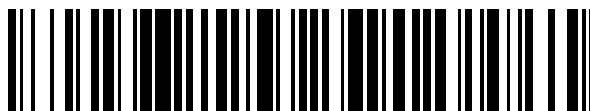


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 301**

51 Int. Cl.:

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 23/00 (2006.01)

C07F 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2013 PCT/JP2013/066578**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2013 E 13806205 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2862868**

54 Título: **Intermedio para producción de análogos de nucleósidos, y procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

18.06.2012 JP 2012137049

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

10.12.2020

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KOIZUMI, MAKOTO;
MORITA, KOJI y
SATO, MIHO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 798 301 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

Intermedio para producción de análogos de nucleósidos, y procedimiento para su producción

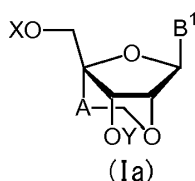
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un intermedio novedoso para producción de un análogo de nucleósidos que sirve como intermedio para la producción de un análogo de oligonucleótidos que tiene una actividad antisentido o antigénica estable y excelente o que tiene una actividad excelente como un reactivo de detección (sonda) para un gen específico o como un cebador para iniciación de la amplificación de un gen específico, y un procedimiento para su producción.

Técnica anterior

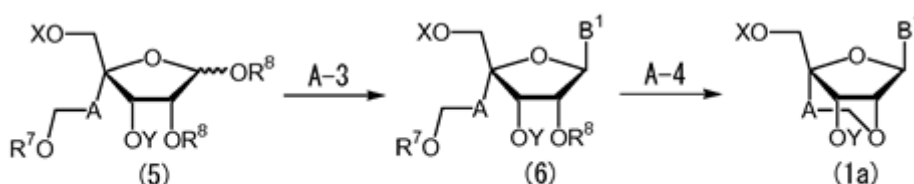
10 La literatura de patentes 1 describe un análogo de oligonucleótido que tiene una actividad antisentido o antigénica estable y excelente o que tiene una actividad excelente como un reactivo de detección (sonda) de un gen específico o como un cebador para iniciación de la amplificación de un gen específico, y el siguiente análogo de nucleósidos:

[Fórmula 1]



15 que sirve como intermedio para la producción del análogo de oligonucleótido. En la literatura de patentes también son descritas las etapas A-3 y A-4 como un procedimiento para producir el análogo de nucleósidos.

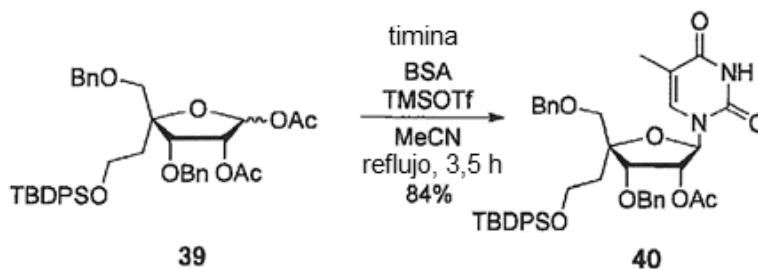
[Fórmula 2]



20 La literatura de patentes 1, sin embargo, no hace ninguna mención sobre un grupo protector de sililo, aunque describe específicamente sólo un ejemplo en el que el R⁷ es un grupo p-toluenosulfonilo. En particular, el procedimiento de producción descrito en la literatura de patentes 1 tiene la desventaja de que tiene una producción de reacción significativamente reducida, cuando la nucleobase es un grupo 2-isobutirilamino-6-hidroxipurina-9-ilo (producción de 6% en dos etapas del Ejemplo de referencia 15 y ejemplo 24). Además, es menos que satisfactorio desde el punto de vista industrial, incluso cuando la nucleobase es cualquiera de los otros grupos, por ejemplo, cuando la nucleobase es un grupo 6-benzoilaminopurina-9-ilo, el rendimiento de la etapa A-3 es tan bajo como 52%.

25 La literatura de patentes 2 describe un análogo de nucleósidos con las posiciones 2'- y 4'- puenteadas por un grupo NHCOCH₂, y desvela la etapa de sintetizar el compuesto 40 a partir del compuesto 39 en el Ejemplo 5(6).

[Fórmula 3]



Lista de citas

Literatura de patentes

Literatura de patentes 1: Patente Japonesa expuesta al público Núm. 2000-297097 (también publicada como documento EP 1 152 009 A1)

5 Literatura de patentes 2: Publicación internacional Núm. WO2011/052436 A1 (también publicada como documento EP 2 495 248 A1)

El documento WO 2008/150729 A2 describe análogos de ácido nucleico bicíclico puenteado por aminometileno sustituido por N y compuestos oligoméricos antisentido preparados a partir de estos.

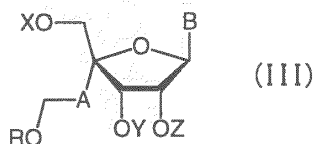
Sumario de la invención

10 **Problema técnico**

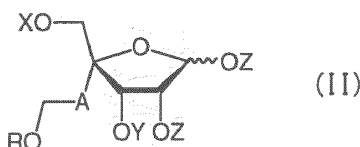
De este modo, los inventores de la presente han realizado estudios diligentes para resolver los problemas mencionados anteriormente y, en consecuencia, han completado la presente invención al descubrir que el uso de un intermedio de producción que tiene un grupo protector específico puede mejorar el rendimiento de la reacción independientemente del tipo de nucleobase.

15 **Solución del problema**

El procedimiento de producción de la presente invención es un procedimiento de producción para producir un compuesto representado por la fórmula general (III)

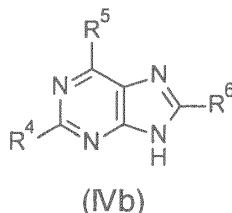


20 o una de sus sales, que comprende la reacción de un compuesto trimetilsililado con un compuesto representado por la fórmula general (II):



o una de sus sales, en presencia de un catalizador de ácido de Lewis, para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III) o una de sus sales, en el que:

25 • dicho compuesto trimetilsililado es un compuesto obtenido por la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (IVb):



con un agente de trimetilsililación;

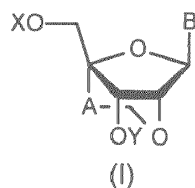
30 • R⁴, R⁵, y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo amino sustituido por grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un átomo de halógeno;

• en el que X e Y son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo protector para el grupo hidroxilo;

- en el que Z representa un grupo protector para el grupo hidroxilo, que es un grupo acilo alifático; un grupo acilo aromático; un grupo tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano; un grupo tetrahidrofurano o tetrahidrotiofurano; un grupo alcoximetilo inferior; un grupo alcoximetilo inferior alcoxilado inferior; un grupo alcoximetilo halógeno inferior; un grupo etilo alcoxilado inferior; un grupo etilo halogenado; un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo; un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por un alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o un grupo ciano; un grupo alcoxycarbonilo inferior; un grupo alcoxycarbonilo inferior sustituido por halógeno; un grupo alquenoiloxycarbonilo; o un grupo aralquiloiloxycarbonilo con el anillo arilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 de alcoxi inferior o grupos nitro;
- A es un grupo metileno;
- R representa un grupo protector de sililo; y
- B representa un grupo purina-9-ilo o un grupo purina-9-ilo sustituido que tiene sustituyentes seleccionados del grupo α , en el que el grupo α es un grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo amino sustituido por grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un átomo de halógeno.

