que son productos intermedios para producir análogos de oligonucleótidos. En concreto, los análogos de oligonucleótidos de la presente invención son útiles como materiales para diferentes sustancias fisiológicamente activas o bioactivas y productos farmacéuticos, como materiales funcionales para el ARNi y señuelos de oligonucleótidos bicatenarios, como materiales funcionales para chips de ADN y balizas moleculares dirigidas a ácidos nucleicos monocatenarios tales como ADNc, y como materiales funcionales para usos en diferentes métodos antisentido (incluyendo ribozimas y ADNzimas) o métodos antígenos. De estos análogos oligonucleótidos, los análogos de oligonucleótidos que contienen la estructura representada por la fórmula general (3) son fáciles de sintetizar, tienen una alta capacidad de formación de cadenas dobles con el ARN, y tienen excelente resistencia a las enzimas. Por lo tanto, son particularmente adecuados para el método antisentido. Por otra parte, los análogos de oligonucleótidos que contienen la estructura representada por la fórmula general (4), tienen un grado de libertad tan alto de la estructura del anillo en la configuración 2'-4' que son adecuados para formar cadenas triples. Alternativamente, dichos análogos de oligonucleótidos de la fórmula (4) son excelentes en capacidad de formación de dúplex para el ARN y también excelentes en la resistencia a enzimas, de modo que son particularmente adecuados para el método antigénico o método antisentido.

Los análogos de nucleótidos de la presente invención se pueden formar, por ejemplo, en preparaciones parenterales cuando se mezclan con adyuvantes habituales tales como tampones y/o estabilizantes. Para uso tópico, se pueden mezclar con vehículos farmacéuticos habituales para preparar pomadas, cremas, líquidos y disoluciones o escayolas.

La síntesis de los análogos de oligonucleósidos y análogos de oligonucleótidos de la presente invención se describirá con más detalle en basándose en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1. Síntesis de análogo de nucleósidos: Síntesis de 3'-O-[2-cianoetoxi-(diisopropilamino)fosfino]-5'-desoxi- 5'-(4-metoxitrifetil-metilamino)-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (Compuesto 7)

Ejemplo 1



(1) 3'-O-Bencil-5'-O-mesil-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (Compuesto 2)

En una corriente de nitrógeno, se añadieron cloruro de metanosulfonilo (6 ml, 0,083 mmol) a una disolución en piridina (2,0 ml) del compuesto 1 (25 mg, 0,069 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (n-hexano: acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto 2 (30 mg, 99%) en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,93 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,89, 4,09 (2H, AB, J=8 Hz), 3,93 (1H, s), 4,53, 4,61 (2H, AB, J=13 Hz), 4,61 (1H, s), 4,56, 4,67 (2H, AB, J=11 Hz), 5,68 (1H, s), 7,26-7,42 (6H, m) y 8,56 (1H, s ancho). P.f. 76-80°C

(2) 5'-Azido-5'-desoxi-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (Compuesto 4)

Se añadieron una disolución en etanol del compuesto 2 (35 mg, 0,080 mmol) y ciclohexeno (0,3 ml, 3,0 mmol) a una suspensión en etanol de 30 mg de Pd(OH)₂/C al 20%, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El catalizador se separó por filtración, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Después, la 5'-O-metil-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (compuesto 3) resultante obtenida en forma de un sólido blanco (27 mg) se usó para la siguiente reacción sin purificarla.

Se agitó una disolución en dimetilformamida (3,0 ml) del compuesto 3 (27 mg, 0,078 mmol) y azida sódica durante 1,5 h a temperatura ambiente y durante 2 h a 100°C en una corriente de nitrógeno. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y después se añadió al residuo una pequeña cantidad de agua, seguido de extracción de la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto 4 (28 mg, cuantitativo en 2 etapas) en forma de una sustancia aceitosa amarilla.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,90 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,84, 4,02 (2H, AB, J=8 Hz), 4,14 (1H, s), 4,58 (1H, s), 5,55 (1H, s), 7,47 (1H, s) y 9,89 (1H, s ancho).

IR (KBr) 2105 cm⁻¹ (N₃).

(3) 5'-Desoxi-5'-(4-metoxitriphenilmetilamino)-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (Compuesto 6)

En una corriente de nitrógeno, se añadió trifenilfosfina (49 mg, 0,19 mmol) a una disolución en piridina (3,0 ml) del compuesto 4 (28 mg, 0,095 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa de amoníaco al 28% (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante 14 h más. Después, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener la 5'-amino-5'-desoxi-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (Compuesto 5) como un producto bruto.

En una corriente de nitrógeno, se añadió cloruro de monometoxitritilo (32 mg, 0,104 mmol) a una disolución en piridina (2,0 ml) del compuesto 5, y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (cloroformo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto 6 (45 mg, 87% en 2 etapas) en forma de una sustancia incolora.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,91 (3H, s), 2,51, 2,65 (2H, AB, J=14 Hz), 3,74 (3H, s), 3,76, 3,92 (2H, AB, J=8 Hz), 4,25 (1H, s), 4,35 (1H, s), 5,63 (1H, s), 6,76 (2H, d, J=9 Hz), 7,14-7,80 (15H, m) y 8,99 (1H, s ancho).

