

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 186**

51 Int. Cl.:

C07K 14/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2015 PCT/EP2015/000998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15172889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2015 E 15724512 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3143038**

54 Título: **Monómeros y oligómeros de ácido peptidonucleico**

30 Prioridad:

16.05.2014 DE 102014007158

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

25.09.2018

73 Titular/es:

**UGISENSE AG (100.0%)
Otto-Hahn-Strasse 15
44227 Dortmund, DE**

72 Inventor/es:

**LINDHORST, THOMAS;
WERNER, BIRGIT y
BOCK, HOLGER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 683 186 T3

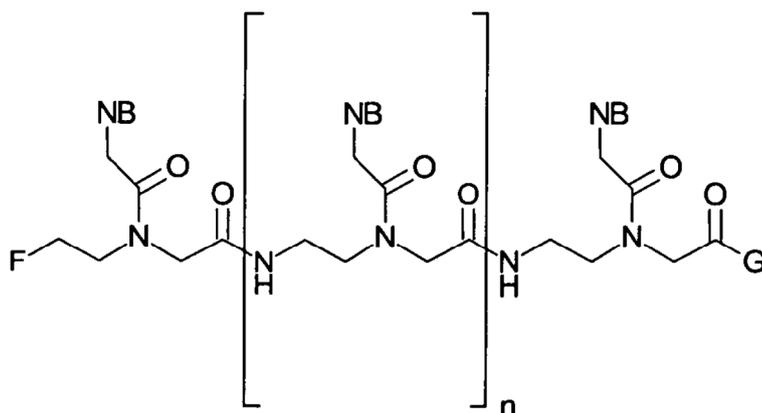
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Monómeros y oligómeros de ácido peptidonucleico

La presente invención se refiere a nuevos monómeros de ácido peptidonucleico y oligómeros de ácido peptidonucleico, que presentan una cadena lateral de dialquilamina sustituida con grupo(s) fosfonato o ácido fosfónico, a su producción, así como a sus empleos.

Los ácidos peptidonucleicos (PNAs) son análogos sintéticos de ADN/ARN con un esqueleto de N-(2-aminoetil)glicina – véase fórmula general (PNA). En la fórmula general, NB designa una nucleobase; n el número de unidades PNA ($n = 0 - 50$); y F y G representan sustituyentes.



(PNA)

Los PNAs se producen mediante unión de enlaces peptídicos entre componentes N-acetil-N-(2-aminoetil)glicina (monómeros de PNA). Cada componente N-acetil-N-(2-aminoetil)glicina individual constituye una unidad de PNA.

Las ventajas de PNAs consisten en que son resistentes frente a la disociación hidrolítica (enzimática) bajo condiciones fisiológicas, y asimismo identifican secuencias de ácido nucleico complementarias (ADN o ARN) de modo específico. Para la secuencia, y pueden enlazar éstas con afinidad elevada. Por lo tanto, los PNAs se consideran compuestos atractivos para aplicaciones biotecnológicas y/o médicas, por ejemplo como diagnóstico o en la terapia antisentido.

Para un empleo exitoso como producto activo en una terapia antisentido es esencial una biodisponibilidad suficiente en el organismo vivo. El producto activo antisentido debe estar presente en una cantidad suficiente para un efecto terapéutico en el lugar de acción, el ARN, o bien ADN objetivo. Esto significa que el producto activo antisentido, tras su administración, debe penetrar en cantidad suficiente primeramente (i) en los tejidos, después (ii) en las células de tejidos, y finalmente (iii) dentro de las células en el compartimento celular respecto a ARN, o bien ADN objetivo, para poder conseguir un efecto antisentido en una medida relevante desde el punto de vista terapéutico.

Sin embargo, los PNAs tienen el inconveniente de ser poco hidrosolubles y poder penetrar membranas celulares solo con dificultad, en comparación con ADN. Correspondientemente, el empleo de PNAs como producto activo en la terapia antisentido en organismos vivos está fuertemente limitada, como se mostró, a modo de ejemplo, por Beth M. et al., *Antisense & Nucleic Acid Drug Development* (2002) 12:65-70) por medio de análisis de absorción, o bien biodisponibilidad de PNAs en diversos órganos y tejidos. En sus investigaciones, Beth M. et al. determinaron que los PNAs se eliminan de nuevo inalterados en un 90 % tras administración intraperitoneal en ratas en el intervalo de 24 horas. Los ácidos peptidonucleicos se absorbieron por el riñón solo en un 2,5 % - 4,5 %, en todos los demás órganos analizados incluso claramente por debajo de un 1 %.

Para la mejora de determinadas propiedades, como solubilidad en agua, propiedades de enlace a ADN, o bien ARN complementario, o absorción en células de PNAs, se propuso, entre otras, una modificación de los PNAs mediante introducción de un grupo R en posición alfa de la unidad de PNA de la fórmula general (PNA*):

5 tejidos, más posibilidades de una aplicación terapéutica se encuentran disponibles); períodos de vida media largos (para obtener un enlace de PNA al ADN y/o ARN también en una célula en el organismo vivo y obtener en el mismo el efecto deseado de modulación de la expresión génica); buen enlace a proteínas de plasma sanguíneo para el apoyo de la biodisponibilidad y la prolongación del período de vida media (los oligómeros unidos a proteínas de plasma sanguíneo no se filtran en el riñón a partir del torrente sanguíneo y se eliminan a través de la orina tan rápidamente); y un fuerte efecto de modulación de la expresión génica, para la que también son necesarias una buena absorción celular y distribución intracelular, así como buenas propiedades de enlace de PNA a ADN y/o ARN.

10 El inconveniente de los PNAs modificados conocidos consiste en que presentan únicamente algunas de las propiedades importantes (i) solubilidad en agua conveniente e independiente de la secuencia, (ii) buena absorción celular y distribución intracelular, (iii) buena biodisponibilidad y períodos de vida media largos en la mayor cantidad posible de tejidos relevantes desde el punto de vista terapéutico, (iv) buena unión a proteínas de plasma sanguíneo, o bien (v) fuerte efecto de modulación de la expresión génica, pero no poseen todas las propiedades necesarias para una amplia aplicabilidad como agente terapéutico.

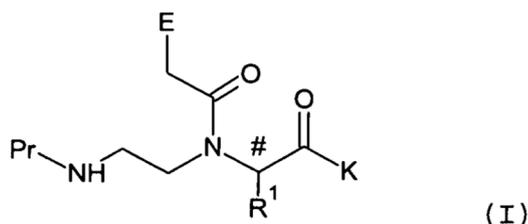
15 Por lo tanto, la tarea de la presente invención consiste en la puesta a disposición de nuevos monómeros de PNA modificados; y en la puesta a disposición de nuevos oligómeros de PNA modificados con perfiles de propiedades mejorados, que contienen los nuevos monómeros de PNA como componentes. El perfil de propiedades mejorado se refiere a la combinación de las propiedades (i) solubilidad en agua conveniente e independiente de la secuencia, (ii) buena absorción celular y distribución intracelular, (iii) buena biodisponibilidad y períodos de vida media largos en la mayor cantidad posible de tejidos relevantes desde el punto de vista terapéutico, (iv) buena unión a proteínas de plasma sanguíneo, o bien (v) fuerte efecto de modulación de la expresión génica.

20 Además es tarea de la invención poner a disposición nuevos procedimientos para la aplicación de los oligómeros de PNA modificados citados anteriormente, así como composiciones diagnósticas y terapéuticas, que contienen los citados oligómeros de PNA modificados.

25 Éste y otros aspectos de la presente invención se hacen visibles bajo consideración de la siguiente descripción detallada y de las siguientes definiciones.

La invención se refiere

[1] a un compuesto de la fórmula general (I):



representando

30 K un grupo éster activo de ácido carboxílico u -O-R_M; representando

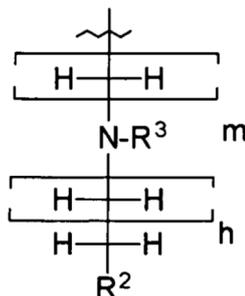
R_M un átomo de H, un grupo metilo, etilo, alilo, bencilo, fenilo, terc-butilo o trimetilsililo; representando

Pr un átomo de H o un grupo protector amino; caracterizando

un átomo de C asimétrico; siendo

35 E un átomo de H, un grupo fenilo, un heterociclo, una nucleobase, o una nucleobase sustituida con un grupo protector de nucleobase; siendo

R¹ un grupo que es representado por la fórmula general (II):



(II)

siendo

R² un grupo fosfonato o ácido fosfónico;R³ un átomo de H, o un grupo protector amino;

5 m un número entero de 1 a 5; y

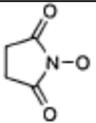
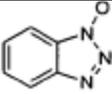
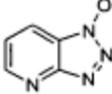
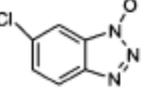
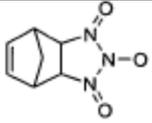
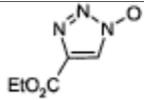
h un número entero de 0 a 4;

con la condición de que, para la suma de m y h en la fórmula general (II), se considere $2 \leq x \leq 5$.

Mediante el enlace del grupo R¹ al esqueleto del compuesto monómero según la fórmula general (I), en el punto de unión de R¹ y esqueleto se produce un centro asimétrico (#) en el esqueleto. En cada uno de tales centros asimétricos en el esqueleto (#) se puede presentar una configuración R o una configuración S. En este caso, la configuración en este centro asimétrico (#) se puede definir análogamente a las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, con la condición adicional de que la prioridad de ligandos se defina siempre de la siguiente manera: el átomo de nitrógeno en el centro asimétrico recibe siempre la prioridad 1. El átomo de carbono del grupo carboxilo en el centro asimétrico recibe siempre la prioridad 2. El átomo de carbono del grupo R¹ en el centro asimétrico recibe siempre la prioridad 3. El átomo de hidrógeno en el centro asimétrico recibe siempre la prioridad 4.

La expresión grupo éster activo de ácido carboxílico designa derivados de ácido carboxílico conocidos por el especialista, que se emplean habitualmente en la química peptídica para el aumento de la reactividad de acoplamiento de la función ácido carboxílico. Tales grupos éster activo de ácido carboxílico se describen, a modo de ejemplo, en: O. Marder, F. Albericio, Química Oggi, 2002, 37; N. Sewald, H.-D. Jakubke (eds), Peptide Chemistry, editorial Wiley-VCH, Weinheim 2002, cap. 4.3 Peptide Bond Formation, página 197. Son ejemplos de un grupo éster activo de ácido carboxílico halogenuros de ácido carboxílico, sales de acilfosfonio, como carboxilatos de tris(pirrolidino)-fosfonio (mediante reacción con PyBroP), anhídridos, ésteres tiofenílicos, ésteres cianometílicos, ésteres nitro- y dinitrofenílicos, ésteres pentafluorfenílicos, ésteres clorofenílicos, ésteres triclorofenílicos, ésteres pentaclorofenílicos, así como los ésteres activos enumerados en la siguiente tabla.

Grupo activante	Símbolo habitual generalmente	Estructura	Nombre (abreviado) para el reactivo con el que se introduce el grupo activante, entre otros
N-hidroxipiperidinilo	OPip		N-hidroxipiperidina (HOPip)
8-quinolilo	OQ		8-hidroxiquinolina

N-hidroxisuccinimidilo	OSu		N-hidroxisuccinimida HOSu Carbonato de N,N'-disuccinimidilo DSC
1-hidroxibenzotrizolilo	OBt		HOBT, BOP, PyBOP HBTU, TBTU
7-aza-1-hidroxibenzotriazolilo	OAt		HOAt, PyAOP, HATU, HAPyu, HAPipU, HAMDU, HAMTU
6-cloro-1-hidroxibenzotriazolilo	ClOBt		HCTU
N-norbornen-2,3-dicarboximidooxi	ONdc		n-hidroxi-5-norbornen-2,3- dicarboximida HONB, o bien HONdc
4-carboxilato de etil-1-hidroxi-1H-1,2,3-triazol	OEt		4-carboxilato de etil-1-hidroxi-1H- 1,2,3-triazol HOEt

5 La expresión grupo protector amino designa grupos protectores conocidos por el especialista, que se emplean en la síntesis orgánica de aminoácidos o péptidos, a modo de ejemplo un grupo protector trifluoracetilo, oxocarbamato, tiocarbamato, fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), carbobenzoxi (Cbz), monometoxitritilo (Mmt), ftaloilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benzhidriloxicarbonilo (Bhoc), o aliloxicarbonilo (Alloc).

10 La expresión nucleobases designa bases conocidas por el especialista, que son aptas para el apareamiento de bases con bases de ADN o bases de ARN. Los ejemplos de nucleobases comprenden bases con una estructura básica de purina, por ejemplo adenina, guanina, hipoxantina, xantina y 7-metilguanina; o una estructura básica de pirimidina, por ejemplo citosina, uracilo, timina, 5-hidroximetilcitosina, 5-metilcitosina y 5,6-dihidrouracilo; así como análogos y bioisómeros de los mismos.

La expresión grupo protector de nucleobase designa grupos protectores conocidos por el especialista, que se emplean en la síntesis orgánica de compuestos con nucleobases, a modo de ejemplo un grupo acetilo, isobutirilo, benciloxicarbonilo, difenilmetilo, benzhidriloxicarbonilo, anisoilo, 4-terc-butilbenzoilo, bencilo o difenilcarbamoilo.

15 La expresión alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado, que presenta 1 a 40 átomos de carbono, preferentemente 1 a 20 átomos de carbono, de modo más preferente 1 a 12 átomos de carbono, y de modo especialmente preferente 1 a 6 átomos de carbono; por ejemplo el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, h-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo.

20 Las expresiones alqueno y alquino se refieren a grupos hidrocarburo insaturados al menos parcialmente, de cadena lineal o ramificados, que presentan 2 a 40 átomos de carbono, preferentemente 2 a 20 átomos de carbono, de modo más preferente 2 a 12 átomos de carbono, y de modo especialmente preferente 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el grupo etenilo, alilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Los grupos alqueno presentan preferentemente uno o dos dobles enlaces (de modo especialmente preferente uno), o bien los grupos alquino presentan uno o dos triples enlaces (de modo especialmente preferente uno).

La expresión arilo, o bien Ar, se refiere a un grupo aromático, que contiene uno o varios anillos, y 6 a 14 átomos de carbono de anillo, preferentemente 6 a 10 (en especial 6) átomos de carbono de anillo. Son ejemplos concretos benceno, naftalina o bifenilo.

5 La expresión aralquilo se refiere a grupos que, correspondientemente a las anteriores definiciones, contienen tanto grupos arilo como también grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o cicloalquilo, como por ejemplo grupos arilo, alquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, alquilarilcicloalquilo y alquilarilcicloalquenilo. Son ejemplos concretos de aralquilos tolueno, xileno, mesitileno, estireno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftalina, indanona, fenilciclopentilo, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Un grupo aralquilo contiene preferentemente uno o dos sistemas de anillos aromáticos (1 o 2 anillos) con 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo con 5 o 6 átomos de carbono de anillo.

15 La expresión cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo cicloalquenilo), que presenta uno o varios anillos (preferentemente 1 o 2), y 3 a 14 átomos de carbono de anillo, preferentemente 3 a 10 (en especial 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono de anillo. Son ejemplos concretos de grupos cicloalquilo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4,3,0]nonilo, tetralina, ciclopentilciclohexilo o ciclohex-2-enilo.

20 La expresión alquilcicloalquilo se refiere a grupos que, correspondientemente a las anteriores definiciones, contienen tanto grupos cicloalquilo como también grupos alquilo, alquenilo o alquinilo, por ejemplo grupos alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquenilo, alquencilcicloalquilo y alquinilcicloalquilo. Un grupo alquilcicloalquilo contiene preferentemente un grupo cicloalquilo que presenta uno o dos anillos y 3 a 14 átomos de carbono de anillo, preferentemente 3 a 10, en especial 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo; y uno, dos o tres, preferentemente 1 o 2 grupo(s) alquilo, alquenilo o alquinilo con 1, o bien 2 a 6 átomos de carbono en cada caso; siendo preferente un grupo C₄-C₁₁-alquilcicloalquilo y siendo especialmente preferente un grupo C₄-C₇-alquilcicloalquilo. Son ejemplos concretos de grupos alquilcicloalquilo un grupo metilciclopropilo (C₄), metilciclobutilo (C₅), etilciclopropilo (C₅), metilciclopentilo (C₆), propilciclopropilo (C₆), etilciclopentilo (C₇), metilciclohexilo (C₇), etilciclopentenilo (C₇) o etilciclohexadienilo (C₈).

Las expresiones alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo y cicloalquiloxi se refieren a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, o bien cicloalquilo, como se indican anteriormente, que contienen uno o varios grupos -O-. son ejemplos un grupo metoxi, etoxi, furano, tetrahidrofurano o 4-metoxibencilo.

30 La expresión heterociclo se refiere a un grupo cicloalquilo, arilo o aralquilo, como se indican anteriormente, en el que uno o varios, preferentemente 1, 2 o 3 átomos de carbono están sustituidos por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos los grupos piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo. La expresión heterociclo comprende también, a modo de ejemplo, un grupo aromático que presenta uno o varios anillos y 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5 a 10, en especial 5 o 6 átomos de anillo, siendo uno o varios, preferentemente 1, 2, 3 o 4, átomos de anillo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos los grupos 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-fenilpirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, benzimidazolilo, piridazinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, 3-pirazolilo e isoquinolilo.

40 La expresión aminoácido se refiere a un ácido carboxílico en el que uno o varios átomos de hidrógeno en un átomo de carbono están sustituidos por un grupo amino. Un grupo amino puede ser, a modo de ejemplo, un α-aminoácido, como glicina, leucina, isoleucina, valina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, cisteína, metionina, arginina, lisina, prolina, serina, treonina, histidina, selenocisteína, pirrolisina, tiroxina, DOPA y L-ornitina, 5-hidroxitriptófano, lantionina, β-cloroalanina, 2-metilalanina, citrulina, canavanina, teanina, cucurbitina, un β-aminoácido, como β-alamina, o un γ-aminoácido, como ácido γ-aminobutírico (GABA).

45 La invención comprende además:

[2] el compuesto definido en [1], representando K -O-R_M y definiéndose R_M como en [1].

[3] El compuesto descrito en [1] o [2], representando R_M un átomo de H, un grupo metilo, etilo, alilo o trimetilsililo.

[4] El compuesto descrito en [1] a [3], representando Pr un grupo protector amino.

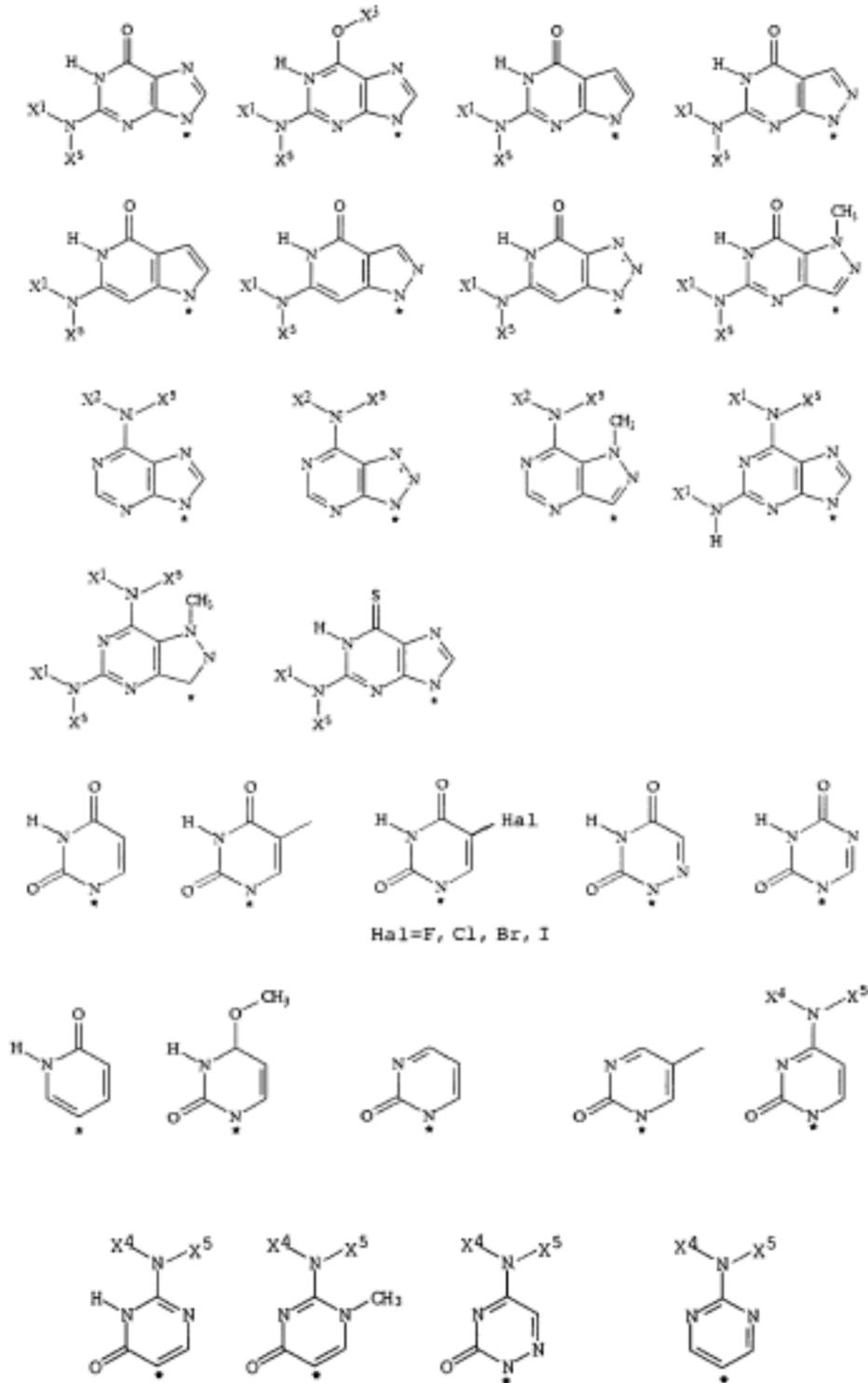
50 [5] El compuesto descrito en [4], seleccionándose el grupo protector amino entre un grupo protector oxocarbamato, tiocarbamato o Mmt.