El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general anterior (III) o una sal de sus sales.

Asimismo, el procedimiento de producción de la presente invención es un procedimiento de producción para producir un compuesto representado por la fórmula general (I)



o una de sus sales, en el que X, Y, A y B son lo definido anteriormente, y en el que el procedimiento de producción comprende la etapa de producir un compuesto representado por la fórmula general (III) o una de sus sales, en el que dicha etapa comprende el procedimiento de producción definido anteriormente.

En la presente invención, A es un grupo metileno.

En la presente invención, el "grupo protector para el grupo hidroxilo" representado por X o Y y el grupo protector en el "grupo hidroxilo protegido" incluido en el grupo α se refieren a los grupos protectores que son escindibles por un procedimiento químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis o por un procedimiento biológico tal como hidrólisis en el cuerpo humano. Los ejemplos de tales grupos protectores pueden incluir: "grupos acilo alifáticos", tal como los grupos alquilcarbonilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanilo, pivalilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo y heneicosanoilo), grupos alquilcarbonilo carboxilados (por ej., succinoilo, glutaroilo y adipoilo), grupos alquilcarbonilo de halógeno inferior (por ejemplo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo), grupos alquilcarbonilo inferior de alcoxi inferior (por ejemplo, metoxiacetilo), y grupos alquilcarbonilo insaturados (por ejemplo, (E)-2-metilo-2-butenilo); "grupos acilo aromáticos" tal como los grupos arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo, α -naftoilo, y β -naftoilo), grupos halógenoarilcarbonilo (por ejemplo, 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo), grupos arilcarbonilo con alquilado inferior (por ejemplo, 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluilo), grupos arilcarbonilo con alcoxilado inferior (por ejemplo, 4-anisol), grupos arilcarbonilo carboxilados (por ejemplo, 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo y 4-carboxibenzoilo), grupos arilcarbonilo nitrados (por ejemplo, 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo), grupos arilcarbonilo con alcoxilcarbonilado inferior (por ejemplo, 2-(metoxycarbonilo)benzoilo) y grupos arilcarbonilo arilados (por ejemplo, 4-fenilbenzoilo); "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" tal como tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofurano o tetrahidrotiofurano", tal como tetrahidrofurano-2-ilo y tetrahidrotiofurano-2-ilo; "grupos alcoximetilo inferior", tal como metoximetilo, 1,1-dimetilo-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo; "grupos alcoximetilo inferior con alcoxilado inferior" tal como 2-metoxietoximetilo; "alcoximetilo de halógeno inferior" tal como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo con alcoxilado inferior" tal como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; "grupos etilo halogenados" tal como 2,2,2-tricloroetilo; un "grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo" tal como bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo; un "grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno,

o un grupo ciano" tal como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenilmetilo, 4,4'-dimetoxitriphenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; "grupos alcoxicarbonilo inferior" tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; "grupos alcoxicarbonilo inferior sustituidos por halógeno" tal como 2,2,2-triclorotoxicarbonilo; "grupos alquiloxicarbonilo" tal como viniloxicarbonilo y ariloxicarbonilo; y "grupos aralquiloxicarbonilo con el anillo arilo sustituido opcionalmente por 1 o 2 de alcoxi inferior o grupos nitro" tal como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo. El "grupo protector para el grupo hidroxilo" representado por X o Y es preferentemente un "grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo" o un "grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano", más preferentemente un bencilo, β -naftilmetilo, p-metoxibencilo, dimetoxitrilo o monometoxitrilo. El "grupo protector para el grupo hidroxilo" representado por Z es preferentemente un grupo acilo alifático que tiene 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo acetilo, propionilo, o butirilo), más preferentemente un grupo acetilo. El "grupo hidroxilo protegido" incluido en el grupo α es preferentemente un "grupo etilo sustituido por un grupo arilo nitrado" o un "grupo arilado aminocarbonilo", más preferentemente un grupo 1-(4-nitrofenilo)etilo o un grupo difenilaminocarbonilo.

En la presente invención, el "grupo protector del sililo" representado por R puede ser un "grupo protector del sililo" tal como un grupo tri-alquilsililo inferior (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metilo-di-t-butilsililo o triisopropilsililo); o un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior o diarilo monoalquilsililo inferior (por ejemplo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo, t-butildifenilsililo o fenildiisopropilsililo). El grupo protector del sililo es preferentemente un monoarilo di-alquilsililo inferior o grupo diarilo mono-alquilsililo inferior, más preferentemente un grupo t-butildifenilsililo.

En la presente invención, los ejemplos del "grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" incluido en el grupo α pueden incluir grupos de metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi y t-butoxi. El grupo alcoxi es preferentemente un grupo metoxi o etoxi.

En la presente invención, los ejemplos del grupo protector del "grupo mercapto protegido" incluidos en el grupo α pueden incluir los anteriormente enumerados como el grupo protector para el grupo hidroxilo, así como los "grupos formadores de disulfuro" tal como grupos alquílicos (por ejemplo, metiltio, etiltio y t-butiltio) y grupos ariltio (por ejemplo, benciltio). El grupo protector es preferentemente un "grupo acilo alifático" o un "grupo acilo aromático", más preferentemente un grupo benzilo.

En la presente invención, los ejemplos del "grupo alquiltio que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" incluidos en el grupo α pueden incluir los grupos metiltio, etilo, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio y t-butiltio. El grupo alquiltio es preferentemente un grupo metiltio o etilo.