(4) 3'-O-[2-Cianoetoxi(diisopropilamino)fosfino]-5'-desoxi-5'-(4-metoxitriphenilmetilamino)-5-metil-2'-O,4'-C-metilenuridina (Compuesto 7)

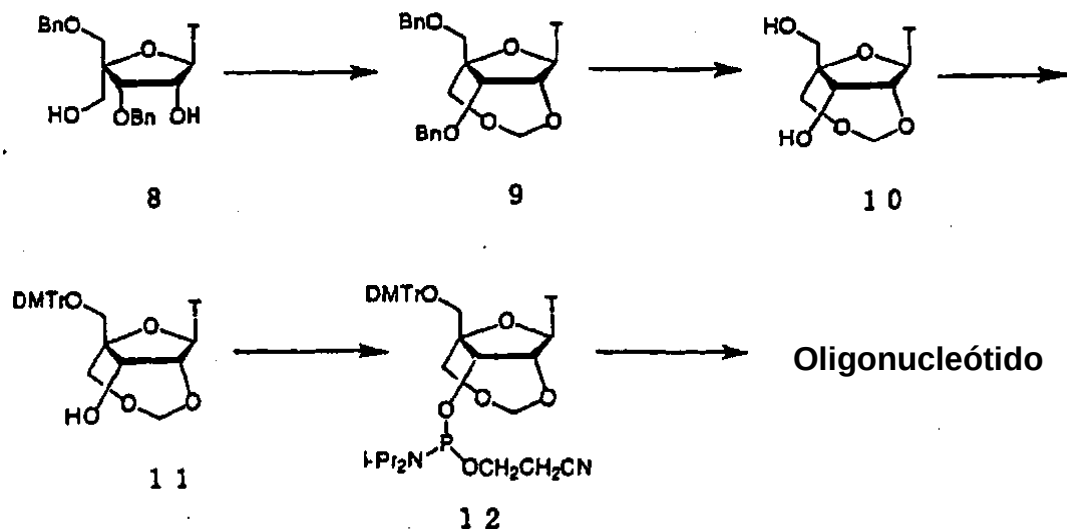
En una corriente de nitrógeno, se añadieron una disolución en acetonitrilo-tetrahidrofurano (3:1, 4 ml) del compuesto 6 (56 mg, 103 μmol) y tetrazolida de diisopropilamonio (20 mg, 99 μmol), se añadió N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita de 2-cianoetilo (53 μl, 167 μmol), y la mezcla se agitó durante 16,5 h a temperatura ambiente. Se añadió N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita de 2-cianoetilo adicional (10 μl, 31 μmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió más N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita de 2-cianoetilo (50 μl, 157 μmol), seguido de agitación de la mezcla durante 2,5 h. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) y posterior reprecipitación (n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto 7 (69 mg, 90%) en forma de un polvo blanco.

RMN ³¹P (acetona-d₆) δ: 142,3, 142,5.

P.f. 74-77°C

Ejemplo 2. Síntesis de análogo de nucleósido: Síntesis de 3'-O-[2-cianoetoxi(diisopropilamino)fosfino]-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O,4'-C-metilenoximetilen-5-metiluridina (Compuesto 12)

Ejemplo 2



(1) 2'-O,4'-C-Metilenoximetilen-5-metiluridina (Compuesto 10)

En una corriente de nitrógeno, se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidrato (10 mg, 53 μ mol) y paraformaldehído (50 mg) a una disolución en 1,2-diclorometano del compuesto 8 (48 mg, 0,10 mmol: compuesto descrito en J. Wengel et al., *Tetrahedron*, 54, 3607-3630 (1998)) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (n-hexano:acetato de etilo (3:2, v/v)) para obtener el compuesto 9 (41 mg, 84%) en forma de un polvo blanco.

P.f. 65-70°C.

RMN ^1H (CDCl_3) d: 1,52 (3H, s), 3,54 (1H, d, J = 10 Hz), 3,68-3,76 (3H, m), 4,37 (1H, d, J = 6 Hz), 4,44 (1H, d, J = 6 Hz), 4,50-4,60 (3H, m), 4,79 (1H, d, J = 12 Hz), 5,21, 5,31 (2H, AB, J = 6 Hz), 6,12 (1H, s), 7,21-7,37 (10H, m), 7,60 (1H, s), 8,07 (1H, s ancho).

Se añadieron una disolución en etanol del compuesto 9 (36 mg, aproximadamente 75 mmol) y ciclohexeno (0,38 ml, 3,75 mmol) a una suspensión en etanol de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 20% (25 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de filtrar la mezcla, se añadió sílice (0,2 g) al filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (cloroformo-metanol (12:1, v/v)) para obtener el compuesto 10 (20 mg, 89%).

P.f. 294-295°C.

RMN ^2H (CD_3OD) d: 1,86 (3H, s), 3,65, 3,70 (2H, AB, J = 12 Hz), 3,70 (2H, s), 4,18 (1H, d, J = 6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 6 Hz), 5,07, 5,32 (2H, AB, J = 6 Hz), 6,05 (1H, s), 7,99 (1H, s).