[6] El compuesto descrito en [4] o [5], siendo el grupo protector amino un grupo protector Fmoc, Boc, Cbz, Bhoc, Alloc o Mmt.

[7] El compuesto descrito en [4] a [6], siendo el grupo protector amino un grupo protector Boc o Fmoc.

[8] El compuesto descrito en [1] a [7], representando E un grupo adeninilo, citosinilo, pseudoisocitosinilo, guaninilo, timinilo, uracililo o fenilo, en caso dado sustituido con un grupo protector de nucleobase.

[9] El compuesto descrito en [8], representando E un grupo que se selecciona a partir de:



* Posición de sustitución

representando

X^1 a X^4 , independientemente en cada caso, un átomo de H o un grupo protector de nucleobase; y representando X^5 , independientemente en cada caso, un átomo de H o un grupo protector Boc o Bhoc.

5 [10] El compuesto descrito en [9], representando X^1 , X^2 y X^4 , independientemente en cada caso, un átomo de H, acetilo (Ac), terc-butiloxicarbonilo (Boc) isobutirilo (iBu-CO), benciloxicarbonilo (Cbz), (4-metoxifenil)difenilmetilo (Mmt), benzhidriloxicarbonilo (Bhoc), anisoilo (An) o 4-terc-butilbenzoilo (tBuBz); representando

X^5 , independientemente en cada caso, un átomo de H o un grupo protector Boc o Bhoc; y representando

X^3 , independientemente en cada caso, un átomo de H, bencilo (Bn) o difenilcarbamoilo (Dpc).

10 [11] El compuesto descrito en [1] a [10], representando E un grupo timinilo, uracililo, fenilo, N2-acetilguaninilo, N2-isobutirilguaninilo, N2-benciloxicarbonilguaninilo, N2-(4-metoxifenil)-difenilmetilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonilguaninilo, N2-di-benzhidriloxicarbonilguaninilo, N2-terc-butiloxicarbonilguaninilo, N2-di-terc-butiloxicarbonilguaninilo, N6-benciloxicarboniladeninilo, N6-(4-metoxifenil)-difenilmetiladeninilo, N6-anisoiladeninilo, N6-benzhidriloxicarboniladeninilo, N6-di-benzhidriloxicarboniladeninilo, N6-terc-butiloxicarboniladeninilo, N6-di-terc-butiloxicarboniladeninilo, O6-bencilguaninilo, N2-acetil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-isobutiril-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-benciloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-(4-metoxifenil)-difenilmetil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N4-benciloxicarbonilcitosinilo, N4-(4-metoxifenil)-difenilmetilcitosinilo, N4-4-terc-butilbenzoilcitosinilo, N4-benzhidriloxicarbonilcitosinilo, N4-dibenzhidriloxicarbonilcitosinilo, N4-terc-butiloxicarbonilcitosinilo, N4-di-terc-butiloxicarbonilcitosinilo, N2-benciloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-(4-metoxifenil)-difenilmetil-pseudoisocitosinilo, N2-4-terc-butilbenzoil-pseudoisocitosinilo, N2-benzhidriloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-di-benzhidriloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-terc-butiloxicarbonil-pseudoisocitosinilo o N2-di-terc-butiloxicarbonil-pseudoisocitosinilo.

15 [12] El compuesto descrito en [1] a [11], representando E un grupo timinilo, uracililo, fenilo, N2-benciloxicarbonilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonilguaninilo, N2-terc-butiloxicarbonilguaninilo, N2-benciloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N6-benciloxicarboniladeninilo, N6-benzhidriloxicarboniladeninilo, N6-terc-butiloxicarboniladeninilo, N6-di-terc-butiloxicarboniladeninilo, N4-benciloxicarbonilcitosinilo, N4-benzhidriloxicarbonilcitosinilo, N4-di-terc-butiloxicarbonilcitosinilo, N2-benciloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-benzhidriloxicarbonil-pseudoisocitosinilo o N2-terc-butiloxicarbonil-pseudoisocitosinilo.

20 [13] El compuesto descrito en [1] a [12], representando R^2 un grupo fosfonato de la fórmula $-P(=O)(OV)_2$ o $-P(=O)(OV)(OH)$; y representando cualquier V independientemente un grupo C_1-C_7 alquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, C_4-C_7 alquilocicloalquilo, fenilo o bencilo no sustituido.

[14] El compuesto descrito en [13], representando cualquier V independientemente un grupo metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo.

[15] El compuesto descrito en [14], representando V independientemente un grupo etilo.

[16] El compuesto descrito en [1] a [15], siendo R^3 un átomo de H.

35 [17] El compuesto descrito en [1] a [15], siendo R^3 un grupo protector oxocarbamato, tiocarbamato o Mmt.

[18] El compuesto descrito en [17], siendo R^3 un grupo protector Cbz, Alloc, Bhoc o Boc.

[19] El compuesto descrito en [1] a [18], siendo m 1, 2, 3 o 4.

[20] El compuesto descrito en [1] a [19], siendo h 0, 1, 2 o 3.

40 [21] El compuesto descrito en [1] a [20], representando R^1 un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$, o un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$.

[22] El compuesto descrito en [1] a [15], [19] o [20], representando R^1 un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NR^3-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$, o un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^3-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$; y definiéndose R^3 como en [17] o [18].

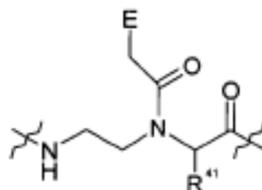
45 Los compuestos de la fórmula general (I) según la invención, tales como se describen anteriormente en [1] a [22], se pueden utilizar para la producción de compuestos oligómeros novedosos. Correspondientemente, la invención se refiere además a:

[23] Un compuesto que comprende al menos una unidad recurrente de la fórmula (III):



representando

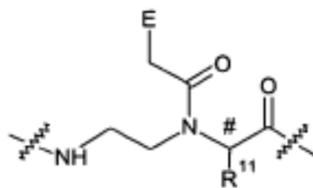
cualquier Y, independientemente en cada caso, un grupo de la fórmula general (IV):



(IV) ;

5

cualquier Z, independientemente en cada caso, un grupo de la fórmula general (V):



(V) ;

cualquier E, independientemente en cada caso, un átomo de H, un grupo fenilo, un heterociclo o una nucleobase; caracterizando

10 # un átomo de C asimétrico;

representando cualquier R⁴¹, independientemente en cada caso, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina;

15 representando cualquier R¹¹, independientemente en cada caso, un grupo $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-CH_2-R^{12}$; siendo R¹² respectivamente un grupo fosfonato o ácido fosfónico; representando m un número entero de 1 a 5; y representando h un número entero de 0 a 4; con la condición de que, para la suma de m y h, se considere $2 \leq x \leq 5$;

representando

d respectivamente un número entero de 0 a 5;

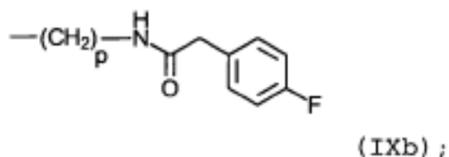
f respectivamente un número entero de 0 a 5;

20 g respectivamente un número entero de 0 a 5;

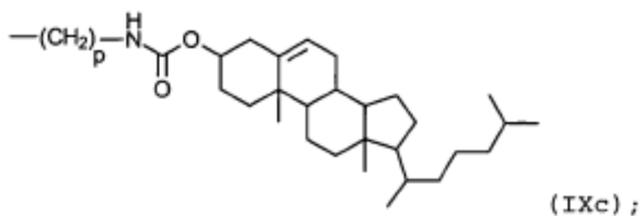
j respectivamente un número entero de 0 a 5;

n un número entero de 1 a 10;

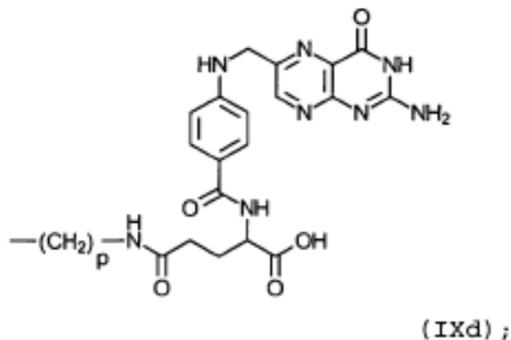
con la condición de que la suma de todas las unidades recurrentes Y_d, Z_f, Y_g y Z_j en la fórmula general (III) sea ≤ 40 y al menos una de las variables f o j represente un número entero de 1 a 5.



un grupo de la fórmula (IXc):

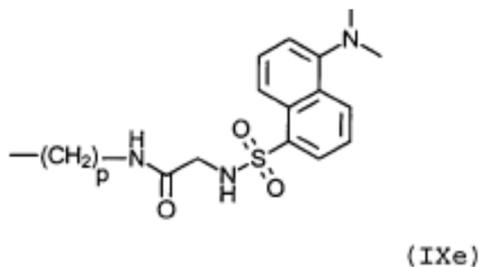


un grupo de la fórmula (IXd):



5

o un grupo de la fórmula (IXe):

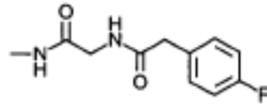


representando p en las fórmulas (IXb), (IXc), (IXd) y (IXe) el número 3 o 4;

representando t un número entero de 0 a 10;

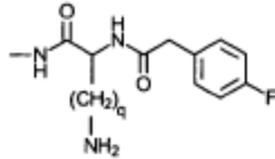
10 representando L $-NR^D R^E$; $-NHR^D R^E$ u $-OR^F$; representando R^D , R^E y R^F , independientemente entre sí en cada caso, un átomo de H; o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquenilo, respectivamente con hasta 20 átomos de C;

representando U $-NR^A R^B$; $-N^B R^A R^B R^C$; $-NR^A (CO) R^B$; $-NH (CO) NHR^B$; $-NH (CO) OR^B$; un grupo de la fórmula (VIIIa):



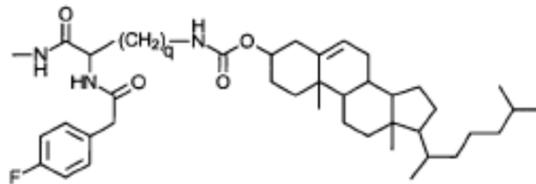
(VIIIa) ;

un grupo de la fórmula (VIIIb):



(VIIIb) ;

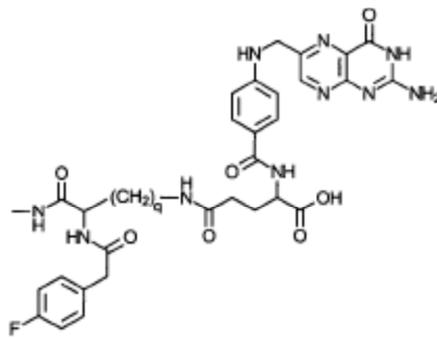
un grupo de la fórmula (VIIIc):



(VIIIc) ;

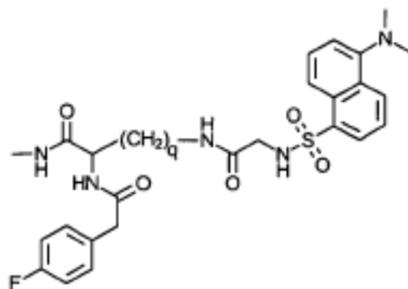
5

un grupo de la fórmula (VIId):



(VIId) ;

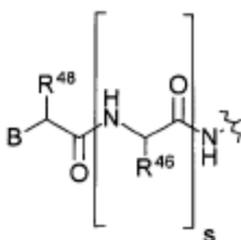
un grupo de la fórmula (VIIIe):



(VIIIe)

representando q en las fórmulas (VIIIb), (VIIIc), (VIId) y (VIIIe) el número 3 o 4;

o un grupo de la fórmula general (VII):



(VII)

5 representando

B un átomo de H, $-NR^H R^I$, $-N^{\oplus} R^H R^I R^J$, $-NR^H (CO) R^I$, $-NH (CO) NHR^I$, $-NH (CO) OR^I$, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I y NO₂;

10 representando cualquier R^A, R^C, R^H y R^J, independientemente en cada caso, un átomo de H, un grupo metilo o un grupo protector amino;

15 representando cualquier R^B y R^I, independientemente en cada caso, un átomo de H; un grupo protector amino; un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 40 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, -OH, O-CH₃, S-CH₃, NO₂, =O, NH₂, -S(O₂)NH-, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, un grupo C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo o C₇-C₁₂ aralquilo;

20 representando R⁴⁸ y cualquier R⁴⁶, independientemente entre sí en cada caso, un átomo de H, o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina, o un grupo de la fórmula (IXb), (IXc), (IXd) o (IXe); y

siendo s un número entero de 0 a 10.

25 [25] El compuesto descrito en [23] o [24], con la condición de que la suma de todas las unidades recurrentes Y_d, Z_i, Y_g y Z_j en la fórmula general (III) o (VI) sea ≤ 30.

[26] El compuesto descrito en [23] a [25], con la condición de que, para la suma de todas las unidades recurrentes Y_d, Z_i, Y_g y Z_j en la fórmula general (III) o (VI), se considere 7 ≤ x ≤ 30.

- [27] El compuesto descrito en [23] a [26], con la condición de que, para la proporción (suma de unidades recurrentes Z_f y Z_j): (suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j) en la fórmula general (III) o (VI), se considere $0,1 \leq x \leq 1,0$.
- 5 [28] El compuesto descrito en [23] a [26], con la condición de que, para la proporción (suma de unidades recurrentes Z_f y Z_j): (suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j) en la fórmula general (III) o (VI), se considere $0,1 \leq x \leq 0,8$.
- [29] El compuesto descrito en [23] a [26], con la condición de que, para la proporción (suma de unidades recurrentes Z_f y Z_j): (suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j) en la fórmula general (III) o (VI), se considere $0,1 \leq x \leq 0,6$.
- 10 [30] El compuesto descrito en [23] a [26], con la condición de que, para la proporción (suma de unidades recurrentes Z_f y Z_j): (suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j) en la fórmula general (III) o (VI), se considere $0,1 \leq x \leq 0,5$.
- [31] El compuesto descrito en [23] a [26], con la condición de que, para la proporción (suma de unidades recurrentes Z_f y Z_j): (suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j) en la fórmula general (III) o (VI), se considere $0,1 \leq x \leq 0,4$.
- 15 [32] El compuesto descrito en [23] a [31], representando cualquier E, independientemente en cada caso, un grupo adeninilo, citosinilo, pseudoisocitosinilo, guaninilo, timinilo, uracililo o fenilo.
- [33] El compuesto descrito en [23] a [32], representando cualquier R^{41} , independientemente en cada caso, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina, arginina, histidina, triptófano, tirosina, treonina o serina.
- 20 [34] El compuesto descrito en [23] a [33], representando cualquier R^{41} , independientemente en cada caso, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina o arginina.
- [35] El compuesto descrito en [23] a [34], representando cualquier R^{41} respectivamente un átomo de H.
- [36] El compuesto descrito en [23] a [34], representando cualquier R^{12} , independientemente en cada caso, un grupo fosfonato de la fórmula $-P(=O)(OV)_2$ o $-P(=O)(OV)(OH)$; y representando cualquier V, independientemente en cada caso, un grupo C_1 - C_7 alquilo, C_3 - C_7 cicloalquilo, C_4 - C_7 alquilcicloalquilo, fenilo o bencilo no sustituido.
- 25 [37] El compuesto descrito en [36], representando cualquier V, independientemente en cada caso, un grupo metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo.
- [38] El compuesto descrito en [36] o [37], representando V respectivamente un grupo etilo.
- [39] El compuesto descrito en [23] a [38], siendo cualquier m, independientemente en cada caso, 1, 2, 3 o 4.
- 30 [40] El compuesto descrito en [23] a [39], siendo cualquier h, independientemente en cada caso, 0, 1, 2 o 3.
- [41] El compuesto descrito en [23] a [40], siendo cada R^{11} respectivamente un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P=O(OEt)}_2$, o un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P=O(OEt)}_2$.
- [42] El compuesto descrito en [23] a [41], siendo cualquier d, independientemente en cada caso, 0, 1, 2, 3 o 4.
- [43] El compuesto descrito en [23] a [42], siendo cualquier f, independientemente en cada caso, 0, 1, 2, 3 o 4.
- 35 [44] El compuesto descrito en [23] a [43], siendo cualquier g, independientemente en cada caso, 0, 1, 2, 3 o 4.
- [45] El compuesto descrito en [23] a [44], siendo cualquier j, independientemente en cada caso, 0, 1, 2, 3 o 4.
- [46] El compuesto descrito en [23] a [45], siendo $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8.
- [47] El compuesto descrito en [24] a [46], representando R^{31} un átomo de H, una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina, arginina, histidina, triptófano, tirosina, treonina o serina, un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P=O(OEt)}_2$, o un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-P=O(OEt)}_2$.
- 40

- [48] El compuesto descrito en [24] a [47], representando R^{31} un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}=\text{O}(\text{OEt})_2$, o un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{P}=\text{O}(\text{OEt})_2$.
- [49] El compuesto descrito en [24] a [47], representando R^{31} un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina o arginina.
- 5 [50] El compuesto descrito en [24] a [47] o [49], representando R^{31} un átomo de H.
- [51] El compuesto descrito en [24] a [50], representando R^{47} , independientemente en cada caso, un átomo de H; una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina, arginina, histidina, triptófano, tirosina, treonina o serina; o un grupo de la fórmula (IXb), (IXc), (IXd) o (IXe).
- 10 [52] El compuesto descrito en [24] a [51], representando R^{47} , independientemente en cada caso, un átomo de H; o una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina o arginina.
- [53] El compuesto descrito en [52], representando R^{47} respectivamente un átomo de H.
- [54] El compuesto descrito en [52], representando R^{47} , independientemente en cada caso, una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina o arginina.
- [55] El compuesto descrito en [24] a [54], siendo $t = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8 .
- 15 [56] El compuesto descrito en [24] a [51], representando R^{47} , independientemente en cada caso, un átomo de H; o un grupo de la fórmula (IXb), (IXc), (IXd) o (IXe); y siendo $t = 1, 2, 3$ o 4 .
- [57] El compuesto descrito en [56], representando R^{47} , independientemente en cada caso, un grupo de la fórmula (IXb), (IXc), (IXd) o (IXe).
- 20 [58] El compuesto descrito en [24] a [57], representando L -OH, -NH₂, -NHNH₂, un grupo $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquilo, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquenilo, $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquinilo, $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquilo, $-\text{O}(\text{C}_4-\text{C}_{11})$ alquilocicloalquilo, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ arilo, $-\text{O}(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ aralquilo, -NH-(C₁-C₁₀)alquilo, -NH(C₂-C₁₀)alquenilo, -NH(C₂-C₁₀)cicloalquenilo, -NH(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -NH(C₆-C₁₀)arilo o -NH(C₇-C₁₂)aralquilo.
- [59] El compuesto descrito en [24] a [58], representando L -OH, -OEt, -NH₂ o -NHNH₂.
- 25 [60] El compuesto descrito en [24] a [59], representando U $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$; $-\text{NR}^{\text{A}}(\text{CO})\text{R}^{\text{B}}$; $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^{\text{B}}$; o $-\text{NH}(\text{CO})\text{OR}^{\text{B}}$; representando R^{A} respectivamente un átomo de H o un grupo metilo; y definiéndose R^{B} como en [24].
- [61] El compuesto descrito en [60], representando R^{B} respectivamente un átomo de H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 30 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, o NO₂.
- 30 [62] El compuesto descrito en [60], representando R^{B} respectivamente un átomo de H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 20 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, o NO₂.
- 35 [63] El compuesto descrito en [60], representando R^{B} respectivamente un átomo de H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 12 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, o NO₂.
- 40 [64] El compuesto descrito en [24] a [59], representando U un grupo de la fórmula general (VII); B $-\text{NR}^{\text{H}}\text{R}^{\text{I}}$, $-\text{NR}^{\text{H}}(\text{CO})\text{R}^{\text{I}}$; $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^{\text{I}}$; o $-\text{NH}(\text{CO})\text{OR}^{\text{I}}$; siendo R^{H} un átomo de H; representando cualquier R^{I} respectivamente, de modo independiente entre sí, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina,
- 45

metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina; y definiéndose R^H y R^I como en [24].