En la presente invención, los ejemplos del grupo protector en el "grupo amino protegido" incluido en el grupo α pueden incluir: "grupos acil alifáticos" tal como grupos alquilcarbonilo (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanilo, pivalilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, noadecanoilo, eicosanoilo y heneicosanoilo), grupos alquilcarbonilo carboxilados (por ej., succinilo, glutarilo y adipilo), grupos alquilcarbonilo de halógeno inferior (por ejemplo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo), grupos alquilcarbonilo de alcoxi inferior (por ejemplo, metoxiacetilo), grupos alquilcarbonilo de ariloxi inferior (por ejemplo, un grupo fenoxiacetilo), grupos alquilcarbonilo de ariloxi inferior (por ejemplo, un grupo 4-(t-butilo)fenoxiacetilo), y grupos de alquilcarbonilo insaturado (por ejemplo, (E)-2-metilo-2-butenilo); "grupos acilo aromáticos" tal como grupo arilcarbonilo (por ejemplo, benzilo, α -naftoilo, y β -naftoilo), grupos halógenoarilcarbonilo (por ejemplo, 2-bromobenzilo y 4-clorobenzilo), grupos arilcarbonilo inferiormente alquilados (por ejemplo, 2,4,6-trimetilbenzilo y 4-tolilo), grupos arilcarbonilo con alcoxlado inferior (por ejemplo, 4-anisoilo), grupos arilcarbonilo carboxilados (por ejemplo, 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo y 4-carboxibenzoilo), grupos arilcarbonilo nitrados (por ejemplo, 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo), grupos arilcarbonilo con alcoxicarbonilado inferior (por ejemplo, 2-(metoxicarbonilo)benzoilo) y grupos arilcarbonilo arilados (por ejemplo, 4-fenilbenzoilo); "grupos alcoxicarbonilo inferior" tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, e isobutoxicarbonilo; "grupos alcoxicarbonilo inferior sustituidos por halógeno o un grupo tri-alquilsililo inferior" tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsiletoxicarbonilo; "grupos alquenoiloxicarbonilo" tal como viniloxicarbonilo y ariloxicarbonilo; y "grupos aralquiloxicarbonilo con el anillo arilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos de alcoxi inferior o grupos nitro" tal como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo. El grupo protector es preferentemente un "grupo acilo alifático" o un "grupo acilo aromático", más preferentemente un grupo isobutirilo o benzilo, más preferentemente un grupo isobutirilo.

En la presente invención, los ejemplos del "grupo amino sustituido por grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono" incluidos en el grupo α pueden incluir grupos metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, s-butilamino, t-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(s-butilo)amino y di(t-butilo)amino. El grupo amino sustituido por grupos alquilo es preferentemente un grupo metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino o diisopropilamino.

En la presente invención, los ejemplos del "grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" incluidos en el grupo α pueden incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo y t-butilo. El grupo alquilo es preferentemente un grupo metilo o etilo.

5 En la presente invención, el "átomo de halógeno" incluido en el grupo α se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

10 En la presente invención, el "grupo purina-9-ilo" o el "grupo purina-9-ilo sustituido" representado por B es preferentemente un 6-aminopurina-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2,6-diaminopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino y el grupo hidroxilo protegidos, un grupo 6-amino-2-metoxipurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurina-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurina-9-ilo, o un grupo 6-mercaptapurina-9-ilo, más preferentemente un grupo 6-benzoilaminopurina-9-ilo, un grupo adeninilo, un grupo 2-isobutirilamino-6-hidroxipurina-9-ilo, o un grupo guaninilo.

20 En la presente invención, la "una de sus sales" se refiere a una sal de compuesto (II) o (III), porque estos compuestos pueden formar sales. Tales sales pueden ser preferentemente sales metálicas tal como sales metálicas alcalinas (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y sal de litio), sales metálicas térreo-alcalinas (por ejemplo, sal de calcio y sal de magnesio), sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto; sales de aminas tal como sales inorgánicas (por ejemplo, sal de amonio) y sales orgánicas (por ejemplo, sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de fenilglicina alquil éster, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilo-fenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, y sal de tris(hidroximetilo)aminometano); sales de ácido inorgánico tal como hidrohalegenuros (por ej., fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, y yodhidrato), nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sales de ácido orgánico tal como alcanosulfonatos inferiores (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato), arilsulfonatos (por ejemplo bencenosulfonato y p-toluenosulfonato), acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

Las realizaciones preferentes del procedimiento de producción de la presente invención son las siguientes:

- (1) El procedimiento de producción, en el que X es un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo, o un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano.
- 35 (2) El procedimiento de producción, en el que X es un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo dimetoxitrilo o un grupo monometoxitrilo.
- (3) El procedimiento de producción, en el que Y es un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo, o un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano.
- 40 (4) El procedimiento de producción, en el que Y es un grupo bencilo, un grupo β -naftilmetilo o un grupo p-metoxibencilo.
- (5) El procedimiento de producción, en el que Z es un grupo acilo alifático que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.
- (6) El procedimiento de producción, en el que Z es un grupo acetilo.
- 45 (7) El procedimiento de producción, en el que B es un grupo 6-aminopurina-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2,6-diaminopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino y el grupo hidroxilo protegidos, un grupo 6-amino-2-metoxipurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurina-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurina-9-ilo, o un grupo 6-mercaptapurina-9-ilo.
- 50 (8) El procedimiento de producción, en el que B es un grupo 6-benzoilaminopurina-9-ilo, un grupo adeninilo, un grupo 2-isobutirilamino-6-hidroxipurina-9-ilo, o un grupo guaninilo.

(9) El procedimiento de producción, en el que R es un grupo tri-alquilsililo inferior, un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior, o un grupo diarilo mono-alquilsililo inferior.

(10) El procedimiento de producción, en el que R es un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior o un grupo diarilo mono-alquilsililo inferior.

5 (11) El procedimiento de producción, en el que R es un grupo t-butildifenilsililo.

El mayor número entre o entremedio de (1) y (2), (3) y (4), (5) y (6), (7) y (8), (9) a (11) mencionados anteriormente representa una realización más preferente del procedimiento de producción. El procedimiento de producción de la presente invención es también preferentemente un procedimiento de producción, en el que X es seleccionado arbitrariamente de (1) y (2); Y es seleccionado arbitrariamente de (3) y (4); Z es seleccionado arbitrariamente de (5) y (6); B es seleccionado arbitrariamente de (7) y (8); o R es seleccionado arbitrariamente de (9) y (11); o estas formas son combinadas arbitrariamente.

10

Las realizaciones preferentes del compuesto (III) de la presente invención son las siguientes:

15

(1) El compuesto o una de sus sales, en el que X es un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo, o un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano.