(2) 5'-O-(4,4'-Dimetoxitritil)-2'-O,4'-C-metilenoxi-metilen-5-metiluridina (Compuesto 11)

En una corriente de nitrógeno, se añadió cloruro de dimetoxitritilo (DMTrCl, 266 mg, 0,79 mmol) a una disolución en piridina anhidra (3,0 ml) del compuesto 10 (157 mg, 0,52 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (cloroformo:metanol (50:1, v/v)) para obtener el compuesto 11 (315 mg, 100%) en forma de un polvo blanco.

P.f. 189-194°C.

RMN ^1H (acetona- d_6) d: 1,42 (3H, s), 3,34, 3,38 (2H, AB, J = 11 Hz), 3,70, 3,85 (2H, AB, J = 12 Hz), 3,79 (6H, s), 4,34 (1H, d, J = 6 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 6, 6 Hz), 5,07 (1H, d, J = 6 Hz), 5,28 (1H, d, J = 6 Hz), 5,30 (1H, d, J = 6 Hz), 6,16 (1H, s), 6,89 (4H, d, J = 8 Hz), 7,24-7,51 (9H, m), 7,60 (1H, s), 9,97 (1H, s ancho).

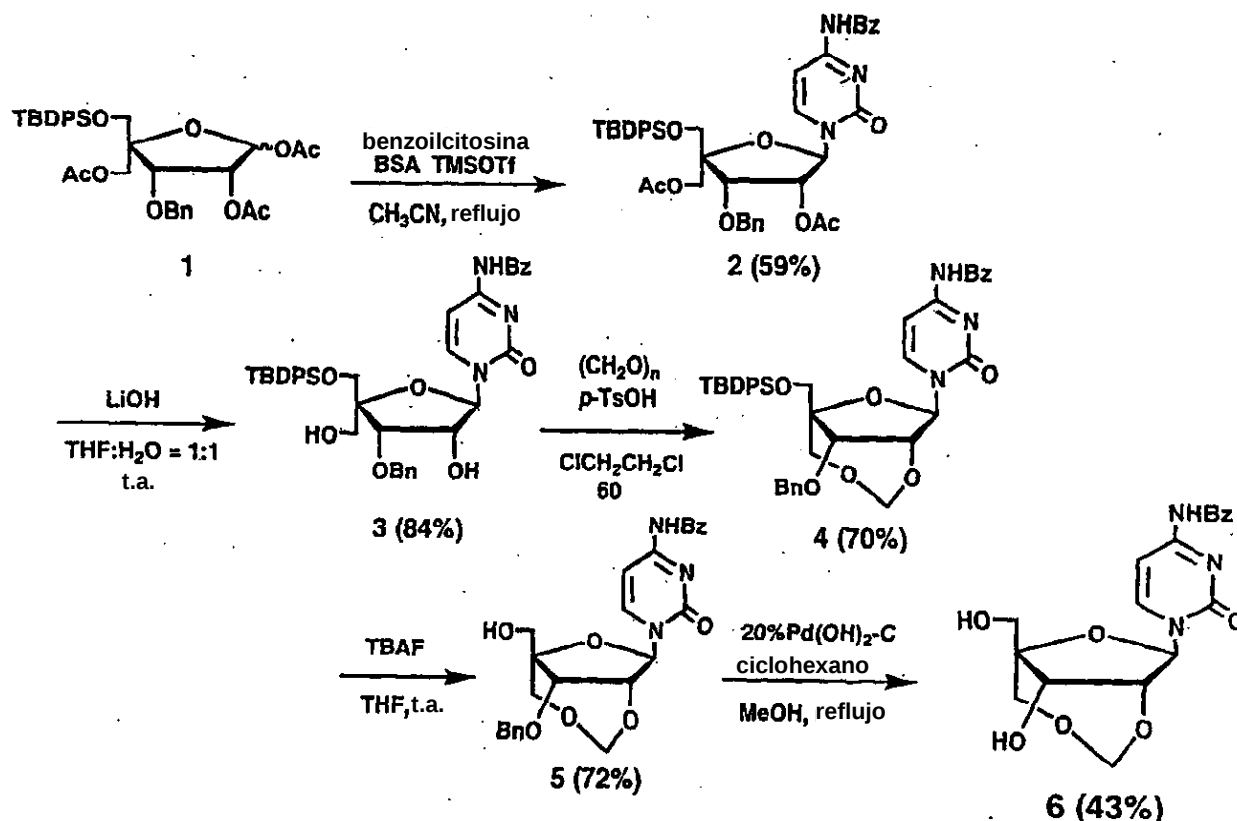
(3) 3'-O-[2-Cianoetoxi(diisopropilamino)fosfino]-5'-O-(4,4'-dimetoxitritil)-2'-O,4'-C-metilenoximetilen-5-metiluridina (Compuesto 12)

En una corriente de nitrógeno, se añadió N,N,N',N'-tetraisopropilfosforodiamidita de 2-cianoetilo (189 µl, 0,60 mmol) a una disolución en acetonitrilo-tetrahidrofurano anhidro (3:1, 4 ml) del compuesto 11 (100 mg, 0,17 mmol) y tetrazolida de diisopropilamonio (40 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de agitación adicional de la mezcla a 40°C durante 7 h. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v)) para obtener el compuesto 12 (107 mg, 80%) en forma de un polvo blanco.