5 [65] El compuesto descrito en [24] a [59], representando U un grupo de la fórmula general (VII); B $-NR^HR^I$, $-NR^H(CO)R^I$, $-NH(CO)NHR^I$, o $-NH(CO)OR^I$; representando R^{48} un grupo de la fórmula (IXb) a (IXe); representando cualquier R^{46} respectivamente, de modo independiente entre sí, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina; y definiéndose R^H y R^I como en [24].

[66] El compuesto descrito en [64] o [65], representando R^H un átomo de H o un grupo metilo.

10 [67] El compuesto descrito en [64] a [66], representando R^I respectivamente un átomo de H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 30 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, o NO_2 .

15 [68] El compuesto descrito en [64] a [66], representando R^I respectivamente un átomo de H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 20 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, o NO_2 .

20 [69] El compuesto descrito en [64] a [66], representando R^I respectivamente un átomo de H, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo, o un grupo cicloalquiloxi con hasta 12 átomos de C respectivamente; pudiendo estar sustituido/s uno o varios átomo(s) de hidrógeno en el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquenilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiloxiarilo o cicloalquiloxi, independientemente entre sí en cada caso, por un grupo fosfonato o ácido fosfónico, F, Cl, Br, I, o NO_2 .

25 [70] El compuesto descrito en [24] a [59], representando U un grupo de la fórmula general (VII); representando B un átomo de H, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I y NO_2 ; siendo R^{48} un átomo de H; y representando cualquier R^{46} respectivamente, de modo independiente entre sí, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina.

30 [71] El compuesto descrito en [64] a [70], representando cualquier R^{46} respectivamente, de modo independiente entre sí, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina.

35 [72] El compuesto descrito en [64] a [70], representando cualquier R^{46} respectivamente, de modo independiente entre sí, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido arginina, histidina, lisina, metionina, ornitina, histidina, serina, treonina, triptófano o tirosina.

[73] El compuesto descrito en [64] a [72], siendo $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ u 8 .

40 [74] El compuesto descrito en [24] a [59], representando U un grupo de la fórmula general (VII); siendo B un átomo de H, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I y NO_2 ; siendo R^{48} un átomo de H; representando cualquier R^{46} respectivamente, de modo independiente entre sí, un átomo de H o un grupo de la fórmula (IXb) a (IXe); y siendo $s = 1, 2, 3$ o 4 .

[75] El compuesto descrito en [74], representando R^{46} respectivamente de modo independiente un grupo de la fórmula (IXb), (IXc), (IXd) o (IXe).

[76] El compuesto descrito en [24] a [59], representando U un grupo de la fórmula general (VIIIa) a (VIIIe).

50 [77] El compuesto descrito en [24] a [46], representando R^{31} un átomo de H o un grupo $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-CH_2-R^{12}$, representando R^{12} un grupo fosfonato de la fórmula $-P(=O)(OV)_2$ o $-P(=O)(OV)(OH)$; representando cualquier V

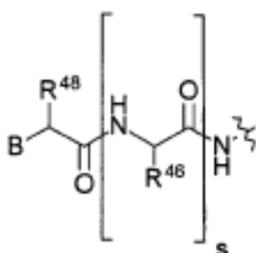
independientemente un grupo metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo; siendo m 1, 2, 3 o 4; y siendo h 0, 1, 2 o 3; con la condición de que, para la suma de m y h, se considere $2 \leq x \leq 5$;

[78] El compuesto descrito en [77], representando R^{47} respectivamente de modo independiente un átomo de H; o una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina o arginina;

5 siendo t = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

representando L OH, OEt, $-NH_2$ o $-NHNH_2$;

representando U un grupo de la fórmula general (VII):



(VII)

10 representando B un átomo de H, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I y NO_2 ; siendo R^{48} un átomo de H; y

(i) representando cualquier R^{46} , independientemente entre sí en cada caso, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina; y siendo s 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o

15 (ii) representando cualquier R^{46} , independientemente entre sí en cada caso, un átomo de H o un grupo de la fórmula (IXb) a (IXe); y siendo s = 1, 2, 3 o 4.

[79] El compuesto descrito en [24], [25] y [27] a [78] con la condición de que, para la suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j en la fórmula general (VI), se considere $7 \leq x \leq 25$.

20 [80] El compuesto descrito en [24], [25] y [27] a [78] con la condición de que, para la suma de todas las unidades recurrentes Y_d , Z_f , Y_g y Z_j en la fórmula general (VI), se considere $7 \leq x \leq 22$.

[81] El compuesto descrito en [77] a [80], representando cualquier R^{11} respectivamente un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$, o un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$.

25 [82] El compuesto descrito en [77] a [81], representando cualquier R^{31} respectivamente un átomo de H, o grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$, o un grupo de la fórmula $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-P=O(OEt)_2$.

30 En los compuestos de la fórmula general (III) y (VI), como se describen anteriormente en [23] a [76], o bien [77] a [82], está contenido al menos un grupo Z. Correspondientemente, los compuestos de la fórmula general (III) y (IV) descritos en [23] a [76], o bien [77] a [82], según la invención, presentan al menos 1 centro asimétrico (#) en el punto de enlace de R^{11} con la estructura básica. Éste centro asimétrico (#) posee preferentemente la configuración R en el punto de enlace de R^{11} con la estructura básica.

Si en los compuestos de la fórmula general (III) y (VI), como se describen anteriormente en [23] a [76], o bien [77] a [82], están presentes dos o más de estos centros asimétricos (#), al menos un 50 % de los centros asimétricos (#), preferentemente un 66 %, un 70 %, un 75 % o un 80 %, de modo más preferente un 85 %, un 90 % o un 95 %, y del modo más preferente un 100 % presentan la configuración R.

35 Alternativamente, en los compuestos de la fórmula general (III) y (VI) con dos o más centros asimétricos (#), como se describen anteriormente en [23] a [76], o bien [77] a [82], al menos un 50 %, preferentemente un 66 %, un 70 %, un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 90 % o un 95 %, y del modo más preferente un 100 % presentan la configuración R.

un 75 % o un 80 %, de modo más preferente un 85 %, un 90 % o un 95 %, y del modo más preferente un 100 % de estos centros asimétricos (#) presentan la configuración S.

5 Según la invención se da a conocer además una composición farmacéutica que contiene al menos un (o varios) compuesto(s) oligomérico(s) según la invención, y facultativamente al menos una sustancia soporte, en caso dado en combinación con materiales auxiliares y/o de relleno admitidos desde el punto de vista farmacológico, y/o al menos un adyuvante.

10 También es objeto de la presente invención el empleo de un compuesto oligomérico según la invención como medicamento. En general, los compuestos según la invención se administran bajo aplicación de los modos conocidos y aceptables, por separado o en combinación con cualquier otro agente terapéutico. La administración se puede efectuar, por ejemplo, por una de las siguientes vías: oral, por ejemplo como grageas, comprimidos
15 revestidos, pastillas, productos semisólidos, cápsulas duras o blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones; parenteral, por ejemplo como disolución inyectable; rectal como supositorios; mediante inhalación, por ejemplo como formulación en polvo o spray, transdérmica o intranasal. Para la obtención de tales comprimidos, pastillas, productos semisólidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina duras, el producto empleable terapéuticamente se puede mezclar con excipientes inertes, inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con lactosa, sucrosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales, leche desnatada en polvo y similares. Para la producción de cápsulas blandas se pueden emplear excipientes como, por ejemplo, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, ceras, grasas, polioles. Para la producción de disoluciones líquidas y siropes se pueden emplear excipientes como, por ejemplo, agua, alcoholes, disolución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos. Para supositorios se pueden emplear excipientes como, por ejemplo, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, ceras, grasas y polioles. Para formulaciones en aerosol se pueden emplear gases comprimidos que son apropiados para este fin, tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, hidrocarburos fluorclorados, hidrocarburos fluorados, hidrocarburos clorados y dióxido de carbono. Los agentes empleables desde el punto de vista farmacéutico pueden
20 contener también aditivos para la conservación, estabilización, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, sales para la modificación de la presión osmótica, tampones, aditivos de revestimiento y antioxidantes.

30 A través de su capacidad de unirse a secuencias de ácido nucleico complementarias, un compuesto oligomérico según la invención o una composición farmacéutica pueden ser apropiados para empleo en la prevención y/o el tratamiento de muchas enfermedades diferentes. Son ejemplos de tales enfermedades, que se pueden prevenir con los compuestos oligómeros según la invención, o que se pueden tratar con éstos, por ejemplo: enfermedades ocasionadas por virus, como virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de hepatitis B y virus de hepatitis C o virus del papiloma humano (HPV); cáncer, como por ejemplo cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, leucemia o tumores cerebrales; enfermedades neuromusculares raras, como por ejemplo distrofia muscular de tipo Duchenne o atrofia muscular espinal; enfermedades inflamatorias como, a modo de ejemplo, asma, artritis reumatoide o psoriasis; enfermedades del sistema autoinmune como, a modo de ejemplo, enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple; enfermedades neurológicas, como por ejemplo Parkinson; o enfermedades metabólicas, como por ejemplo valores de colesterol elevados u obesidad.

40 Los compuestos oligoméricos según la invención, es decir, compuestos oligoméricos de la fórmula general (III) o (VI) (en este caso también denominados N-Phos-oligómeros), muestran propiedades sorprendentes y mejoradas en comparación con los compuestos oligoméricos conocidos por el documento EP 2041161 con grupos alquilfosfonato (a continuación denominados oligómeros del documento EP2041161), tales como, por ejemplo, una biodisponibilidad claramente mejorada, así como un periodo de vida medio más largo en diversos órganos relevantes desde el punto de vista terapéutico. Esto se descubrió, a modo de ejemplo, en un estudio de distribución de tejidos comparativo, en el que se administraron los respectivos compuestos oligoméricos a ratones, y se midió su cantidad en diferentes momentos en 18 órganos relevantes desde el punto de vista terapéutico (véase el Ejemplo 14 y la Fig. 1 y 2).

Además se determinó que los N-Phos-oligómeros según la invención, en comparación con los oligómeros del documento EP 2041161, poseen una unión más fuerte a proteínas de plasma sanguíneo (véase el Ejemplo 15); esto es ventajoso para la biodisponibilidad y prolonga el periodo de vida medida.

50 Además, los N-Phos-oligómeros según la invención, en comparación con los oligómeros del documento EP 2041161, presentan una solubilidad en agua claramente mejorada, independiente de la secuencia (véase el Ejemplo 16).

Además se verificó que los N-Phos-oligómeros según la invención poseen propiedades de enlace mejoradas a ADN (punto de fusión elevado) (véase el Ejemplo 17).

55 Los N-Phos-oligómeros según la invención presentan además un efecto claramente más fuerte sobre la modulación de la expresión génica en comparación con los oligómeros del documento EP 2041161. El efecto más fuerte sobre la modulación de la expresión génica se muestra, a modo de ejemplo, en la inactivación de NFkB en células HeLa

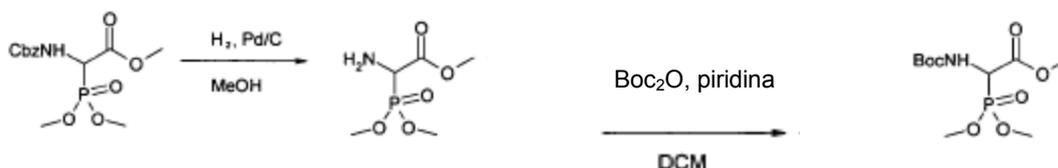
(véase el Ejemplo 18), así como en la modulación del sitio de unión del gen TNFR2 en células THP1 (véase el Ejemplo 19).

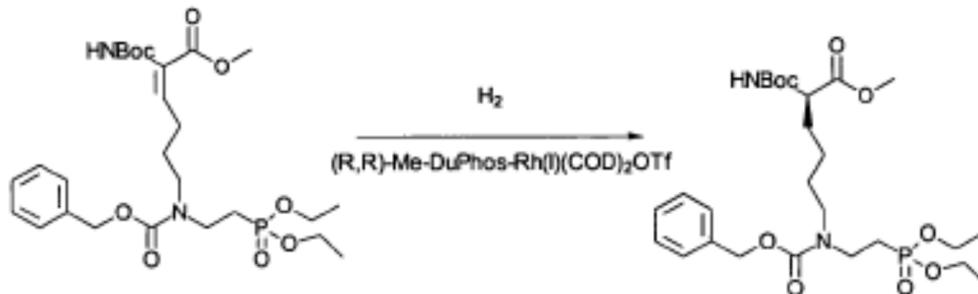
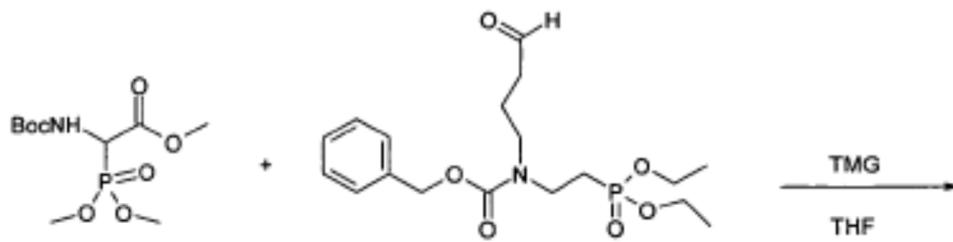
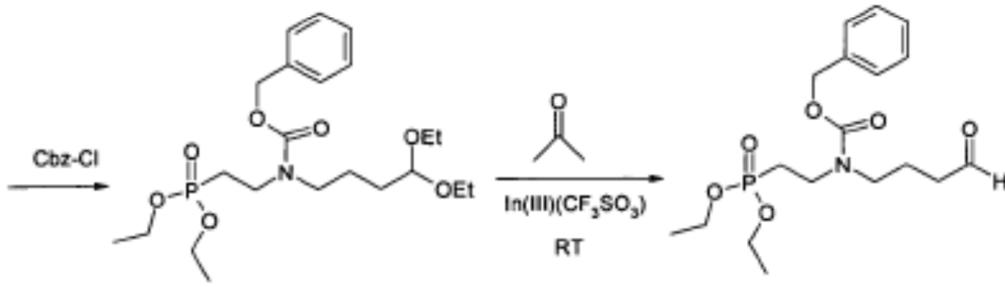
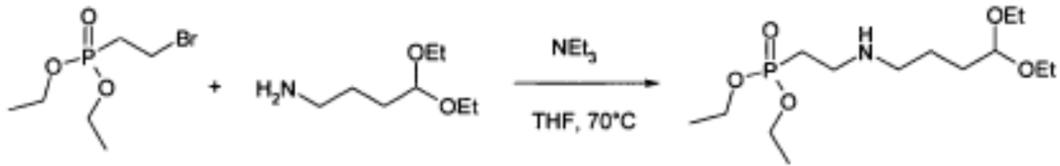
Una comparación de eficacia entre un N-Phos-oligómero según la invención, un oligómero del documento EP20411611 y un oligómero del documento US5719262 en la modulación del sitio de unión del objetivo TNRF2 en células THP1 confirmó el efecto claramente más fuerte de los N-Phos-oligómeros según la invención sobre la modulación de la expresión génica. El oligómero del documento US5719262 era casi ineficaz, lo que coincide con las observaciones de R. Corradini et al. (Current Topics in Medicinal Chemistry, 11 (12), páginas 1535-1554, (2011)) respecto a que los oligómeros del documento US5719262 muestran una fuerte tendencia a concentrarse dentro de células en vesículas y, por consiguiente, no se encuentran disponibles en cantidad suficiente para un efecto antisentido en el punto de acción, el mRNA en el citosol o en el núcleo (véase el Ejemplo 21 y la Fig. 3).

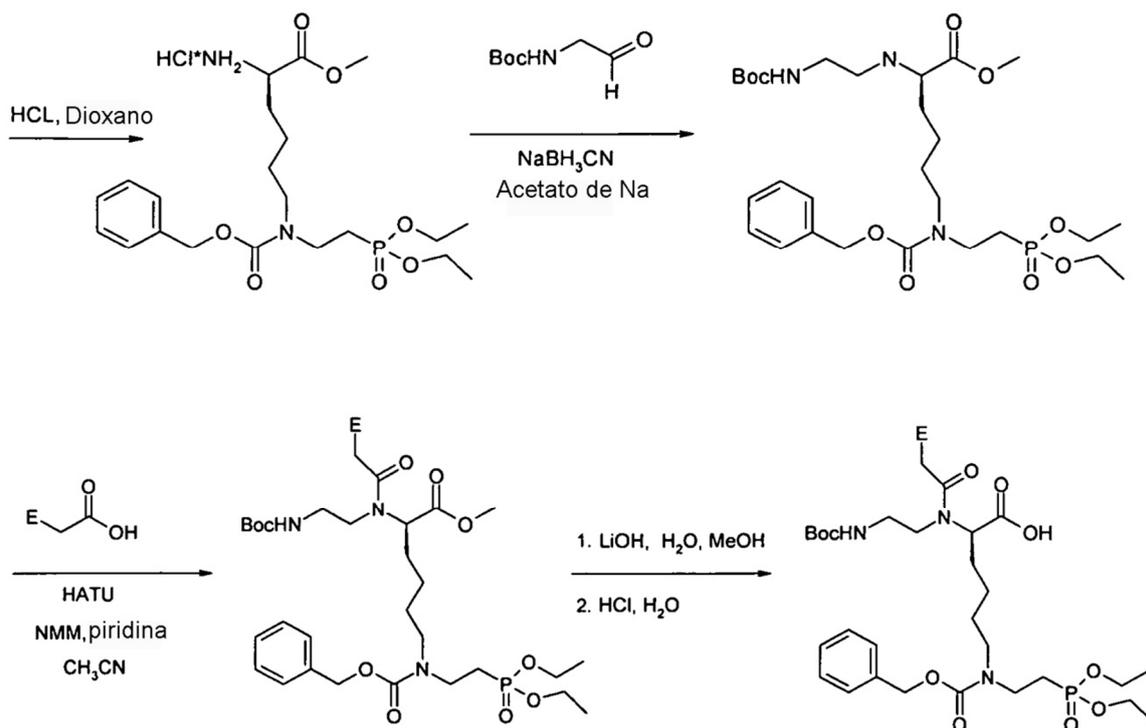
El fuerte efecto de los N-Phos-oligómeros sobre la modulación de la expresión génica también en el organismo vivo se evidencia por medio de la modulación del sitio de unión del gen TNFR2 en el bazo y en los ganglios linfáticos de ratón (véase el Ejemplo 20). También en el pulmón (véase el Ejemplo 22 y la Fig. 4, así como el Ejemplo 24 y la Fig. 5), el riñón (véase el Ejemplo 23 y la Fig. 5, así como el Ejemplo 24 y la Fig. 6), el hígado (véase el Ejemplo 23 y la Fig. 5) y en el músculo (véase el Ejemplo 25 y la Fig. 7), se pudo observar un fuerte efecto para diversos N-Phos-oligómeros según la invención. En el riñón del ratón, los N-Phos-oligómeros según la invención muestran, a modo de ejemplo, un efecto 12,6 veces más fuerte en la modulación del sitio de unión del gen TNFR2 en comparación con los oligómeros del documento EP 2041161 (véase el Ejemplo 24 y la Fig. 6). En el músculo de ratón se pudo mostrar un fuerte efecto de los N-Phos-oligómeros según la invención sobre la modulación de la expresión génica del gen de distrofina (omisión de exón 23) (véase el Ejemplo 25 y la Fig. 7).

Los objetivos NF-kappaB y TNFR2 juegan un papel importante en la vía de transducción de señal TNF- α en células inmunes. El bazo y los ganglios linfáticos son órganos importantes del sistema inmune. Por lo tanto, los compuestos oligoméricos según la invención (N-Phos-oligómeros) son apropiados para un empleo terapéutico en enfermedades mediadas por el sistema inmune, tales como, a modo de ejemplos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o cáncer.