(2) El compuesto o una de sus sales, en el que X es un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo dimetoxitrilo o un grupo monometoxitrilo.

20

(3) El compuesto o una de sus sales, en el que Y es un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo, o un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano.

(4) El compuesto o una de sus sales, en el que Y es un grupo bencilo, un grupo β -naftilmetilo o un grupo p-metoxibencilo.

(5) El compuesto o una de sus sales, en el que Z es un grupo acilo alifático que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

(6) El compuesto o una de sus sales, en el que Z es un grupo acetilo.

25

(7) El compuesto o una de sus sales, en el que B es un grupo 6-aminopurina-9-ilo (es decir, adeninilo), un grupo 6-aminopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2,6-diaminopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo (es decir, guaninilo), un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino y el grupo hidroxil protegidos, un grupo 6-amino-2-metoxipurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurina-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurina-9-ilo, o un grupo 6-mercaptopurina-9-ilo.

30

(8) El compuesto o una de sus sales, en el que B es un grupo 6-benzoilaminopurina-9-ilo, un grupo adeninilo, un grupo 2-isobutirilamino-6-hidroxipurina-9-ilo, o un grupo guaninilo.

35

(9) El compuesto o una de sus sales, en el que R es un grupo tri-alquilsililo inferior, un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior, o un grupo diarilo mono-alquilsililo inferior.

(10) El compuesto o una de sus sales, en el que R es un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior o un grupo diarilo mono-alquilsililo inferior.

40

(11) El compuesto o una de sus sales, en el que R es un grupo t-butildifenilsililo.

El mayor número entre o entremedio de (1) y (2), (3) y (4), (5) y (6), (7) y (8), o (9) a (11) mencionados anteriormente representa una realización más preferente del compuesto. El intermedio de producción de la presente invención es también preferentemente un compuesto o una de sus sales, en el que X es seleccionado arbitrariamente de (1) y (2); Y es seleccionado arbitrariamente de (3) y (4); Z es seleccionado arbitrariamente de (5) y (6); B es seleccionado arbitrariamente de (7) y (8); o R es seleccionado arbitrariamente de (9) a (11); o estas formas son combinadas arbitrariamente, en particular preferentemente 2'-O-acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-6-N-benzoiladenosina, 2'-O-acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-2-N-isobutirilguanosina, o una de sus sales, preferentemente 2'-O-acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-2-N-isobutirilguanosina o una de sus sales.

45

50 El compuesto (IVb) es purina, o purina opcionalmente sustituida que tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en grupos hidroxil, grupos hidroxil protegidos, grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos mercapto, grupos mercapto protegidos, grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos amino, grupos

amino protegidos, grupos amino sustituidos por grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, y átomos de halógeno y es preferentemente un compuesto o una de sus sales seleccionado del siguiente grupo:

Grupo compuesto

- 5 Adenina con el grupo amino protegido, guanina con el grupo amino protegido, y sus sales, preferentemente adenina con el grupo amino protegido con un "grupo acilo alifático" o un "grupo acilo aromático", guanina con el grupo amino protegido con un "grupo acilo alifático" o un "grupo acilo aromático", y sus sales, más preferentemente N6-benzoiladenina, N6-acetiladenina, N6-fenoxiacetiladenina, N6-(t-butilo)fenoxiacetiladenina, N2-isobutirilguanina, N2-acetilguanina, N2-fenoxiacetilguanina, N2-(t-butilo)fenoxiacetilguanina, y sus sales, aún más preferentemente N6-benzoiladenina, N2-isobutirilguanina, y sus sales.

10 El compuesto trimetilsililado de acuerdo con la presente invención se refiere a un compuesto que es producido mediante la reacción del compuesto (IVb) con un agente trimetilsililador que resulta en la unión de un grupo trimetilsililo en lugar de un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino, un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo en el compuesto (IVb). El compuesto trimetilsililado es relativamente inestable y, por lo tanto, es usado en la reacción posterior sin ser aislado. El compuesto trimetilsililado es preferentemente un compuesto en el que un grupo trimetilsililo está unido en lugar de un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino, un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo, en una adenina en la que el grupo amino está protegido con un "grupo acilo alifático" o un "grupo acilo aromático" o una guanina en la que el grupo amino está protegido con un "grupo acilo alifático" o un "grupo acilo aromático", o una de sus sales, más preferentemente un compuesto en el que un grupo trimetilsililo está unido en lugar de un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino, un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo, en una N6-benzoiladenina, N6-acetiladenina, N6-fenoxiacetiladenina, N6-(t-butilo)fenoxiacetiladenina, N2-isobutirilguanina, N2-acetilguanina, N2-fenoxiacetilguanina, o N2-(t-butilo)fenoxiacetilguanina, o una sal de sus sales, particularmente preferentemente un compuesto en el que un grupo trimetilsililo está unido en lugar de un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino, un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico y/o un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo, en una N6-benzoiladenina o N2-isobutirilguanina, o una sal de sus sales.

- 30 El compuesto trimetilsililado es, por ejemplo, N6-benzoilo-N6,N9-bis(trimetilsililo)adenina u O6,N2,N9-tris(trimetilsililo)-N2-isobutirilguanina.

El compuesto (III), el compuesto (IVb), o el compuesto trimetilsililado del compuesto (IVb) de acuerdo con la presente invención pueden tener tautomería. Cualquier estructura tautomérica de la siguiente subestructura en estos compuestos está incluida en el ámbito de la presente invención:

35 [Fórmula 11]



en la que R7 representa un hidrógeno, un grupo protector para el grupo hidroxilo, un grupo protector para el grupo amino o un grupo trimetilsililo.

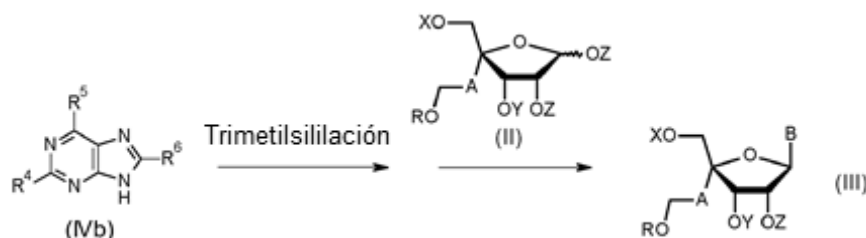
40 Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, un oligonucleótido análogo con una actividad antisentido o antigénica estable y excelente o con una actividad excelente como un reactivo de detección (sonda) para un gen específico o como un cebador para iniciación de la amplificación de un gen específico, y un compuesto intermedio (III) para la producción de un compuesto análogo de nucleósidos (I) que sirve como intermedio para su producción, pueden ser producidos con altos rendimientos independientemente del tipo de nucleobase.