P.f. 81-87°C. RMN ³¹P (CDCl₃) d_p: 150,50, 150,83.

10 Ejemplo 3. Síntesis de análogo de nucleósido: N⁴-benzoil-2'-O-4'-C-metilenoximetilencitidina (Compuesto 26)

Ejemplo 3



(1) Síntesis de N⁴-benzoil-4'-C-acetoximetil-2'-O-acetil-3'-O-bencil-5'-O-terc-butildifenilsilicidina (Compuesto 22)

En una corriente de nitrógeno, se añadieron benzoilcitosina (950 mg, 4,40 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,67 ml, 11,7 mmol) a una disolución en acetonitrilo anhidro (30 ml) del compuesto 21 (1,86 g, 2,93 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota ácido trimetilsililtrifluorometanosulfónico (0,26 ml, 1,47 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y después la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, después la capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:2) para obtener el compuesto 22 (1,37 g, 59%) en forma de un polvo blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) d: 1,12 (9H, s), 1,94 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,77, 4,03 (2H, AB, J = 11 Hz), 4,51 (1H, d, J = 4 Hz), 4,54, 4,13 (2H, AB, J = 12 Hz), 4,60, 4,20 (2H, AB, J = 11 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 4 Hz, 4 Hz), 6,24 (1H, d, J = 4 Hz), 7,65-7,2 (19H, m), 7,90 (2H, d, J = 7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7 Hz), 8,81 (1H, s ancho).

P.f. 135-140°C.

(2) Síntesis de N⁴-benzoil-3'-O-bencil-5'-O-terc-butildifenilsilil-4'-C-hidroximetilcitidina (Compuesto 23)

En una corriente de nitrógeno, se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,60 g, 38,2 mmol) a una disolución del compuesto 22 (6,50 g, 8,23 mmol) en tetrahidrofurano:agua = 1:1 (90 ml), seguido de agitación de la mezcla durante 2 h. Después de la adición de hidróxido de litio monohidrato (500 mg, 11,9 mmol), la mezcla se agitó más durante 2 h. Después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y después la capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación, y después el residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto 23 (5,24 g, 84%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) d: 1,07 (9H, s), 3,11 (1H, s ancho), 3,68, 3,85 (2H, AB, J = 11 Hz), 3,85, 3,73 (2H, AB, J = 11 Hz), 4,32 (1H, d, J = 6 Hz), 4,36 (1H, s ancho), 4,47, 4,84 (2H, AB, J = 11 Hz), 4,82 (1H, s ancho), 6,11 (1H, s), 7,21-7,61 (19H, m), 7,91 (2H, d, J = 7 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7 Hz), 8,93 (1H, s ancho).

P.f. 144-145°C.

(3) Síntesis de N⁴-benzoil-3'-O-bencil-5'-O-terc-butildifenilsilil-2'-O-4'-C-metilenoximetilencitidina (Compuesto 24)

En una corriente de nitrógeno, se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (130 mg, 0,68 mmol) a una disolución en dicloroetano anhidro (20 ml) del compuesto 23 (324 mg, 0,46 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió paraformaldehído (41 mg) a la disolución resultante, y la mezcla se agitó durante 90 min a 60°C. Después de añadir paraformaldehído (50 mg), la mezcla se agitó durante 2 h adicionales. Después, la mezcla de reacción se enfrió con hielo, y después se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo, después la capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se separó por destilación, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:3) para obtener el compuesto 24 (230 mg, 70%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) d: 2,25 (1H, s ancho), 3,68-3,85 (4H, m), 4,53, 4,57 (2H, AB, J = 6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 11 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 5,25, 5,37 (2H, AB, J = 6 Hz), 6,13 (1H, s), 7,25-7,39 (15H, m), 7,48-7,64 (4H, m), 7,87 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 8,73 (1H, s ancho).

P.f. 102-105°C.

(4) Síntesis de N⁴-Benzoil-3'-O-bencil-2'-O-4'-C-metilenoximetilencitidina (Compuesto 25)

En una corriente de nitrógeno, se añadió una disolución en THF (1,9 ml) de TBAF 1 M a una disolución en THF anhidro (30 ml) del compuesto 24 (1,05 g, 1,46 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se separó por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:3) para obtener el compuesto 25 (504 mg, 72%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) d: 2,38 (1H, s ancho), 3,70, 3,86 (2H, ABq, J = 12 Hz), 3,73, 3,78 (2H, AB, J = 12 Hz), 4,52, 4,57 (2H, AB, J = 6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12 Hz), 4,80 (1H, d, J = 12 Hz), 5,25, 5,37 (2H, AB, J = 6 Hz), 6,15 (1H, s), 7,29-7,39 (5H, m), 7,47-7,63 (4H, m), 7,86 (2H, d, J = 7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7 Hz), 8,74 (1H, s ancho).

P.f. 242-243°C.