Los monómeros de la fórmula general (I) según la invención se pueden producir por medio de reacciones conocidas por el especialista. A modo de ejemplo, un monómero de la fórmula general (I) según la invención, presentando el centro asimétrico (#) la configuración R y siendo R³ un grupo protector Cbz, se puede producir según el siguiente esquema de síntesis (para una descripción detallada véase los Ejemplos 1-10):







Para la producción de un monómero de la fórmula general (I) según la invención (en este caso también denominado N-Phos-monómero) con una configuración S en el centro asimétrico (#) se empleó el catalizador (S,S)-Me-DuPhos-Rh(I) (COD)₂Otf en lugar del catalizador (R,R)-Me-DuPhos-Rh(I) (COD)₂Otf en la hidrogenación.

- 5 Los compuestos oligoméricos según la fórmula general (III) o (VI) conforme a la invención se pueden producir, a modo de ejemplo, por medio de procedimientos descritos en la literatura mediante reacción de monómeros de la fórmula general (I) según la invención, o en caso dado otros monómeros de PNA o aminoácidos, de modo conocido en sí (por ejemplo L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. H. Berg, J. Pept. Sci. 3, 1995, 175-183. T. Koch, H. F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H. G. Batz, K. Otteson, H. Örum, J. Pept. Res. 49, 1997, 80-88. F. Bergmann, W. Bannwarth, S. Tam, Tetrahedron Lett. 36, 1995, 6823-6826). Tras la fase de síntesis se disocian los grupos protectores, de modo que se obtienen compuestos oligoméricos según la invención, por ejemplo compuestos de la fórmula general (IV).

Descripción de las figuras

- 15 Figura 1: biodisponibilidad de un N-phos-oligómero marcado con ³H según la presente invención, así como de un oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H en diversos tejidos durante el intervalo de tiempo de 14 días. Como se desprende de la figura, la biodisponibilidad del N-phos-oligómero marcado con ³H ha aumentado en 1,7-4,6 veces frente a la biodisponibilidad del oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H durante el intervalo de tiempo de 14 días en todos los tejidos.

- 20 Figura 2: periodo de vida media de un N-phos-oligómero marcado con ³H según la presente invención, así como de un oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H durante el intervalo de tiempo de 14 días. De la Figura 2 se desprende que el periodo de vida media del N-phos-oligómero marcado con ³H ha aumentado frente al periodo de vida media del oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H durante el intervalo de tiempo de 14 días en la mayor parte de tejidos.

- 25 Figura 3: comparación de eficacia entre un N-phos-oligómero según la invención, un oligómero del documento EP2041161 y un oligómero del documento US5719262 en la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en células THP1. De la Fig. 3 se desprende que el N-phos-oligómero, en comparación con el oligómero del documento EP2041161, muestra un efecto 2,6 veces más fuerte en la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 en células THP1, mientras que la modulación del objetivo TNFR2 en células THP1 a través del oligómero del documento US5719262 es casi nula.

Figura 4: acción de N-Phos-oligómeros según la invención con diferentes restos U sobre la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en el pulmón de ratones. De la Fig. 4 se desprende que, en el caso de empleo de N-Phos-oligómeros según la fórmula (VI) conforme a la invención con un resto U según la fórmula general VII y un grupo de la fórmula IXc (derivado de colesterol), o bien IXd (derivado de ácido fólico) como R⁴⁶, el efecto sobre la expresión génica en la modulación del sitio de unión ha aumentado en 560 veces (derivado de colesterol), o bien en 378 veces (derivado de ácido fólico), frente al control PBS-negativo.

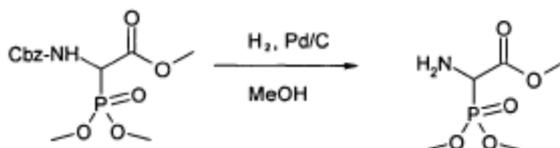
Figura 5: acción de los N-Phos-oligómeros según la invención N-Phos 23-1, N-Phos 23-2, N-Phos 23-3 y N-Phos 23-4 sobre la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en el riñón, hígado y pulmón de ratones. Los N-Phos-oligómeros según la invención N-Phos 23-1, N-Phos 23-2, N-Phos 23-3 y N-Phos 23-4, se diferencian en la secuencia de nucleobases, los restos U, así como en el número y la posición de grupos de la fórmula general (IV) y (V) según la fórmula general (VI). De la Fig. 5 se desprende que los N-Phos-oligómeros según la invención N-Phos 23-1, N-Phos 23-2, N-Phos 23-3 y N-Phos 23-4 muestran efectos muy fuertes sobre la expresión génica de la isoforma de mRNA sin exón 7 en diversos tejidos de ratón (riñón, hígado y pulmón). En el riñón ha aumentado, a modo de ejemplo, el efecto de N-Phos 23-1 en 1983 veces frente al control PBS-negativo.

Figura 6: comparación de eficacia entre N-Phos-oligómeros según la invención y oligómeros del documento EP 2041161 en la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en el riñón de ratones. Los oligómeros sometidos a ensayo varían por una parte en la suma de todas las unidades recurrentes Yd, Zf, Yg y Zj (15, o bien 14), y por otra parte en el número y la posición de grupos de la fórmula general (IV) y (V). De la Fig. 6 se desprende que la acción de los N-Phos-oligómeros sobre la expresión de la isoforma de mRNA sin exón 7 es 6,7 veces más fuerte en comparación directa con los oligómeros del documento EP 2041161.

Figura 7: acción in vivo de un N-Phos oligómero con 20 componentes según la invención (suma de todas las unidades recurrentes Yd, Zf, Yg y Zj según la fórmula general (VI) = 19) sobre la modulación del sitio de unión del objetivo distrofina (omisión de exón 23) en el músculo de ratones mdx. De la Fig. 7 se desprende que el N-Phos-oligómero según la invención, ya en un experimento de corta duración durante 15 días con solo 3 inyecciones, muestra una acción 9 veces más fuerte sobre la expresión génica de la isoforma de mRNA sin exón 23 en comparación con el grupo de control PBS.

Ejemplos

Ejemplo 1: producción del compuesto 1

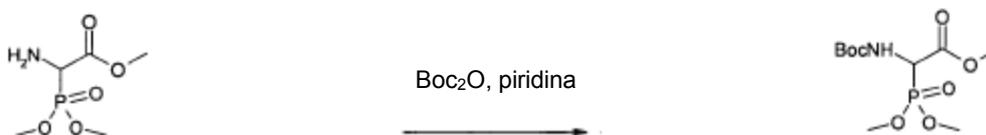


Compuesto 1

Descripción: se mezclan 66,52 g (200 mmoles) de 2-N-Cbz-amino-2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo en 300 ml de metanol con 2,13 g de Pd/C al 10 % (correspondientemente a un 1 % en moles de Pd), y se agita bajo una presión de hidrógeno de 2 bar 24 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtra a través de celita, después se evapora del disolvente del filtrado por rotación. Como producto se obtiene un aceite ligeramente amarillo, que se convierte en un producto sólido ceráceo en el reposo.

Rendimiento: 39 g, 99 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,01 (d, 1H), 3,66-3,73 (m, 9H), 2,4-2,5 (s, br, 2H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 23,6 ppm.

Ejemplo 2: producción del compuesto 2

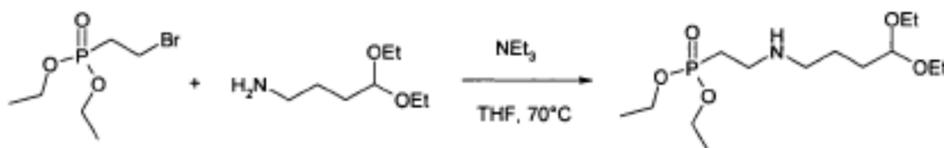


Compuesto 2

Descripción: se disuelven 39 g (198 mmoles, 1 eq) de compuesto 1 en 1000 ml de diclorometano. Después se añaden 56,178 g (257 mmoles, 1,3 eq) de Boc_2O , así como 16,1 ml (198 mmoles, 1 eq) de piridina. La mezcla se agita 40 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio, se absorbe el residuo en acetato de etilo y se lava con disolución de ácido cítrico al 5 %, disolución saturada de carbonato sódico y disolución saturada de sal común. A continuación se seca con sulfato de magnesio y se concentra por rotación. El producto remanente se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1 : 5). Resulta un aceite amarillo.

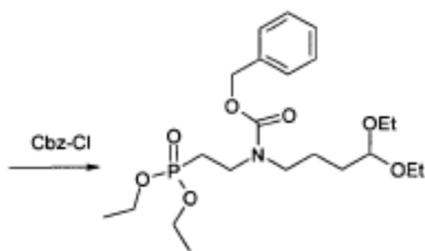
Rendimiento: 43,5 g (146 mmoles, 74 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,35 (d, br, 1H), 4,88 (dd, 1H), 3,80-3,86 (m, 9H), 1,46 (s, 9H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 20,1 ppm.

Ejemplo 3: producción del compuesto 3



10

No se aísla el producto



Compuesto 3

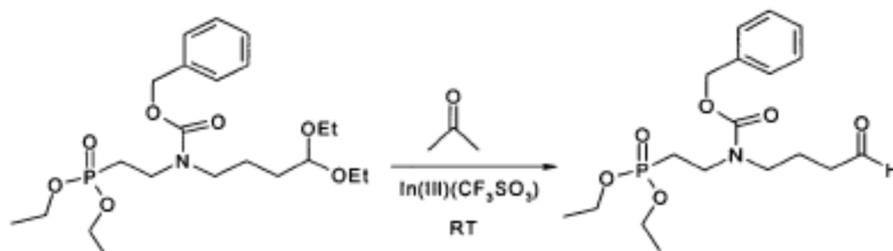
Descripción: se disuelven 50 g (319 mmoles, 1 eq) de dietilacetal de 4-aminobutiraldehído a temperatura ambiente en 200 ml de THF y 51,5 ml (372 mmoles, 1,2 eq) de trietilamin, después se añaden gota a gota 75,99 g (310 mmoles, 1 eq) de fosfonato de dietil-2-bromoetilo. A continuación se calienta la disolución a 70°C y se agita 24 horas a esta temperatura. Se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se agita con éter intensivamente y se filtra. El producto sólido remanente en este caso se extrae aún dos veces con éter. Los filtrados de éter se reúnen y se concentran por rotación. El producto resultante es un aceite amarillo, que se emplea sin purificación adicional en la siguiente reacción.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 4,45 (t, 1H); 3,98 (m, 4H); 3,54 y 3,42 (2m, 2 x 2H); 2,5-2,8 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 1,25-1,60 (m, 4H); 1,22 (t, 6H); 1,10 (2t, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): 30 ppm.

El producto intermedio obtenido en el primer paso se disuelve en 400 ml de THF, se mezcla con 85,94 ml (620 mmoles, 2 eq) de trietilamina, y se enfría a 0°C. Después se añaden gota a gota 66,11 ml (465 mmoles, 1,5 eq) de cloroformiato de bencilo, se elimina la refrigeración y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se neutraliza la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M y se elimina el disolvente por rotación. El residuo se agita con éter y se conserva durante la noche en la nevera. El producto sólido precipitado en este caso se separa y aún se lava de nuevo dos veces con éter minuciosamente. Las disoluciones de éter se reúnen y se concentran por rotación. El residuo se purifica mediante cromatografía a través de una columna de gel de sílice. En este caso se eluyen en primer lugar todas las impurezas con hexano : acetato de etilo 2 : 1, y después el producto con acetato de etilo.

Rendimiento: 85,752 g (60,2%) aceite viscoso incoloro, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7,34 (m, SH); 5,07 (s, 2H); 4,44 (m, 1H); 3,94 (m, 4H); 3,6-3,2 (m, 8H); 2,02 (m, 2H); 1,46 (m, 4H); 1,19 (m, 6H); 1,09 (m, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): 28,93 y 28,57 ppm.

Ejemplo 4: producción del compuesto 4

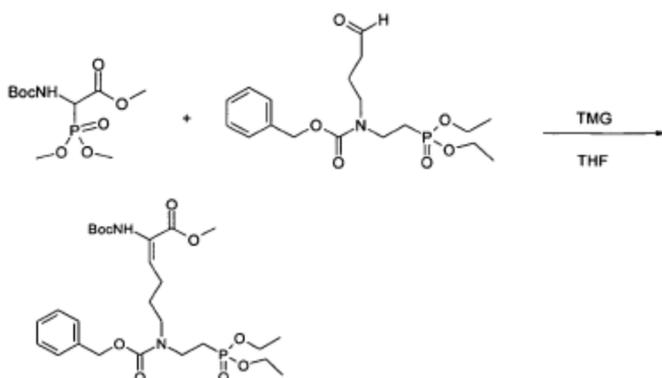


Compuesto 4

- 5 Descripción: se agitan 80 g de compuesto 3 en 1000 ml de acetona con 0,98 g (1,74 mmoles, 1 % en moles) de triflato de indio (III) a temperatura ambiente. El progreso de la reacción de equilibrio se sigue por HPLC (RP₁₈, metanol/agua 80 : 20). De vez en cuando se elimina el disolvente por rotación y se sustituye por acetona fresca. Esto se efectúa hasta que la reacción ha transcurrido en más de un 95 %. Después se elimina el disolvente por rotación. La sustancia, un aceite amarillo, se seca brevemente en alto vacío y se reutiliza inmediatamente.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9,62 (d, 1H); 7,36 (m, 5H); 5,07 (s, 2H); 3,94 (m, 4H); 3,37 y 3,24 (2m, 4H); 2,41 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 1,22 (t, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,51, 29,14 ppm.

- 10 Ejemplo 5: producción del compuesto 5



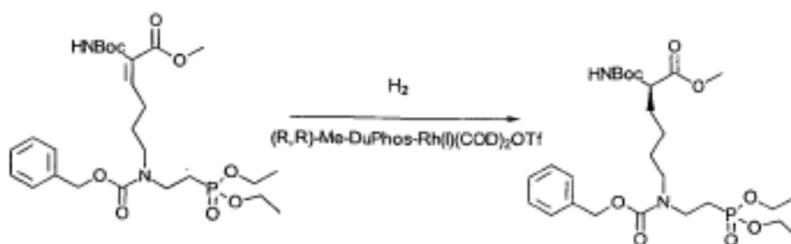
Compuesto 5

- 15 Descripción: en atmósfera de argón se enfrían 29,438 g de compuesto 2 350 ml de THF a -70°C, después se añaden gota a gota 12,96 (103 mmoles, 1,04 eq) de N,N,N',N'-tetrametilguanidina. Después de agitar 10 minutos a -70°C se añaden gota a gota 38,170 g (99,04 mmoles, 1 eq) de compuesto 4 en 60 ml de THF. Se agita una hora más a -70°C, después se deja enfriar la carga lentamente a temperatura ambiente, y se agita durante la noche.

El disolvente se elimina por rotación. El residuo se absorbe en aproximadamente 400 ml de acetato de etilo, se lava dos veces con disolución de ácido cítrico al 5 % y una vez con disolución saturada de NaCl, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por rotación. Se obtiene un aceite amarillo.

- 20 Rendimiento: 53,228 g, 95,6 mmoles, 96,5%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,33 (s, 5H); 6,48 (t, 1H); 5,13 (s, 2H); 4,08 (m, 4H); 3,81 y 3,76 (2s, total 3H); 3,49 (m, 2H); 3,30 (t, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,48 y 1,46 (2s, total 9H); 1,28 (m, 6H). ³¹P-NMR (CDCl₃): 29,72 y 29,15ppm.

Ejemplo 6: producción del compuesto 6



Compuesto 6

5 Descripción: en el frasco de reacción de una instalación de hidrogenación de Parr se disuelven bajo argón 450 mg (0,96 mmoles, 1 % en moles) de trifluormetanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadienil)rodio(I), así como 306 mg (0,96 mmoles, 1 % en moles) de (-)-1,2-bis[(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolano]-benceno en aproximadamente 50 ml de metanol, después se añaden 53,228 g (96 mmoles) de compuesto 5, disuelto en 250 ml de metanol. Se incorpora el frasco a la instalación de hidrogenación, se evacua tres veces y se carga con hidrógeno. Finalmente se ajusta una presión de hidrógeno de 4,5-5 bar y se agita la botella 24 horas.

10 Se descarga el hidrógeno excedente, se desmonta la botella y se filtra la disolución de reacción a través de celita. El filtrado se concentra por rotación y se seca en vacío. Se obtiene un aceite amarillo claro.

Rendimiento: 53,712 g, 96 mmoles, cuantitativo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,35(m, 5H); 6,48 y 6,35 (2m, total 1 H); 5,13 (s, 2H); 4,27 (m, 1H); 4,07 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 3,48 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,25-1,95 (m, 4H); 1,75-1,55 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,28 (m, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 29,78 y 29,23ppm.

Ejemplo 7: producción del compuesto 7

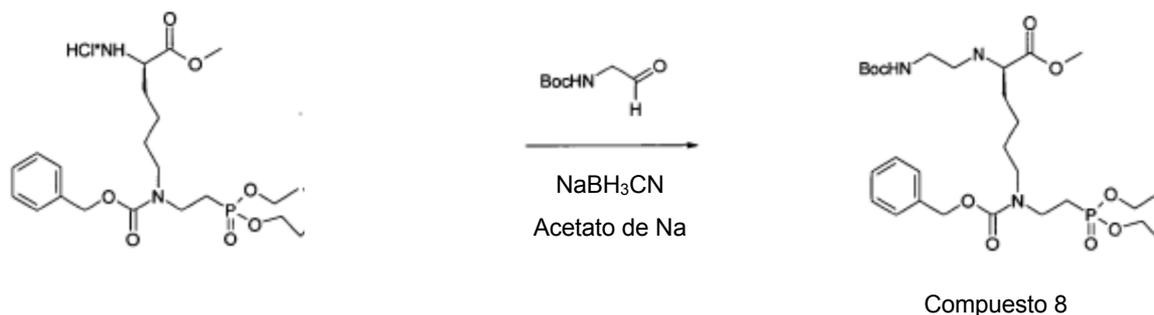


Compuesto 7

15 Descripción: a 53,94 g (96,6 mmoles) de compuesto 6 en 120 ml de THF se gotean 240 ml de una disolución de HCl 4M en dioxano. A continuación se agita a temperatura ambiente. El transcurso de la reacción se sigue por medio de HPLC (metanol/agua 70 : 30). Después de 2-3 horas, la disociación de Boc es completa. El disolvente se elimina por rotación y el residuo se lava con dietiléter y se seca. Se obtiene un aceite pardo viscoso.

20 Rendimiento: 47,83 g, cuantitativo. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 8,64 (s, br, 2H); 7,36 (m, 5H); 5,07 (s, 2H); 3,97 (m, 5 H); 3,73 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 3,22 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,48-1,35 (m, 4H); 1,22 (m, 6H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): 29,012 y 28,62 ppm.

Ejemplo 8: producción del compuesto 8



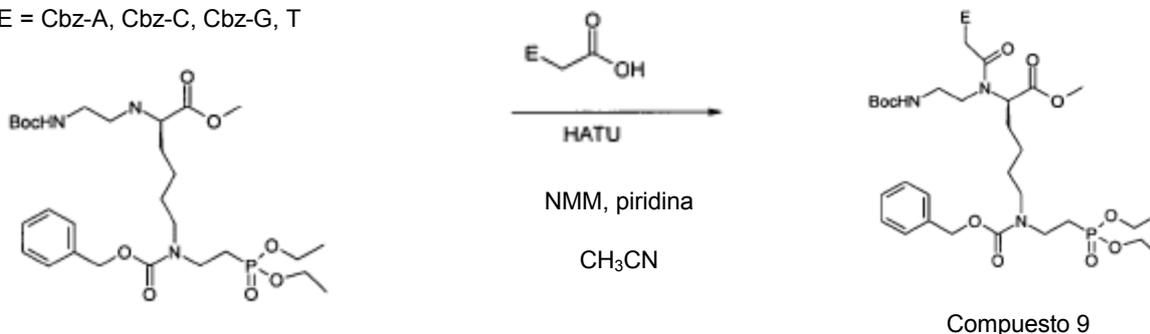
5 Descripción: se enfrían a 0°C 16,65 g (29,8 mmoles, 1 eq.) de compuesto 7 en 100 ml de metanol y se mezclan con 5,414 (66 mmoles, 2,2 eq) de acetato sódico. Después se añaden gota a gota 5,218 g (32,8 mmoles, 1,1 eq) de N-Boc-aminoacetaldehído en 150 ml de metanol. Se agita una hora a 0°C, después se añaden 2,074 g (33 mmoles, 1,1 eq) de cianoborhidruro sódico en porciones. Al disminuir el desprendimiento de gas se elimina el baño y se agita durante la noche a temperatura ambiente.