Descripción de realizaciones

El procedimiento de producción de la presente invención es un procedimiento para producir compuesto (III), que comprende la reacción del compuesto (IVb) con un agente trimetilsililado, y luego la reacción del compuesto trimetilsililado obtenido con el compuesto (II).

[Fórmula 12]



en la que R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, Z, A, R, y B son lo definido anteriormente.

(1) Etapa de producción de compuesto (II)

- 5 El compuesto (II), que es un material de partida en esta etapa, puede ser producido mediante la reacción del compuesto (3) del procedimiento A descrito en la Patente Japonesa expuesta al público Núm. 2000-297097 con un agente protector del sililo en presencia de un catalizador de base en un disolvente inerte.

El agente protector del sililo usado es un cloruro de tri-alquilsililo inferior tal como cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de isopropildimetilsililo, cloruro de t-butildimetilsililo, cloruro de metildiisopropilsililo, cloruro de metilo-
10 di-t-butilsililo o cloruro de triisopropilsililo; o un cloruro de monoarilo di-alquilsililo inferior o diarilo mono-alquilsililo inferior, tal como cloruro de difenilmetilsililo, cloruro de difenilbutilsililo, cloruro de difenilisopropilsililo, cloruro de t-butildifenilsililo o cloruro de fenildiisopropilsililo.

Los ejemplos del disolvente usado pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; nitrilos tal como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilo-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y hexametilfosfortriamida; y sulfuro de carbono. El disolvente es preferentemente N,N-dimetilformamida.

Los ejemplos del catalizador base usado incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, DBU, e imidazol. El catalizador base es preferentemente imidazol.

- 20 La temperatura de reacción difiere dependiendo del compuesto de partida, el disolvente y el catalizador base usados y normalmente es de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo del compuesto de partida, el disolvente y el catalizador base usados, y la temperatura de reacción, y normalmente es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

- 25 Una vez terminada la reacción, el compuesto (II) de interés de esta reacción es obtenido, por ejemplo, mediante: la concentración de la mezcla de la reacción; la adición de agua y de un disolvente orgánico inmiscible tal como acetato de etilo al residuo; tras el lavado con agua, la separación de la capa orgánica que contiene el compuesto de interés; el secado de la capa orgánica sobre el sulfato de magnesio anhidro o similar; y luego la destilación del disolvente.

El compuesto obtenido puede ser purificado en forma adicional, si es necesario, mediante un procedimiento de rutina, por ejemplo, recristalización o cromatografía en columna de gel de sílice.

2) Etapa de producción de compuesto trimetilsililado

El compuesto trimetilsililado usado en esta etapa puede ser producido mediante la reacción del compuesto (IVb) con un agente trimetilsililador.

- El agente trimetilsililante usado puede ser cloruro de trimetilsililo, N,O-bis(trimetilsililo)acetamida (BSA), N,O-bis(trimetilsililo)trifluoroacetamida, N-metilo-N-(trimetilsililo)trifluoroacetamida, 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS), o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y es preferentemente cloruro de trimetilsililo o N,O-bis(trimetilsililo)acetamida (BSA).

El agente trimetilsililante puede ser usado en 1 a 100 equivalentes, preferentemente 2 a 50 equivalentes, en particular preferentemente 5 a 30 equivalentes, con respecto a un sitio de reacción de 1 a 4 átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno del grupo N-H o a un átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo del compuesto (IVb).

- 40 Los ejemplos del disolvente usado pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; nitrilos tal como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilo-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y hexametilfosfortriamida;

1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS); y sulfuro de carbono. El disolvente es preferentemente tolueno, acetonitrilo, o HMDS.

En esta etapa, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, DBU, o imidazol puede ser usada como catalizador base de acuerdo con la necesidad. El catalizador base es preferentemente trietilamina.

- 5 La temperatura de reacción difiere dependiendo del compuesto de partida, el disolvente y el catalizador base usados y normalmente es de 0°C a 180°C, preferentemente de 20°C a 120°C.

Una vez terminada la reacción, el compuesto de interés de esta reacción es usado en la etapa siguiente sin ser aislado, por ejemplo, después de la concentración de la mezcla de la reacción y el secado del residuo a presión reducida.

(3) Etapa de producción de compuesto (III)

- 10 Esta etapa implica hacer reaccionar el dicho compuesto trimetilsililado con el dicho compuesto (II) en presencia de un catalizador ácido en un disolvente inerte para producir el compuesto (III).

Los ejemplos del disolvente usado pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; nitrilos tal como acetonitrilo y isobutironitrilo; amidas tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilo-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y hexametilfosfortriamida; y sulfuro de carbono. El disolvente es preferentemente un hidrocarburo aromático o un nitrilo, más preferentemente tolueno o acetonitrilo.

- 15 Los ejemplos del catalizador ácido usado incluyen catalizadores ácidos de Lewis, tal como cloruro de aluminio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, trifluoroboro y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. El catalizador de ácido es preferentemente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

La temperatura de reacción difiere dependiendo del compuesto de partida, el disolvente y el catalizador ácido usados y normalmente es de 0°C a 150°C, preferentemente de 70°C a 120°C.

El tiempo de reacción difiere dependiendo del compuesto de partida, el disolvente y el catalizador ácido usados, y la temperatura de reacción, y normalmente es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 8 horas.

- 25 Una vez terminada la reacción, el compuesto (III) de interés de esta reacción es obtenido, por ejemplo, mediante: la concentración de la mezcla de la reacción; la adición de agua y de un disolvente orgánico inmiscible tal como acetato de etilo al residuo; tras el lavado con agua, la separación de la capa orgánica que contiene el compuesto de interés; el secado de la capa orgánica sobre el sulfato de magnesio anhidro o similar; y luego la destilación del disolvente.

- 30 El compuesto obtenido puede ser purificado en forma adicional, si es necesario, mediante un procedimiento de rutina, por ejemplo, recristalización o cromatografía en columna de gel de sílice.

En esta etapa de producción del compuesto (III), el compuesto trimetilsililado puede también ser formado en un sistema de reacción que contiene un compuesto (IVb) y un agente trimetilsililador y luego por la reacción con el compuesto (II) en un recipiente sin ser aislado.