(5) Síntesis de N⁴-Benzoil-2'-O-4'-C-metilenoximetilencitidina (Compuesto 26)

En una corriente de nitrógeno, se añadieron hidróxido de paladio-carbón activado (68 ml) y ciclohexeno (0,17 ml, 1,7 mmol) a una disolución en metanol anhidro (15 ml) del compuesto 25 (86 mg, 0,17 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de filtrar la mezcla de reacción, se añadió gel de sílice (0,2 g) al filtrado y el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 12:1) para obtener el compuesto 26 (30 mg, 43%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CD₃OD) d: 3,52-3,66 (4H, m), 4,50 (1H, d, J = 11 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11 Hz), 5,01, 5,20 (2H, AB, J = 6 Hz), 5,77 (1H, d, J = 8 Hz), 5,99 (1H, s), 7,15-7,26 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 4. Síntesis del análogo de oligonucleótido que contiene análogo de nucleósido

Se sintetizó un análogo de oligonucleótido que contenía el compuesto 12 a una escala de 0,2 μmol mediante Expedite™ 8909 (un producto de ABI) de acuerdo con un protocolo de fosforamidita estándar. El tiempo de acoplamiento para el acoplamiento de unidades de amidita (compuesto 12) con el grupo hidroxilo en el extremo 5' se prolongó de 2 min (condiciones estándar) a 45 min. Un análogo de oligonucleótido protegido por el grupo DMTr en el extremo 5' y soportado en una fase sólida se trató con hidróxido amónico concentrado durante 18 h a 60°C, y el disolvente se separó por destilación. El producto bruto resultante se purificó más o menos usando NENSORB™ PREP, y después se purificó por HPLC de fase inversa (columna WakoPak® WS-DNA, 10 mm x 250 mm).

La pureza del análogo de oligonucleótido sintetizado se confirmó por HPLC de fase inversa (columna WakoPak® WS-DNA, 4,6 mm x 250 mm) (condiciones: un gradiente de acetonitrilo al 8-16% durante 30 min con una velocidad de 1 ml/min en un tampón de acetato de trimetilamonio 0,1 M (pH 7,0)). El peso molecular se determinó por MALDI-TOF-MASS.

- 5 También se sintetizó un análogo de oligonucleótido que contenía el compuesto 7 por el mismo método descrito antes.

Los análogos de oligonucleótidos sintetizados son los siguientes:

Tabla 1: Análogos de oligonucleótidos que contienen el compuesto 7 (indicado por X en la tabla)

Nº	Análogo de oligonucleótido
7-1	5'-TTTTTXXXXT-3'
7-2	5'-TTTTTXXXXT-3'
7-3	5'-TTTTTXXXXT-3'
7-4	5'-TTTTTXXXXT-3'
7-5	5'-TTTTTXXXXT-3'

- 10 Tabla 2: Análogos de oligonucleótidos que contienen el compuesto 12 (indicado por X en la tabla) (Parte 1) 5'-TCTTNNNNNNCTCTCT-3' (C indica 2'-desoxi-5-metilcitidina)

Nº	NNNNN	Tiempo de retención en HPLC de fase inversa (min)	Rendimiento (%)
12-1	5'-TTXTT-3'	17,8	33
12-2	5'-TXXXT-3'	18,5	33
12-3	5'-XTXTX-3'	19,3	22
12-4	5'-XXXXX-3'	19,2	15

Tabla 3: Análogo de oligonucleótido que contiene el compuesto 12 (indicado por X en la tabla) (Parte 2)

Nº	Tiempo de retención en HPLC de fase inversa (min)	Rendimiento (%)
12-5	5'-TTTTTCTXTCTCTCT-3'	33

- 15 En la tabla C indica 2'-desoxi-5-metilcitidina.

Tabla 4: Análogos de oligonucleótidos que contienen el compuesto 12 (indicado por X en la tabla) (Parte 3)

5'-GCGNNNNNNNGCT-3'	
Nº	NNNNNN
12 - 6	TTTTTT
12 - 7	TTXTTT
12 - 8	TTXTXT
12 - 9	XTXTXT
12 - 10	TTXXXT
12 - 11	XXXXXX

Ejemplo experimental 1: Medición (1) de la temperatura de fusión (T_m)

- 20 Se midieron los valores de T_m de los productos de reasociación formados a partir de las cadenas de oligonucleótidos 7-1 a 7-5 (cadenas antisentido) sintetizadas en el ejemplo y las cadenas del mismo sentido, para examinar la capacidad de hibridación de las antisentido.

- 25 Una disolución de la muestra (500 µl) con concentraciones finales de NaCl 150 mM, tampón de fosfato sódico (pH 7,2) 10 mM, cadena antisentido 2 µM, y cadena del mismo sentido 2 µM, se puso en un baño con agua hirviendo, y se enfrió a temperatura ambiente a lo largo de 10 h. Mientras se pasaba una corriente de nitrógeno por una cámara de la celda de un espectrofotómetro (Shimadzu, UV-2100PC) para prevenir la formación de condensación, la disolución de la muestra se enfrió gradualmente a 5°C, y después se mantuvo a 10°C durante 20 min, y después se inició la medición. La temperatura de la muestra se subió a 90°C a una velocidad de 0,2°C/min, y se midió la absorción ultravioleta a 260 nm a intervalos de 0,1°C. Para prevenir los cambios en la concentración con aumentos de la temperatura, se usó una celda tapada, y se añadió una gota de aceite mineral a la superficie de la disolución de muestra, y después se hizo la medición.
- 30

Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

	Cadena antisentido	Tm (ΔT_m /unidad de modificación) (°C) Cadena mismo sentido	
		Poli A	Poli dA
Tipo natural	5'-TTTTTTTTTT-3'	24	28
7-1	5'-TTTTTXXXXT-3'	30 (+6,0)	27 (-1,0)
7-2	5'-TXXXXXXXXT-3'	47 (+2,9)	39 (+1,4)
7-3	5'-TTTTXTXTXT-3'	58 (+11,3)	19 (-3,0)
7-4	5'-TTTTTTTTXT-3'	29 (+5,0)	28 (0)
7-5	5'-TXXXXXXXXT-3'	31 (+7,0)	27 (-1,0)

- 5 Los resultados anteriores muestran que los análogos de nucleótidos de la presente invención tienen alta afinidad por ARN monocatenario, comparado con la afinidad por ADN monocatenario, y se cree que son adecuados para el método antisentido.

Ejemplo experimental 2: Medición (2) de la temperatura de fusión (T_m)

Se examinó en la cadena de oligonucleótido 7-3 sintetizada en el ejemplo, la capacidad de formación de cadena triple para el ADN bicatenario (horquilla de ADN) por el mismo método que en el ejemplo experimental 1.

- 10 Los resultados y condiciones experimentales se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

	Cadena antisentido	T_m (°C)
Tipo natural	5'-TTTTTTTTTT-3'	ND
7-3	5'-TTTTXTXTXT-3'	29

Condiciones experimentales:

NaCl 150 mM, tampón de Na_2HPO_4 10 mM (pH 7,0), MgCl_2 10 mM, cada cadena 2 μM , de 5°C a 90°C (0,5°C/min).

- 15 ND: no detectado

Cadena doble objetivo (horquilla de ADN):

5'-AAAAAAAAAAC,
3'-TTTTTTTTTT

- 20 La tabla 6 muestra que los oligonucleótidos de tipo natural no mostraban capacidad de formación de cadena triple para el ADN bicatenario, mientras que el análogo de oligonucleótido de la presente invención mostraba capacidad de formación de cadena triple para el ADN bicatenario y por lo tanto se consideró útil para el método antigénico también.

Ejemplo experimental 3: Medición (3) de la temperatura de fusión (T_m)

- 25 Se examinó en la cadena de oligonucleótido 12-5 sintetizada en el ejemplo, la capacidad de formación de cadena triple para el ADN bicatenario por el mismo método que en el ejemplo experimental 1.

Los resultados y condiciones experimentales se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

Compuesto 12-5
Cadena doble objetivo: 5'-d(TTTTCTXTCTCTCT)-3'
5'-d(GCTAAAAAGAYAGAGATCG)-3'
3'-d(CGATTTTCTZTCTCTCTAGC)-5'

X	T_m (°C)			
	Y·Z			
	C·G	G·C	T·A	A·T
T	25	20	17	44
12	28	21	15	46

Condiciones experimentales:

KCl 150 mM, tampón de Na_2HPO_4 7 mM (pH 7,0), MgCl_2 10 mM, cada cadena 1,5 μM , de 5°C a 85°C (0,5°C/min).

En la tabla 7, 12 indica compuesto 12 de la presente invención, y C significa 2'-desoxi-5-metilcitidina. La tabla 7 muestra que el análogo de oligonucleótido que contenía el compuesto 12 de la presente invención formaba cadenas triples con las cadenas doble objetivo con alta selectividad de secuencia.

Ejemplo experimental 4: Medición (4) de la temperatura de fusión (T_m)

Se examinó en las cadenas de oligonucleótidos 12-1 a 12-4 sintetizadas en el ejemplo, la capacidad de formación de cadena doble para el ARN monocatenario y el ADN monocatenario y la capacidad de formación de cadena triple para el ADN bicatenario, por el mismo método que en el ejemplo experimental 1.

Los resultados y condiciones experimentales se muestran en:

Tabla 8

Cadena de mismo sentido: 5'-TCTTCNNNNNCTCT-3'
 ADN bicatenario objetivo: 5'-GCTAGAAGAAAAAGAGATC-3'
 3'-CGATCTTCTTTTCTCTAG-3'
 ADN o ARN monocatenario objetivo: 5'-AGAAGAAAAAGAGA-3'

Nº	NNNNN	T_m (°C)		
		Capacidad de formación de cadena triple ADN bicatenario	Capacidad de formación de cadena ADN monocatenario	Capacidad de formación de cadena doble ARN monocatenario
Tipo natural	5'-TTTTT-3'	38	47	50
12-1	5'-TTXTT-3'	39	45	51
12-2	5'-TXXXT-3'	41	41	55
12-3	5'-XTXTX-3'	42	40	56
12-4	5'-XXXXX-3'	36	39	60

En la tabla 8 C significa 2'-desoxi-5-metilcitidina. La tabla 8 muestra que los análogos de oligonucleótidos que contienen el compuesto 12 de la presente invención tienen una alta capacidad de formación de cadenas dobles para el ARN monocatenario comprado con los de tipo natural, y también tienen capacidad superior de formación de cadena triple.