10 El disolvente se elimina en el evaporador rotatorio, el residuo se absorbe en acetato de etilo y se lava con disolución de hidrogenocarbonato sódico (semisaturada), así como disolución de cloruro sódico saturada. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se concentra por rotación y se seca en vacío. El producto crudo se purifica a través de una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol (5 %, v/v)). Se obtiene un aceite amarillo viscoso.

Rendimiento: 15,379 g (25,6 mmoles, 86%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,36 (m, 5H); 6,69 (m, 1 H); 5,06 (s, 2H); 4,02 (m, 4H); 3,4-3,15 (3m, total 7H); 2,95 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 1,60-1,30 (m, 6H); 1,38 (s, 9H); 1,20 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,00 y 28,60 ppm.

Ejemplo 9: producción del compuesto 9

E = Cbz-A, Cbz-C, Cbz-G, T



15 Descripción: se enfrían a 0°C 20,25 mmoles (1,5 eq) del componente de ácido acético (ácido N6-Cbz-adenil-9-ilacético, ácido N4-Cbz-citosin-1-ilacético, ácido N2-Cbz-guanin-9-ilacético, o bien ácido timidin-1-ilacético) en 70 ml de acetonitrilo, 20 ml de piridina, así como 4,5 ml (40,5 mmoles, 3 eq) de N-metilmorfolina, y se mezclan con 7,186 g (18,9 mmoles, 1,4 eq) de HATU. Se elimina la refrigeración y se agita 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añade lentamente la mezcla a 8,1 g (13,5 mmoles, 1 eq) de compuesto 8, disuelto en 50 ml de acetonitrilo. Se agita 1 hora a temperatura ambiente, después durante la noche a 40°C.

20 Se enfría la mezcla de nuevo a temperatura ambiente y se mezcla con 20 ml de agua. Después de agitación de media hora se elimina el disolvente por rotación. A continuación se concentra el residuo dos veces más con diclorometano para eliminar la mayor cantidad posible de piridina. Después se absorbe el residuo de nuevo en diclorometano y se coloca en la nevera durante la noche. El producto sólido precipitado en este caso se separa por filtración, el filtrado se concentra por rotación y se purifica por medio de cromatografía flash (gel de sílice, 2-5 % de metanol en diclorometano), obteniéndose el producto como espuma de color blanco-amarillo.

Compuesto 9, E = Cbz-A:

Rendimiento: 62 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,65 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,35 y 8,29 (2s, total 1H); 1,47-7,24 (m, 10H), 6,90 y 6,72 (2m, total 1H); 5,42-5,00 (m, 6H); 3,92 (m, 5H); 3,56 y 3,49 (2s, total 3H); 3,50-2,95 (m, 8H); 2,12-1,30 (m, 8H); 1,38 y 1,35 (2s, total 9H); 1,16 (m, 6H); ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,52 y 29,16 ppm.

Compuesto 9, E = Cbz-C:

5 Rendimiento: 59 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,77 (s, br, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,42-7,33 (m, 10H); 7,01 (d, 1H); 6,91 y 6,80 (2m, total 1H); 5,19 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 4,80-4,6 (m, 2H); 4,36 (m, 1H); 3,94 (m, 4H); 3,7 y 3,59 (2s, total 3H); 3,5-2,8 (m, 8H); 2,05-1,3 (m, 8H); 1,38 y 1,37 (2s, total 9H); 1,19 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,02 y 28,63 ppm.

Compuesto 9, E = Cbz-G:

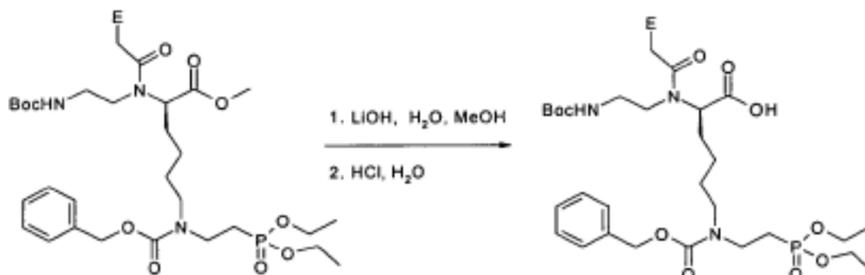
10 Rendimiento: 77,5 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,33 (s, br, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,45-7,30 (m, 10H); 6,99 y 6,81 (2m, total 1H); 5,26 (s, 2H); 5,06 (m, 4H); 4,58 y 4,31 (2m, total 1H); 3,934 (m, 4H); 3,56 (s, 3H); 3,31-3,19 (m, 8H); 2,21-1,30 (m, 8H); 1,36 y 1,35 (2s, total 9H); 1,19 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 28,98 y 28,59 ppm.

Compuesto 9, E = T:

15 Rendimiento: 78 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,26 (s, br, 1H); 7,35 (m, 6H); 6,90 y 6,79 (2m, total 1H); 5,07 (s, 2H); 4,63-4,49 (m, 2H); 4,31 (m, 1H); 3,94 (m, 4H); 3,70 y 3,58 (2s, total 3H); 3,46-3,12 (m, 8H); 2,11-1,30 (m, 8H); 1,76 (s, 3H); 1,38 y 1,35 (2s, total 9H); 1,19 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,61 y 29,25 ppm.

Ejemplo 10: producción de

E = Cbz-A, Cbz-C, Cbz-G, T



Compuesto 10

20 Descripción: se enfrían a 0°C 2,31 mmoles del compuesto 9 (E = Cbz-A, Cbz-C, Cbz-G o T) en 12 ml de agua/metanol 1 : 1, después se añaden gota a gota 12 ml de una disolución de NaOH 2N. se agita 15 minutos a 0°C, después a temperatura ambiente, hasta que la saponificación según control por DC (gel de sílice, 10 % de metanol en diclorometano) es completa (tiempo: aproximadamente 1 hora). Después se diluye con algo de agua y las sustancias no disueltas, presentes eventualmente, se separan por centrifugado brevemente. La disolución clara se diluye a aproximadamente 300 ml con agua y se enfría de nuevo a 0°C. Se ajusta un pH de 2,5 con disolución de HCl 1M, en este caso precipita un producto sólido blanco. La disolución se extrae con diclorometano (aproximadamente 5 veces) hasta que ya no pasa más producto a la fase orgánica (control por DC). Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de magnesio, se concentran por rotación y se secan en vacío. El producto se obtiene como material sólido blanco-amarillo.

Compuesto 10, E = Cbz-A:

30 Rendimiento: 72 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,68 (s, br, 1H); 8,59 (s, br, 1H); 8,35 y 8,29 (2s, br, total 1H); 7,49-7,33 (m, 10H); 6,98 y 6,85 (2m, total 1H); 5,35-5,04 (m, 6H); 4,62 y 4,22 (2m, total 1H); 3,93 (m, 4H); 3,50-2,85 (m, 8H); 2,20-1,30 (m, 8H); 1,39 y 1,36 (2s, total 9H); 1,17 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,55 y 29,19 ppm.

Compuesto 10, E = Cbz-C:

35 Rendimiento: 59 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 7,95 (d, 1H); 7,42-7,28 (m, 10H); 7,01 (d, 1H); 6,90 y 6,85 (2m, total 1H); 5,19 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 4,81-4,65 (m, 2H); 4,33 (m, 1H); 3,933 (m, 4H); 3,45-3,15 (m, 8H); 2,15-1,30 (m, 8H); 1,38 y 1,35 (2s, total 9H); 1,20 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,03 y 28,66 ppm.

Compuesto 10, E = Cbz-G:

Rendimiento: 62 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,43 (s, br, 1H); 11,33 (s, br, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,44-7,31 (m, 10H); 6,97 y 6,81 (2m, total 1H); 5,24 (s, 2H); 5,10-5,00 (m, 4H); 4,51 y 4,28 (2m, total 1H); 3,91 (m, 4H); 3,52-3,08 (m, 8H); 2,12-1,28 (m, 8H); 1,36 y 1,34 (2s, total 9H); 1,15 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,61 y 29,21 ppm.

5 Compuesto 10, E = Cbz-T:

Rendimiento: 72 %. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 11,27 (s, br, 1H); 7,35 (m, 6H); 6,88 (m, 1H); 5,07 (s, 2H); 4,65-4,48 (m, 2H); 4,37 y 4,38 (2m, total 1H); 3,94 (m, 4H); 3,45-3,17 (m, 8H); 2,11-1,30 (m, 8H); 1,75 (s, 3H); 1,38 y 1,36 (2s, total 9H); 1,19 (m, 6H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): 29,64 y 29,26 ppm.

Ejemplo 11: producción de compuestos oligoméricos de las fórmulas generales (III) o (VI) según la invención

10 Mediante enlace secuencial de correspondientes compuestos de la fórmula general (I) con unidades monoméricas seleccionadas a partir del grupo constituido por componentes N-acetil-N-(2-aminoetil)glicina, aminoácidos, derivados de aminoácidos y un grupo B-CH(R⁴⁸)COOH, se producen compuestos oligoméricos según la invención mediante síntesis peptídica en fase sólida.

15 Para la representación más sencilla de las unidades I según la fórmula general (V) en compuestos oligoméricos de la fórmula general (IV) se emplean, a modo de ejemplo, las siguientes abreviaturas: T^R, C^R, G^R, A^R, P^R, T^S, C^S, G^S, A^S y P^S. En este caso, T, C, G, A y P (fenilo) representa respectivamente la nucleobase de la respectiva unidad monomérica, y el superíndice R, o bien S, representa la configuración R, o bien S, en el centro asimétrico (#) de la unidad Z según la fórmula general (V).

20 Los monómeros constituidos por componentes N-acetil-N-(2-aminoetil)glicina se abrevian análogamente a los monómeros de la fórmula general (V) descritos anteriormente, a excepción de emplear la correspondiente minúscula a en lugar de la mayúscula para la nucleobase y el superíndice en mayúscula para la configuración (por ejemplo A^R). A modo de ejemplo, un monómero con C como nucleobase se abrevia como c.

Ejemplo 12: compuestos oligoméricos de las fórmulas generales (III) o (VI) con sustituyente acetato de 4-fluorfenilo como grupo B-CH(R⁴⁸)COOH:

25 Para la producción de los compuestos según la invención por medio de síntesis peptídica en fase sólida se emplea el siguiente protocolo de síntesis:

Paso 1: 3 h hinchamiento previo de 10 mg de resina (resina MBHA, Novabiochem, baja carga aproximadamente 0,5-0,6 mmoles/g) en diclorometano.

Paso 2: comienzo del ciclo de síntesis: lavado 4 veces con diclorometano.

30 Paso 3: neutralización de la resina: lavado 3 veces con diclorometano/DIPEA (5 %).

Paso 4: lavado 5 veces con diclorometano.

Paso 5: lavado 5 veces con NMP.

35 Paso 6: 1 min activación previa de 4 equivalentes del correspondiente compuesto protegido (compuesto de la fórmula general (I)/monómero de PNA/aminoácido/derivado de aminoácido) con 3,8 equivalentes de HATU y 9 equivalentes de NMM en NMP/piridina (2 : 1).

Paso 7: reacción del compuesto protegido activado (compuesto de la fórmula general (I)/monómero de PNA/aminoácido/derivado de aminoácido) con la fase sólida (1^a copulación; tiempo: 60 min).

Paso 8: lavado 4 veces con NMP.

Paso 9: repetición de los pasos 6 a 8 (2^a copulación).

40 Paso 10: verificación de la eficiencia de copulación con ninhidrina (ensayo de Kaiser; si el ensayo de Kaiser es positivo, los pasos 6 a 8 se deben repetir con el correspondiente compuesto protegido (compuesto de la fórmula general (I)/monómero de PNA/aminoácido/derivado de aminoácido).

Paso 11: tras ensayo de Kaiser negativo, protección 1 vez con una disolución de $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NMP}/\text{piridina}$ (1 : 25 : 25) durante 10 min.

Paso 12: lavado 5 veces con NMP.

Paso 13: cambio del disolvente a diclorometano: lavado 5 veces con DCM.

5 Paso 14: eliminación de Boc mediante reacción con TFA/m-cresol (95 : 5). Tiempo de reacción: 2 x 3 min respectivamente

Paso 15: lavado 5 veces con DCM.

Paso 16: cambio del disolvente a NMP. Lavado 5 veces con NMP.

10 Paso 17: repetición del ciclo de síntesis (pasos 6 a 16) hasta la copulación con el último compuesto protegido correspondiente (compuesto de la fórmula general (I)/monómero de PNA/aminoácido/derivado de aminoácido). A continuación, en caso dado, repetición del ciclo de síntesis (pasos 6 a 16) hasta la copulación con el último compuesto protegido correspondiente (compuesto de la fórmula general (I)/monómero de PNA/aminoácido/derivado de aminoácido).

Paso 18: lavado 5 veces con diclorometano.

15 Paso 19: eliminación de Boc mediante reacción con TFA/m-cresol (95 : 5). Tiempo de reacción: 2 x 3 min respectivamente.

Paso 20: lavado 5 veces con diclorometano.

Paso 21: lavado 5 veces con NMP.

20 Paso 22: 1 min activación previa con 6 equivalentes de ácido 4-fluorfenilacético con 5,7 equivalentes de HATU y 13 equivalentes de NMM en NMP/piridina (2 : 1).

Paso 23: reacción de ácido 4-fluorfenilacético activado con la fase sólida (tiempo: 60 min).

Paso 24: lavado 4 veces con NMP.

Paso 25: eventualmente repetición de los pasos 23 a 24 (2ª copulación).

Paso 26: lavado 5 veces con diclorometano.

25 Paso 27: para el secado: lavado 5 veces con dietiléter.

Se obtiene un compuesto de la fórmula general (III) o (VI), que está unido a la resina en el extremo C-terminal.

Disociación del compuesto de las fórmulas generales (III) o (VI) según la invención de la resina:

30 La resina con el compuesto según la invención se agita en una disolución de ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, tioanisol y etanoditiol (85/12,5/1,7/0,8, v/v/v/v) durante 2 horas. La fase líquida se filtra y el producto bruto se precipita mediante adición de éter frío. El producto bruto se desaliniza mediante cromatografía de exclusión por tamaños. El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa a través de una columna de RP-C_{18} con metanol/agua. Se obtiene el compuesto según la invención como producto sólido incoloro en aproximadamente un rendimiento del 50 %. La masa del compuesto según la invención se caracteriza con HPLC-ESI.

Ejemplo 13: ejemplos de compuestos de las fórmulas (III) o (VI) producidos

35 Mediante realización de la prescripción de síntesis general del ejemplo 12 se obtienen compuestos oligómeros de las fórmulas generales (III) o (VI), que se abrevian como sigue:

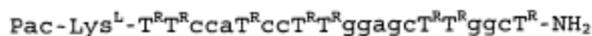
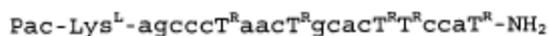
40 A modo de ejemplo se produce un compuesto oligomérico según la invención a partir de monómeros de la fórmula general (I) con un centro asimétrico con configuración R, así como otros monómeros de PNA y el aminoácido L-lisina (abreviatura: Lys^L), y en el último paso se protege la función α -amino de la lisina con acetilo, y en último lugar se disocia seguidamente el compuesto oligomérico de la resina como amida primaria, abreviada como Ac-Lys^L -

5 $cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgC^R-NH_2$. A modo de ejemplo se produce un compuesto oligomérico según la invención a partir de monómeros de la fórmula general (I) con un centro asimétrico con configuración S, así como otros monómeros de PNA y el aminoácido glicina (abreviatura: Gly), y en el último paso se protege la función α -amino de la lisina con acetato de fenilo (abreviatura: Pac), y en último lugar se disocia seguidamente el compuesto oligomérico de la resina como amida primaria, abreviada como Pac-Gly-agcccT^SaacT^SgcacT^ST^ScaaT^S-NH₂.

10 A modo de ejemplo se produce un compuesto oligomérico según la invención a partir de monómeros de la fórmula general (I) con un centro asimétrico con configuración R, así como otros monómeros de PNA y el aminoácido D-lisina (abreviatura: Lys^D), y en el último paso se protege la función α -amino de la lisina con acetato de 4-fluorfenilo (abreviatura: FluPac), y en último lugar se disocia seguidamente el compuesto oligomérico de la resina como amida primaria, y a continuación se acopla la función ϵ -amino de la lisina con el colorante fluorescente ATTO647, abreviado como FluPac-Lys^D(ATTO647)- $cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH_2$.

Otros colorantes fluorescentes son, a modo de ejemplo, ATTO, MegaRed, Alexa, BODIPY y TAMRA.

A modo de ejemplo se produjeron los siguientes compuestos de la fórmula general (IV):



Pac-Lys^L-gaccctT^RT^RcccagcccT^RaacT^R-NH₂
 Pac-Lys^L-ggT^RagaccctT^RT^RcccagcccT^R-NH₂
 Pac-Lys^L-T^RT^RcgT^RccaT^RggccggggT^Rcc-NH₂
 Pac-Lys^L-T^RT^RcgT^RccagT^RgcccggggT^Rcc-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtccccG^RgG^RgC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-CC^RaT^RgG^RccgggG^RtC^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-GT^RtC^RgT^RccatgG^RcC^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-GG^RgG^RgA^RacagtT^RcG^RtC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-GA^RGG^RgG^RggaacaG^RtT^RcG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-CG^RgG^RaA^RgatgaG^RgG^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-AG^RaG^RgC^RctgggC^RtG^RgC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RaC^RaT^RaggggC^RcA^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tT^RgG^RgC^RtgctcA^RaT^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cG^RcG^RgA^RgcgccC^RcT^RcG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tG^RgG^RgT^RgggtcT^RtG^RgT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-gT^RcG^RcT^RgtctcC^RgC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-aG^RcT^RgA^RccctgA^RaG^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-aG^RcT^RgA^RcctgcA^RaG^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RGA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-gC^RcG^RgG^RgtcgcaG^RgC^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RaT^RgG^RtcaggG^RtC^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-gC^RcT^RgG^RgctggC^RtC^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RaC^RaT^RaaggcC^RcA^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tG^RgT^RgG^RtatctG^RtG^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tT^RgA^RtC^RttgatG^RgT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tG^RgG^RgT^RgggtcT^RtG^RgT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RtatC^RaC^RgA^RttagcaG^RtT^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RcatG^RgA^RaT^RtcagtT^RcT^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RtatC^RAC^RgA^RtatgcT^RaT^RaA^R-NH₂
 Ac-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 TML-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂ (TML = ε-trimetil-lisina)

FluPac-Lys^L-gT^RcG^RcT^RgtctcC^RgC^RtT^R-NH₂
 Ac-Lys^L-gT^RcG^RcT^RgtctcC^RgC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtgccaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RggG^RgtgccA^RgctG^Rg-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RaC^RaA^RtcagtC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cA^RgT^RcC^RtagaaA^RgA^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-aC^RtT^RtT^RcacctG^RgG^RtC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cA^RaT^RaC^RtattgC^RaC^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-gC^RtT^RtG^RacaatA^RcT^RaT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tG^RaC^RaA^RtactaT^RtG^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-aG^RtA^RtT^RggaccC^RtT^RaC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-gA^RaC^RaG^RtattgG^RaC^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-gA^RacaG^RtA^RtT^RggaccC^RtT^RaC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tC^RaG^RtC^RtgataA^RgC^RtA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-tC^RaA^RcA^RtcagtC^RtG^RaT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-aC^RaT^RcA^RgtctgA^RtA^RaG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-cC^RgG^RgG^RtC^RgC^RaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO647) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (MegaRed) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO647) -cC^RgG^RgG^RtC^RgC^RaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (MegaRed) -cC^RgG^RgG^RtC^RgC^RaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-gG^RccaA^RaC^RcT^RcggetT^RaC^RcT^R-NH₂
 FluPac-gG^RccaA^RaC^RcT^RcggetT^RaC^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtC^RgC^RaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtgccaG^RcT^RgG^R-NH₂
 Ac-Lys^L (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 Ac-Lys^L (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^Rg-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO) -gT^RcG^RcT^RgtctcC^RgC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO) -cC^RggG^RgtgccA^RgctG^Rg-NH₂
 FluPac-Lys^L (ATTO) -C^RcgggG^RtC^RgC^RagctgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L (Alexa) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂

FluPac-Lys^L(BODIPY) - cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RgC^RcaaA^RcctcgG^RcttacC^RtG^RaA^RaT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RgC^RcaaA^RcctgcG^RcttacC^RtG^RaA^RaT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RcC^RaT^RagcgaG^RgT^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RaC^RgA^RaccatA^RgC^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RaG^RgC^RagacgA^RaC^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RaG^RcA^RgccccA^RgA^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RgC^RgG^RtcagcA^RaG^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RaT^RgG^RacagcG^RgT^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RtA^RaA^RaacagA^RaT^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RaC^RcT^RaaaaaC^RaG^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RaT^RgG^RacctaA^RaA^RaC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-T^RgG^RtT^RctggaT^RgA^RaC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-T^RtT^RtC^RtctgcA^RtG^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RtG^RtT^RtttctC^RtG^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RgG^RtA^RctggtT^RtT^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RtT^RgG^RagaagA^RaG^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-T^RgA^RcA^RtttttC^RgA^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-T^RgT^RcC^RaagggT^RgA^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RtT^RgT^RccaagG^RgT^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RcC^RtT^RgtccaA^RgG^RgT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RtA^RcC^RttgtcC^RaA^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RtT^RaT^RaccttG^RtC^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RcT^RgC^RaacctC^RcA^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-T^RcA^RcT^RgcaacC^RtC^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RaG^RcT^RcactgC^RaA^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RtC^RaG^RctcacT^RgC^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-A^RtC^RtC^RagctcA^RcT^RgC^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RgA^RtC^RtcagcT^RcA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-C^RgC^RgA^RtctcaG^RcT^RcA^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RgC^RgC^RgatctC^RaG^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^L-G^RtG^RgC^RgcgatC^RtC^RaG^R-NH₂

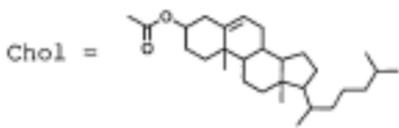
FluPac-Lys¹-C^RtC^RaG^RctcacT^RgC^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-G^RaT^RgG^RcaaacA^RgG^RaT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-C^RaC^RaA^RagaggA^RtG^RgC^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-A^RgA^RcC^RagcacC^RaA^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-A^RcT^RcA^RctgatA^RaA^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-C^RcT^RgA^RggactC^RaC^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^RcC^RcC^RacctgA^RgG^RaC^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^RgG^RcC^RaccttT^RtC^RtA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^RtC^RtT^RggccaC^RcT^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^Rtg^RGc^RttcttG^RgC^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^RtG^RgT^RtggtT^RcT^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^RaC^RcT^RtattgG^RtT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-C^RcT^RaC^RcttatT^RgG^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-T^RgA^RcC^RtacctT^RaT^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-G^RgG^RtG^RacctaC^RcT^RtA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-aG^RaG^RcagaaC^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^Rc-NH₂
 FluPac-Lys¹-aG^RagC^RagaacC^Rttac^Rt-NH₂
 FluPac-Lys¹-agagcA^RgA^RaC^RcT^Rtact-NH₂
 FluPac-Lys¹-gC^RtA^RtT^RaccttA^RaC^RcC^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-cA^RaT^RcA^RgacctA^RgG^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-tT^RcT^RgC^RtctcgT^RcC^RtG^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-gT^RcG^RcG^RagacaC^RgC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-gT^RcG^RcT^RgtctcC^RgC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys¹-cC^RtatC^RaC^RgA^RtatgcT^RaT^RaA^R-NH₂
 MN-Lys¹-tG^RcC^RtA^RggactC^RcA^RgC^R-NH₂
 MN = resto acetato de 4-hidroxi-3-nitrofenilo
 MN-Lys¹ (TAMRA) -tG^RcC^RtA^RggactC^RcA^RgC^R-NH₂
 MN-Lys¹ (ATTO) -tG^RcC^RtA^RggactC^RcA^RgC^R-NH₂

 FluPac-Gly-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^Rc-NH₂

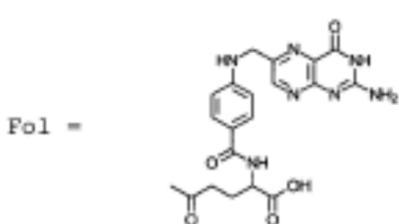
FluPac-Lys^D-cT^RgA^RaA^RtttttcG^RaA^RgT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-tT^RaC^RcT^RgaaatT^RtT^RcG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cG^RgC^RtT^RacctgA^RaA^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cT^RcG^RgC^RttaccT^RgA^RaA^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-aC^RcT^RcG^RgcttaC^RcT^RgA^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-aA^RaC^RcT^RcggctT^RaC^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cC^RaA^RaC^RctcggC^RtT^RaC^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-aA^RgG^RcC^RaaaccT^RcG^RgC^R-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RagcA^RgaacccttA^Rct-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RaA^RgA^Rcgttcc^RaA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RcG^RaA^RgcataT^RaT^RcC^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RaG^RgA^RcgagaG^RcA^RgA^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RcT^RtA^RctttttC^RcT^RcT^R-NH₂
 FluPac-Gly-caC^RaG^RatgacA^RtT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-cA^RaT^RcA^RgacctA^RgG^RaA^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RaC^RcC^RacaatC^RaG^RtC^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RcC^RaC^RaatcaG^RtC^RcT^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RaA^RtC^RagtccT^RaG^RaA^R-NH₂
 FluPac-Gly-aA^RtC^RaG^RtcctaG^RaA^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-tC^RaG^RtC^RctagaA^RaG^RaA^R-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RtC^RcT^RagaaaG^RaA^RaA^R-NH₂
 FluPac-Gly-gG^RaT^RgG^RactctT^RaC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Gly-aT^RgG^RaC^RtcttaC^RtT^RtT^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RtC^RtT^RactttT^RcA^RcC^R-NH₂
 FluPac-Gly-tC^RtT^RaC^RtttttcA^RcC^RtG^R-NH₂
 FluPac-Gly-tT^RaC^RtT^RttcacC^RtG^RgG^R-NH₂
 FluPac-Gly-tT^RtT^RcA^RcctggG^RtC^RaT^R-NH₂
 FluPac-Gly-tC^RcA^RaC^RaatcaG^RaC^RcT^R-NH₂
 FluPac-Gly-cA^RaC^RaA^RtcagaC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RaA^RtC^RagaccT^RaG^RgA^R-NH₂
 FluPac-Gly-aA^RtC^RaG^RacctagA^RgA^RaA^R-NH₂

FluPac-Gly-tC^RaG^RaC^RctaggA^RaA^RaC^R-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RaC^RcT^RaggaaA^RaC^RgG^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RgA^RgA^RgcagaA^RcC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Gly-gA^RgA^RgC^RagaacC^RtT^RaC^R-NH₂
 FluPac-Gly-gA^RgC^RaG^RaacctT^RaC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Gly-gC^RaG^RaA^RccttaC^RtT^RtT^R-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RaA^RcC^RttactT^RtT^RcC^R-NH₂
 FluPac-Gly-aA^RcC^RtT^RactttT^RcC^RtC^R-NH₂
 FluPac-Gly-cA^RgT^RcC^RtagaaA^RgA^RaA^R-NH₂
 FluPac-Gly-aA^RaC^RcT^RcggetT^RaC^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 Ac-Lys^D-cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cC^RggggtcgC^RaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂
 Ac-Lys^D-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-aG^RagcagaaC^RcT^RtA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cC^RaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 Ac-Lys^D-cC^RaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-cC^RacaatcaG^RtcC^RaT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-aC^RaT^RcA^RgtctgA^RtA^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-gG^RgG^RtC^RatcaaG^RgG^RtG^R-NH₂
 FluPac-Gly-cC^RaC^RaG^RatgacA^RtT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-C^RcaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-C^RcaC^RaA^RtcagtcC^RcT^Rag-NH₂
 FluPac-Gly-ccaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Gly-ccaC^RaA^RtcagtcC^RcT^Rag-NH₂
 FluPac-Gly-cC^RaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 Ac-Lys^D (ATTO) -cC^RgG^RgG^RtcgcaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D (ATTO) -cC^RggggtcgC^RaG^RcT^RgG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D (ATTO) -aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂
 Ac-Lys^D (ATTO) -aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂

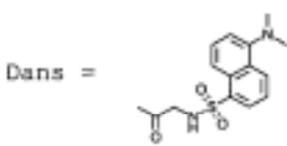
FluPac-Lys^D (ATTO) -aG^RagcagaaC^RcT^RtA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D (ATTO) -cC^RaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 Ac-Lys^D (ATTO) -cC^RaC^RaA^RtcagtcC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D (ATTO) -cC^RacaatcaG^RtC^RcT^RaG^R-NH₂
 FluPac-Lys^D (Chol) -gA^RgA^RgC^RagaacC^RtT^RaC^R-NH₂



FluPac-Lys^D (Fol) -gA^RgA^RgC^RagaacCC^RtT^RaC^R-NH₂



FluPac-Lys^D (Dans) -gA^RgA^RgC^RagaacC^RtT^RaC^R-NH₂



FluPac-Gly-aG^RaG^RcA^RgaaccT^RtA^Rc-NH₂
 FluPac-Gly-aG^RaG^RCa^RgaaccT^RtA^RcT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-gA^RgC^RaG^RaacctT^RaC^RtT^R-NH₂
 FluPac-Lys^D-gA^RgaG^RcagaaC^Rctta^Rc-NH₂
 Ac-Lys^D-gA^RgaG^RcagaaC^Rctta^Rc-NH₂
 FluPac-Gly-gA^RgcA^RgaaccT^RtacT^Rt-NH₂
 FluPac-Gly-cagtcct^RaG^RaA^Ragaaa-NH₂
 FluPac-Gly-gG^RccaA^RaC^RcT^RcggctT^RaC^Rt^R-NH₂
 FluPac-Gly-cagtcct^RaG^RaA^Ragaaa-NH₂

Ejemplo 14: biodisponibilidad mejorada y periodo de vida media prolongado en diversos órganos/tejidos

Se disuelve un N-Phos-oligómero marcado con ³H, así como un oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H, respectivamente en PBS (pH 7,1), y se administra en una concentración de 10 mg/kg de ratón por medio de una inyección de bolo intravenosa. Después de diversos momentos (20 min, 1,5 horas, 3 horas, 6 horas, 24 horas, 2 días, 4 días, 8 días y 14 días) se extrae sangre de los ratones, así como 18 órganos/tejidos diferentes (riñón, hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, pulmón, intestino grueso, intestino delgado, páncreas, vejiga urinaria, corazón, glándula timo, estómago, músculo, cerebro, cerebelo, próstata y piel), y se midió la concentración de ³H en el respectivo tejido. El análisis farmacocinético se llevó a cabo por medio del software profesional validado WinNonLin, versión 4.0.1 (Pharsight Corporation, Mountain View, USA). La radioactividad en los respectivos órganos/tejidos (valor medio de tres animales por punto de extracción de muestras) en el transcurso del tiempo se evaluó sin compartimentos aceptados para calcular la biodisponibilidad (expresada como superficie bajo la curva) y los periodos de vida media en órganos/tejidos.

Se descubrió que la biodisponibilidad del N-Phos-oligómero marcado con ³H frente a la biodisponibilidad del oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H ha aumentado en 1,7-4,6 veces durante el intervalo de tiempo de 14 días en todos los tejidos. Los resultados se representan en la Figura 1.

5 Además se descubrió que el periodo de vida media del N-Phos-oligómero marcado con ³H frente a la biodisponibilidad del oligómero del documento EP2041161 marcado con ³H ha aumentado en la mayor parte de los tejidos, incluso al doble en el bazo. Los resultados se representan en la Figura 2.

Ejemplo 15: enlace intensificado en proteínas plasmáticas

10 El enlace a albúmina de suero humana se determinó en una columna de HPLC de 5 cm de Chromtech (4,0 x 50 mm, 5 µm). La albúmina de suero humana está inmovilizada en esta columna, de modo que se puede determinar la afinidad de enlace a albúmina de suero humano a través de los tiempos de retención. Como eluyente se empleó un tampón isoprop/acetato amónico (pH 7).

La constante de afinidad se calcula según datos del fabricante con la siguiente fórmula:

$$k' = (tr - tm)/tm$$

tr = tiempo de retención de la muestra aplicada

15 tm = tiempo de retención de acetaminofén

Con este valor se calcula el enlace P (en %) a albúmina de suero humana:

$$P = 100 (k' / (k' + 1))$$

20 Un valor más elevado es un indicador de una distribución ventajosa in vivo. La siguiente tabla muestra un enlace claramente más fuerte del N-Phos-oligómero a albúmina de suero en comparación con el oligómero del documento EP2041161.

Tabla para la comparación del enlace plasma-proteína de N-Phos-oligómeros con oligómeros del documento EP2041161		
Secuencia:	Enlace plasma-proteína (%)	
	N-Phos-oligómero ^a	Oligómero del documento EP2041161 ^b
FluPac-Gly-cA^RqT^RcC^RtagaaA^RgA^RaA^R-NH₂	94	71,5

^aN-Phos-oligómero: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^bOligómero del documento EP2041161: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

Ejemplo 16: solubilidad en agua mejorada e independiente de la secuencia

25 Se pesan diversos N-Phos-oligómeros, así como oligómeros del documento EP2041161 y se añade una cantidad de PBS (pH 7,2) tal que se produce teóricamente una disolución 100 µM. A continuación se miden los valores de OD de las disoluciones resultantes. Después se comparan los valores de OD de de los N-Phos-oligómeros, así como de los oligómeros del documento EP2041161 entre sí, correspondiendo un valor de OD elevado a un mayor número de moléculas disueltas y, de este modo, a una solubilidad más elevada. Mientras que a partir de los oligómeros del documento EP2041161, cuya secuencia comprende un mayor número de bases de guanina y citosina, no se puede producir una disolución 100 µM en PBS, en la que los compuestos oligoméricos están completamente disueltos, por el contrario, los N-Phos-oligómeros están completamente disueltos en PBS en la obtención de una disolución 100 µM. La siguiente tabla muestra que la solubilidad en agua de los N-Phos-oligómeros ha aumentado claramente en comparación con los oligómeros del documento EP2041161 independientemente de la secuencia.

Tabla para la comparación de la solubilidad en agua de N-Phos-oligómeros con oligómeros del documento EP2041161				
Secuencia	N-Phos-oligómeros ^a		Oligómeros del documento EP2041161 ^b	
	m ^c	Valor de OD ^d	m ^c	Valor de OD ^d
FluPac-Lys ^L -cC ^R gG ^R gG ^R tcgcaG ^R cT ^R gG ^R -NH ₂	2,6	70,4	2,4	1,4
FluPac-Lys ^L -cC ^R qG ^R qG ^R tcccqG ^R qG ^R gC ^R -NH ₂	2,7	75,7	2,6	8,2
FluPac-Lys ^L -cC ^R aT ^R gG ^R ccgggG ^R tC ^R cC ^R -NH ₂	2,9	81,6	2,8	2
FluPac-Lys ^L -gT ^R tC ^R gT ^R ccatgG ^R cC ^R gG ^R -NH ₂	2,4	77,4	2,6	3
FluPac-Lys ^L -gG ^R gG ^R gA ^R acagtT ^R cG ^R tC ^R -NH ₂	2,7	72,8	2,8	8,6
FluPac-Lys ^L -gA ^R gG ^R gG ^R gaacaG ^R tT ^R cG ^R -NH ₂	2,7	70,6	2,4	2,1
FluPac-Lys ^L -cG ^R gG ^R aA ^R gatgaG ^R gG ^R gG ^R -NH ₂	2,5	63,8	2,3	4,4
FluPac-Lys ^L -aG ^R aG ^R gC ^R ctggggC ^R tG ^R gC ^R -NH ₂	2,4	86	2,4	1,8
FluPac-Lys ^L -cC ^R aC ^R aT ^R aggggC ^R cA ^R gA ^R -NH ₂	2,6	66,9	2,5	1,3
FluPac-Lys ^L -tT ^R gG ^R gC ^R tgctcA ^R aT ^R gA ^R -NH ₂	3	77,5	2,3	11,2
FluPac-Lys ^L -cG ^R cG ^R gA ^R gcgccC ^R cT ^R cG ^R -NH ₂	2,9	78,8	2,8	15,8
FluPac-Lys ^L -tG ^R gG ^R gT ^R gggtcT ^R tG ^R gT ^R -NH ₂	2,4	76,6	1	5

^aN-Phos-oligómeros: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^bOligómeros del documento EP2041161: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^cm = pesada [mg]

5 ^dValor de OD = valor de OD medido tras obtención de una disolución 100 µM en PBS teórica;

Ejemplo 17: enlace fuerte a ADN complementario

10 Se disuelven un N-Phos-oligómero, o bien un oligómero del documento EP2041161, y el oligómero de ADN complementario en secuencia en proporción equimolar en tampón PBS fisiológico exento de magnesio y calcio. La disolución se diluye hasta que se mide un valor de OD de 0,8 en el espectrómetro UV. Por medio de un baño de calefacción se calientan las cubetas en el espectrómetro UV de temperatura ambiente a 95°C en pasos de 1°C de manera gradual. Después de cada paso de 1°C se determina el valor de OD. El punto de fusión resulta del punto de viraje de la curva resultante.

15 La siguiente tabla muestra que el N-Phos-oligómero tiene un punto de fusión más elevado que el correspondiente oligómero del documento EP2041161. Por lo tanto, el N-Phos-oligómero forma un enlace más estable con el oligómero de ADN complementario en secuencia.

Tabla para la comparación de la solubilidad en agua de N-Phos-oligómeros con oligómeros del documento EP2041161		
Secuencia:	Punto de fusión (°C)	
	N-Phos-oligómeros ^a	Oligómeros del documento EP2041161 ^b
FluPac-Gly-cA ^R gT ^R cC ^R tagaaA ^R gA ^R aA ^R -NH ₂		
Secuencia de ADN, 100 % de coincidencia:	73	69
5' -TTTCTTTCTAGGACTG-3'		

^aN-Phos-oligómero: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^bOligómero del documento EP2041161: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

Ejemplo 18: inactivación de NFκB en células HeLa

5 Dos días tras el cultivo de células Hela (fuente DSMZ), saturadas en placas Greiner μClear 384w con una densidad de 800 células/orificio, se añadieron N-Phos-oligómeros, o bien oligómeros del documento EP2041161 disueltos en PBS, de modo que en cada caso se obtienen concentraciones finales de 0,5, 2,5 y 10 μM en el medio completo. En el día n° 5 tras el cultivo de células se añaden 20 μl/orificio de medio completo fresco. En el día n° 7 tiene lugar un cambio a un medio de desnutrición con un 0,1 % de FCS. En el día n° 8, para la estimulación de las células, se añaden 10 ng/ml de TNFα (Preprotech) en el medio (0,1 % de FCS, sin antibióticos), se fijan las células después de 30 minutos para el análisis morfológico (4 % de PFA) y, para la síntesis de las estructuras celulares más importantes, como núcleo celular y citoplasma, se tiñeron las mismas con correspondientes colorantes y anticuerpos. El procesamiento de imágenes tiene lugar con un microscopio automatizado ImageXPress Micro (MDC). El análisis de imágenes se lleva a cabo visualmente con el software Metamorph (MDC) y después cuantitativamente con el software de análisis de imágenes automatizado Definiens XD (Definiens) bajo empleo de algoritmos específicos. De este modo, por medio del tefido con un colorante Hoechst se determina el número de núcleos celulares, que sirve como sustituto para la medida de la proliferación celular y, de este modo, para la inactivación de NFκB mediante los compuestos oligoméricos.

20 Por medio de los valores menores del número de núcleos celulares, sobre todo a las concentraciones de 2,5 μM y 10 μM, la siguiente tabla muestra que el efecto sobre la expresión génica de los N-Phos-oligómeros ha mejorado por medio de la inactivación aumentada de NFκB en comparación con oligómeros del documento EP2041161.

Tabla para la comparación de la inactivación de NFκB de N-Phos-oligómeros con oligómeros del documento EP2041161 por medio de la determinación de la proliferación celular mediante medida del número de núcleos celulares.						
Secuencia	Número de núcleos celulares (valor medio normalizado)					
	N-Phos-oligómero ^a			Oligómero del documento EP2041161 ^b		
	0,5 μM	2,5 μM	10 μM	0,5 μM	2,5 μM	10 μM
FluPac-Lys ^L -cC ^R gG ^R gG ^R tcgcaG ^R cT ^R gG ^R -NH ₂	97,1	92,0	68,7	99,3	102,4	111,5
FluPac-Lys ^L -cC ^R gG ^R gG ^R tcccgG ^R gG ^R gC ^R -NH ₂	92,1	92,7	79,7	106,2	106,7	114,5
FluPac-Lys ^L -CC ^R aT ^R gG ^R cggggG ^R tC ^R cC ^R -NH ₂	92,3	83,7	66,6	105,0	111,8	119,2

^aN-Phos-oligómeros: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^bOligómeros del documento EP2041161: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

Ejemplo 19: modulación más fuerte del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en células THP1

Los ensayos de eficacia para los compuestos oligoméricos se llevan a cabo en cultivo celular THP1 de ATCC (ATCC TIB-202[®]TM). THP1 es una línea celular de monocitos humana de un paciente agudo de leucemia monocítica. Los cultivos celulares de THP1 (en medio RPMI 1640 con un 10 % de FCS) se llevan a cabo sin empleo de antibióticos. Se llevan a cabo regularmente ensayos de micoplasma (con el kit Venor GeM de Minerva).