- 35 El agente trimetilsililante usado en la reacción de un recipiente es, por ejemplo, N,O-bis(trimetilsililo)acetamida (BSA) o 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) y es preferentemente N,O-bis(trimetilsililo)acetamida.

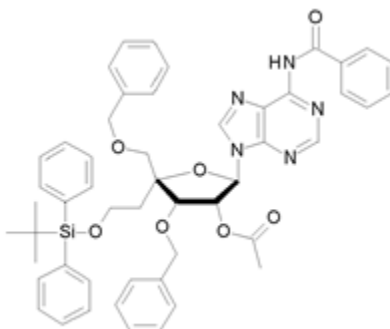
Ejemplos

En lo sucesivo en la presente memoria, la presente invención será descrita más específicamente con referencia a los ejemplos y a los ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

- 40 2'-O-Acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-6-N-benzoiladenosina

[Fórmula 13]

(1) 3,5-di-O-Bencilo-4-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritropentofuranosa

5 3,5-di-O-Bencilo-4-(2-hidroxietilo)-1,2-O-isopropilideno- α -D-eritropentofuranosa (18,3 g, 44,2 mmol) es disuelto en dimetilformamida seca (DMF, 55 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, es añadido imidazol (15,7 g, 218 mmol) a esta solución, y la mezcla es enfriada a 0°C. Es añadido t-butildifenilclorosilano (23,0 ml, 88,4 mmol) y la mezcla es agitada durante 15 minutos. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción es diluida con éter (aprox. 3 ml). Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (aprox. 50 ml) es añadida a la misma, y la mezcla es concentrada bajo presión reducida. Son destilados éter y DMF. Es añadida agua (aprox. 10 ml) al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo (30 ml \times 3). La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (28,8 g).

(2) 3,5-di-O-Bencilo-4-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-1,2-di-O-acetilo- α -D-eritropentofuranosa

15 El compuesto (que contiene una cantidad correspondiente a 28,8 g, 44,2 mmol) obtenido en la etapa (1) es disuelto en ácido acético (150 ml), y esta solución es enfriada a 0°C. Son añadidos a la misma anhídrido acético (82,2 ml, 871 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (aprox. 10 μ L), y la mezcla es agitada durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción es colocada en agua helada (50 ml), y la mezcla es agitada durante 1 hora. Es añadida una solución salina saturada (aprox. 50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml \times 3). La capa orgánica es lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada en este orden, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener el compuesto del título (mezcla de las formas α y β , 26,0 g, rendimiento: 84% (2 etapas)). A continuación son mostrados los datos de RMN de la forma α obtenida mediante la purificación adicional de una porción del compuesto obtenido.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1,02 (9H, s), 1,84 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,95-2,18 (2H, m), 3,40 (1H, d), 3,50 (1H, d), 3,80-3,93 (2H, m), 4,35-4,60 (5H, m), 5,29 (1H, d), 6,03 (1H, s), 7,20-7,40 (16H, m), 7,60-7,70 (4H, m).

(3) 2'-O-Acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-6-N-benzoiladenosina

30 Son añadidos HMDS (20 ml) y cloruro de trimetilsililo (4 ml) a N6-benzoiladenina (268 mg, 1,12 mmol), y la mezcla es calentada a reflujo durante la noche, es concentrada a presión reducida, y secada para obtener N6-benzoiladenina trimetilsililada.

35 El compuesto (521 mg, 0,748 mmol) obtenido en la etapa (2) es disuelto en tolueno seco (10 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, son añadidos a esta solución la N6-benzoiladenina trimetilsililada y trifluorometanosulfonato de trimetilsilo anteriormente mencionados (TMSOTf, 166 μ L, 0,901 mmol), y la mezcla es agitada. Después de 5 minutos, el consumo del material inicial es confirmado mediante cromatografía en capa fina (TLC), seguido por calentamiento a reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, es añadida a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (aprox. 2 ml), y la mezcla es filtrada a través de celite. El filtrado es sometido a extracción con diclorometano (aprox. 10 ml). La capa orgánica es lavada con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina saturada en este orden, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (482 mg, rendimiento: 74%).

45 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (9H, s), 1,88-1,97 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,15-2,25 (1H, s), 3,44 (1H, d), 3,75-3,90 (3H, m), 4,37-4,61 (5H, m), 5,86 (1H, t), 6,26 (1H, d), 7,20-7,65 (23H, m), 8,03 (2H, d), 8,31 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,04 (1H, s).

Ejemplo 2

3',5'-di-O-Bencilo-2'-O-4'-C-etileno-6-N-benzoiladenosina

(1) 2'-O-Acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-hidroxi-etilo)-6-N-benzoiladenosina

5 El compuesto (475 mg, 0,542 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(3) es disuelto en tetrahidrofurano seco (THF, 5 ml). Es añadida a esta solución una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 mol/L, 705 μ L, 0,705 mmol) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 50/1) para obtener el compuesto del título (269 mg, rendimiento: 78%).
 10 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,88-1,95 (1H, m), 2,08(3H, s), 2,20-2,30 (2H, m), 3,47 (1H, d), 3,74 (1H, d), 3,76-3,85 (2H, m), 4,42-4,68 (5H, m), 5,97 (1H, t), 6,35 (1H, d), 7,24-7,65 (13H, m), 8,03 (2H, d), 8,26 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,06 (1H, s).

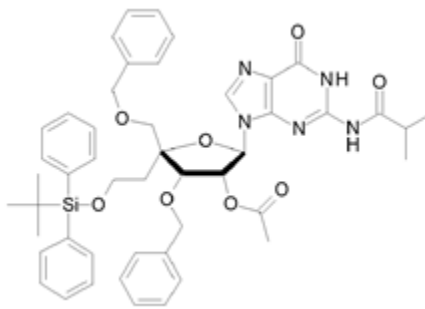
(2) 3',5'-di-O-Bencilo-2'-O-4'-C-etileno-6-N-benzoiladenosina

15 Bajo una corriente de nitrógeno, el compuesto (102 mg, 0,106 mmol) obtenido en la etapa (1) es disuelto en diclorometano seco (2 ml), piridina (100 μ L) y cloruro de metansulfonilo (36 μ L, 0,465 mmol) son añadidos a esta solución, y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego es añadida agua (aprox. 1 ml), seguido por extracción con diclorometano (5 ml). La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es disuelto en un disolvente mixto de piridina (3 ml) y metanol (2 ml). Esta solución es enfriada a 0°C. Es añadida una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 mol/L (5 ml) y la mezcla es agitada durante 10 minutos. Una vez terminada la reacción, la solución de
 20 reacción es sometida a extracción con diclorometano (5 ml \times 3). La capa orgánica es lavada con un tampón de fosfato (pH 6,86, 0,025 M) y una solución salina saturada en este orden, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y es concentrada a presión reducida. El residuo obtenido es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título (84,3 mg, rendimiento: 91%). Este compuesto es completamente consistente con el compuesto descrito en el Ejemplo 10 de la Patente
 25 Japonesa expuesta al público Núm. 2000-297097 en análisis por ¹H-RMN.