Igualmente, se examinó en las cadenas de oligonucleótidos 12-6 a 12-11 sintetizadas en el ejemplo anterior la capacidad de formación de cadena doble para ARN monocatenario y ADN monocatenario por el mismo método que en el ejemplo experimental 1.

Los resultados y condiciones experimentales se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Resultados de las mediciones de T_m

Cadena de mismo sentido:		5'-GCGXXXXXXGCT-3'						
Cadena individual objetivo:		3'-CGCAAAAAACGA-5'						
Nº	ADNm T_m (ΔT_m)				ARNm T_m (ΔT_m)			
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	media	1 ^a	2 ^a	3 ^a	media
12-6	51,2	50,5	50,6	50,8	46,5	46,6	46,6	46,6
12-7	46,7	47,1	47,6	47,1 (-3,7)	47,0	47,1	47,6	47,2 (0,6)
12-8	45,2	44,5	45,6	45,1 (-2,9)	48,5	48,6	48,6	48,6 (1,0)
12-9	43,7	43,1	43,1	43,3 (-2,5)	53,5	53,6	52,6	53,2 (2,2)
12-10	43,7	44,0	44,2	44,0 (-2,3)	50,6	50,6	51,6	50,9 (1,4)
12-11	44,1	44,5	45,1	44,6 (-1,0)	60,1	60,6	59,9	60,2 (2,3)

Los resultados de la tabla 9 muestran que los análogos de oligonucleótidos que contienen el compuesto 12 de la presente invención tienen una alta capacidad de formación de cadena doble para el ADN monocatenario y el ARN monocatenario.

Ejemplo experimental 5: Medición de la resistencia enzimática

Se examinó en los oligonucleótidos de tipo natural y de tipo no natural descritos a continuación, la resistencia a la exonucleasa que degrada un oligonucleótido empezando por su lado 3'.

Se mezcló una disolución tampón de fosfodiesterasa de veneno de serpiente (0,2 µg) con una disolución tampón (320 µl) del oligonucleótido (10 µl) mantenida a 37°C durante 15 min. Se midieron los aumentos de la absorción ultravioleta (260 nm) de acuerdo con la degradación del oligómero a lo largo del tiempo a 37°C usando SHIMADZU UV-2100PC. El tampón usado consistía en Tris HCl 50 mM (pH 8,0) y MgCl₂ 10 mM, y se desaireó suficientemente antes de la medición.

Las secuencias de oligonucleótidos usadas para la medición se muestran a continuación.

Tipo natural: 5'-TTTTTTTTTT-3'

7-4: 5'-TTTTTTTTXT-3'

Los cambios a lo largo del tiempo en la absorción ultravioleta se muestran en la tabla 10 y la figura 1. En la tabla 10 y la figura 1, "% de ODN (10-mero+9-mero)" se refiere a la tasa restante (%; proporción como absorbancia) del oligonucleótido no degradado (10-mero) y un oligonucleótido que tiene un nucleótido eliminado en el lado 3' (9-mero, es decir, 5'-TTTTTTTTT-3' para el tipo natural y 5'-TTTTTTTTX-3' para el compuesto 7-4) con respecto al oligonucleótido no degradado (10-mero) en el punto 0 de tiempo.

Tabla 10

Oligonucleótido	% de ODN (10-mero+9mero)						180 (min)
	0	5	10	20	40	90	
7-4	100	57	44	18	0	0	0
Tipo natural	100	0	0	0	0	0	0

El resultado de la tabla 10 y la figura 1 muestra que los análogos de oligonucleótidos de la presente invención tienen una excelente resistencia enzimática en comparación con el oligonucleótido de tipo natural.

Listado de secuencias

<110> Imanishi Takeshi

<120> ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS Y DERIVADOS DE OLIGONUCLEÓTIDOS QUE CONTIENEN SUS ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS

<130> I-352-11

<160> 16

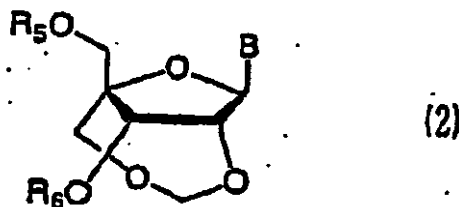
<210> 1
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 1
 tttttntttt
 <210> 2
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 2
 tnnnnnnnnt
 <210> 3
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 3
 ttttntntnt
 <210> 4
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 4
 ttttttntnt
 <210> 5
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 5
 tnntttttt
 <210> 6
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido

<400> 6
 tcttctnttctctct
 <210> 7
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 7
 tcttctnnntctctct
 <210> 8
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 8
 tcttctntnctctct
 <210> 9
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 9
 tcttctnnnnctctct
 <210> 10
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 10
 ttttctntctctct
 <210> 11
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 11
 tttttttttt
 <210> 12
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada

<222>
 <223> Antisentido
 <400> 12
 ttttnttttt
 <210> 13
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 13
 ttttnttttt
 <210> 14
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 14
 ntttnttttt
 <210> 15
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 15
 tttttnntttt
 <210> 16
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> base modificada
 <222>
 <223> Antisentido
 <400> 16
 nnnnnnnnnnnn

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la siguiente fórmula general (2) y una sal del mismo:



donde B representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo de anillo hidrocarbonado aromático que puede tener un sustituyente, y

R₅ y R₆ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo fosfato, un grupo fosfato protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, o -P(R₉)R₁₀, donde R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cianoalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

2.- El compuesto y sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando los anillos de arilo sustituidos con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano o un grupo sililo.