En el día n° 1 se aplican células THP-1, bajo adición de PMA, con 13 000 células/orificio en placas Greiner Kollagen I 384 W (#781956) con un dispensador multigota. En este paso se tratan las células en medio completo con un 10 % de suero y penicilina/estreptomicina. Tras el cultivo se añade PMA (Sigma #P8139) a 100nM. En el día n° 4 tras sustitución del medio de cultivo se añaden los oligómeros en las concentraciones de 0,2, 2 y 20 µM. En el día n° 6 se acondicionan las células mediante adición de THP1 INFg con 100 U/ml (Peprotech), y además con IFN-γ durante 24 horas. En el día n° 7, tras sustitución del medio de cultivo celular, se añaden 5 µg de LPS (Sigma) en el denominado medio de desnutrición (0,1 % de FCS) y se estimula el cultivo durante 24 h. En el día n° 8 se someten a lisis células THP1 en tampón de lisis Stratec S (#7061311700), y el producto de lisis se almacena a -80°C. En el día n° 9 se extraen células bajo empleo del kit de extracción de ARN RNA Stratec InviTrap (#7061300400), y se almacenan las mismas a -80°C para el análisis adicional.

La reacción RT se realiza bajo empleo del kit LifeTech High Capacity cDNA (#4368813) con inhibidor de RNasa (#N8080119). La pPCR se lleva a cabo en 11 µl de volumen de reacción, bajo empleo de SensiMix Sybr qPCR Mastermix (#QT605-20), con cebadores específicos para los mARNs de las isoformas TNFR humanas con y sin exón 7.

Las reacciones qPCR se llevan a cabo en un sistema ABI PRISM 7900HT. Los datos de RT-pPCR se verifican manualmente en curvas de amplificación en cada orificio. El mARN relativo del gen objetivo se normaliza a la cantidad de mARN del gen de referencia Rpl13a.

Para cada concentración de compuestos oligoméricos analizada se determina la proporción (expresada en porcentaje) de la expresión de isoforma de TNFR2 inducida sin exón 7 respecto a la expresión de la isoforma de TFNR2 con exón 7, en cada caso siempre relativamente a la expresión del gen de referencia Rpl13a. La concentración eficaz equipotente, EC50, se calcula sobre la base de la función de curva con el mejor ajuste cuadrático respecto a los datos de concentración individuales (ajuste cuadrático) con ayuda de Excel-Add-ins Xlfit.5 (IDBS).

La siguiente tabla muestra que los N-Phos-oligómeros poseen un valor EC50 claramente menor que los oligómeros del documento EP2041161 en la modulación del sitio de unión de TNFR2.

Tabla para la comparación del efecto sobre la expresión génica de N-Phos-oligómeros con oligómeros del documento EP2041161 en el ejemplo de la modulación del sitio de enlace del objetivo TNFR2 en células THP1		
	Valor EC50 (µM)	
Secuencia:	N-Phos-oligómeros ^a	Oligómeros del documento EP2041161 ^b
FluPac-Gly-cA^RgT^RcC^RtagaaA^RgA^Raa^R-NH₂	28,0	216,6
FluPac-Gly-cA^RgT^RcC^RtagaaA^RgA^Raa-NH₂	84,6	274,7

^aN-Phos-oligómeros: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^bOligómeros del documento EP2041161: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

Ejemplo 20: modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en ratones

Por cada grupo de tratamiento, respectivamente con 5 ratones de la especie BalB/C (Jackson Labs), se inyecta en los días n° 1, 3 y 5 con 50 mg/kg de N-Phos-oligómero o PBS en el mismo volumen por vía intravenosa. En el día n° 8 tiene lugar una estimulación de una reacción de inflamación 15 mg/kg de LPS (fenol-LPS de serotipo de E. coli

5 Ø127: B8, Sigma Cat #L3129 con un valor de endotoxina no menor que 500 000 EU – unidades endotoxina/mg). 3 horas tras la estimulación de LPS se matan los ratones y se preparan respectivamente 30 mg de bazo y ganglios linfáticos mesentéricos, y se congelan inmediatamente en nitrógeno líquido. Las muestras de tejido se conservan a -80°C en congelador hasta la elaboración ulterior. Para la extracción de ARN, los fragmentos de tejido se transfieren aproximadamente bajo 30 mg (tras eliminación de tejido presente en exceso con un escalpelo) inmediatamente a un tubo con 300 µl de reactivo QIAzol y perlas de acero refinado (Qiagen cat #69989) para la lisis. La extracción de ARN a partir de las muestras de tejido se lleva a cabo con el kit Qiagen RNeasy 96 Universal-Tissue (Qiagen# 74881) según el protocolo del fabricante. El ARN obtenido se almacena a -80°C hasta el empleo ulterior. En el análisis de qPCR, para la reacción RT se emplea el kit de transcripción inversa de cADN de alta capacidad con inhibidor Rnasa, Invitrogen (cat #4374966) según protocolo del fabricante. Las cargas de reacción qPCR se elaboran como triplicados con el Biorad SensiMix SYBR Mastermix (#QT605-20), 11 µl de volumen de reacción, con identificación basada en SybrGreen y pares de cebadores específicos del elemento de transcripción validados previamente. Las reacciones PCR en tiempo real se llevan a cabo con un sistema ABI PRISM 7900HT System. Los datos de RT-qPCR se verificaron manualmente, y la cantidad de mARN obtenido se normaliza sobre la base de la cantidad de mARN del gen de referencia de ARN Rpl13a. El nivel de expresión del mARN objetivo, de la isoforma de mARN del gen TNFR2 de ratón sin el exón 7 se determinó como media de las 5 medias de la medida de triplicado de bazo o de ganglios linfáticos mesentéricos, normalizado a Rpl13a respectivamente de un ratón del grupo de ensayo de 5 ratones.

Tabla para la representación del fuerte efecto sobre la expresión génica de N-Phos-oligómeros en el ejemplo de la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 en ratones		
	Media de la expresión de la isoforma de mARN TNFR2 sin exón 7 (expresada como múltiplo del estándar de ARN Rpl13a)	
PBS, o bien N-Phos-oligomero ^a	Ganglios linfáticos mesentéricos	Bazo
PBS	0,000834	0,001097
FluPac-Gly-aG ^R aG ^R cA ^R gaaccT ^R tA ^R cT ^R -NH ₂	0,017613	0,027815
FluPac-Gly-gA ^R gA ^R cA ^R agaacC ^R tT ^R aC ^R -NH ₂	0,038645	0,032936

20 ^aN-Phos-oligómeros: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

Ejemplo 21: comparación de eficacia entre un N-Phos-oligómero según la invención, un oligómero del documento EP 2041161 y un oligómero del documento US5719262 en la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en células THP1

25 La puesta en práctica del experimento se efectuó como se describe en el ejemplo 19. Los resultados se muestran en la siguiente tabla y en la Fig. 3.

El N-Phos-oligómero según la invención muestra un efecto 2,6 veces más fuerte en la modulación del sitio de enlace del objetivo TNFR2 en células THP1 en comparación con el oligómero del documento EP2041161, mientras que la modulación del objetivo TNFR2 en células THP1 a través del oligómero del documento US5719262 es casi cero.

Tabla para la comparación del efecto sobre la expresión génica de N-Phos-oligómeros con oligómeros del documento EP2041161 y oligómeros del documento US5719262 en el ejemplo de la modulación del sitio de enlace del objetivo TNFR_2 en células THP1 a una concentración de 10 μM.			
Secuencia	Proporción de la isoforma de mRNA TNFR2 sin exón 7 respecto a mRNA TNFR2 total en %		
	N-Phos-oligómero ^a	Oligómero del documento EP 2041161 ^b	Oligómero del documento US5719262 ^c
FluPac-Gly-cagtccT ^R aG ^R aA ^R agaaa-NH ₂	3,4	1,3	0,3

^aN-Phos-oligómero: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

^bOligómero del documento EP2041161: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂

5 ^cOligómero del documento US5719262: R¹ = -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂

Ejemplo 22: acción de N-Phos-oligómeros según la invención con diversos restos U sobre la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en el pulmón de ratones

La puesta en práctica del experimento se efectuó como se describe en el ejemplo 20.

10 Los N-Phos oligómeros sometidos a ensayo según la invención conforme a la fórmula (VI) con un resto U según la fórmula general VII y un grupo de la fórmula IXc (derivado de colesterol), o bien IXd (derivado de ácido fólico) como R⁴⁶, muestran un fuerte efecto sobre la expresión génica en la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 en ratones.

15 A modo de ejemplo, el efecto en el pulmón aumenta 560 veces en el caso de empleo del derivado de colesterol y 378 veces en el caso del derivado de ácido fólico frente al control PBS-negativo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Ejemplo 23: acción de N-Phos-oligómeros según la invención con diferente secuencia de nucleobases, restos U, así como diferencias en el número y la posición de grupos de la fórmula general (IV) y (V) según la fórmula general (VI) sobre la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en el riñón, hígado y pulmón de ratones

20 El experimento se llevó a cabo con los N-Phos-oligómeros según la invención N-Phos 23-1, N-Phos 23-2, N-Phos-23-4 (véase la Fig. 5). La puesta en práctica del experimento se efectuó como se describe en el ejemplo 20.

25 Todos los N-Phos-oligómeros sometidos a ensayo según la invención muestran efectos muy fuertes sobre la expresión génica de la isoforma de mRNA sin exón 7 en diversos tejidos de ratón (riñón, hígado y pulmón). A modo de ejemplo, en el riñón, el efecto de N-Phos 23-1 ha aumentado 1983 veces frente al control PBS-negativo. Los resultados se muestran en la Fig. 5.

Ejemplo 24: comparación de eficacia entre N-Phos-oligómeros según la invención y oligómeros del documento EP 2041161 en la modulación del sitio de unión del objetivo TNFR2 (omisión de exón 7) en el riñón de ratones

30 Se sometieron a ensayo 2 variantes de N-Phos-oligómeros (variante 1: suma de todas las unidades recurrentes Yd, Zf, Yg y Zj según la fórmula general (VI) = 15, o bien 14; variante 2: número y posición de los grupos de la fórmula general (IV y (V) según la fórmula general (VII)) y las correspondientes variantes de oligómeros del documento EP2041161. Las variantes sometidas a ensayo se muestran en la Fig. 6. La puesta en práctica del experimento se efectuó como se describe en el ejemplo 20, con la diferencia de que, en éste experimento, los animales se mataron ya 2 horas tras la estimulación de LPS.

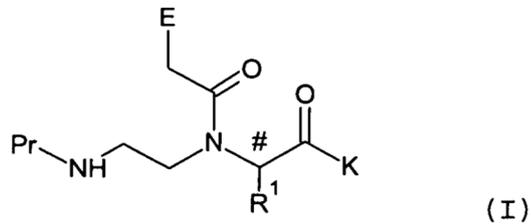
35 La acción de los N-Phos-oligómeros sobre la expresión génica de la isoforma de mRNA sin exón 7 es 12,6, o bien 6,7 veces más fuerte en comparación directa con los oligómeros del documento EP2041161. Los resultados se muestran en la Fig. 6.

Ejemplo 25: acción in vivo de un N-Phos-oligómero según la invención con 20 componentes sobre la modulación del sitio de unión del objetivo distrofina (omisión de exón 23) en el músculo de ratones mdx

- 5 El experimento se llevó a cabo con un N-Phos-oligómero con 20 componentes (suma de todas las unidades recurrentes Yd, Zf, Yg y Zj según la fórmula general (VI) = 19). El compuesto sometido a ensayo se muestra en la Fig. 7. La puesta en práctica de este experimento se efectuó como se describe en el Ejemplo 20, con la diferencia de que, en este experimento, se emplearon ratones de la especie C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (Jackson Labs), los animales no se estimularon con LPS y se mataron el día nº 15. El nivel de expresión del mRNA objetivo, de la isoforma de mRNA del gen de distrofina de ratón sin el exón 23, se determinó como media de las 5 medias de la medida del triplicado de músculo, normalizado a Rpl13a.
- 10 El N-Phos-oligómero con 20 componentes según la invención muestra en el músculo una acción 9 veces más fuerte in vivo sobre la expresión génica de la isoforma de mRNA sin exón 23 en comparación con el grupo de control PBS. El resultado se muestra en la Fig. 7.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de la fórmula general (I):



5 representando

K un grupo éster activo de ácido carboxílico u -O-R_M; representando

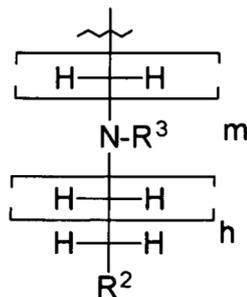
R_M un átomo de H, un grupo metilo, etilo, alilo, bencilo, fenilo, terc-butilo o trimetilsililo; representando

Pr un átomo de H o un grupo protector amino; caracterizando

un átomo de C asimétrico; siendo

10 E un grupo adeninilo, citosinilo, pseudoisocitosinilo, guaninilo, timinilo, uracililo o fenilo, en caso dado sustituido con un grupo protector de nucleobase; siendo

R¹ un grupo que es representado por la fórmula general (II):



(II)

siendo

15 R² un grupo fosfonato o ácido fosfónico;

R³ un átomo de H, o un grupo protector amino;

m 1, 2, 3 o 4; y

h 0, 1, 2 o 3;

con la condición de que, para la suma de m y h en la fórmula general (II), se considere $2 \leq x \leq 5$.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, representando E un grupo timinilo, uracililo, fenilo, N2-acetilguaninilo, N2-isobutilguaninilo, N2-benciloxicarbonilguaninilo, N2-(4-metoxifenil)-difenilmetilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonilguaninilo, N2-di-benzhidriloxicarbonilguaninilo, N2-terc-butiloxicarbonilguaninilo, N2-di-terc-butiloxicarbonilguaninilo, N6-benciloxicarboniladeninilo, N6-(4-metoxifenil)-difenilmetiladeninilo, N6-anisiladeninilo, N6-benzhidriloxicarboniladeninilo, N6-di-benzhidriloxicarboniladeninilo, N6-terc-butiloxicarboniladeninilo, N6-di-terc-butiloxicarboniladeninilo, O6-bencilguaninilo, N2-acetil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-isobutil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-benciloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-(4-metoxifenil)-difenilmetil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N4-benciloxicarbonilcitosinilo, N4-(4-metoxifenil)-difenilmetilcitosinilo, N4-4-terc-butylbenzoilcitosinilo, N4-benzhidriloxicarbonilcitosinilo, N4-dibenzhidriloxicarbonilcitosinilo, N4-terc-butiloxicarbonilcitosinilo, N4-di-terc-butiloxicarbonilcitosinilo, N2-benciloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-(4-metoxifenil)-difenilmetil-pseudoisocitosinilo, N2-4-terc-butylbenzoil-pseudoisocitosinilo, N2-benzhidriloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-di-benzhidriloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-terc-butiloxicarbonil-pseudoisocitosinilo o N2-di-terc-butiloxicarbonil-pseudoisocitosinilo.

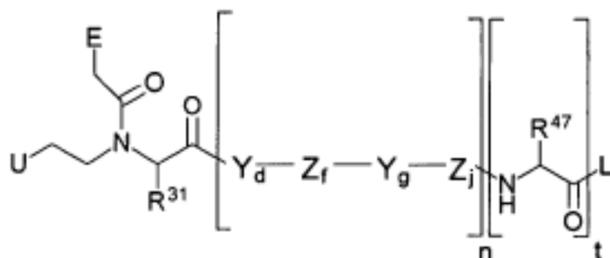
3.- Compuesto según la reivindicación 2, representando E un grupo timinilo, uracililo, fenilo, N2-benciloxicarbonilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonilguaninilo, N2-terc-butiloxicarbonilguaninilo, N2-benciloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N2-benzhidriloxicarbonil-O6-difenilcarbamoilguaninilo, N6-benciloxicarboniladeninilo, N6-benzhidriloxicarboniladeninilo, N6-terc-butiloxicarboniladeninilo, N6-di-terc-butiloxicarboniladeninilo, N4-benciloxicarbonilcitosinilo, N4-benzhidriloxicarbonilcitosinilo, N4-di-terc-butiloxicarbonilcitosinilo, N2-benciloxicarbonil-pseudoisocitosinilo, N2-benzhidriloxicarbonil-pseudoisocitosinilo o N2-terc-butiloxicarbonil-pseudoisocitosinilo.

4.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, representando R² un grupo fosfonato de la fórmula -P(=O)(OV)₂ o -P(=O)(OV)(OH); y representando cualquier V independientemente un grupo metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo.

5.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, siendo R³ un átomo de H.

6.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, siendo R³ un grupo protector oxocarbamato, tiocarbamato o Mmt.

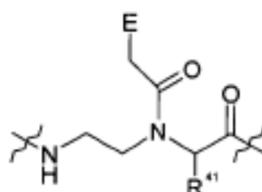
7.- Compuesto representado por la fórmula general (VI):



(VI)

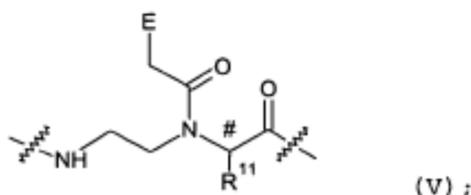
representando

30 cualquier Y, independientemente en cada caso, un grupo de la fórmula general (IV):



(IV) ;

cualquier Z, independientemente en cada caso, un grupo de la fórmula general (V):



cualquier E, independientemente en cada caso, un grupo adeninilo, citosinilo, pseudoisocitosinilo, guaninilo, timinilo, uracililo o fenilo; caracterizando

5 # un átomo de C asimétrico; representando

cualquier R⁴¹, independientemente en cada caso, un átomo de H;

cualquier R¹¹ un grupo $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_h-CH_2-R^{12}$; siendo

R¹² independientemente en cada caso un grupo fosfonato de la fórmula $-P(=O)(OV)_2$ o $-P(=O)(OV)(OH)$; y representando cualquier V independientemente en cada caso un grupo metilo, etilo, ciclohexilo o bencilo; siendo

10 m independientemente en cada caso 1, 2, 3 o 4, y h independientemente en cada caso 0, 1, 2 o 3; con la condición de que, para la suma de m y h, se considere $2 \leq x \leq 5$; siendo

d independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 o 4;

f independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 o 4;

g independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 o 4;

15 j independientemente en cada caso 0, 1, 2, 3 o 4;

n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

con la condición de que, para la suma de todas las unidades recurrentes Y_d, Z_f, Y_g y Z_j en la fórmula general (VI), se considere $7 \leq x \leq 30$; y al menos una de las variables f o j represente un número entero de 1 a 5;

20 con la condición de que, para la proporción (suma de unidades recurrentes Z_f y Z_j): (suma de todas las unidades recurrentes Y_d, Z_f, Y_g y Z_j) en la fórmula general (VI), se considere $0,1 \leq x \leq 0,5$; representando

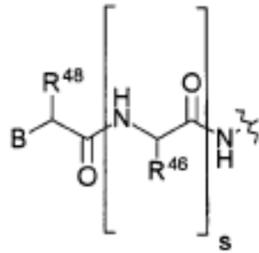
25 R³¹ un átomo de H; una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina; o un grupo $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_h-CH_2-R^{12}$; siendo R¹² respectivamente un grupo fosfonato o ácido fosfónico; representando m un número entero de 1 a 5; y representando h un número entero de 0 a 4; con la condición de que, para la suma de m y h, se considere $2 \leq x \leq 5$; siendo

R⁴⁷, independientemente en cada caso, un átomo de H; o una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina o arginina; siendo

t = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; representando

L -OH, -OEt, -NH₂ o -NHNH₂; representando

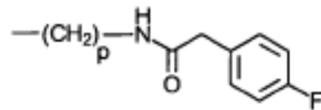
30 U un grupo de la fórmula general (VII):



(VII)

representando B un átomo de H, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido, que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I y NO₂; siendo R⁴⁶ un átomo de H; y representando

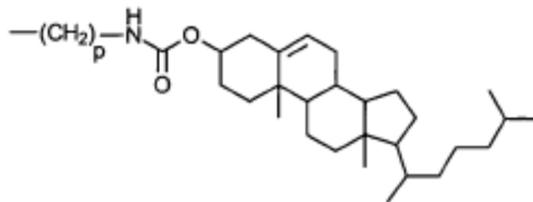
- 5 (i) cualquier R⁴⁶, independientemente entre sí en cada caso, un átomo de H o una cadena lateral del aminoácido alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, histidina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina; y siendo s 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
- (ii) cualquier R⁴⁶, independientemente entre sí en cada caso, un átomo de H o un grupo de la fórmula (IXb):



(IXb) ;

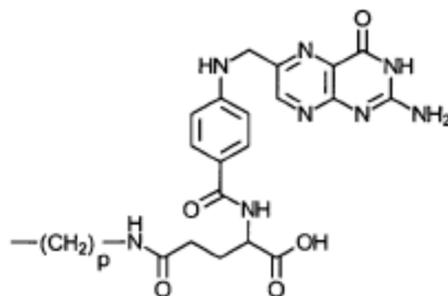
10

un grupo de la fórmula (IXc):



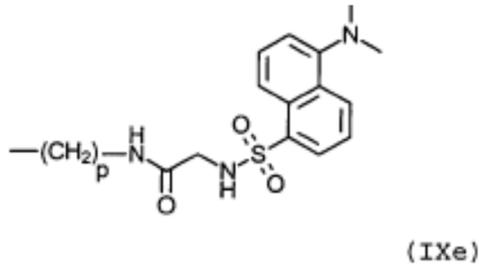
(IXc) ;

un grupo de la fórmula (IXd):



(IXd) ;

15 o un grupo de la fórmula (IXe):



representando p en las fórmulas (IXb), (IXc), (IXd) y (IXe) el número 3 o 4; y siendo s = 1, 2, 3 o 4.