Ejemplo 3

2'-O-Acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-2-N-isobutirilguanina

[Fórmula 14]



30 Son añadidos HMDS (500 ml) y cloruro de trimetilsililo (125 ml) a N2-isobutirilguanina (7,14 g, 32,3 mmol), y la mezcla es calentada a reflujo durante la noche, es concentrada a presión reducida y secada para obtener N2-isobutirilguanina trimetilsililada.

35 El compuesto (15,0 g, 21,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(2) es disuelto en tolueno seco (200 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, son añadidos a esta solución la N2-isobutirilguanina trimetilsililada y TMSOTf mencionados anteriormente (4,80 ml, 26,1 mmol), y la mezcla es agitada. Después de 5 minutos, el consumo del material de partida es confirmado por TLC, seguido por calentamiento a reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, es añadida a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (aprox. 50 ml), y la mezcla es filtrada a través de celite. El filtrado es sometido a extracción con diclorometano (aprox. 300 ml). La capa orgánica es lavada
 40 con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina saturada en este orden, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 100/1,5) para obtener el compuesto del título (16,0 g, rendimiento: 86%; que es una mezcla que contiene un isómero glicosilado en la posición 7 de la guanina).

45

Ejemplo 4

2'-O-Aceto-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-2-N-isobutirilguanina

5 El compuesto (6,18 g, 8,87 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(2) es disuelto en tolueno seco (120 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, son añadidos a esta solución N2-isobutirilguanina (2,83 g, 13,3 mmol) y N,O-bis(trimetilsililo)acetamida (BSA, 9,60 ml, 38,8 mmol), y la mezcla es calentada a reflujo durante 1 hora. Posteriormente, es añadido TMSOTf (3,40 ml, 18,5 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla es calentada en forma adicional a reflujo durante 45 minutos. Una vez terminada la reacción, el compuesto del título (6,44 g, rendimiento: 85%; que es una mezcla que contiene un isómero glicosilado en la posición 7 de la guanina) es obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

10 3',5'-di-O-Bencilo-2'-O-4'-C-etileno-2-N-isobutirilguanina

(1) 2'-O-Aceto-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-hidroxietilo)-2-N-isobutirilguanina

15 El compuesto (16,0 g, 18,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 3 es disuelto en THF (160 ml). Es añadida a esta solución una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 mol/L, 25 ml, 25,0 mmol) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (9,97 g, rendimiento: 75%; que es una mezcla que contiene un isómero glicosilado en la posición 7 de la guanina).

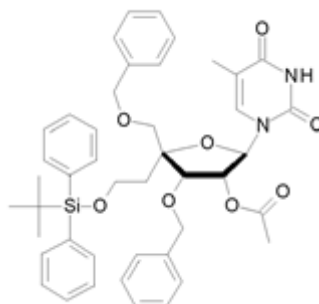
(2) 3',5'-di-O-Bencilo-2'-O-4'-C-etileno-2-N-isobutirilguanina

20 El compuesto (3,00 g, 4,84 mmol) obtenido en la etapa (1) es disuelto en diclorometano seco (25 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, son añadidos a esta solución piridina (4 ml) y cloruro de metansulfonilo (750 μ L, 9,69 mmol), y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, es añadida agua (aprox. 5 ml), seguido por extracción con diclorometano (aprox. 30 ml). La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es disuelto en un disolvente mixto de piridina (25 ml) y metanol (10 ml), y la solución es enfriada a 0°C. A esta solución es añadida una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 25 ml), y la mezcla es agitada durante 30 minutos. Después, la solución de reacción es sometida a extracción con una solución de diclorometano (aprox. 50 ml \times 3). La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y es concentrada a presión reducida. Después, el residuo es separado completamente y purificado a partir de un isómero glicosilado en la posición 7 de la guanina mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 100/1,5) para obtener el compuesto del título (1,81 g, rendimiento: 43% (4 etapas)). Este compuesto es completamente consistente con el compuesto descrito en el Ejemplo 24 de la Patente Japonesa expuesta al público Núm. 2000-297097 en análisis por ¹H-RMN.

Ejemplo de referencia 1

2'-O-Aceto-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-t-butildifenilsiloxietilo)-5-metiluridina

35 [Fórmula 15]



40 El compuesto (206 mg, 0,336 mmol) obtenido en el Ejemplo 1(2) es disuelto en acetonitrilo seco (4 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, son añadidos a esta solución timina (62,8 mg, 0,498 mmol) y N,O-bis(trimetilsililo)acetamida (BSA, 0,37 ml, 1,5 mmol), y la mezcla es calentada a reflujo durante 1 hora. Posteriormente, es añadido TMSOTf (0,125 ml, 0,678 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla es calentada en forma adicional a reflujo durante 40 minutos. Una vez terminada la reacción, es añadida a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es

purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener el compuesto del título (190 mg, rendimiento: 74%).
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,04 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,74-1,85 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,03-2,08 (1H, m), 3,39 (1H, d, J=10,3Hz), 3,69-3,83 (2H, m), 3,86 (1H, d, J=11Hz), 4,32-4,56 (5H, m), 5,33 (1H, t), 6,06 (1H, d, J=5,1Hz), 7,19-7,61 (20H, m), 7,93 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2

3',5'-di-O-Bencilo-2'-O-4'-C-etileno-5-metiluridina

(1) 2'-O-Acetilo-3',5'-di-O-bencilo-4'-(2-hidroxietilo)-5-metiluridina

El compuesto (185 mg, 0,242 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 es disuelto en THF (2 ml). Es añadida a esta solución una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 mol/L, 0,34 ml, 0,34 mmol) y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la solución de reacción es concentrada a presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/4) para obtener el compuesto del título (121 mg, rendimiento: 95%).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,49 (3H, s), 1,73-1,80 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,11-2,17 (1H, m), 3,24-3,28 (1H, m), 3,41 (1H, d, J=10,3Hz), 3,72-3,75 (2H, m), 3,77 (1H, d, J=10,3Hz), 4,34-4,62 (5H, m), 5,39 (1H, t), 6,16 (1H, d, J=5,1Hz), 7,20-7,41 (11H, m).