3.- El compuesto y sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo dimetoxitritilo, un grupo monometoxitritilo o un grupo terc-butildifenilsililo.

4.- El compuesto y sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando los anillos de arilo sustituidos con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano, un grupo sililo, un grupo fosforamidita, un grupo fosfonilo, un grupo fosfato o un grupo fosfato protegido.

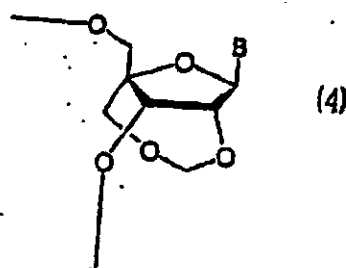
5.- El compuesto y sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo terc-butildifenilsililo, -P(OC₂H₄CN)(N(i-Pr)₂), -P(OCH₃)(N(i-Pr)₂), un grupo fosfonilo, o un grupo 2-clorofenil- o 4-clorofenilfosfato.

6.- El compuesto y sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde B representa un grupo purin-9-ilo, un grupo 2-oxo-pirimidin-1-ilo o un grupo purin-9-ilo, o un grupo 2-oxo-pirimidin-1-ilo que tiene un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alcoxi que tiene 1 a 5 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquiltio que tiene 1 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, y un átomo de halógeno.

7.- El compuesto y sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde B representa un grupo 6-aminopurin-9-ilo, un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurin-9-ilo, un grupo 6-mercaptopurin-9-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de

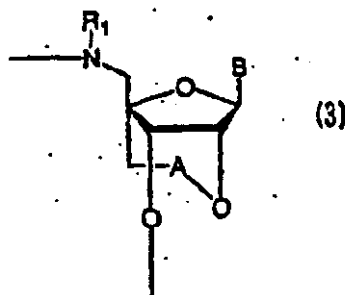
ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercapto-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico.

8.- Un análogo de oligonucleótido que contiene una o más unidades que tienen una estructura representada por la siguiente fórmula general (4), o una sal farmacológicamente aceptable de dicho análogo de oligonucleótido, con la condición de que si dicho análogo de oligonucleótido o sal del mismo contiene dos o más unidades que tienen dicha estructura, B es igual o diferente en dichas estructuras



donde B representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo de anillo hidrocarbonado aromático, que puede tener un sustituyente.

9.- El análogo de oligonucleótido o sal del mismo farmacológicamente aceptable según la reivindicación 8, que además contiene una o más unidades que tienen una estructura representada por la siguiente fórmula general (3)



en donde A representa un enlace directo, un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, $-O-(CH_2)_m-$, donde un átomo de oxígeno está unido a un grupo metileno en una posición 4', y m indica un número entero de 1 a 3, o $-N(R_4)-(CH_2)_n-$, donde un átomo de nitrógeno está unido a un grupo metileno en una posición 4', y n indica un número entero de 1 a 3,

B es el mismo que en la reivindicación 8, y

R_1 y R_4 son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector para un grupo hidroxilo para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilo, un grupo sililo, un grupo fosfato, un grupo fosfato protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, o $-P(R_7)R_8$, donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes, y cada uno representa un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo cianoalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

10.- El análogo de oligonucleótido o sal del mismo farmacológicamente aceptable según la reivindicación 9, en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, un grupo metilo sustituido con 1 a 3 grupos arilo, estando los anillos de arilo sustituidos con alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno o ciano, o un grupo sililo.

11.- El análogo de oligonucleótido o sal del mismo farmacológicamente aceptable según las reivindicaciones 9 a 10, en donde A representa un enlace directo o $-O-CH_2-$, donde el átomo de oxígeno está unido al grupo metileno en la posición 4'.

- 12.- El análogo de oligonucleótido o sal del mismo farmacológicamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde B representa un grupo purin-9-ilo, un grupo 2-oxo-pirimidin-1-ilo, o un grupo purin-9-ilo o un grupo 2-oxo-pirimidin-1-ilo que tiene un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y un átomo de halógeno.
- 13.- El análogo de oligonucleótido o sal del mismo farmacológicamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde B representa un grupo 6-aminopurin-9-ilo, un grupo 6-aminopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2,6-diaminopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo, un grupo 2-amino-6-hidroxipurin-9-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 6-amino-2-metoxipurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurin-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurin-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurin-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurin-9-ilo, un grupo 6-mercaptapurin-9-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-amino-5-fluoro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico, un grupo 4-amino-2-oxo-5-cloro-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-mercapto-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 2-oxo-4-hidroxi-5-metil-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, o un grupo 4-amino-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo que tiene un grupo amino protegido con un grupo protector para la síntesis de ácido nucleico.
- 14.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o el análogo de oligonucleótido o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13.
- 15.- La composición farmacéutica de la reivindicación 14, para usar en el tratamiento de una enfermedad tumoral o enfermedad inducida por virus.

FIG. 1