- 8.- Compuesto según la reivindicación 7, representando cualquier R¹¹ en cada caso un grupo de la fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂, o un grupo de la fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂.
- 5 9.- Compuesto según la reivindicación 7 u 8, representando cualquier R³¹ un átomo de H, una cadena lateral del aminoácido lisina, ornitina, arginina, histidina, triptófano, tirosina, treonina o serina, un grupo de la fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂, o un grupo de la fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-P=O(OEt)₂.
- 10.- Compuesto según una de las reivindicaciones 7 a 9 para empleo como medicamento.
- 10 11.- Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 7 a 9, y facultativamente al menos una sustancia soporte y/o al menos un adyuvante.

Fig. 1

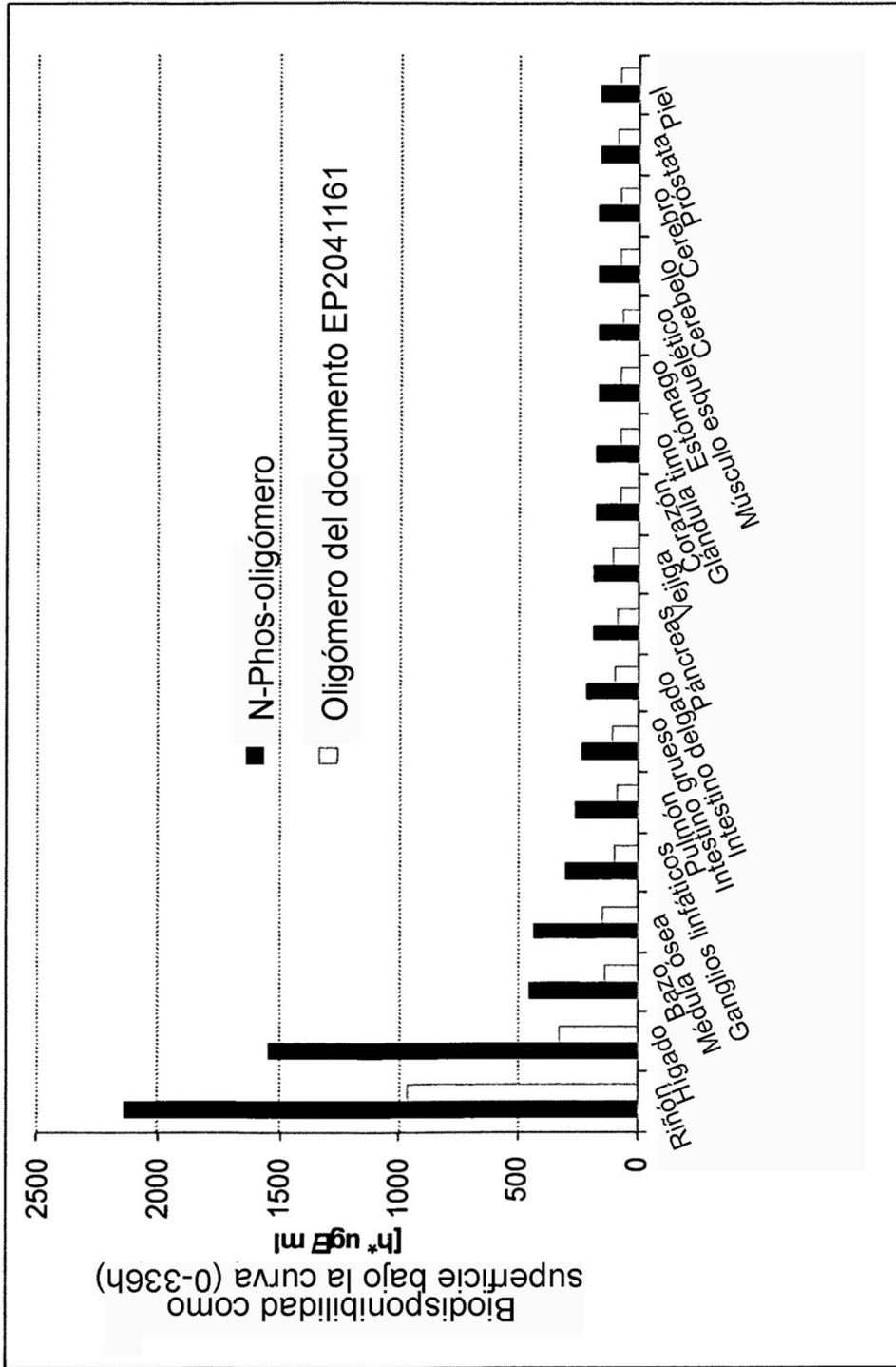


Fig. 2

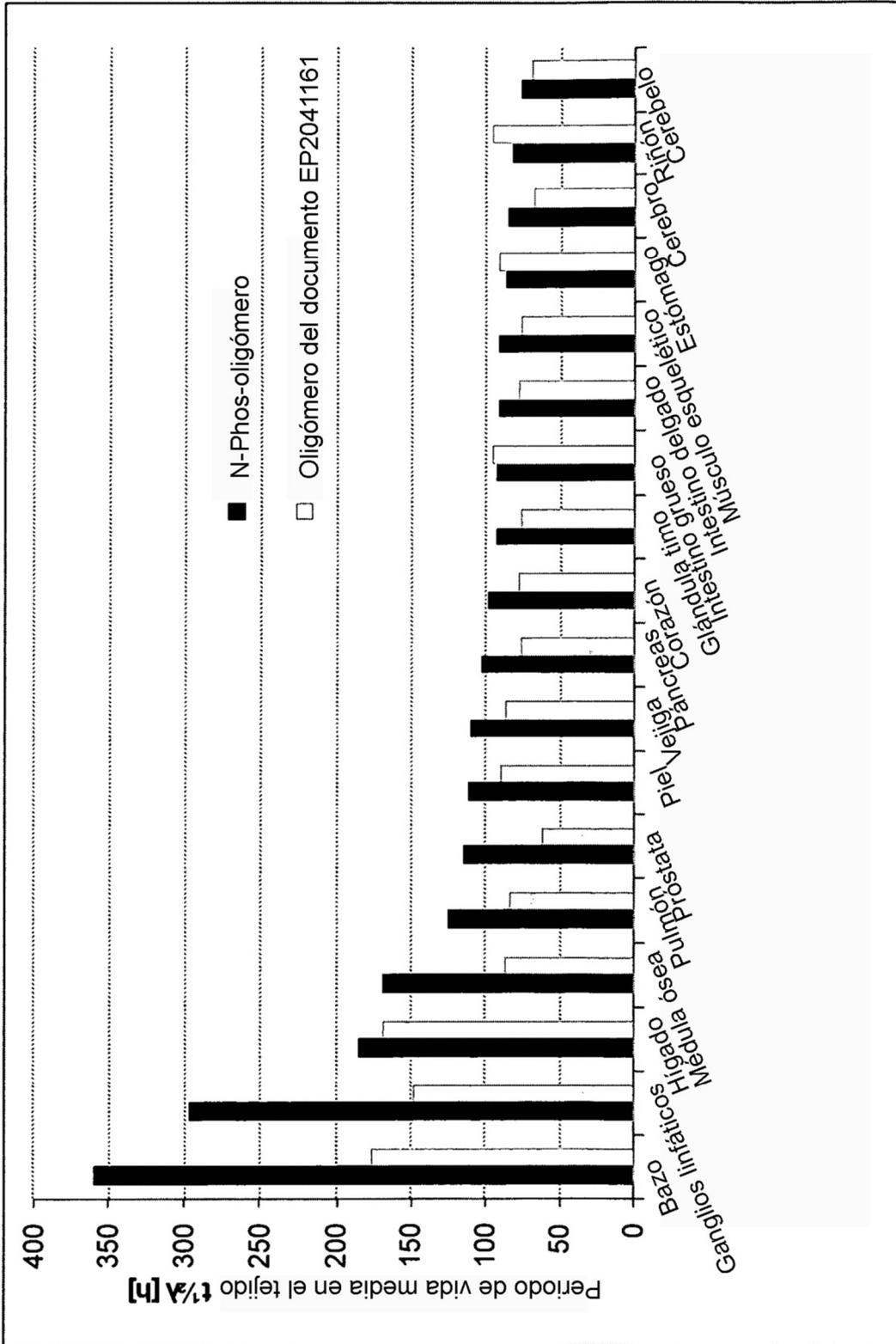


Fig. 3

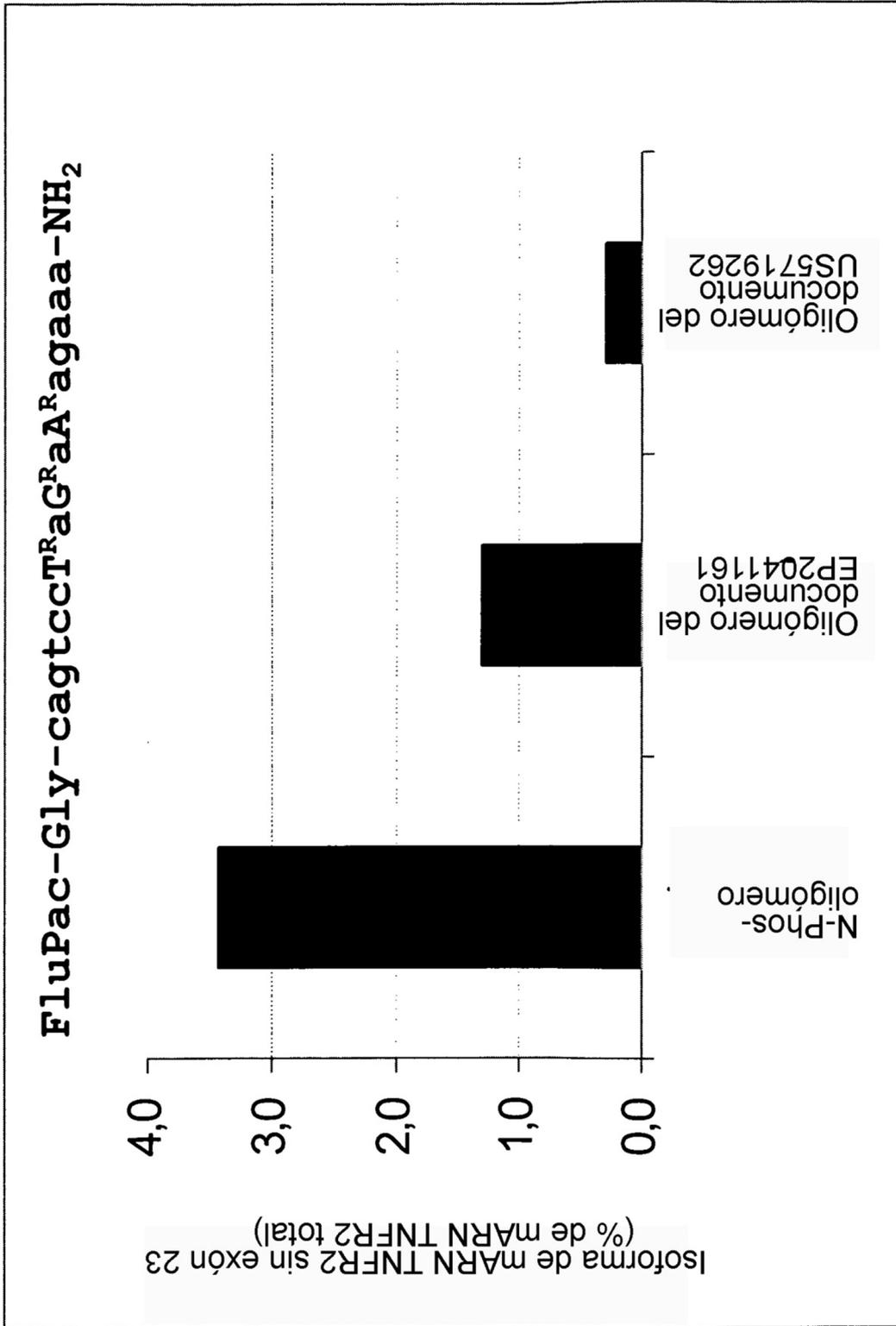


Fig. 4

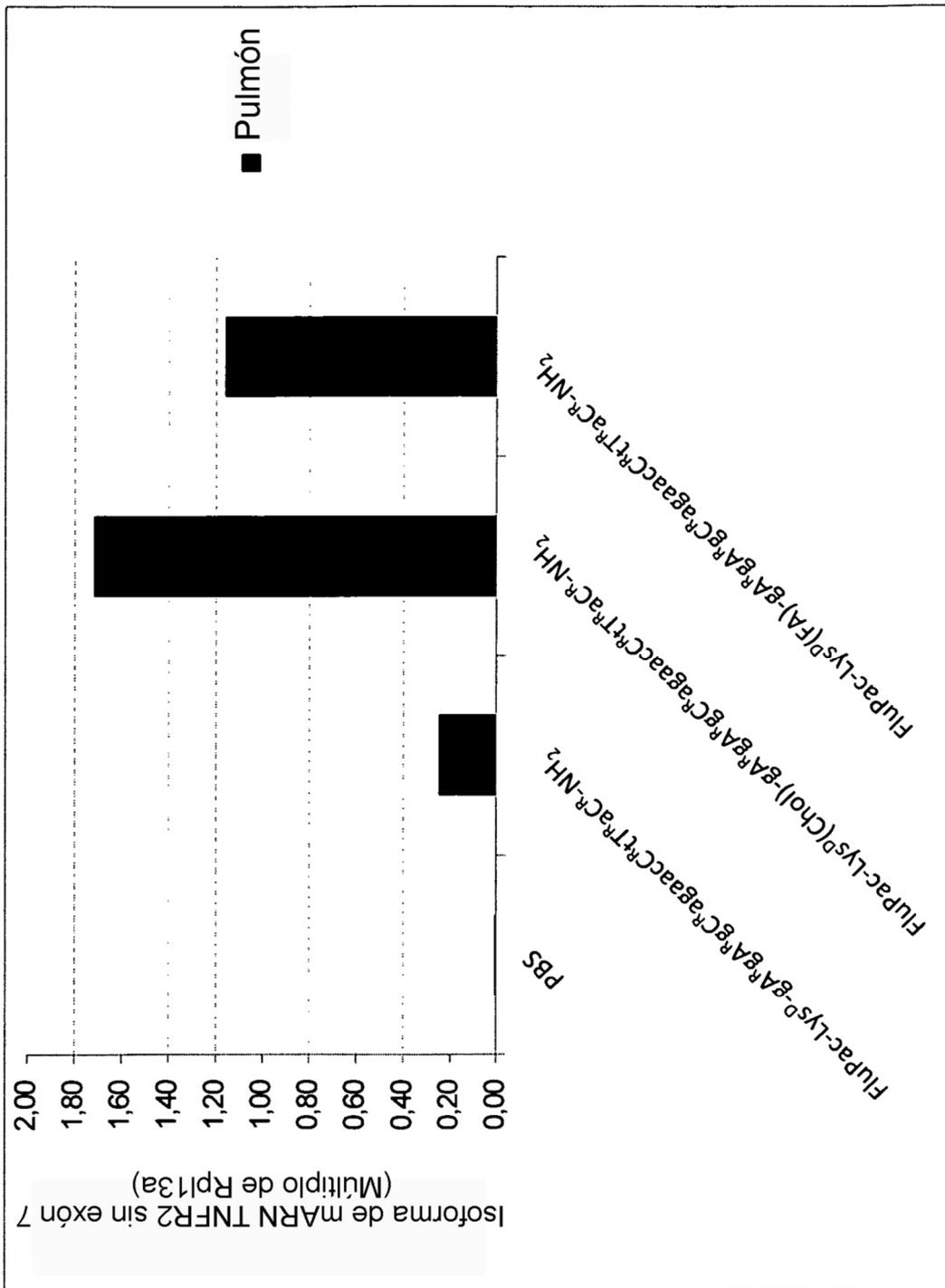


Fig. 6

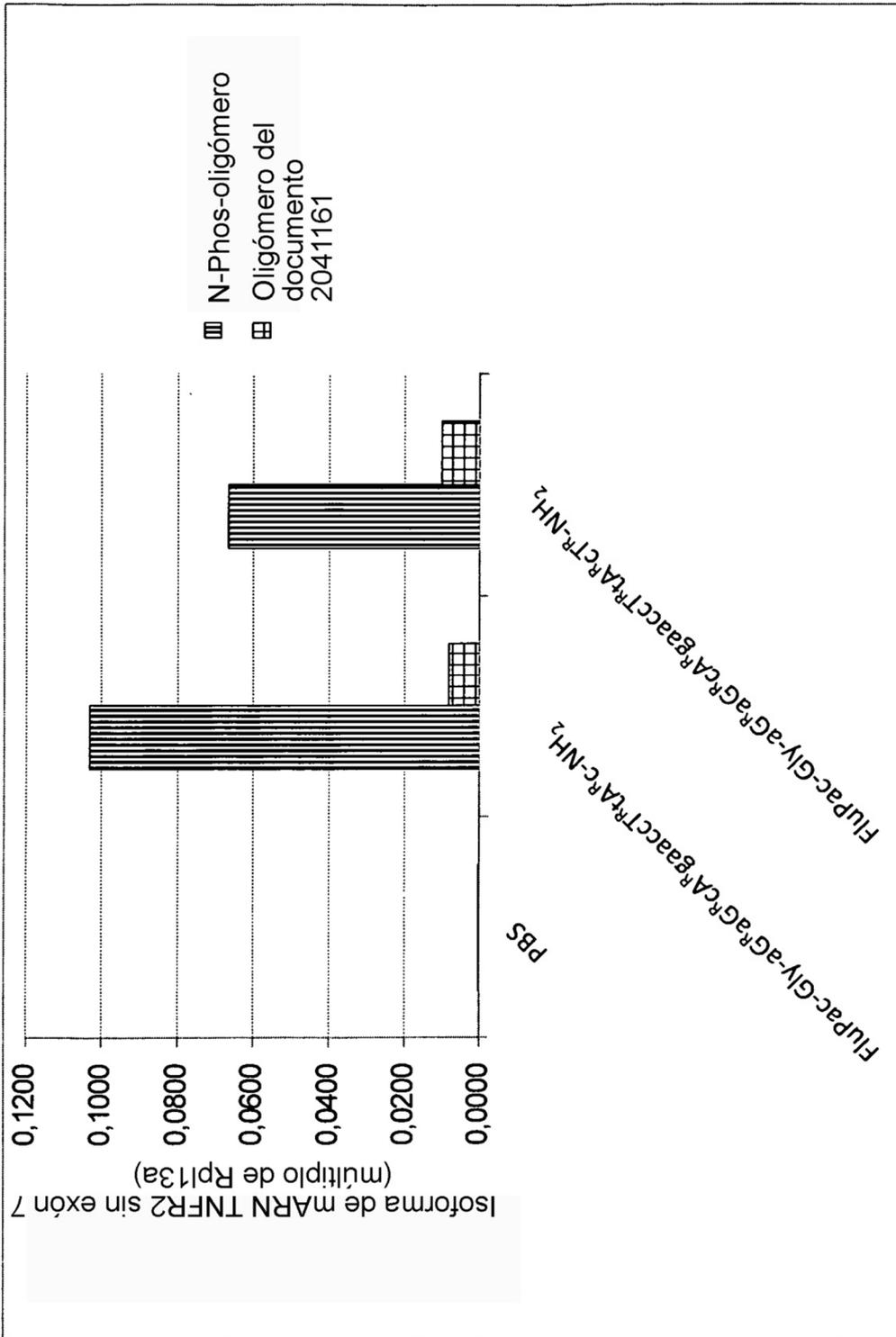


Fig. 7