(2) 3',5'-di-O-Bencilo-2'-O-4'-C-etileno-5-metiluridina

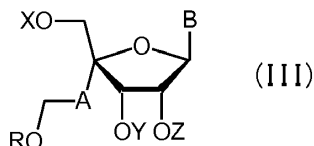
El compuesto (55,4 mg, 0,106 mmol) obtenido en la etapa (1) es disuelto en diclorometano seco (1 ml). Bajo una corriente de nitrógeno, son añadidos a esta solución piridina (0,1 ml) y cloruro de metansulfonilo (16,5 μL, 0,213 mmol), y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, es añadida agua, seguido por extracción con diclorometano. La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y luego es concentrada a presión reducida. El residuo es disuelto en un disolvente mixto de piridina (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), y la solución es enfriada a 0°C. A esta solución es añadida una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml), y la mezcla es agitada durante 5 minutos. Luego, la solución de reacción es sometida a extracción con diclorometano. La capa orgánica es lavada con solución salina saturada, es secada sobre sulfato de magnesio anhidro y es concentrada a presión reducida. Luego, el residuo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: diclorometano/metanol = 100/1,5 → 100/2) para obtener el compuesto del título (40,1 mg, rendimiento: 82%). Este compuesto es completamente consistente con el compuesto descrito en el Ejemplo 6 de la Patente Japonesa expuesta al público Núm. 2000-297097 en análisis por ¹H-RMN.

Aplicabilidad industrial

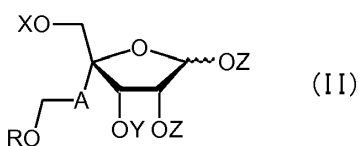
De acuerdo con la presente invención, un oligonucleótido análogo que tiene una actividad antisentido o antigénica estable y excelente o que tiene una actividad excelente como un reactivo de detección (sonda) para un gen específico o como un cebador para iniciación de la amplificación de un gen específico, y un compuesto intermedio (III) para la producción de un compuesto análogo de nucleósidos (Ia) o (I) que sirve como intermedio para su producción, pueden ser producidos con altos rendimientos independientemente del tipo de nucleobase.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción para producir un compuesto representado por la fórmula general (III)

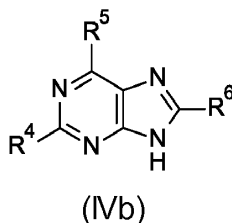


5 o una de sus sales, que comprende la reacción de un compuesto trimetilsililado con un compuesto representado por la fórmula general (II):



o una de sus sales, en presencia de un catalizador de ácido Lewis, para obtener el compuesto representado por la fórmula general (III) o una de sus sales, en el que:

10 - dicho compuesto trimetilsililado es un compuesto obtenido por la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (IVb):



con un agente de trimetilsililación;

15 - R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo amino sustituido por grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un átomo de halógeno;

- en el que X e Y son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo protector para el grupo hidroxilo;

20 - en el que Z representa un grupo protector para el grupo hidroxilo, que es un grupo acilo alifático; un grupo acilo aromático; un grupo tetrahidropirano o tetrahidropirano; un grupo tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo; un grupo alcóximetilo inferior; un grupo alcóximetilo inferior alcóxilado inferior; un grupo alcóximetilo halógeno inferior; un grupo etilo alcóxilado inferior; un grupo etilo halogenado; un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo; un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por un alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o un grupo ciano; un grupo alcóxicarbonilo inferior; un grupo alcóxicarbonilo inferior sustituido por halógeno; un grupo alquenoiloxycarbonilo; o un grupo aralquiloiloxycarbonilo con el anillo arilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 de alcoxi inferior o grupos nitro;

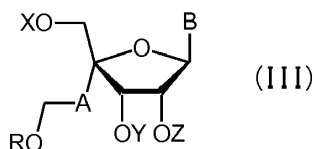
25 - A es un grupo metileno;

- R representa un grupo protector de sililo; y

30 - B representa un grupo purina-9-ilo o un grupo purina-9-ilo sustituido que tiene sustituyentes seleccionados del grupo α, en el que el grupo α es un grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo protegido, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo mercapto, un grupo mercapto protegido, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo amino protegido, un grupo amino sustituido por grupos alquilo que tienen 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un átomo de halógeno.

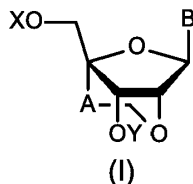
35 2. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo, o un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano.

3. El procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo dimetoxitrilo o un grupo monometoxitrilo.
4. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo, o un grupo metilo sustituido por 1 a 3 grupos arilo con el anillo arilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, o un grupo ciano.
5. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es un grupo bencilo, un grupo β-naftilmetilo o un grupo p-metoxibencilo.
6. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es un grupo acilo alifático que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.
7. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es un grupo acetilo.
8. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que B es un grupo 6-aminopurina-9-ilo, un grupo 6-aminopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2,6-diaminopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-cloropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-fluoropurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-bromopurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino protegido, un grupo 2-amino-6-hidroxipurina-9-ilo con el grupo amino y el grupo hidroxil protegidos, un grupo 6-amino-2-metoxipurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-cloropurina-9-ilo, un grupo 6-amino-2-fluoropurina-9-ilo, un grupo 2,6-dimetoxipurina-9-ilo, un grupo 2,6-dicloropurina-9-ilo, o un grupo 6-mercaptopurina-9-ilo.
9. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que B es un grupo 6-benzoilaminopurina-9-ilo, un grupo adeninilo, un grupo 2-isobutirilamino-6-hidroxipurina-9-ilo, o un grupo guaninilo.
10. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es un grupo tri-alquilsililo inferior, un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior, o un grupo diarilo mono-alquilsililo inferior.
11. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es un grupo monoarilo di-alquilsililo inferior o un grupo diarilo mono-alquilsililo inferior.
12. El procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es un grupo t-butildifenilsililo.
13. Un compuesto representado por la fórmula general (III)



o una de sus sales, en el que X, Y, Z, A, R y B son lo definido en la reivindicación 1.

14. Un procedimiento de producción para producir un compuesto representado por la fórmula general (I)



o una de sus sales, en el que X, Y, A y B son lo definido en la reivindicación 1, y en el que el procedimiento de producción comprende la etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (III) o una de sus sales, en el que dicha etapa comprende el procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.